

COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES
ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS

INFERTILITÉ ET ENVIRONNEMENT

5^{ème} Congrès Franco-Vietnamien de
Gynécologie Obstétrique

Hanoï 15-16 mai – Ho Chi Minh 18-19 mai
2017

DOCTEUR GILLES DAUPTAIN

- ▶ Pour un couple dans une génération donnée, la fertilité est la résultante de l'environnement et des conditions de vie, avec des effets qui peuvent être **trans-générationnels**
- ▶ La fertilité d'une génération peut être perturbée par :
 - ✓ des facteurs **toxiques** agissant pendant la **vie intra-utérine** (polluants, agissant comme Perturbateurs Endocriniens, et autres : tabac – alcool – alimentation)
 - ✓ des facteurs acquis à l'âge adulte liés à la **qualité de la vie** Sport intense, profession, stress etc ...)

INFERTILITÉ ET ENVIRONNEMENT

- ↓ Qualité du sperme période 1989/2005
- ↑ cancers testicules, cryptorchidies, hypospadias période 1998/2008
- **Procréations plus tardives +++**
- Tabagisme, Surpoids, expositions environnementales :
polluants organiques – PCB (Polychlorobiphényle, pesticide) – métaux lourds –
Agissent à faible dose + effets différés
- RECHERCHE = Difficultés spécifiques :
-  Quantification de l'impact des expositions environnementales pendant la vie
intra-utérine 

1/ Mesure des expositions

2/ Quantification des paramètres biologiques d'intérêt (marqueurs...)

RAPPORT INSERM /AGENCE
BIOMÉDECINE 7 / 07 / 2011

LES MARQUEURS

CANCER DU TESTICULE :

AUGMENTATION DE 2,5% PÉRIODE
1998/2008

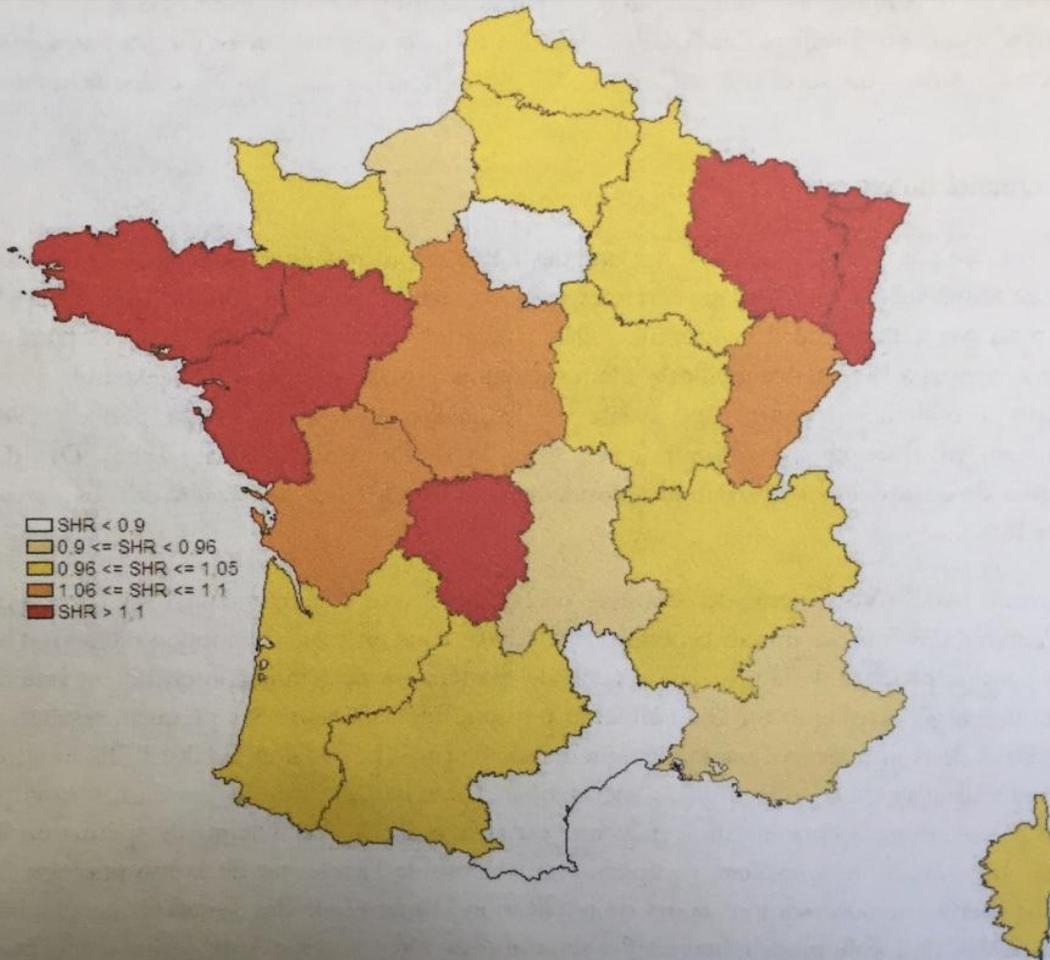


FIGURE 2. Rapports standardisés par région du taux de patients opérés pour le cancer du testicule (SHR) sur la période 2004-2008 (d'après Kudjawa Y et al., 2012)

Note : le taux élevé de la région du Limousin n'a pas été commenté car il n'était pas statistiquement significatif

CRYPTORCHIDIE

Cryptorchidie : période 2005-2008

Augmentation 1,8% / AN

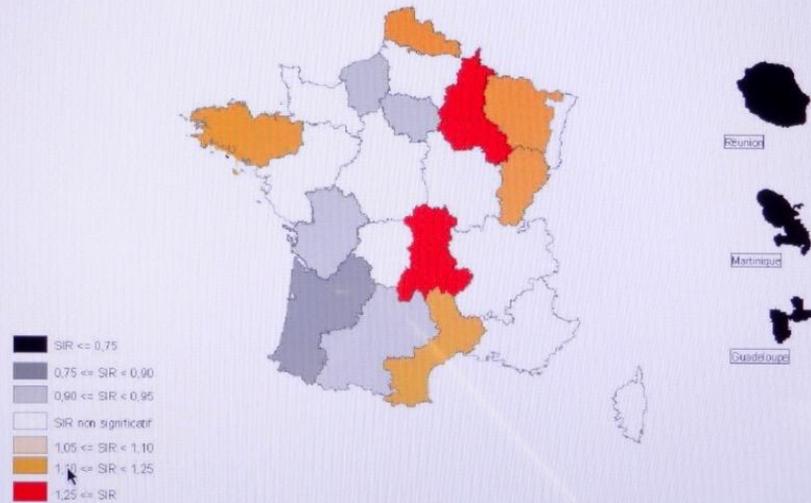


FIGURE 3. Rapport standardisé d'incidence régionale des taux d'interventions chirurgicales pour cryptorchidie

HYPOSPADIAS

Hypospadias : période 2005-2008

Augmentation 1,2% / AN

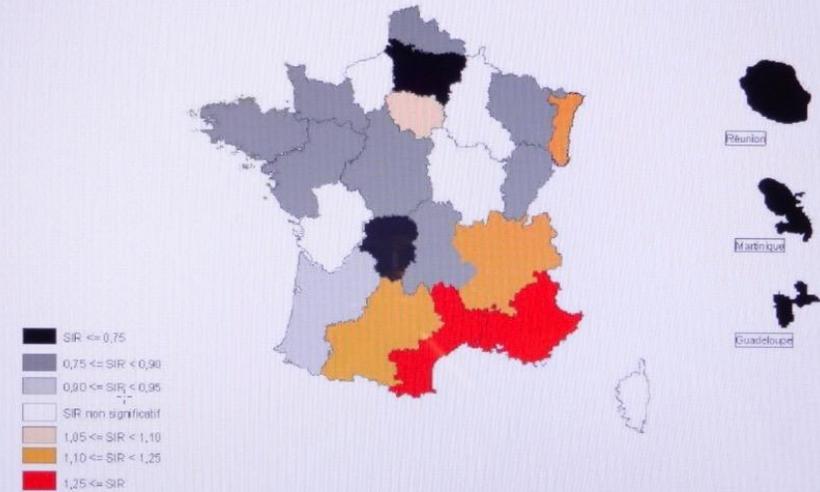


FIGURE 4. Rapport standardisé d'incidence régionale des taux d'interventions chirurgicales pour hypospadias

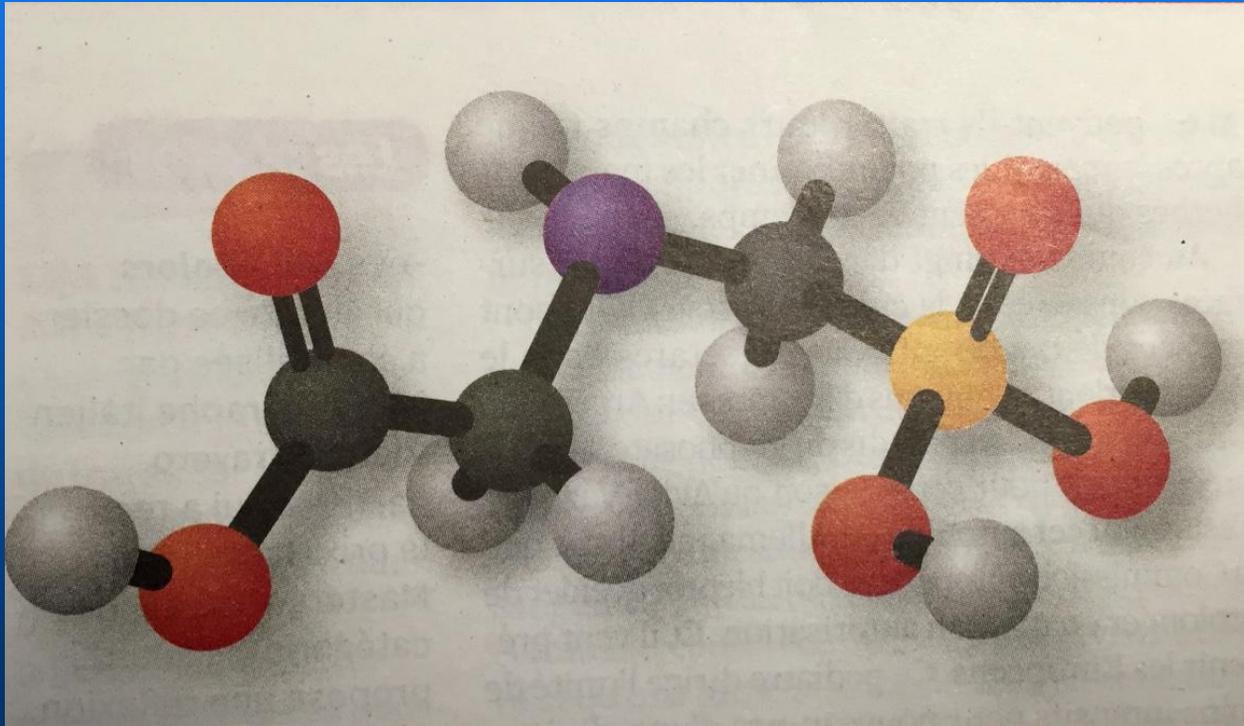
INFLUENCE DE L'ENVIRONNEMENT UNE
RÉALITÉ ?
LES MARQUEURS

TABLEAU XI. Limites inférieures de référence des paramètres du sperme humain (WHO, 2010)

Paramètre	Limite basse de référence
Volume du sperme (ml)	1,5 (1,4-1,7)*
Nombre total de spermatozoïdes (10 ⁶ par éjaculat)	39 (33-46)*
Concentration de spermatozoïdes (10 ⁶ /ml)	15 (12-16)*
Mobilité totale (Pr + NP, %)	40 (38-42)*
Mobilité progressive (Pr, %)	32 (31-34)*
Vitalité (spermatozoïdes vivants, %)	58 (55-63)*
Morphologie (formes normales, %)	4 (3,0-4,0)*

* 5^e percentile (et intervalle de confiance à 95 %). Pr = Spermatozoïdes progressifs, NP = Spermatozoïdes non progressifs.

CRITÈRES DE « FÉCONDANCE » DU SPERME



2008 : 600 000 Tonnes
2011: 650 000 Tonnes
2012 : 720 000 Tonnes

DIFFICULTÉ DES ÉTUDES ENVIRONNEMENTALES : GLYPHOSATE – « ROUNDUP® »

- ✓ OM.S. 2015 :
CIRC = CANCÉRIGÈNE
- ✓ F.A.O (OMS) = PAS
CANCÉRIGÈNE
- ✓ BUNDESINSTITUT
RISIKOBEWERTUNG :
= PAS CANCÉRIGÈNE
- ✓ E.F.S.A NOV 2015 :
= PAS CANCÉRIGÈNE
Autorisation pour 8 mois en
2016 (15ans > 10ans > 7ans)
- ✓ **REPROTOXIQUE ???**

▶ **Facteurs sociaux**

▶ **Facteurs biologiques**

▶ **Facteurs médicamenteux**

(REPROTOXIQUES DIRECTS)

▶ **Facteurs physico-chimiques**

(PERTURBATEURS

ENDOCRINIENS)

LES FACTEURS
ENVIRONNEMENTAUX

Classification schématique

LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

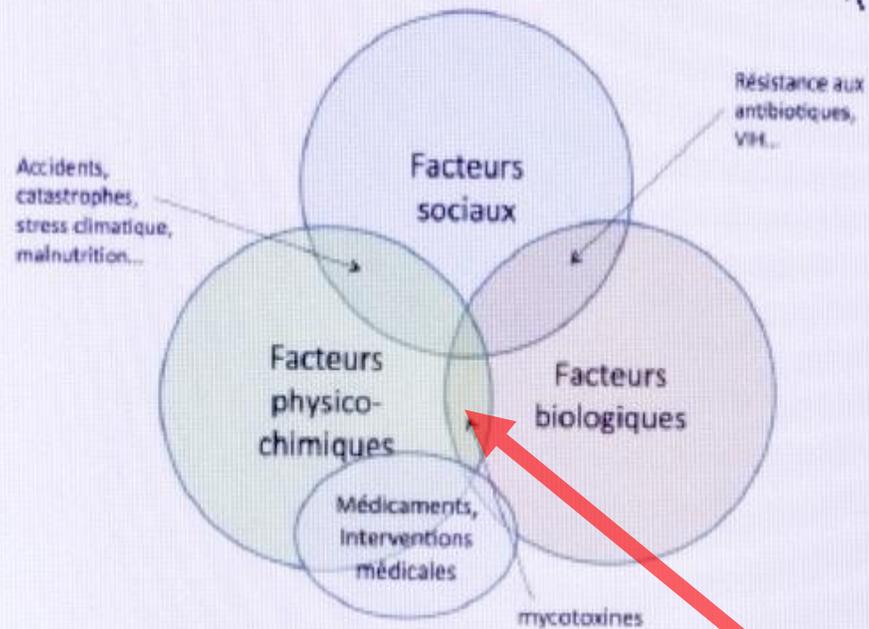


FIGURE 10. Différents types de facteurs environnementaux

- **FACTEURS SOCIAUX ET COMPORTEMENTAUX +++**
- Facteurs physico-chimique (P.E)
- Facteurs biologiques (parasitoses – viroses – I.S.T)
- Facteurs Médicamenteux =>iatrogénie immédiate ou différée (Thalidomide – Valproate – Distilbène)
- Non exclusion d'un facteur par rapport aux autres
- **INTRICATION**

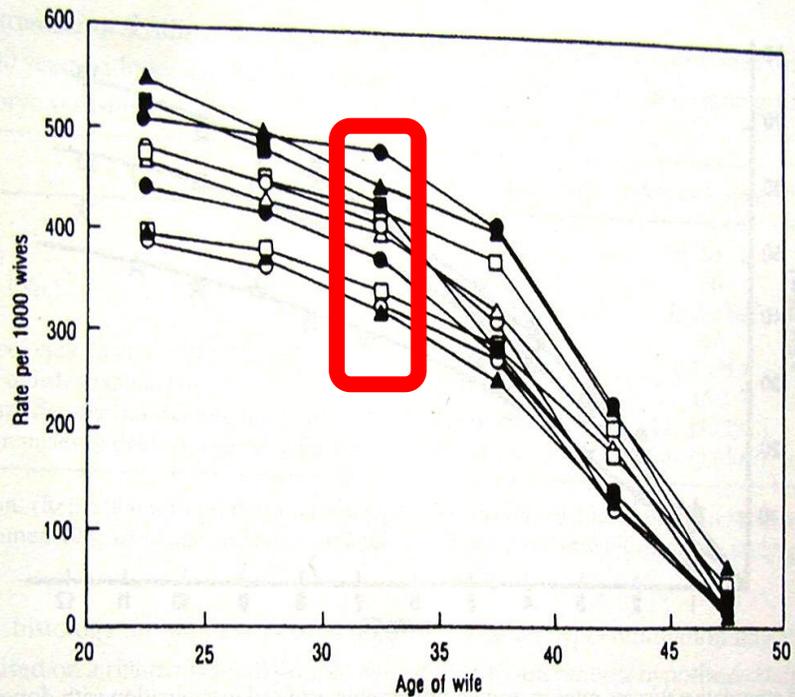


Fig 1. Fertility rates in 10 "natural" populations: Hutterites, marriages 1921-1930 (*closed triangles*); Geneva bourgeoisie, 17th century (*closed squares*); Canada, 18th century (*closed circles*); Normandy, 18th century (*open circles*); Hutterites, marriages before 1921 (*open squares*); Tunis, 19th century (*open triangles*); Normandy, marriages 1674-1742 (*closed circles*); Norway, marriages 1874-1876 (*open squares*); Iran, 20th century (*closed triangles*); Geneva bourgeoisie, 16th century (*open circles*). (Reprinted with permission from *Science*.⁵ Copyright 1986 American Association for the Advancement of Science.)

FACTEURS SOCIAUX ET ENVIRONNEMENTUX

L'ÂGE

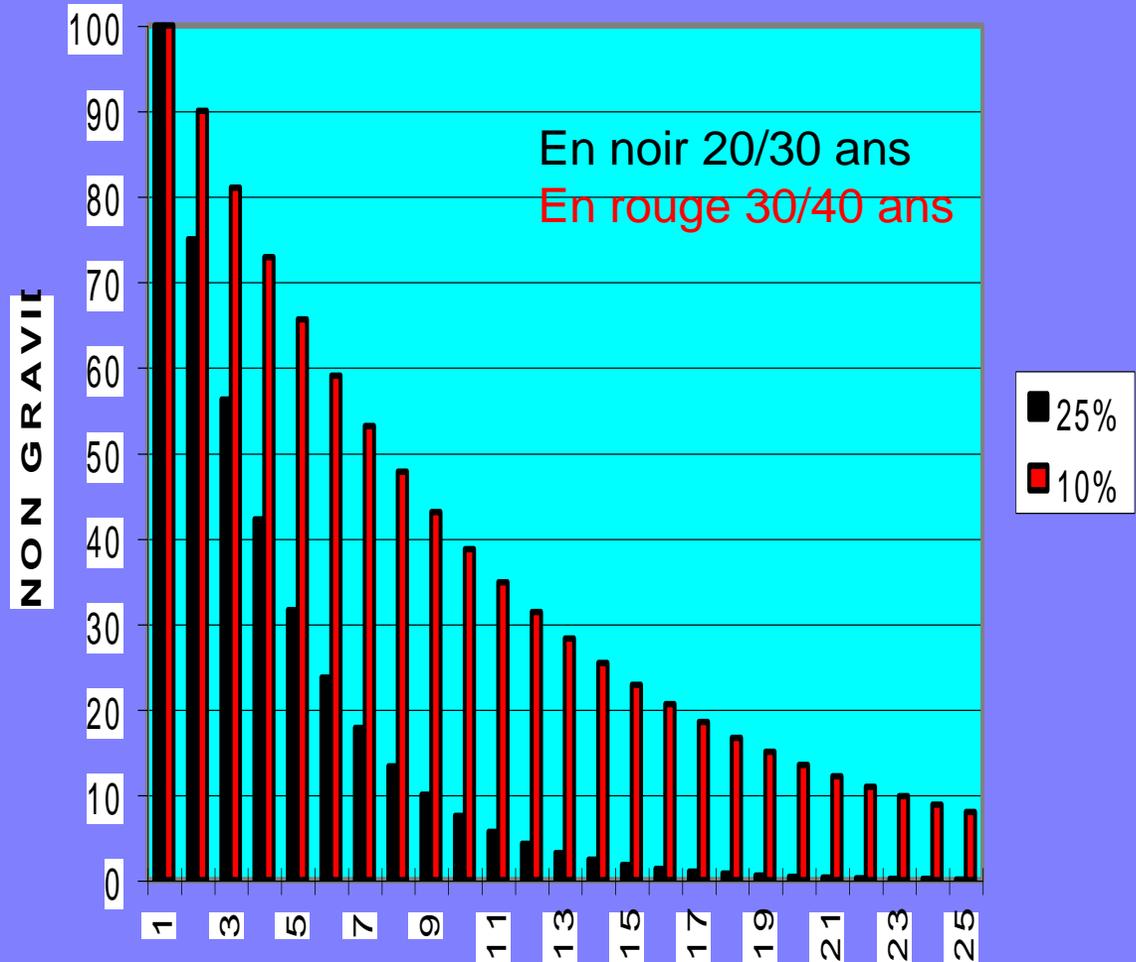
- **Âge moyen 1^{er} enfant = 30 ans**
- **Pourcentage des femmes > +35 ans 1^{ère} Cs infécondité = + 3,5 ans en 20 ans**

- **+ 3,5 ans en 20 ans 1^{ère} Cs infécondité = > +35 ans Pourcentage des femmes**

FACTEURS SOCIAUX ET ENVIRONNEMENTAUX

« *De nos jours l'avantage social se transforme en handicap biologique ...* »

René FRYDMAN





XVIème siècle
Michel Ange



XXIème siècle
Mac Donalds

**FACTEURS SOCIAUX
ET
ENVIRONNEMENTAUX**

**LE POIDS :
I.M.C**



- ▶ Augmentation (♀ et ♂) des XXL 10,7%
- ▶ Relation Dose/ Effet entre I.M.C et hypofertilité du couple
- ▶ Paramètres spermatiques :
 - ✓ ↓ Nbre et Mobilité spz - ↑ formes atypiques
 - ✓ ↑ Oligozoospermie Azoospermie
 - ✓ ↑ Fragmentation ADN
- ▶ Mécanisme : altérations hormonales, fonction sertolienne, Stress oxydatif

FACTEURS SOCIAUX ET ENVIRONNEMENTUX

LE POIDS (I.M.C)

1/ Chez l'homme



**FACTEURS SOCIAUX
ET
ENVIRONNEMENTAUX**

**LE POIDS :
I.M.C**



- ▶ 25% surpoids – 15% obèses
- ▶ Risque de mettre 1 an à concevoir ↑ 27% si surpoids – ↑ 78% si obésité
- ▶ Anovulation :
 - ✓ RR X1,3 IMC entre 24 et 25,9
 - ✓ RR X 3,5 IMC > 32 Kg/m²
- ▶ Graisse abdominale = amplificateur insulino-résistance => Anovulation chez ♀ SOPK
- ▶ 50 à 70% des SOPK = Insulinorésistances => résistance au citrate de clomiphène.
- ▶ 1^{er} impératif = perte de poids pour réduire hyperandrogénie et insulino-résistance
- ▶ ↓ chances en AMP et ↑ FCS

FACTEURS SOCIAUX ET ENVIRONNEMENTUX

LE POIDS (I.M.C)

2/ Chez la femme

► TABAC

✓ Avant la naissance : ↑ Cryptorchidies –
↓ 20% Nb Spz. - ↓ Vol. Testiculaire.

✓ À l'âge adulte : ↓ capacité fixation spz/ov –
↓ réserve ovarienne (réversible)

↓ capacité érectile ♂ - ↑ fragmentation ADN – anomalies
Chr. 1, 13, Y

✓ ↓ 40% chances en AMP

► ALCOOL

✓ ♂ ↑ FSH/LH/E2 ↓ Testostérone

✓ ♀ ↑ Tx abortum

► CANNABIS

✓ ↓ volume et Nbre spz ➤ diminution capacité de
fécondance. Association tabac ++

FACTEURS SOCIAUX ET COMPORTEMENTAUX

ADDICTIONS

- Tabac : ↑ + 48%
adolescentes
- Alcool
- Cannabis

- Cannabis
- Alcool
adolescentes

- ▶ Antihypertenseurs : Troubles Fécondation ?
- ▶ Inhibiteurs calciques : Éjaculation rétrograde
- ▶ Anabolisants : Tr. Sexualité
- ▶ Antidépresseurs tricycliques - Lithium
- ▶ Prozac ® , Zoloft ® : Hyperprolactinémie – Tr. éjaculation
- ▶ Antibiotiques : Nitrofurantoïnes (spermatogénèse)
- ▶ Cyclosporines

FACTEURS SOCIAUX ET COMPORTEMENTAUX

LES MÉDICAMENTS (1)

(2)

- ▶ Sulfalazine : ↓ testostérone
- ▶ CHIMIOTHÉRAPIE
- ▶ RADIOTHÉRAPIE
- ▶ Finastéride (alopécies)
 - ✓ 3,8% Tr. Sexuels 1^{ère} année
 - ✓ Azoospermie (réversible après 3 mois)

**FACTEURS SOCIAUX
ET
COMPORTEMENTAUX**

**LES MÉDICAMENTS
(2)**

**FACTEURS
COMPORTEMENTAUX
ET
BIOLOGIQUES**

- ▶ PARASITOLOGIQUES : Toxoplasmose –
Paludisme
- ▶ VIROLOGIQUES : H.I.V – Rubéole – C.M.V –
Virus ZV – Parvo B19 – Zika ?
- ▶ BACTÉRIENS : I.S.T – Tuberculose - Syphilis

RISQUE INFECTIEUX

- ▶ Polluants atmosphériques : fumées diesel = risque non établi
- ▶ Polluants eau de boisson : produits de chloration. NP faible
- ▶ Métaux : Plomb ?? – Cadmium ??
- ▶ Pesticides : Forte suspicion : critères d'identification en cours. (2016)
- ▶ Polluants organiques persistants : DDT (DiChloroDiphénylTetraChloroéthane ➤ cryptorchidies)
PCB (PolyChloroBiphényle)-
Retardateurs de flamme bromés (PBDE) ➤ ↓ probabilités de grossesse.
- ▶ Phénols (Bisphénol A) ↓ concentration spz.
- ▶ Solvants (Éthers glycol) : effet probable sur qualité du sperme à confirmer

FACTEURS PHYSICO- CHIMIQUES

TOXIQUES NON COMPORTEMENTAUX (1)

= **PERTURBATEURS
ENDOCRINIENS**

Problèmes communs : mesure de l'exposition +++

l'exposition +++
Problèmes communs : mesure de

ENDOCRINIENS
= PERTURBATEURS

PE : produits du quotidien et contamination de l'écosystème



Alimentation

111 Pesticides sur 287 affectent les hormones thyroïdiennes (EFSA)



Ustensiles de cuisine Perfluorés, BPA



Cosmétiques 70% des fonds de teint, 40% des rouges à lèvres, 38% des crèmes pour le visage, 36% des déodorants, 30% des dentifrices et 24% des shampooings contiennent au moins un PE.

...119 PE dans les additifs et matériaux à usage alimentaire

Contenants alimentaires (sauf France) Bisphénol



Dispositifs médicaux



Bisphénol Phtalates

Produits d'entretien: alkylphénols

Meubles, textiles, matériel électronique Polybromés, Perfluorés



Eau : Nitrates, Perchlorates



Jouets : BPA, Phtalates



Coût économique des PE

Union Européenne : 1,2% PIB (217 Mrds \$, 157 Mrds€)

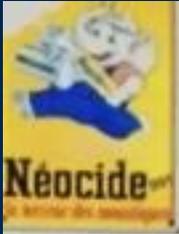
Trasande L^{et} al Estimating burden and disease costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European union. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Apr;100(4):1245-55.

Perte de QI , autisme, Déficit d'attention, Hyperactivité, obésité infantile , adulte, diabète, cryptorchidie, infertilité masculine, mortalité associées à la réduction de la testostérone.

USA : 2,3 % du PIB (340 Mrds \$, 246 Mrds €)

Attina TM^{et} al Exposure to endocrine-disrupting chemicals in the USA: a population-based disease burden and cost analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016 Oct 17.

Perte de QI due au polybromés . Perte liée aux pesticides organophosphorés plus élevée en Europe(\$121 Milliards), qu'aux USA (\$ 42 Milliards).



DDT Exposure in Utero and Breast Cancer

Barbara A. Cohn, Michele La Merrill, Nickloui Y. Krigbaum, Gregory Yeh, June-Soo Park, Lauren Zimmermann, and Piera M. Cirillo

Child Health and Development Studies (B.A.C., N.Y.K., L.Z., P.M.C.), Public Health Institute, Berkeley, California 94709; Department of Environmental Toxicology (M.L.M.), University of California, Davis, California 95616; Environmental Chemistry Laboratory (G.Y., J.-S.P.), California Department of Toxic Substances Control, Berkeley, California 94711; and Public Health Institute (G.Y.), Oakland, California 94607

52 ans plus tard
chez les femmes
exposées in
utero.....

Etude cas-témoins suivi pendant 54 ans de 9300 filles :
118 cas de cancers du sein diagnostiqués à l'âge de 52 ans et
354 témoins appariés sur l'année de naissance

Résultats:

- Excès de cancer du sein selon le degré d'imprégnation maternelle en DDT → Risque x 3,7 (IC 95% = 1.5-9.0).
- Pas de lien avec les lipides, le poids, la « race », l'âge et l'histoire du cancer du sein.

- ▶ **DIOXINE** : TCDD récepteur propre AhR qui intragit avec celui de l'oestradiol (Activation / Inhibition) => perturbateur endocrinien.
➔ □ Impliquée aussi dans l'endométriose.
- ▶ **DISTILBÈNE** : Impact sur fertilité des ♀ exposées in utero. Risque sur la descendance (malformations OGE masculins (2^{ème} génération) et féminins, cancers gynéco) (1^{ère} génération)

FACTEURS PHYSICO- CHIMIQUES

**TOXIQUES NON
COMPORTEMENTAUX (2)**
= **PERTURBATEURS ENDOCRINIENS**
(« xéno-oestrogènes »)

Problèmes communs : mesure de
l'exposition +++

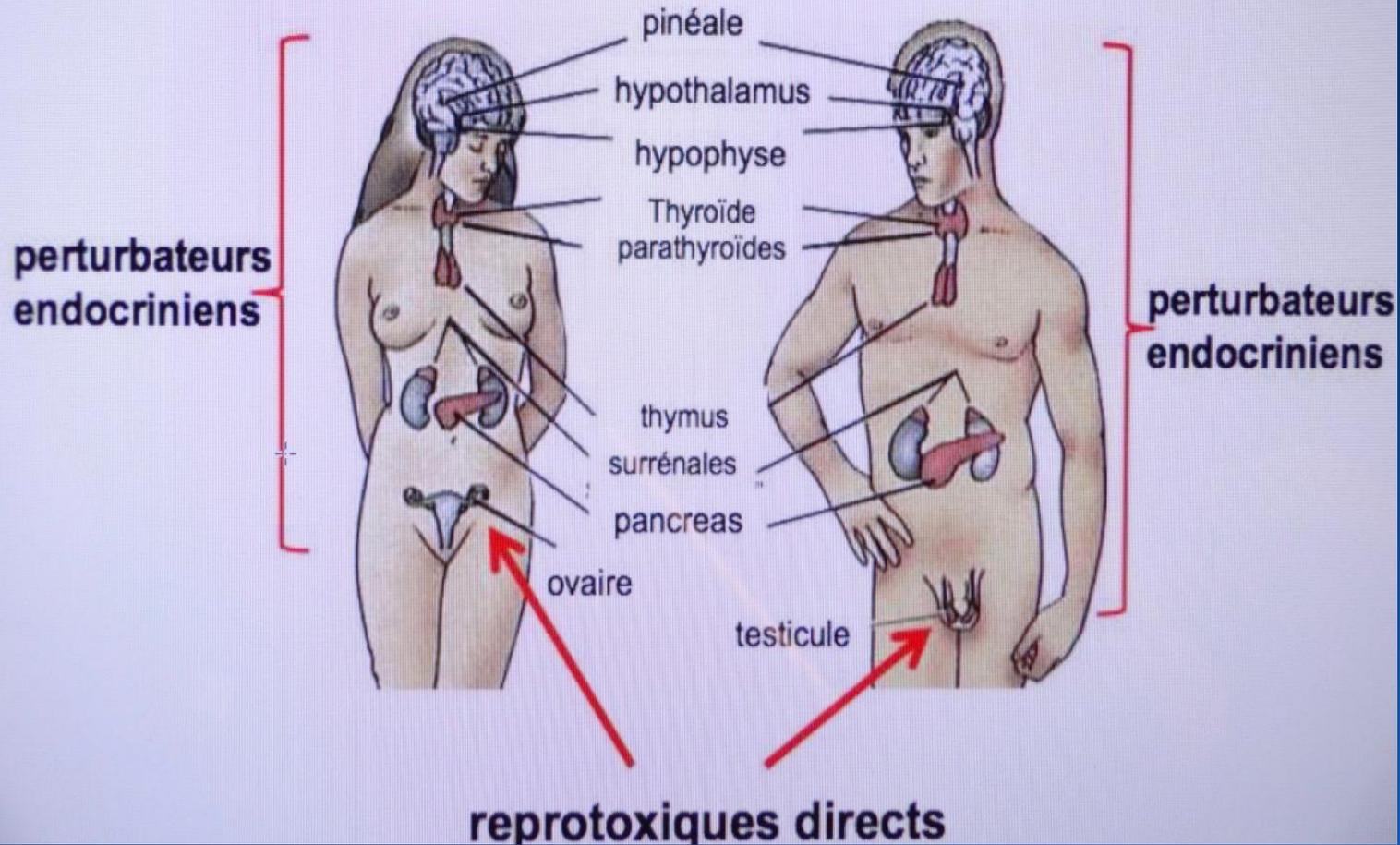
l'exposition +++
Problèmes communs : mesure de
(« xéno-oestrogènes »)

FACTEURS PHYSICO- CHIMIQUES

- ▶ RAYONNEMENTS IONISANTS
- ▶ CHAMPS ÉLECTRO-MAGNÉTIQUES
- ▶ EXPOSITION À LA CHALEUR

AUTRES....

BIOLOGIE DE LA MENACE ENVIRONNEMENTALE



**REPROTOXIQUES DIRECTS
ET
PERTURBATEURS
ENDOCRINIENS**

Perturbateur endocrinien : définition « Environment Protection agency »

- ▶ *Substance exogène qui interfère avec la production, la sécrétion, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action ou l'élimination des hormones naturelles responsables du maintien, de l'homéostasie, et de la régulation des processus de développement.*

Définition O.M.S :

- ▶ Substance exogène ou mélange qui altère la/les fonctions(s) du système endocrinien et par voie de conséquence cause un effet délétère sur la santé des individus, sa descendance ou des sous-populations
- ▶ Impliquent les mécanismes physiologiques de signalisation **normaux** plutôt que les mécanismes classiques de la toxicité. Agissent à des concentrations bien plus faibles que celles qui alarment les toxicologues => relations dose/effet classiques en débat.

BIOLOGIE DE LA MENACE
ENVIRONNEMENTALE

- ▶ **P.E** : Divergences entre effets induits entre espèces (Phtalates : effets # rat/souris et rat/homme)
- ▶ Exemple réflexion sur P.E :
 - ✓ anomalies fonction reproduction et cancers dans la descendance des ♀ traitées D.E.S
 - ✓ Dioxine (Seveso – « Agent Orange »)
 - ✓ Bi-sphénol A : poids naissance, PC, Dist ano-génitale enfants de ♀ exposées.

BIOLOGIE DE LA MENACE ENVIRONNEMENTALE

- ▶ Mode d'action P.E = activité « **xéno-oestrogénique** » : mime effets de E2 par activation de son récepteur (D.E.S)
- ▶ Complexe hormone/récepteur se lie à une séquence ADN spécifique. Pesticides organo-chlorés agissent RE et déplacent 17 BètaE2
- ▶ À comparer avec effets SPRM (TMX) : action pro-oestrogénique dans certaines situations et anti-oestrogéniques dans d'autres. (agonistes/antagonistes)
- ▶ Induction aromatase (pesticides organochlorés : testostérone => oestradiol)
- ▶ Dioxine : récepteur propre « AhR ». Interagit avec récepteur E2 soit en l'activant, soit en l'inhibant. Anti ou pro-oestrogénique ???

BIOLOGIE DE LA MENACE ENVIRONNEMENTALE

- ▶ Certains P.E agissent à faible dose au cours de la période foetale et périnatale et exercent des effets **différés** dans le temps, et sur plusieurs générations
- ▶ **L'épigénétique** peut expliquer ces effets différés et la particulière vulnérabilité de la **période périnatale**
- ▶ Certains effets sont perceptible dès la naissance (cryptorchidie – hypospadias) d'autres se manifestent plus tard (prédisposition à certains cancers, altération de la fertilité)
- ▶ Possibilité **d'effets « trans-générationnels »** : cas du D.E.S

BIOLOGIE DE LA MENACE ENVIRONNEMENTALE : L'ÉPIGÉNÉTIQUE

GÉNÉTIQUE ET ÉPIGÉNÉTIQUE

- ▶ Code génétique = 46 chromosomes – 25 000 gènes
- ▶ **ÉPIGÉNÉTIQUE** : régule l'activité des gènes en facilitant ou empêchant leur expression.
Code ADN = « recette de cuisine »
Épigénétique = Talent de la cuisinière
- ▶ Les changements n'impliquent pas de modification de la séquence ADN.
- ▶ Modifications peuvent être **transmises** lors de la division cellulaire (morphogenèse), et sont **réversibles**
- ▶ Il existe des modifications épigénétiques pérennes, persistant lorsque le signal qui les a induites disparaît.



DES CHANGEMENTS LIÉS À L'ENVIRONNEMENT

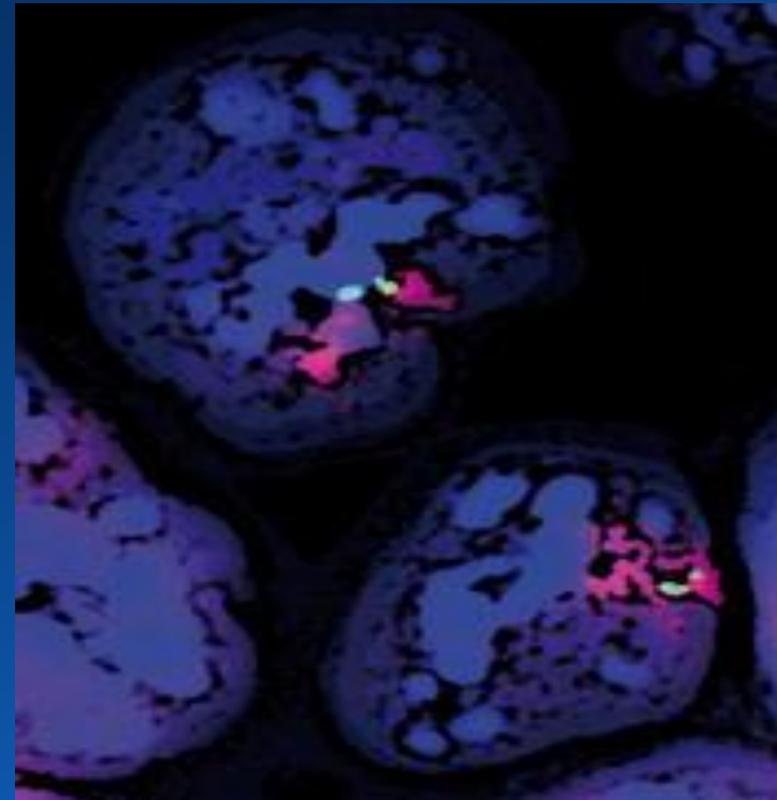
- ▶ Modifications épigénétiques = **marques biochimiques** apposées sur l'ADN (méthylation) ou sur les protéines qui le structurent : les histones (méthylation ou acétylation)
- ▶ Inactivation = méthylation ADN, ou compactage sur histones : hétérochromatine inactivée / euchromatine accessibles aux enzymes
- ▶ Métaphore = bande magnétique / scotch
- ▶ Chez l'embryon pluripotence des cellules initiales ➤ différenciation cellulaire Foie, Cerveau etc
Modifications se transmettent au cours de la division cellulaire.
- ▶ Transmission intergénérationnelles ?



L'EMPREINTE

PARENTALE

- ▶ Nécessité pour chaque paire de gène « d'éteindre » l'expression de l'un des gènes paternel ou maternel
- ▶ L'empreinte parentale s'efface dans les gamètes de l'individu (« remise à zéro »)
- ▶ Mise sous silence sur un Chr. X chez les filles XX : Inactivation aléatoire de gènes d'un des 2 Chromosomes X



LE CAS DU STRESS

- ▶ **Subit une méthylation épigénétique transmissible lors de la « mémoire post-traumatique »** (Guerres Vietnam/Irak – Attentats – violences sexuelles)

Gène Nr3c1 :
gène de
régulation du
stress



perturbateurs du développement

épigénétique

Méthylation ADN



Modifications histones

miRNA et autres ARN non codants



FIGURE 12. Perturbateurs du développement

PERTURBATEURS DU DÉVELOPPEMENT

- ▶ Il était admis que les modifications fonctionnelles dans l'expression des gènes n'étaient pas transmissibles de manière et durable d'une génération à l'autre.
- ▶ Les mécanismes de modification de l'ADN par méthylation, des modifications des histones, donc de la chromatine, et les modifications d'ARN non codant entraînent une **modification génique transmissible** à travers les mitoses, dépendant de l'environnement.
- ▶ La transmission peut altérer l'expression des gènes à l'âge adulte, expliquant l'effet différé.
- ▶ La transmission trans-générationnelle reste en partie non élucidée.

BIOLOGIE DE LA MENACE ENVIRONNEMENTALE : L'ÉPIGÉNÉTIQUE

- ▶ L'utilité des connaissances sur les perturbateurs environnementaux de la fertilité est d'abord d'améliorer les performances des traitements de la fertilité, en particulier de l'A.M.P, et d'évoquer des hypothèses pour des malformations constatée sur les générations suivant les catastrophes.
- ▶ 2,7% des enfants sont nés en France par une des techniques d'A.M.P
- ▶ L'efficacité des centres passe certainement par une «fiche couple » remplie avant toute opération d'A.M.P (Dr Sylvie Alvarez – Centre Cherest, Paris)

INFERTILITÉ ET ENVIRONNEMENT : CONCLUSION