

INDICATEURS DE SANTÉ REPRODUCTIVE ET PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

J. LE MOAL(1), A. RIGOU(1), M. ROLLAND (1), A. LE TERTRE(1), S.GORIA (1), V. WAGNER (1)
P. DE CROUY-CHANEL(1), D.ROYÈRE (2), J. DE MOUZON (2'), Y. KUDJAWU (3) , JC. CAREL(4),
J. LÉGER(4), RÉSEAU HURGENT

(1) DIRECTION SANTÉ ENVIRONNEMENT, SANTE PUBLIQUE FRANCE

(2)FIVNAT (2') FIVNAT ET INSERM

(3) DIRECTION DES MALADIES NON TRANSMISSIBLES ET TRAUMATISMES, SPFRANCE

(4) HÔPITAL ROBERT DEBRÉ, UNIVERSITÉ PARIS 7 – DIDEROT

**CETTE INTERVENTION EST FAITE EN TANT QUE PERSONNEL DE SANTÉ PUBLIQUE FRANCE, ORGANISATEUR DE LA
MANIFESTATION. JE N' AI PAS DE LIEN D' INTÉRÊTS AVEC LE SUJET TRAITÉ.**

- **CONTEXTE**
- **CADRE DE LA SURVEILLANCE DES INDICATEURS DE SANTÉ REPRO DANS LE CONTEXTE DE L'EXPOSITION AUX PE**
- **RÉSULTATS ACTUALISÉS SUR INDICATEURS DU SYNDROME DE DYSGÉNÉSIE TESTICULAIRE (TDS)**
 - Qualité du sperme
 - Cancer du testicule
 - Cryptorchidies
 - hypospadias
- **RÉSULTATS NOUVEAUX SUR PUBERTÉ PRÉCOCE (PP)**
- **PERSPECTIVES**

PRÉOCCUPATIONS ENVIRONNEMENTALES

- Expo ubiquitaire aux perturbateurs endocriniens (PE)
- Substances retrouvées dans tous milieux (eau, sol, air)

PRÉOCCUPATIONS SUR L'EXPOSITION HUMAINE

- Toutes voies d'exposition (respiratoire, alimentaire, cutanée)
- PE mesurés dans plupart matrices biologiques (sang, urine, lait, cheveux...)

PRÉOCCUPATIONS DE SANTÉ PUBLIQUE

- Poids de la preuve évolue régulièrement (OMS-PNUE, 2012),
- Augmentation non/mal expliquée incidence pathologies chroniques : troubles fertilité, cancers testicule, pancréas, diabète...
- Forte préoccupation communauté scientifique et civile

➤ **Rôle SpFrance : démarche surveillance et analyse au niveau national d'indicateurs sanitaires en lien possible avec les PE**

Depuis années 90

- Possible baisse qualité **sperme**, niveaux testostérone
- Augmentation avérée incidence **cancer testicule** dans pays développés
- Possible augmentation incidence **cryptorchidies, hypospadias**



**Syndrome de
dysgénésie testiculaire
TDS** (Skakkebaek, 2001)

Hypothèse causale : exposition aux PE
(pesticides, phtalates, PBDE, DES)
période foétale/périnatale
**Trouble du développement des
organes génitaux masculins**



Hypothèse en miroir : **Syndrome de dysgénésie
ovarienne** (Buck Louis, 2011)

SANTÉ REPRODUCTIVE

- Processus, fonctions et systèmes repro à toutes étapes vie (OMS)
- Pathologies, caractéristiques biologiques, processus développement, effets intergénérationnels repro (atteinte gamètes, épigénétique)

OBJECTIFS

- Décrire et quantifier variations spatio-temporelles
- Confronter résultats aux hypothèses étiologiques existantes (PE), nouvelles hypothèses
- Appui scientifique politiques publiques (estimation impact sanitaire, ciblage populations susceptibles, anticipation prise en charge sanitaire ...)
- **Futur : aider évaluation mesures de prévention**

**Stratégie Nationale sur les PE,
PNSE3, recos OMS**

CADRE DE LA SURVEILLANCE

Quels indicateurs?

- Sélection sur poids des preuves (WoE) pour lien avec PE
 - WoE tous types de données (biologiques, expérimentales, épidémiologiques, faune sauvage) : Bergman *et al.*, 2012, OMS PNUE
 - WoE centré sur le mécanisme d'action : Kortenkamp *et al.*, 2012, CE
- Suites atelier européen organisé par InVS

23 indicateurs potentiels	Population	Poids des preuves pour perturbation endocrinienne (Kortenkamp <i>et al.</i> 2012)	Poids des preuves pour relation causale expo PE (Bergman <i>et al.</i> 2012)	Principaux PE suspectés (Bergman <i>et al.</i> 2012; Kortenkamp <i>et al.</i> 2012)
Qualité du sperme :	Adultes	6.5	Possible	Pesticides, fongicides, PBDE, phtalates
Cryptorchidies	Enfants	6.5	Possible	Pesticides, fongicides, PBDE, phtalates, DES
Hypospadias	Enfants	6.5	Possible	Pesticides, fongicides, PBDE phtalates, DES
Cancer du testicule	Adultes	2.25	Possible (mais pas de modèle animal)	Pesticides, fongicides, PBDE, phtalates
Cancer de la prostate	Adultes	7	Suffisant	Pesticides (expo professionnelle), Arsenic, PCB
Endométriose	Adultes	6.5	Probable	PCB, phtalates, dioxines
Fibromes utérins	Adultes	6.25	Probable	PCB, phtalates, dioxines
Syndrome des ovaires polykystiques	Adultes	4.75	Plausible mais insuffisant	BPA
Insuffisance ovarienne précoce	Adultes < 40	Non documenté	Non documenté	2-Bromopromane (expo professionnelle) (2)
Cancer du sein	Adultes	6.25	Suffisant	Dioxines et furanes, PCB, solvants organiques
Cancer de l'ovaire	Adultes	Non documenté	Preuves limitées	Triazine, pesticides
Cancer de l'endomètre	Adultes	Non documenté	Preuves limitées	DDT
Âge à la ménopause	Adultes	Non documenté	Insuffisant	DDE, dioxine, pesticides
Naissances prématurées	Nouveau-nés	7	Preuves limitées	Pesticides organochlorés et organophosphatés, métaux
distance anogénitale	Nouveau-nés, enfants ou adultes	6.5	Possible	Pesticides, fongicides, PBDE, phtalates
Puberté précoce	<8 ans (filles) <9 ans (garçons)	5.5 (filles)	Plausible (filles)	PBBs, cosmétiques ou soins capillaires avec oestrogène
Âge de la puberté	Enfants et adolescents	Non documenté	Plausible (filles)	Plomb(4)(retard) PBBs (5) (avance)
Temps à procréer	Couples désirant un enfant	5.75	Non documenté	PFOAs PFOs
Sex-ratio à la naissance	Nouveau-nés	7	Suffisant (dans des populations spécifiques)	Dioxines et dibromochloro propane

Indicateurs clés*

1. Cancer sein et prostate
2. Sex ratio à la naissance
3. Endométriose et fibromes utérins
4. **Indicateurs TDS** : qualité sperme, cancer testicule, cryptorchidies, hypospadias, distance anogénitale
5. **Puberté précoce**
6. Niveaux hormones sexuelles

Sources de données

Bases nationales existantes

- Sniiram : remboursements prestations, données hospitalières etc.
- Registres nationaux : Fivnat, aide médicale à la procréation
- Données démographiques

Faible coût, pérennité

* Le Moal J, Sharpe RM, Jorgensen N, Levine H, Jurewicz J, Mendiola J, et al. Toward a multi-country monitoring system of reproductive health in the context of endocrine disrupting chemical exposure. Eur J Public Health. 2016;26(1):76-83.

QUALITE DU SPERME (FIVNAT)

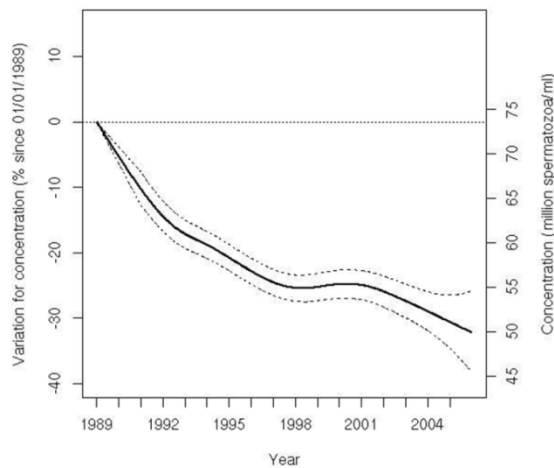
- Première tentative de FIV ou ICSI
- Hommes partenaires de femmes infertiles (2 trompes bouchées ou absentes) : **pas d'a priori sur fertilité.**
- **26 609 h, 2 spermogrammes/ h**
- **Paramètres:**
 - Concentration (millions spz/ml,)
 - Mobilité totale (% spz mobiles)
 - Morphologie (% de formes normales)
- Etude temporelle (2013)
- Etude spatio-temporelle (2014)

AUTRES INDICATEURS (PMSI)

- Données actualisées jusqu' en 2014
- Cancer testicule, cryptorchidies, hypospadias **opérés**
- Cas incidents = 1er séjour hospitalier pour cryptorchidies, hypospadias (garçons < 7 ans)
- Modélisation temporelle et spatiale échelle départementale (département de résidence) : 4 modèles spatiaux testés

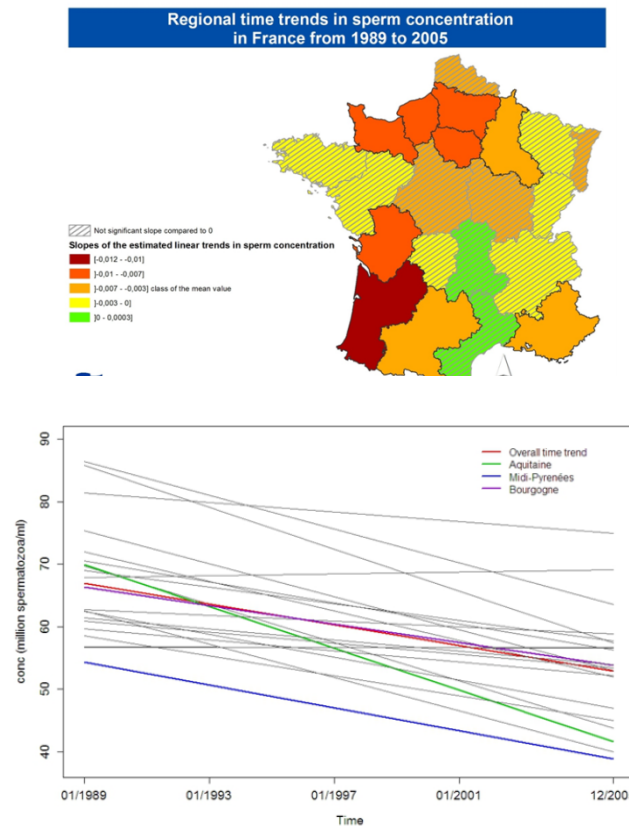
RÉSULTATS TDS : QUALITÉ DU SPERME (1989-2005)

Tendances temporelles



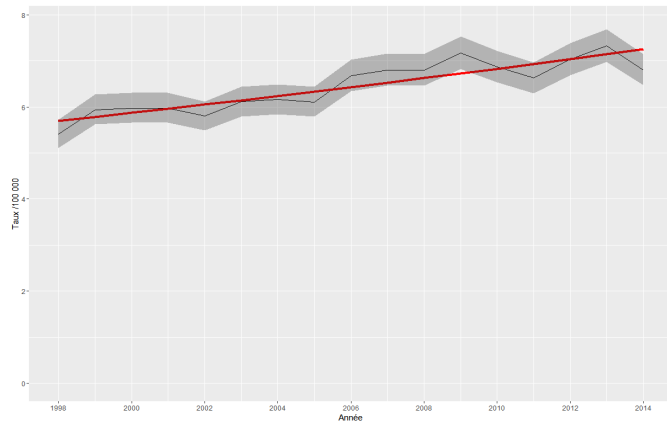
Concentration spermatique
Pour un homme de 35 ans: - 1,9%/an
- 32,2% [26,3-36,3] sur 17 ans
(Rolland M, Le Moal J *et al. Human Reproduction*, 2013)

Tendances spatio-temporelles



La concentration et la qualité morphologique des spz ont **diminué dans pratiquement toutes les régions**
Deux régions du sud-ouest présentent des détériorations plus marquées.
Le Moal *et al.*, *Reproduction*, 2014

Tendances temporelles



*Taux brut incidence de séjours hospitaliers
prédit pour chirurgie du cancer du testicule*

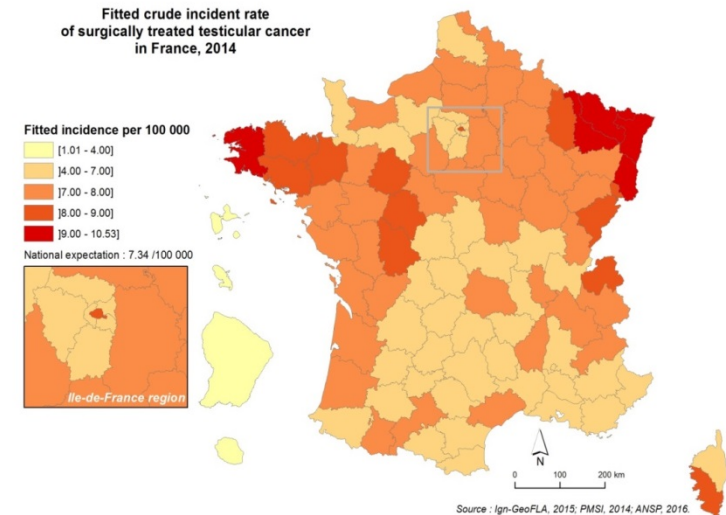
Taux moyen sur la période : 6,5/100 000

2 000 nouveaux cas/an

Augmentation = +1,53% par an

Résultats robustes

Tendances géographiques



Tendances prédites pour 2014

Hétérogénéité spatiale

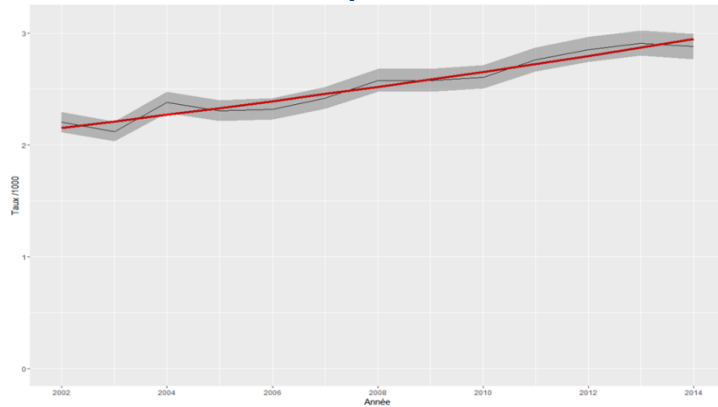
Incidences les + élevées

grand Ouest/grand Est

Faibles en régions ultramarines

RÉSULTATS TDS : CRYPTORCHIDIES 2002-2014

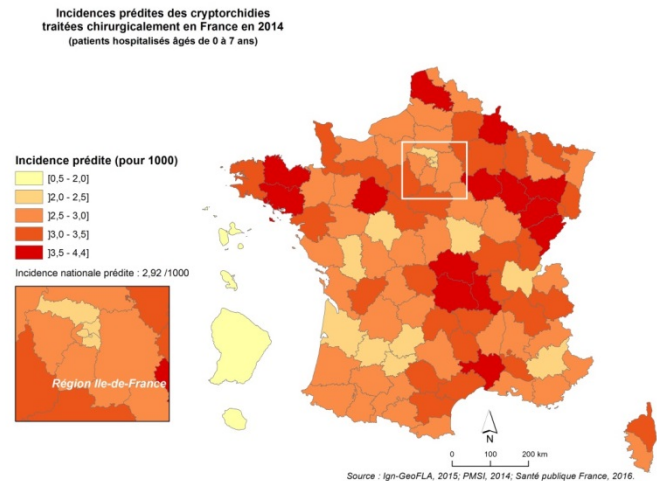
Tendances temporelles



Taux incident garçons < 7 ans opérés pour cryptorchidie

Taux moyen sur la période : 2,57/1 000
7 000 nouveaux cas/an
Augmentation = +2,64% par an
Amélioration robustesse (exhaustivité PMSI, chainage)

Tendances géographiques



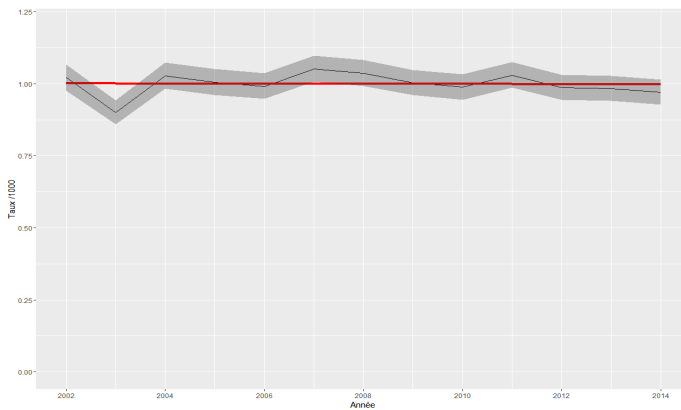
Tendances prédictes pour 2014

Hétérogénéité spatiale

Incidence les + élevées région Auvergne
Faible incidence dans régions ultramarines

RÉSULTATS TDS : HYPOSPADIAS 2002-2014

Tendances temporelles



Taux incident garçons < 7 ans opérés pour hypospadias

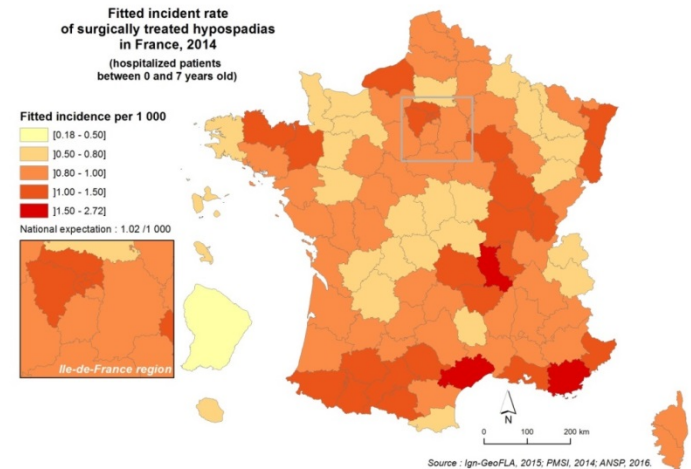
Taux moyen sur la période : 1,01/1 000

3 000 nouveaux cas/an

Stabilité

Faible augmentation précédemment observée n'est plus perceptible

Tendances géographiques



Tendances prédites pour 2014

Hétérogénéité spatiale

Incidences les+ élevées dans Sud Est

Faible incidence dans régions ultramarines

4 indicateurs TDS

- Étudiés à l'échelle nationale et sur périodes significatives
- Tendances temporelles globalement convergentes
- **Hétérogénéité spatiale** sans convergence, sauf régions ultramarines. Pas de gradient O/E.
- **Altération santé reproductive masculine depuis années 90, possiblement depuis années 70 pour qualité sperme**

Changements ayant touché ensemble population

- Exposition croissante et ubiquitaire, depuis années 50, aux PE
- Modes de vie :
 - Augmentation tabagisme chez mères
 - Facteurs nutritionnels et/ou métaboliques chez parents (rôle PE possible)
 - Stress, chaleur, sommeil
- Facteurs non identifiés

PUBERTÉ PRÉCOCE

Puberté précoce (PP) pathologique :
apparition de un ou plusieurs signes de
puberté **avant 8 ans (fille) et 9 ans (garçon)**

- Rares données épidémiologiques
- Causes : lésions système nerveux central (PPcentrales), génétiques, tumeurs ovariennes/surréaliennes (PPpériphériques), surpoids, adoption internationale
- La plupart : **centrales idiopathiques (PPCI)**
- **Traitement spécifique** agonistes GnRH
- Rôle exposition PE ? « Plausible » chez fille (polybromés, cosmétiques ou soins des cheveux avec estrogènes)



PUBERTÉ PRÉCOCE : METHODES

- Indicateur de PPCI
- Données du SNIIRAM (DCIR+PMSI)
- Cas incidents : 1^{er} remboursement d' agonistes GnRH
- Filles ≤ 9 ans et garçons ≤ 10 ans, France métropolitaine, 2011-2013
- Exclusion PP associées à lésions système nerveux central et PP périphériques (chainage avec le PMSI)
- 4 modèles spatiaux testés
- Entretiens semi-directifs avec équipes hospitalières dans 5 régions contrastées/incidence pour interpréter les résultats

PUBERTÉ PRÉCOCE : RÉSULTATS

PPCI, Filles, 2011-2013, France métropolitaine

Age	N	%	Nb cas/an (moyenne sur 3 ans)	TI estimé pour 10 000 [IC-95%]
0-7] ans	565	16,1	188	0,62 [0,57-0,69]
]7-8] ans	1 235	35,1	412	9,56 [8,84-10,26]
]8-9] ans	1 719	48,9	573	11,7 [10,89-12,57]
Total	3 519	100	1 173	2,68 [2,55-2,81]

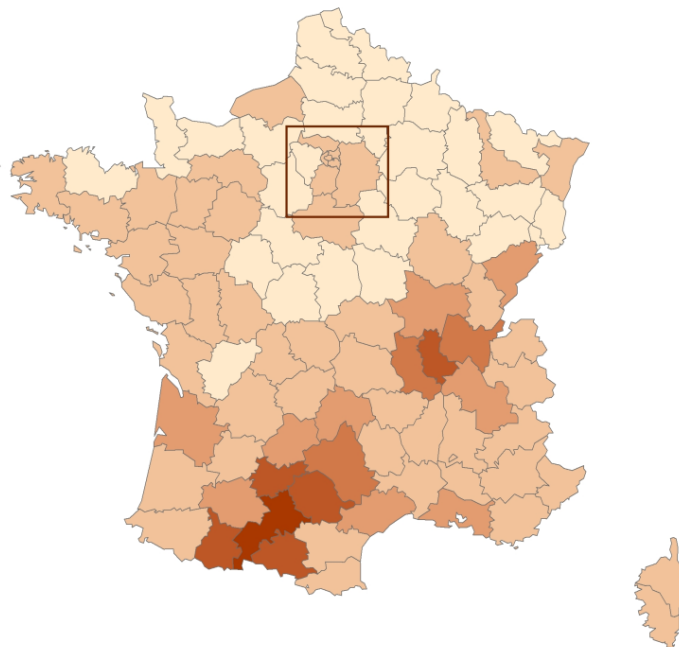
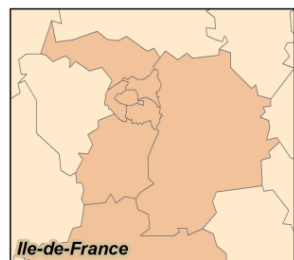
PPCI, Garçons, 2011-2013, France métropolitaine

Age	N	%	Nb cas/an (moyenne sur 3 ans)	TI estimé pour 10 000 [IC-95%]
0-8] ans	55	15,6	18	
]8-9] ans	81	23,0	27	
]9-10] ans	216	61,4	72	
Total	352	100	117	0,24 [0,21-0,27]

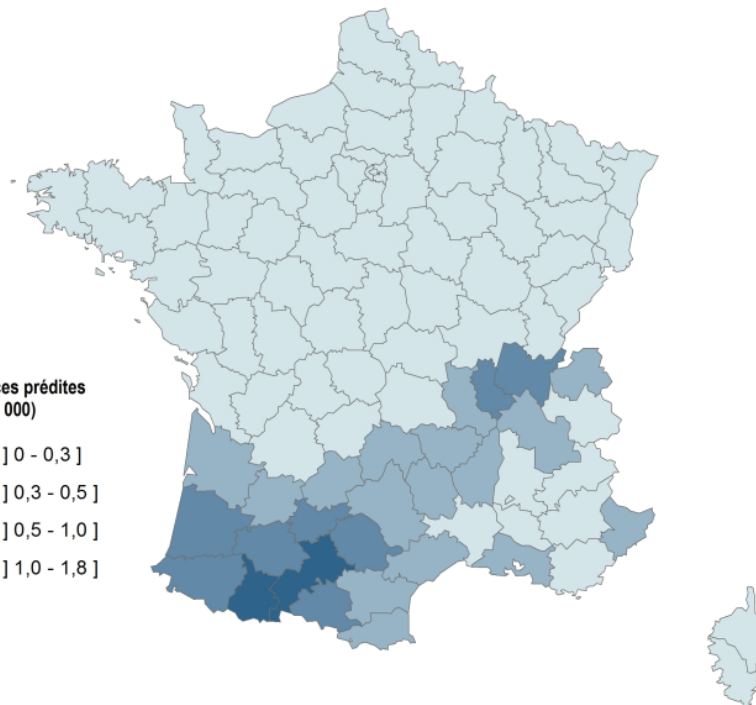
PUBERTÉ PRÉCOCE : RÉSULTATS

Analyses spatiales de l'indicateur "remboursement de médicaments"
Incidence estimées, filles,]0-9] ans.

Analyses spatiales de l'indicateur "remboursement de médicaments"
Incidence estimées par département, garçons]0 - 10] ans



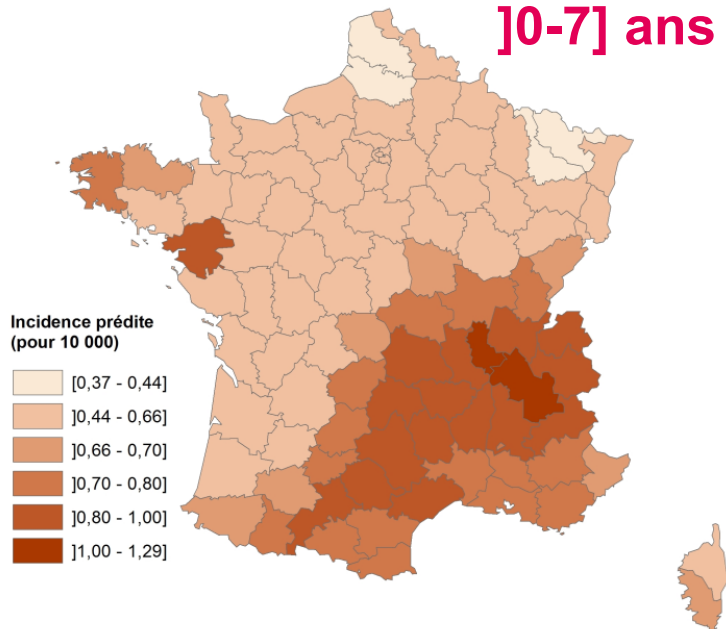
Source : SNIIRAM, DCIR, 2011-2013 ; Santé publique France, 2017.



Source : SNIIRAM, DCIR, 2011-2013 ; Santé publique France, 2017.

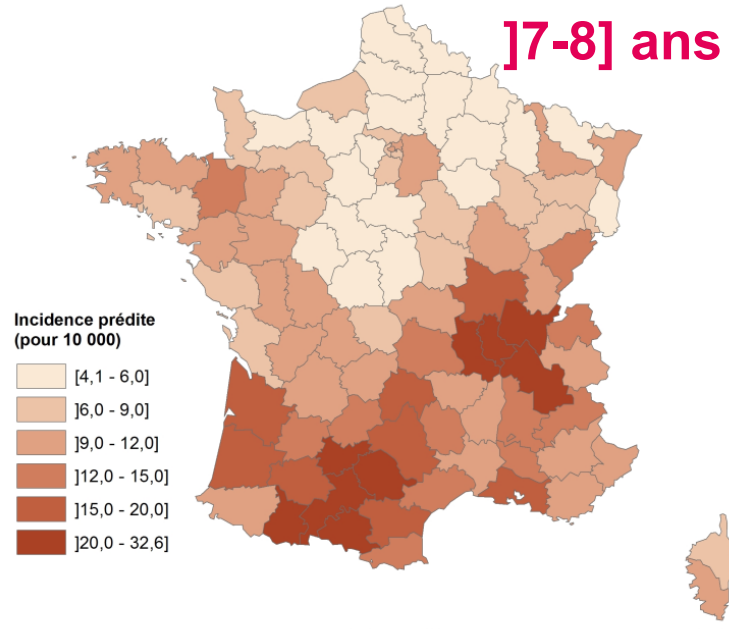
- ▶ Hétérogénéité géographique marquée et structurée
- ▶ Incidence élevée : Midi-Pyrénées (Toulouse) et Rhône-Alpes (Lyon)
- ▶ Motif géographique similaire pour filles et garçons

]0-7] ans



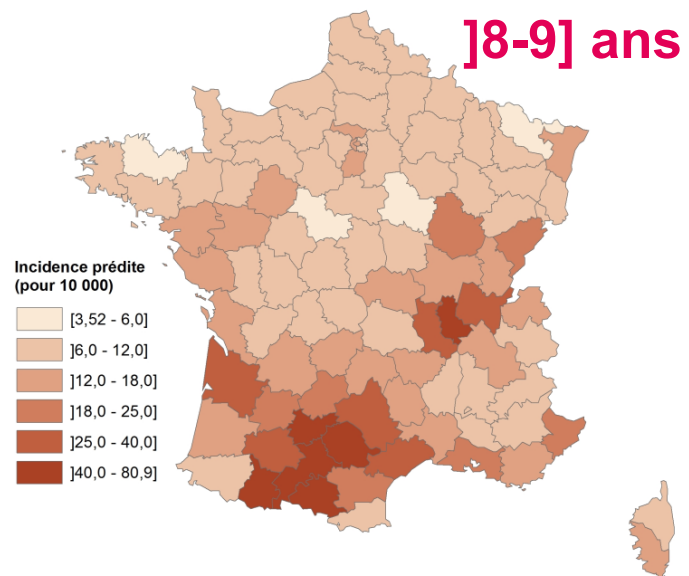
Source : SNIIRAM, DCIR, 2011-2013 ; Santé publique France, 2017.

]7-8] ans



Source : SNIIRAM, DCIR, 2011-2013 ; Santé publique France, 2017.

]8-9] ans



Source : SNIIRAM, DCIR, 2011-2013 ; Santé publique France, 2017.

- ▶ Tendances spatiales relativement similaires
- ▶ Pratiques homogènes pour les 0-7 ans → **résultats robustes++**

- 1ère estimations incidence PPCI en France
- Résultats comparables aux rares études existantes (Danemark, Corée du Sud)
- Hétérogénéité géographique structurée, identique chez filles et garçons : suggère facteurs risques communs
- Apport entretiens cliniques :
 - Résultats robustes chez filles avant 7 ans et garçons
 - Filles ≥ 8 : rôle pratiques locales pourraient accentuer certaines faibles/fortes incidences
 - ne remettent pas en question motif géographique
- Plusieurs hypothèses possibles
- Approfondir lien avec expo environnementales PE (pesticides, émissions industrielles)

Analyses plus poussées

- Analyses spatio-temporelles à la commune, détection d'agrégats *a priori*
- PP : données archivées Sniiram (tendances temporelles), régions ultramarines

Autres indicateurs santé repro :

- Sex ratio à la naissance
- Endométriose et fibromes

Autres fonctions endocrines :

- Hyper/Hypothyroïdie de l'enfant
- Diabète
- Troubles neurodéveloppementaux
- ...

Par la suite

Intégrer indicateurs géographiques d'exposition (+ facteurs de confusion potentiels):

- Familles de cultures : viticulture, arboriculture
- Matrices emplois/exposition (DST) : aux familles de pesticides
- A construire : expositions industrielles...

Complémentarité avec la biosurveillance : validation indicateurs géographiques exposition, aide à priorisation PE et indicateurs sanitaires

A terme

Surveillance pérenne peu coûteuse : impact mesures de gestion

Relations exposition/risque pour estimations impact sanitaire