

Fertilité masculine et féminine : FdR personnels et environnementaux, prise en charge médicale (PMA), attentes des médecins de la reproduction vis-à-vis des médecins du travail



35^{ème}

CONGRÈS
DE MÉDECINE
ET SANTÉ
AU TRAVAIL

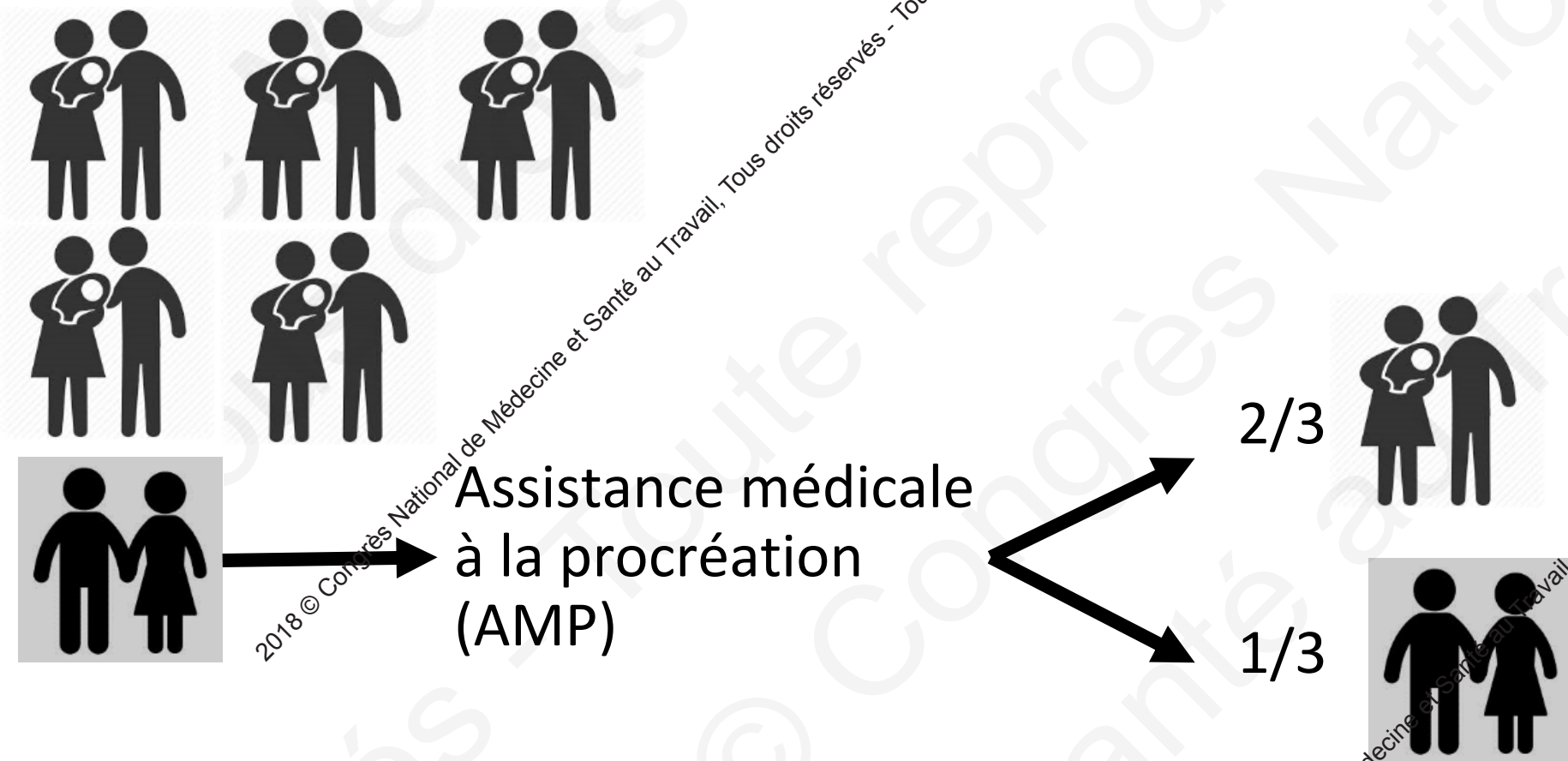
Pr Jeanne Perrin

Laboratoire de Biologie de la Reproduction-CECOS CHU La Conception
Institut Méditerranéen de Biodiversité et d'Ecologie IMBE



Couple • Reproduction • Enfant
Environnement et Risque

Infertilité : 1 couple sur 6 !



- Prévenir l'infertilité
- Améliorer les chances de grossesse en AMP

Contraintes liées aux traitements
Difficultés psychologiques/affectives/sexuelles
Dépenses de santé publique



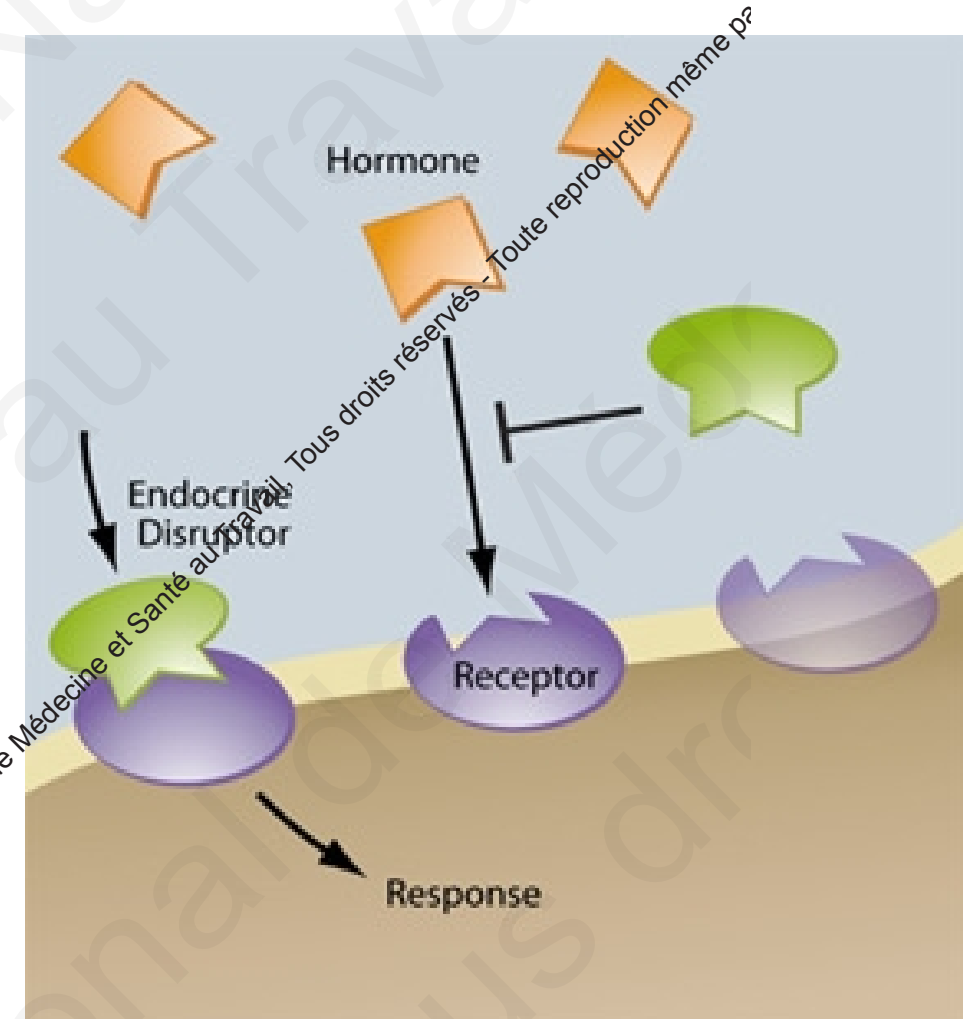
2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même p?

Principaux mécanisme d'altération de la fertilité féminine et masculine

Notion de perturbateur endocrinien

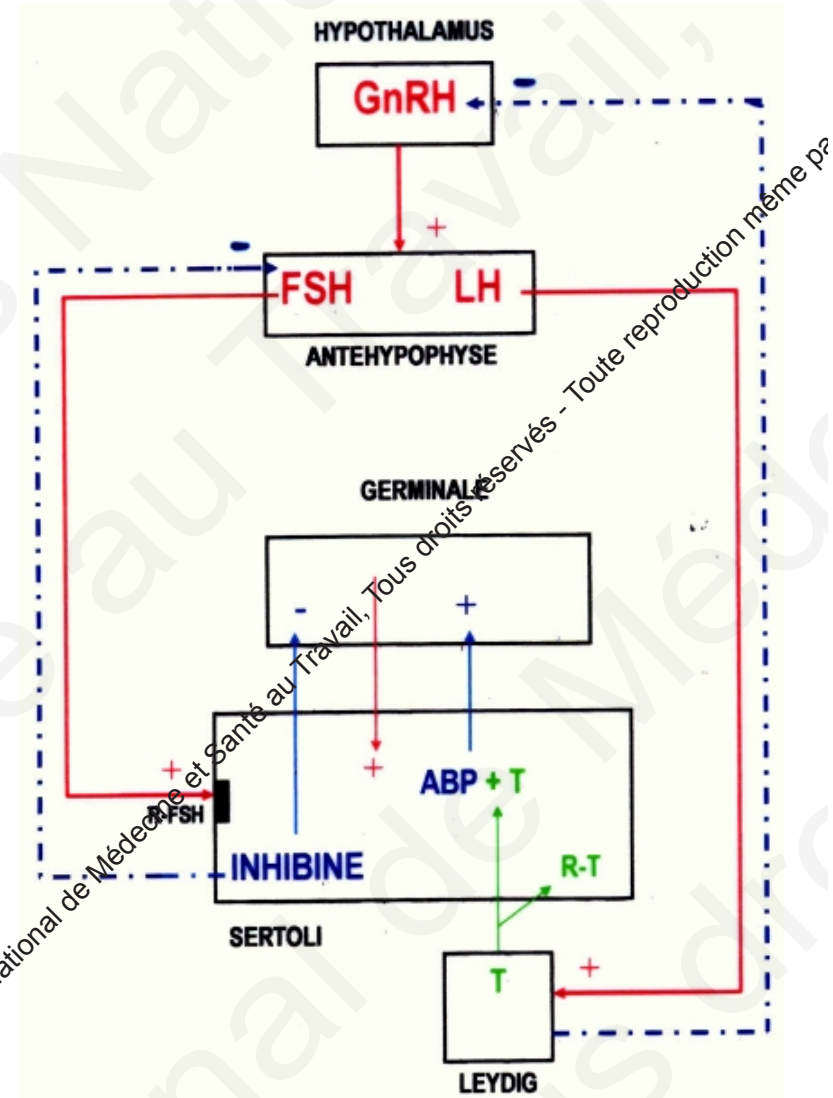
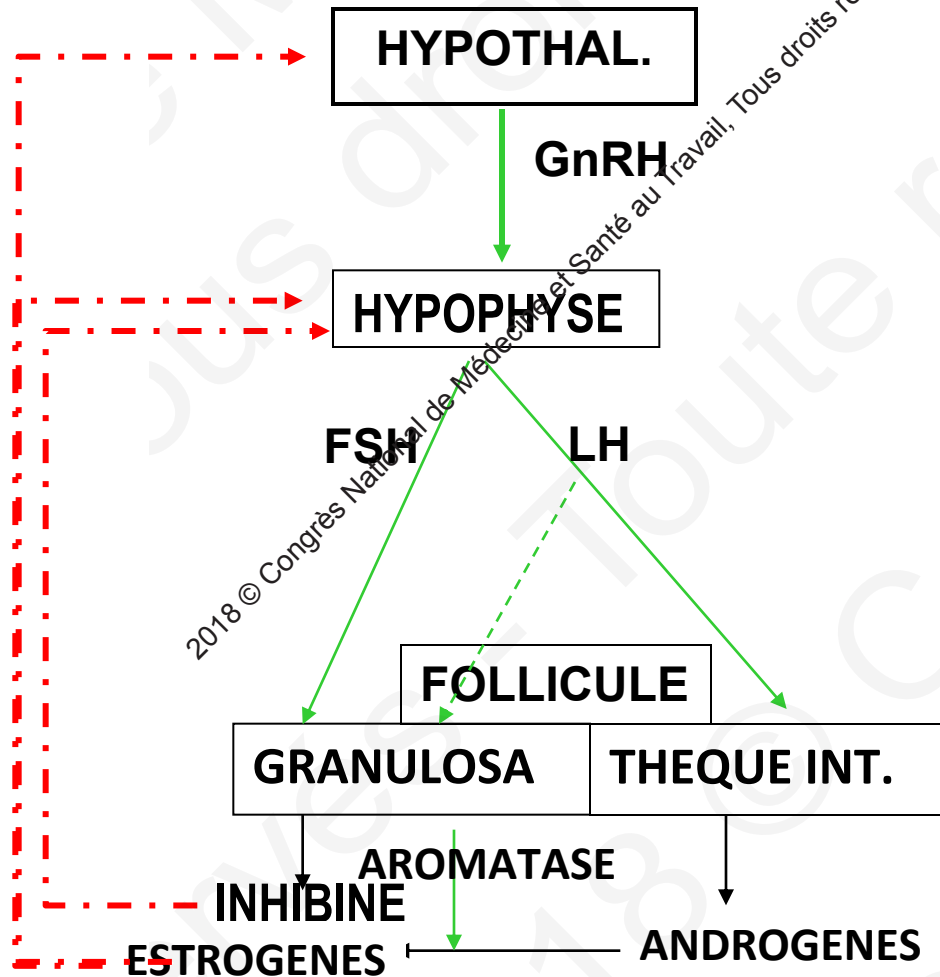
Nature des Perturbateurs Endocriniens : substances **chimiques** naturelles/synthétiques pouvant modifier le fonctionnement du système endocrinien

Mécanismes d'action : Transport, synthèse, fixation, métabolisme, activité, élimination... des hormones



Axe gonadotrope féminin

Axe gonadotrope masculin



2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même p?

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même p?

Principaux mécanisme d'altération de la fertilité

Stress oxydant

Génération de substances réactives de l'oxygène + dépassement des capacités cellulaires anti-oxydantes :

- Altération nucléaires
- Altérations membranaires
- Apoptose folliculaire

spermatozoïde

Principaux mécanisme d'altération de la fertilité

Apoptose des cellules germinales

Testicule et ovaire :

Anomalie méiotique, lésions de l'ADN irréparables

Activation récepteur spécifique (AhR ...)

Stress oxydant

Testicule :

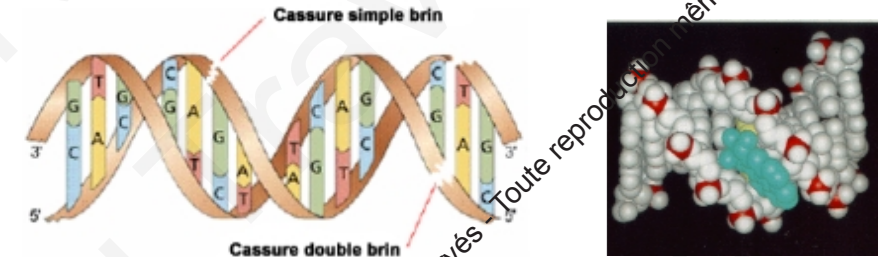
Protéines de choc thermique

Altération fonctionnelle des cellules de Sertoli

Principaux mécanisme d'altération de la fertilité

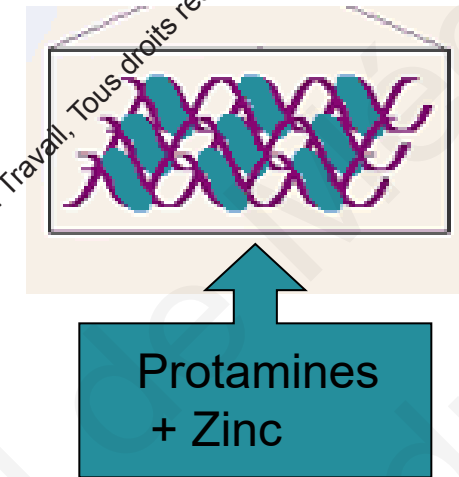
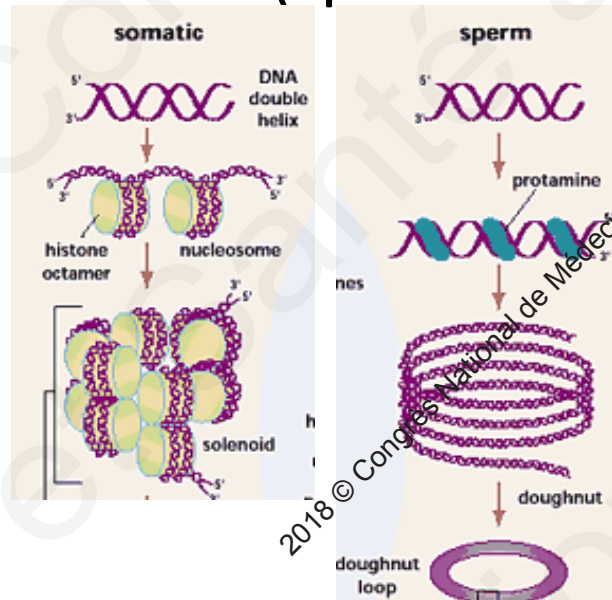
Altérations nucléaires des gamètes

Cassures de brins adduits (lésions primaires)



Altération de la compaction nucléaire (spz et métaux)

Modifications épigénétiques



Principaux facteurs environnementaux reprotoxiques et sources d'exposition

Perturbation endocrinienne

Chaleur

Tabac cannabis (HAP), alcool

Sédentarité (chaleur)

Obésité

Comportement

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction est interdite

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction est interdite

Environnement

Expo professionnelles

HAP

Chaleur ambiante/
station assise

Métaux

Métaux

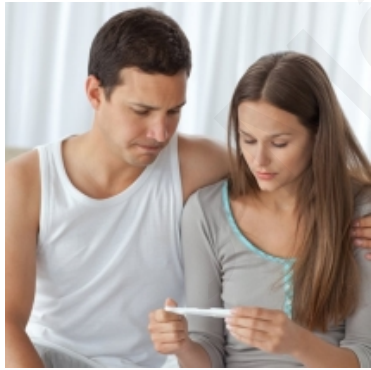
Perturbateurs endocriniens
(alimentation, entretien)

HAP

Perturbateurs endocriniens

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction est interdite

Associations expo professionnelles / Délai Nécessaire à Concevoir :



- PE +++
- Agents physiques
- Agents chimiques

Tableau 1 Synthèse des travaux publiés depuis 2000 étudiant l'association entre les expositions professionnelles masculines ou féminines et le délai nécessaire à concevoir / *Table 1 Synthesis of published work since 2000 studying the association between male or female occupational exposures and time to pregnancy*

Sexe	Population d'étude	Schéma d'étude	Exposition	Association	Référence
H	Fabrique batterie, fonderie	Transversale	Plomb*	+	[2]
H	Fabrique de batterie	Transversale	Plomb*	+	[3]
H	Fabrique de batterie, fonderie	Transversale	Plomb*	-	[4]
H	Travail serres	Transversale	Pesticides	+	[5]
H	Travail serres et autres professions	Cohorte historique	Pesticides	+	[6]
H, F	Population générale	Transversale	Pesticides	+ (F)	[7]
F	Travail serres et autres professions	Cohorte historique	Pesticides	+	[8]
F	Femmes consultant pour infertilité du couple	Cas-témoins	Pesticides	+	[9]
F	Travail serres et autres professions	Cohorte historique	Pesticides	+	[10]
F	Travail serres	Cohorte	Pesticides	-	[11]
F	Horticulture et autres professions	Cohorte	Pesticides	-	[12]
H	Couples fertiles et infertiles	Cas-témoins	Solvants	+	[13]
H	Couples fertiles et infertiles (hommes militaires)	Cas-témoins	Solvants	-	[14]
H	Peintres et menuisiers	Transversale	Solvants	-	[15]
H, F	Agriculteurs	Transversale	Solvants	+	[16]
F	Usines chaussures et usines agro-alimentaires	Transversale	Solvants	+	[17]
F	Semi-conducteur	Transversale	Éthers de glycol	+	[18]
F	Laboratoires vs enseignements	Cohorte	Travail en laboratoire	-	[19]
F	Coiffeuses vs autres professions	Transversale	Travail comme coiffeuse	+	[20]
F	Coiffeuses vs autres professions	Transversale	Travail comme coiffeuse	+	[21]
F	Coiffeuses vs autres professions	Transversale	Travail comme coiffeuse	-	[22]
F	Population générale	Cohorte	Activité hospitalière	+	[23]
F	Infirmière	Transversale	Exposition cytostatiques	+	[24]
F	Population générale	Cohorte	Phtalates	+	[25]
H, F	Industrie nucléaire	Transversale	Radiations ionisantes	-	[26]
H	Couples fertiles et infertiles (hommes militaires)	Cas-témoins	Radiations ionisantes et non ionisantes	+ (ionisantes)	[14]
H	Militaires	Transversale	Radiations non ionisantes	+	[27]
H	Militaires	Transversale	Radiations non ionisantes	+	[28]
H	Couples fertiles et infertiles	Cas-témoins	Radiations non ionisantes	+	[13]
H	Couples fertiles et infertiles (hommes militaires)	Cas-témoins	Chaleur	+	[14]
H	Couples fertiles et infertiles	Cas-témoins	Stress	+	[13]
H	Couples fertiles et infertiles	Cas-témoins	Stress	+	[29]
F	Coiffeuses et autres professions	Transversale	Stress	+	[20]

H : homme ; F : femme ; + Présence d'une association (allongement DNC) ; - Absence d'association ;

*Plombémie chez les exposés <40 µg/dL

Expositions professionnelles et anomalies du sperme :

- PE +++
- Chaleur
- Métaux

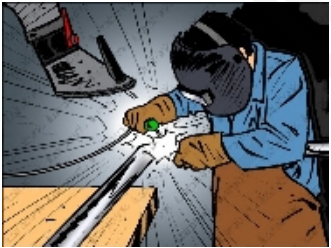


Tableau 2 Synthèse des travaux publiés depuis 2000 étudiant l'association entre les expositions professionnelles masculines et les anomalies du sperme /
 Table 2 Synthesis of published work since 2000 studying the association between male occupational exposures and sperm disorders

Population d'étude	Schéma d'étude	Exposition	Association	Référence
Fabrique batteries et industrie peintures	Transversale	Plomb, cadmium	+ (a)	[30]
Fabrique batteries et fonderie	Transversale	Plomb	+ (b)	[31]
Industrie produisant sulfate de chrome	Transversale	Chrome	+	[32]
Hommes consultant pour infertilité du couple	Cas-témoins	Métaux lourds	+	[33]
Hommes consultant pour infertilité du couple	Cas-témoins	Métaux lourds	-	[34]
Agriculteurs	Transversale	Pesticides	+	[35]
Hommes consultant pour infertilité du couple	Cas-témoins	Pesticides	+	[33]
Hommes consultant pour infertilité du couple	Cas-témoins	Pesticides	-	[34]
Agriculteurs	Transversale	Pesticides	+	[36]
Travailleurs semes	Transversale	Pesticides	+	[37]
Agriculteurs bananeraie	Transversale	Pesticides	-	[38]
Applicateurs de pesticides	Transversale	Pesticides organophosphorés	+	[39]
Agriculteurs	Cohorte	Pesticides organophosphorés	+	[40]
Fabrique pesticides	Transversale	Pesticides organophosphorés	+	[41]
Fabrique pesticides	Transversale	Fenvalérate	+	[42]
Fabrique pesticides	Transversale	Fenvalérate	+	[43]
Fabrique pesticides	Transversale	Carbaryl	+	[44]
Hommes consultant pour infertilité du couple	Cas-témoins	Solvants	+	[45]
Hommes consultant pour infertilité du couple	Cas-témoins	Solvants	+	[33]
Hommes consultant pour infertilité du couple	Cas-témoins	Solvants	-	[34]
Agents ville de Paris et RATP	Transversale	Éthers de glycol	+ (c)	[46]
Hommes consultant pour infertilité du couple	Cas-témoins	Éthers de glycol	+	[47]
Travailleurs fabriques chaussures ou peintures	Transversale	Benzène, toluène, xylène	+	[48]
Industries pétrochimiques	Transversale	Solvants pétroliers	+	[49]
Fabrique caoutchouc	Transversale	Solvants pétroliers	+	[50]
Industrie cuir	Transversale	Diméthylformamide	+	[51]
Industrie textile	Transversale	Disulfure de carbone	+	[52]
Industrie utilisant fluor	Transversale	Fluor	-	[55]
Industrie plastique	Transversale	Bisphénol A	+	[53]
Salariés autoroute	Transversale	NO2	+	[54]
Hommes consultant pour infertilité du couple	Cas-témoins	Radiations ionisantes et non ionisantes	-	[34]
Hommes consultant pour infertilité du couple	Cas-témoins	Radiations ionisantes et non ionisantes	-	[33]
Hommes consultant pour infertilité du couple	Cas-témoins	Chaleur, vibration	+	[33]
Hommes consultant pour infertilité du couple	Cas-témoins	Stress	-	[34]

+ Présence d'une association ; - Absence d'association ; Y compris pour plombémie <40 µg/dL, cadmium <10 µg/L
 (b) Seuil à partir duquel augmentation du risque plombémie >44 µg/dL ; (c) Association uniquement pour exposition antérieure à 1995

Tous droits réservés - Toute reproduction même p?

Expo. professionnelle, anom. hormonales, tb menstruels :

- PE +++
- Métaux

Garlantézec et coll. BEH fév. 2012



Tableau 3 Synthèse des travaux publiés depuis 2000 concernant la relation entre les expositions professionnelles masculines ou féminines et les concentrations plasmatiques hormonales ou peptidiques, les troubles menstruels et la survenue de fausses couches spontanées (FCS) / Table 3 Synthesis of published work since 2000 studying the association between male or female occupational exposures and plasmatic hormonal concentrations, menstrual disturbance, and spontaneous abortion

Paramètres étudiés	Sexe	Population d'étude	Schéma d'étude	Exposition	Association	Référence
Modifications hormonales ou peptidiques						
Prolactine, Inhibine B	H	Soudeurs	Transversale	Manganèse	+ (dim. inhibine B)	[56]
FSH, LH, testostérone	H	Agriculteurs	Transversale	Pesticides	+ (dim. testostérone)	[36]
FSH, LH, testostérone, prolactine, inhibine B	H	Agriculteurs bananeraie	Transversale	Pesticides	-	[46]
FSH, LH, testostérone	H	Travailleurs serres	Transversale	Pesticides	+ (dim. testostérone)	[37]
FSH, LH, testostérone	H	Peintres et menuisiers	Transversale	Solvants	+ (dim. FSH)	[15]
FSH, LH, testostérone, prolactine, inhibine B	H	Industries utilisant fluor	Transversale	Fluor	+ (aug. FSH, dim. testostérone, prolactine, inhibine B)	[55]
Testostérone	H	Industrie plastique	Transversale	Phtalates	+ (dim.)	[57]
LH	H	Policiers circulation vs administratifs	Transversale	Pollutions urbaines	+ (aug.)	[58]
Progestérone	F	Policiers circulation vs administratifs	Transversale	Pollutions urbaines	+ (aug.)	[59]
FSH	H	Policiers circulation vs administratifs	Transversale	Pollutions urbaines	+ (aug.)	[60]
Anomalies du cycle menstruel						
Polyménorrhée	F	Industrie batterie	Transversale	Plomb	+	[61]
Hyperménorrhée	F	Industrie vapeur mercure	Transversale	Mercure	+	[62]
Âge ménopause	F	Agricultrice	Cohorte	Pesticides	+ (aug.)	[63]
Durée cycles menstruels	F	Semi-conducteur	Transversale	Éthers de glycol	+ (aug.)	[64]
Durée cycles menstruels	F	Coiffeuses vs femmes autres professions	Transversale	Travail comme coiffeuse	-	[65]

H : homme ; F : femme ; + Présence d'une association ; - Absence d'association ; aug : augmentation ; dim. : diminution

Perturbateurs endocriniens

Environnement domestique

Produits ménagers

Cosmétiques

Alimentation

Pollution urbaine



Environnement professionnel

Pesticides

Cosmétiques

Solvants

Ethers de glycol

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même p?

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même p?

Plomb

Compétition avec le Zn

→ décondensation chromatine spz

Interaction Se (anti-oxydant)

→ peroxydation lipidique membranaire

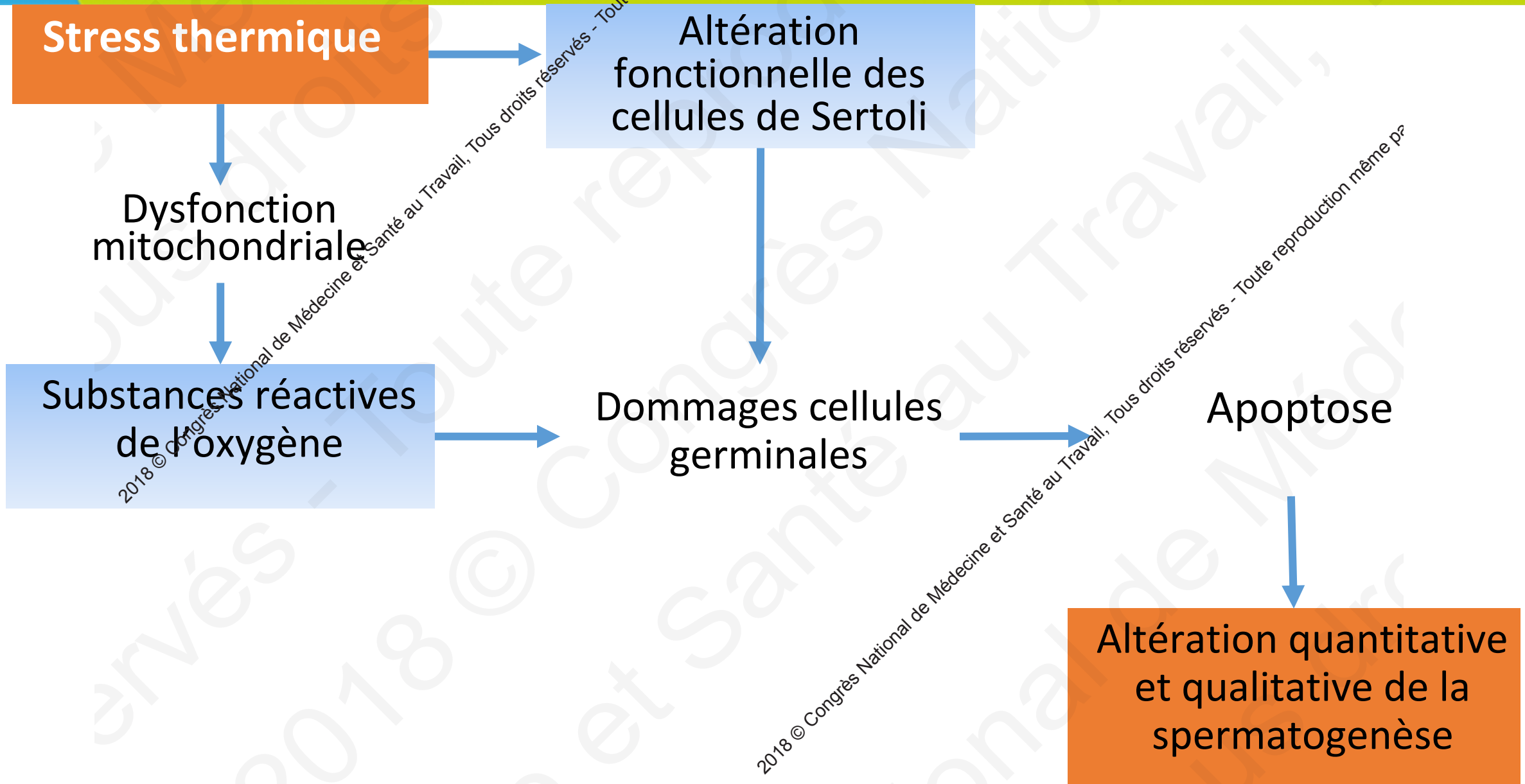
Altération de la réponse pituitaire à la stimulation hypothalamique

→ perturbation axe gonadotrope féminin



2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est formellement interdite.

Chaleur : reprotoxique masculin



2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même p?



Benzo(a)pyrène : Hydrocarbure aromatique polycyclique (HAP)

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même p2

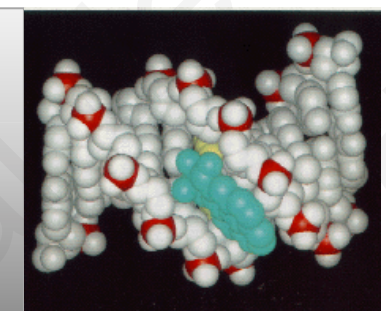
Métabolites

Stress oxydant
Apoptose follicules

Réponse inflammatoire →
Leucocytospermie :
Stress oxydant
dommages membranaires et
nucléaires spz

Activation récepteur AhR
Apoptose follicules

Dommmages à
l'ADN :
adduits



2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même p2

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même p2

Parcours patients en infertilité de couple

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même p?

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même p?

Détection des expositions professionnelles reprotoxiques



Anamnèse
F et H

Bilan
biologique

Bilan
clinique +
imagerie

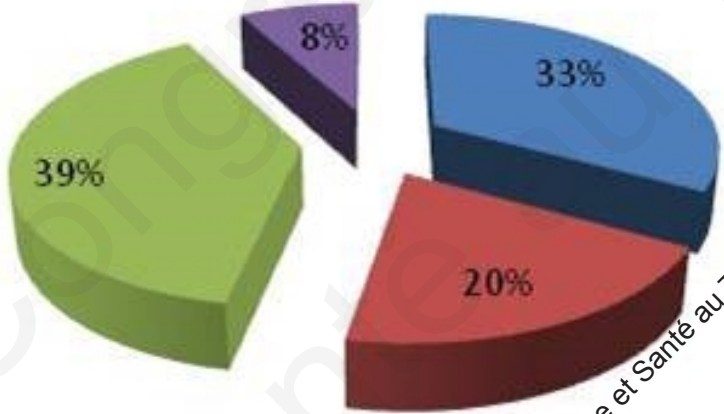
Bilan initial

Expositions reprotoxiques :
mal connues des médecins et des couples
(Stotland et al. 2014, Christiaens et al. 2016, Chabert et al. 2016)

Thonneau et al. 1991

Causes d'infertilité du couple

- causes féminines
- causes masculines
- causes mixtes
- causes inexpliquées



Diagnostic

Réduction /
suppression des
expositions
professionnelles
reprotoxiques

AMP

Traitement

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est formellement interdite.



Couple • Reproduction • Enfant
Environnement et Risque

Plateformes Fertilité et Risque Obstétrical



institut méditerranéen de biodiversité et d'écologie
marine et continentale



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille



Plateforme Fertilité

Pour qui ? Comment ? Par qui ?

Expositions env/ prof susceptibles d'altérer la fertilité

Antcdts de FCS à répétitions, sans étiologie retrouvée



Questionnaire d'évaluation

Organisation HDJ plateforme



RCP

Définition du risque environnemental

Conseils protection reprotoxiques

Mesures correctives poste de travail

Trt des addictions, tb alimentaires, tb psychiques/stress

Médecin du travail

Médecin de la reproduction

Obstétricien, Généticien

Sage-Femme, Addictologue

Diététicien, Psychologue

Biomarqueurs

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est formellement interdite.

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est formellement interdite.

Plateforme Fertilité

Un nouveau parcours de soin à tracer



Infertilité

Détection
expositions

Bilan
clinico bio
imagerie

Diagnostic

Corrections
expositions

Suivi
biomarqueurs
questionnaires

Mesures
correctives

AMP

Traitement



https://www.researchgate.net/profile/Jeanne_Perrin

Poste d'interne en Biologie de la Reproduction

→ Questionnaire standardisé, lien expo/paramètres spermatisques

De Fleurian et al. *J Androl* 2009

De Fleurian et al. *Arch Mal Prof Env* 2008

De Fleurian et al. *Arch Mal Prof Env* 2006

Ould-Hamouda et al. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2016

Environnement professionnel et fertilité/grossesse

→ Information reçue durant la grossesse sur les risques reprotoxiques

Chabert et al. *Eur J Obstet Gynec Reprod Biol* 2017

→ Risque prof métiers coiffure esthétique

Champarnaud et al. *Arch Mal Prof Env* 2016

→ Intervention du médecin du travail pour détection des expo reprotoxiques chez les hommes infertiles

Christiaens et al. *Basic and Clinical Androl* 2016

→ Altération des résultats de FIV chez les femmes de profession élémentaire

Soen et al. *J Reprod Med* 2017

→ Méta-analyse expo solvants/paramètres du sperme

Ianos et al. *Occupat Env Med* en révision

→ Paramètres du sperme et BTP

Bizet et al. *Arch Mal Prof Env* 2010



B Courbiere
Gynéco obst



I Sari-Minodier
Med Trav



F Bretelle
Gynéco obst



C Sunyach
Sage-femme