

36<sup>e</sup>

Congrès National  
de Médecine &  
Santé au Travail

Mois de la Musique et des  
Congrès de Strasbourg

Du 14 au 17 juin 2022



## Baisse des niveaux de testostérone sérique après une courte exposition au DiisoNonyl Phtalate chez des salariés masculins\*

Jean-Bernard Henrotin<sup>1</sup>, Eva Feigerlova<sup>2</sup>, Alain Robert<sup>1</sup>, Mathieu Dziurla<sup>1</sup>, Manuela Burgart<sup>1</sup>, Anne-Marie Lambert-Xolin<sup>1</sup>, Fanny Jeandel<sup>1</sup>, Georges Weryha<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut National de Recherche et Sécurité (INRS), Vandœuvre-lès-Nancy, France.

<sup>2</sup> Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, service endocrinologie, Vandœuvre-lès-Nancy, France.

## Pourquoi une étude sur le DiNP

---

- **PHT le plus utilisé en milieu industriel (Plasturgie) en substitution du DEHP** (*interdiction 2015 par la CE*)
- **Effets anti-androgéniques suggérés par données expérimentales (animal)**
- **Difficultés de transposer les résultats du modèle animal à l'Homme** (*sensibilité différente entre espèces*);
- **Incertitudes des modalités d'action** (*seuil et gamme de toxicité, effet à faible dose, courbe dose réponse en U, fenêtre d'exposition...*);
- **Absence d'étiquetage européen incitant les entreprises à adopter des mesures de prévention adéquates** (*≠ DEHP spécifiant sa dangerosité pour la fertilité et la grossesse*);
- **Absence d'étude chez l'Homme en milieu de travail**

**Objectif** -> Vérifier que l'exposition au DiNP ne présente pas chez les salariés d'effets anti-androgéniques dans les conditions d'exposition à ce produit en milieu de travail.

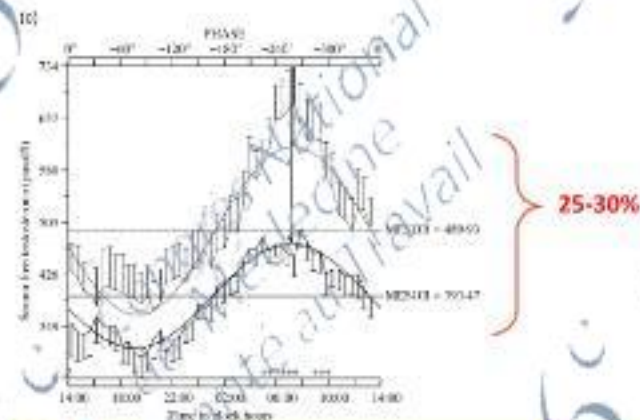
# Indicateurs biologiques utilisés

## Indicateurs d'effets

-> dosage sérique de testostérone totale et libre

### • Métabolisme :

- Variation physiologique +++ (rythme circadien)
- 1/2 vie qq heures
- prélèvement sanguin: 7h-11h , même heure +/- 1/4h
- Influencé par des caractéristiques individuelles:  
*adiposité, âge (> 60 a), tabac, maladies, médicaments, effort physique intense (marathon)*
- travail de nuit/posté



## Indicateurs d'exposition

-> 3 métabolites urinaires oxydés du DiNP : OXO-MiNP, OH-MiNP, CX-MiNP

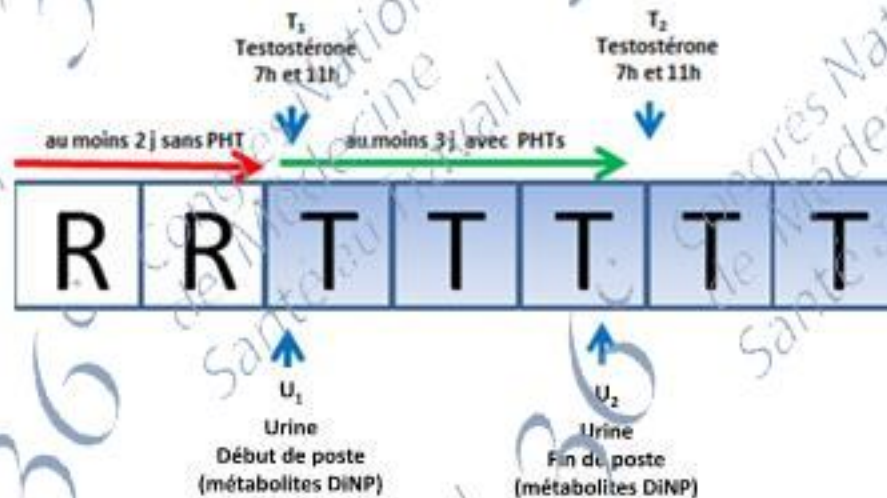
### • Métabolisme :

- 1/2 vie courte et non bioaccumulable : entre 4h à 8h (Anderson et al, 2011) et 12 à 18h (Koch et al, 2007)
- Oxydés : spécifique et plus sensible que monoester; pas de risque de contamination (médiation enzymatique)

# Organisation de l'étude

## ■ Schéma :

- 2 mesures à 3 jours d'intervalles des indicateurs d'exposition (urinaire) et d'effet (sanguin) -> suivi longitudinal court -> salarié étant son propre témoin



- **Entre 2015-2018 :**
  - > 6 entreprises du secteur de la plasturgie (Nord, Sud-Est, Centre, Paris)
  - > 55 salariés exposés au poste de travail et 42 non-exposés au poste de travail
  - > 197 prélèvements en entreprise + questionnaires en face-à-face

# Population d'étude

Tableau 1 : Caractéristiques de la population de salariés (n=97)

	Exposés au poste (n=55)	Non exposés au poste (n=42)	p-value
<b>Socio-démographiques</b>			
Age (m, sd)	43a (11)	47a (9)	ns
≥ 50 ans	29%	31%	ns
<b>Etude supérieure</b>	<b>29%</b>	<b>55%</b>	<b>0.01</b>
<b>Ouvriers</b>	<b>82%</b>	<b>45%</b>	<b>&lt;0.0001</b>
Ancienneté m(sd)	15a	17a	ns
<b>Habitude de vie (actuel)</b>			
Tabac	34%	43%	ns
Alcool	40%	45%	ns
Sport	42%	52%	ns
<b>Données de santé</b>			
Bonne santé gén (Duke)	88%	89%	ns
Maladie chronique <sup>a</sup>	4%	12%	ns
Perte de poids, ≥ 5 kg <sup>b</sup>	16%	10%	ns
<b>Waist abdominal, ≥102 cm</b>	<b>42%</b>	<b>17%</b>	<b>0.008</b>
Traitement (testostérone)	0%	0%	ns
Antécédent testiculaire <sup>c</sup>	12%	16%	ns

<sup>a</sup> au moins un médicament chaque jour depuis un an <sup>b</sup> dans les 3 derniers mois

<sup>c</sup> torsion testiculaire (2); varicocèle (1); œdème testiculaire (1); traumatisme testiculaire (3);  
kyste épiddymaire (1); ablation testiculaire (2); atrophie testiculaire (1); cryptorchidie (2).

## Données d'exposition

**Tableau 2.** Concentrations de métabolites urinaires du DiNP chez salariés exposés (n=55) au poste de travail et chez salariés non exposés au poste (n=42) sur deux mesures après trois jours de travail consécutifs

		1 <sup>ère</sup> mesure (médiane*)	2 <sup>ème</sup> mesure (médiane*)		p-value**
<b>OH-MiNP</b>	Exposés au poste	8.9	15.1	↑	<0.001
	Non exposés au poste	4.2	7.1	↑	0.03
<b>OXO-MiNP</b>	Exposés au poste	3.2	5.2	↑	<0.001
	Non exposés au poste	1.8	1.9	↑	0.09
<b>CX-MiNP</b>	Exposés au poste	8.2	14.4	↑	<0.001
	Non exposés au poste	3.8	6.1	↑	0.001

\*µg/g créatinine \*\* test des rangs de Wilcoxon

**Imprégnation au DiNP est avérée chez tous les salariés ( ↑ sur 3 j),  
mais faible**

# Associations entre indicateurs biologiques d'exposition et d'effets

**Tableau 3.** Régression linéaire entre les différences de concentrations sériques de testostérone totale et les concentrations métabolites urinaires au 2 temps de mesure (modèle linéaire mixte, niché dans l'entreprise)

	OXO-MINP*						OH-MINP*						EX-MINP*					
	< médiane n=48			> médiane n=49			< médiane n=48			> médiane n=49			< médiane n=48			> médiane n=49		
	$\beta$	se	p	$\beta$	se	p	$\beta$	se	p	$\beta$	se	p	$\beta$	se	p	$\beta$	se	p
<b>Total Serum testostérone (t1 - t2)</b>																		
Model A <sup>b</sup> (MEHP*)	0.41	0.18	0.020	-0.22	0.12	0.06	-0.08	0.19	0.66	-0.23	0.12	0.047	0.17	0.18	0.36	-0.24	0.14	0.09
Model B <sup>c</sup> (OH-MEHP*)	0.52	0.18	0.003	-0.12	0.19	0.83	-0.04	0.19	0.98	-0.22	0.12	0.06	0.21	0.18	0.25	-0.19	0.15	0.19
Model C <sup>d</sup> (OXO-MEHP*)	0.53	0.17	0.002	-0.19	0.13	0.13	0.01	0.18	0.95	-0.24	0.12	0.043	0.23	0.18	0.20	-0.16	0.15	0.18
Model D <sup>e</sup> (MCEPP*)	0.45	0.17	0.008	-0.07	0.15	0.69	-0.02	0.19	0.93	-0.22	0.12	0.07	0.24	0.18	0.19	-0.20	0.15	0.18

t1: time 1 (1<sup>st</sup> measurement) t2: time 2 (2<sup>nd</sup> measurement)  $\beta$ : coefficient of linear regression se: standard error p: p-value n: number

t1 - t2: difference between serum hormone concentrations at t1 and t2 t2 - t1: difference between urinary concentrations at t1 and t2 for the phthalate metabolites

\* in all the models, a logarithmic transformation of the values of phthalate metabolite concentrations was used

<sup>b</sup> adjustment for: total serum testosterone levels at t1 (continuous variable); "exposed" group (binary variable, yes/no); age (binary variable,  $\geq 50$  years); sagittal abdominal perimeter (binary variable,  $\geq 102$  cm)

<sup>e</sup> adjustment for: free serum testosterone levels at t1 (continuous variable); "exposed" group (binary variable, yes/no); age (binary variable,  $\geq 50$  years); sagittal abdominal perimeter (binary variable,  $\geq 102$  cm)

**Association significativement positive entre une  $\uparrow$  de l'OXO-MiNP urinaire entre t1 et t2 et une  $\downarrow$  de TT sérique ( $\approx 10\%$ \*) entre t1 et t2 mais uniquement pour les plus petites augmentations (<médiane)**

## Analyses de sensibilité

**Tableau 4.** Analyses de sensibilité de l'association entre OXO-MINP (< médiane) et testostéronémie totale (exclusion de salariés particuliers parmi les salariés exposés)

Sous-groupe	OXO-MINP <sup>a,b</sup>			p-value
	n	$\beta$	se	
<b>En milieu de travail</b>				
Groupe "exposés" au DINP	55	0.66	0.30	0.029
Groupe "moins exposés" au DINP	42	0.28	0.27	0.16
Sans travail physique difficile <sup>c</sup>	25	0.43	0.25	0.096
Avec travail physique difficile <sup>c</sup>	23	0.56	0.26	0.032
Sans l'entreprise 1	42	0.42	0.18	0.017
Sans l'entreprise 2	46	0.49	0.17	0.005
Sans l'entreprise 3	34	0.52	0.18	0.004
Sans l'entreprise 4	34	0.45	0.19	0.016
Sans l'entreprise 5	38	0.78	0.20	<0.001
Sans l'entreprise 6	46	0.48	0.17	0.006
<b>Habitude de vie</b>				
Sans consommation de tabac	30	0.40	0.19	0.028
Sans consommation d'alcool	32	0.70	0.20	<0.001
Sans consommation d'alcool et tabac	22	0.65	0.18	<0.001
Sans activités sportives régulières	25	0.41	0.18	0.02
<b>Problèmes médicaux</b>				
Sans pathologie testiculaire	39	0.61	0.21	0.004
Sans maladie chronique	44	0.50	0.19	0.009
Sans perte de poids <sup>d</sup>	39	0.59	0.19	0.003
Sans glycosurie <sup>e</sup>	46	0.52	0.17	0.002
<b>Autres situations</b>				
En dehors de la période d'été	36	0.71	0.20	<0.001
Sans salariés $\geq 50$ ans	33	0.58	0.20	0.005

**Résultats résistent  
à différentes  
analyses de  
sensibilité  
-> ROBUSTES**



# Analyses complémentaires exploratoires

Effets recherchés*	Résultats	Commentaires
<b>Rétrocontrôle hypophyso-pituitaire</b> -> FSH, LH	Aucune corrélation	- la baisse observée de testostérone -> pas suffisante pour activer le rétrocontrôle H-P (homéostasie maintenue ?)
<b>Activité aromatase</b> (t adipeux converti T en E2) -> Oestrogène (E2) -> Rapport T/E2	Aucune corrélation	- pas d'argument pour une action sur l'aromatase
<b>Marqueurs précoces du remodelage osseux</b> - P1NP (formation osseuse) - CTX (résorption osseuse)	Aucune corrélation	- pas en faveur d'un effet subclinique précoce - à confirmer par d'autres études spécifiques
<b>Signaux cliniques de déficit androgénique</b> (comparaison groupe exposés/non exposés) - score au questionnaire ADAM (libido) - score au questionnaire IIEF (troubles érectiles)	Aucune différence Différence chez exposé (p<0.01)	- pas corrélé avec niveau de testostérone -> biais de déclaration ? - rappel ; E2 associé à dysfonction érectile / D1NP évocation d'activité E2

\*à partir de l'indicateur d'exposition (OXO-MINP, < médiane) ADAM : Androgène deficiency in aging men IIEF: International Index Erectile Function

**Pas de conséquences subcliniques rapportés dans cette étude**

# Conclusion

---

- **1<sup>ère</sup> étude épidémiologique en milieu professionnel ciblée sur le DiNP**
- **Suggère -> Faible effet anti-androgénique** pour les doses les plus faibles et une courte exposition
- **Appui les résultats issus d'autres études épidémiologiques (niveau de preuve faible) évoquant un effet anti-androgénique du DiNP chez l'homme :** ↑ distance ano-génitale, hypospadias, cryptorchidie ...  
Jensen 2015
- **Attention salariées enceintes: exposition à un anti-androgénique au moment du développement des organes génitaux masculins (≈ 10 semaines) -> risque de malformations**  
-> nouveau classement ECHA -> H361: *susceptible de nuire à la fertilité ou au fœtus*  
-> catégorie 2 donc pas CMR
- **Dans le secteur de la plasturgie -> DiNP utilisé en substitution du DEHP :** nos résultats interrogent le bien fondé de cette mesure de prévention