

# **SURVEILLANCE DES PATHOLOGIES DE LA REPRODUCTION EN LIEN AVEC LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS**

**J Caudeville, P. Morel, C. Ménard, M. Le Barbier-Andréani, J. Chesneau,  
P. de Crouy-Chanel, M. Stempfelet, S. Gorla**

Santé publique France, Saint Maurice

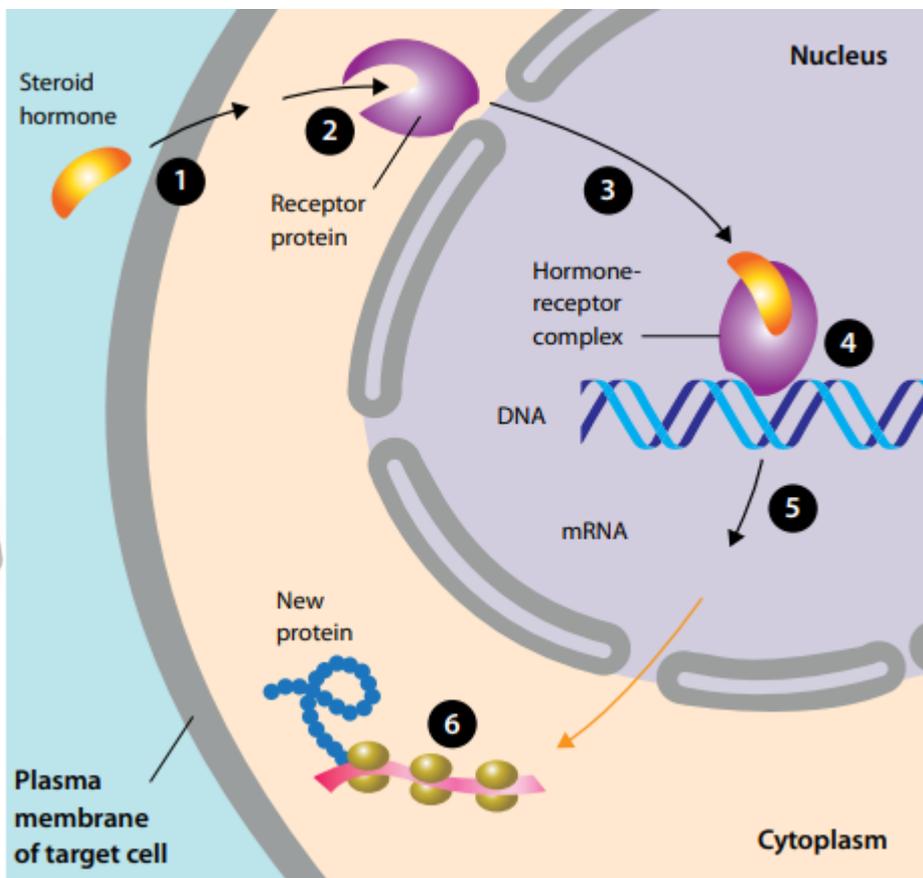
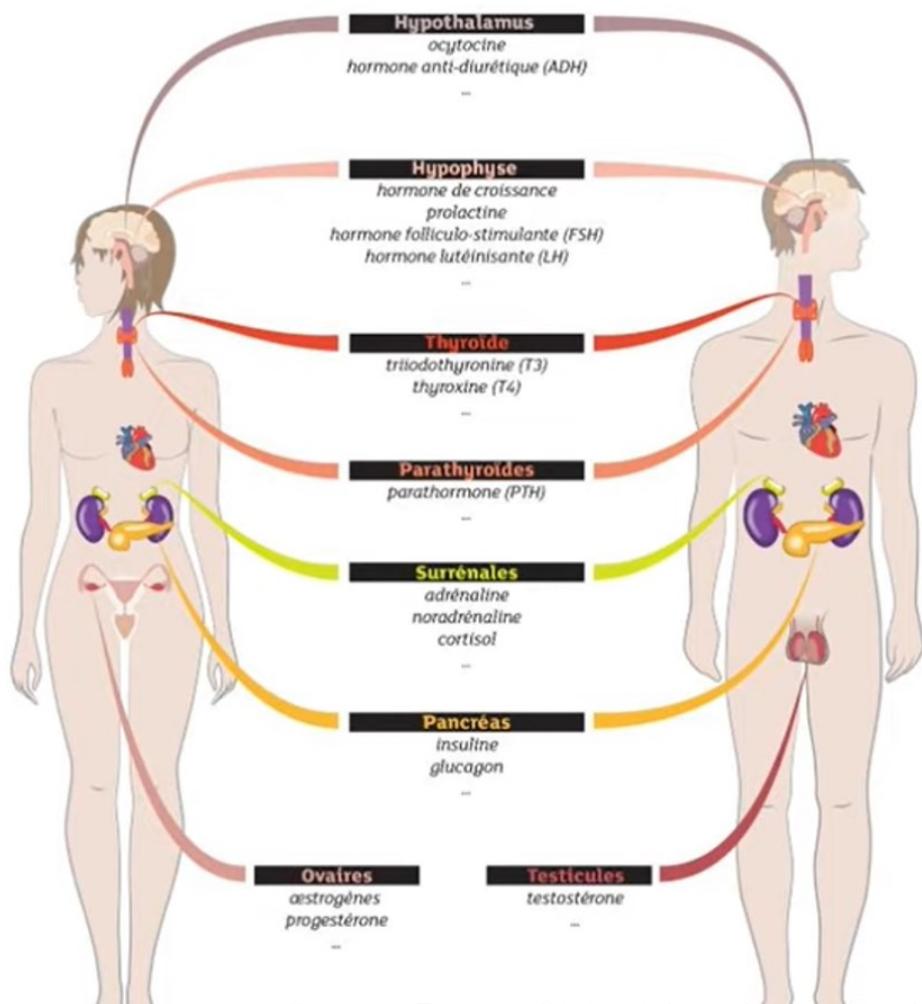
- 1991 : Déclaration de consensus (conférence de Wingspread)

« Des altérations de la santé et du développement embryonnaire résultent de produits chimiques libérés dans l'environnement qui agissent sur le système endocrinien »

« De nombreux composés introduits dans l'environnement par l'activité humaine sont capables de perturber le système endocrinien des animaux [...] et des humains. La perturbation endocrinienne peut être profonde du fait du rôle crucial joué par les hormones dans le contrôle du développement ».

- Définition OMS de 2002/2012 et endossée par la CE : « un PE est une substance ou un mélange de substances, qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous)-populations. »
- Nécessité de prendre en compte les propriétés hormonales des substances dans le cadre normatif des procédures visant à évaluer les risques sanitaires des substances chimiques.

# SYSTÈME ENDOCRINIEN OU HORMONAL



Source : Rapport State of the science of endocrine disrupting chemicals (PNUE, OMS)

# EFFETS DES PE SUR LA SANTÉ REPRODUCTIVE

Depuis années 90

- 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  
foetale/périnatale

**Trouble du développement des organes  
génitaux masculins**



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

DOHaD\*

\*Origine développementale de la santé et des maladies

# SURVEILLANCE DES PE DANS L'ENVIRONNEMENT ET EN POPULATION



## PRÉOCCUPATIONS ENVIRONNEMENTALES

- Substances retrouvées dans tous milieux (eau, sol, air)

## PRÉOCCUPATIONS SUR L'EXPOSITION HUMAINE

- Toutes voies d'exposition (inhalation, ingestion, cutanée, placentaire)
- 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 société civile

**Stratégie Nationale sur les PE 1 et 2,  
PNSE 3 et 4, recos OMS**

**Missions de Santé publique France dans le cadre des Stratégies Nationales Perturbateurs Endocriniens (SNPE) et des Plans Nationaux Santé Environnement (PNSE) → démarche de surveillance et analyse de :**

- 1- L'imprégnation de la population française à différents PE (Programme National de Biosurveillance)
- 2- D'indicateurs de santé en lien supposé ou avéré avec les PE

**□ Objectifs de la surveillance :**

- Acquisition de données objectives (surveillance spatio-temporelle à une échelle suffisamment vaste).
- Contribuer à orienter l'action publique
- Contribuer à l'élaboration de stratégies d'actions en matière de prévention des populations

Appui d'un Comité d'Appui Technique composé de médecins, de chercheurs et d'experts

**Action 45 :** Poursuivre et renforcer la surveillance des indicateurs sanitaires déjà développés en lien avec les PE

**Action 46 :** Élargir la surveillance à d'autres pathologies en lien avec les PE

**Action 49 :** Définir les nouvelles perspectives du programme national de biosurveillance en se plaçant dans le contexte européen (Projet Par et Albane)

# BILAN SUR LES INDICATEURS SANITAIRES

## CHIFFRES CLÉS DE LA SURVEILLANCE SANTÉ REPRODUCTIVE

### ❑ Premier travail effectué sur les indicateurs de la santé reproductive

Travaux réalisés en 2015 à l'aide d'un groupe d'experts internationaux piloté par Santé publique France (*réseau HURGENT*) : **priorisation des indicateurs de santé reproductive sur la base du poids des preuves**

### ❑ Indicateurs clés identifiés en 2015 :

- Cancer sein et prostate
- Sex ratio à la naissance
- Endométriose et fibromes utérins
- Indicateurs TDS (Testicular Dysgenesis Syndrom) : qualité sperme, cancer testicule, cryptorchidies, hypospadias, distance anogénitale
- Puberté précoce

	Nbre cas* / an	Evolution incidence	Taux d'incidence* (/ 10 000)	Période d'analyse
Cryptorchidie	7 000	+2,6% par an	25, 7 (garçons < 7 ans)	2002-2014
Hypospadias	3 000	Stable	10,1 (garçons < 7 ans)	2002-2014
Qualité sperme		- 1,9% par an (baisse de la concentration spermatique)	Chez les hommes de 35 ans	1989-2005
Cancer testicule	2 000	+1,5% par an	0,65	1998-2014
Endométriose	30 000	+1,2% par an	9, 85 (femmes >10 ans)	2011-2017
Fibrome utérin	36 000	Biaisée par l'augmentation de la prise en charge par médicament	11,7 (femmes >10 ans)	2013-2017
Puberté précoce	1 500	+4,5% par an	2,7 chez les filles < 8 ans et 0,2 chez les garçons <9 ans	2007-2017

\* Cas et incidences estimés à partir des cas traités ou opérés, enregistrés dans le SNDS.

## QUALITE DU SPERME

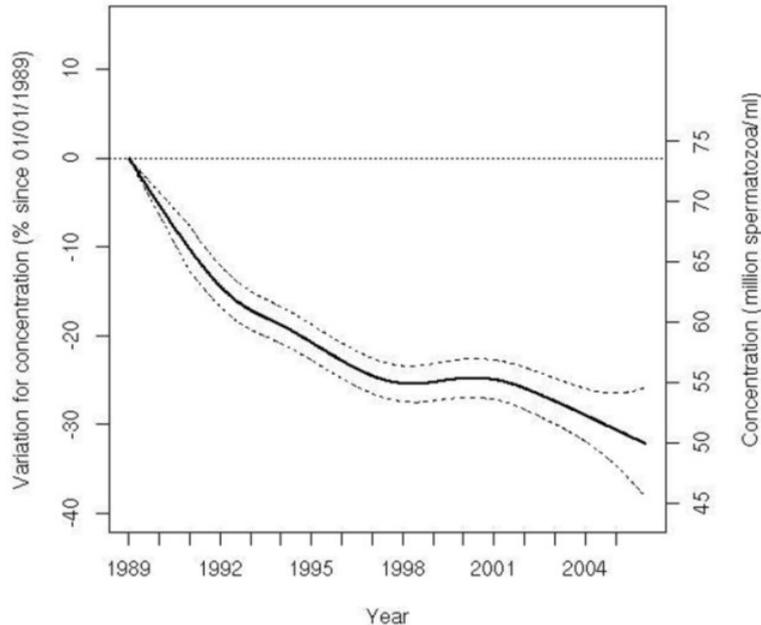
- Registre FIVNAT
- Premières tentatives de FIV ou ICSI
- Hommes partenaires de femmes infertiles (2 trompes bouchées ou absentes) : **pas d'a priori sur fertilité**
- **26 609 h, 2 spermogrammes/ h**
- **Paramètres:**
  - Concentration (millions spz/ml)
  - Mobilité totale (% spz mobiles)
  - Morphologie (% de formes normales)
- Analyses temporelles et spatio-temporelles

## CANCER TESTICULE, CRYPTO, HYPOSPADIAS

- Données hospitalières (PMSI)
- Cas opérés
- Cas incidents = 1er séjour hospitalier pour chaque pathologie
- Modélisation temporelle et spatiale
- Echelle départementale (département de résidence)
- 4 modèles spatiaux prédictifs testés

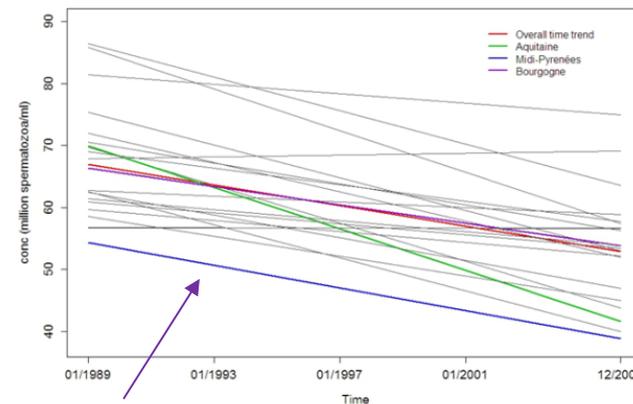
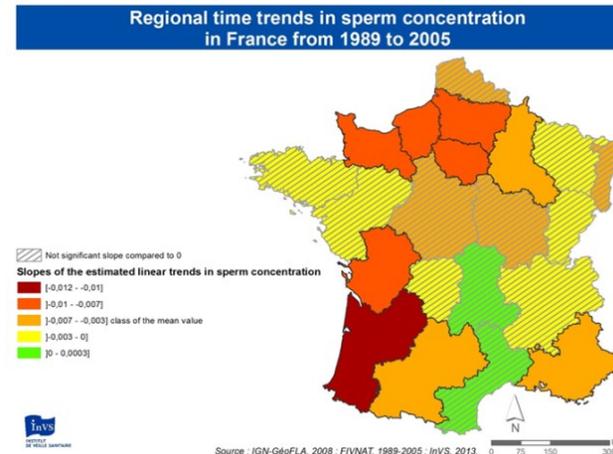
# RÉSULTATS TDS : QUALITÉ DU SPERME (1989-2005)

## 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



Midi-Pyrénées

La concentration  
et la qualité  
morphologique  
des spz ont  
**diminué dans  
presque toutes les  
régions**

Deux régions du  
sud-ouest  
présentent des  
détériorations  
plus marquées.

*Le Moal et al.,  
Reproduction,  
2014*

# BILAN SUR LES INDICATEURS SANITAIRES

## SURVEILLANCE CRYPTORCHIDIE

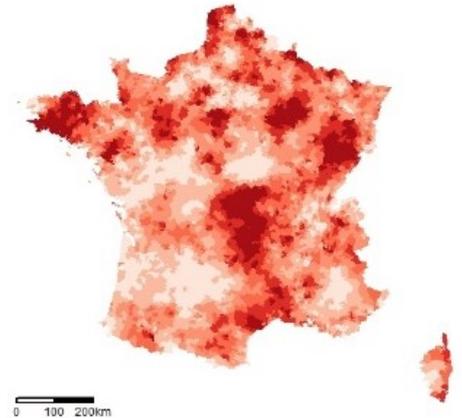
*Epidémiologie de la cryptorchidie prise en charge à l'hôpital en France de 2002 à 2014 (action 45)*



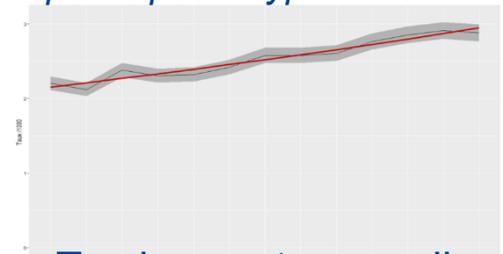
Construction d'indicateurs de surveillance de la cryptorchidie avec pour objectif d'**estimer les taux d'incidence et d'analyser les variations temporelles, spatiales et spatio-temporelles du risque de survenue de cette pathologies** en France métropolitaine et dans les DROM TOM

**Résultats cryptorchidie (2002-2014) à partir des données de prise en charge médicale du SNDS :**

- **7000 nouveaux cas/an** hospitalisée chez les 0-7 ans et et TI annuel = **25/10 000 PA**
- **Augmentation du risque dans le temps** (+2,6% par an) ...mais qui peut refléter l'influence d'autres facteurs potentiellement modifiés durant la période d'étude (*sensibilisation accrue des patientes et des praticiens à la pathologie, évolution des pratiques chirurgicales, etc.*)
- **Hétérogénéité géographique du risque** avec des zones de sur-risque dispersées sur le territoire... mais qui peut être **influencée par des disparités de prises en charge**, déterminées par la proximité des domiciles des femmes avec des centres experts de ces pathologies



*Taux incident garçons < 7 ans opérés pour cryptorchidie*



**Tendances temporelles**

# PROJET PEPS'PE - RESULTATS

## PRIORISATION DE 43 EFFETS SANITAIRES EN LIEN AVEC LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS À L'ISSUE DE LA CONSULTATION

(Action 46)



Catégorie de priorité (et niveau de confiance associé)		Critère de priorisation n°1 : Poids des preuves			
		Fort	Modéré	Faible	Non documenté
Critère n°2 : Intérêt de mise en place d'une surveillance (Gravité, taux d'incidence et préoccupation sociétale)	Fort	<b>Priorité forte</b> - Cancer du sein (élevé) - Cancer de la prostate (élevé)	<b>Priorité forte</b> - Endométriose (élevé) - Maladies cardiovasculaires (élevé) - Cancer de l'endomètre (modéré) - Cancer des ovaires (modéré) - Lymphomes et leucémies chez l'enfant (modéré)	<b>Priorité faible</b> - Trouble du spectre de l'autisme (TSA) (élevé) - Maladies neurodégénératives chez l'adulte : Alzheimer et Parkinson (modéré) ★ - Cancer de la thyroïde (modéré)	<b>Non prioritaires</b> - Cancer du côlon (élevé) - Cancer du poumon (élevé) - Troubles hématopoïétiques et malignités (faible)
	Modéré	<b>Priorité forte</b> - Altération de la qualité du sperme (élevé) - Puberté précoce (élevé) - Infertilité (élevé) - Surpoids et obésité (élevé) - Cryptorchidies (modéré) - Diminution de la fécondité (modéré)	<b>Priorité modérée</b> - Cancer du testicule (élevé) - Troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDHA) (élevé) - Diabète de type 2 (élevé) - Syndrome métabolique (élevé) - Troubles du comportement (modéré) - Asthme (modéré) - Déficit intellectuel -Diminution des points de quotient intellectuel (QI) (faible)	<b>Non prioritaires</b> - Diabète de type 1 (élevé) - Hyperthyroïdie (modéré)	<b>Non prioritaires</b> - Paralysie cérébrale (modéré)
	Faible	<b>Priorité modérée</b> - Hypospadias (modéré)	<b>Priorité faible</b> - Issues défavorables de grossesse (élevé) - Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) (modéré) - Cycle menstruel irrégulier (modéré) - Altération du sexe ratio à la naissance (modéré) - Hypothyroïdie et hyperthyroïdie subclinique (modéré) - Stéatose hépatique non alcoolique (modéré) - Insuffisance ovarienne précoce (IOP) (faible)	<b>Non prioritaires</b> - Diabète gestationnel (modéré) - Age avancé de la ménopause (faible)	<b>Non prioritaires</b> - Hypothyroïdie (élevé) - Variation intersexe (élevé) - Fibrome utérin (modéré) - Maladie thyroïdienne auto-immune (faible)



Effet qui a fait l'objet d'une forte divergence d'opinion concernant le PP (Fort VS non documenté → classé en faible)

# CONCLUSION ET PERSPECTIVES

- ✓ La méthode Delphi a permis dans ce projet de structurer l'information via l'expertise et de prendre en compte la préoccupation sociétale pour apporter des 1ers éléments de décision à l'agence afin d'identifier les effets sanitaires à surveiller pour leur lien avec les PE
- ✓ Elle confirme le besoin d'approfondir la surveillance des pathologies de la santé reproductive : cancer des testicules, cryptorchidie, qualité du sperme, cryptorchidie, puberté précoce, fécondité, infertilité
- ✓ Elargissement à d'autres pathologies : analyse d'efficacité du suivi des impacts sanitaires
- ✓ Participation à un PEPR sur l'endométriose s'intégrant dans la stratégie nationale endométriose.
- ✓ Mise en place **d'une démarche intégrée de surveillance** des impacts sanitaires en lien avec les PE

SNDS

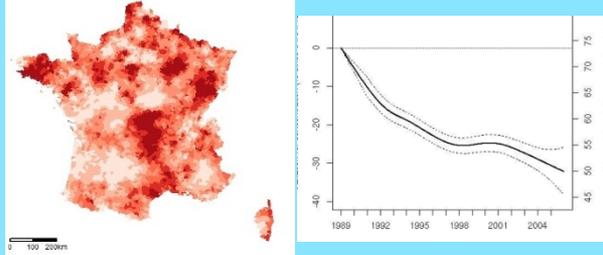
Etudes locales, nationales, registres, ...

Cohortes



Incidence  
Cas attribuables

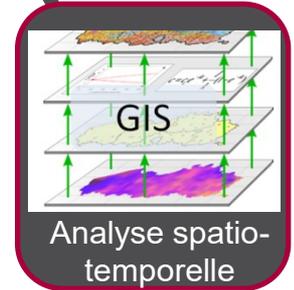
# Analyse spatio-temporelle des pathologies



Réseau cliniciens

Contrôle des biais

Hypothèse facteurs de risque  
Incidence



GD4H, SES

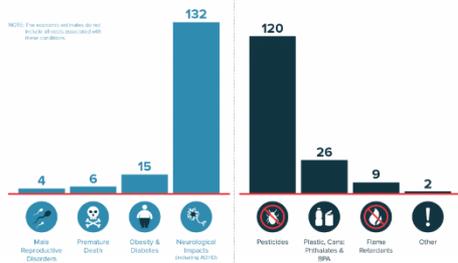


# Fardeau environnemental et cout des maladies

HEALTH EFFECTS FROM ENDOCRINE DISRUPTING CHEMICALS COST THE EU 157 BILLION EUROS EACH YEAR. This is the tip of the iceberg. Costs may be as high as €270B.

€157B Cost by Health Effect

€157B Cost by EDC Type



Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs) interfere with hormone action to cause adverse health effects in people.

### "THE TIP OF THE ICEBERG"

The data shown to the left are based on fewer than 5% of likely EDCs. Many EDC health conditions were not included in this study because key data are lacking. Other health outcomes will be the focus of future research.

- SOME EDC-RELATED HEALTH OUTCOMES NOT INCLUDED:
- Breast Cancer
  - Prostate Cancer
  - Female Reproductive Disorders
  - Lower Cancer
  - Parkinson's Disease
  - Diabetes
  - Endometriosis
  - Thyroid Disorders
- SOME EDCs NOT INCLUDED:
- Alarinate
  - 2,4-D
  - Sydnor
  - Hexachlor
  - Nonylphenol
  - Phthalic Anhydride
  - Bisphenol S
  - Cadmium
  - Aluminum
  - Ethylene Glycol

See Tassinari et al. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. <http://press.endocrine.org/doi>

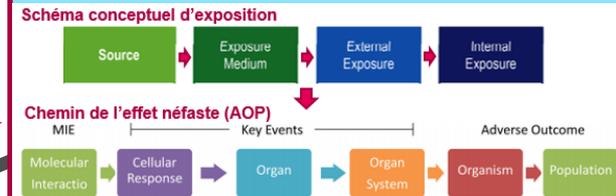
Biosurveillance

Etudes tox et épidémi

Analyse de cohérence des hypothèses



# Croisement des données environnementales et sanitaires



**MERCI POUR VOTRE ATTENTION**

**[JULIEN.CAUDEVILLE@SANTEPUBLIQUEFRANCE.FR](mailto:JULIEN.CAUDEVILLE@SANTEPUBLIQUEFRANCE.FR)**