Séminaire scientifique «PRÉVENIR»: Reprotoxiques, environnement et travail

9e Journée de l'Institut Santé-Travail Paris-Est (IST-PE)

Créteil, 28 novembre 2024

AUTEUR :
K.Djebien, collaborateur médecin, département Études et assistance médicales, INRS

EN RÉSUMÉ

Ce séminaire scientifique des plateformes PRÉVENIR (PRÉVention, ENvIronnement, Reproduction) a montré que les liens entre expositions environnementales et effets sur la fertilité et la descendance sont très étudiés contrairement aux liens avec les expositions professionnelles. Certains mécanismes reprotoxiques transgénérationnels commencent à être identifiés chez l'animal et fortement suspectés chez l'homme. La réglementation évolue pour renforcer la prévention et la réparation des expositions à des substances toxiques pour la reproduction. Malgré la présence possible de polluants dans le lait maternel, la pratique de l'allaitement maternel est à encourager.

MOTS CLÉS
Grossesse / Femme enceinte/ Produit reprotoxique / Risque chimique / Produit chimique / Suivi médical / Surveillance médicale

EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES FÉMININES ET FERTILITÉ

R. Garlantezec, centre hospitalo-universitaire (CHU), Rennes

Sur une période de 12 mois consécutifs de rapports réguliers et non protégés, l'infertilité touche 1 couple sur 8. La cause est féminine dans 30 % des cas (principalement liée à une réserve ovarienne basse et un syndrome ovarien polykystique), masculine dans 20 % des cas, mixte dans 40 % et idiopathique dans 10 % des cas.

Concernant l'infertilité féminine et les expositions professionnelles, les études récentes ont répertorié de façon constante un lien entre l'augmentation du DNC (délai nécessaire à concevoir, en mois, après l'arrêt intentionnel de toute contraception du couple), ainsi que la réduction de la fécondabilité, avec, principalement, la présence de pesticides et des solvants organiques en milieu de travail. D'autres études plus anciennes montrent également un lien avec des expositions au protoxyde d'azote (sages-femmes), au mercure (en dentisterie) ou aux cytostatiques. Un allongement du DNC a également été suggéré dans le secteur de la coiffure ou de l'esthétique, dans une méta-analyse publiée en 2015. Toutefois, les expositions n'y étaient pas homogènes et de nombreux facteurs de confusion existent.

La réserve ovarienne, nombre total de follicules primordiaux présents dans les deux ovaires, peut être évaluée par le dosage de l'hormone antimüllérienne (AMH) ou le comptage échographique des follicules antraux. Elle est au maximum entre 18 et 22 semaines après la conception pour décroître jusqu'à la ménopause. L'accélération de sa diminution peut être liée à des expositions

in utero, pendant l'enfance ou à l'âge adulte. L'étude Hurst (École de santé publique de Harvard) a montré un nombre plus faible de follicules antraux chez les femmes soumises à des facteurs professionnels de contrainte physique, tel le port de charge lourde par exemple.

Des études, qui nécessiteraient d'être confirmées, suggèrent un impact du travail de nuit sur un risque augmenté d'endométriose. Cette étude a été partiellement confirmée par une autre étude sur une cohorte de plusieurs milliers de femmes dans laquelle il y a une association significative entre l'infertilité et le travail de nuit pendant plus de 5 ans.

Une autre étude nord-américaine conclut à un lien suspecté entre l'exposition prénatale d'origine professionnelle ou environnementale, aux perturbateurs endocriniens et la baisse de la réserve ovarienne chez la descendance féminine adulte. Une étude suisse tendrait à conclure qu'il existe un lien entre ce même type d'expositions maternelles prénatales et une infertilité spermatique constatée dans la descendance masculine dès l'âge de 17 à 22 ans.

La période prénatale et postnatale précoce (jusqu'à 2 ans) est une période de vulnérabilité particulière aux «facteurs de stress» (substances chimiques, médicaments, alimentation...) pouvant être à l'origine d'anomalies visibles à la naissance ou plus tard dans la vie. Se développe ainsi la notion de «*Developmental origin of health and desease*» (DOHAD) par le biais d'études sur les liens entre exposition environnementale et fertilité féminine (par exemple l'enquête PELAGIE en Bretagne). En revanche, les études sur l'influence des expositions professionnelles, restent rares.

PASSAGE DES POLLUANTS DANS LE LAIT MATERNEL

V. Rigourd, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris

En France, le nombre de femmes allaitant et la durée d'allaitement sont en baisse, malgré les bénéfices certains de l'allaitement maternel. Ceci est en particulier dû aux discours alarmistes sur la présence de polluants dans le lait maternel.

L'exposition de l'enfant au travers de l'allaitement maternel va dépendre des conditions sociales, du lieu de vie, du comportement particulier. Il y a des polluants très anciens (plomb), d'autres polluants issus de l'industrialisation (POPs (polluants organiques persistants...) et des polluants émergents sources d'éco-anxiété (plastiques, pesticides...).

Dans le contexte pédiatrique, il est nécessaire de tenir compte de l'exposition *in utero* et de celle du mode d'alimentation. En cas d'allaitement maternel, l'enfant peut être indirectement exposé à l'environnement domestique et professionnel de la mère allaitant, et aussi au régime alimentaire et aux consommations de diverses substances de cette dernière. Le rapport du Haut Conseil de santé publique sur l'allaitement maternel ainsi que « *Le livret de nos 1 000 premiers jours* »[1] reprennent les recommandations relatives à l'exposome de l'enfant allaité.

Les polluants domestiques et environnementaux sont avant tout chimiques. En 2018, l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur a recensé 2 741 substances chimiques dans l'environnement intérieur des logements. Certains polluants diffusent en continu de faibles concentrations (émissions des meubles), alors que certaines activités vont générer des concentrations ponctuellement élevées (fumées de tabac, bricolage...). Parmi ces polluants, certains ont une toxicité confirmée. Il s'agit donc de mettre en place des mesures de prévention efficaces aussi bien par voie réglementaire (par exemple sur les teneurs en plomb des peintures...) que par des changements de comportement. Ainsi, par exemple, il est recommandé de ne pas entreprendre de travaux de bricolage, de rénovation, de traitement des nuisibles, de ne pas utiliser de produits ménagers, de cosmétiques ou de ne pas débuter un régime amaigrissant pendant la durée de l'allaitement. Les expositions environnementales sont à prendre en compte dès la conception.

Le seul motif de la poursuite de l'allaitement n'est pas pertinent pour prolonger le congé maternité par un arrêt maladie. Il serait plutôt judicieux de favoriser la mise en place de locaux adaptés à l'allaitement dans le milieu de travail de la femme concernée. La visite de reprise prend ici tout son rôle en termes d'aménagement et d'adaptabilité du poste.

Les polluants vont passer plus souvent dans le lait quand les femmes sont plus âgées, quand elles ont des consommations associées comme le tabac ou qu'elles consomment fréquemment des poissons gras en fin de chaîne alimentaire et de viandes et quand elles sont primo-allaitantes. Il y a surtout un effet de stockage au cours de son parcours de femme.

L'enfant peut être exposé à une toxicité directe avec apparition de symptôme aigus (asthme...) ou à des modifications métaboliques ou génétiques (perturbation de la méthylation de l'ADN, de la flore intestinale...) qui entraîneront la

1. https://solidarites.gouv.fr/lutter-contre-les-inegalites-de-destin-des-les-1000-premiers-jours-de-lenfant

survenue de maladies ultérieurement. La traduction clinique peut être des troubles du spectre autistique, une hyperréactivité, des troubles de l'attention, des cancers, des perturbations du système immunitaire... Les impacts sur la santé peuvent fluctuer d'un individu à l'autre.

Il y a peu d'effets indésirables attribués directement au seul fait de l'allaitement maternel.

Le lait maternel est une matrice prisée pour la recherche : prélèvement non invasif, facilement accessible, procédés d'extraction des polluants connus, témoin de la charge corporelle maternelle. De ce fait, certains *lactarium* évoluent en lactothèques pour avoir des échantillons pour la recherche.

La comparaison de l'allaitement maternel avec les préparations pour nourrissons montre que, dans le lait maternel, il y a encore surtout des métaux lourds et des résidus de pesticides et, dans les préparations infantiles, des métaux lourds, des mycotoxines et des résidus de matériaux d'emballage. La majorité de ces études sont faites dans des zones géographiques à risque pouvant majorer les taux retrouvés par rapport à la population générale et contribuer ainsi à l'éco-anxiété. Toutefois, la majorité des concentrations sont en dessous des seuils toxiques évalués par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA).

Pour conclure, il est nécessaire de poursuivre la promotion de l'allaitement maternel exclusif, de conseiller systématiquement aux femmes allaitant un suivi par le médecin du travail, ainsi que de favoriser au maximum la mise en place de locaux adaptés en milieu professionnel et avec un aménagement du temps de travail pour les femmes allaitant.

En cas d'allaitement artificiel, il importe de se rappeler qu'il peut aussi y avoir des polluants dans le lait provenant des diverses phases de production, emballage, transport...

L'important est de permettre aux parents d'effectuer un choix éclairé.

EFFETS TRANSGÉNÉRATIONNELS DES EXPOSITIONS REPROTOXIQUES CHEZ L'ANIMAL ET L'HOMME

R. Leandri, CHU de Toulouse

On parle d'effet transgénérationnel si : le phénotype ou trait pathologique (ici reproductif) se transmet sur plusieurs générations après que l'exposition a cessé. Ainsi, on parle d'effet transgénérationnel à partir de la 2e génération (petits enfants) après l'exposition du père ou de la mère non gestante et à partir de la 3e génération (arrière-petits-enfants) si l'exposition concerne la femme enceinte (le fœtus étant considéré comme la 1re génération). Cette transmission transgénérationnelle passe obligatoirement par les gamètes et introduit la notion d'hérédité transgénérationnnelle épigénétique, c'est-à-dire qu'il y a transmission de l'information qui modifie l'expression d'un gène sans modifier la séquence ADN de celui-ci. Il y a trois grands mécanismes possibles épigénétiques : la méthylation de l'ADN, la modification des histones et des petits ARN non codants. Ces mécanismes sont regroupés sous le terme d'épimutation germinale. Donc, pour observer un effet transgénérationnel d'une exposition, il faut que cette épimutation germinale se transmette sur les générations suivantes par le biais des gamètes.

La méthylation de l'ADN est reprogrammée à deux reprises chez tous les individus (juste après la fécondation dans l'embryon avant l'implantation puis dans la lignée germinale de cet embryon fœtus). Ainsi, un effet transgénérationnel nécessite une épimutation germinale sur plusieurs générations qui résiste aux reprogrammations successives ayant lieu à chaque génération. Ceci laisse à penser que les effets transgénérationnels sont plutôt rares.

Chez l'animal, des études ont porté sur les effets faisant suite à l'exposition de rattes gestantes à la vinclozoline (fongicide d'usage courant en milieu maraîcher ayant une action anti-androgénique). Des atteintes de la fonction testiculaire sont constatées jusqu'à la 4e génération : diminution de la production et de la mobilité des spermatozoïdes, anomalies histologiques au niveau des tubes séminifères (notamment augmentation de l'apoptose des cellules germinales). Des effets similaires sur la descendance mâle sont retrouvés avec d'autres polluants (phtalates, pesticides...) chez les rats et les souris, aboutissant à une infertilité de ces mâles. Les mécanismes mis en cause sont des perturbations de la méthylation de l'ADN spermatique avec notamment la mise en évidence de régions différentiellement méthylées (DMR) spécifiques des expositions et de chaque effet induit. Ces DMR spermatiques pourraient-elles alors servir de biomarqueurs d'une exposition ancestrale ?

En ce qui concerne les femelles, les effets observés à la 3e génération sont une diminution de la réserve ovarienne (bien que certaines études trouvent plutôt une augmentation de cette réserve selon le polluant considéré). Beaucoup

d'études retrouvent chez les femelles de la 3e génération des ovaires qualifiés de polykystiques. Il est également constaté, selon les polluants considérés, des troubles pubertaires (avancée ou retardée), des troubles du cycle, une adénomyose ou une baisse de la fertilité. En revanche, une seule étude a mis en évidence le mécanisme moléculaire de diminution transgénérationnelle de la réserve ovarienne après exposition de femelles gestantes à la dexaméthosone. Il passe par des microARN modifiant l'expression de deux gènes.

Chez l'homme, il n'y a pas de preuve formelle d'effets sur la santé *via* des épimutations germinales, mais ils restent néanmoins fortement suspectés. De fait, il est difficile d'obtenir plusieurs générations sans exposition après une exposition ancestrale. La démonstration de la transmission d'une épimutation germinale est très difficile du fait de la faible disponibilité des échantillons de gamètes sur plusieurs générations. De nombreux phénotypes ou maladies sont multifactoriels, il est donc difficile de maîtriser tous les paramètres sur plusieurs générations. Les arguments pour évoquer un effet médié par une hérédité transgénérationnelle épigénétique concernent surtout les effets autres que reproductifs.

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

J. Caudeville, Santé publique France, Saint Maurice

En 1991, lors de la Conférence de Wingspread (États-Unis) il est constaté que « *des altérations de la santé et du développement embryonnaire résultent de produits chimiques libérés dans l'environnement qui agissent sur le système endocrinien* » et que « *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* ». L'Union européenne a adopté la définition de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 2002 revue en 2012 : « *un perturbateur endocrinien (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* ».

Le système endocrinien permet à l'organisme de s'adapter à l'environnement par le biais de communications entre les organes grâce aux messagers chimiques que sont les hormones qui agissent comme des clés pour la synthèse des protéines. Les PE vont interférer en imitant l'hormone, en bloquant son action ou en désorganisant la transcription de la protéine produite. Depuis les années 1990, sont constatées une baisse de la qualité spermatique, une augmentation de l'incidence du cancer des testicules (particulièrement dans les pays occidentaux) et des malformations congénitales (cryptorchidies et hypospadias). Des hypothèses sont émises sur des liens possibles entre l'exposition précoce pendant la période fœtale à certains produits et les impacts sanitaires sur la santé reproductive.

Les préoccupations actuelles sont à la fois environnementales (les PE sont retrouvés dans tous les milieux) et humaines (les voies d'exposition sont multiples et les PE retrouvés dans toutes les matrices biologiques). Cela en fait donc une préoccupation de santé publique. Les stratégies nationales Perturbateurs endocriniens (SNPE) et les plans nationaux santé environnement (PNSE) ont pour objectifs de mieux connaître l'imprégnation de la population française à différentes PE et d'identifier des indicateurs de santé en lien supposé ou avéré avec les PE. Ainsi, le réseau HURGENT (Santé publique France avec l'aide d'experts internationaux) a cherché à identifier des indicateurs de santé reproductive sur la base du poids des preuves. Les indicateurs retenus (cryptorchidie, hypospadias, qualité du sperme, cancer des testicules, endométriose, fibrome utérin et puberté précoce) ont tous évolué de façon péjorative entre 1998 et 2014 (la période d'analyse étant variable selon les indicateurs). Des études spatio-temporelles sont également menées. Par exemple, concernant la qualité du sperme, la tendance est à une baisse globale de 32,2 % de la concentration spermatique entre 1989 et 2005, avec des disparités régionales importantes à la fois sur le niveau de baisse et la cinétique d'évolution. Un autre exemple est celui de l'estimation du taux d'incidence de la cryptorchidie et de ses variations temporelles, spatiales et spatio-temporelles. Il y a augmentation de cette incidence dans le temps (environ + 2,6 % par an) mais d'autres facteurs que les PE peuvent potentiellement modifier cette incidence (sensibilisation accrue, meilleur repérage, évolution des pratiques chirurgicales...). L'hétérogénéité géographique peut aussi être influencée par des disparités de prise en charge.