

Spermatogenèse et perturbateurs endocriniens: étude sur la qualité du sperme en Suisse

Roumen Parapanov, Dr ès Sciences

Josefina Vargas, MS

Spermatogenèse et perturbateurs endocriniens: étude sur la qualité du sperme en Suisse

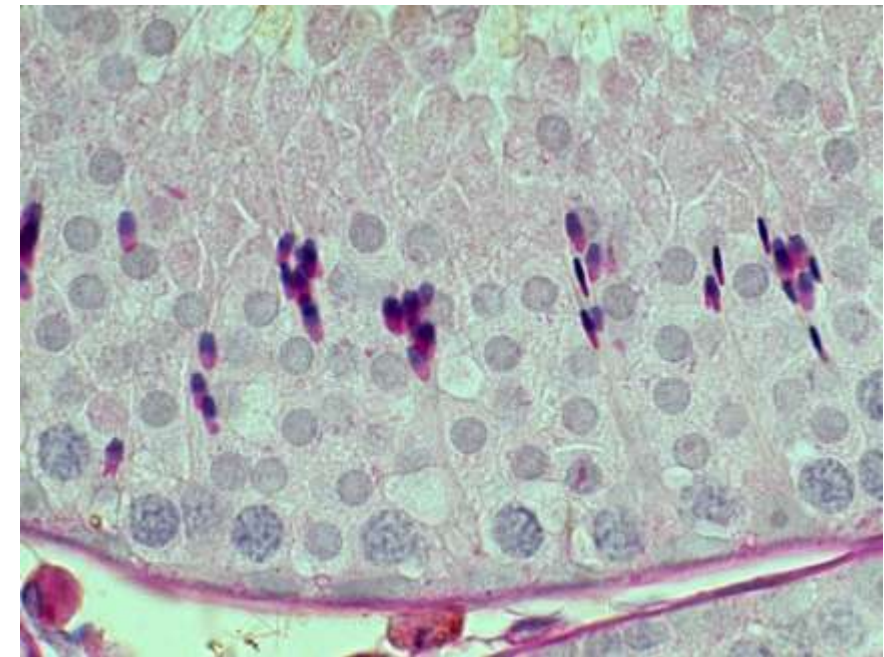
1. Généralités sur la fonction testiculaire
2. Description de la spermatogenèse: site de la spermatogenèse, les cellules de la lignée germinale, les cellules somatiques et le contrôle de la spermatogenèse
3. Influence des perturbateurs endocriniens sur la spermatogenèse
4. Etudes sur la qualité du sperme en Suisse
5. Biomonitoring

Généralités sur la fonction testiculaire

Fonction double: endocrine et exocrine

Fonction exocrine:

production de spermatozoïdes dans les tubules séminifères



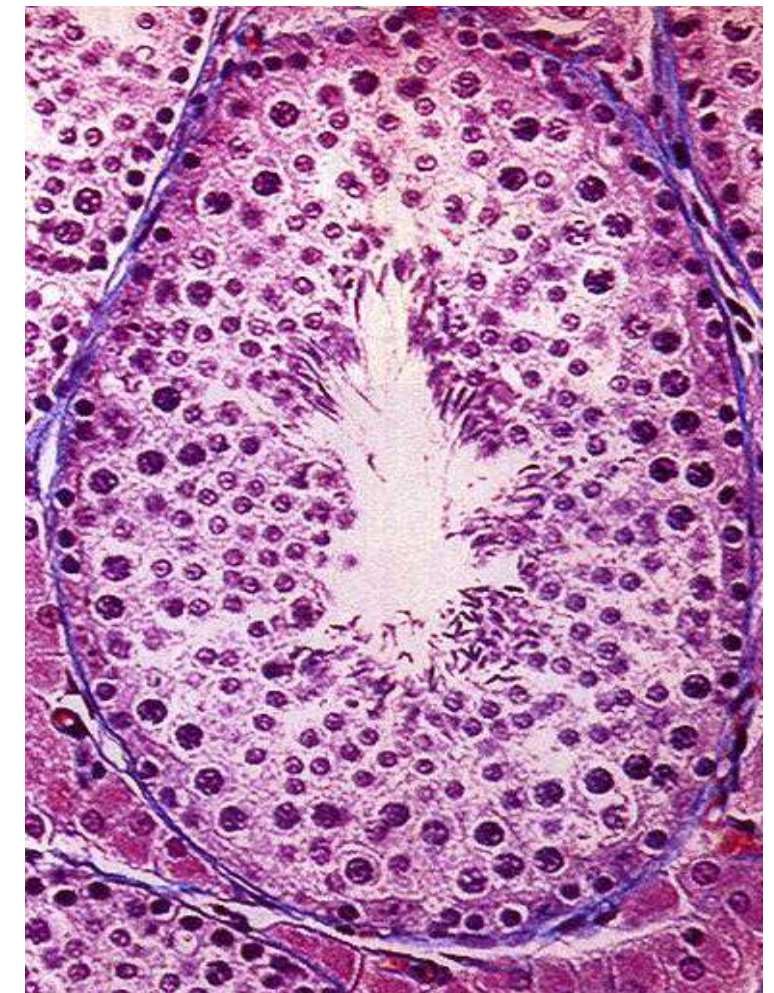
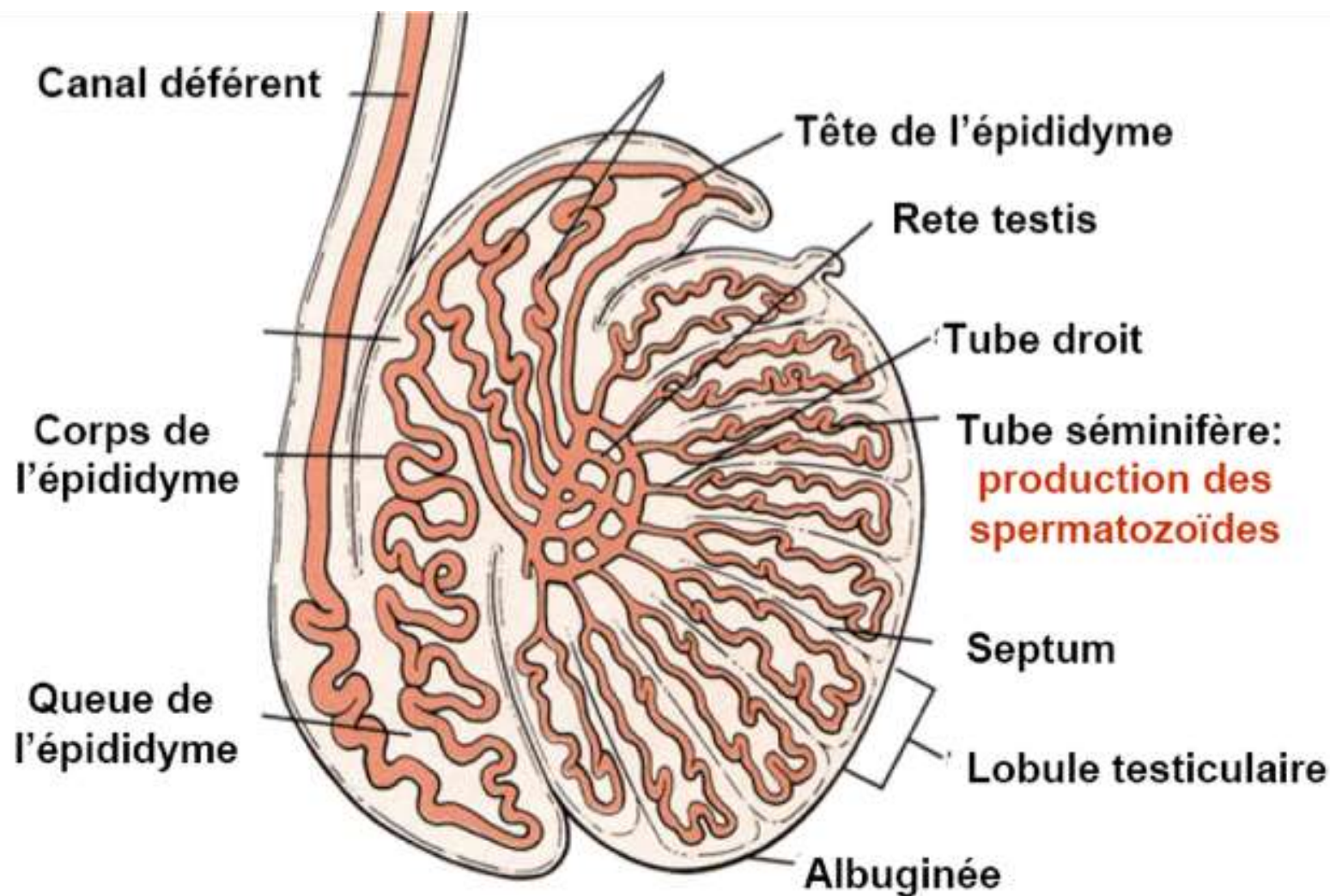
Fonction endocrine:

production de testostérone par les cellules de Leydig (stimule la spermatogenèse et la maturation des organes sexuels, participe au rétrocontrôle hormonal)



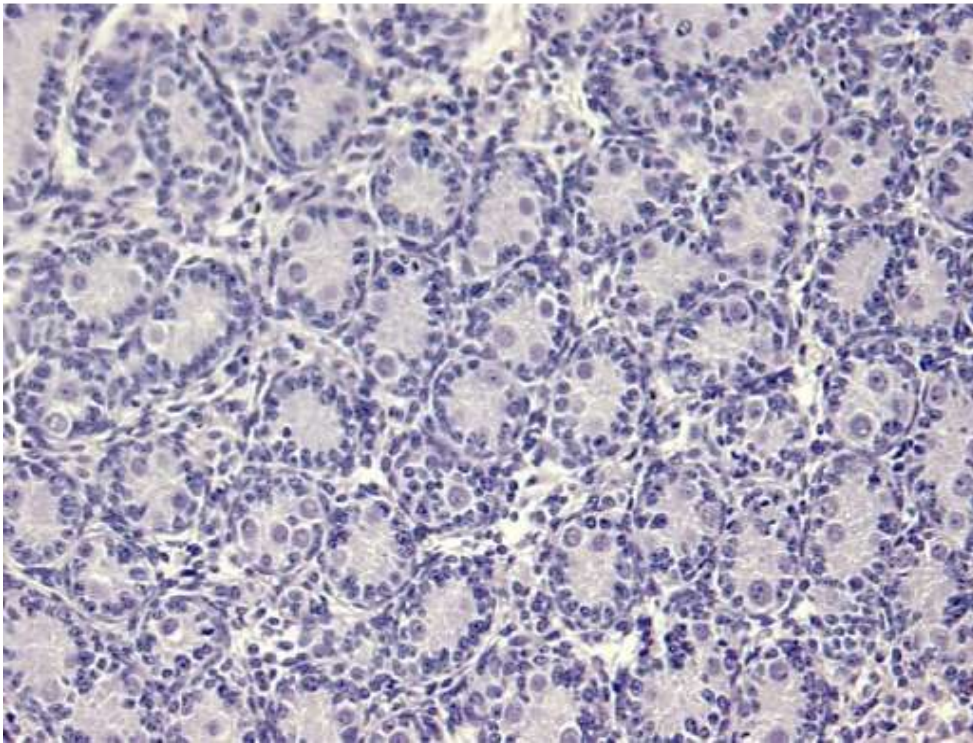
La description de la spermatogenèse

Site de la spermatogenèse: *l'épithélium des tubules séminifères*



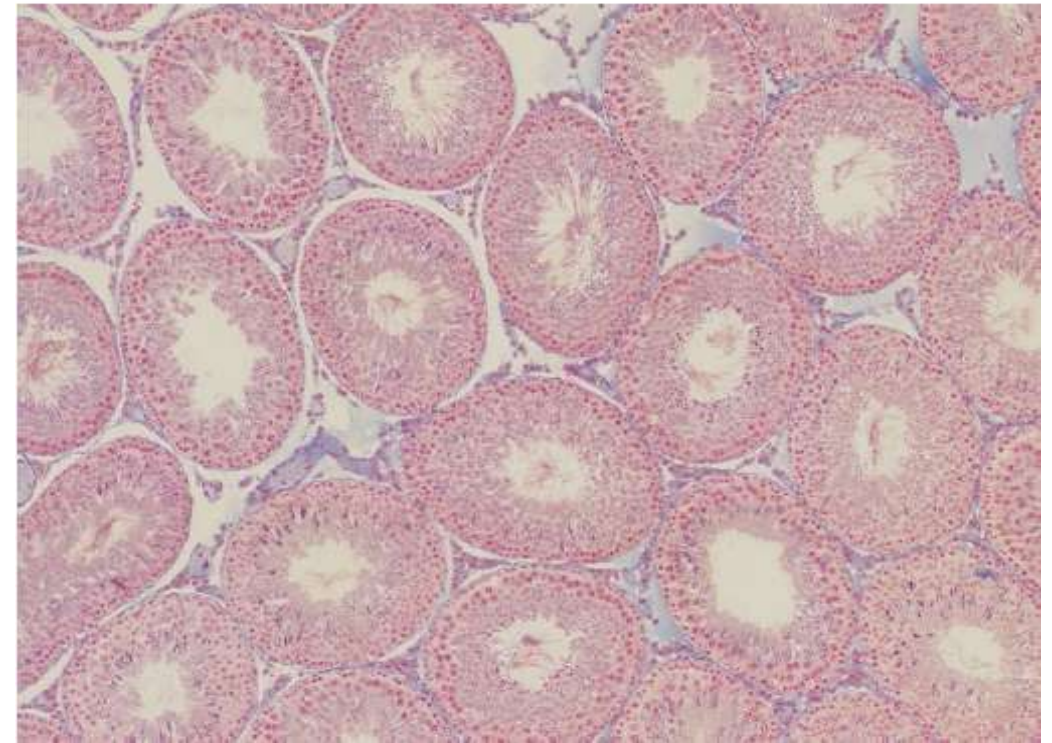
Démarrage de la spermatogenèse

Testicule d'un nouveau né



Gonocytes-(cellules germinales fœtales)

Testicule d'un adulte



PUBERTE

Augmentation du volume testiculaire

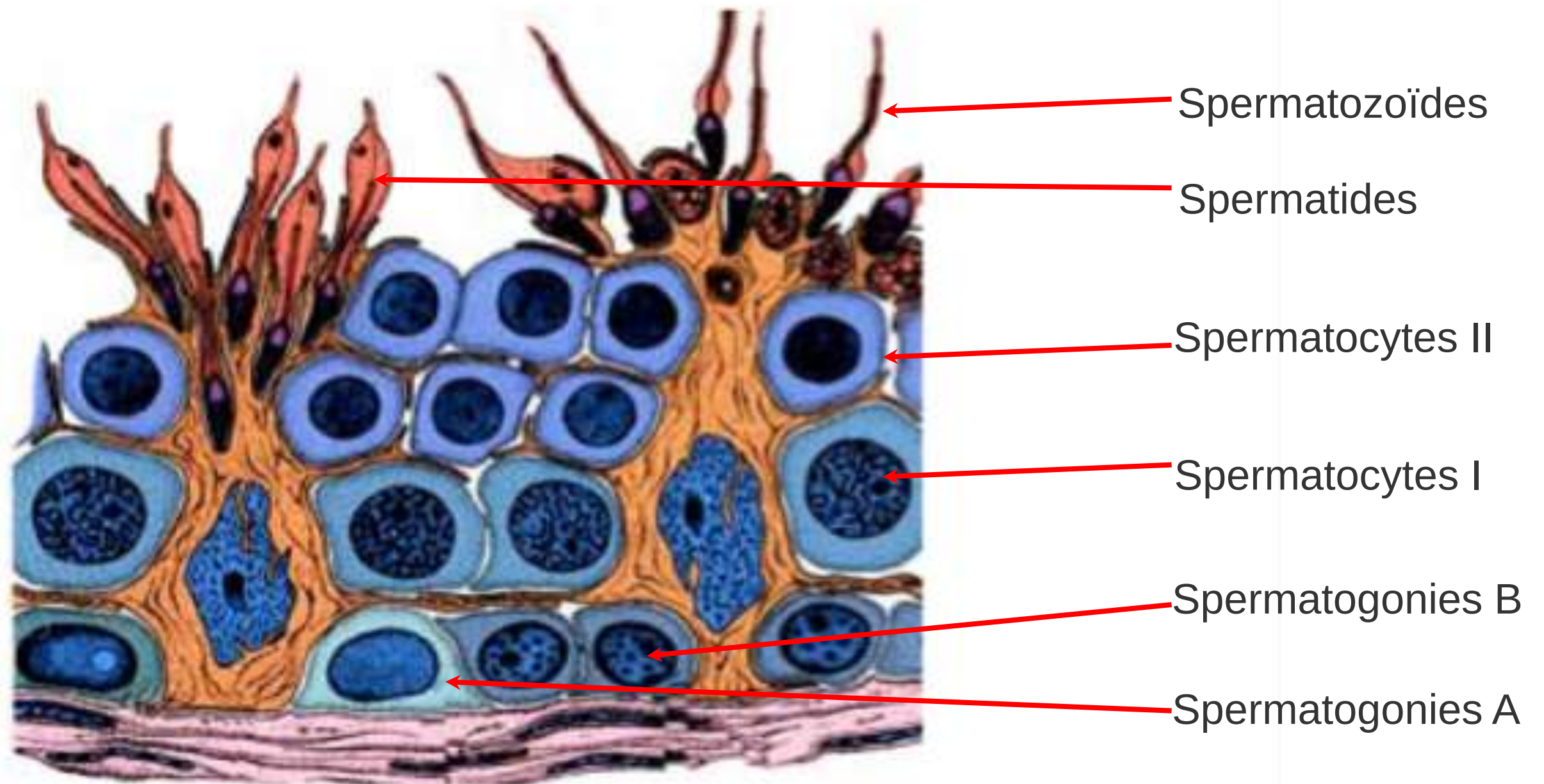
(longueur et diamètre des tubules)

Production des spermatozoïdes

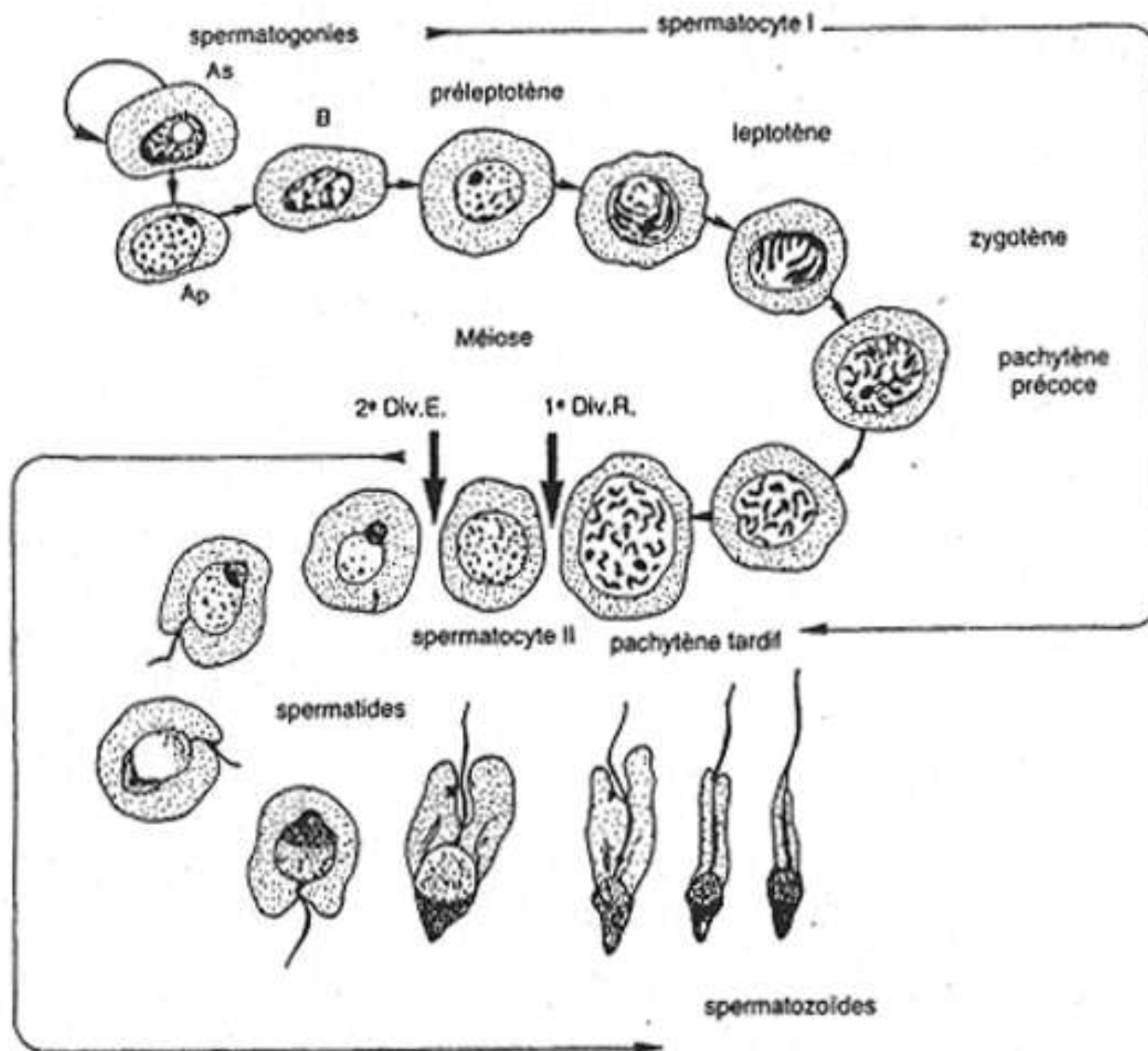
Formation de la lumière dans les tubules



La lignée des cellules germinales



Description de l'évolution des cellules de la lignée germinale mâle chez l'homme



Phase proliférative:

mitoses spermatogoniales

Phase méiotique:

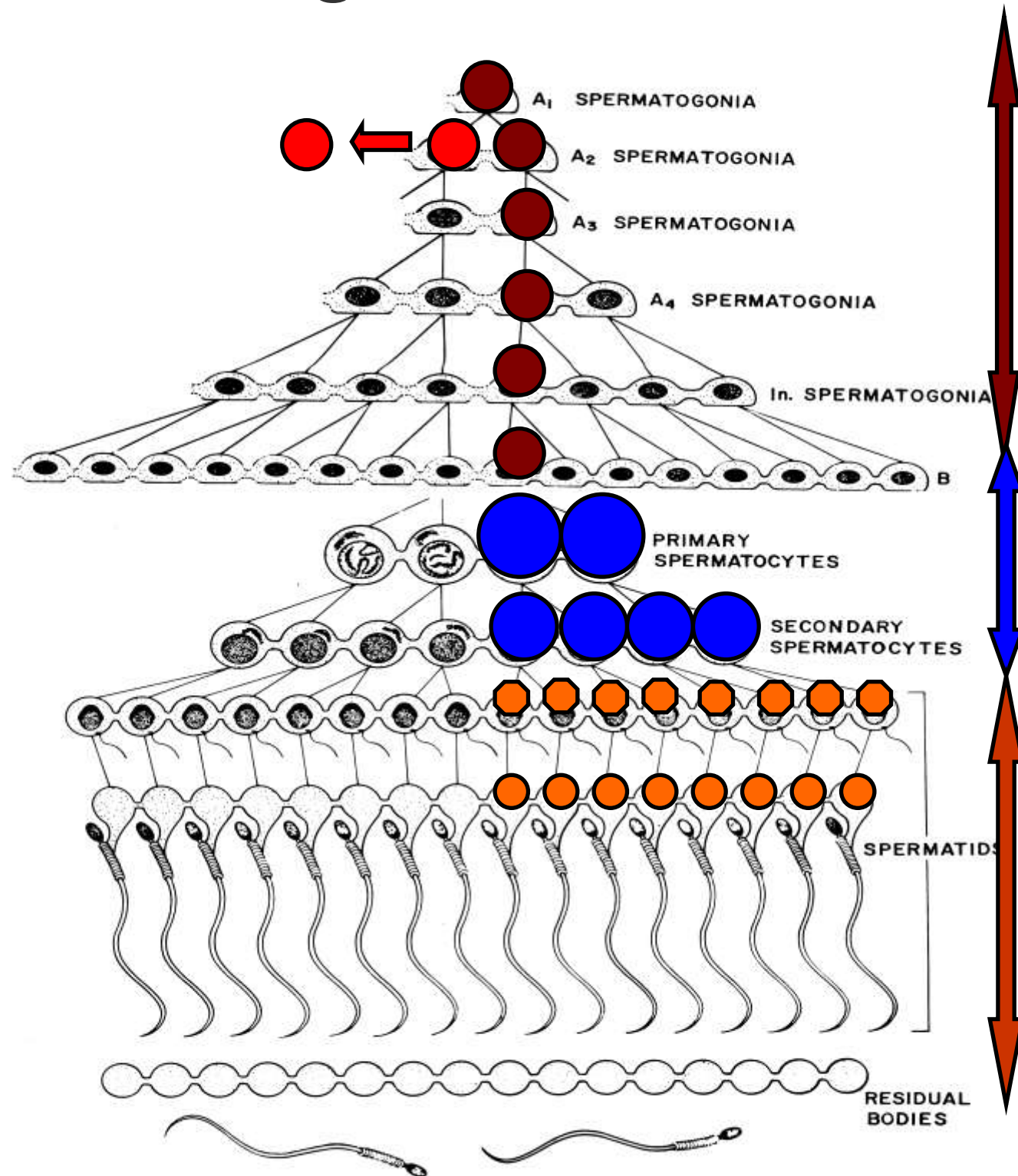
spermatocytes diploïdes se développent en spermatides haploïdes

Spermiogenèse:

différenciation des spermatides rondes en spermatozoïdes



Aspect quantitatif de la différenciation des cellules germinales



Spermatogonie A souche donne par division 2 cellules filles

une spermatogonie A est engagée dans le maintien du stock cellulaire

une spermatogonie A est engagée dans la spermatogénèse

1 Spermatogonie B précurseur des spermatocytes

2 Spermatocytes I diploïdes

4 Spermatocytes II haploïdes

8 Spermatides haploïdes

8 Spermatozoïdes



Cellules somatiques des testicules

Cellules de Leydig

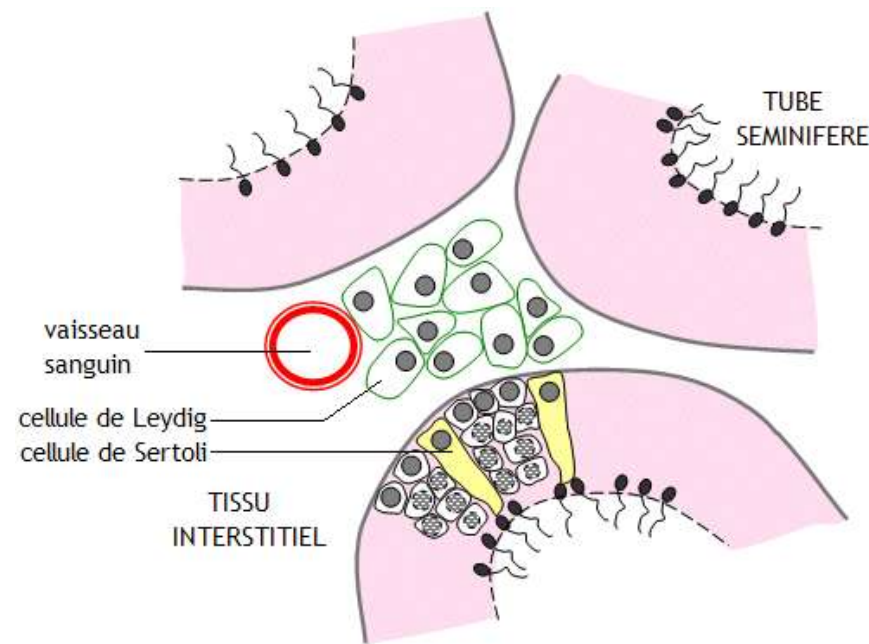
Lieu: tissu interstitiel

Fonction endocrinienne: sécrétion de la testostérone, diffusion vers les tubules séminifères

Rôle: acquisition et maintien des caractères sexuels

développement des organes génitaux et démarrage de la spermatogenèse

masculinisation et effets métaboliques



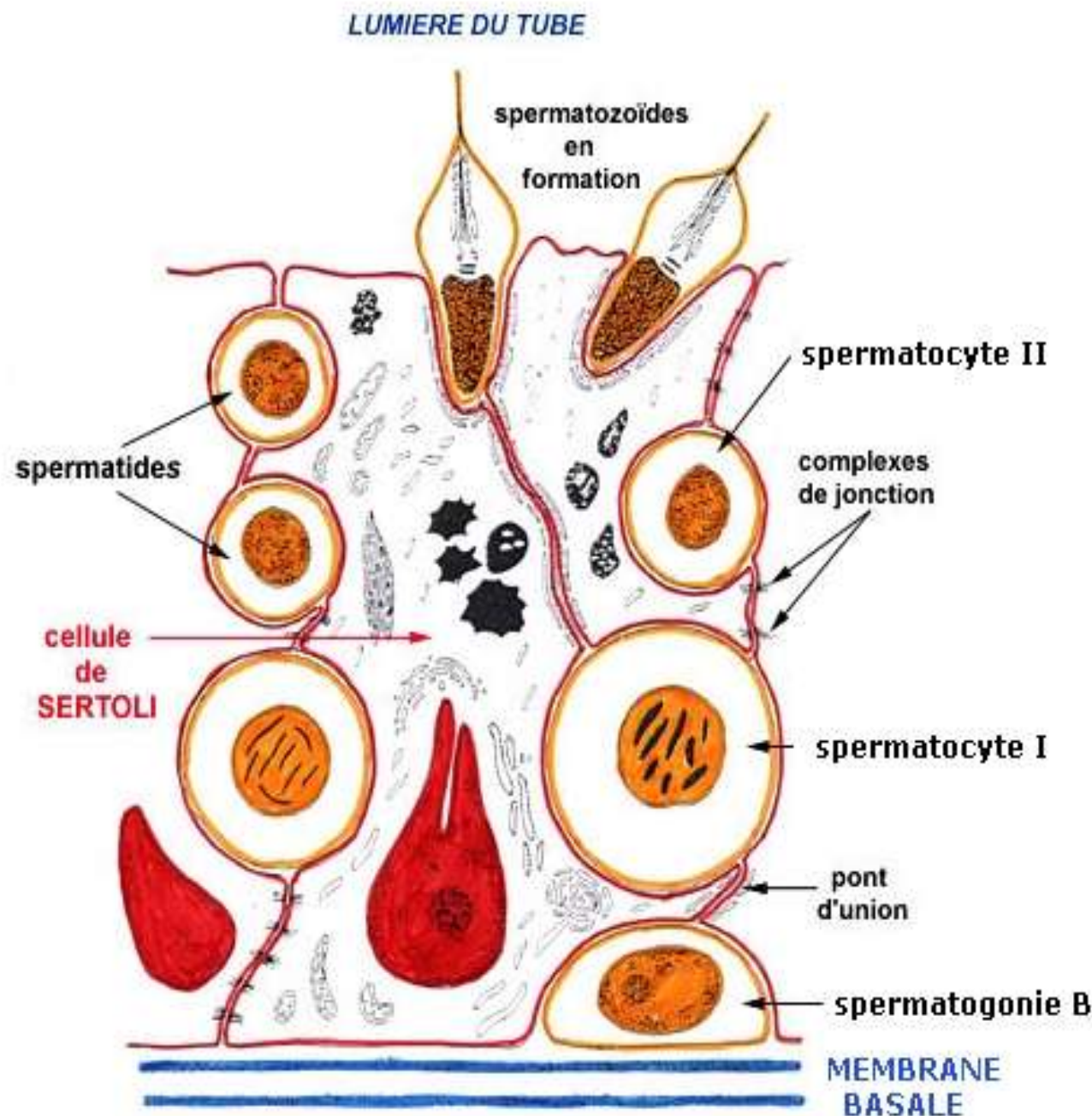
Cellules somatiques des testicules

Cellules de Sertoli

Lieu: tubules séminifères

Fonctions principales:

maintien des spermatogonies souches
support physique et nourricier des cellules germinales
contrôle de la différenciation et la migration des cellules germinales
régulation hormonale (rétrocontrôle FSH-inhibine, ABP)
régulation de l'activité des cellules de Leydig
mise en place de la barrière hémato-testiculaire
activité phagocytaire



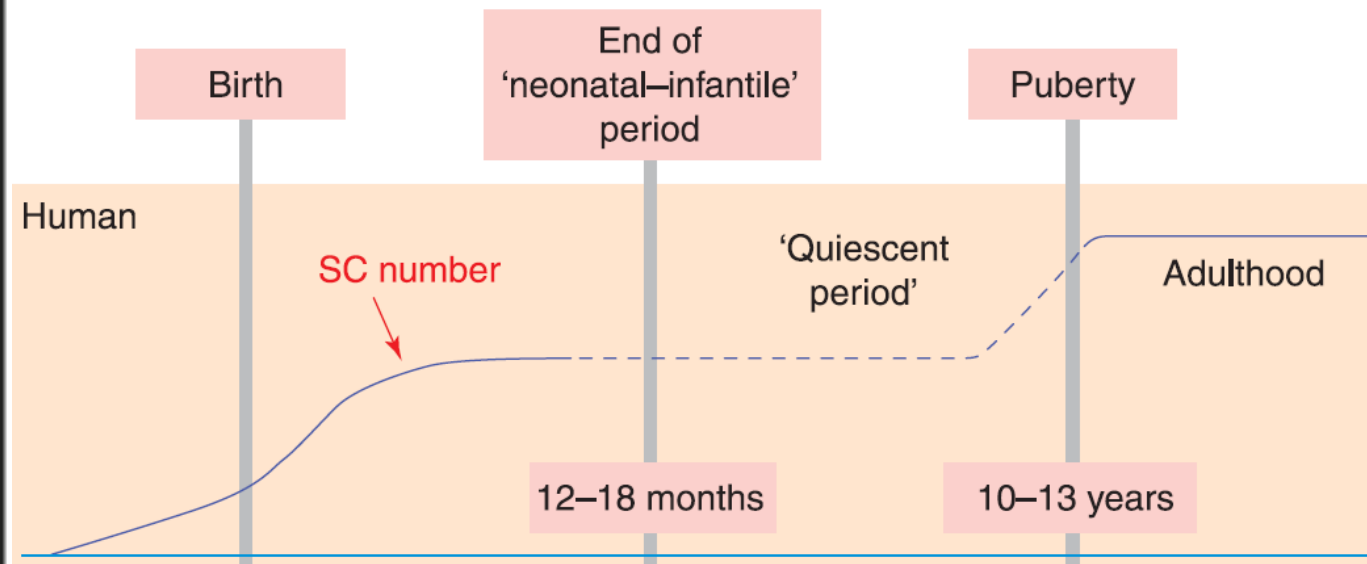
Cellules de Sertoli

Cinétique et développement

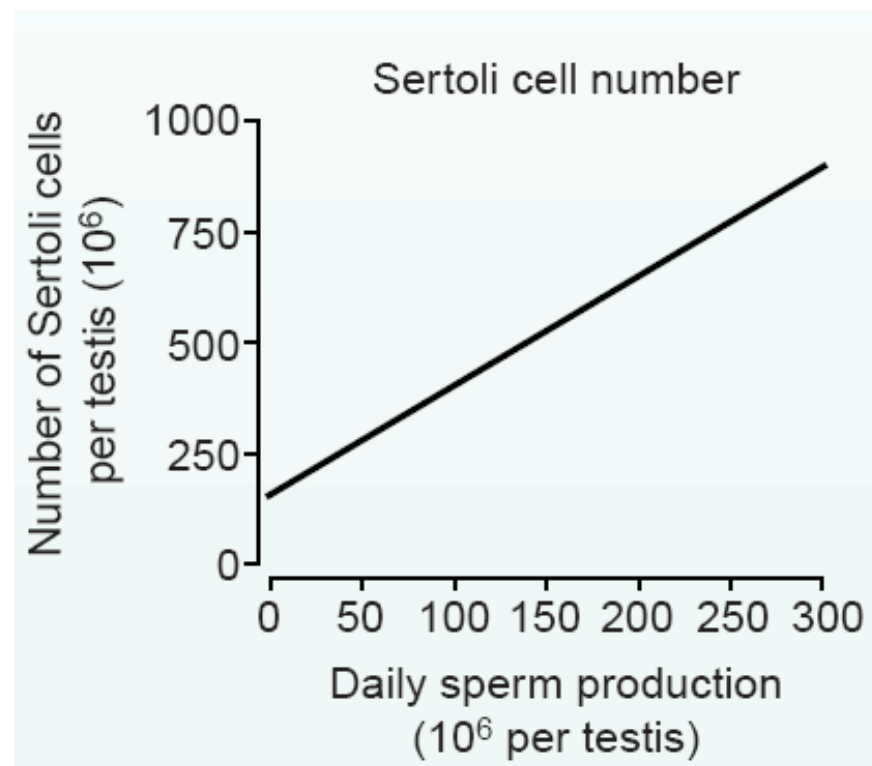
le nombre de cellules de Sertoli est défini pendant la vie embryonnaire et prépubère (*uniquement cellules immatures prolifèrent*)

chaque cellule de Sertoli peut supporter un nombre défini de cellules germinales

la prolifération et la différenciation des cellules de Sertoli sont des étapes primordiales dans le développement testiculaire et la production spermatique à l'âge adulte



Sharpe et al. 2003

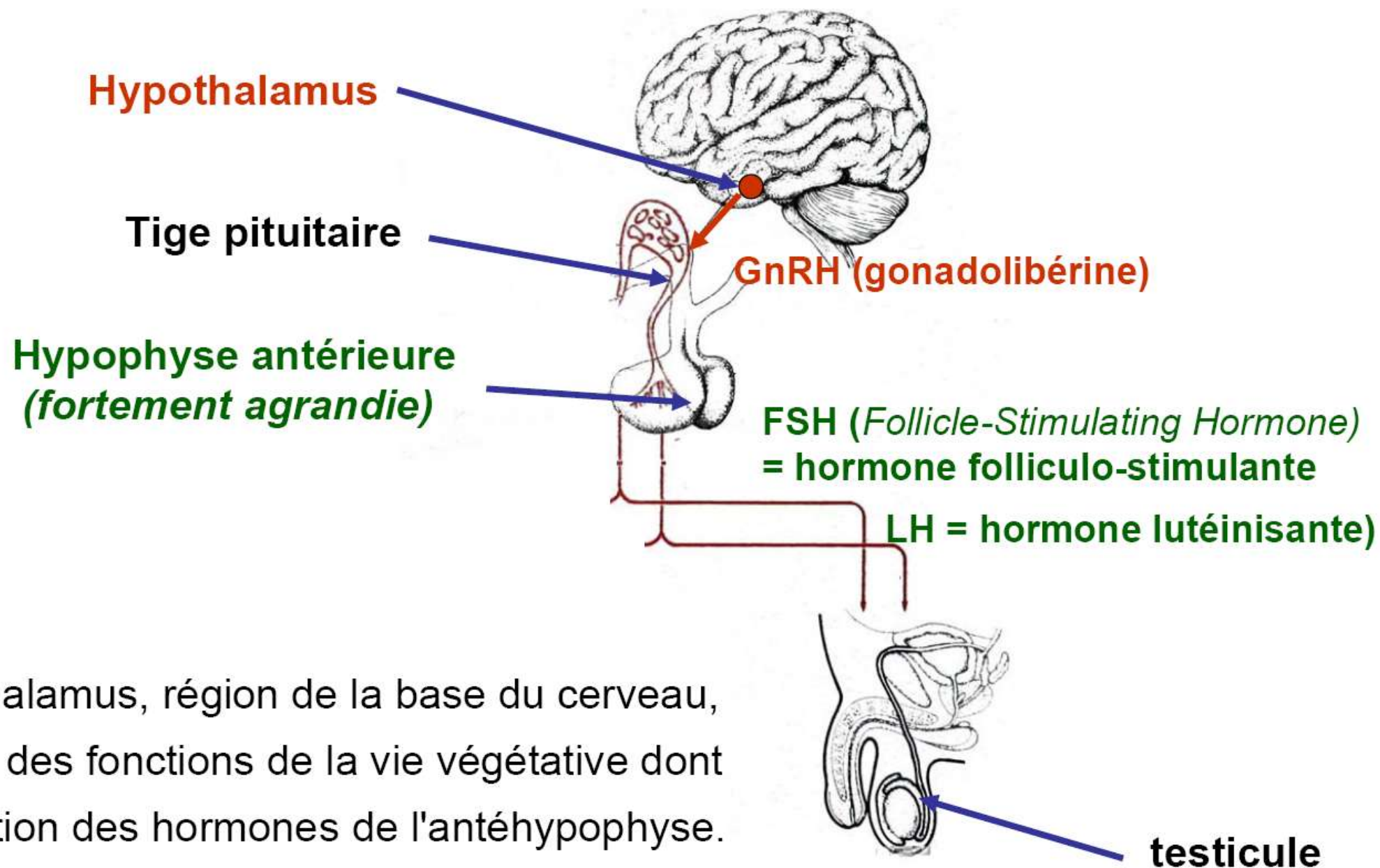


Sharpe et al. 2006



Contrôle de la spermatogenèse

Influence hypothalamo-hypophysaire

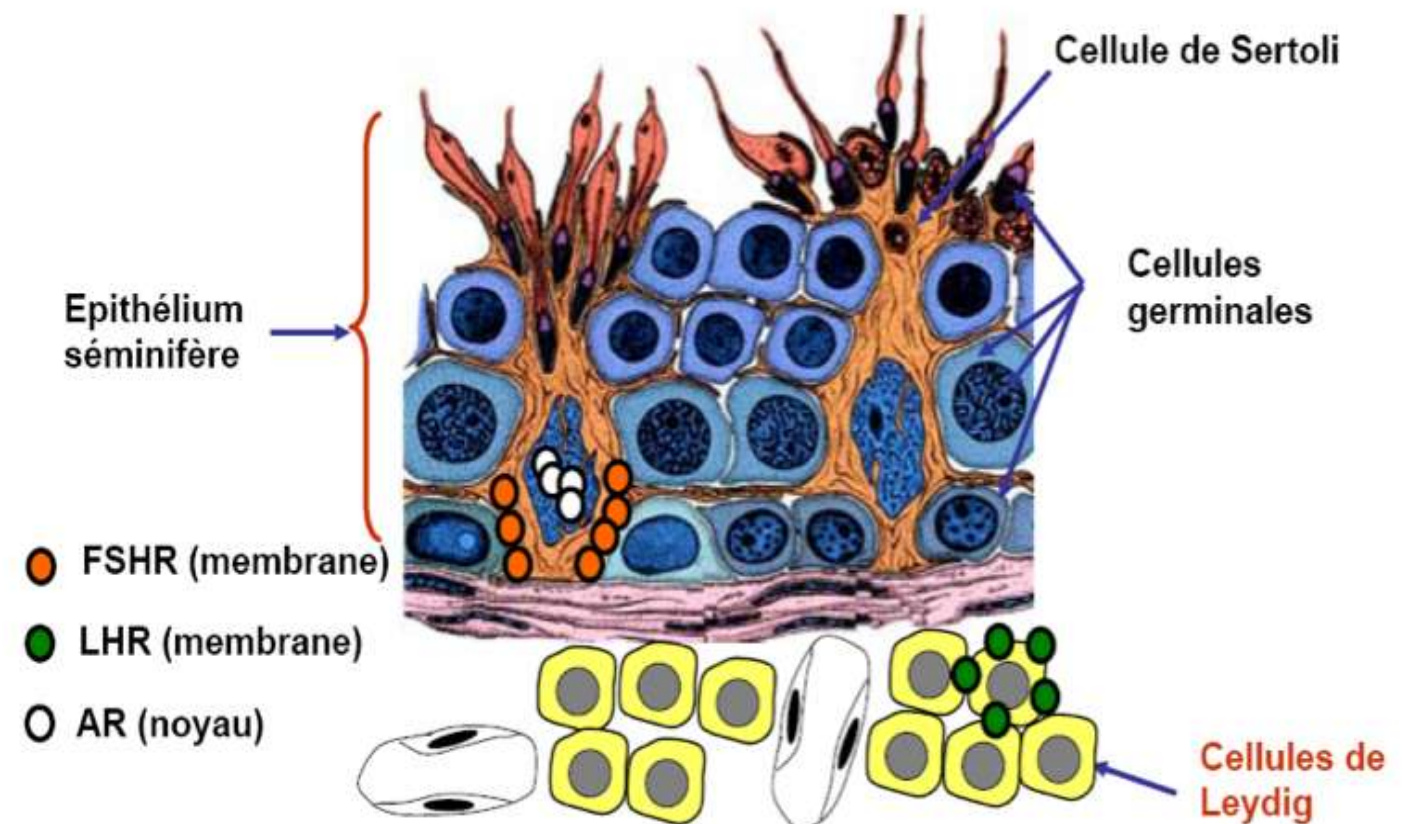
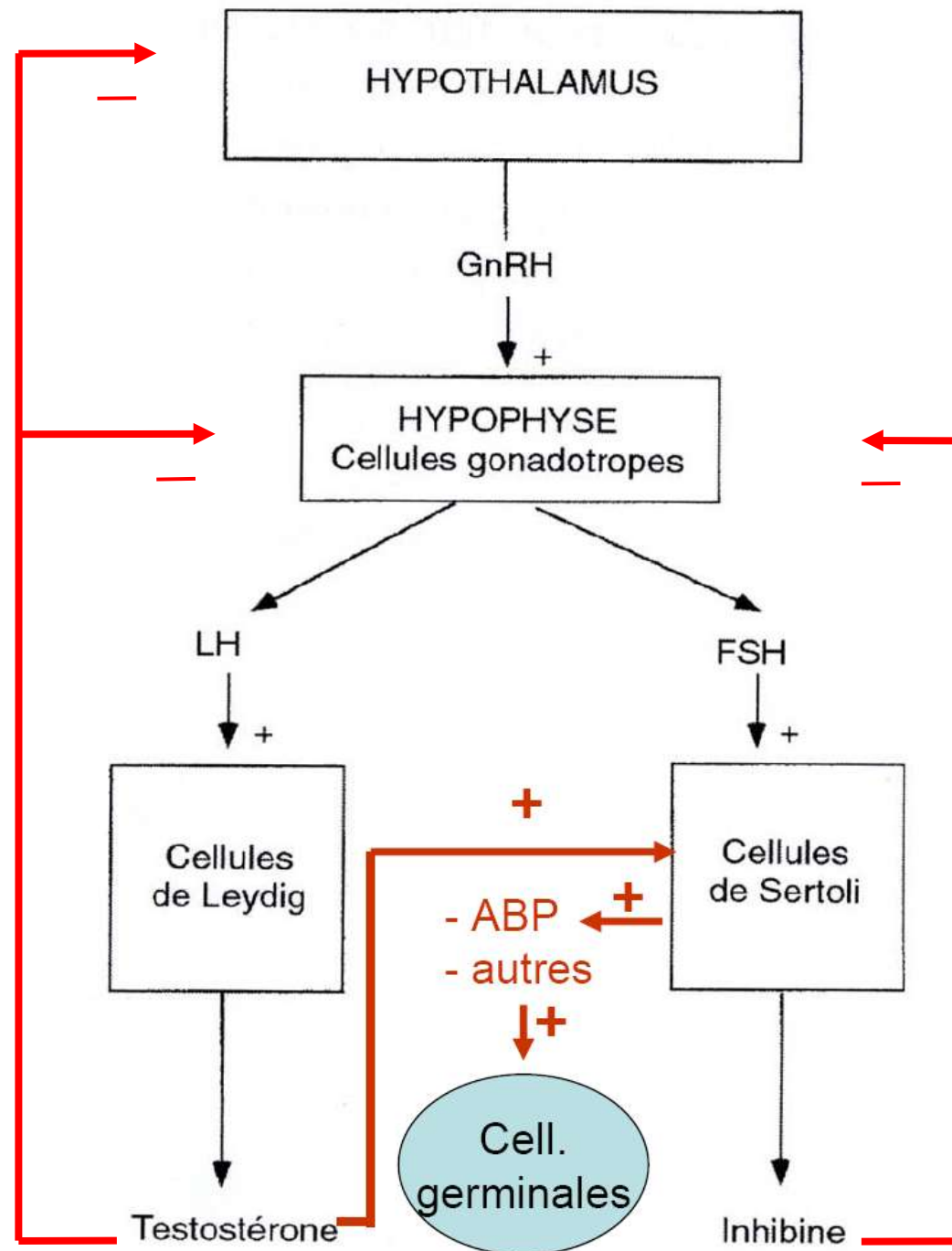


L'hypothalamus, région de la base du cerveau, contrôle des fonctions de la vie végétative dont la sécrétion des hormones de l'antéhypophyse.

d'après Mark M.



Cellules cibles des hormones hypophysaires

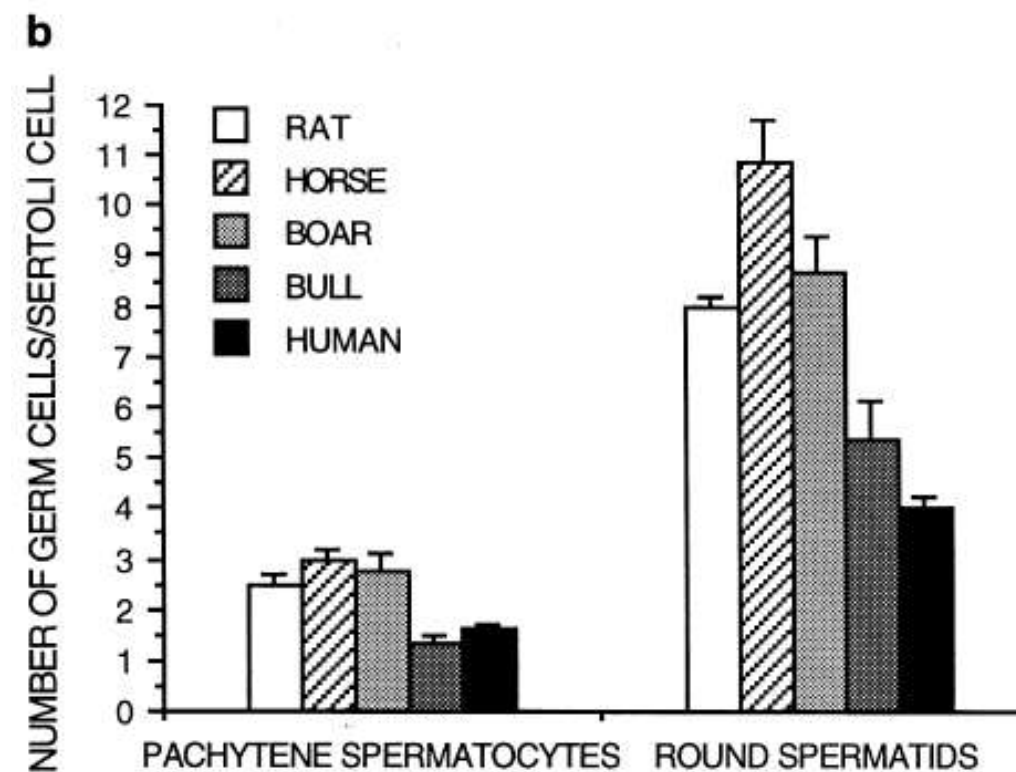
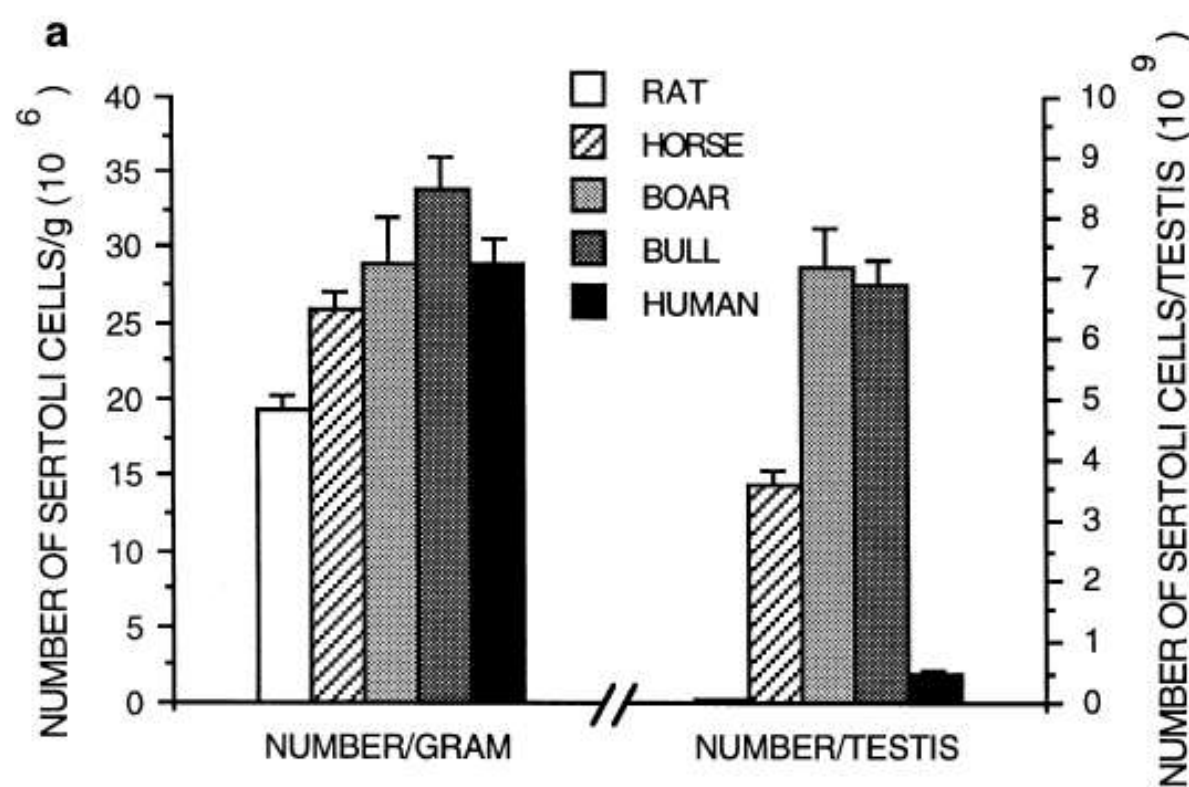


Efficacité de la fonction testiculaire chez l'homme

Espèces	Poids du corps (kg)	Poids des 2 testicules (g)	Poids relatif des testicules (% poids corps)	Prod/jour/g testicule (10 ⁶)	Nombre moyen spermatozoïdes/éjaculat (10 ⁶)
Homme	70	40	0.06	5	200
Macaque	12	70	0.58	23	400
Taureau	1 200	800	0.06	12	6 000
Étalon	1 000	340	0.03	16	7 000
Verrat	200	720	0.36	23	15 000
Bélier	100	500	0.50	21	4 000
Rat	0.3	4	1.33	23	58



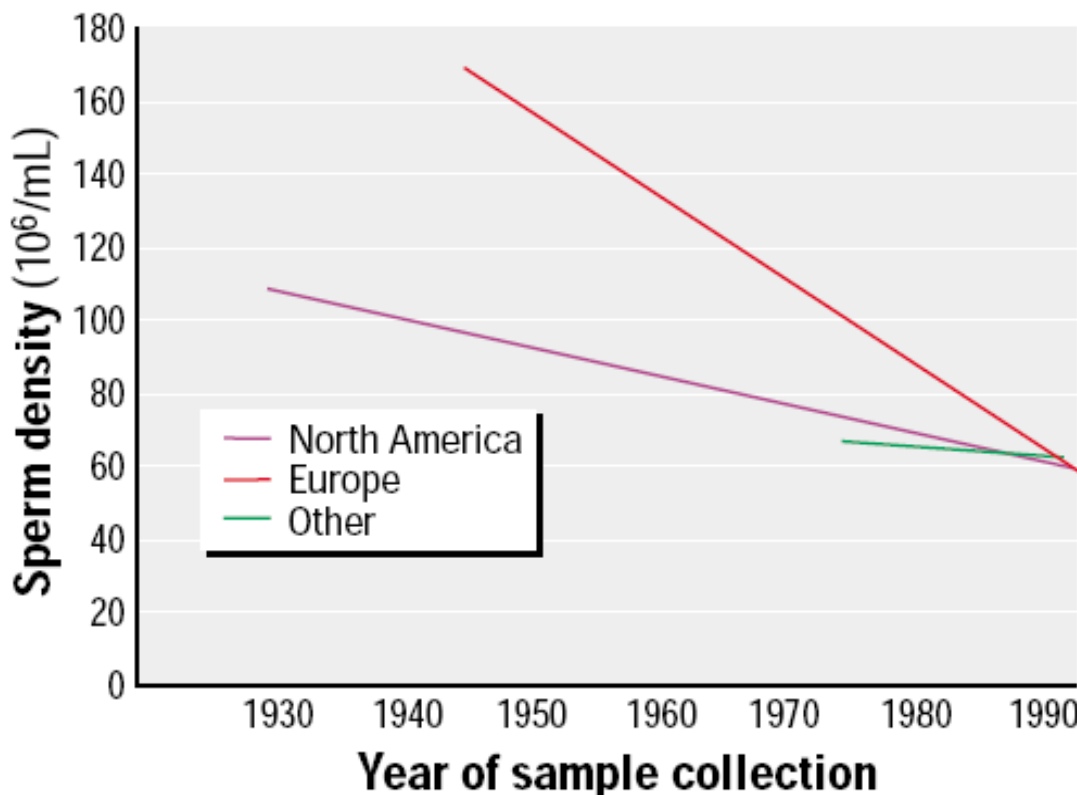
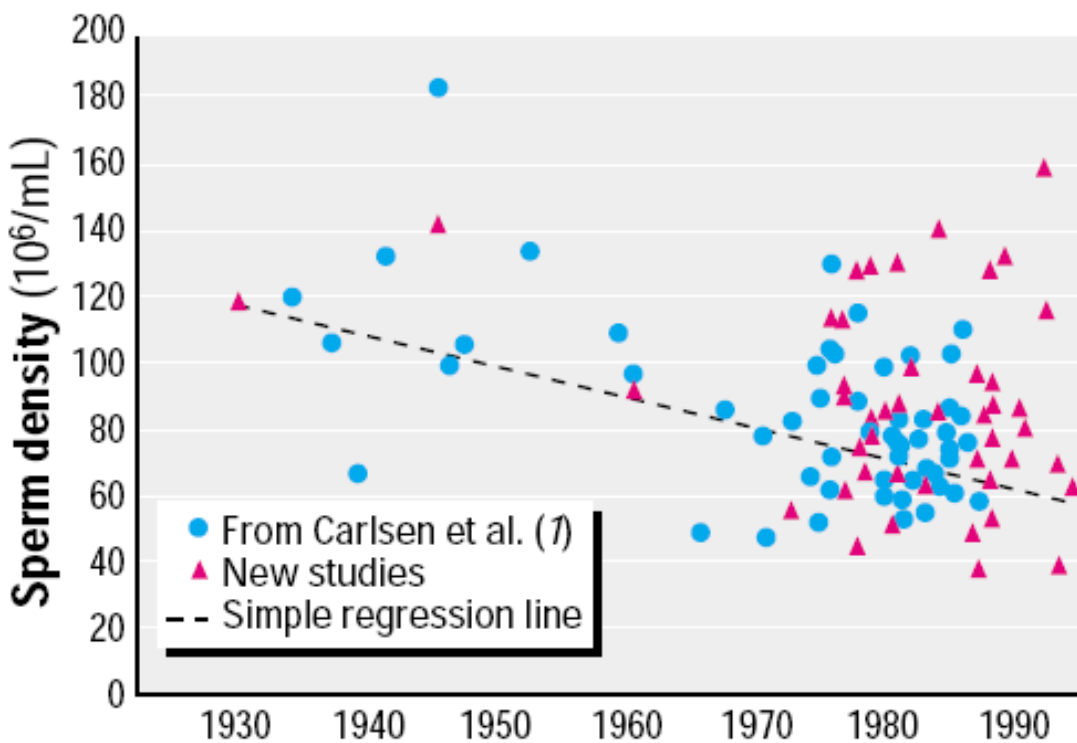
Efficacité de la spermatogenèse chez l'homme



Johnson et al. 2006



Altération de la fonction testiculaire



Swan et al. 2000

«Testicular dysgenesis syndrom»

cancer du testicule

cryptorchidie

hypospadias

baisse du nombre total de spermatozoïdes

«Perturbateurs endocriniens»

Sharpe and Skakkebaek 1993



Les perturbateurs endocriniens

Les perturbateurs endocriniens sont des substances naturelles ou artificielles qui peuvent interférer avec le système hormonal.

Ils se répartissent en plusieurs classes:

- Hormones naturelles produites dans le corps (p.ex., œstrogènes, testostérone).
- Hormones naturelles produites par des plantes (phytoœstrogènes).
- Substances chimiques produites pour leur effet hormonal (p. ex., pilules contraceptives)
- Substances chimiques employées dans l'industrie, l'agriculture et les biens de consommation

Les perturbateurs endocriniens

Les perturbateurs endocriniens agissent de diverses manières:

- **Effet agoniste:** la substance se lie à un récepteur hormonal et l'active de la même façon qu'une hormone naturelle.
- **Effet antagoniste:** la substance se lie à un récepteur hormonal puis le bloque. Les hormones du corps ne peuvent plus s'y fixer.
- **Effet sur la biodisponibilité:** la substance perturbe la synthèse ou la dégradation des hormones du corps, altérant ainsi la quantité à disposition. La substance peut aussi influencer la circulation des hormones dans le sang.

Exemples de perturbateurs endocriniens

Stéroïdes

- Estrogènes (aliments)
 - Androgènes (aliments)
-

Produits pharmaceutiques et vétérinaires

- Diéthylstilbestrol (DES)
 - Ethinyl œstradiol (pillule contraceptive)
 - Androgènes (animaux)
-

Produits végétaux

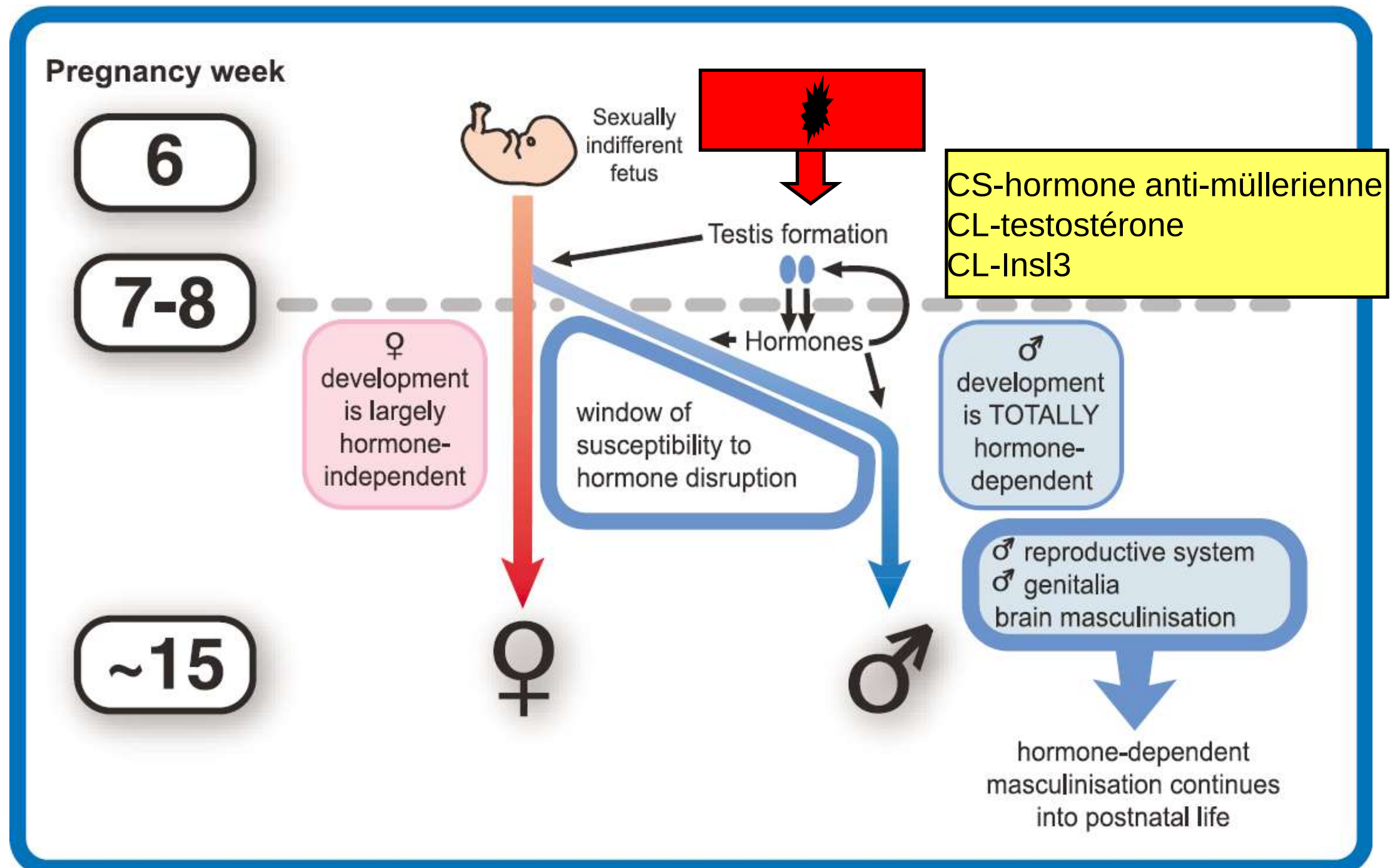
- Mycotoxines produites par des champignons
 - Isoflavone (soja)
 - Coumestrol (haricots)
-

Produits industriels

- DDT (aujourd'hui interdit)
 - Bisphénol A (boissons, aliments)
 - Phthalates (plastiques, aliments, produits cosmétiques, équipement médical)
 - Pesticides (eau, légumes, animaux)
-



La vie foetale, période critique pour le système génital mâle



Sharpe R. 2006



Mécanisme d'action des perturbateurs endocriniens sur la spermatogenèse

Les perturbateurs peuvent avoir un effet négatif sur les cellules de Leydig

diminution de la biosynthèse des androgènes (testostérone, Insl3)

différenciation anormale des cellules germinales (gonocytes)

altération du fonctionnement des cellules de Sertoli

augmentation de la SHBG et réduction de la biodisponibilité de la testostérone

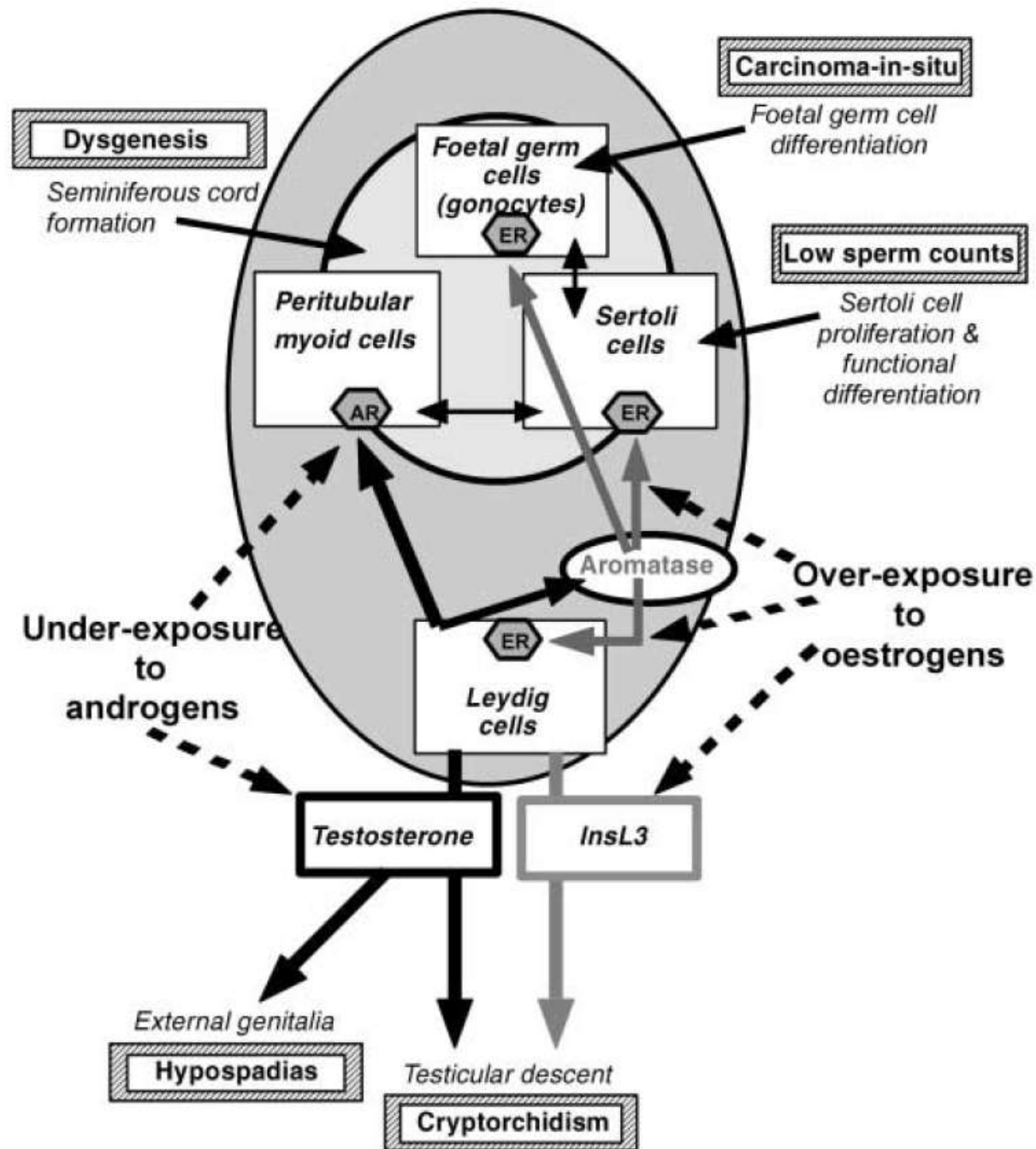
(Løttrup et al. 2006)

l'apoptose accrue des cellules germinales fœtales (in vitro)

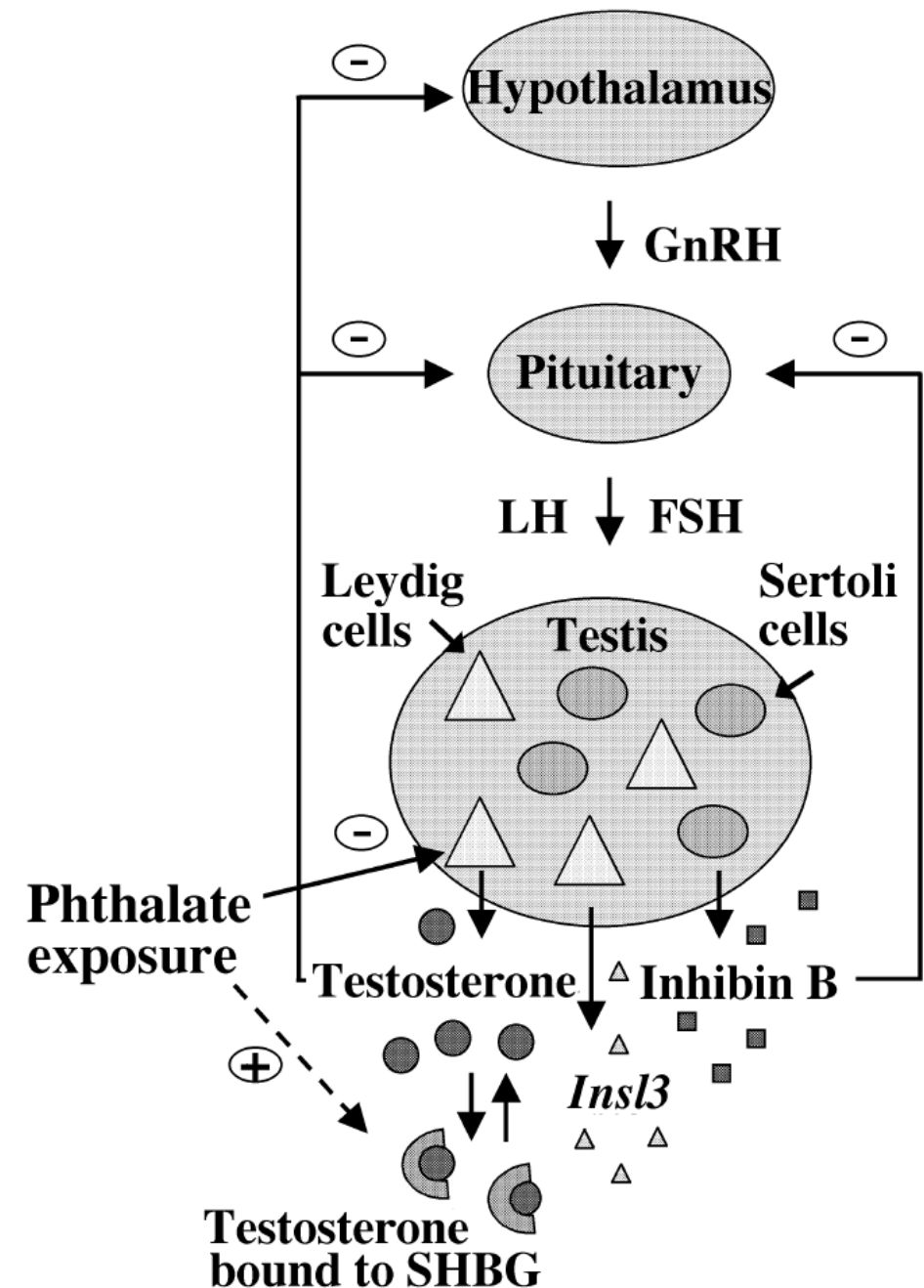
(Lamrot et al. 2008)



Mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens sur la fonction testiculaire foétale



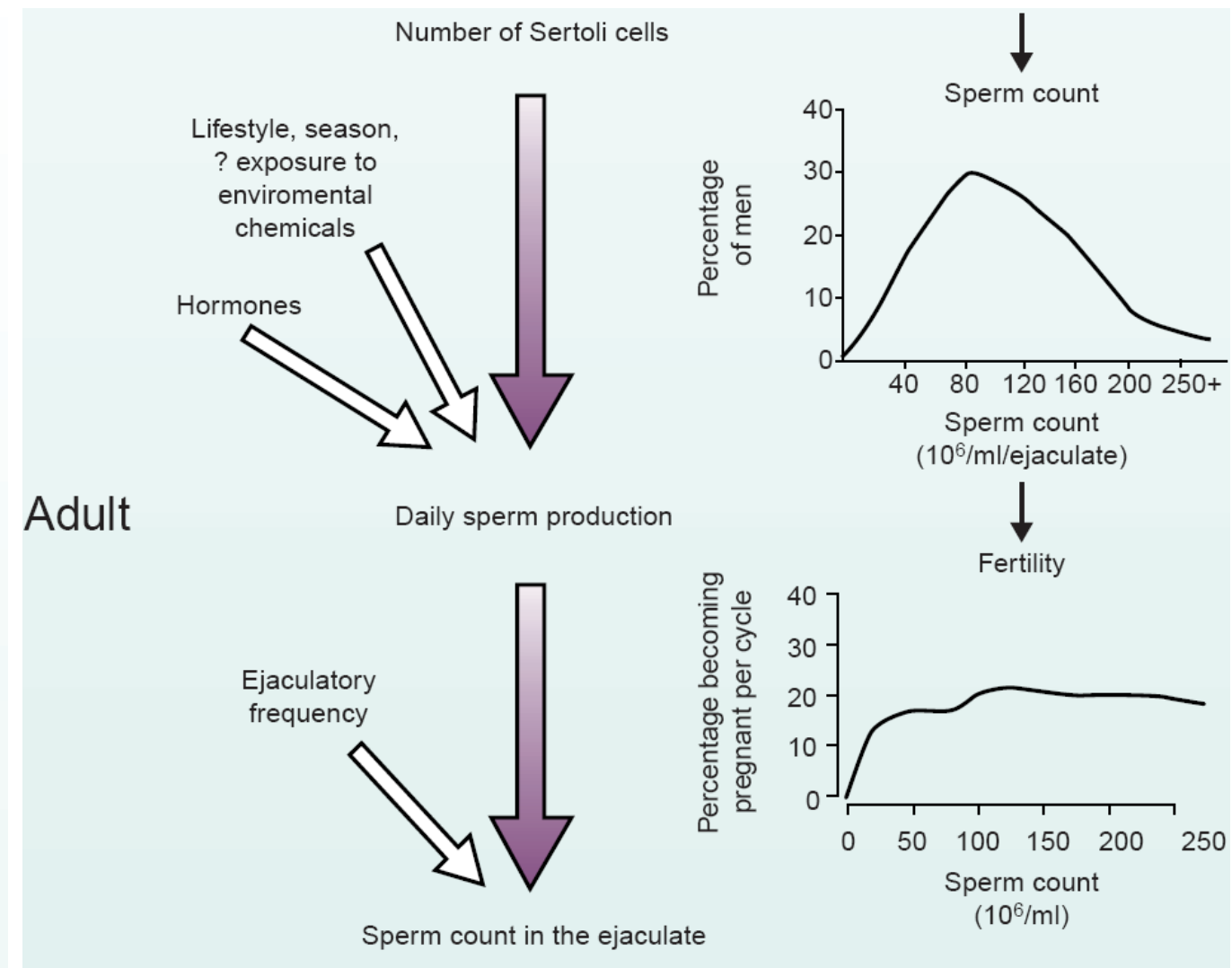
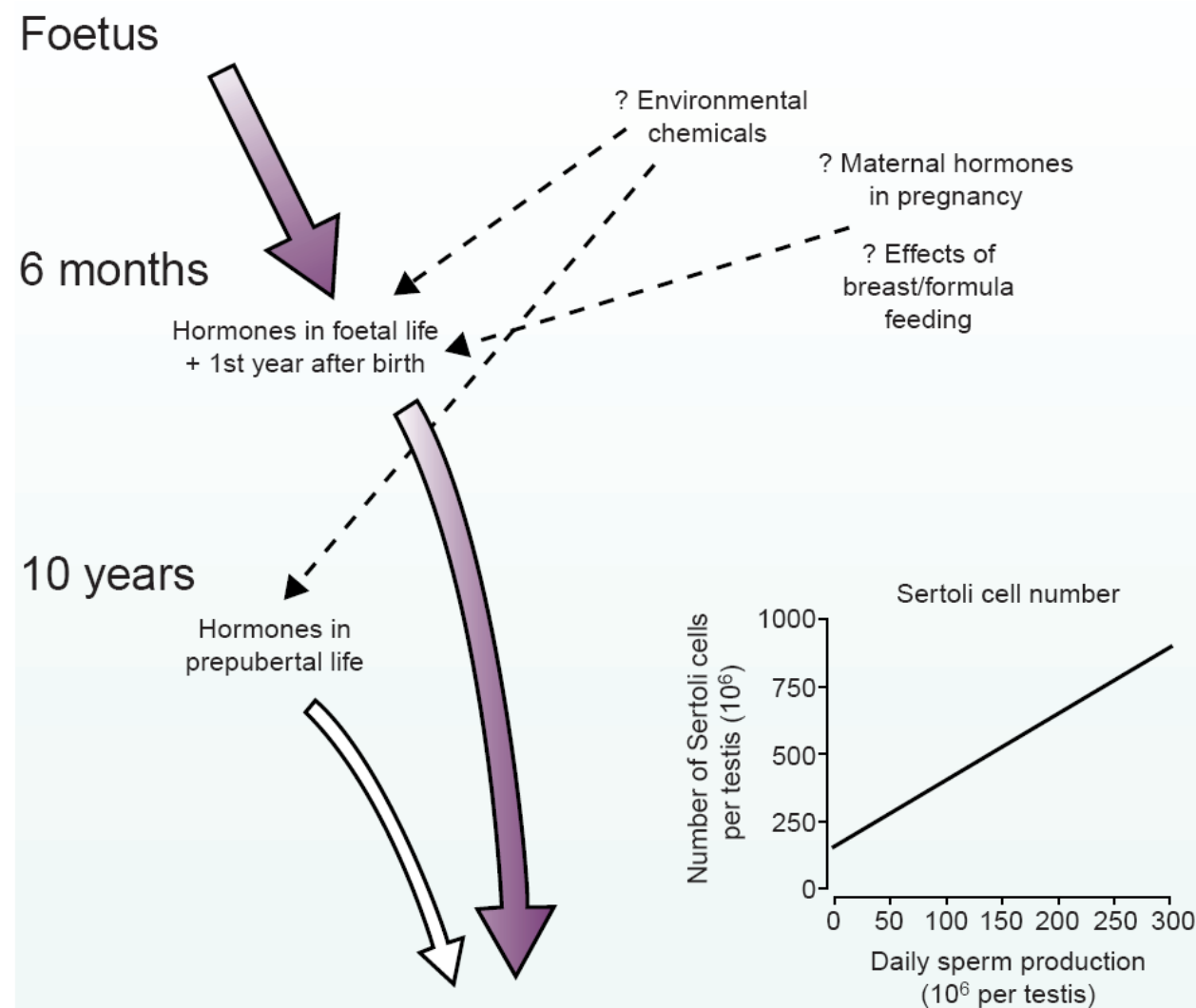
Sharpe R. 2003



Lottrup et al. 2006



Facteurs ayant un effet sur la production des spermatozoïdes et leurs rôles dans la fertilité



Spermatogenèse et perturbateurs endocriniens: étude sur la qualité du sperme en Suisse

Josefina Vargas



Les hommes suisses connaissent des troubles de la fertilité.
Vu par Richards



Programme National de Recherche 50



FONDS NATIONAL SUISSE
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Etude sur la fertilité



plus de 30 projets de recherche

Le programme PNR50 a pris fin mi-2008. Le projet sur la fertilité masculine se poursuit grâce aux subventions de l'OFSP.



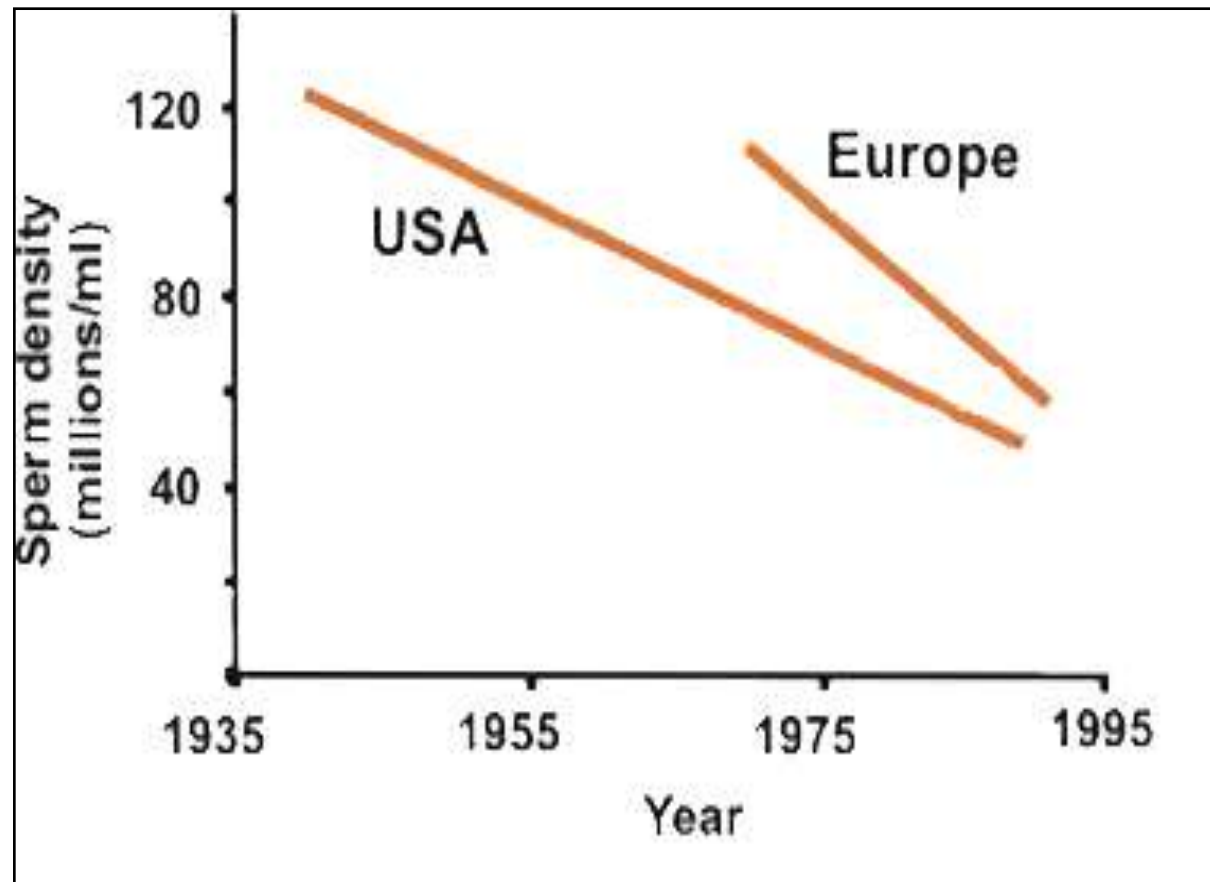
Pourquoi une telle étude ?

Des malformations et des dysfonctionnements de l'appareil reproducteur mâle ont été observés chez certains animaux

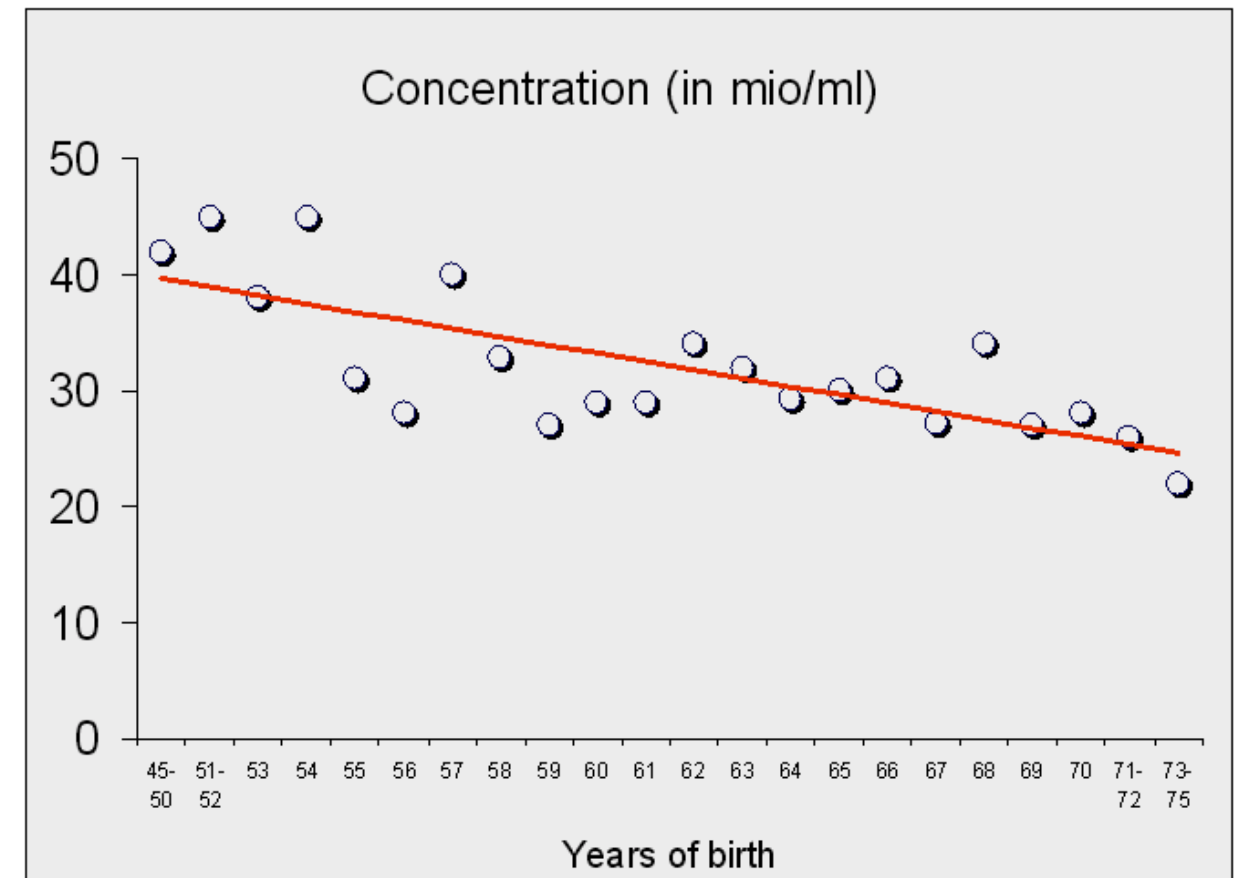


Chez l'être humain

Depuis quelques décennies, on observe une diminution de la concentration en spermatozoïdes chez l'homme



(adapté de Swan et al. 1997)



(Selon LABR)



Buts de cette étude

- Quelle est la situation actuelle en Suisse ?
- Le nombre moyen de spermatozoïdes varie-t-il selon le lieu de conception, de naissance et de vie ?
- Quelle est la répartition géographique des malformations et des cancers de l'appareil génital masculin ?
- Quelle est la valeur prédictive de ces paramètres, en terme de fertilité ?



Objectifs de l'étude:

- 3'000 conscrits représentant l'ensemble de la Suisse, pour ce faire:
 - Un quota est défini pour que chaque canton soit représenté de la même façon par exemple:
Vaud(137), Uri(17)
 - 6 centres doivent être ouverts:
 - Lausanne
 - Rüti
 - Windisch
 - Monte Ceneri
 - Sumiswald
 - Mels

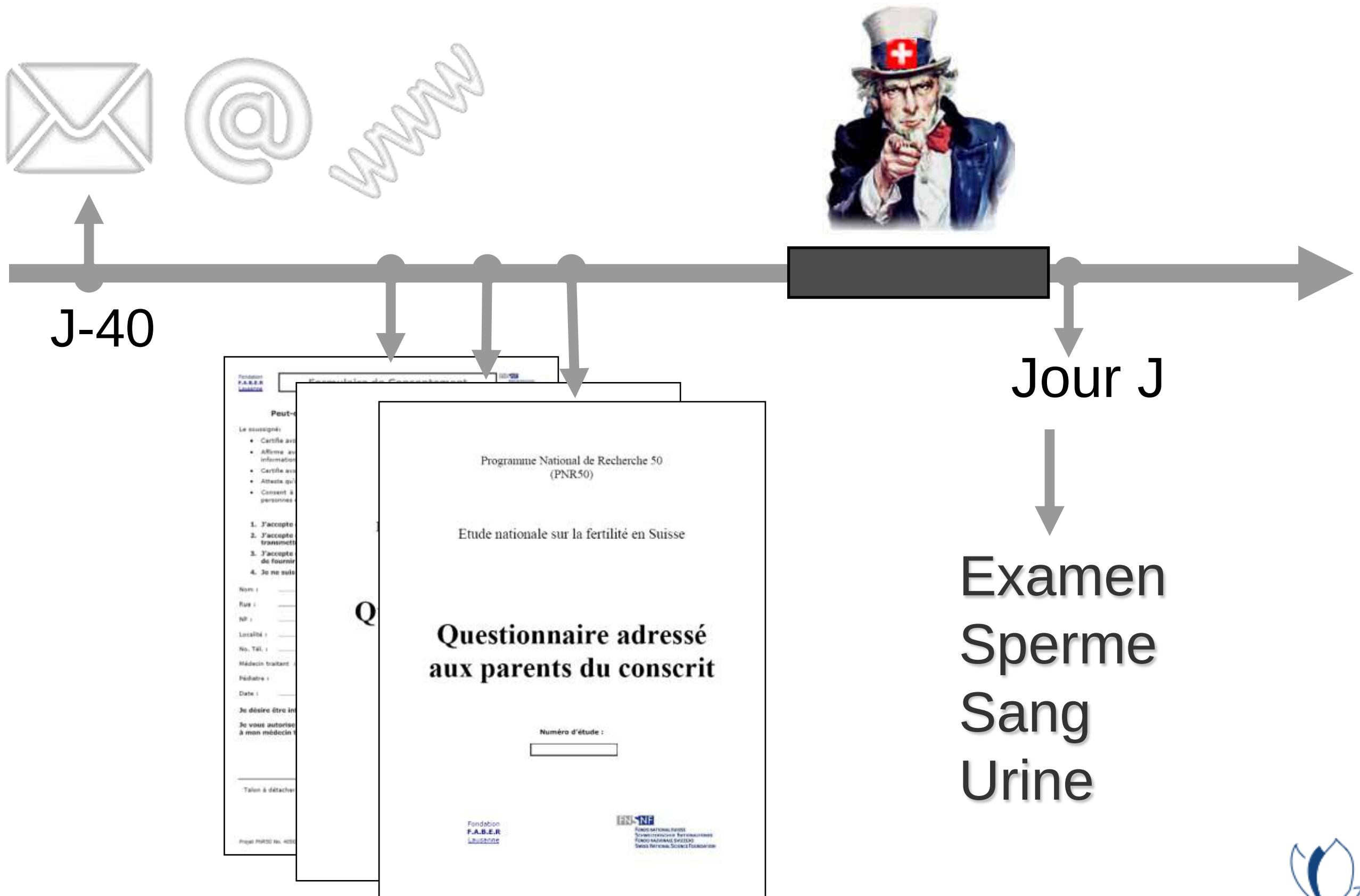


Progression de l'étude:

- A ce jour 1'500 conscrits ont participé à l'étude
 - Lausanne (terminé)
 - Rüti (70%)
 - Windisch (51%)
 - Monte Ceneri (29%)
 - Sumiswald et Mels (pas encore ouverts)
- mi-2008: la subvention du Fond National de recherche prend fin. Le projet n'a pas atteint son objectif de 3'000 volontaires.
- début 2009: L'OFSP nous octroie une subvention qui nous permet de poursuivre l'étude pendant 2 ans.



Déroulement de l'étude

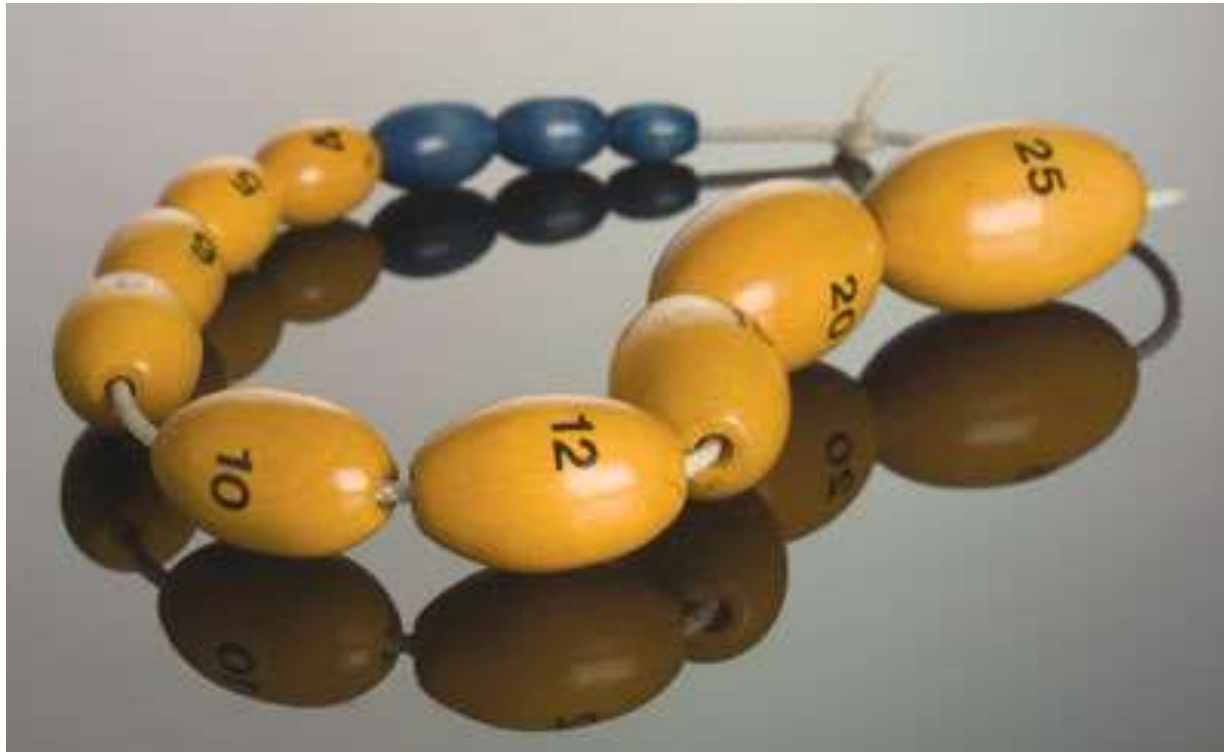


Examen Clinique

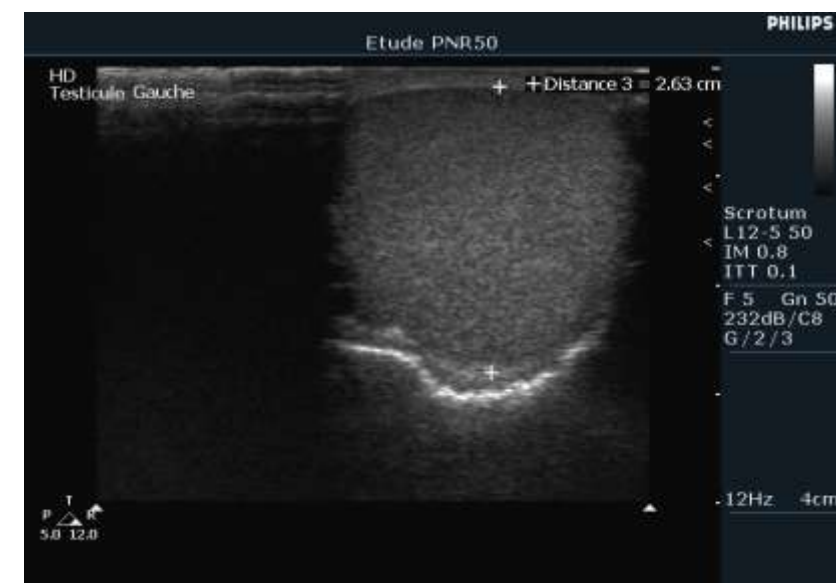
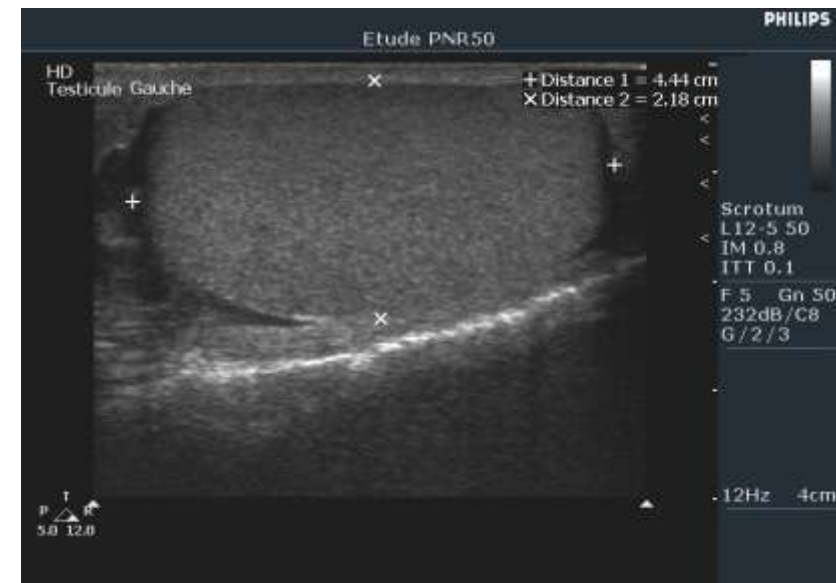
- Virilisation (gynécomastie, pilosité, pénis, ...)
- Caractéristiques testiculaires
- Epididyme, canaux déférents
- Pathologies uro-génitales
- Anamnèse
- etc ...



Taille des testicules



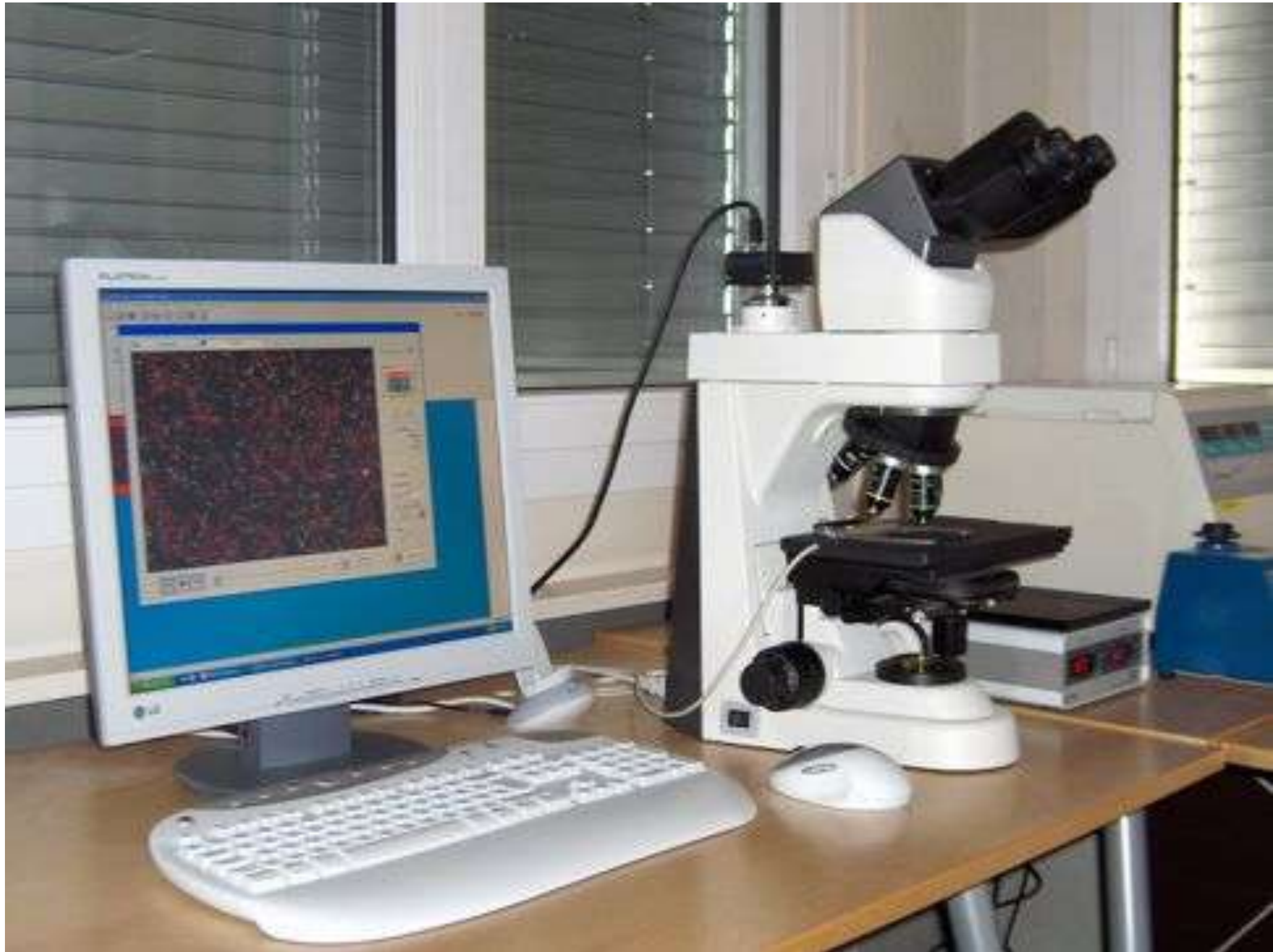
Orchidométrie



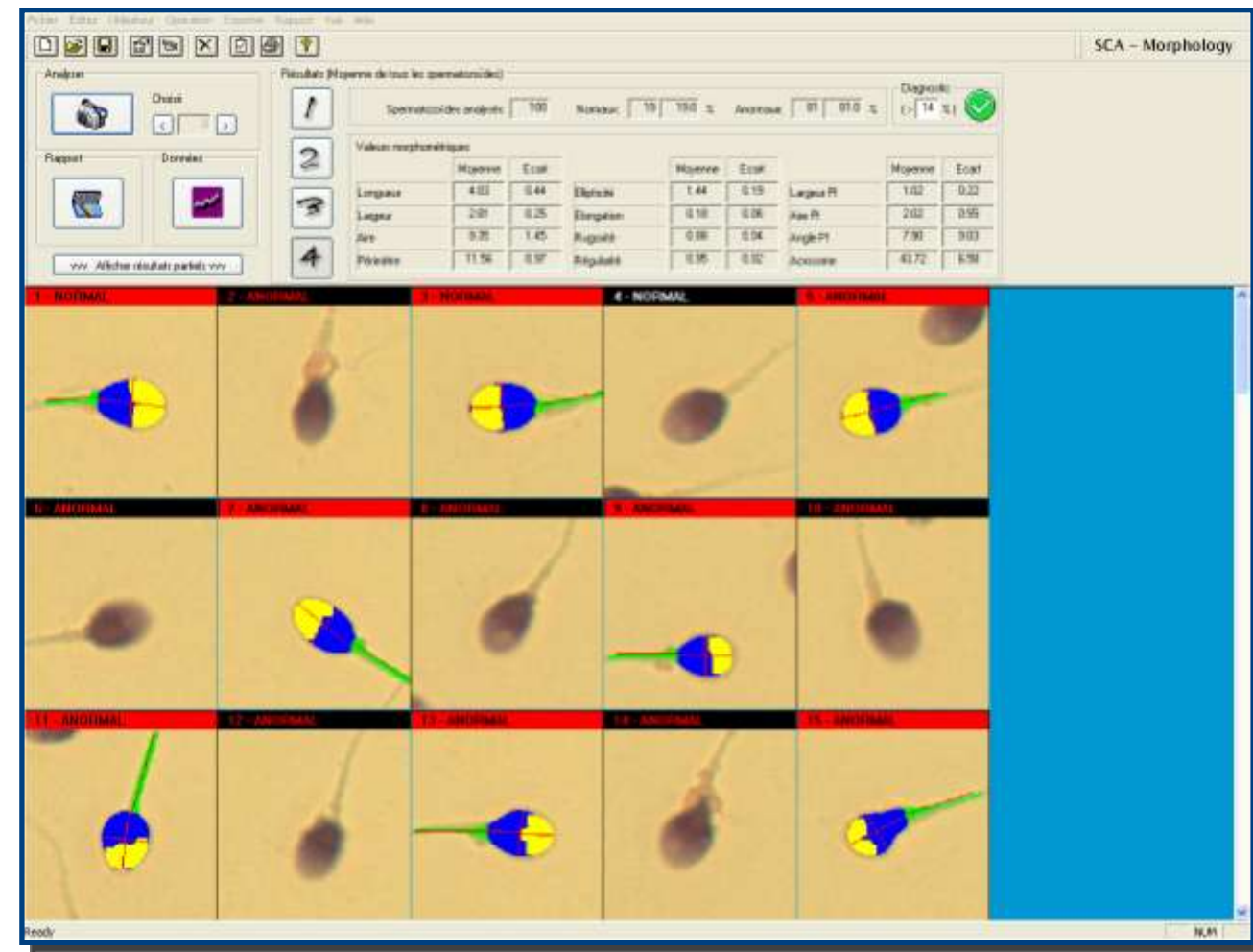
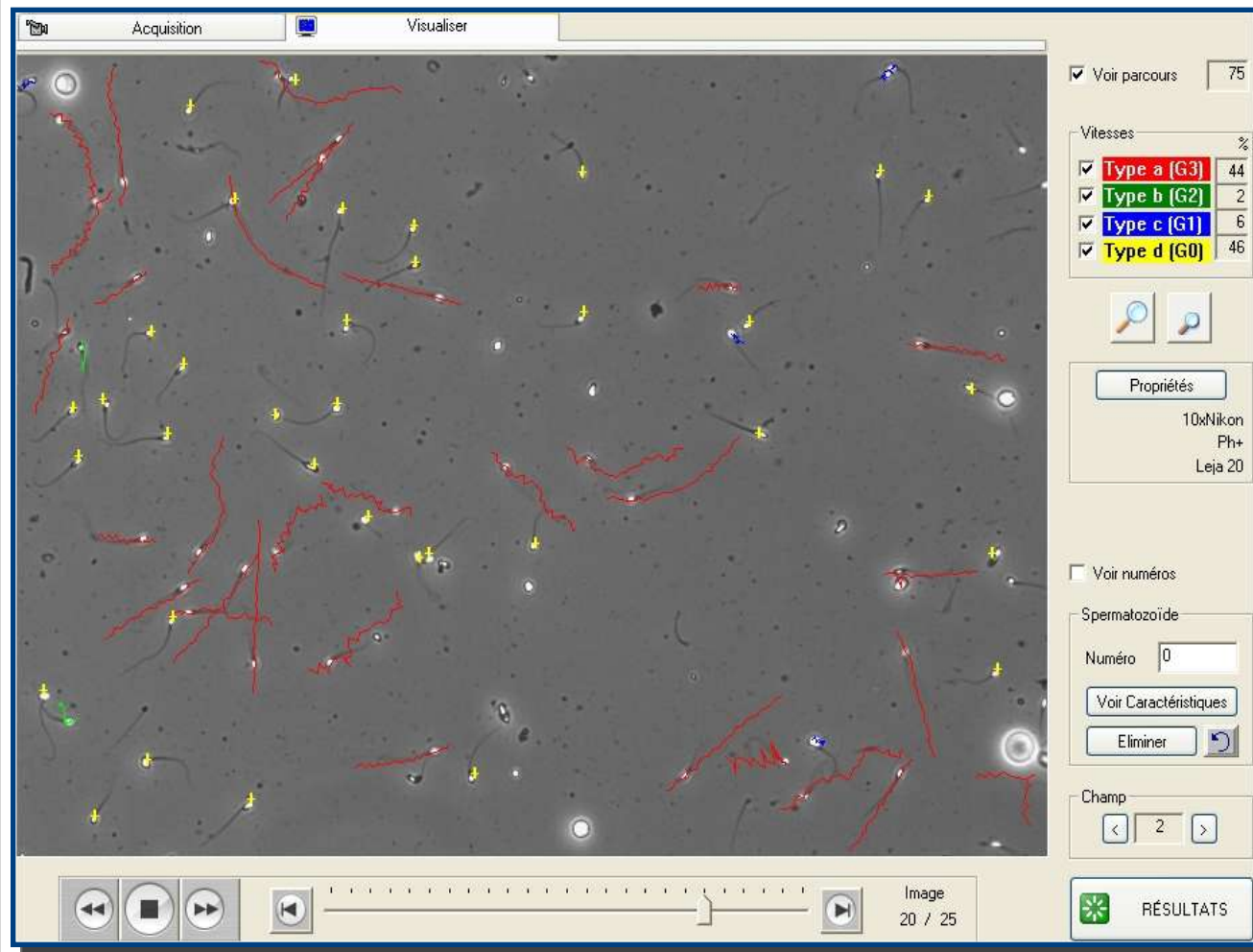
Ultrasonographie



CASA (computer assisted sperm analysis)



SpermioGramme



Résultats

Paramètres spermatiques de la population étudiée (N = 1371)

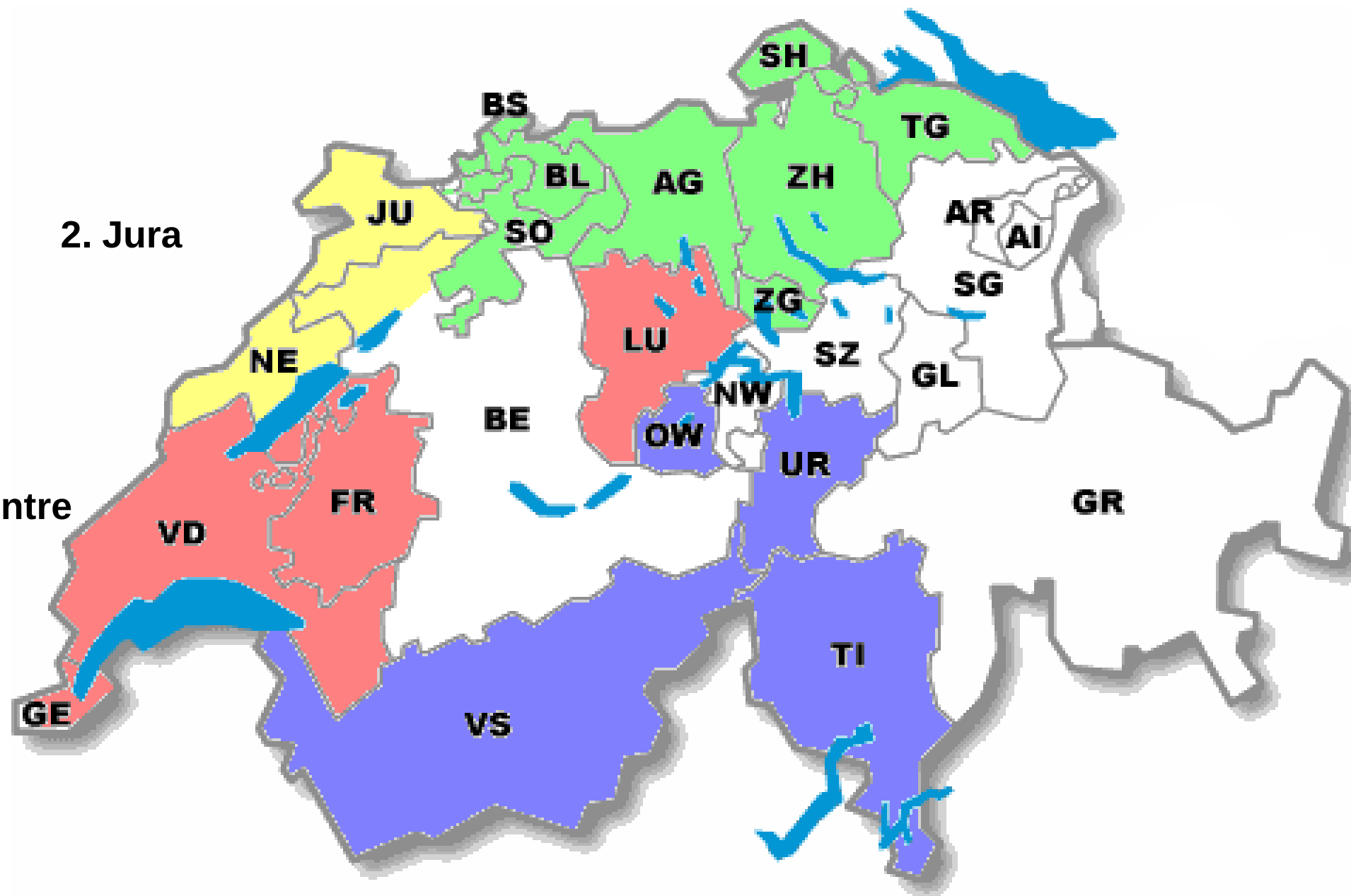
	Unités	Références OMS	Médiane	p25	p75
Abstinence	(jours)	2-7	2.9	2.0	3.9
Volume	(ml)	2-6	2.9	2.0	3.8
Concentration	(millions/ml)	>20	46.1	21.2	87.1
Nombre total	(10 ⁶ /éjaculat)	>40	122.9	59.4	248.5
Mobilité totale	(%)	>50	53.4	39.5	65.9



4. Plateau nord et est

2. Jura

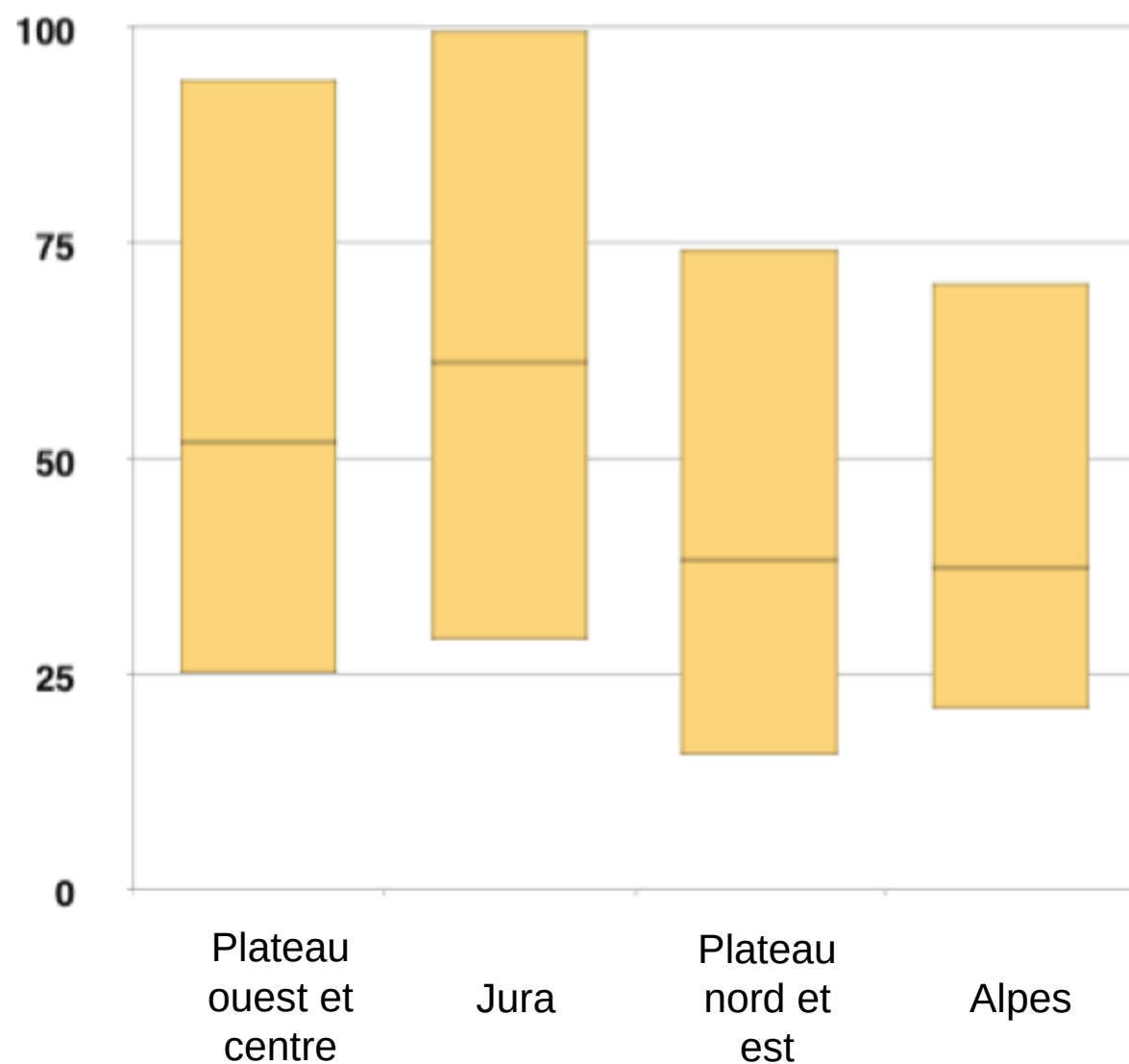
1. Plateau ouest et centre



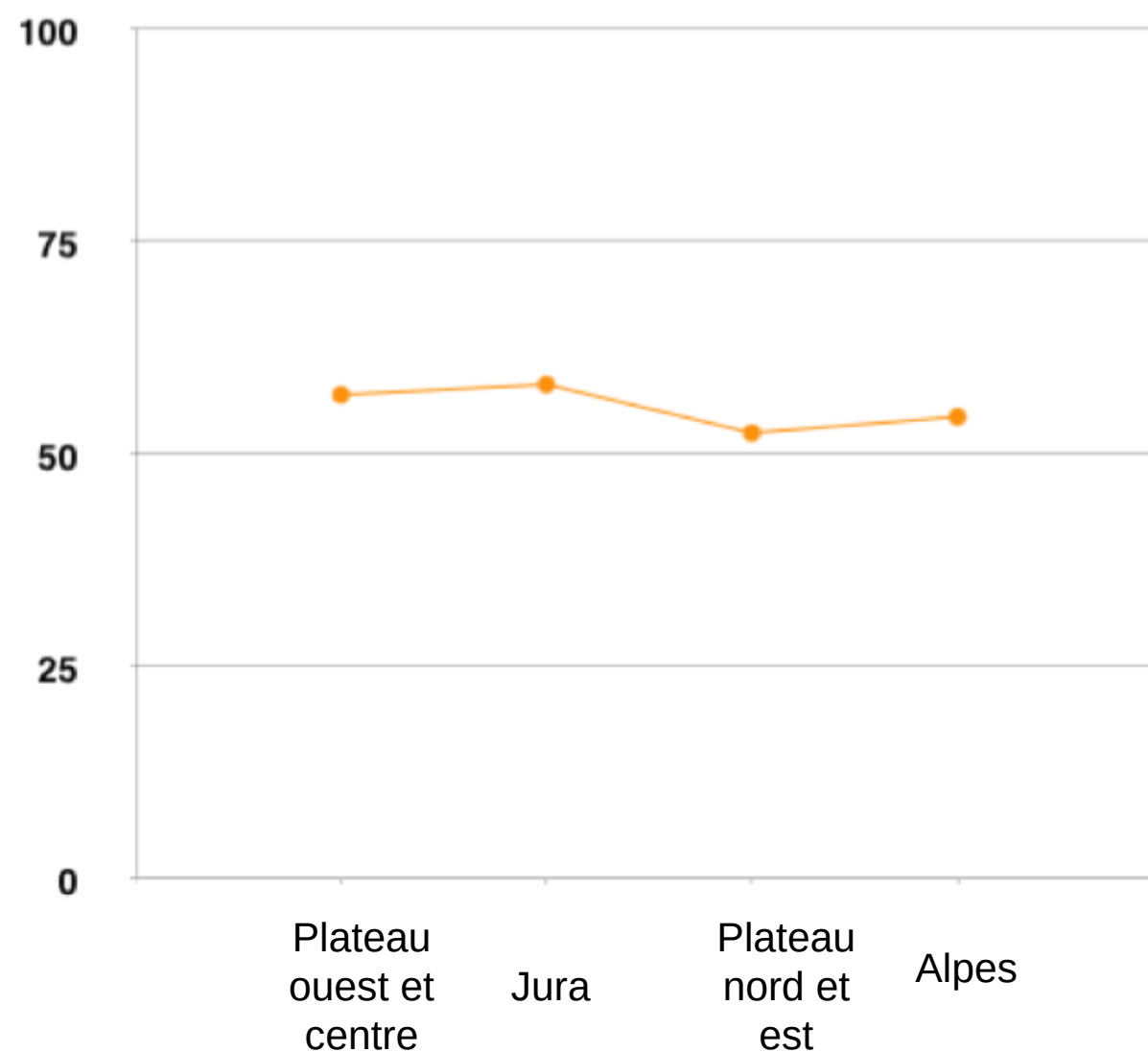
3. Alpes



Box plot (médiane, p25, p75) de la concentration (abstinence de 2-5 jours)
(*: $p < 0.03$)



Médianes de la mobilité pour les conscrits ayant une abstinence de 2-5 jours,



Biomonitoring

- en collaboration avec l'OFSP, un programme de biomonitoring a été mis en place
- plusieurs substances susceptibles d'avoir un effet sur la fertilité ont été sélectionnées:
 - phthalates
 - bisphénols
 - PCB
 - pesticides (DDE, ...)
 - exposition à la fumée (nicotine, cotinine, ...)



- 250 échantillons ont été analysés, révélant des taux de phthalates élevés dans certains échantillons.
- Nous n'avons pas pu établir de corrélation entre ces taux élevés et une fertilité diminuée.
- les données sont actuellement analysées pour établir un modèle qui nous permettrait de faire des corrélations entre les données du biomonitoring et divers éléments tels que:
 - l'alimentation du volontaire
 - les expositions liées son activité
 - les habitudes alimentaires de la maman durant la période de gestation



Métabolites du DEHP (phthalates)	LOD (µg/l)	Médiane (95 percentile)	Références BGFA
MEHP	0.50	18.97 (293.14)	1.82 (8.45)
5OH-MEHP	0.20	66.49 (658.25)	13.86 (42.93)
5oxo-MEHP	0.20	60.56 (549.13)	8.20 (21.49)
5cx-MEPP	0.20	108.94 (784.23)	11.52 (34.97)

	LOD (µg/l)	Médiane (95 percentile)	Références BGFA
PCB 105	0.01	<LOD	<LOD
PCB 114	0.01	<LOD	<LOD
PCB 118	0.01	0.041 (0.0.83)	0.029 (0.044)
PCB 157	0.01	<LOD	<LOD



Fondation faber

Marc Germond
Marc Wisard
Alfred Senn
Doris Goy
Josefina Vargas
Roumen Parapanov
Michel Crausaz



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Laboratoire FERTAS

Karine Besenval
Cadia Cataldo
Janos Nemeshazy



Urologie (CHUV)

Yves Chollet
Sylvio Djitik
Reza Sohani



Services médico-militaire

Gian-Piero Lupi
Eric Stettler
Marie-José Lüthy
Fritz Thöni

