

Les différentes anomalies de la reproduction masculine sont-elles en augmentation ? Faits et controverses, possibles facteurs en cause : une analyse actualisée des données de la littérature et des registres

Are abnormalities of male reproductive function becoming increasingly common? Facts and controversies, possible causative factors: an up to date analysis of the literature and of disease registers

J. Auger

Reçu le 8 octobre 2010 ; accepté le 10 décembre 2010
© SALF et Springer-Verlag France 2011

Résumé Au cours des dernières décennies, de nombreuses observations dans la faune sauvage d'anomalies relatives à l'appareil génital et à la fonction de reproduction mâle, certaines évoquant les données de la toxicologie expérimentale, ont conduit à s'interroger sur la toxicité de facteurs environnementaux pour la reproduction de l'homme. De plus, un certain nombre d'études suggère une augmentation de la prévalence des troubles de la reproduction de l'homme adulte au cours des dernières décennies dans de nombreux pays développés. Les données les mieux documentées concernent le cancer du testicule, son rythme de croissance suggérant le rôle de facteurs environnementaux et/ou de mode de vie. Toutefois, des différences régionales et ethniques considérables dans les taux d'incidence absolue pourraient impliquer des facteurs génétiques concomitants. Parallèlement, il semble que la qualité du sperme a diminué dans de nombreux pays, à en juger aussi bien par des méta-analyses que par des analyses statistiques de données d'un seul centre. Au début des années 2000, Skakkebak et al. à Copenhague ont formulé l'hypothèse d'une origine commune à ces différentes anomalies lors du développement du testicule durant la gestation. Existe-t-il pour ces différentes conditions des données indiquant un lien de causalité avec une exposition environnementale/professionnelle à des composés reprotoxiques ? Ne serait-ce plutôt l'exposition chronique à de très nombreux composés chimiques à faible dose qui pourrait être impliquée ? Les facteurs de style de vie jouent-ils un rôle ? L'ensemble de ces questions se fondant sur une

somme d'études, dont les résultats sont loin d'être univoques, a été la source de nombreux débats aussi bien au sein de la communauté scientifique que dans les médias. Les meilleures réponses possibles à ces questions complexes sont naturellement fondamentales pour les instances en charge de l'évaluation du risque et les politiques de santé publique qu'il convient d'adopter. La présente revue donne un état des lieux actualisé de ces questions. *Pour citer cette revue : Andrologie 21 (2011).*

Mots clés Cancer du testicule · Cryptorchidie · Environnement · Expositions multiples · Faibles doses · Hypospadias · Infertilité masculine · Perturbateurs endocriniens · Qualité du sperme · Style de vie · Reprotoxiques · Testicule non descendu

Abstract In recent decades, numerous observations in wildlife of various anomalies of the male reproductive functions—some being reminiscent of experimental toxicology data—have raised questions about the possible role of environmental pollutants. A number of studies suggest an increased prevalence of reproductive disorders in adult humans in recent decades in many (but not all) Western countries. The best documented data concern testicular cancer, its increasing rate suggesting that environmental factors and/or changes in lifestyle may come into play. However, considerable regional and ethnic differences exist in absolute incidence rates, suggesting in turn the concomitant role of the genetic background. Finally, several studies suggest that semen quality has declined in many countries. In the early 2000's, Skakkebak's group in Copenhagen postulated a common origin to these different abnormalities — the so-called testicular dysgenesis syndrome (TDS) — all possibly related to abnormal testis development during gestation. Is there a causal link between these different conditions and deleterious

J. Auger (✉)
Service d'histologie-embryologie,
biologie de la reproduction, CECOS, pavillon Cassini,
hôpital Cochin, 123, boulevard de Port-Royal,
F-75014 Paris, France
e-mail : jacques.auger@cch.aphp.fr

environmental and/or lifestyle factors? The answer is far from being unequivocal, and the subject, a potential major public health problem, remains a source of hot debate both within the scientific community and in the media. The present review aims to provide an updated synthesis of these complex issues. **To cite this journal: *Andrologie* 21 (2011).**

Keywords Cryptorchidism · Endocrine disruptors · Environment · Lifestyle · Low doses · Hypospadias · Male infertility · Multiple exposures · Semen quality · Reproductive toxins · Testicular cancer · Undescended testicle

Introduction

Dans le cadre de cette revue, les travaux récents portant sur les différentes questions ayant trait à une possible augmentation des anomalies de la reproduction masculine seront rapportés et discutés brièvement afin d'en faire la synthèse. Avec une approche similaire, les données publiées sur l'évolution du cancer du testicule, des anomalies du tractus génital masculin (hypospadias, cryptorchidie) et sur la qualité du sperme sont présentées de manière critique. Peut-on réellement parler d'une baisse de la qualité du sperme au cours des dernières décennies ? Si oui, faisant l'hypothèse qu'il existe une baisse de la production et de la qualité spermatique, cela peut-il avoir pour conséquence de diminuer la fertilité dans les populations concernées ? Pour une ou plusieurs des anomalies discutées, les expositions environnementales multiples à de très nombreux composés chimiques sont-elles en cause comme le suggéreraient certaines observations dans la faune sauvage ou de nombreuses études expérimentales chez l'animal ?

Augmentation de l'incidence du cancer du testicule

De nombreuses études indiquent que l'incidence du cancer du testicule a très nettement augmenté dans de nombreux

pays développés y compris en France (Fig. 1). Ce sont les données les moins contestables (et les moins contestées) sur la question plus vaste des altérations de la santé reproductive de l'homme. Les cancers du testicule toutes formes confondues représentent les cancers les plus fréquents chez l'homme jeune, rare avant 15 ans et après 50 ans. En France, les cancers du testicule représentent 1 à 2 % des cancers chez l'homme et 3,5 % des tumeurs urologiques. Il faut aussi noter qu'il existe une variation géographique de l'incidence du cancer du testicule. Cette variation peut aussi être observée entre les différentes régions d'un même pays. Ainsi, en France (où les registres de cancer existant concernent une minorité de départements), le cancer du testicule est deux fois plus fréquent dans le nord-est que dans les autres régions. Les questions des variations séculaires et régionales du cancer du testicule et des hypothèses sur leurs possibles causes ne sont pas développées ici, compte tenu des revues existantes en français relativement récentes dont deux dans ce journal [1-3]. Skakkebaek et al., qui suspectent un lien entre l'augmentation de cette pathologie et les autres altérations développementales du testicule (voir paragraphe le syndrome de dysgénésie testiculaire), le taux de cancer du testicule dans une population donnée serait un « lanceur d'alerte » pour le domaine plus vaste de la santé reproductive de l'homme [4].

Différences géographiques et évolution dans le temps de la prévalence/incidence des malformations génitales du garçon, hypospadias et cryptorchidie

Un certain nombre de registres des malformations du nourrisson indiquent une augmentation des anomalies génitales du garçon observées en période néonatale, cryptorchidie et hypospadias [5]. Les données des registres des malformations génitales, lorsqu'elles existent, sont cependant moins robustes que celles des registres du cancer [6]. Cela a conduit à des difficultés d'interprétation et des controverses, car il est

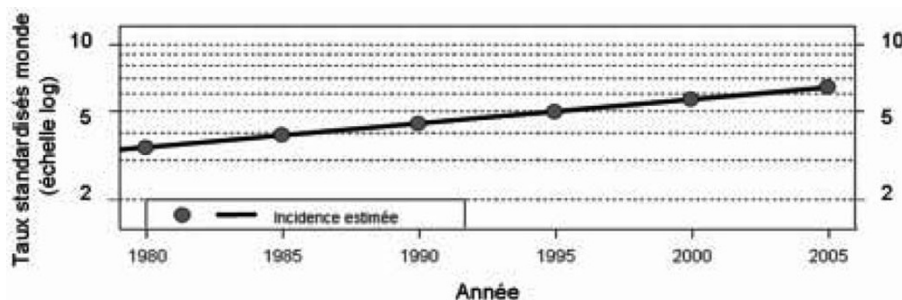


Fig. 1 Tendence chronologique de l'incidence (pour 100 000, taux standardisés sur les données mondiales) estimée du cancer du testicule en France (données 2010, Institut national de veille sanitaire)

difficile d'établir avec certitude à partir de ces registres s'il existe bien réellement une augmentation des malformations congénitales de l'appareil génital du garçon. Un point très important et pas toujours souligné dans les études ou les revues sur le sujet est que les critères définissant la cryptorchidie et l'hypospadias peuvent varier considérablement entre régions, et que, par exemple, s'agissant de l'hypospadias, les cas les moins graves puissent être non déclarés dans certains registres et pas dans d'autres, même incertitude s'agissant de la cryptorchidie en fonction, par exemple, de l'âge auquel l'examen est pratiqué. Les données disponibles, qu'elles proviennent de registres ou d'études ciblées, indiquent d'importantes différences géographiques de la prévalence de l'hypospadias et de la cryptorchidie (Tableaux 1–3).

Hypospadias

Concernant les hypospadias, les registres disponibles ne prennent pas en compte généralement la possibilité de signaler les formes mineures au niveau du gland ou balaniques, bien que ce degré d'hypospadias soit très commun dans les enquêtes en population [7–9]. Selon les registres, la prévalence de l'hypospadias en Europe serait comprise entre 0,8 et 1,7 pour un total de 1 000 naissances (des deux sexes), soit des taux considérablement plus faibles que ceux rapportés dans les études prospectives de population de plusieurs pays. Il faut noter que les formes mineures d'hypospadias dans la région du gland deviennent détectables lorsque le phimosis physiologique disparaît, aussi, pour la prise en compte de cette forme, le moment où l'examen clinique est fait revêt une importance capitale. Le Danemark, pays où l'hypospadias sous toutes ses formes, mineures et majeures, est systématiquement enregistré avec un examen fait à l'âge de trois ans a les taux les plus élevés rapportés à ce jour (4,6 %) [7]. Il existe donc un débat toujours en cours quant à savoir si oui ou non il y a une augmentation des hypospadias. Celle-ci est rapportée dans certaines (mais pas toutes) régions européennes, aux États-Unis et en Australie [6,10,11]. La standardisation récente des critères de diagnostic et d'enregistrement des cas peut avoir pour conséquence une augmentation artificielle dans l'évolution de la prévalence. Au sein d'un même pays, comme au Danemark, en fonction des critères utilisés, des taux significativement plus faibles d'hypospadias à la naissance sont rapportés dans les registres des hôpitaux (0,52 %) en comparaison à une étude prospective (1,03 % à la naissance) [7].

Cryptorchidie

Les données de plusieurs registres ainsi que certaines études basées sur la population et effectuées avec des protocoles de classification similaires suggèrent une augmentation de la prévalence de la cryptorchidie au cours des dernières

Tableau 1 Données sur la fréquence de l'hypospadias et son évolution au cours des années récentes

Lieu	Références	Période	Nombre de cas	Mineur/majeur	Prévalence (%)	Taux pour 10 000 naissances	Évolution
Hollande	Pierik et al. [9]	1998–2000	53/7 292	12/36	0,73	38	?
État de Washington (États-Unis)	Porter et al. [10]	1987–2002	–	–	–	46 en 1987, 50 en 2002	=
État de Californie (États-Unis)	Carmichael et al. [75]	1984–1997	5 838/1 791 659	–	0,33	–	= (1989–1997)
Danemark	Lund et al. [76]	1977–2005	3 490/921 745	–	0,38	–	↑
Hangzhou (Chine)	Sun et al. [77]	1998–2007	–	À noter : cas en réanimation néonatale et anomalies multiples exclues	0,90	–	↑
Nord de l'Angleterre (RU)	Abdullah et al. [78]	1993–2000	–	–	–	31	↑
Espagne	Martinez-Frias et al. [79]	1978–2001	–	–	0,35	–	↓

Lieu	Références	Période	Prévalence (%)	Évolution	Commentaires : biais possibles
Écosse (RU)	Campbell et al. [80]	1961–1985	1,4	↑	+
État de Victoria (Australie)	Bonney et al. [81]	1999–2006	–	↓	+ évolution des orchidopexies
Nord de l'Angleterre (RU)	Abdullah et al. [78]	1993–2000	0,8	↓	

Tableau 3 Données ICBD (International Clearinghouse Centre for Birth Defects, rapport 2007) : hypospadias (toutes formes) et cryptorchidie (deux testicules non en place à la naissance ou au moins un testicule non descendu à un an)

Lieu	Hypospadias		Cryptorchidie	
	Taux pour 10 000 en 2005	Tendance évolutive	Taux pour 10 000 en 2005	Tendance évolutive
Europe du Nord				
Finlande	12,1* 2,8**			
Norvège	14,7	↑	26,1	↑
Suède	19,6	=		
Europe de l'Est				
République Tchèque	33,2	↑	Non spécifié	↑
Hongrie	28,7	=	18,5	=
Slovaquie	20,9	=	7,8	↑
Russie	14,5		13,5	
Ukraine	3,8		48,1	
Europe de l'Ouest				
Angleterre + Pays de Galles	7,5	=	0,2	=
Pays de Galles	12,6	↓	1,5	↓
Irlande	6,8	∩		
Allemagne (Saxe)	8,7	∩	16,3	∩
Pays-Bas (Nord)	18,9	∪	Non spécifié	↓
France (Rhône-Alpes)	10,0	↑		
France (Paris)	13,0	↑		
France (Strasbourg)	18,9	=		
Espagne	1,3	=	2,4	=
Italie (Nord Est)	3,4	↑		
Italie (Toscane)	7,1	∪	2,0	∩
Italie (Émilie Romagne)	14,9	↓		
Italie (Campanie)	5,0	↑		
Italie (Sicile)	24,6	↑	16,5	↑
Malte	23,3	↑		
Amérique				
Canada (Alberta)	22,4	=	22,7	=
Canada (Colombie Br)	18,6	↓	30,2	∩
Canada (National)	28,0	=	36,5	=
États-Unis (Texas)	16,3	=	10,5	↑
États-Unis (Atlanta)	3,7	↑	3,3	↓
États-Unis (Utah)	6,3			
Mexique	5,8	=		
Costa Rica	4,9		8,4	

Lieu	Hypospadias		Cryptorchidie	
	Taux pour 10 000 en 2005	Tendance évolutive	Taux pour 10 000 en 2005	Tendance évolutive
Cuba	10,1	↓	3,5	=
Chili	6,9		9,1	
Amérique du Sud	4,1	=	7,1	↑
Autres régions				
Iran	6,8		27,0	
Israël	29,2			
Chine (Pékin)	0,9		0,2	
Chine (Province de Sichuan)	4,6	↑	1,3	↑
Japon	4,6	↑		
Australie (Victoria)	33,5	↑	54,8	↑
Australie (Ouest)	24,6	↓	16,5	∪
Nouvelle-Zélande	23,9***	↑	58,9	∩

= stable ; ↓ : évolution générale à la baisse ; ∪ : tendance à une augmentation après une période de baisse ; ∩ : tendance à la baisse après une période d'augmentation ; ↑ : évolution générale à la hausse ; * : formes majeures ; ** : formes mineures ; *** : hypospadias + épispadias.

décennies dans certaines régions ou pays, mais pas dans d'autres (Tableaux 2 et 3). Toutefois, il faut noter qu'un certain nombre de registres de malformations en Europe n'enregistrent pas les cryptorchidies. Par ailleurs, certains résultats publiés sont très indirects, par exemple, les taux publiés d'orchidopexie plus en faveur d'ailleurs d'une diminution que d'une augmentation du nombre d'opérations pour fixation de testicules [12,13]. Aussi, les différences évoquées des taux de cryptorchidie d'une région à l'autre du monde et peut-être au cours du temps se fondent en fait sur des données de natures dissemblables, changements dans les stratégies de traitement et/ou de la disponibilité de ces traitements au cours du temps, mais aussi des modalités de recensement différentes, par exemple, les formes mineures de cryptorchidie, comme les testicules placés haut dans le scrotum et les testicules descendant spontanément dans les premières années de la vie, non traitées chirurgicalement influencent les résultats se basant sur les données de la chirurgie. Pourtant, par exemple au Danemark, ce sous-groupe de cryptorchidies semble être celui qui a eu la plus forte augmentation au cours du temps. Il est intéressant de noter qu'il a été montré que dans ce pays, les enfants avec une forme mineure de cryptorchidie avaient des taux de FSH augmentés et des taux d'inhibine B diminués en période néonatale [14]. Selon les auteurs de l'étude, ces données suggèrent que l'augmentation de ces formes de cryptorchidies mineures contribuerait en partie à la qualité diminuée du sperme observée chez les jeunes adultes danois. Dans ce pays, la prévalence de la cryptorchidie à la naissance est de 9 % [15], un pourcentage bien supérieur à celui déclaré par d'autres pays [16], où il apparaît cependant que la recherche de cette malformation est classiquement faite chez le petit

enfant et non en période néonatale. Ainsi, la comparaison directe des taux de prévalence rapportés devrait être effectuée avec prudence, car il existe des variations importantes d'une étude à l'autre pour ce qui est de la sélection de la population, de la détermination des cas, du suivi de ces cas et des critères de classement de la cryptorchidie. Concernant ce dernier point, certaines études incluent dans l'estimation du nombre de cas les testicules en position haute dans le scrotum comme une forme mineure de cryptorchidie [15,17,18] tandis que d'autres n'incluent pas de tels cas [16]. Une étude conjointe sur la prévalence de la cryptorchidie et de l'hypospadias au Danemark et en Finlande pour laquelle il a été apporté un soin particulier dans la normalisation des définitions et la standardisation des observations cliniques entre observateurs a permis de montrer sans équivoque que la prévalence de la cryptorchidie et de l'hypospadias était significativement plus élevée au Danemark qu'en Finlande [7,8,15]. Avec un protocole expérimental standardisé, les auteurs ont de plus montré que les jeunes danois en bonne santé avaient une courbe de croissance testiculaire, des volumes testiculaires et des concentrations sériques d'inhibine B plus faibles que les jeunes finlandais. Selon les auteurs, les résultats observés chez le petit enfant pourraient avoir des conséquences sur la fonction testiculaire adulte et être possiblement un des éléments explicatifs des différences dans le même sens de la qualité du sperme ou des taux de LH ou d'inhibine B observés chez les jeunes adultes danois et finlandais [19].

Qu'en est-il de ces malformations en France ?

Les seules données disponibles considérées comme fiables sont celles de l'ICBD (International Clearinghouse Centre

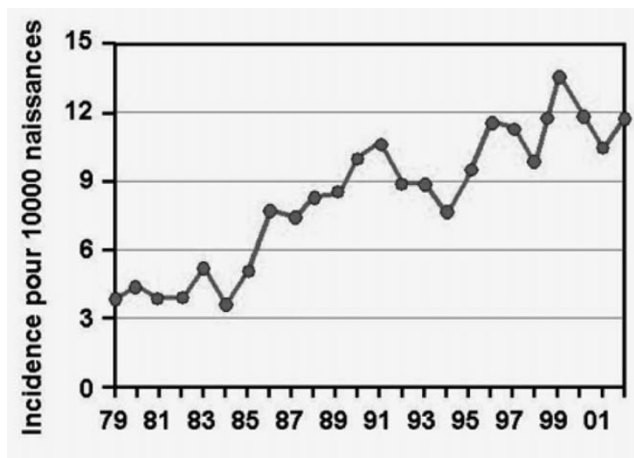


Fig. 2 Tendence chronologique de l'incidence de l'hypospadias dans un ensemble de départements français (Centre-Est, données du registre des malformations, Institut européen des génomutations)

for Birth Defects, rapport 2007) et celles du registre des malformations de l'Institut européen des génomutations qui indiquent une nette augmentation de l'incidence de l'hypospadias depuis la fin des années 1970 jusqu'au début des années 2000 (Fig. 2). Les données de l'ICBD confirment cette tendance pour les régions parisienne et Rhône-Alpes, mais pas en Alsace, où il semble y avoir une stabilité évolutive en dépit des taux les plus élevés en France observés en 2007, 18,9 pour 10 000 versus 13 pour 10 000 en Île-de-France et 10 pour 10 000 en Rhône-Alpes (Tableau 3). À notre connaissance, il n'y a malheureusement pas de données extensives de registres ou d'études ciblées en France ou dans certaines de ces régions permettant d'estimer l'incidence et les tendances évolutives de la cryptorchidie au cours des dernières décennies. Cependant, une étude de l'InVS parue en 2004 concernant les différentes régions françaises a montré pour des garçons de moins de 7 ans, et selon les régions, des taux de cryptorchidies opérées variant de 17 à 32/10 000 et des taux d'hypospadias opérés variant de 4,9 à 12,8/10 000. Sur la période 1998 à 2001, les taux calculés sont relativement stables, certaines régions présentant cependant une augmentation régulière. Pour la période considérée, une variabilité géographique de la fréquence de la chirurgie pour ces malformations est mise en évidence. Les régions présentant les taux les plus élevés sont celles qui ont une densité de population élevée (régions de l'est et une région de l'ouest de la France) [http://www.invs.sante.fr/publications/2004/malformations_genitales_211004/rapport_malformations_congenitales.pdf].

Qualité du sperme

Dès les années 1970 aux États-Unis, certains médecins se sont inquiétés d'une éventuelle diminution de la qualité du

sperme, cette question ne suscitant par la suite que de très rares commentaires ou recherches. En 1992, une méta-analyse de 61 articles publiés entre 1938 et 1990 rapporte l'évolution séculaire des valeurs de la concentration spermatique de près de 15 000 hommes en bonne santé et/ou fertiles [20]. Pendant la période considérée, la concentration des spermatozoïdes était trouvée diminuée de 1 % environ par an, de 113 millions par millilitre en moyenne dans les années 1930 à 66 millions par millilitre en moyenne 50 ans plus tard. Cette étude a été très discutée, de multiples biais concernant l'hétérogénéité des populations étudiées et des biais méthodologiques et statistiques ayant été évoqués [21]. L'étude fut par la suite réactualisée avec une méthodologie légèrement différente (inclusion de 40 publications supplémentaires portant sur une période plus longue [22]). Selon l'auteur de cette étude, l'ajout de ces publications et le traitement des données permettant de prendre en compte l'origine géographique des études, confirmait la baisse de la concentration spermatique aussi bien en Amérique du Nord qu'en Europe.

Une des conséquences majeures de ces travaux est d'avoir stimulé un effort de recherche sans précédent dans le domaine. Ainsi, par exemple, de nombreuses équipes ont analysé les données dont elles disposaient pour confirmer ou non la baisse de la qualité du sperme. En 1994, par exemple, une équipe française, l'équipe du CECOS (Centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme humain) de Bicêtre, entreprit l'analyse des caractéristiques du sperme des hommes qui avaient été candidats à un don de sperme depuis 1973 dans ce centre ; l'intérêt de cette approche était de pouvoir étudier une population non sélectionnée et très homogène d'hommes féconds d'âge pas trop éloignés et recrutés dans les mêmes conditions au fil des ans. Les résultats, concluaient à une baisse significative des caractéristiques du sperme dans cette population d'hommes féconds vivant en région parisienne : de 1973 à 1994, la chute de la concentration des spermatozoïdes était de l'ordre de 1,6 % par an en moyenne, le nombre total de spermatozoïdes dans l'éjaculat, meilleur reflet de la production testiculaire, avait diminué d'un tiers pendant la même période, enfin, il existait une diminution significative du pourcentage de spermatozoïdes mobiles et morphologiquement normaux [23]. Depuis la moitié des années 1990, une trentaine d'autres études rétrospectives longitudinales ont été réalisées dans d'autres laboratoires. Certaines ont confirmé la baisse, d'autres non (Tableau 4). L'interprétation des résultats est difficile pour la majorité d'entre elles (voir plus loin).

La confrontation des résultats des études portant sur les variations séculaires de la qualité du sperme indique des variations notables de la qualité moyenne du sperme humain d'une région du monde à l'autre dans des sous-populations grossièrement comparables [20,22]. Ces différences ont fait émerger le postulat qu'indépendamment de facteurs

Tableau 4 Études rétrospectives sur la qualité du sperme publiées depuis 1995 : lieux, périodes d'étude, populations étudiées, facteurs d'ajustement, résultats principaux

Lieu	Références	Période	Nombre d'hommes (nombre moyen/an)	Type de population	Prise en compte des covariables (âge, délai d'abstinence*)	Concentration de spermatozoïdes**	Autres caractéristiques***
Années 1960 et 1970							
Paris (France)	Auger et al. [23]	1973–1992	1 351 (68)	CDSNS, pères	2	↓°	NS vol ↓mob ↓morph
Toulouse (France)	Bujan et al. [82]	1977–1992	302 (19)	CDSNS, pères	1	NS	ND
Barcelone (Espagne)	Andolz et al. [83]	1960–1996	22 759 (615)	INF	2	NS	↓vol ↑mob ↓morph
Turku (Finlande)	Vierula et al. [84]	1967–1994	5 481 (196)	SFI et INF	2	NS	↓vol
Pise (Italie)	Menchini Fabris et al. [85]	1970–1990	4 518 (215)	INF	0	↓	ND
Athènes + (Grèce)	Adamopoulos et al. [86]	1977–1993	2 385 (88)	INF	1	↓□	ND
Gand (Belgique)	Van Waeleghem et al. [87]	1977–1995	416 (22)	CDSNS, SFI	0	↓	NS vol ↓mob ↓morph
Münster (Allemagne)	Nieschlag et Lerchl [88]	1977–1993	187 (11)	DR	0	NS	ND
Copenhague (Danemark)	Gyldenborg et al. [89]	1977–1995	1 927 (101)	CDSNS, SFI	1	↑	↓mob
Minnesota (EU)	Fisch et al. [90]	1970–1994	662 (26)	PREV, pères, SFI	2	↑	NS vol NS mob
New York (États-Unis)	Fisch et al. [90]	1972–1994	400 (17)	PREV, pères, SFI	2	↑	NS vol NS mob
Los Angeles (États-Unis)	Fisch et al. [90]	1978–1994	221 (13)	PREV, SFI	2	↑	NS vol NS mob
Seattle (États-Unis)	Paulsen et al. [91]	1972–1993	510 (23)	DR	0	NS	NS vol NS morph
Sapporo (Japon) [§]	Itoh et al. [92]	1975–1998	711 (30)	SFI ⁺⁺ et pères	0	NS	NS vol
Danemark	Zheng et al. [93]	1968–1992	8 608 (344)	INF	2	↓°	NS vol ↓morph
Années 1980							
France[#]	de Mouzon et al. [94]	1989–1994	7 714 (482)	PFOT	0	↓	ND
Ljubljana (Slovénie)	Zorn et al. [95]	1983–1996	2 343 (167)	PFOT	2	NS	↓mob
Édimbourg (RU)	Irvine et al. [96]	1984–1995	577 (48)	DR, pères et SFI	0	↓°	ND
Suède Sud	Berling et Wolner-Hanssen [97]	1985–1995	718 (65)	INF	1	↑	↓vol ↑mob ↑morph
Vienne (Autriche)	Lackner et al. [98]	1986–1993	7 780 (432)	INF	0	↓	NS mob NS morph
Jérusalem (Israël)	Benshushan et al. [99]	1980–1995	188 (12)	CDSNS, SFI	0	NS	↑vol ↓mob
Canada ^{**}	Younglai et al. [100]	1984–1996	48 968 (3 766)	INF	0	↓	ND
Sydney (Australie)	Handelsman [101]	1980–1995	509 (32)	CDSNS, pères	0	NS	ND
Corée	Seo et al. [102]	1989–1998	22 249 (2 225)	INF	0	NS	NS vol NS mob

Lieu	Références	Période	Nombre d'hommes (nombre moyen/an)	Type de population	Prise en compte des covariables âge, délai d'abstinence*	Concentration de spermatozoïdes**	Autres caractéristiques***
Années 1990							
Odense (Danemark)	Rasmussen et al. [103]	1990–1996	1 055 (151)	PFOT	0	NS	NS vol
Écosse Nord (RU)	Sripada et al. [104]	1994–2005	4 832 (403)	INF [§]	2	↓	NS mob
Jérusalem (Israël)	Almagor et al. [105]	1990–2000	2 638 (240)	INF	0	↓	↓mob
Sfax (Tunisie)	Feki et al. [106]	1996–2007	2 940 (245)	INF	2	↓	NS mob ↓morph

CDSNS : candidats au don de spermatozoïdes non sélectionnés ; SFI : statut de fertilité inconnu ; INF : infécond ; DR : donneur de sperme pour la recherche ; PREV : prévasectomie ; PFOT : partenaires de femmes avec obstruction tubaire ; + : nombre total de spermatozoïdes mesuré dans trois laboratoires différents à Athènes ; # : résultats de 77 centres ; ** : résultats de 11 centres d'exploration des infertilités du couple ; § : comparaisons de deux périodes 1975–1980 vs 1998 ; § : sélection des hommes ayant plus de 20 millions/ml spermatozoïdes. □ : nombre total de spermatozoïdes par éjaculat ; * 0 : aucun ajustement, 1 : ajustement sur âge ou délai d'abstinence, 2 : ajustement sur âge et délai d'abstinence ; *** ↓ diminution significative, ↑ augmentation significative, NS : pas de différence significative ; ND : non déterminé ; *** vol : volume de l'éjaculat, mob : % de spermatozoïdes progressifs, morph : % de spermatozoïdes morphologiquement normaux ; ° : diminution pour les années de naissance les plus récentes.

généétiques ou ethniques, ces variations pouvaient aussi être liées à des facteurs environnementaux. Afin de tester cette hypothèse, des études épidémiologiques de type transversal ont été menées pour étudier conjointement s'il existe des variations géographiques de la production des spermatozoïdes et de la qualité du sperme en relation avec un certain nombre de facteurs relatifs aux antécédents, au style de vie, à l'environnement général ou professionnel des hommes. La première recherche programmée de manière spécifique sur le sujet a été financée par l'Union européenne. Elle a été menée dans quatre villes européennes : Turku en Finlande, Copenhague, Édimbourg et Paris. Les hommes recrutés étaient tous partenaires de femmes enceintes (donc ayant en principe fait récemment la preuve de leur fertilité). Les méthodes d'analyse de sperme utilisées dans les quatre centres étaient standardisées et ont fait l'objet d'un contrôle de qualité (CQ). Les principaux facteurs susceptibles de biaiser les résultats, comme l'âge ou le délai d'abstinence sexuelle précédant l'examen, ont pu être pris en compte dans l'analyse. Cette étude a mis en évidence des différences importantes de la quantité des spermatozoïdes, qui était la plus faible à Copenhague et la plus élevée à Turku [24]. En procédant à une analyse détaillée ville par ville, il a été trouvé que par rapport à Turku le nombre de spermatozoïdes était significativement plus bas dans les trois autres villes ; par contre, la mobilité des spermatozoïdes était plus faible à Paris que dans les autres villes. Depuis, plusieurs études fondées sur une méthodologie similaire ont été publiées (Tableau 5). La majorité d'entre elles indique des différences géographiques de la production et de la qualité spermatique en outre, avec des niveaux de production spermatique assez faibles, lorsqu'il s'agit des sujets étudiés les plus jeunes, notamment au Danemark. Malheureusement, pour l'essentiel ces études en dépit de questionnaires très détaillés ne rapportent pas d'associations avérées avec des facteurs de l'environnement.

Limites des études rétrospectives et transversales portant sur la qualité du sperme

Les tableaux montrent bien la diversité des populations d'hommes étudiés, ainsi que la variabilité dans les choix méthodologiques ou encore la taille des échantillons. Quelles que soient les populations étudiées, il existe de possibles biais de sélection (par exemple, modification du recrutement due à la mise en place de nouvelles pratiques d'AMP, telles que l'ICSI, dans les laboratoires analysant le sperme d'hommes inféconds ou bien existence d'antécédents génito-urinaires chez des hommes féconds les incitant à être volontaires pour participer à des études sur le sperme [25] (il est à noter que dans ce dernier cas les taux de participation sont faibles, entre 15 et 40 % selon les études).

Par ailleurs, il faut souligner que les données portant sur le sperme et provenant de laboratoires différents ne peuvent

être considérées ni comme des données exactes ni comme des données strictement comparables. En effet, l'analyse du sperme correspond à un ensemble de procédures de laboratoire complexes dont la plupart reposent sur l'évaluation microscopique et donc sur des facteurs humains. Les formations initiales et continues ont donc un rôle capital tout comme le degré d'expérience pour la qualité des résultats produits [26,27]. De plus, du fait du caractère manuel de la plupart des procédures au laboratoire de biologie de la reproduction, le CQ des analyses biologiques est encore plus indispensable que pour les autres actes de biologie médicale essentiellement effectués à l'aide d'automates. Enfin, les conclusions d'une analyse doivent absolument tenir compte de l'erreur de mesure. En effet, les valeurs produites de concentration (million/millilitre), mobilité ou morphologie typique se fondent sur une évaluation d'un nombre limité de spermatozoïdes (de l'ordre d'une ou plusieurs centaines quand cela est possible). Dû à ce petit nombre, mais également à l'hétérogénéité du sperme, le postulat que le petit échantillon de spermatozoïdes à partir desquels ces caractéristiques ont été évaluées est représentatif de l'ensemble de l'échantillon ne peut s'appliquer : en fonction du nombre de spermatozoïdes évalués, il y a une erreur de comptage plus ou moins importante et un intervalle de confiance plus ou moins large autour de la valeur fournie (par exemple, l'erreur de comptage est de l'ordre de 25 % pour 50 spermatozoïdes comptés et de 10 % pour 400 spermatozoïdes comptés).

Il existe d'autres facteurs de variation, facteurs peu contrôlables lorsqu'ils sont liés à la situation dans laquelle les éjaculats sont produits et, pour des conditions données de recueil, des facteurs tels que l'âge, le délai d'abstinence sexuelle, covariables contrôlables qui devraient systématiquement être collectées et prises en compte dans les analyses statistiques, ce qui n'a pas été le cas pour un certain nombre d'études publiées (Tableau 4).

Limites des études publiées pour mettre en évidence un lien causal entre des expositions environnementales et la qualité du sperme et/ou des index de fertilité comme le délai nécessaire à concevoir (DNC)

De ce point de vue les études rétrospectives sur des populations d'hommes pour lesquelles les questions n'étaient pas posées (par exemple chez les candidats au don de sperme ou chez des hommes inféconds) sont par nature extrêmement limitées. S'agissant d'études se fixant des objectifs tels que la comparaison des caractéristiques du sperme ou encore les liens avec la fertilité ou les facteurs de style de vie ou d'environnement dans des populations d'hommes bien caractérisées (partenaires de femme enceinte par exemple) on se heurte à d'autres types d'incertitudes entachant les résultats, en liaison avec les biais de sélection ou encore au caractère, par essence, multifactoriel des « expositions ».

Impact possible des modifications de la qualité du sperme sur la fertilité

S'il existe des arguments en faveur d'une variation séculaire ou géographique de la production de spermatozoïdes, qu'en est-il de la fertilité ? La probabilité de conception peut être appréciée par le délai que mettent les couples pour obtenir une grossesse ou DNC, un indice épidémiologique reconnu comme robuste [28]. Dans l'étude européenne précédemment citée, le DNC a pu aussi être mesuré. Il est intéressant de noter que les différences du nombre de spermatozoïdes ne sont pas accompagnées de différences similaires du DNC. Seuls les couples parisiens avaient une probabilité de conception significativement plus faible qu'à Édimbourg et Copenhague quand les valeurs étaient ajustées en fonction de l'âge, de la parité, de la fréquence des rapports sexuels mais aussi en fonction de plusieurs autres paramètres liés à la fertilité féminine [29]. L'étude n'a pas mis en évidence de relation directe entre le DNC et les caractéristiques du sperme, mais on peut remarquer que la mobilité des spermatozoïdes était aussi diminuée à Paris, là où le DNC était le plus long. Il est souvent fait une confusion entre caractéristiques du sperme et fertilité, notamment quand ces questions sont évoquées dans les médias. En réalité il n'y a pas de lien majeur et direct entre la concentration de spermatozoïdes, excepté pour les valeurs les plus basses, et la fertilité dans l'espèce humaine [30,31].

Au total, s'il existe des arguments en faveur de variations géographiques de la qualité du sperme, ceux suggérant une baisse en fonction du temps devraient être confirmés. Il est beaucoup plus difficile d'affirmer qu'il y a une modification de la fertilité, d'autant plus que des facteurs socio-économiques et psychologiques jouent un rôle particulièrement important dans le comportement des couples qui souhaitent avoir des enfants.

Le syndrome de dysgénésie testiculaire, intérêts et limites du concept

Skakkebak et al. à Copenhague ont émis l'hypothèse que le cancer du testicule, la mauvaise qualité spermatique, l'hypospadias et la cryptorchidie étaient interdépendants et seraient la conséquence d'une perturbation du développement testiculaire in utero.

Ce concept appelé « syndrome de dysgénésie testiculaire (*testicular dysgenesis syndrome*, TDS) [32] se fonde sur la juxtaposition de données cliniques, épidémiologiques et de données scientifiques indiquant l'origine fœtale du cancer du testicule, le lien établi entre malformations génitales chez les garçons nouveau-nés et les troubles de la reproduction à l'âge adulte, et sur des observations provenant d'études

Tableau 5 Principales études sur les variations géographiques de la production et/ou de la qualité spermatique publiées depuis 1995 : lieux, périodes d'étude, populations étudiées, facteurs d'ajustement, résultats

Lieux	Références	Période	Type d'étude	Type de population	Prise en compte de covariables	Différences
					âge, délai d'abstinence...	
France Lille/Rennes/Caen/Paris/Bordeaux/Grenoble/ Toulouse	Auger et Jouannet [107]	1973–1992	Rétrospective	CDSNS, pères <i>n</i> = 4 710	Oui	≠ vol ≠ con ≠ mob (morph ND)
États-Unis Californie/Minnesota/ New York	Fisch et al. [108]	1972–1994	Rétrospective	CDSNS, PREV, SFI <i>n</i> = 400	Non	≠ con
Europe Édimbourg/Turku/ Copenhague/Paris	Jorgensen et al. [24]	1977–1992	Transversale	PFE* <i>n</i> = 1 082	Oui	ND
Japon (Kawasaki/ Yokohama) vs Europe (étude précédente)	Iwamoto et al. [109]	1998	Transversale	PFE <i>n</i> = 324	Oui	≠ con ≠ ntot ≠ mob ≠ morph
États-Unis	Swan et al. [110]	1999–2001	Transversale	PFE <i>n</i> = 512	Oui	
Danemark/Norvège/ Finlande/Estonie	Jorgensen et al. [111]	1997–2000	Transversale	C**, HPG <i>n</i> = 968	Oui	≠ con ≠ ntot (gradient est-ouest)
Lituanie/Estonie vs étude précédente	Punab et al. [112]	1997–1999	Transversale	C+HPG <i>n</i> = 393	Oui	≠ con ≠ ntot con et ntot > valeurs dans l'étude précédente
Lettonie vs études précédentes	Tsarev et al. [113]	2004	Transversale	C <i>n</i> = 133	Non	= con études précédentes sauf vs Danemark
Flandres Anvers (ville)	Dhooge et al. [114]	1970–1990	Transversale	HPG***, SFV <i>n</i> = 100	Non	= vol = con ≠ ntot ≠ morph
Peer (campagne) Allemagne Hambourg/Liepzig	Paasch et al. [115]	2003–2005	Transversale	C? SFI <i>n</i> = 811	Non	= con ≠ mob ≠ morph

PFE* : volontaires, partenaires de femme enceinte ; C** : conscrits ; ***HPG : hommes volontaires de la population générale 20–40 tirés au sort, contactés par courrier ; SFV : statut de fertilité variable ; SFI : statut de fertilité inconnu ; vol : volume de l'éjaculat ; con : concentration de spermatozoïdes ; ntot : nombre total de spermatozoïdes par éjaculat ; mob : % de spermatozoïdes progressifs ; morph : % de spermatozoïdes morphologiquement normaux ; ND : non déterminé.

expérimentales chez l'animal. Notamment, la juxtaposition des données épidémiologiques concernant les pays voisins que sont le Danemark et la Finlande indiquent des tendances et des évolutions de toutes les anomalies concernées assez homogènes et logiques d'un pays à l'autre, les fréquences les plus élevées d'hypospadias, de cryptorchidie, de cancer du testicule et la plus médiocre qualité du sperme étant observées au Danemark. Mises ensemble, toutes ces données suggèrent que la période prénatale constituerait la phase la plus vulnérable où une anomalie de la différenciation des testicules entraînerait des effets néfastes permanents. Cette anomalie du développement testiculaire pourrait être la conséquence de défauts ou polymorphismes génétiques, d'une exposition à des facteurs nocifs de l'environnement, de facteurs liés au style de vie, de troubles de la croissance intra-utérine et possiblement, de tous ces facteurs à la fois.

Les auteurs du concept ont été plus loin en suggérant fortement que des produits chimiques perturbateurs du système endocrinien dans l'environnement (et, concernant l'homme, certains facteurs de style de vie moderne) pourraient être une des causes communes à toutes ces anomalies. Cependant, la nature complexe de l'exposition humaine, les différences d'origine génétique des populations et la longue durée de vie sont autant d'obstacles considérables pour étudier les facteurs qui peuvent nuire à la fonction testiculaire adulte, en particulier si les facteurs en cause agissent durant la période périnatale. Il convient aussi de rappeler que la cryptorchidie et l'hypospadias font partie de nombreux syndromes avec malformations congénitales multiples dont certains présentent un caractère familial, une étiologie génétique ayant été identifiée pour certains d'entre eux. Toutefois, se basant sur de larges séries, des mutations génétiques ou des polymorphismes spécifiques à la cryptorchidie ou à l'hypospadias n'ont pu être identifiés pour une proportion significative de patients. Ainsi, pour ces deux anomalies du développement, aucune étiologie distincte ne peut être établie dans la majorité des cas.

En dépit de l'absence de bases épidémiologiques et/ou de la démonstration d'une cause commune entre les différentes anomalies, le concept du TDS a été largement invoqué dans de nombreuses publications. Récemment, sous le titre provocateur de *Does a testicular dysgenesis syndrome exist?*, une analyse critique a évalué de manière systématique les données épidémiologiques disponibles sur les combinaisons possibles (six) des quatre anomalies du TDS [33]. Les auteurs montrent :

- que la cryptorchidie et l'hypospadias sont associés, mais que le degré de l'association est aussi important, voire plus important avec d'autres malformations congénitales non génitales ;
- qu'il y a une association entre cryptorchidie et infertilité, mais qu'il n'existe jusqu'à présent pas de preuve d'une cause commune ;

- qu'il existe un lien entre cryptorchidie et cancer du testicule, une partie de l'association pouvant être due à des causes communes ;
- qu'il n'existe pas de données démontrant une association entre l'hypospadias et l'infertilité ou le cancer du testicule ;
- que l'infertilité ou l'hypofertilité et le cancer du testicule sont liés, mais il est peu vraisemblable que l'association soit due à une cause commune dans la majorité des cas ;
- que l'on ne connaît pas de facteurs de risque communs pour les quatre composantes du TDS (en dehors de la situation où la cause est génétique).

Les auteurs concluent que les études épidémiologiques disponibles ne sont pas en faveur d'une fréquence importante du TDS en l'absence de preuves d'associations liées à une cause commune.

Dans un article récent [34], les auteurs du concept du TDS reviennent sur la description originale du TDS en précisant :

- que le concept n'implique nullement que tous les hommes atteints d'une des anomalies présentent les quatre anomalies ;
- que les hommes les moins touchés peuvent simplement avoir une hypospermatogénèse, seuls les plus gravement touchés pouvant présenter tous les symptômes ;
- que selon eux, la majorité des cas de cancers du testicule à cellules germinales et les cryptorchidies sont probablement liés au TDS ;
- que l'hypospadias isolé ne représente qu'une fraction des cas en rapport avec le TDS tout comme la médiocre qualité spermatique.

Quoi qu'il en soit, au cours des dernières années, le TDS, en tant que concept global, a eu des conséquences favorables en inspirant de nouvelles pistes de recherche, notamment des études chez l'homme recherchant de possibles associations entre chacune des anomalies du TDS et des expositions chimiques mesurées dans les fluides biologiques.

De quelles données dispose-t-on chez l'homme concernant le possible rôle des contaminants chimiques environnementaux sur le développement et les fonctions de l'appareil reproducteur mâle ?

Différents faits d'observation dans la faune sauvage et certaines pollutions environnementales majeures ont suggéré que des composés chimiques utilisés en agriculture ou dans l'industrie étaient susceptibles de nuire à la fonction de reproduction, en particulier chez le mâle.

Parmi ces composés, ceux qualifiés de perturbateurs endocriniens sont des substances exogènes qui entraînent

des effets néfastes sur la santé dans un organisme intact ou sa descendance du fait de leur propriété de perturber le développement et/ou la physiologie des espèces soumises à des régulations hormonales. Ces substances peuvent agir par l'intermédiaire de nombreux mécanismes qui peuvent être dose-dépendants, avoir une action agoniste ou antagoniste au niveau des récepteurs ou au-delà de ceux-ci ; elles peuvent interférer avec la synthèse, le transport et le métabolisme des hormones pouvant même affecter simultanément plusieurs systèmes hormonaux. La liste des molécules avérées ou suspectes d'avoir de telles propriétés est longue et en constante augmentation. Bien que certains de ces composés chimiques aient été interdits, on les retrouve toujours dans l'environnement et chez l'homme, lorsqu'il s'agit de composés lipophiles à forte persistance environnementale (demi-vie de plusieurs années à plusieurs dizaines d'années) et capables d'une bioaccumulation par la chaîne alimentaire. Par ailleurs, ils ne sont pas forcément interdits d'emploi partout. Étant donné la complexité des expositions humaines, il est difficile de démontrer les effets néfastes sur la santé des composés ayant des propriétés de perturbation endocrinienne. Les éléments de suspicion de leurs effets néfastes vont des résultats d'études observationnelles dans différentes régions indiquant de possibles liens avec les régimes alimentaires ou les activités professionnelles à des études montrant des associations entre des mesures d'exposition et des anomalies du développement de l'appareil génital ou de la fonction de reproduction. Dans les années 90, certains rapports ont indiqué un risque accru de malformations génitales dans des zones d'agriculture intensive recourant massivement aux pesticides [35]. L'examen des registres disponibles et les études en milieu professionnel basées sur des autoquestionnaires ou fondées sur des matrices emploi-exposition ont indiqué un risque accru de malformations génitales chez les travailleurs en serres, les agriculteurs, les coiffeurs et le personnel militaire. Deux études ont indiqué que l'exposition professionnelle des hommes aux pesticides augmentait le DNC et diminuait les taux de fécondation en FIV [36,37].

Encore peu d'études ont mesuré directement les composés chimiques environnementaux chez l'homme conjointement à des évaluations de la santé reproductive masculine. Trois études ont montré des valeurs plus élevées de produits chimiques persistants tels que le 1,1-dichloro-2,2-bis (p-chlorophényl) éthylène (DDE), les polychlorobiphényles (PCB) et l'hexachlorobenzène (HCB) dans le colostrum ou le sérum des mères de garçons atteints de cryptorchidie en comparaison à un groupe contrôle (les différences de concentration n'étant qu'une simple tendance non significative) [38–40]. Cependant, une autre étude n'a pas retrouvé d'association entre la mesure d'époxide d'heptachlore (HE), d'hexachlorobenzène (HCB) ou de bêta-hexachlorocyclohexane (b-HCH) dans le sérum de femmes

enceintes et la survenue d'une cryptorchidie [41]. Des prélèvements de tissu adipeux lors d'orchidopexies ont révélé des niveaux élevés de 1,1-bis (p-chloro-phényl) -2,2,2-trichloroéthane (DDT), de métabolites du DDT, de toxaphène, de (a, b, g)-HCH, de pentachloroanisole (PCA), de 5-pentachlorobiphényl (PeCB) et de plusieurs cyclodiènes chlorés, association significative pour HE et HCB [42]. Une étude prospective espagnole a montré l'existence de taux élevés de métabolites du DDT, de lindane, de mirex et d'endosulfan avec un taux global de xénoestrogènes élevé chez des garçons présentant des malformations génitales [43]. Des organochlorés persistants, tels que le DDE ou le chlordan, ont récemment été associés statistiquement au risque de développer un cancer des testicules [44,45]. Dans une étude prospective de cohorte, des pesticides organochlorés persistants dans le lait maternel, bien que présents en faibles concentrations, étaient significativement associés à une cryptorchidie congénitale (dans une analyse combinant les composés les plus répandus) [46]. Une étude a montré un taux de cryptorchidie chez des garçons nés de mères travaillant en serres exposées à des niveaux de pesticides trois fois supérieurs à ceux observés dans un groupe contrôle [47]. Par ailleurs, il a été observé chez ces garçons un moindre développement des organes génitaux et de faibles concentrations sériques de testostérone et d'inhibine B (significativement différentes des concentrations mesurées dans le groupe témoin). Un nombre important de pesticides étant utilisé en routine dans les serres, ce travail ne permet pas de relier les effets observés à tel ou tel pesticide à propriété de perturbation hormonale.

On peut théoriquement considérer que c'est le mélange de plusieurs pesticides qui est responsable de l'effet indésirable chez le garçon (voir plus loin). Dans une autre étude, la concentration de métabolites des phtalates dans le lait maternel a été trouvée associée à une altération de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique chez des garçons âgés de trois mois [48]. Les auteurs de cette étude dont les résultats sont en adéquation avec des données animales ont suggéré que l'exposition prénatale à certains phtalates dans une fenêtre critique du développement pouvait entraîner une dysgénésie testiculaire évoquant le TDS humain. Une étude a établi un lien potentiel entre exposition in utero au DEHP et l'hypospadias, montrant que ce composé (le di (2-éthylhexyl) phtalate) pourrait up-réguler l'expression de *ATF3*, un gène impliqué dans la régulation de l'apoptose dans le tubercule génital de souris [49]. L'exposition prénatale aux phtalates, évaluée par l'excrétion urinaire des métabolites chez la mère pendant la grossesse, a été corrélée à une réduction de la distance anogénitale — chez l'homme, la mesure de la distance anogénitale est une nouvelle approche pour évaluer a posteriori le développement in utero des organes génitaux ; cette mesure est un marqueur potentiel de l'action des androgènes in utero — chez les garçons

nouveau-nés [50], la distance anogénitale réduite étant aussi associée à un taux élevé de cryptorchidie et une plus petite taille du pénis. Il a été montré que des garçons avec un hypospadias ou une cryptorchidie avaient une plus courte distance anogénitale en comparaison à un groupe témoin ne présentant pas ces anomalies [51]. Dans la population adulte, le possible effet néfaste de l'exposition aux phtalates sur la santé reproductive de l'homme est moins clair. Certaines études rapportent des associations inverses entre le degré d'exposition aux phtalates, la qualité du sperme, les niveaux des hormones de la reproduction, tandis que d'autres ne retrouvent pas cette relation [52–55].

Les éthers diphényliques polybromés (PBDE) constituent une autre catégorie de composés chimiques qui ont été de plus en plus utilisés dans les années 1980 et 1990. Ces composés, notamment utilisés comme retardateurs de flammes, sont susceptibles de se bioaccumuler. La concentration des congénères 47, 153, 99, 100, 28, 66 et 154 de PBDE a été trouvée plus élevée dans le lait maternel de mères ayant donné naissance à des garçons atteints de cryptorchidie que chez des mères témoins ayant eu des garçons ne présentant pas cette anomalie [56]. Des études chez l'animal ont révélé que les PBDE pentabromés exercent des actions antiandrogéniques [57,58]. Certains métabolites des PBDE induisent l'activité aromatasase dans des cultures de cellules de carcinome adénocortical de l'homme [59]. L'exposition à ces composés pourrait donc modifier la balance testostérone/estrogène chez le fœtus.

Bien que les mesures d'exposition chez les mères de patients ayant un cancer du testicule aient été faites au moment où le diagnostic de cancer était fait et pas lors de la grossesse, il a été trouvé des niveaux plus élevés de PCB, p,p'-DDE, HCB, chlordanes et PBDE chez les mères des cas que chez les mères de témoins, la différence entre cas et témoins devenant significative pour la somme des PCB, HCB et des PBDE [44]. Une autre catégorie de composés chimiques, les perfluorés (PFC), souvent utilisés comme agents de traitement de surface, sont également de plus en plus soupçonnés d'avoir des propriétés de perturbation endocrinienne chez l'homme [60]. Une étude a révélé une association significativement positive entre les concentrations de ces composés chez la mère et le DNC [61]. Une autre étude fait état d'une diminution du nombre de spermatozoïdes de morphologie normale en relation avec les concentrations plasmatiques de perfluoroalkyls [62].

Problématique de la recherche d'associations entre la qualité du sperme ou un index de fertilité tel que le DNC, d'une part, et une exposition à des composés chimiques potentiellement reprotoxiques, d'autre part

Parmi les facteurs propres à l'individu et à son environnement, cinq grandes catégories de facteurs susceptibles

de moduler production et qualité spermatique sont à considérer :

- des facteurs génétiques ;
- des facteurs physiques tels que radiations, chaleur ;
- des facteurs biologiques ou cliniques (impact des MST, des pathologies occasionnant une altération de l'état général) ;
- des facteurs socioculturels, stress, tabagisme... ;
- des facteurs chimiques, exposition environnementale/professionnelle à des composés utilisés dans l'industrie, en agriculture...

L'exposition aux composés chimiques se fait par différentes voies, est multiple et le plus souvent chronique, exposition non pas à une molécule donnée mais à des mélanges de très nombreuses substances. On apprécie ainsi la difficulté de démontrer chez l'homme un lien causal entre la qualité du sperme ou le DNC et tel ou tel composé chimique.

Facteurs de style de vie et impact sur le développement des organes génitaux masculins

En plus des facteurs de risque bien connus de malformations génitales tels que le poids de naissance, la prématurité ou les complications de la grossesse, une étude récente de cohorte a indiqué un nouveau facteur de risque de cryptorchidie : l'utilisation de patches à la nicotine chez la mère souhaitant arrêter de fumer pendant la grossesse [46] bien que les mécanismes possibles d'action ne soient pas bien clairs. Il a été montré que dans un groupe de garçons cryptorchides, un tabagisme maternel supérieur ou égal à dix cigarettes par jour augmente le risque d'une cryptorchidie bilatérale par rapport à la cryptorchidie unilatérale [63]. Le tabagisme maternel pendant la grossesse a été corrélé à la qualité du sperme du garçon devenu adulte et à une réduction du volume testiculaire adulte indépendamment de son effet sur la croissance intra-utérine [64,65]. On ne sait pas encore quel(s) constituant(s) des cigarettes est(sont) responsable(s) de cet effet. Dans une autre étude, il a été montré que le tabagisme actif et passif de la mère augmentait la concentration de PCB et de HCB dans le sérum néonatal [66]. Ainsi, on commence à entrevoir que le tabagisme de la mère aurait des effets à la fois directs et indirects sur la croissance des testicules et ultérieurement sur la qualité du sperme. Certains facteurs de style de vie sont souvent en interrelation ; par exemple, ce sont souvent des mères qui fument pendant la grossesse, qui peuvent aussi consommer des boissons alcoolisées et/ou des quantités notables de café, tous facteurs augmentant le risque de cryptorchidie [67]. Des études rétrospectives se basant sur des informations provenant de registres pour définir les cas de cryptorchidie n'ont cependant pas retrouvé de telles associations [68,69], mais ces études peuvent souffrir de biais

importants. Les femmes danoises consomment plus d'alcool et fument plus souvent pendant la grossesse que les femmes finlandaises [65] : cette observation a fait suggérer que ces différences de style de vie pourraient au moins partiellement contribuer aux différences observées entre les deux pays en matière de santé reproductive de l'homme.

Effets liés aux expositions multiples (mélanges de composés chimiques)

Des recherches récentes chez l'animal indiquent qu'il existe des effets à faible dose de mélanges de composés chimiques [70,71]. L'exposition des animaux à des « cocktails » de composés, souvent des perturbateurs endocriniens ayant une activité similaire, estrogénique ou antiandrogénique, à des doses qui individuellement ne produisent pas d'effets néfastes, a abouti à une fréquence élevée de malformations de la voie génitale, des testicules, des troubles de la fertilité, voire des anomalies génitales dans la descendance [72]. De rares études chez l'homme tentant d'évaluer les effets des expositions combinées suggèrent, comme chez l'animal, que ce serait l'exposition combinée plutôt qu'une exposition à un seul composé (comme cela est classiquement abordé en toxicologie réglementaire) qui serait responsable des effets néfastes observés sur l'appareil reproducteur de l'homme [43,50,56,73,74].

Conclusion

Il a été montré de manière non ambiguë que l'incidence du cancer du testicule a augmenté dans de nombreux pays développés. Parallèlement, certaines études indiquent une augmentation des altérations de la qualité du sperme, cependant pas dans tous les pays. Il existe des données récentes également sur la prévalence des malformations génitales masculines, hypospadias et cryptorchidie, certaines suggérant qu'elles seraient en augmentation. Cependant, pour beaucoup d'études portant sur la qualité du sperme, l'hypospadias ou la cryptorchidie, de nombreux biais méthodologiques et/ou de sélection existent, ne permettant pas de conclure. Il est cependant possible d'affirmer que la fréquence moyenne de ces anomalies et leur profil d'évolution peuvent être très différents d'une région à l'autre du monde. Il a été proposé — le concept de syndrome de dysgénésie testiculaire — que la survenue d'un cancer du testicule, une altération de la production et de la qualité spermatique, la cryptorchidie et l'hypospadias auraient une origine et des causes communes conduisant à des perturbations périnatales de la différenciation du testicule normal, ce concept reste cependant controversé. Quoi qu'il en soit, l'augmentation rapide de la fréquence de ces anomalies, au moins dans cer-

tains lieux, suggère que des facteurs de style de vie et/ou l'exposition aux composés chimiques de l'environnement ayant une activité de perturbation endocrinienne pourraient jouer un rôle. Des études prospectives récentes ont établi des liens entre exposition périnatale à des composés halogénés persistants et cryptorchidie, ainsi qu'entre une exposition aux phtalates et des effets antiandrogène chez les nouveau-nés. Par ailleurs, des facteurs de style de vie tels que la consommation maternelle d'alcool ou l'exposition in utero à la nicotine ont également été identifiés comme des facteurs de risque potentiel de cryptorchidie et de moindre qualité spermatique. Il est actuellement considéré que ce serait le cocktail de nombreuses expositions simultanées qui serait susceptible d'entraîner les effets néfastes sur la sphère génitale de l'homme, en particulier pendant la vie fœtale et la petite enfance. En raison de l'impact potentiellement majeur de ces questions en terme de santé publique, il importe d'intensifier l'effort de recherche principalement dans le but d'apporter les preuves de l'impact reproductif ou non des expositions chimiques mais aussi des facteurs conjoints liés au style de vie. Seules les approches multiples en cours, épidémiologie « dédiée », mesure des expositions in situ, modèles animaux également dédiés (expositions multiples, faibles doses), approches « omiques », etc. permettront dans une mise en perspective croisée de mieux appréhender le risque environnemental et de mieux comprendre les facteurs en cause et leurs mécanismes d'action.

Conflit d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Huyghe E, Plante P, Thonneau PF (2007) Testicular cancer variations in time and space in Europe. *Eur Urol* 51:621–628
2. Matsuda T, Huyghe E, Thonneau PF (2002) Incidence du cancer du testicule au niveau mondial. *Andrologie* 12:149–155
3. Hedelin G, Remontet L (2002) Évolution du cancer du testicule en France. *Andrologie* 12:269–273
4. Skakkebaek NE, Rajpert-DeMeyts E, Jørgensen N, et al (2007) Testicular cancer trends as “whistle blowers” of testicular developmental problems in populations. *Int J Androl* 30:198–204
5. Paulozzi LJ (1999) International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism. *Environ Health Perspect* 107:297–302
6. Toppari J, Kaleva M, Virtanen HE (2001) Trends in the incidence of cryptorchidism and hypospadias, and methodological limitations of registry-based data. *Hum Reprod Update* 7:282–6
7. Boisen KA, Chellakooty M, Schmidt IM, et al (2005) Hypospadias in a cohort of 1,072 Danish newborn boys: prevalence and relationship to placental weight, anthropometrical measurements at birth, and reproductive hormone levels at 3 months of age. *J Clin Endocrinol Metab* 90:4041–6
8. Virtanen HE, Kaleva M, Haavisto AM, et al (2001) The birth rate of hypospadias in the Turku area in Finland. *APMIS* 109:96–100
9. Pierik FH, Burdorf A, Nijman JM, et al (2002) A high hypospadias rate in the Netherlands. *Hum Reprod* 17:1112–5

10. Porter MP, Faizan MK, Grady RW, et al (2005) Hypospadias in Washington State: maternal risk factors and prevalence trends. *Pediatrics* 115:495–9
11. Nassar N, Bower C, Barker A (2007) Increasing prevalence of hypospadias in Western Australia, 1980–2000. *Arch Dis Child* 92:580–4
12. Toledano MB, Hansell AL, Jarup L, et al (2003) Temporal trends in orchidopexy, Great Britain, 1992–1998. *Environ Health Perspect* 111:129–32
13. Richiardi L, Vizzini L, Nordenskjold A, et al (2009) Rates of orchiopexies in Sweden: 1977–1991. *Int J Androl* 32:473–8
14. Suomi AM, Main KM, Kaleva M, et al (2006) Hormonal changes in 3-month-old cryptorchid boys. *J Clin EndocrinolMetab* 91:953–8
15. Boisen KA, Kaleva M, Main KM, et al (2004) Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet* 363:1264–9
16. Pierik FH, Burdorf A, de Muinck Keizer-Schrama SM, et al (2005) The cryptorchidism prevalence among infants in the general population of Rotterdam, the Netherlands. *Int J Androl* 28:248–52
17. John Radcliffe Hospital Cryptorchidism Study Group (1992) Cryptorchidism: a prospective study of 7,500 consecutive male births, 1984–1988. *Arch Dis Child* 67:892–9
18. Berkowitz GS, Lapinski RH, Dolgin SE, et al (1993) Prevalence and natural history of cryptorchidism. *Pediatrics* 92:44–9
19. Jørgensen N, Carlsen E, Nermoen I, et al (2002) East-West gradient in semen quality in the Nordic-Baltic area: a study of men from the general population in Denmark, Norway, Estonia and Finland. *Hum Reprod* 17:2199–208
20. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, et al (1992) Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* 305:609–13
21. Jouannet P, Wang C, Eustache F, et al (2001) Semen quality and male reproductive health: the controversy about human sperm concentration decline. *APMIS* 109:333–44
22. Swan SH, Elkin EP, Fenster L (1997) Have sperm densities declined? A re-analysis of global trend data. *Environ Health Perspect* 105:1228–32
23. Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, et al (1995) Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N Engl J Med* 332:281–5
24. Jørgensen N, Andersen AG, Eustache F, et al (2001) Regional differences in semen quality in Europe. *Hum Reprod* 16:1012–9
25. Eustache F, Auger J, Cabrol D, et al (2004) Are volunteers delivering semen samples in fertility studies a biased population? *Hum Reprod* 19:2831–7
26. Auger J, Eustache F, Ducot B, et al (2000) Intra- and inter-individual variability in human sperm concentration, motility and vitality assessment during a workshop involving ten laboratories. *Hum Reprod* 15:2360–8
27. Eustache F, Auger J (2003) Inter-individual variability in the morphological assessment of human sperm: effect of the level of experience and the use of standard methods. *Hum Reprod* 18:1018–22
28. Joffe M, Paranjothy S, Fielder H, et al (2008) Use of time to pregnancy in environmental epidemiology and surveillance. *J Public Health (Oxf)* 30:178–85
29. Jensen TK, Slama R, Ducot B, et al (2001) Regional differences in waiting time to pregnancy among fertile couples from four European cities. *Hum Reprod* 16:2697–704
30. Slama R, Eustache F, Ducot B, et al (2002) Time to pregnancy and semen parameters: a cross-sectional study among fertile couples from four European cities. *Hum Reprod* 17:503–15
31. Slama R, Kold-Jensen T, Scheike T, et al (2004) How would a decline in sperm concentration over time influence the probability of pregnancy? *Epidemiology* 15:458–65
32. Skakkebak NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM (2001) Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 16:972–8
33. Akre O, Richiardi L (2009) Does a testicular dysgenesis syndrome exist? *Hum Reprod* 24:2053–60
34. Jørgensen N, Meyts ER, Main KM, et al (2010) Testicular dysgenesis syndrome comprises some but not all cases of hypospadias and impaired spermatogenesis. *Int J Androl* 33:298–303
35. Garcia-Rodriguez J, Garcia-Martin M, Noguera-Ocana M, et al (1996) Exposure to pesticides and cryptorchidism: geographical evidence of a possible association. *Environ Health Perspect* 104:1090–5
36. de Cock J, Westveer K, Heederik D, et al (1994) Time to pregnancy and occupational exposure to pesticides in fruit growers in The Netherlands. *Occup Environ Med* 51:693–9
37. Tielmans E, van Kooij R, te Velde ER, et al (1999) Pesticide exposure and decreased fertilisation rates in vitro. *Lancet* 354:484–5
38. Longnecker MP, Klebanoff MA, Brock JW, et al (2002) Maternal serum level of 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl) ethylene and risk of cryptorchidism, hypospadias, and polythelia among male offspring. *Am J Epidemiol* 155:313–22
39. Bhatia R, Shiao R, Petreas M, et al (2005) Organochlorine pesticides and male genital anomalies in the child health and development studies. *Environ Health Perspect* 113:220–4
40. Brucker-Davis F, Wagner-Mahler K, Delattre I, et al (2008) Cryptorchidism at birth in Nice area (France) is associated with higher prenatal exposure to PCBs and DDE, as assessed by colostrum concentrations. *Hum Reprod* 23:1708–18
41. Pierik FH, Klebanoff MA, Brock JW, et al (2007) Maternal pregnancy serum level of heptachlorepoide, hexachlorobenzene, and beta-hexachlorocyclohexane and risk of cryptorchidism in offspring. *Environ Res* 105:364–9
42. Hosie S, Loff S, Witt K, et al (2000) Is there a correlation between organochlorine compounds and undescended testes? *Eur J Pediatr Surg* 10:304–9
43. Fernandez MF, Olmos B, Granada A, et al (2007) Human exposure to endocrine-disrupting chemicals and prenatal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a nested case-control study. *Environ Health Perspect* 115(Suppl 1):8–14
44. Hardell L, van Bavel B, Lindstrom G, et al (2003) Increased concentrations of polychlorinated biphenyls, hexachlorobenzene, and chlordanes in mothers of men with testicular cancer. *Environ Health Perspect* 111:930–4
45. McGlynn KA, Quraishi SM, Graubard BI, et al (2008) Persistent organochlorine pesticides and risk of testicular germ cell tumors. *J Nat Cancer Inst* 100:663–71
46. Damgaard IN, Jensen TK, Petersen JH, et al (2008) Risk factors for congenital cryptorchidism in a prospective birth cohort study. *PLoS One* 3:1–8
47. Andersen HR, Schmidt IM, Grandjean P, et al (2008) Impaired reproductive development in sons of women occupationally exposed to pesticides during pregnancy. *Environ Health Perspect* 116:566–72
48. Main KM, Mortensen GK, Kaleva M, et al (2006) Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in three months old infants. *Environ Health Perspect* 114:270–6
49. Liu X, Zhang DY, Li YS, et al (2009) Di-(2-ethylhexyl) Phthalate upregulates ATF3 expression and suppresses apoptosis in mouse genital tubercle. *J Occup Health* 51:57–63

50. Swan SH, Main KM, Liu F, et al (2005) Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect* 113:1056–61
51. Hsieh MH, Breyer BN, Eisenberg ML, et al (2008) Associations among hypospadias, cryptorchidism, anogenital distance, and endocrine disruption. *Cur Urol Rep* 9:137–42
52. Duty SM, Calafat AM, Silva MJ, et al (2004) The relationship between environmental exposure to phthalates and computer-aided sperm analysis motion parameters. *J Androl* 25:293–302
53. Murature DA, Tang SY, Steinhardt G, et al (1987) Phthalate esters and semen quality parameters. *Biomed Environ Mass Spectrom* 14:473–7
54. Duty SM, Calafat AM, Silva MJ, et al (2005) Phthalate exposure and reproductive hormones in adult men. *Hum Reprod* 20:604–10
55. Meeker JD, Calafat AM, Hauser R (2009) Urinary metabolites of di(2-ethylhexyl) phthalate are associated with decreased steroid hormone levels in adult men. *J Androl* 30:287–97
56. Main KM, Kiviranta H, Virtanen HE, et al (2007) Flame retardants in placenta and breast milk and cryptorchidism in newborn boys. *Environ Health Perspect* 115:1519–26
57. Stoker TE, Cooper RL, Lambright VS, et al (2005) In vivo and in vitro antiandrogenic effects of DE-71, a commercial polybrominated diphenylether (PBDE) mixture. *Toxicol Appl Pharmacol* 207:78–88
58. Lilienthal H, Hack A, Rothhäner A, et al (2006) Effects of developmental exposure to 2,2',4,4',5-pentabromo diphenylether (PBDE-99) on sex steroids, sexual development, and sexually dimorphic behaviour in rats. *Environ Health Perspect* 114:194–201
59. Song R, He Y, Murphy MB, et al (2008) Effects of fifteen PBDE metabolites, DE71, DE79 and TBBPA on steroidogenesis in the H295R cell line. *Chemosphere* 71:1888–94
60. Jensen AA, Leffers H (2008) Emerging endocrine disruptors: perfluoroalkylated substances. *Int J Androl* 31:161–9
61. Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L, et al (2009) Maternal levels of perfluorinated chemicals and subfecundity. *Hum Reprod* 24:1200–5
62. Joensen UN, Boosi R, Leffers H, et al (2009) Do perfluoroalkyl compounds impair human semen quality? *Environ Health Perspect* 117:923–7
63. Jensen MS, Mabeck LM, Toft G, et al (2005) Lower sperm counts following prenatal tobacco exposure. *Hum Reprod* 20:2559–66
64. Storgaard L, Bonde JP, Ernst E, et al (2003) Does smoking during pregnancy affects on spermcounts? *Epidemiology* 14:278–86
65. Jensen TK, Jørgensen N, Punab M, et al (2004) Association of in utero exposure to maternal smoking with reduced semen quality and testis size in adulthood: a cross-sectional study of 1,770 young men from the general population in five European countries. *Am J Epidemiol* 159:49–58
66. Lackmann GM, Angerer J, Tollner U (2000) Parental smoking and neonatal serum levels of polychlorinated biphenyls and hexachlorobenzene. *Pediatric Res* 47:598–601
67. Mongraw-Chaffin ML, Cohn BA, Cohen RD, et al (2008) Maternal smoking, alcohol consumption, and caffeine consumption during pregnancy in relation to a son's risk of persistent cryptorchidism: a prospective study in the Child Health and Development Studies cohort, 1959–1967. *Am J Epidemiol* 167:257–61
68. Berkowitz GS, Lapinski RH (1996) Risk factors for cryptorchidism: a nested case-control study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 10:39–51
69. Møller H, Skakkebaek NE (1997) Testicular cancer and cryptorchidism in relation to prenatal factors: case-control studies in Denmark. *Cancer Causes Control* 8:904–12
70. Kortenkamp A (2008) Low dose mixture effects of endocrine disruptors: implications for risk assessment and epidemiology. *Int J Androl* 31:233–40
71. Eustache F, Mondon F, Canivenc-Lavier MC, et al (2009) Chronic dietary exposure to a low-dose mixture of genistein and vinclozolin modifies the reproductive axis, testis transcriptome, and fertility. *Environ Health Perspect* 117:1272–9
72. Christiansen S, Scholze M, Axelstad M, et al (2008) Combined exposure to anti-androgens causes markedly increased frequencies of hypospadias in the rat. *Int J Androl* 31:241–8
73. Pierik FH, Burdorf A, Deddens JA, et al (2004) Maternal and paternal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a case-control study in newborn boys. *Environ Health Perspect* 112:1570–6
74. Damgaard IN, Skakkebaek NE, Toppari J, et al (2006) Persistent pesticides in human breast milk and cryptorchidism. *Environ Health Perspect* 114:1133–8
75. Carmichael SL, Shaw GM, Nelson V, et al (2003) Hypospadias in California: trends and descriptive epidemiology. *Epidemiology* 14:701–6
76. Lund L, Engebjerg MC, Pedersen L, et al (2009) Prevalence of hypospadias in Danish boys: a longitudinal study, 1977–2005. *Eur Urol* 55:1022–6
77. Sun G, Tang D, Liang J, Wu M (2009) Increasing prevalence of hypospadias associated with various perinatal risk factors in Chinese newborns. *Urology* 73:1241–5
78. Abdullah NA, Pearce MS, Parker L, et al (2007) Birth prevalence of cryptorchidism and hypospadias in Northern England, 1993–2000. *Arch Dis Child* 92:576–9
79. Martínez-Frías ML, Prieto L, Prieto L, et al (2004) Secular decreasing trend of the frequency of hypospadias among newborn male infants in Spain. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 70:75–81
80. Campbell DM, Webb JA, Hargreave TB (1987) Cryptorchidism in Scotland. *BMJ* 295:1235–6.
81. Bonney T, Southwell B, Donnath S, et al (2009) Orchidopexy trends in the paediatric population of Victoria, 1999–2006. *J Pediatr Surg* 44:427–31
82. Bujan L, Mansat A, Pontonnier F, et al (1996) Sperm concentration in donor 1977–1992 in Toulouse, France. *BMJ* 312:471–2
83. Andolz P, Bielsa MA, Vila J (1999) Evolution of semen quality in North-eastern Spain: a study in 22,759 infertile men over a 36 year period. *Hum Reprod* 14:731–5
84. Vierula M, Niemi M, Keiski A, et al (1996) High and unchanged sperm counts of Finnish men. *Int J Androl* 19:11–17
85. Menchini-Fabris F, Rossi P, Palego P, et al (1996) Declining sperm counts in Italy during the past 20 years. *Andrologia* 28:304
86. Adamanopoulos D, Pappa A, Nicopoulou S, et al (1996) Seminal volume and total sperm number trends in men attending subfertility clinics in the Greater Athens area during the period 1977–1993. *Hum Reprod* 11:1936–41
87. Van Waelegheem K, De Clercq N, Vermeulen L, et al (1996) Deterioration of sperm quality in young healthy Belgian men. *Hum Reprod* 11:325–9
88. Nieschlag E, Lerchl A (1996) Declining sperm counts in European men—fact or fiction? *Andrologia* 28:305–6
89. Gyllenborg J, Skakkebaek NE, Nielsen NC, et al (1999) Secular and seasonal changes in semen quality among young Danish men: a statistical analysis of semen samples from 1927 donor candidates during 1977–1995. *Int J Androl* 22:28–36
90. Fisch H, Goluboff ET, Olson JH, et al (1996) Semen analysis in 1,283 men from the United States over a 25-year period: no decline in quality. *Fertil Steril* 65:1009–14
91. Paulsen CA, Berman NG, Wang C (1996) Data from men in greater Seattle area reveals no downward trend in semen quality:

- further evidence that deterioration of semen quality is not geographically uniform. *Fertil Steril* 65:1015–20
92. Itoh N, Kayama F, Tatsuki TJ, et al (2001) Have sperm counts deteriorated over the past 20 years in healthy, young Japanese men? Results from the Sapporo area. *J Androl* 22:40–4
 93. Zheng Y, Bonde JP, Ernst E, et al (1997) Is semen quality related to the year of birth among Danish infertility clients? *Int J Epidemiol* 6:1289–97
 94. de Mouzon J, Thonneau P, Spira A, et al (1996) Declining sperm count. Semen quality has declined among men born in France since 1950. *BMJ* 313:43
 95. Zorn B, Virant-Klun I, Verdenik I, et al (1999) Semen quality changes among 2,343 healthy Slovenian men included in an IVF-ET programme from 1983 to 1996. *Int J Androl* 22:178–83
 96. Irvine DS, Cawood E, Richardson D, et al (1996) Evidence of deteriorating semen quality in the United Kingdom: birth cohort study of 577 men in Scotland over 11 years. *BMJ* 312:467–70
 97. Berling S, Wölner-Hanssen P (1997) No evidence of deteriorating semen quality among men in infertile relationships during the last decade: a study of males from Southern Sweden. *Hum Reprod* 12:1002–5
 98. Lackner J, Schatzl G, Waldhör T, et al (2005) Constant decline in sperm concentration in infertile males in an urban population: experience over 18 years. *Fertil Steril* 84:1657–61
 99. Benschushan A, Shoshani O, Paltiel O, et al (1997) Is there really a decrease in sperm parameters among healthy young men? A survey of sperm donations during 15 years. *J Assist Reprod Genet* 14:347–53
 100. Younglai EV, Collins JA, Foster WG (1998) Canadian semen quality: an analysis of sperm density among eleven academic fertility centers. *Fertil Steril* 70:76–80
 101. Handelsman DJ (1997) Sperm output of healthy men in Australia: magnitude of bias due to self-selected volunteers. *Hum Reprod* 12:2701–5
 102. Seo JT, Rha KH, Park YS, Lee MS (2000) Semen quality over a 10-year period in 22,249 men in Korea. *Int J Androl* 23(4): 194–8
 103. Rasmussen PE, Erb K, Westergaard LG, Laursen SB (1997) No evidence for decreasing semen quality in four birth cohorts of 1,055 Danish men born between 1950 and 1970. *Fertil Steril* 68:1059–64
 104. Sripada S, Fonseca S, Lee A, et al (2007) Trends in semen parameters in the northeast of Scotland. *J Androl* 28:313–9
 105. Almagor M, Ivnitzi I, Yaffe H, et al (2003) Changes in semen quality in Jerusalem between 1990 and 2000: a cross-sectional and longitudinal study. *Arch Androl* 49:139–44
 106. Feki NC, Abid N, Rebai A, et al (2009) Semen quality decline among men in infertile relationships: experience over 12 years in the South of Tunisia. *J Androl* 30:541–7
 107. Auger J, Jouannet P (1997) Evidence for regional differences of semen quality among fertile French men. *Fédération française des centres d'étude et de conservation des œufs et du sperme humains*. *Hum Reprod* 12:740–5
 108. Fisch H, Goluboff ET (1996) Geographic variations in sperm counts: a potential bias in studies on semen quality. *Fertil Steril* 65:1044–6
 109. Iwamoto T, Nozawa S, Yoshiike M, et al (2006) Semen quality of 324 fertile Japanese men. *Hum Reprod* 21:760–5
 110. Swan SH, Brazil C, Drobnis EZ, et al (2003) Geographic differences in semen quality of fertile U.S. males. *Environ Health Perspect* 111:414–20
 111. Jørgensen N, Carlsen E, Nermoen I, et al (2002) East-West gradient in semen quality in the Nordic-Baltic area: a study of men from the general population in Denmark, Norway, Estonia and Finland. *Hum Reprod* 17:2199–208
 112. Punab M, Zilaitiene B, Jørgensen N, et al (2002) Regional differences in semen qualities in the Baltic region. *Int J Androl* 25:243–52
 113. Tsarev I, Gagonin V, Giwercman A, et al (2005) Sperm concentration in Latvian military conscripts as compared with other countries in the Nordic-Baltic area. *Int J Androl* 28:208–14
 114. Dhooge W, van Larebeke N, Comhaire F, et al (2007) Regional variations in semen quality of community-dwelling young men from Flanders are not paralleled by hormonal indices of testicular function. *J Androl* 28:435–43
 115. Paasch U, Salzbrunn A, Glander HJ, et al (2008) Semen quality in sub-fertile range for a significant proportion of young men from the general German population: a co-ordinated, controlled study of 791 men from Hamburg and Leipzig. *Int J Androl* 31:93–102