

## ÉVALUATION DE L'IMPACT SUR LA SANTÉ REPRODUCTIVE MASCULINE ET DES COÛTS ASSOCIÉS DE DEUX PHTHALATES : LE DEHP ET LE DINP

// EVALUATION OF THE IMPACT ON MALE REPRODUCTIVE HEALTH AND THE ASSOCIATED COSTS OF TWO PHTHALATES: DEHP AND DINP

Christophe Rousselle<sup>1</sup> ([christophe.rousselle@anses.fr](mailto:christophe.rousselle@anses.fr)), Martine Bellanger<sup>2</sup>, Karine Fiore<sup>1</sup>, Thomas Bayeux<sup>1</sup>, Cécile Chevrier<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), Direction de l'évaluation des risques, Maisons-Alfort, France

<sup>2</sup> École des hautes études en santé publique (EHESP), Rennes, France

<sup>3</sup> Univ Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) – UMR\_S 1085, F 35000 Rennes, France

Soumis le 09.10.2017 // Date of submission: 10.09.2017

### Résumé // Abstract

Les perturbateurs endocriniens (PE) sont suspectés d'engendrer un impact économique important pour la société en raison, entre autres, de leur toxicité sur le système reproducteur mâle. Cependant, la nature des coûts et leur estimation peuvent varier considérablement d'une étude à l'autre et les bases scientifiques qui sous-tendent ces estimations ne sont pas toujours explicites. Ainsi, des hypothèses fortes sont souvent partiellement justifiées par les auteurs, notamment en ce qui concerne la part des pathologies attribuables aux PE.

Pour cette étude, partant de l'hypothèse d'un lien de causalité établi entre une exposition *in utero* au DEHP et au DiNP sur le système reproducteur masculin, nous proposons d'utiliser des données épidémiologiques propres à ces deux phtalates afin d'estimer l'impact, en France et en Europe, d'une exposition prénatale sur la santé reproductive masculine ainsi que les principaux coûts associés. Les paramètres de santé considérés sont une baisse de la qualité du sperme et une augmentation du risque de cryptorchidie et hypospadias. L'estimation de l'exposition s'appuie sur des données récentes d'imprégnation chez des femmes enceintes.

Les coûts annuels estimés à ce stade de l'étude sont inférieurs à ceux rapportés dans d'autres études. De plus, même si les données actuelles sont limitées, nos résultats montrent que l'impact sanitaire du DiNP sur le système reproducteur mâle et le coût global associé pourraient être comparables à ceux du DEHP.

Ces résultats, si le lien de causalité est renforcé par des études complémentaires, peuvent questionner la pertinence de substituer le DiNP au DEHP.

*Endocrine disruptors (EDCs) are suspected to induce a heavy economic burden on society due to costs associated with adverse effects on male reproduction. However, the type of costs and amounts reported in published assessments may considerably vary from one study to the other and the rationale behind these estimates is not always easy to understand. Some key assumptions made by the authors may be only partially justified, in particular concerning the estimated attributable fractions.*

*In this study, assuming a causal link between in utero exposure to DEHP and DiNP and toxicity on the male reproductive system, we rely on recent epidemiological studies to evaluate the burden of diseases due to prenatal exposure to these two phthalates and the associated costs, in France and in Europe. The adverse effects on the male reproductive system considered for this study are a decrease in semen quality and an increased risk of cryptorchidism and hypospadias. Exposure assessment is based on results from recent biomonitoring studies measuring concentrations of phthalates in pregnant women.*

*On the basis of our hypothesis, the annual estimated costs are below those reported in other studies. Our results also show that, even if the data are still limited, the impact of DiNP on the male reproductive function and the overall associated costs may be comparable to those induced by DEHP. These results, if the causality link is confirmed, may question the relevance of substituting DEHP for DiNP.*

**Mots-clés :** DEHP, DiNP, Impact sanitaire, Coûts, Système reproducteur masculin

// **Keywords:** DEHP, DiNP, Health impact, Costs, Male reproductive system

### Introduction

Les preuves concernant les effets des phtalates sur la fonction de reproduction masculine après une exposition *in utero* s'accumulent, notamment chez les rongeurs. Les effets des phtalates tels que cryptorchidie, hypospadias, infertilité et cancer

du testicule sont généralement regroupés sous le terme de « syndrome de dysgénésie testiculaire »<sup>1</sup>. Certains phtalates sont ainsi classés reprotoxiques selon le règlement *Classification, Labelling, Packaging* (CLP) en raison de cette reprotoxicité, à l'image du di(2-éthylhexyl) phtalate (DEHP). Son usage a de ce fait largement diminué depuis de nombreuses décennies

et d'autres phtalates sont venus le remplacer, notamment le di-iso-nonyl phtalate (DinP). Or, des études récentes montrent que le DinP ne serait pas non plus dénué de toxicité sur la fonction de reproduction, ce qui peut soulever la question de l'intérêt de son utilisation comme substitut au DEHP.

Plusieurs approches sont possibles pour évaluer le bénéfice d'un substitut mais, dans le cadre du règlement Reach, l'approche bénéfice/risque est la plus utilisée. Cette approche vise à calculer l'ensemble des coûts liés à la substitution d'une molécule par une autre (ou par un procédé alternatif), ainsi que les bénéfices espérés en termes de santé publique, comme par exemple l'évitement de certaines pathologies ou une diminution de leur incidence. Pour estimer cette diminution, il est nécessaire de connaître la part attribuable de cette pathologie au phtalate incriminé, ce qui, idéalement, peut se faire à l'aide de données épidémiologiques propres à cette substance.

Or, dans la plupart des études qui ont jusqu'à présent calculé les coûts liés à une exposition aux phtalates, la part attribuable repose sur des hypothèses par défaut allant de 5% à 40% sans autre justification et sans être spécifique d'une substance donnée. Elles sont de ce fait difficilement utilisables dans un contexte réglementaire où un coût par substance doit être estimé. Seuls Hauser et coll. ont calculé une fraction attribuable à une exposition au dibutylphtalate (DBP) et au butylbenzyl-phtalate (BBzP) sur les problèmes de fertilité masculine et les coûts associés en Europe<sup>2</sup>. Toutefois le rationnel qui sous-tend leur calcul n'est pas clairement explicité.

L'objectif de cette étude est double. Il s'agit, d'une part, de proposer une méthode spécifique pour estimer l'impact sanitaire en lien avec une exposition à des substances chimiques et évaluer les coûts associés à cet impact. Puis, d'autre part, d'appliquer la méthode retenue au DEHP et au DinP. Une analyse systématique de la littérature scientifique concernant les effets des phtalates sur la fonction de reproduction avait été conduite par l'Anses dans le cadre de ses travaux sur les perturbateurs endocriniens<sup>(1)</sup>. La présente étude s'est basée sur cette revue. Des données épidémiologiques propres au DEHP et au DiNP ont été utilisées pour estimer l'impact sanitaire, en France et en Europe, d'une exposition *in utero* sur la santé reproductive masculine et les principaux coûts associés. Les paramètres de santé considérés sont une baisse de la qualité du sperme et une augmentation du risque de cryptorchidie et hypospadias (tableau 1).

## Méthodes

### Calcul de l'impact sur la fertilité

L'approche retenue consiste à estimer l'impact par la charge attribuable de la maladie, calculée selon l'équation utilisée par Trasande et coll.<sup>3</sup>.

<sup>(1)</sup>Anses. Connaissances relatives aux données de toxicité sur les composés de la famille des phtalates (tome 3). Note d'accompagnement et rapport d'étude ; mars 2015. 203 p. <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2009sa0331Ra-106.pdf>

### Équation 1

$Charge\ de\ la\ maladie\ attribuable\ (CMA) = Taux\ de\ la\ maladie \times part\ attribuable \times population\ à\ risque$

Où :

$Part\ attribuable\ (PA) = Prévalence\ expo^*(RR-1) / [1 + (prévalence\ expo^*(RR-1))]$

$RR = OR / ((1-taux\ de\ la\ maladie) + (taux\ de\ la\ maladie * OR))$

Pour estimer l'exposition de la population française de femmes enceintes au DEHP et au DiNP, les données de l'étude Elfe ont été utilisées<sup>4</sup>. Pour estimer l'imprégnation aux phtalates à l'échelle européenne, il n'a pas été possible d'utiliser les résultats de l'étude Democophes (<http://www.eu-hbm.info/democophes>) portant sur 17 pays européens, car elle n'incluait pas les métabolites du DiNP. La stratégie a donc été de vérifier que, pour le DEHP, les niveaux d'exposition mesurés dans la cohorte Elfe et dans l'étude Democophes étaient comparables, dans l'objectif d'extrapoler pour le DEHP et le DiNP les valeurs d'imprégnation de Elfe à l'ensemble des femmes enceintes en Europe. Pour le calcul de l'impact, pour chaque intervalle de percentiles, la concentration en métabolites du DEHP ou du DiNP observée à la borne inférieure de l'intervalle a été appliquée à l'ensemble de la population de cet intervalle. Pour le calcul du nombre d'hommes infertiles suite à une exposition *in utero* au DEHP ou au DiNP, le raisonnement suivi comprend trois étapes :

#### 1) Calcul de l'excès de risque d'une réduction de la distance anogénitale (DAG) suite à une exposition *in utero* au DEHP et au DiNP

Une diminution de la DAG est un effet fréquemment associé à une exposition aux phtalates pendant la grossesse et est un facteur de risque d'une diminution de la fertilité<sup>5</sup>. Dans la publication de Swan et coll.<sup>6</sup>, une diminution de 4,87% de la DAG est rapportée entre le groupe le plus exposé (90<sup>e</sup> percentile) et le groupe de référence (10<sup>e</sup> percentile) au MEHHP (métabolite du DEHP). Bornehag et coll.<sup>7</sup> ont également mesuré l'association entre l'exposition prénatale à 10 métabolites de phtalates, incluant le DEHP et le DiNP, et la DAG chez 196 garçons suédois âgés de 21 mois. Des associations statistiquement significatives ont été mesurées pour la somme des métabolites du DiNP (tableau 1). La diminution de la DAG attendue pour chacun des groupes pour lesquels les concentrations urinaires de phtalates correspondent aux 25<sup>e</sup>, 50<sup>e</sup>, 75<sup>e</sup> et 90<sup>e</sup> percentiles de la population de l'étude Elfe a été calculée.

#### 2) Calcul de la baisse du nombre de spermatozoïdes

Le nombre de spermatozoïdes perdus en lien avec une diminution de la DAG a été calculé à partir des résultats de l'étude de Mendiola et coll.<sup>8</sup>. Ces derniers ont rapporté une association entre la diminution de la DAG et une baisse de la concentration en spermatozoïdes chez 126 jeunes recrues de l'université de Rochester (NY). Une diminution de 1 mm de la DAG était associée à une baisse de la concentration de spermatozoïdes de 1,022 10<sup>6</sup>/mL. Cette valeur

## Références et paramètres utilisés pour les calculs d'impact des phtalates

Effets	Phtalates	Exposition	Mesure de l'association	Référence
Diminution de la distance anogénitale	DEHP	Somme des métabolites du DEHP dans les urines	Coefficient $\beta$ : -1,26 [-2,40; -0,13]	Swan et coll. [6]
Diminution de la distance anogénitale	DiNP	Somme des métabolites du DiNP dans le liquide amniotique	Coefficient $\beta$ : -1,69 [-3,35; -0,02]	Bornehag et coll. [7]
Cryptorchidie	DEHP	Somme des métabolites du DEHP dans les urines	Coefficient $\beta$ : descente testiculaire : -1,447	Swan et coll. [12]
Cryptorchidie	DiNP	Somme des métabolites du DiNP dans le liquide amniotique	OR : 1,28 [0,80-2,01]	Jensen et coll. [13]
Hypospadias	DEHP	/	/	/
Hypospadias	DiNP	/	OR : 1,69 [0,78-3,67]	Jensen et coll. [13]

a été utilisée pour calculer, pour chaque percentile d'exposition, la baisse de spermatozoïdes attendue après la puberté chez les garçons issus de mères exposées au DEHP/DiNP pendant leur grossesse.

### 3) Calcul du nombre d'hommes infertiles suite à une exposition *in utero* au DEHP/DiNP

L'oligospermie est la première cause d'infertilité masculine mais le risque de stérilité n'est pas connu<sup>9</sup>. Bonde et coll.<sup>10</sup> ont estimé l'association entre la qualité du sperme et la probabilité de concevoir. Parmi les couples dont l'homme avait une concentration spermatique inférieure à 20 10<sup>6</sup>/mL, seulement 36,4% ont pu concevoir pendant la durée du suivi de cette étude, ce qui correspond à un risque relatif d'être infertile de 1,8. Cette valeur a été retenue pour calculer le nombre d'hommes infertiles, en considérant une incidence basale de l'infertilité masculine en France à 12 mois de 8%<sup>11</sup>. L'incidence basale correspond à l'incidence de la pathologie quelle que soit la cause.

### Calcul de l'impact sur les malformations congénitales du système reproducteur masculin : cryptorchidie et hypospadias

Peu d'études épidémiologiques ont mesuré l'association entre une exposition prénatale aux phtalates et l'augmentation de l'incidence de cryptorchidies et d'hypospadias. Swan et coll.<sup>12</sup> et Jensen et coll.<sup>13</sup> ont rapporté une augmentation de l'incidence de garçons cryptorchides au sein de deux cohortes de mères exposées respectivement au DEHP (mesures urinaires) et au DiNP (concentrations mesurées dans le liquide amniotique). Dans l'étude de Jensen et coll., une augmentation de l'incidence d'hypospadias a également été observée<sup>13</sup>. Toutefois il convient de souligner que l'association rapportée n'était pas statistiquement significative (1,69 [0,73-3,67]). Aucune étude n'a, à notre connaissance, rapporté d'association positive avec le DEHP et une augmentation de l'incidence d'hypospadias.

Ces deux études ont été utilisées pour calculer, selon l'équation 1 ci-dessus, les parts attribuables de cryptorchidies et d'hypospadias pour le 90<sup>e</sup> percentile de la population exposée au DEHP et pour le 66<sup>e</sup> percentile de la population la plus exposée au DiNP. Ces percentiles correspondent aux niveaux

d'exposition supérieurs ou égaux à ceux ayant conduit à une association positive dans les deux études précitées<sup>12,13</sup> (tableau 1).

Les chiffres illustrant le taux de base de ces pathologies dans la population sont issus des récents travaux de Santé publique France<sup>14</sup>.

### Estimation des coûts associés aux effets sur le système reproducteur masculin

Les coûts associés à l'augmentation de l'incidence de chacun de ces événements de santé en lien avec une exposition au DEHP et au DiNP ont été estimés à l'aide de l'équation suivante tirée de Trasande et coll.<sup>3</sup> :

#### Équation 2

$$\text{Coûts attribuables} = \text{Charge de la maladie attribuable} \times \text{coûts par cas}$$

Les coûts attribuables résultent des hypothèses et calculs décrits ci-dessus. La population à risque correspond au nombre de garçons issus de mères exposées pendant leur grossesse au DEHP ou au DiNP, à des concentrations susceptibles d'induire une toxicité sur leur descendance. Le nombre considéré de garçons nés en France en 2014 est de 400 000 (Ined<sup>(2)</sup>) et de 2 600 000 en Europe (Eurostat<sup>(3)</sup>).

Pour l'hypospadias et la cryptorchidie, les coûts directs correspondant aux traitements chirurgicaux subis par les garçons atteints, les coûts indirects liés à l'absentéisme des parents devant s'occuper de leurs enfants et les coûts intangibles liés aux conséquences sur la qualité de vie ont été estimés. Pour les cas d'infertilité, les coûts directs et indirects liés à la mise en place d'une procréation médicalement assistée (PMA) ont été considérés, ainsi que les coûts intangibles liés aux problèmes de fertilité masculine. La figure 1 décrit les divers types de coûts pris en compte.

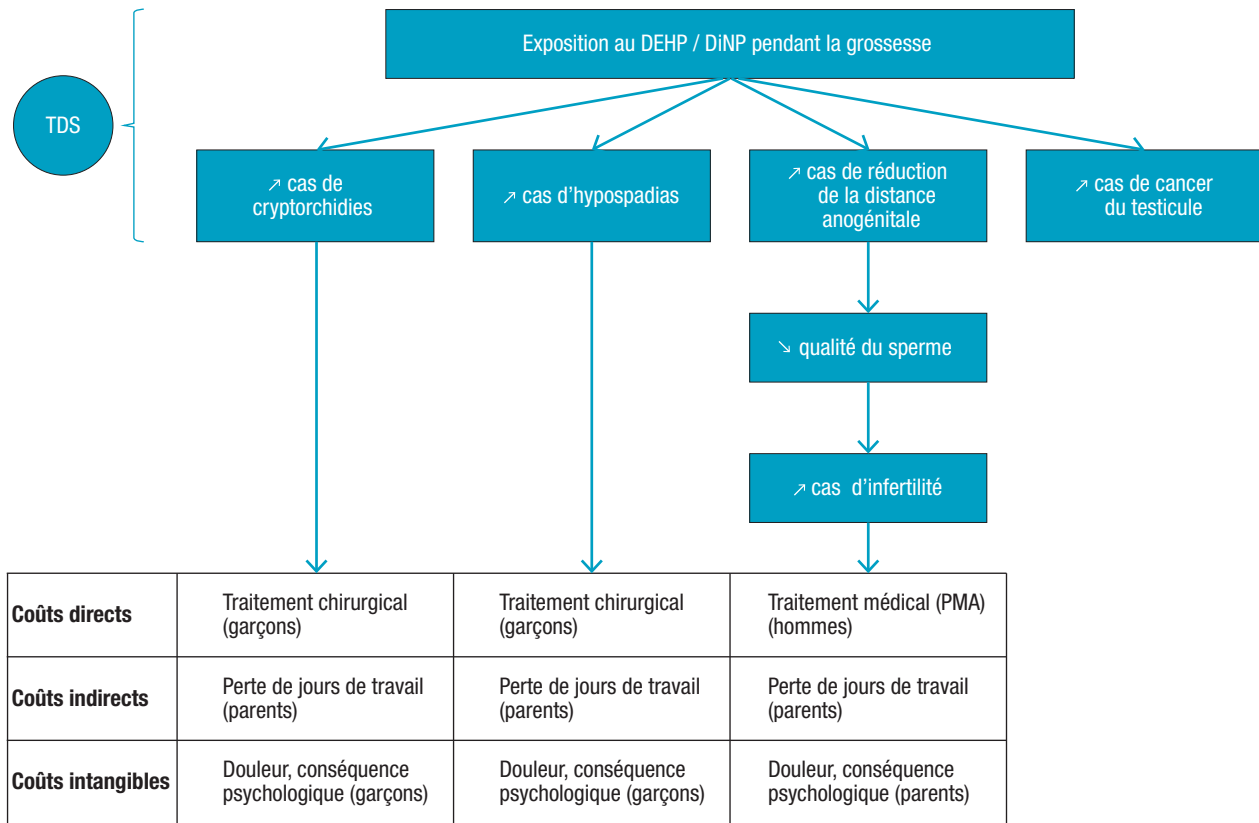
Les valeurs économiques utilisées pour ces calculs sont tirées de rapports récents<sup>3,15-18</sup> et sont résumées dans le tableau 2.

<sup>(2)</sup> <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/france/naissance-fecondite/naissances-sexe/#r167>

<sup>(3)</sup> <http://ec.europa.eu/eurostat/fr/data/database>

Figure 1

**Nature des coûts pris en compte pour l'estimation de l'impact des effets d'une exposition prénatale au DEHP et au DiNP sur le système reproducteur masculin**



TDS : dysgénésie testiculaire. PMA : procréation médicalement assistée.

Tableau 2

**Coûts moyens par cas, en euros, associés à l'infertilité masculine et aux malformations du système reproducteur masculin**

Coûts*	Infertilité	Cryptorchidie	Hypospadias
<b>Coûts directs</b>	2 700 (PMA)	4 400 (chirurgie)	10 300 (chirurgie)
<b>Coûts indirects</b>	760	1 000	1 200
<b>Coûts intangibles</b>	13 819	24 900	10 500

\* Les coûts directs et indirects associés à l'infertilité sont actualisés à 4% et les coûts intangibles à 1,5% (sur 30 ans).

PMA : procréation médicalement assistée.

**Résultats**

**Infertilité : calcul de l'impact et des coûts associés**

Comme le montre le tableau 3, le nombre de garçons nés chaque année de mères exposées pendant la grossesse au DEHP et pouvant présenter à l'âge adulte une concentration spermatique inférieure à 20x10<sup>6</sup>/mL est de 3 110 en France et 27 990 en Europe. Ces effectifs s'élèvent, pour le DiNP, à 3 503 hommes en France et 31 523 en Europe (tableau 4). Parmi ces hommes, le nombre estimé d'hommes infertiles est de 102 en France et 922 en Europe pour le DEHP, et 115 et 1 038 pour le DiNP. Les coûts annuels associés sont estimés, en France, à 1,6 million € pour

le DEHP et 1,8 million € pour le DiNP et, en Europe, à 14,3 millions € et 16,1 millions €, respectivement.

**Cryptorchidie et hypospadias**

Le nombre de garçons susceptibles chaque année d'être atteints d'une cryptorchidie suite à une exposition au DEHP et au DiNP pendant la grossesse est présenté dans le tableau 5. Les coûts associés sont estimés en France à 8 millions € pour le DEHP et à 3 millions € pour le DiNP et, en Europe, à 51 millions € pour le DEHP et 17 millions € pour le DiNP.

Le nombre de garçons susceptibles de souffrir d'hypospadias suite à une exposition au DiNP pendant la grossesse est présenté dans le tableau 6. Les coûts annuels associés sont estimés à 2 millions € en France et 11 millions € en Europe.

Ces résultats indiquent qu'une exposition fœtale au DEHP ou au DiNP est susceptible d'engendrer des coûts annuels pour la société, en France, d'un total de 9,4 millions € pour le DEHP contre 6,1 millions € pour le DiNP, et en Europe de 65,3 millions € contre 44,1 millions € (figures 2a et 2b), suite aux possibles anomalies du système reproducteur masculin pouvant être induites.

Les chiffres estimés dans cette étude montrent par ailleurs que, même si les coûts liés au DiNP sont plus faibles que ceux liés au DEHP, ils restent importants, ce qui pose la question de l'intérêt d'un remplacement du DEHP par le DiNP.

Tableau 3

**Infertilité et coûts annuels associés attribuables au DEHP en France et en Europe**

<b>DEHP</b>						
Percentile d'exposition	0-24	25-49	50-74	75-89	>90	<b>Total</b>
Percentile retenu	0	25	50	75	90	
Urinaires $\Sigma$ [DEHP] ng/mL	0,2	2,2	8,3	28,7	84,5	
Réduction DAG (mm)		1,23	1,96	2,64	3,23	
Réduction [sperm.] $10^6$ M/mL		1,26	2,00	2,70	3,30	
[sperm.] $10^6$ M/mL	20	21,26	22,00	22,70	23,30	
Fraction d'hommes à risque de subfertilité	0,086	0,0950	0,1000	0,1050	0,1100	
Augmentation de la fraction à risque		0,0113	0,0125	0,0083	0,0060	
Nombre d'hommes subfertiles en France		1 125	1 250	495	240	3 110
Nombre d'hommes subfertiles en Europe		10 125	11 250	4 455	2 160	27 990
Nombre d'hommes infertiles en France						<b>102</b>
Nombre d'hommes infertiles en Europe						<b>922</b>
France coûts directs (€2 700/cas)*						137 700
France coûts indirects (€760/cas)*						38 760
France coûts intangibles (€13 819/cas)						1 409 538
<b>Total France (€)</b>						<b>1 585 998</b>
Europe coûts directs (€2 700/cas)*						1 244 700
Europe coûts Indirects (€760/cas)*						350 360
Europe coûts Intangibles (€13 819/cas)						12 741 118
<b>Total Europe (€)</b>						<b>14 336 178</b>

\* Seulement 50% des cas solliciteront une PMA.

Urinaires  $\Sigma$  [DEHP] : somme des métabolites urinaires du DEHP. [sperm.] : concentration spermatique. DAG : distance anogénitale.

Tableau 4

**Infertilité et coûts annuels associés attribuables au DiNP en France et en Europe**

<b>DiNP</b>						
Percentile d'exposition	0-24	25-49	50-74	75-89	>90	<b>Total</b>
Percentile retenu	0	25	50	75	90	
Urinaires $\Sigma$ [DiNP] ng/mL	0,3	3,4	13,3	45,4	149,7	
Réduction DAG (mm)		1,78	2,78	3,68	4,56	
Réduction [sperm.] $10^6$ M/mL		1,82	2,84	3,76	4,66	
[sperm.] $10^6$ M/mL		21,82	22,84	23,76	24,66	
Fraction d'hommes à risque de subfertilité	0,0860	0,0987	0,1070	0,1140	0,1210	
Augmentation de la fraction à risque		0,0122	0,0143	0,0096	0,0071	
Nombre d'hommes subfertiles en France		1 218	1 425	576	284	3 503
Nombre d'hommes subfertiles en Europe		10 958	12 825	5 184	2 556	31 523
Nombre d'hommes infertiles en France						<b>115</b>
Nombre d'hommes infertiles en Europe						<b>1 038</b>
France coût cirects (€2 700/cas)*						155 250
France coûts indirects (€760/cas)*						43 700
France coûts Intangibles (€13 819/cas)						1 589 185
<b>Total France (€)</b>						<b>1 788 135</b>
Europe coûts directs (€2 700/cas)*						1 401 300
Europe coûts indirects (€760/cas)*						394 440
Europe coûts intangibles (€13 819/cas)						14 344 122
<b>Total Europe (€)</b>						<b>16 139 862</b>

\* Seulement 50% des cas solliciteront une PMA.

Urinaires  $\Sigma$  [DiNP] : somme des métabolites urinaires du DiNP. [sperm.] : concentration spermatique. DAG : distance anogénitale.



Tableau 5

**Coûts annuels des cryptorchidies attribuables au DEHP et au DiNP**

<b>Cryptorchidie</b>		<b>DEHP</b>		<b>DiNP</b>
Percentiles d'exposition à risque	0-24	>90	0-24	>75
Seuils retenus	0	90	0	75
OR cryptorchidie		4,35*		1,28**
Taux de prévalence à la naissance		0,0026		0,0026
RR cryptorchidie		4,31		1,27
Fraction attribuable		0,25		0,08
Nombre de garçons nés par an en France		400 000		400 000
Nombre de garçons nés par an en Europe		2 600 000		2 600 000
Nombre de garçons à risque de cryptorchidie en France		259		88
Nombre de garçons à risque de cryptorchidie en Europe		1 681		572
France coûts directs (€4 400/cas)		1 139 600		387 200
France coûts indirects (€1 000/cas)		259 000		88 000
France coûts intangibles (€24 900/cas)		6 449 100		2 191 200
<b>Total France (€ million)</b>		<b>8</b>		<b>3</b>
Europe coûts directs (€4 400/cas)		7 396 400		2 516 800
Europe coûts indirects (€1 000/cas)		1 681 000		572 000
Europe coûts intangibles (€24 900/cas)		41 890 520		14 254 240
<b>Total Europe (€ million)</b>		<b>51</b>		<b>17</b>

\* Issu de Swan et coll. [12]. \*\* Issu de Jensen et coll. [13].

OR : odds ratio. RR : risque relatif.

Tableau 6

**Coûts annuels des hypospadias attribuables au DEHP et au DiNP**

<b>Hypospadias</b>		<b>DEHP</b>		<b>DiNP</b>
Percentiles d'exposition à risque	0-24	>90	0-24	>75
Seuils retenus	0		0	66
OR hypospadias		ND		1,69*
Taux de prévalence à la naissance		0,001		0,001
RR hypospadias		ND		1,68
Fraction attribuable		ND		0,18
Nombre de garçons nés par an en France		400 000		400 000
Nombre de garçons nés par an en Europe		2 600 000		2 600 000
Nombre de garçons à risque d'hypospadias en France		ND		74
Nombre de garçons à risque d'hypospadias en Europe		ND		482
France coûts directs (€4400/cas)		ND		762 200
France coûts indirects (€1000/cas)		ND		88 800
France coûts intangibles (€24900/cas)		ND		777 000
<b>Total France (€ million)</b>		<b>ND</b>		<b>2</b>
Europe coûts directs (€4400/cas)		ND		4 964 600
Europe coûts indirects (€1000/cas)		ND		578 400
Europe coûts intangibles (€24900/cas)		ND		5 061 000
<b>Total Europe (€ million)</b>		<b>ND</b>		<b>11</b>

\* Issu de Jensen et coll. [13].

OR : odds ratio. RR : risque relatif.

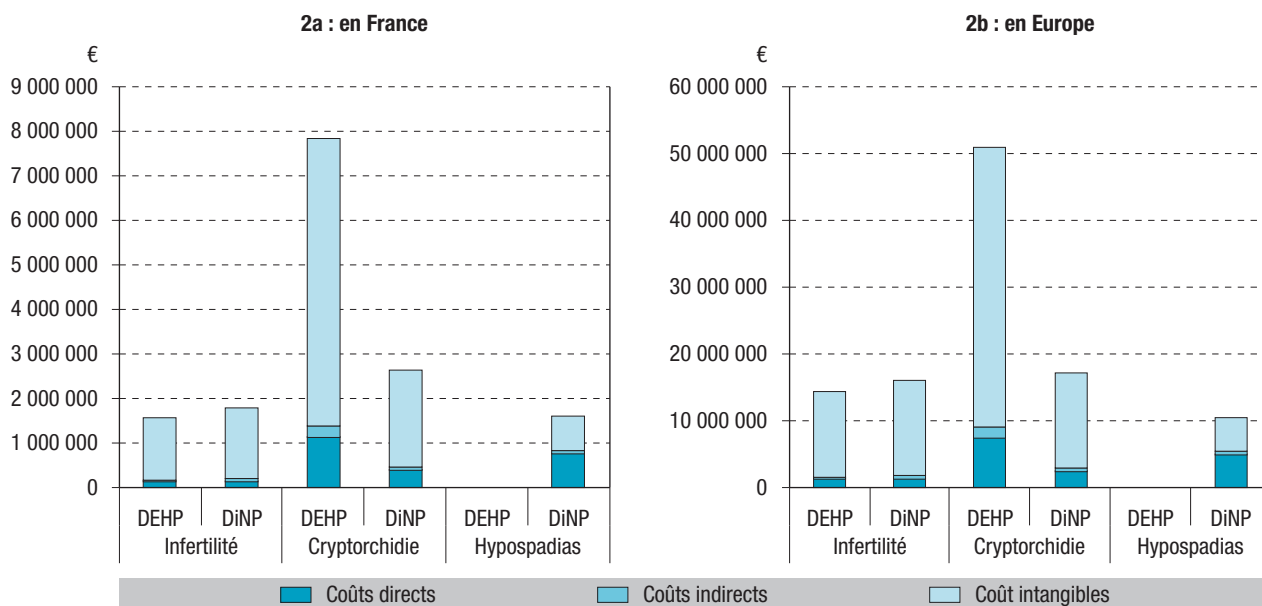
**Discussion**

Ce travail fournit pour la première fois une estimation spécifique des nombres de cas et des coûts attribuables à l'exposition prénatale au DEHP et au DiNP, de par ses effets sur la santé reproductive de l'homme. L'étape préalable à une telle estimation consiste à s'assurer de l'existence d'un réel

lien causal entre exposition prénatale aux phtalates et santé reproductive masculine. Le lien de causalité entre une exposition prénatale aux phtalates classés reprotoxiques, comme c'est le cas pour le DEHP, semble fortement suggéré. La plausibilité d'une telle relation ne s'appuie toutefois pas uniquement sur des données épidémiologiques, qui sont aujourd'hui encore insuffisantes pour conclure à un

Figure 2

**Coûts totaux annuels en France et en Europe liés aux effets sur le système reproducteur masculin d'une exposition prénatale au DEHP et au DiNP (en euros)**



lien de causalité. Le recours à des données animales permet de renforcer le poids des preuves de l'existence d'un tel lien.

L'estimation économique de l'impact sanitaire d'une exposition *in utero* au DEHP et au DiNP telle que réalisée dans cette étude s'appuie sur les calculs de parts attribuables issues d'études épidémiologiques récentes, propres à ces deux substances. Cependant, une limite de ce travail est de s'appuyer sur un risque extrait d'une seule étude épidémiologique, parfois sans significativité statistique<sup>13</sup>. Cette situation s'explique par le nombre insuffisant de données épidémiologiques de bonne qualité sur ces questions. Ainsi, il est possible que ceci ait conduit à une majoration des coûts estimés.

Nos estimations sont compatibles avec celles publiées dans d'autres rapports<sup>15,16</sup> sous l'hypothèse basse d'une fraction attribuable de 2%, mais beaucoup plus faibles que celles avancées par Hauser et coll.<sup>2</sup> qui considèrent que, suite à une exposition au DBP ou au BBzP, 618 000 hommes infertiles auront recours à une PMA, pour un coût annuel total de 4,7 milliards €. Cet écart important est certainement dû à la manière différente d'estimer la fraction attribuable pour l'infertilité.

Les associations positives entre une exposition au DiNP et une augmentation de l'incidence des cas de cryptorchidies et hypospadias ont été mesurées à partir de concentrations dans le liquide amniotique<sup>13</sup>. Or pour estimer l'exposition de la population française et européenne au DiNP et calculer l'impact sanitaire, nous avons utilisé les concentrations urinaires publiées dans Elfe. En effet, chez l'Homme, les mesures de concentration de phtalates et métabolites dans le liquide amniotique sont anciennes et assez peu nombreuses. Les données disponibles sur le DEHP montrent une bonne corrélation chez l'Homme comme chez l'animal<sup>19,20</sup>.

Si une origine fœtale de malformations congénitales telles que l'hypospadias et la cryptorchidie semble assez évidente, il en va différemment pour une diminution de la fertilité qui survient à l'âge adulte. Le syndrome de dysgénésie testiculaire reste à ce jour non démontré chez l'homme mais les preuves de son existence s'accumulent<sup>21</sup>. Une diminution de la DAG a d'ailleurs été, chez l'Homme comme chez l'animal, reliée à une diminution de la qualité du sperme<sup>5</sup>.

Il subsiste toutefois une incertitude forte quant au lien entre la qualité du sperme et le risque d'infertilité au sein d'un couple. Il convient donc d'interpréter ces résultats avec prudence. L'un des paramètres sensibles dans l'estimation de la fraction attribuable est l'incidence basale de ces pathologies parmi la population française et européenne. Or les données publiées sur ce sujet montrent des valeurs très disparates. Par exemple, l'infertilité en France varie beaucoup selon qu'on la mesure à 6 mois, 12 mois ou 24 mois ; l'incidence des cryptorchidies varie également selon que l'on comptabilise celles traitées chirurgicalement ou non, selon l'âge de l'enfant, etc. Ce paramètre étant directement relié au calcul de la fraction attribuable (équation 1), il constitue un paramètre sensible dans cette étude et mériterait de ce fait d'être consolidé au niveau européen.

Pour estimer les coûts directs et indirects de ces pathologies, nous avons utilisé les données issues d'études scandinaves et reprises dans des rapports récents chiffrant les coûts des PE pour la société<sup>3,15-17</sup>. Disposer de valeurs représentatives de toute l'Europe aurait permis d'améliorer la précision des estimations. De plus, les coûts directs et indirects ne permettent pas de capturer tous les coûts liés à ces événements de santé, c'est pourquoi nous avons choisi d'inclure aussi les coûts intangibles qui ont été estimés selon la méthode du consentement à payer<sup>17</sup>. Une force de ce travail est aussi d'avoir inclus ces coûts intangibles,

non seulement pour la cryptorchidie et l'hypospadias mais aussi pour l'impact sur la fertilité, ce qui est novateur. Un certain niveau d'incertitude associée à ces estimations demeure néanmoins. Il serait utile à l'avenir de disposer de nouvelles données afin d'affiner les estimations à l'échelle européenne.

En plus des effets sur le système reproducteur masculin, une exposition aux phtalates pendant la grossesse pourrait induire d'autres effets sur les enfants tels que des désordres métaboliques, des problèmes de comportement, des cancers hormono-dépendants. Nos estimations n'incluent pas les coûts associés à ces effets et les résultats sont de ce fait probablement sous-estimés.

En conclusion, outre la valorisation économique des effets sur la santé, l'intérêt de ce travail a été également de proposer une méthode d'analyse de l'impact des substances chimiques, pouvant être appliquée dans un cadre réglementaire, tel que le règlement Reach par exemple.

La question de l'intérêt de substituer le DinP au DEHP peut se poser, en raison du coût que ce dernier pourrait faire peser sur la société si ses effets sur le système reproducteur des garçons exposés pendant leur vie fœtale étaient confirmés. Avant d'engager le remplacement d'un composé considéré reprotoxique par une autre substance, il conviendrait de systématiquement s'assurer que les bénéfices attendus de cette substitution, en termes de réduction de l'impact sur la santé, sont supérieurs aux coûts engendrés par la substitution. ■

## Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier Sandrine Fraize-Frontier (Anses) pour son appui sur les calculs statistiques.

## Références

[1] Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts N, Buck Louis GM, Toppari J, Andersson AM, Eisenberg ML, *et al.* Male reproductive disorders and fertility trends: Influences of environment and genetic susceptibility. *Physiol Rev.* 2016;96:55-97.

[2] Hauser R, Skakkebaek NE, Hass U, Toppari J, Juul A, Andersson AM, *et al.* Male reproductive disorders, diseases, and costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1267-77.

[3] Trasande L, Zoeller RT, Hass U, Kortenkamp A, Grandjean P, Myers JP, *et al.* Estimating burden and disease costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1245-55.

[4] Dereumeaux C, Saoudi A, Pecheux M, Berat B, de Crouy-Chanel P, Zaros C, *et al.* Biomarkers of exposure to environmental contaminants in French pregnant women from the Elfe cohort in 2011. *Environ Int.* 2016;97:56-67.

[5] Mendiola J, Melgarejo M, Moñino-García M, Cutillas-Tolín A, Noguera-Velasco JA, Torres-Cantero AM. Is anogenital distance associated with semen quality in male partners of subfertile couples? *Andrology.* 2015; (4):672-6.

[6] Swan SH, Sathyanarayana S, Barrett ES, Janssen S, Liu F, Nguyen RH, *et al.* First trimester phthalate exposure and anogenital distance in newborns. *Hum Reprod.* 2015;30:963-72.

[7] Bornehag CG, Carlstedt F, Jonsson BA, Lindh CH, Jensen TK, Bodin A, *et al.* Prenatal phthalate exposures and anogenital distance in Swedish boys. *Environ Health Perspect.* 2015;123:101-7.

[8] Mendiola J, Stahlhut RW, Jørgensen N, Liu F, Swan SH. Shorter anogenital distance predicts poorer semen quality in young men in Rochester, New York. *Environ Health Perspect.* 2001;119(7):958-63.

[9] Jungwirth A, Diemer T, Dohle GR, Giwercman A, Kopa Z, Krausz C, Tournaye H. Guideline on male infertility. *European Association of Urology*, 2015. 42 p. [https://uroweb.org/wp-content/uploads/17-Male-Infertility\\_LR1.pdf](https://uroweb.org/wp-content/uploads/17-Male-Infertility_LR1.pdf)

[10] Bonde JP, Ernst E, Jensen TK, Hjollund NH, Kolstad H, Henriksen TB, *et al.* Relation between semen quality and fertility: A population-based study of 430 first-pregnancy planners. *Lancet.* 1998;352(9135):1172-7.

[11] Slama R, Ducot B, Keiding N, Blondel B, Bouyer J. La fertilité des couples en France. *Bull Epidémiol Hebd.* 2012;(7-8-9):87-91. [http://opac.invs.sante.fr/doc\\_num.php?explnum\\_id=7940](http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=7940)

[12] Swan SH. Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environ Res.* 2008;108:177-84.

[13] Jensen MS, Anand-Ivell R, Nørgaard-Pedersen B, Jönsson BA, Bonde JP, Hougaard DM, *et al.* Amniotic fluid phthalate levels and male fetal gonad function. *Epidemiology.* 2015;26: 91-9.

[14] Le Moal J, Rigou A, De Crouy-Chanel P, Gorla S, Rolland M, Wagner V, *et al.* Monitoring TDS indicators nationwide in France in the context of EDC exposure: Results. *Environ Health Perspect.* 2016. Abstracts of the 2016 Conference of the International Society of Environmental Epidemiology (ISEE) Abstract Number: P1-312 | ID: 4377. <https://ehp.niehs.nih.gov/isee/2016-p1-312-4377/>

[15] Olsson I-M, Holmer M-L, Carlsson M, Kjäll K, Pistol Ramböll A, Niemelä H, *et al.* The cost of inaction. A socioeconomic analysis of costs linked to effects of endocrine disrupting substances on male reproductive health. *Nordic Council of Ministers report.* 2014; 92 p. <http://norden.diva-portal.org/smash/record.jsf?pid=diva2%3A763442&dswid=446>

[16] Health and Environment Alliance. Health costs in the European Union. How much is related to EDCs? *HEAL 2014;* 46 p. <https://www.env-health.org/news/latest-news/article/health-costs-in-the-eu-how-much-is>

[17] European Chemicals Agency. Restriction proposal on four phthalates (DEHP, BBP, DBP, DIBP). Helsinki: ECHA 2016, 93 p. <https://echa.europa.eu/documents/10162/e06ddac2-5ff7-4863-83d5-2fb071a1ec13>

[18] European Chemicals Agency. Stated-preference study to examine the economic value of benefits of avoiding selected adverse human health outcomes due to exposure to chemicals in the European Union – Part II: Fertility and developmental toxicity, 2014. 169 p. [http://echa.europa.eu/documents/10162/13630/study\\_economic\\_benefits\\_avoiding\\_adverse\\_health\\_outcomes\\_2\\_en.pdf](http://echa.europa.eu/documents/10162/13630/study_economic_benefits_avoiding_adverse_health_outcomes_2_en.pdf)

[19] Katsikantami I, Sifakis S, Tzatzarakis MN, Vakonaki E, Kalantzi OI, Tsatsakis AM, *et al.* A global assessment of phthalates burden and related links to health effects. *Environ Int.* 2016;97:212-36.

[20] Calafat AM, Brock JW, Silva MJ, Gray LE Jr, Reidy JA, Barr DB, *et al.* Urinary and amniotic fluid levels of phthalate monoesters in rats after the oral administration of di(2-ethylhexyl) phthalate and di-n-butyl phthalate. *Toxicology.* 2006;217(1):22-30.

[21] van den Driesche S, Kilcoyne KR, Wagner I, Rebourcet D, Boyle A, Mitchell R, *et al.* Experimentally induced testicular dysgenesis syndrome originates in the masculinization programming window. *JCI Insight.* 2017;2: e91204.

## Citer cet article

Rousselle C, Bellanger M, Fiore K, Bayeux T, Chevrier C. Évaluation de l'impact sur la santé reproductive masculine et des coûts associés de deux phtalates : le DEHP et le DiNP. *Bull Epidémiol Hebd.* 2018;(22-23):472-9. [http://invs.sante publiquefrance.fr/beh/2018/22-23/2018\\_22-23\\_3.html](http://invs.sante publiquefrance.fr/beh/2018/22-23/2018_22-23_3.html)