HAL
open science

Besoins d'études épidémiologiques sur les effets de l'exposition à de(s) perturbateur(s) endocrinien(s) en entreprises

J.B. Henrotin

To cite this version:

J.B. Henrotin. Besoins d'études épidémiologiques sur les effets de l'exposition à de(s) perturbateur(s) endocrinien(s) en entreprises. [Rapport de recherche] Notes scientifiques et techniques de l'INRS NS 323, Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS). 2013, 196 p., ill., bibliogr. hal-01420588

HAL Id: hal-01420588

https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01420588

Submitted on 20 Dec 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Institut National de Recherche et de Sécurité

note scientifique & technique

Besoins d'études épidémiologiques sur les effets de l'exposition à de(s) perturbateur(s) endocrinien(s) en entreprises

NS 323 NOTE SCIENTIFIQUE ET TECHNIQUE

Besoins d'études épidémiologiques sur les effets de l'exposition à de(s) perturbateur(s) endocrinien(s) en entreprises

Perturbateurs endocriniens en milieu de travail et reproduction chez l'Homme

Jean-Bernard Henrotin
Département Épidémiologie en entreprise

NS 323
décembre 2013

Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles
Siège social : 65, boulevard Richard-Lenoir 75011 Paris • Tél. 01 40 44 30 00
Centre de Lorraine : 1, rue du Morvan CS 60027 54519 Vandœuvre-les-Nancy cedex • Tél. 03 83 50 20 00

Résumé

En 2012, l'INRS a souhaité mener une réflexion sur les besoins d'études épidémiologiques sur le thème des perturbateurs endocriniens (PEs) en milieu de travail et l'identification des PEs prioritaires.

A partir d'une revue de la littérature, une liste de 14 substances ou classes de substances a été établie. Chaque classe a fait l'objet d'un état des connaissances utilisé pour construire une démarche de priorisation.

A partir des réponses à une liste de 9 critères (cotation à 3 niveaux), des scores ont été construits et un classement des PEs proposé. Il ressort une classe prioritaire : les phtalates (industrie des matières plastiques).

Egalement, les substances utilisées particulièrement dans le secteur des cosmétiques (parabènes, 4-nonylphénol, filtres UV, phtalates) et le bisphénol A sont repérés comme des molécules pertinentes à étudier prioritairement.

A noter que le nombre de salariés potentiellement exposés dans ces secteurs professionnels se présente élevé (environ 300 000 salariés). Les PEs ont été peu étudiés dans le milieu professionnel.

Abstract

In 2012, INRS led a reflection on the need of epidemiological studies in the workplace and the identification of priority endocrine disruptor substances (EDS).

From literature review, a list of 14 substances or substance class was established. A state of knowledge was carried out for each class of substances and used to build an approach of prioritization.

From responses to 9 criteria (three levels of quotation), scores were calculated and a proposed ranking of EDS. It appears in first position: phthalates (plastic industry).

Also, substances particularly used in cosmetic sector (Paraben, 4-nonylphenol, UV filter, Phthalate) and Bisphenol A are identified as relevant molecules to study as a priority.

Note that potentially the number of exposed workers in these different occupational sectors is large (in France about 300 000 workers). EDS have been little studied in the workplace.

Remerciements

L'auteur tient à remercier chaleureusement Joëlle Genoud pour sa relecture attentive et rigoureuse du manuscrit et sa précieuse contribution à la présentation finale du document.

Abréviations

ACTH : AdrenoCorticoTropinHormone
ADN : Acide désoxyribonucléique
AFFSET : Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ANSES : Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement, et du travail
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AhR : Aryl hydrocarbon Receptor
AP : Alkylphénol
AR : androgen receptor
ATSDR : Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BADGE : bisphenol A diglycidyl éther
BBP : butyl benzyl phthalate
3-BC : 3-benzylidène camphré
BCH : 1,2-dibromoethyl cyclohexane
BDE : polybromodiphényléthers
B-MDM : butyl-méthoxydibenzoylméthane
BPA : bisphénol A
BBzP : butylbenzyl phthalate
BP : benzophénones
BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire
CAR : Constitutive Androstane Receptor
CAS : Chemical Abstracts Service
Cd : Cadmium
CdCL2 : Cadmium chloride
CD : Compact disc
CCP : Comité Prévention et Précaution
CE : Communauté européenne
CIRC : Centre international de Recherche sur le Cancer
CIS : carcinoma-in-situ cells
CPF : Composé perfluoré
CPP : puberté précoce centrale
CPSC : Consumer Product Safety Commission americaine
CSVSP : Comité Scientifique des mesures Vétérinaires en rapport avec la Santé Publique
CYP : gène cytochrome P450 *(CYP)*
DBP : phtalate de dibutyle
DDE : 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene
DDT : dichlorodiphényltrichloroéthane
DEEE : déchets d'équipements électriques et électroniques

DEHP **:** di (2-ethylhexyl) phthalate
DEP **:** diéthylphtalate
DES : diéthylstilbestrol
DiBP **:** diisobutyl phthalate
DiDP **:** di-isodecyle phtalate
DiNP **:** di-isononyle phtalate
DiPP **:** diisopentyle phtalate
DJT **:** Dose journalière toxique
DMF **:** diméthylformamide
DNA **:** deoxyribonucleic acid
DnPP **:** di-n-pentyle phthalate
DnOP **:** di-n-octyl phthalate
DPhP **:** di(2-propylheptyl) phthalate
ECPI **:** European Council for Plasticisers and Intermediates
EE : Epidémiologie en Entreprise
EFSA **:** Europeen Food Safety Authority
EGEE : ethylene glycol monoethyl ***ether***
EGEEA **:** Ethylene glycol ethyl ***ether*** acétate
EGME **:** Ethylene glycol methyl ***ether***
EGMEA **:** Ethylene glycol methyl ***ether*** acetate
EPA **:** Environmental Protection Agency
ER **:** estrogen recepteur
ERS **:** évaluation des risques professionnels
ESIS **:** Europan chemical Substances information System
EU **:** European union
Ex **:** exemple
FAI **:** Free Androgen Index
FEDEREC **:** Fédération des Entreprises du recyclage
FSH **:** Follicle-stimulating hormone
GH **:** Growth Hormone
GnRH **:** Gonadotropin-Releasing Hormone
HBCD **:** 1,2,5,6,9,10 hexabromocyclododécane
HCB **:** hexachlorobenzene
hCG **:** Human chorionic gonadotropin
Hg **:** Mercure
HMS **:** homosalate
ßHSD **:** béta-hydrosteroid dehydrogenase
ICPS **:** International Program for Chemical Safety
IGF-1 **:** insulin-like-growth factor
IMC **:** Index de masse corporelle
INCA **:** Institut National du cancer

INERIS : Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques
INRS : Institut National de Recherche et Sécurité
INSEE : Institut National de la Statistique et des Etude Economiques
INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IUPAC : International Union of Pure and Appied Chemistry
NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey
NMF : N-methylformamide
LH : Luteinizing Hormone
4-MBC : 4-méthylbenzylidène camphré
MBK : Méthylbutylcétone
MBP : mono-n-butyl phthalate
MBzP : monobenzyl phthalate
MCF-7 : Michigan Cancer Foundation-7
MECPP : mono-(2-ethyl-5-carboxypentyl) ***phthalate***
MeHg : méthylmercure
MEHHP : Mono-(2-ethyl-5-hydroxylhexyl) ***phthalate***
MEHP : mono-2-ethylhexyl phthalate
MEOHP : Mono-(2-ethyl-5-oxohexyl) ***phthalate***
MEP : mono-ethyl phthalate
MG : matière grasse
MiBP : monoisobutyl phthalate
MiNP : mono-isononyl phthalate
MMP : mono-methyl phthalate
MSA : Mutualité sociale agricole
OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economique
OD-PABA : acide octyl-diméthyl-p-aminobenzoïque
OMC : octyl-méthoxycinnamate
ORS : Observatoire régional de santé
PABA : Acide para-hydroxybenzoïque
Pb : Plomb
PBDE : polybromodiphényléthers
PCB : Polychlorobiphényls
PCB-DL : Polychlorobiphényls Dioxin-like
PCB-NDL : Polychlorobiphényls No Dioxin-like
PCDD/F : polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans
PCDF : polychlorinated dibenzofurans
PE : Perturbateur endocrinien
PFHxS : perfluorohexane sulfonate
PFOA : Acide perfluorooctanoique
PFDoA : Acide perfluorododecanoique
PFOS : Sulfonate de perfluorooctane

PHT **:** Phtalate
PNRPE **:** Programme National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens
PO **:** phytoestrogènes
POP : Polluant Organique Persistant
PPAR : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor
PR **:** progesteron receptor
1PG2ME **:** 1 propylene glycol 2 methyl ***ether***
P450scc **:** membre de la famille d'enzyme cytochrome P450
PST **:** Programme de santé au travail
PVC **:** chlorure de polyvinyle
PXR **:** pregnane X receptor
RFB : Retardateur de flammes polybromé
REACH **:** EnRegistrement Evaluation Autorisation CHimiques
RNA **:** ribonucleic acid
RN **:** récepteur nucléaire
Rq : remarque
SCF **:** Comité scientifique européen de l'alimentation humaine
SDT **:** Syndrome de dysgénésie testiculaire
SHBG **:** sex-hormone binding globulin
StAR **:** steroidogenic acute regulatory protein
SUMER **:** Surveillance médicale des risques professionnels
TBBPA : tétrabromobisphénol A
TCDD : 2, 3, 7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin
TCE **:** trichloroéthylène
TEF **:** Toxicity Equivalency Factor
TEQ : toxic equivalent factor
TT **:** Testostérone
TRH **:** Thyrotropin-Releasing Hormone
TSH : Thyroïd Stimulating Hormone
UE **:** Union Européenne
USA **:** United State American
UV **:** Ultra-violet
VLEP : Valeur limite d'exposition professionnelle
ZEA : Zéaralènone

Sommaire

Introduction générale 9
1. Eléments de contexte 10
1.1 Une question émergente 10
1.2 Inquiétudes du milieu scientifique 11
2. Concept : perturbateur endocrinien 12
2.1 Définitions 12
2.2 Précisions 13
2.3 Cadrage 14
3. Besoins d'études en entreprise ? 15
3.1 Répondre à une inquiétude sociétale 15
3.2 Besoins d'études scientifiques chez l'Homme 15
3.3 Nombre important de salariés potentiellement exposés 16
3.4 PEs peu instruits en milieu professionnel 16
3.5 Alimenter l'Evaluation des Risques Sanitaires en milieu de travail 16
3.6 Servir la prévention en entreprises 17
4. Repérage des PEs 18
4.1 Méthodologie 18
4.1.1 Recherche dans Pubmed (Mots-clés) 18
4.1.2 Revues sélectionnées 18
4.1.3 Substances ou classes de substances repérées 20
4.2 Liste de PEs potentiels retenus 21
4.3 Priorisation 22
5. Examen des PEs potentiels 24
5.1 Alkylphénols 24
5.2 Bisphénol A (BPA) 28
5.3 Composés Perfluorés 36
5.4 Dioxines 44
5.5 Phyto-œstrogènes 52
5.6 Parabènes 56
5.7 Retardateurs de flammes polybromés 60
5.8 Polychlorobiphényls 67
5.9 Pesticides 78
5.10 Phtalates 92
5.11 Métaux lourds 103
5.11.1 Mercure 103
5.11.2 Cadmium 109
5.11.3 Plomb 117
5.12 Solvants organiques 128
5.13 Filtres UV 137
5.14 Myco-oestrogènes 142
6. Substances prioritaires 145
7. Pistes d'études épidémiologiques en entreprises 146
7.1 Les substances moins prioritaires 146
7.2 Les substances prioritaires 148
7.3 La substance prioritaire 149
8. Conclusions 150
9. Références 152

Liste des tableaux

Tableau 1. Effectif de salariés exposés dans des secteurs ou activités où il a été repéré l'usage de PEs potentiels (information indicative) ... 16*
Tableau 2. Mots clés utilisés pour la recherche dans la base Pubmed de revues sur les effets délétères des PEs (au 20 août 2012). ... 18
Tableau 3. Liste des substances repérées comme potentiellement PE, dans les revues ... 20
Tableau 4. Information sur les dénominations et n° cas des alkylphénols les plus courants ... 24
Tableau 5. Score de priorisation pour le 4-nonylphénol ... 28
Tableau 6. Score de priorisation pour le Bisphénol A ... 36
Tableau 7. Synthèse des études épidémiologiques d'effectif supérieur à 100 naissances ayant rapporté l'association entre la concentration sérique de PFOS et le poids de naissance en continu .. 40
Tableau 8. Synthèse des études épidémiologiques d'effectif supérieur à 100 naissances ayant apporté l'association entre la concentration sérique de PFOA et le poids de naissance en continu ... 40
Tableau 9. Score de priorisation pour le PFOA ... 43
Tableau 10. Score de priorisation pour le PFOS ... 44
Tableau 11. Score de priorisation pour les dioxines ... 51
Tableau 12. Score de priorisation pour les phyto-estrogènes ... 56
Tableau 13. Usage des parabènes les plus courantes ... 57
Tableau 14. Score de priorisation des parabènes ... 60
Tableau 15. Activités des principaux PBDE, TBBPA, HBCD ... 65
Tableau 16. Score de priorisation des RFBs ... 66
Tableau 17. Score de priorisation des PCBs ... 78
Tableau 18. Effets et modes d'action de PE de certains pesticides ... 81
Tableau 19. Pesticides dont les données de risque cancérigène ont été évaluées par le Centre International de Recherche sur le Cancer, monographs.iarc.fr. ... 83
Tableau 20. Effets et mécanisme d'action de certains pesticides ... 87
Tableau 21. Score de priorisation des pesticides ... 91
Tableau 22. Etiquetage réglementaire des certains PHTs ... 94
Tableau 23. Etudes sur PHT et paramètres spermatiques ... 97
Tableau 24. Score de priorisation du DEHP ... 102
Tableau 25. Score de priorisation du DiNP ... 103
Tableau 26. Score de priorisation pour le Mercure ... 109
Tableau 27. Score de priorisation du cadmium ... 116
Tableau 28. Effets du Pb sur la gestation chez la femme ... 124
Tableau 29. Score de priorisation du Plomb ... 128
Tableau 30. Informations sur la dangerosité des solvants utilisés en milieu de travail (liste non exhaustive) ... 131
Tableau 31. Bilan des études expérimentales chez l'animal : « Malformation et exposition aux solvants organiques » ... 133
Tableau 32. Bilan des études en milieu professionnel chez l'homme : « Malformation et exposition aux solvants organiques » ... 134
Tableau 33. Score de priorisation pour les solvants ... 137
Tableau 34. Score de priorisation pour les filtres UV ... 142
Tableau 35. Estimation des apports moyens et des forts consommateurs (P95) pour différents types de population française en ZEA ... 144
Tableau 36. Score de priorisation pour la Zéaralènone ... 145
Tableau 37. Classement final des PEs potentiels sélectionnés à partir du score de priorisation ... 146

Liste des figures

Figure 1. Nombre de publications sur PE dans Pubmed *10*
Figure 2. Modèle explicatif de travail *15*
Figure 3. Formules chimiques des molécules de PFOS et PFOA *36*
Figure 4. Formules chimiques des molécules de PCDD et PCDF *44*
Figure 5. Evolution des estimations de dioxines et furanes en France par secteurs, en TEQ *45*
Figure 6. Formule chimique de certains phyto-estrogènes *52*
Figure 7. Formule chimique des parabènes *56*
Figure 8. Formule chimique de trois RFBs *61*
Figure 9. Formule chimique des PCBs *67*
Figure 10. Formule chimique des PHTs *92*
Figure 11. PHTs vendus en Europe *93*

Introduction générale

La question des effets sur la santé chez l'Homme, de substances ayant des propriétés de perturbations endocriniennes émerge et cela, de manière récente. Il existe une préoccupation importante de la part de la communauté scientifique mais aussi de la part des pouvoirs publics sur cette question.

Pour le département Epidémiologie en Entreprise (EE), la question des effets de PEs en milieu de travail se présente comme un nouveau champ d'exploration. Un projet d'étude épidémiologique sur ce thème pourrait être développé. C'est pourquoi, dans le but de préparer ce projet, il est apparu nécessaire de mener une réflexion sur le besoin d'études épidémiologiques sur le thème des PEs. Ce travail servira également de support à la rédaction d'un protocole.

Cette réflexion sera bordée autour des effets sur la reproduction liés aux PEs (hormones de la reproduction, fertilité, trouble du développement intra-utérin, malformation) intégrant également les cancers hormonaux dépendants en lien avec la reproduction (sein, testicule, prostate). Ceci afin d'intégrer cette réflexion dans le cadrage stratégique de l'INRS. Il a été souhaité retenir certains cancers hormono-dépendants car certains auteurs suggèrent qu'il puisse exister dans certains cas, une filiation entre les problèmes de troubles hormonaux, d'infertilité et de survenue de cancers hormono-dépendants. Egalement, ceux-ci pourraient trouver leur origine dans l'exposition prénatale ou périnatale aux PEs.

Dans un premier temps, des éléments de contexte scientifique et sociétal faisant émerger aujourd'hui la question des PEs seront présentés (**Chapitre 1**).

Il sera proposé de faire le point sur le concept de « perturbateur endocrinien » et d'en extraire des éléments de cadrage pour une étude épidémiologique (**Chapitre 2**). **La question de la définition d'un PE fait débat dans la communauté scientifique. Cette mise au point ne prétendra pas la résoudre mais proposer avant tout un cadre d'observation utile à la construction d'une étude.**

Le besoin d'études épidémiologiques en entreprises sur le thème des PE sera exploré dans un chapitre spécifique (**Chapitre 3**).

Le développement d'un projet d'étude épidémiologique reposant sur d'importants engagements humains et financiers *a fortiori* en milieu de travail, oriente vers l'examen d'une ou des substances présentant une problématique d'effets sanitaires de type PE (objet de l'étude) solidement argumentée sur le plan expérimental et mécanistique. Il s'agira de mener une étude épidémiologique confirmatoire. Il est aussi souhaité proposer une étude qui soit pertinente au regard des interrogations scientifiques. Egalement, au regard des missions de l'INRS, les résultats de cette étude doivent servir des objectifs de prévention en entreprise.

C'est pourquoi, la réflexion sera construite dans le but d'identifier et d'argumenter le choix de(s) ou de(s) classe(s) de PEs à examiner, plus particulièrement en entreprises (champ d'investigation de l'INRS) à partir des données de la littérature (voir repérage et méthode, **Chapitre 4**). Une liste de substances pour lesquelles on dispose de données scientifiques déjà étoffées sera établie (voir chapitre 4.2, liste). Pour chaque substance ou groupe de substances, il sera mené un bilan de connaissances sur les effets de type PE (**Chapitre 5**). Celui-ci sera utilisé pour ordonner et prioriser les différentes substances ou classe de substances repérées à examiner sur la base d'une série de critères (chapitre 4.3, priorisation).

De ce bilan de connaissance et à partir des critères de priorisation établis, il sera proposé un ordre de priorité d'examen (**Chapitre 6**, « substances prioritaires »). Une discussion sur ce classement sera menée et des pistes d'études proposées (**Chapitre 7**).

1. Eléments de contexte

1.1 Une question émergente

Aujourd'hui, certaines données épidémiologiques interpellent (voir Chapitre 1.2) : augmentation sélective depuis 30 ans des cancers hormono-dépendants (sein, prostate, thyroïde, testicule) ; dégradation de la santé reproductive masculine (qualité du sperme, cancer du testicule, malformations génitales masculines : hypospadias, cryptorchidie); survenue de troubles des équilibres métaboliques en lien avec des PEs (syndrome métabolique, obésité, diabète type 2) ; effets différés chez l'enfant après une exposition prénatale à certaines substances (e.g. distance ano-génitale).

A partir de ce constat, **la question des effets sur la santé chez l'Homme de substances ayant des propriétés de perturbations endocriniennes émerge et cela, de manière récente.**

Depuis 2005, on observe une **augmentation rapide et croissante des publications scientifiques** sur ce thème (voir Figure 1 ci-dessous).

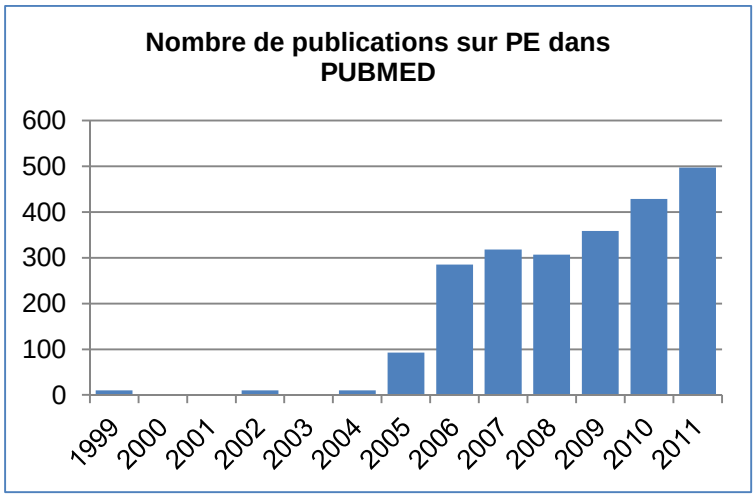


Figure 1. Nombre de publications sur PE dans Pubmed
(Source : Base Pubmed interrogée le 20 août 2012
à partir du mot-clef «endocrine disruptors », MESH terme)

Egalement, pas moins de **6 rapports récents d'instances officielles** nationales ou européennes ont attiré l'attention sur cette question : INSERM, 2011 [INSERM 2011] ; académie nationale de médecine, 2011 [Acad med 2011] ; académie des sciences, 2008 [Acad sc 2008] ; communauté européenne, 2011 [CE 2011] ; EFSA, 2010 [efsa 2010] ; Sénat, 2011 [Sénat 2011].

En France, les perturbateurs endocriniens font l'objet d'attention particulière dans les **plans santé-environnement 2004-2008 et 2009-2013** [PLAN SE 2008 ; PLAN SE 2013]. En 2004, le rapport précisait que la notion de PE n'était apparue que depuis peu et faisait l'objet d'une intense recherche. En 2009, les PEs apparaissaient dans un certain nombre de fiches-actions du plan, comme celle de « mieux gérer les risques liés aux PEs (Action 18) » et prévoyait de développer la recherche sur les perturbateurs endocriniens (Action 50). Celui-ci soutenait la pérennisation et le développement d'un Programme National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens (PNRPE) démarré en 2005 afin de répondre aux recommandations du comité de la prévention et de la précaution (Comité de la prévention et de la précaution, 2003) [PNRPE 2012 ; CPP 2003]. Dans le **plan Santé-travail 2010-2014**, les PEs sont cités comme étant un risque émergent à coté des nanomatériaux dans l'axe 1 : améliorer la connaissance en santé au travail [PST 2014].

Au niveau international, plusieurs programmes de recherche de grande envergure s'intéressent aux PEs. L'agence américaine pour la protection de l'environnement (US EPA) dispose d'un programme de recherche sur les perturbateurs endocriniens afin d'améliorer leur identification et l'évaluation de leurs effets : l'**EDSP** (US EPA 2010). En Europe, le **CREDO cluster** est le groupe de recherche européen sur les PEs. Il a été lancé en 2003 pour répondre à la demande de la commission européenne. Il a réuni 4 projets de recherche (EDEN, FIRE, EURORISK, et COMPRENDO) dont les principaux objectifs sont : la mise au point de tests et de dosages pour déceler toute activité perturbant le système endocrinien dans les produits chimiques, la mise au point de méthodologies

d'essai et de stratégies d'évaluation, notamment des effets des PE sur les organes non reproducteurs (organes régulés par le système endocrinien) [CREDO 2012].

Il existe actuellement une préoccupation importante sur la question des effets des PEs de la part de la communauté scientifique mais aussi de la part des pouvoirs publics.

1.2 Inquiétudes du milieu scientifique

Les connaissances actuelles sur les PE chez l'Homme restent limitées. Il existe même une controverse scientifique sur les effets de ces substances [Lavicolo 2009 ; Acad med 2011] : certains plutôt inquiets pensent qu'ils seraient désastreux sur le plan de la santé publique ; tandis que d'autres les considèrent comme incertains ou même insignifiants [Safe 2000].

Le concept de l'**impact spécifique de xénobiotique sur les équilibres hormonaux** appelé perturbateur endocrinien est un concept relativement récent apparu au début des années 90 [Quignot 2012]. Parmi plusieurs définitions proposées (UE 1996, EPA 1996, International Program for Chemical Safety, Comité Prévention et Précaution 2003), il peut être retenu celle de l'EPA de 1996 : « *agent exogène qui interfère avec la production, la libération, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action ou l'élimination des ligands naturels responsables du maintien de l'homéostasie et de la régulation du développement de l'organisme* ».

Ainsi, la particularité des perturbateurs endocriniens est d'être identifiés par leur(s) mécanisme(s) d'action [Slama 2011 ; Sénat 2011]. A travers la définition ci-dessus, on observe que leurs mécanismes d'action peuvent être variés. L'action des PE ne se limite pas qu'à la compétition pour la liaison d'une hormone à son récepteur nucléaire ni à l'inhibition de la biosynthèse des hormones. Il a été rapporté que ceux-ci peuvent entrer en compétition pour la liaison à des protéines de transport ou altérer le métabolisme intracellulaire des hormones, moduler l'expression des coactivateurs des récepteurs nucléaires, la dégradation de ceux-ci ou encore modifier l'expression de gènes à travers des mécanismes épigénétiques [INSERM 2011].

Ainsi, les effets observés peuvent être la conséquence de la mise en jeu de mécanismes de signalisation, de régulation et d'action physiologique **très différents des mécanismes de toxicité classique conduisant au dysfonctionnement ou à la mort cellulaire** [Cravedi 2007 ; INSERM 2011 ; Guignot 2012]. Cette particularité d'action des PE pourrait faire que les règles classiques de la toxicologie du type la « **dose fait le poison »** pour appréhender les effets d'une substance ne soient **pas applicables** [Acad med 2011 ; Guignot 2012].

Ainsi, des questionnements existent comme la survenue **d'effets pour des concentrations plus faibles** que celles repérées en toxicologie classique [Kortenkamp 2008 ; Welshons 2003], **des relations dose-effet particulières** (non plus monotone mais en U par exemple) [Welshon 2003], des **effets transgénérationnels**, liés à plusieurs mécanismes pour une même molécule (à la fois des effets oestrogéniques et des effets androgéniques, par exemple), pour des **fenêtres critiques d'exposition spécifiques** (ex. : pendant période fœtal), à un « **effet cocktail** », à des **effets additifs** [Howdeshell 2008; Hass 2007].

De nombreuses études chez l'animal rapportent des perturbations de la régulation de certaines hormones après exposition à des polluants environnementaux. Cela a d'abord été décrit dans des études observationnelles menées en milieu sauvage et aquatique [Toppari 1996 ; Vos 2000] : exposition à des pesticides et altération du développement sexuel chez les alligators [Guillette 1994] ; masculinisation de certaines espèces de poisson après des déversements d'effluents d'usines à papier en rivière [Sumpter 1995] ; masculinisation chez les serpents femelles exposés au tributylétain [Hawkins 2002]. Les données observationnelles et expérimentales de rongeurs en laboratoires (voir ci-dessous avec l'exemple des phtalates) se présentent suffisamment étendues, répétées et convergentes pour évoquer l'impact de substances chimiques sur le système endocrinien chez l'animal [Cravedi 2007].

Concernant l'espèce humaine, sur le plan causal, il n'y a aucun lien établi entre l'exposition environnementale au PE et la survenue de pathologies comme cela est précisé de manière convergente par plusieurs auteurs au regard des données de la littérature scientifique [INSERM 2011 ; ANSES 2006 ; Desmots 2005 ; Cravedi 2007 ; Nikolova 2010 ; Guignot 2012].

Cependant, des inquiétudes sur l'implication de PE chez l'Homme dans la survenue de pathologies sont posées à partir de certaines données épidémiologiques.

Le traitement des femmes enceintes par le diéthylstilbestrol (DES) jusqu'à la fin des années 70 en France, a eu des effets inattendus sur les descendants tels que les anomalies du développement de l'appareil reproducteur, de stérilité et de cancers de l'appareil reproducteur chez la femme et de l'incidence accrue d'hypospadias, de cryptorchidie et d'anomalies du spermogramme chez l'homme [Gill 1979 ; Cravedi 2007 ; Herbst 1971 ; Reseau DES 2008]. Des effets sont également évoqués pour la 3ème génération. Le DES est un œstrogène non stéroïdien synthétique [Dodds, 1938]. Le DES exerce une fonction agoniste et une affinité importante vis-à-vis des deux isotypes du récepteur aux œstrogènes. Les effets du Distilbène (œstrogène de synthèse) sont une preuve solide et la première de la possibilité d'effets de type perturbateurs endocriniens chez l'Homme, à effet différé et transgénérationnel.

L'augmentation en 30 ans du nombre de nouveaux cas de certains cancers fait l'objet de préoccupations majeures [Acad med 2011 ; INSERM 2011]. Dans leur rapport en 2011 sur « reproduction et environnement », les experts de l'INSERM précisent que « cette augmentation, observée au niveau mondial, mais avec des variations géographiques, pose la question d'un lien entre la survenue de ces cancers et des facteurs environnementaux à identifier » [INSERM 2011]. Cette augmentation est sélective ; elle touche principalement les cancers hormono-dépendants (cancers du sein et de la prostate) ainsi que les cancers beaucoup moins fréquents de certaines glandes endocrines (cancer du testicule et de la thyroïde) [Belot 2008 ; Remontet 2003 ; INSERM 2011].

Des préoccupations existent aussi sur la santé reproductive masculine à travers la dégradation de la qualité du sperme, de l'augmentation de l'incidence du cancer du testicule et de l'augmentation d'anomalies du tractus génital masculin (hypospadias, cryptorchidie) [INSERM 2011].

Le concept de syndrome de dysgénésie testiculaire (SDT) est évoqué par certains auteurs qui regroupent ces trois anomalies en une entité pathologique pouvant avoir des causes communes entres autres environnementales [Shakkebaek 2001]. Les PE possiblement incriminés seraient essentiellement des analogues ou des antagonistes des hormones stéroïdiennes sexuelles. Cependant, pour Cravedi et al 2007, les preuves expérimentales établissant la réalité du SDT restent encore fragiles [Cravedi 2007].

Les effets suspectés des PE ne se limitent pas aux questions de reproduction et du développement [Diamanti-Kandarakis 2010]. Des effets sur les équilibres métaboliques et sur l'obésité sont suspectés [Newbold 2008 ; Hatch 2010 ; Swedenborg 2009b]. Plusieurs PE sont évoqués (bisphénol A ; dioxine…) dans des associations avec la survenue de maladies cardiovasculaires et métaboliques et à une augmentation du poids à l'âge adulte notamment lorsque l'exposition a eu lieu pendant la période périnatale [La merrill 2011]. Les polluants ayant ces propriétés sont appelés « obésogènes » [Holtcamp 2012]. Les troubles thyroïdiens liés à des PEs sont aussi rapportés [Jugan 2010 ; Pierce 2009 ; Diamanti-Kandarakis 2010].

Il existe donc des inquiétudes de la communauté scientifique, sur les effets sur la santé de PEs. Il semble raisonnable de conclure qu'actuellement concernant l'espèce humaine (à la différence de l'animal), sur le plan causal, les effets chez l'Homme ne sont pas démontrés. La recherche épidémiologique est donc nécessaire pour transposer à l'Homme les résultats expérimentaux in vivo et in vitro. Mais la recherche épidémiologique sur les effets sanitaires de PEs est rendue difficile du fait de la spécificité des mécanismes d'action.

2. Concept : perturbateur endocrinien

2.1 Définitions

Le terme « **Perturbateur Endocrinien** » est apparu en juin 1991 suite à un colloque sur cette question, organisé par la fondation W. Alton Jones aux Etats-Unis [Quignot 2012 ; Multigner 2007b]. Depuis, certaines définitions proposées par différentes institutions et agences sont venues préciser l'approche initiale [Cravedi 2007 ; Desmots 2005 ; INSERM 2011 ; Slama 2011 ; Multignier 2012] :

- de l'**Union Européenne** (Rapport de Weybridge) **[**UE 1996**]** : « substance étrangère à l'organisme qui produit des effets délétères sur l'organisme ou sur sa descendance, à la suite de modification hormonale » ;
- de l'**Agence Américaine de l'environnement** (EPA) **[**Kavlock 1996**]**: « agent exogène qui interfère avec la production, la libération, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action ou

l'élimination des ligands naturels responsables du maintien de l'homéostasie et de la régulation du développement de l'organisme » ;

- de l'**International Program for Chemical Safety** [ICPS 2002] : Substance ou mélange exogène modifiant la (les) fonction(s) du système endocrinien et provoquant ainsi des effets sanitaires nocifs dans un organisme intact, sa descendance, ou sur des populations ;
- du **Comité Prévention et Précaution 2003** [CCP 2003] : « substances qui, interférant avec les fonctions du système hormonal, risquent d'influencer négativement sur le processus de synthèse, de sécrétion, de transport, d'action ou d'élimination des hormones ».

2.2 Précisions

A partir de ces définitions, il peut être proposé pour aider à mieux cerner le concept de PE, les points de réflexion suivants :

☛ **1er point : Evoquer la notion de PE, revient à supposer un <u>mécanisme d'action sur des fonctions du système hormonal</u>.**

L'ensemble des définitions ont comme dénominateur commun de faire référence, pour cerner le concept de PE, à la notion de mécanismes d'action en rapport avec un trouble de la fonction endocrinienne. Les effets observés doivent être la conséquence de la mise en jeu de mécanismes de signalisation, de régulation ou d'action physiologique. Ainsi, pour attribuer à une substance des propriétés de type PE, il sera nécessaire que des mécanismes d'action aient été identifiés sur la base d'études in vitro ou in vivo.

☛ **2ème point : Evoquer la notion de PE, revient à supposer un <u>effet biologique observable</u>**.

Certaines définitions, comme la définition de l'EPA ou CCP 2003 ne vont pas plus loin que le premier point. Pour d'autres, il est mentionné la nécessité d'un **effet sanitaire**[1] **néfaste**[2] sur l'organisme comme l'UE 1996 ou l'ICSP 2002 [UE 1996 ; ICSP 2002]. De là, deux notions peuvent être examinées.

[1]La **première** serait de repérer une modification biologique de l'organisme témoignant d'un effet, expliquée par le mécanisme d'action supposé du xénobiotique. Il est pensé que cette modification de la fonction endocrine puisse être observée sans lien forcément avec un éventuel effet nocif. On pourrait être dans les manifestations d'une phase d'adaptation (voir explication ci-dessous). Le constat d'un « effet biologique observable » signerait ainsi une première étape, un effet en lien avec une perturbation du système endocrinien. Pour certains, ce constat pourrait suffire pour évoquer un effet sur la santé ; pour d'autres, il faudrait aller plus loin (voir 3ème point).

☛ **3ème point** : **dans ce travail, évoquer la notion de PE, revient à distinguer ce qui relève de l'effet biologique sans effet nocif car compensé par l'organisme et ce qui se présente comme un effet nocif car non compensé par l'organisme**.

[2]En d**euxième** donc, **la question de la conséquence néfaste pour la santé de cet effet biologique est posée**.

Il peut être rappelé qu'il existait bien avant l'avènement de concept de PE en 1991 des tests standardisés chez l'animal pour identifier les substances ayant des propriétés hormonales oestrogéniques. Il peut en être cité deux à titre d'exemple : le **test utérotrophique** (propriété hormonale oestrogénique) ; le **test de Hershberger** (propriété androgénique / anti-androgénique). Ici, on identifie à partir de ces tests des propriétés hormonales en utilisant des modèles animaux où l'effet a été prédéterminé [**Multignier 2012**]. Ces tests n'étaient pas destinés à identifier des effets mais à informer sur les propriétés hormonales d'une substance et, par la suite, à suggérer des mécanismes impliqués dans des effets toxiques observés. On peut appliquer la même remarque aux développements de tests in vitro basés sur la capacité de liaison ou de déplacement d'une molécule à des récepteurs hormonaux ou encore d'outils « omiques ». **Ainsi, est-ce qu'une réponse positive à ces tests, identifiant une propriété endocrinienne d'une substance, implique-t-elle automatiquement un effet nocif pour l'organisme humain ? Existe-t-il pour ces effets in vitro un seuil de toxicité in vivo** ?

En effet, l'organisme subit de nombreuses situations qui peuvent générer des perturbations du système endocrinien sans pour autant être associées à des effets délétères car sans dépassement des capacités de régulation homéostatique : changement de température ambiante ; de la

consommation d'un aliment ; de l'exposition à la lumière… Le système endocrinien par nature dispose de systèmes de régulation. Il existe vraisemblablement des phases adaptatives situées entre l'état normal et l'état pathologique, caractérisées par des variations des paramètres biologiques demeurant sous contrôle homéostatique [Ludwig 2011]. Par analogie, rien n'empêche de penser que des substances chimiques puissent générer des perturbations sans dépassement des capacités de régulation et de contrôle de l'organisme. Il peut être rappelé que l'activité hormonale des PE in vitro, dans l'immense majorité des cas, est de 1000 à 100 000 fois inférieure à l'hormone naturelle de référence et que les niveaux d'exposition des populations sont de plusieurs ordres de grandeurs inférieurs à ceux induisant des effets observables chez l'animal de laboratoire (Multignier in [Parlement 2011, p 115]). Il apparait donc que le dépassement des capacités de régulation homéostatique est une condition pour l'apparition d'un effet nocif. Mais, il n'existe pas de consensus concernant l'adjectif nocif : **faut-il retenir seulement la réponse biologique** (voir point 2) **ou bien un évènement possédant une pertinence clinique** (voir point 3) [Multignier 2012 ; Kortenkamp 2012] ?

On retrouve ces préoccupations dans la définition de l'UE 1996 qui posent les difficultés suivantes :

- impose de connaître à la fois l'impact d'une substance à l'échelle fondamentale ;
- et de vérifier que cette substance chimique a un impact sur la survenue de pathologie passant par ce mécanisme.

☛ **4ème point : Evoquer la notion de PE, revient à expliquer l'effet nocif observé par une perturbation hormonale et non par un effet toxique direct.**

Il peut être rappelé que des substances chimiques dans des mécanismes classiques de toxicité, peuvent avoir des modes d'action cellulaire directe et provoquées une toxicité non médiée par le système endocrinien [Ludwig 2011]. Cela pourrait être le cas, par exemple, de certaines substances reprotoxiques, qui peuvent agir sur la fonction de reproduction par un mécanisme de toxicité directe sur les spermatozoïdes plutôt que par un mécanisme sur la fonction hormonale (effet sur la stéroïdogénèse, par exemple).

Ainsi, cette analyse en 4 points rejoint les propos de Multignier et al, 2007 : « Les perturbateurs endocriniens sont des substances partageant un **mécanisme commun d'interaction avec l'une des composantes du système endocrinien** et qu'une **perturbation endocrinienne** n'est pas un effet toxique en soit, mais un **mécanisme d'action entraînant un effet** et, sous certaines conditions, un effet nocif ». **[Multignier 2007b].**

2.3 Cadrage

Ces 4 premiers points mis en exergue, serviront de repères dans la construction d'une étude épidémiologique sur le thème des PE (voir modèle explicatif de travail ci-dessous).

☛ **1er point - mécanisme d'action :** dans le choix de la molécule à étudier dans un projet d'étude épidémiologique, il serait retenu en priorité une substance pour laquelle le mécanisme d'action est connu et suffisamment argumenté par des études in vitro ou in vivo.

☛ **2ème point - effet biologique** : du mécanisme d'action supposé, il sera déduit des effets sur la santé attendus. Le 1er niveau de mise en évidence d'un effet sera l'identification d'une modification biologique observable comme par exemple l'altération d'un niveau hormonal. Ici, il est souhaité de mettre en évidence un effet biologique observable en lien avec le système hormonal sans préjuger d'un effet nocif pour l'organisme.

☛ **3ème point - effet nocif** : dans un 2ème niveau, en plus du mécanisme d'action et de la modification biologique observable, il serait particulièrement intéressant d'individualiser un ou des effets pathologiques sur le plan clinique conséquence de cette modification biologique.

☛ **4ème point - effet toxique :** l'effet nocif observé pourrait être expliqué par un effet toxique direct et non par un effet indirect lié à une modification du système endocrinien. Cela restera un point de discussion final important pour retenir une substance comme étant un PE (voir chapitre solvant ou métaux lourds pour illustrer ce propos).

Ces différents points peuvent être résumés dans un modèle explicatif (voir Figure 2 ci-après).

Exemple :	1er point	2ème point	3ème point
	(mécanisme supposé)	*(effet biologique hormonal observable)*	*(effets nocifs)*
	Anti-androgène		
Substance X	→ **Action production de testostérone** (argumentation in vitro ou in vivo)	→ **Baisse de testostérone sérique**	→ **Baisse de densité osseuse** → **Atteinte de la spermatogénèse** → **Autres …**

Figure 2. Modèle explicatif de travail

Il est donc proposé que la construction de l'étude épidémiologique s'appuie sur cette chaîne explicative à 4 étages (modèle explicatif de travail), (« disposer d'un mécanisme prouvé » ; « observer un effet biologique hormonal » ; « constater un effet nocif pour la santé » ; « à différencier d'un effet toxique direct ») pour argumenter l'implication d'un xénobiotique en tant que perturbateur endocrinien dans la survenue d'un effet sanitaire chez l'Homme.

Egalement, ces éléments de précision seront utilisés pour cadrer la mise au point de ce travail sur les perturbateurs endocriniens et, notamment, la construction des critères de priorisation des substances suspectées d'être des PEs (voir Chapitre 3).

3. Besoins d'études en enterprise ?

3.1 Répondre à une inquiétude sociétale

Dans le chapitre « éléments de contexte » ci-dessus (voir Chapitre 1), il a été avancé qu'il existait actuellement des préoccupations importantes sur la question des effets des PEs de la part de la communauté scientifique mais aussi de la part des pouvoirs publics.

3.2 Besoins d'études scientifiques chez l'Homme

Il semble raisonnable de conclure qu'actuellement concernant l'espèce humaine (à la différence de l'animal), sur le plan causal, les effets chez l'Homme ne sont pas démontrés (voir Chapitre 1.2) [INSERM 2011 ; ANSES 2006 ; Desmots 2005 ; Cravedi 2007 ; Nikolova 2010 ; Guignot 2012]. Il en ressort que le besoin d'études scientifiques chez l'homme est particulièrement nécessaire :

- Les **modèles toxicologiques in vitro** n'intègrent pas la complexité des mécanismes de régulation homéostatiques des organismes pluricellulaires.
- **Pour répondre à la question de la spécificité d'espèces :** les modèles animaux ne sont pas toujours pertinents pour extrapoler les résultats in vivo à l'Homme (caractéristiques physiologiques, métabolismes différents…) ; plusieurs auteurs ont particulièrement insisté sur la difficulté d'extrapoler à l'homme les données animales pour les PEs [Ndong 2009 ; Multigner 2007 ; ORS 2009].
- **Reproduire les résultats dans des contextes d'exposition différents** : les conditions d'expérimentation ne sont pas le plus souvent les conditions d'exposition aux xénobiotiques chez l'Homme. Par exemple, les études animales sont réalisées sur des temps courts déclenchant des effets aigus alors que chez l'homme les expositions peuvent être chroniques. Par ailleurs, les doses utilisées en expérimentation animale sont le plus souvent nettement supérieures aux expositions chez l'Homme.
- **Les connaissances disponibles sur les effets retardés ou chroniques sont en général issues des études épidémiologiques** et non des études expérimentales chez l'animal.

3.3 Nombre important de salariés potentiellement exposés

Il n'a pas été retrouvé d'informations spécifiques sur le nombre de salariés exposés au PE dans le cadre du travail en France. Mais ce nombre peut être attendu comme très élevé au regard de la variété des molécules potentiellement porteuse de propriété de PE et des secteurs concernés. Il est présenté à titre indicatif le nombre de salariés par métier ou secteur dans lesquels il est évoqué la présence de PEs.

Tableau 1. Effectif de salariés exposés dans des secteurs ou activités où il a été repéré l'usage de PEs potentiels (information indicative)*

Secteur/métier/activité	Effectifs	Source
Coiffure *(Parabènes, Phtalate, Alkylphénol, filtre UV…)*	108 485	Pole emploi 2010
Industrie du plastique *(Phtalate, Bisphénol, Alkylphénol, retardateur de flammes, organoétains …)*	159 577	INSEE 2005
Agricole *(Certains pesticides…)*	1 200 000	INCA 2009
Traitement & élimination des déchets dangereux *(Hg, Pb, Cd, plomb, RFB, PVC, PCB…)*	6 458	INSEE 2010
Recyclage et valorisation *(métaux lourds, RFB,…)*	33 100	FEDEREC 2011
Activité de soudage *(dioxines, métaux lourds…)*	594 800	SUMER 2003
Phtalates	33 100	SUMER 2003
Résines époxy (bisphénol A…)	149 600	SUMER 2003
Cadmium	27 700	SUMER 2003
Plomb	129 800	SUMER 2003

** Ces chiffres ne sont donnés qu'à titre indicatif.*

3.4 PEs peu instruits en milieu professionnel

Les PEs appartiennent à plusieurs familles chimiques : Bisphénol A, Phtalates, Alkylphénols, PCB, Dioxines, Polybromés, Perfluorés, Pesticides, Parabènes, métaux lourds, etc... On les localise pour beaucoup d'entre-eux de façon ubiquitaire et large dans des produits de consommation courante (produits d'entretien, emballages, cosmétiques, plastiques, jouets etc.). Ce qui explique que la plupart des études aient été réalisées en population générale afin de mesurer les effets de ces PE environnementaux.

Cependant, il est fait le constat qu'en milieu de travail, il y a relativement peu d'études spécifiques sur les conséquences d'une exposition aux PEs [Nikolova 2010]. Le panorama sur les PEs présenté ci-dessus l'atteste également. Pourtant, en milieu de travail, il est attendu que les expositions soient plus importantes, le plus souvent multiples et pouvant survenir plus tardivement dans la vie des sujets [Nikolova 2010].

Ainsi, la préoccupation des effets de PEs semble moins présente en milieu de travail. Il apparait donc nécessaire aussi d'instruire cette problématique dans le milieu de travail.

3.5 Alimenter l'Evaluation des Risques Sanitaires en milieu de travail

La recherche toxicologique permet l'identification des dangers et les mécanismes liés à la toxicité des substances étudiées. Mais la transposition de ces connaissances à l'Homme, notamment pour les PEs, est posée. Par exemple, il sera rappelé que si certaines substances sont considérées PE du fait de leur fixation sur des récepteurs nucléaires d'hormone (étude in vitro), cette capacité de liaison au récepteur se réalise avec des affinités en général beaucoup plus faibles que le ligand naturel. La pertinence du constat in vitro doit donc être confirmée in vivo et chez l'Homme**.** Cette confrontation apparait nécessaire d'autant plus que des questionnements existent sur les modalités d'action des PEs : effet à faible dose ; courbe non monotone ; fenêtre de sensibilité spécifique ; effet cocktail ; effet additif ...

Ces dernières informations sont nécessaires pour une évaluation du risque sanitaire (ERS) en milieu de travail. Une illustration concrète de cette démarche est la fixation des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLE) [Yamani 2010].

En France, la construction des VLEP est établie sur des bases scientifiques au sein de comités d'expert pilotés par L'ANSES [Yamani 2010]. Très brièvement, la démarche consiste à dresser en premier un profil toxicologique de la molécule. Il faudra **choisir un ou des effets critiques** parmi les effets nocifs repérés dans la littérature scientifique. Dans l'objectif de prévention, il est particulièrement utile de repérer le premier effet nocif précoce pour limiter l'apparition de conséquences plus graves pour la santé. Ce travail de sélection n'est possible que si les données de la littérature sont suffisantes avec un choix privilégié pour les études épidémiologiques chez les salariés, aux mécanismes d'action bien compris et une relation dose-réponse rapportée. A défaut, il sera utilisé les résultats d'études menées chez l'animal. Dans ce cas, il sera nécessaire d'extrapoler les données à l'Homme avec l'application de facteur de sécurité. Cette approche par défaut à partir de données animales pour fixer une VLEP humaine est toujours moins satisfaisante que l'application d'une VLEP issue d'une étude épidémiologique.

Ainsi, la construction d'une étude épidémiologique pour un PEs pourrait servir à cette ERS en milieu de travail.

3.6 Servir la prévention en entreprises

La confirmation / infirmation d'effets délétères pour la santé de certaines substances, à des niveaux plus bas que ceux repérés jusqu'ici par certaines études, est un enjeu important des recherches sur les PEs pour la prévention en entreprises. Ce constat pourrait pour certaines molécules remettre en cause les niveaux de sécurité d'exposition (VLEP) actuellement proposés.

En effet, une particularité de fonctionnement du système endocrinien est que celui-ci est fait pour répondre à de très faibles concentrations d'hormones de l'ordre du picogramme par millilitre. Les concentrations circulantes physiologiques d'estradiol, par exemple, sont comprises entre entre 10 et 900 pg/mL avec des concentrations biologiquement actives (fraction non liée aux protéines plasmatiques) 100 fois moins élevées. Les récepteurs spécifiques d'une hormone donnée possèdent une haute affinité pour leur ligand. Il existe une réponse maximale avant que tous les récepteurs soient occupés. Ainsi, de faibles concentrations peuvent entraîner une franche augmentation du nombre de récepteurs occupés puis, à partir d'une certaine concentration, une saturation de ces derniers. Des PEs partageraient avec les hormones ce mécanisme d'action médié par les récepteurs et leur cinétique de liaison aux récepteurs pouvant expliquer leurs effets à faibles doses [Schug 2011 ; Vandenberg 2012].

Ce constat entraînerait une remise en cause de certaines règles classiques de la toxicologie comme, par exemple, « la dose fait le poison » de Paracelse [Acad med 2011 ; Schug 2011 ; Parlement 2011]. La relation dose-réponse pourrait se présenter non monotone. C'est-à-dire que les effets à faibles doses ne peuvent pas être prédits par des effets à fortes doses. Le constat à forte dose ne peut pas être utilisé pour fixer une dose d'exposition « fiable » pour des plus faibles expositions (doses les plus courantes et fréquentes).

Par ailleurs, les doses d'exposition pourraient avoir un effet différent, selon les périodes d'exposition (prénatale, enfance-puberté, adulte). Egalement, des expositions pendant la période de développement fœtale pourraient avoir des effets différés à l'âge adulte comme la survenue de cancer du testicule ou du sein (spécificité d'action en fonction du stade de développement). Certaines substances affecteraient plus fortement ou spécifiquement la gonade fœtale que la gonade adulte ou inversement. De telles fenêtres d'action très spécifiques sont couramment décrites pour la gamétogenèse et la stéroïdogenèse fœtale.

Un certain nombre de pathologies liées à certains PEs pourrait s'avérer réversible s'il y a une levée du mécanisme en cause (hors problématique cancérologique) notamment pour les effets d'exposition à court terme.

La prévention viserait des salariés plus particulièrement sensibles au PE *(Problématique des fenêtres d'exposition)*:

- **les adolescents(es) et les apprentis(es) ;**
- **les femmes enceintes et allaitantes ;**
- **les jeunes hommes en âge de procréer ;**
- **les enfants à naître.**

Sur ces bases, l'exposition au PEs pourrait remettre en cause certaines connaissances actuelles et habitudes de prévention (« la dose fait le poison ») utilisées pour protéger les salariés. Les substances qui seraient repérées comme présentant des propriétés de PEs doivent bénéficier sans doute d'une attention toute particulière.

4. Repérage des PEs

4.1 Méthodologie

Pour répondre à l'objectif d'identification de PEs, il a été utilisé l'approche suivante.

Une liste de PEs suspectés ou avérés a été construite à partir des données de littérature. Une sélection des revues récentes sur le thème des PE a été effectuée à partir d'un ensemble de mots - clés (voir Tableau 2 ci-dessous). Puis, dans chaque revue, il a été extrait le nom ou la classe de substances signalées par les auteurs. Une description de l'ensemble des étapes du processus de fabrication de cette liste est présentée, afin d'assurer un repérage objectif des substances potentiellement considérées comme PE et une reproduction éventuelle de cette démarche par un observateur externe.

4.1.1 Recherche dans Pubmed (Mots-clés)

Il a été recherché dans Pubmed, les publications synthétiques, récentes (datant de moins de 5 ans) sur la question des perturbateurs endocriniens à l'aide d'une série de mots-clés et de filtres à la date du 20 août 2012.

Tableau 2. Mots clés utilisés pour la recherche dans la base Pubmed de revues sur les effets délétères des PEs (au 20 août 2012).

Thème	Mot-clés utilisés et filtres associés	Nombre d'articles affichés
Concept	« endocrine disruptors/toxicity*» [MeSH Terms]	1307
Concept	AND « endocrine disruptors » [ti]	98
Date	AND ("2006/08/20"[PDAT] : "2012/08/20"[PDAT])	83
Langue	AND (English[lang] OR French [lang]))	76
Type d'article	AND (systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Review[ptyp])	30
Espèce	"humans"[MeSH Terms]	28

Phrase complète d'interrogation de la base Pubmed *: endocrine disruptors/toxicity*[MeSH Terms] AND « endocrine disruptors » [ti] AND "2006/08/20"[PDAT] : "2012/08/20"[PDAT]) AND (English[lang] OR French [lang]) AND (systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Review[ptyp]) AND "humans"[MeSH Terms]*

4.1.2 Revues sélectionnées

Au total, 28 revues récentes (< 5 ans) sur le thème principal et central, des effets délétères des perturbateurs endocriniens chez l'Homme, écrites en anglais ou en français ont été repérées :

1- Newbold RR, Hanson RB, Jefferson WN, Bullock BC, Haseman J, McLachlan JA. Increased tumors but uncompromised fertility in the female descendants of mice exposed developmentally to diethylstilboestrol. Carcinogenesis 1998;19:1655-1663 ***(Review)***

2- Parent AS, Naveau E, Gerard A, Bourguignon JP, Westbrook GL. Early developmental actions of endocrine disruptors on the hypothalamus, hippocampus, and cerebral cortex. J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2011; 14(5-7):328-45. ***(Review)***

3- Robins JC, Marsit CJ, Padbury JF, Sharma SS. Endocrine disruptors, environmental oxygen, epigenetics and pregnancy. Front Biosci (Elite Ed). 2011 Jan 1; 3:690-700. ***(Review)***

4- Casals-Casas C, Desvergne B. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. Annu Rev Physiol. 2011; 73:135-62. ***(Review)***

5- Soto AM, Sonnenschein C. Environmental causes of cancer: endocrine disruptors as carcinogens. Nat Rev Endocrinol. 2010; 6(7):363-70. ***(Review)***

6- Diamanti-Kandarakis E, Palioura E, Kandarakis SA, Koutsilieris M. The impact of endocrine disruptors on endocrine targets. Horm Metab Res. 2010; 42(8):543-52. ***(Review)***

7- Gore AC. Neuroendocrine targets of endocrine disruptors. Hormones (Athens). 2010; 9(1):16-27. ***(Review)***

8- Hatch EE, Nelson JW, Stahlhut RW, Webster TF. Association of endocrine disruptors and obesity: perspectives from epidemiological studies. Int J Androl 2010; 33(2):324-32. ***(Review)***

9- Swedenborg E, Pongratz I, Gustafsson JA. Endocrine disruptors targeting ERbeta function. Int J Androl. 2010; 33(2):288-97. ***(Review)***

10- Jugan ML, Levi Y, Blondeau JP. Endocrine disruptors and thyroid hormone physiology. Biochem Pharmacol. 2010 1; 79(7):939-47. ***(Review)***

11- Iavicoli I, Fontana L, Bergamaschi A. The effects of metals as endocrine disruptors. J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2009; 12(3):206-23. ***(Review)***

12- Fénichel P, Brucker-Davis F. Perturbateurs endocriniens environnementaux et cancer du sein : de nouveaux facteurs de risque ? Gynécologie Obstétrique et fertilité 2008 ; 36 : 969-977. ***(Review)***

13- Prins GS. Endocrine disruptors and prostate cancer risk. Endocr Relat Cancer. 2008; 15(3):649-56. ***(Review)***

14- Wang MH, Baskin LS. Endocrine disruptors, genital development, and hypospadias. J Androl. 2008; 29(5):499-505. ***(Review)***

15- Taylor HS. Endocrine disruptors affect developmental programming of HOX gene expression. Fertil Steril 2008; 89(2 Suppl):e57-8. ***(Review)***

16- Schoeters G, Den Hond E, Dhooge W, van Larebeke N, Leijs M. Endocrine disruptors and abnormalities of pubertal development. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2008 Feb; 102(2):168-75. ***(Review)***

17- Sikka SC, Wang R. Endocrine disruptors and estrogenic effects on male reproductive axis. Asian J Androl. 2008; 10(1):134-45. ***(Review)***

18- Mauduit C, Florin A, Amara S, Bozec A, Siddeek B, Cunha S, Meunier L, Selva J, Albert M, Vialard F, Bailly M, Benahmed M. Long-term effects of environmental endocrine disruptors on male fertility. Gynecol Obstet Fertil. 2006; 34(10):978-84. ***(Review)***

19- Soto AM, Maffini MV, Sonnenschein C. Neoplasia as development gone awry: the role of endocrine disruptors. Int J Androl. 2008 Apr; 31(2):288-93. ***(Review)***

20- Karoutsou E, Polymeris A. Environmental endocrine disruptors and obesity. Endocr Regul. 2012; 46(1):37-46. ***(Review)***

21- Polyzos SA, Kountouras J, Deretzi G, Zavos C, Mantzoros CS. The emerging role of endocrine disruptors in pathogenesis of insulin resistance: a concept implicating nonalcoholic fatty liver disease. Curr Mol Med. 2012; 12(1):68-82. ***(Review)***

22- Masuo Y, Ishido M. Neurotoxicity of endocrine disruptors: possible involvement in brain development and neurodegeneration. J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2011; 14(5-7):346-69. ***(Review)***

23- El Majdoubi M. Stem cell-derived in vitro models for investigating the effects of endocrine disruptors on developing neurons and neuroendocrine cells. J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2011; 14(5-7):292-9. ***(Review)***

24- Latini G, Knipp G, Mantovani A, Marcovecchio ML, Chiarelli F, Söder O. Endocrine disruptors and human health. Mini Rev Med Chem. 2010; 10(9):846-55. ***(Review).***

25- Guerrero-Bosagna CM, Skinner MK. Epigenetic transgenerational effects of endocrine disruptors on male reproduction. Semin Reprod Med. 2009; 27(5):403-8. ***(Review)***

26- Cecconi S, Paro R, Rossi G, Macchiarelli G. The effects of the endocrine disruptors dithiocarbamates on the mammalian ovary with particular regard to mancozeb. Curr Pharm Des. 2007; 13(29):2989-3004. ***(Review)***

27- Wada K, Sakamoto H, Nishikawa K, Sakuma S, Nakajima A, Fujimoto Y, Kamisaki Y. Life style-related diseases of the digestive system: endocrine disruptors stimulate lipid accumulation in target cells related to metabolic syndrome. J Pharmacol Sci. 2007; 105(2):133-7. ***(Review)***

28- Mastorakos G, Karoutsou EI, Mizamtsidi M, Creatsas G. The menace of endocrine disruptors on thyroid hormone physiology and their impact on intrauterine development. Endocrine. 2007; 31(3):219-37. ***(Review)***

4.1.3 Substances ou classes de substances repérées

A partir de chaque revue lue, il a été extrait le nom ou la classe de substances cités par les auteurs et suspectés d'avoir des effets de PE, sans préjugés de la réelle implication en tant que PE à ce niveau de l'analyse. Le résultat de cette extraction est rapporté dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3. Liste des substances repérées comme potentiellement PE, dans les revues

Source	Classes de substances *(Substances)*
Newbold RR *et al*, 2008	**Médicament** *(DES)* ; **Phytoestrogène** *(soja ; génistéine ; daidzéin)*; **Plastifiant** *(***Phtalates,** *BPA)* ; **organoétain** *(TBT, TPT)* ; **Pesticides** *(organophosphates)* ; **Métaux lourds** ; **Solvants** ; **PCB** (*Polychloré biphényl);* **Polybromés** *(polybromobiphényl)*
Parent 2011 *et al*, 2011	**Médicament** *(Diesthylstilbestrol)* ; **Pesticide** *(dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), produit de dégradation du DDT : dichlorodiphényl ; dichloroéthylène)* ; **PCB** *(polychloré biphényl)*
Robins JC *et al*, 2011	**Plastifiant** *(BPA) ;* **Pesticides** ; **Polybromés** *(polybromobiphényl)* ; **PCBs** ; **Phtalates**
Casals-casas C *et al*, 2011	**Pesticides : Organochlorés** *(DDT, DDE),* **Hexachlorobenzène** (heptachlore époxyde, *Oxychlordane*, *ß-hexachlorocyclohexane)*; **Dioxines** *(PCDDs, PCFDs, PCBs) ;* **Organoétains** *(TBT, TPTO) ;* **Composés perfluorés** *(PFOA, PFOS) ;* **Polybromés** *(PBDE) ;* **Alkylphénols** *; **Plastifiant** (BPA) ;* **Phtalates** *(DEHP, MEHP)*
Soto AM *et al*, 2010	**Médicament** *(DES) ;* **Pesticides** *(toxaphène, DDT,* **Organochloré, hexachlorobenzene,** *chlordane) ;* **Plastifiant** *(BPA) ;* **Dioxines**
Diamanti-Kandarakis E et al, 2010	**Phytoestrogène** *(soja)* **; Plastifiant (Phtalate :***DEHP,diisobutyl phtalate)***,** *BPA***); Pesticides** *(DDT,DDE, vinclozin, procymidone,PCP)* **; solvants ; Métaux lourds** *(Cadmium, Arsenic,Lead, Molybdene)***; Médicament** *(DES) ;* **PCBs ; PBBs ; Dioxines** *(TCDD)* **; Organoétains** *(TBT, TPTO) ;* **Alkylphénols** *(nonylphenol);* **Polybromés**
Gore AC et al, 2010	**Phytoestrogénes** *(soja, coumestrol)* **; Pesticides** *(Vinclozolin, Chlordecone, DDT, DDE)* **; PCBs ; Dioxines** (*TCDD)* **; Plastifiant** *(Phtalates, BPA)* **; filtre ultra-violet** (4-methylbenzylidene camphor) ; **polybromés** (PBDE) ; **Médicament** *(DES)*
Hatch EE et al, 2010	**Médicament** *(DES) ;* **Plastifiant** *(BPA) ;* **Phtalates** *(DEP);***organoétains ; Polybromés** *(PBDE) ;* **perfluorés** *(PFOA, PFOS)* **; Pesticides** *(DDT, DDE)* **; PCBs**
Swedenborg et al, 2010	**Phytoestrogène** (*coumestans, flavonoïd)* ; **Dioxines** *(PCDDs,TCDD)* ; **Plastifiants** (*Bisphenol A et B)* ; **Pesticides** *(MTX ; chlordecone***) ; Alkylphenol** *(octylphenol, nonylphenol) ;* **Médicament** *(ethynyl estradiol) ;* **PCBs ; Polybromés** *(PBDEs)*
Jugan 2010 et al, 2010	**PCBs** *(PCB 118, 4-OH-2,20,3,40,5,50-HxCB ; 4-OH-3,30,40,5-TCB ; 4,40-diOH-3,30,5,50-TCB)* ; **Perchlorate ; Polybromés** *(PBDEs, BDE 28, BDE 47, BDE 90, BDE 153, BDE 183, TBBPA, TCBPA) ;* **phtalates** *(BBP, DBP ; DCHP ; DEHP, dioctylphalate, diisononyl phtalate) ; Bisphénol A ; pentabromophénol ; NH-3*
Iavicoli et al, 2009	**Pesticides** *(DDT, imidazoles, triazoles)* **; Dioxines ; Bisphénol A ; PCBs ; phtalates ; Filtres Ultraviolet ; Parabens ; Métaux lourds** *(Cadmium, Mercury, Arsenic, Lead,* Manganese, Zinc)
Fénichel P *et al*, 2008	**Pesticides** *(***organochlorés** *: op'DDT, op'DDE, métoxychlore, képone, dieldrin, atrazine, lindane, hexachlorobenzène) ;* **PhytoestrogèneS** *(soja ; froment, pois chiche, genestène, coumestrol) ;* **Mycoestrogènes** *(Zéaralénone) ; **Médicament** (Ethinyl estradiol, diéthylstilbestiol, tamoxifène, zéranol) ;* **PCBs** *(pyralène)* **; Phtalates ; BPA ; Solvants ; Dioxine** *(TCDD) ;* **Alkylphénols** *(octylphénol, nonylphénol)*
Prins GS et al, 2008	**Pesticides** *(chlorpyrifos, fonofos, phorate, vinclozoline, DDT, DDE)* ; **PCBs** ; **dioxines** (*dibenzofurans***) ; BPA** ; **Médicaments** *(DES)* **; PCBs ; Filtre ultraviolet** *(4-methylbenzylidene camphor, 3-benzylidene camphor)* **; Métaux lourds** *(Cadmium,arsenic)*
Wang MH et al, 2008	**Médicaments** *(DES)* ; **Pesticides** *(DDT, DDE, vinclozolin, procymidone)* ; **Dioxine** *(TCDD,* furans) ; **PCBs** ; **Phtalate** *(dibutyl phthalate, diethylhexyl phthalate)*
Taylor HS et al, 2008	**Médicament** *(DES)* **; BPA**
Schoeters et al, 2008	**Pesticides** *(p, p' DDE, DDT, Endosulfan, lindane)* **; PCBs** *(A1221, A1254)***; Polybromés** *(PBBs)* **; Dioxines** *(PCDF, TCDD) ;* **Métaux lourds** *(lead) ;* **Phtalate** *(diethylhexylphthalate, dibutyl phthalate, butyl benzyl phthlate)* ; **médicaments** *(DES, oestradiol, diethylstilbestrol) ;* **Akylphénols** *(octylphénol, nonylphénol) ;* **Phytoestrogène** *(coumestrol, genistein) ; **BPA***
Sikka et al, 2008	**PCBs ; Dioxines** *(TCDD);* **Pesticides** *(DDT, p,p'DDE, epichlorhydrin, ethylene dibromide, kepone,methoxychlor, chlordecone, methyl chloride, lindane, vinclozolin)* ; **Phytoestrogène ; Solvent; métaux lourds** *(lead, cadmium,bore, mercury)* **; médicaments** *(aminoglutethimide, cyanoketone, ketoconazole***) ; Alkylphenol** *(nonylphenols, octylphenols)*
Mauduit G et al, 2006	**Pesticides** *(Aldrin, dieldrin, chlordane, endrine, heptachlore, HCB, Mirex, toxaphène, chlordecone, methoxychlor, DDT, vinclozolin, linuron, procymidone, lindane, lprodione)* **; Dioxines ; Médicaments** *(Acétate de cytotérone, DES, ethinyl-estradiol, kétoconazole, spiranolactone,* Flutamide*)* **; Phyto-estrogènes** *(isoflavonoïdes (génistein, soja), lignanes (enterodiol, enterolactone) , coumestrol)* **; PCBs ; Phtalates** (DBP); **dioxines** (furanes) ; **alkylphenol** (nonylphenol)
Soto AM et al, 2008	**Médicaments** (*diethylstilbestrol) ;* **Bisphénol A**
Karoutsou E et al, 2012	**Pesticides** (organochloré, organophosphate, chlorophenoxy) ; **Médicaments** (*diethylstilbestrol) ;* **Bisphénol A** *;* **Phtalates** ; **dioxines ; PCBs ; Organotin** *(dibutyltin, tributyltin) ;* **Retardateur de flammes**

Source	Classes de substances *(Substances)*
	(PBDE) **; phyto-oestrogènes** *(genistein, daldzein, soybean) ;* **Dioxines** *(2,3,7,8,TCDD)*
Polyzos SA et al, 2012	**Solvents ; dioxins** *(TCDD)* **; Bisphenol A ; phthalates** *(DEHP, DiBP)* **; pesticides** *(methoxyclor, chlorpyrifos, DDT, vinclozolin)* **; pharmaceutical agents** *(DES);* **phytoestrogens** *(genistein, coumestrol) ;* ***PCBs***
Masuo Y et al, 2011	**BPA ; DES ; dioxins ; PCB ; pesticides** *(DDT, polychlorinated dibenzofurans***,** *kelthane, vinclozolin, DDE, methoxyclor, dieldrin, endosulfan, nitrofen)* **; phtalates** *(diethylhexylphthalate, dicyclohexylphtalate, bis(2-ethylhexyl)phtlate)* **; Polybromés** *(PBDE, tetrabromo-BPA, tetrachloro-BPA)* **; Bisphénol A ; phytoestrogen; organotin (***TBT);* **Alkylphenol** *(nonylphenol, p-octylphenol)*
El Majdoubi et al, 2011	**Flame retardants (***PBDE) ;* **pesticides** *(organochlorine, endosulfan;* **solvent** *(halogenated hydrocarbons)* **; PCB ; BPA ; nonylphenol ; phthlate** *(BBP, DBP, DEHP)*
Latini G et al, 2010	**PCBs ; PBDEs ; BPA ; alkylphenol ; phthalate** *(DEHP, DnBP,DiBP,DINP)* **; pesticides (***chlorpyrifos, vinclozalin, methoxyclor,DDT***) ; phytoestrogens** *(diadzein, genistein, quercetin, luteolin)* **; organotins ; methylmercury ; solvent** (betahexachlorocyclohexane) ; **dioxines** *(TCDD) ;* **pharmaceutical agents** *(DES)*
Guerrero CM et al, 2009	**pharmaceutical agents** *(DES) ;* **BPA ; phtalates ; pesticides** *(vinclozolin, methoxychlor, flutamide)* **; dioxines** *(TCDD)*
Cecconi S et al, 2007	**pharmaceutical agents** *(DES) ;* **phytooestrogens** *(soybeans) ;* **Pesticides** *(dichlorophenoxyacetic acid (2,4,-D) ; trichlorophenoxyacetic acid (2,4,5-T), alachlor, amitrole, atrazine, metribuzin, nitrofen, trifluralin, benzenehxachlorcyclohexane, methoxychlor, toxaphene, DDT, DDE, carbaryl, endosulfan, mirex, transnonachlor, chlordane, aldicarb, benomyl, mancozeb; zineb, meltriam, maneb, ziram, oxychlordane, dicofol, heptachlor, dieldrin, parathion, methomyl, lindane, kepone) ;* **dioxines ; PCBs ; PBBs ; PCP ; Tributyltin ; solvent** *(hexachlorobenzene, 1,2dibromo-3-chloropropane, styrene) ;* **alkylphenol***(penta- to nonyl-phenol) ;* **phthalates**
Mastorakos G et al, 2007	**Pesticides** *(DDT, DDE, dieldrin, carbendanzin, chlordane, mirex, maneb, thiram, ziram, lindane, dimethoate, malathion, methylparathion,nitrofenlofentezine, fenbuconazole, fipronil, mancozeb, acetoclor, thiazopyr, toxaphene, bromazil,ethiozin, ethofenprox, fipronil, thiazopyr, pronamide, pyrethrins, pentachlorophenol, nitrofen, hexachlorobenzene, cis-nanochlor, DDE);* **PCBs** *(PCB 153, PCB 77, PCB 95, PCB 126, aroclor 1254) ;* **PBBs ; Dioxin** (*TCDD) ;* **PCDFs** *;* **PCDDs** *;* **Polybromés** *(PBDEs, decaBDE, octaBDE) ;* **metals** *(lead, cadmium, aluminium) ;* **Phtalate** *(DIDP, BBP, DOP) ;* **Tributyltin ; solvent (carbon disulphide) ; phytoestrogène** *(flavonoids, isoflavones, soja, genistein, resveratrol, diadzein) ;* **phenol resorcinol ; vinyl acetate ; Bisphenol A**
Wada K et al, 2007	**Bisphenol A ; nonylphenol ; tributyltin**

PCDDs *: polychlorinated dibendioxins ;* ***PCDFs*** *: Polychlorinated dibenzofurans ;* ***PCBs :*** *polychlorinated biphenyls*

PFOA *: perfluorooctanoate ;* ***PFOS*** *: perfluorooctane sulfonate*

TBT *: Tributyltin ;* ***TPTO*** *: bis(triphenyltin) oxide ;* ***TPT*** *Triphenyltin*

PBDE *: polybrominated diphenyl ethers*

DEHP *: diethylhexylphtalate ;* ***MEHP*** *: mono(2-ethylhexyl)phthalate ;* ***BBP*** *: butylbenzylphalate ;* ***DBP*** *: dibutylphtalate ;* ***DIDP*** *: isodecyl phtalate ;* ***DOP*** *: di-octyl ohtalte*

BPA *: Bisphénol A*

DES *: diesthylstilbestrol*

DDT *: Dichlorodiphenyltrichloroethane ;* ***DDE*** *: Dichlorodiphenyldichloroethylene*

PCBs *: Polychlorinated biphenyls ;* ***PBBs*** *: polybrominated biphenyls*

PCP *: pentachlorophenol*

MTX *: methoxychlor*

BBP *: n-butyl- phthalate ;* ***DBP*** *: dibutylphtalate ;* ***DCHP*** *: dicyclohexylphtalate ;* ***DEHP*** *: di(2-ethylhexyl)phatlate*

TBBPA *: (3,30,5,50-tetrabromobisphenol-A);* ***TCBPA*** *: 3,30,5,50-tetrachlorobisphenol-A*

PCDF *: polychlorinated dibenzofuran*

HBCD *: 1,2,5,6,9,10 hexabromocyclodecane*

4.2 Liste de PEs potentiels retenus

A partir du tableau précédent, il a été établi une liste de substances ou classes de substances (termes en gras) suspectées d'être des PEs. Les noms des substances associées relevés dans les revues sont donnés ici à titre indicatifs. A noter, que les médicaments tels que le DES, éthinylestradiol, zéranol, tamoxifène, aminoglutethimide, cyanokétone, kétoconazole, spiranolactone, flutamide, acétate de cytotérone… n'ont pas été retenus dans la liste finale. Il a été considéré que l'étude sur des effets de type PE de substances considérées comme des médicaments ouvrait sur des préoccupations de santé publique et non de santé au travail. Egalement, les organoétains considérés comme faisant partie des pesticides n'ont pas fait l'objet d'un chapitre à part.

1. **ALKYLPHENOL : (**octylphénol, nonylphénol)
2. **BISPHENOL A**

3. **COMPOSES PERFLUORES** : PFOA, PFOS
4. **DIOXINES** : TCDD, PCDDs, PCFDs, PCBs, dibenzofuran, furanes
5. **FILTRES UV** (4-methylbenzylidene camphor, 3-benzylidene camphor…)
6. **METAUX LOURDS** (Cadmium, Mercure, Plomb, Arsenic, Manganése, Molybdène, zinc, bore, aluminium)
7. **MYCO-ESTROGENES** (zéaralénone)
8. **PARABENES**
9. **PCBs** (pyralène, PCB 118, 4-OH-2,20,3,40,5,50-HxCB ; 4-OH-3,30,40,5-TCB ; 4,40-diOH-3 ,30,5,50-TCB ; BDE 28, BDE 47, BDE 90, BDE 153, BDE 183, TBBPA, TCBPA, A1221, A1254).
10. **PESTICIDES** (organophosphates, DDT, DDT, DDE, Aldrin, endrine, HCB, Mirex, linuron, lprodione, Hexachlorobenzène (heptachlore époxyde, Oxychlordane, ßhexachlorocyclohexane), toxaphène, chlordane, vinclozoline, procymidone, PCP, chlordecone, MTX, imidazoles, triazoles, métoxychlore, képone, dieldrin, atrazine, lindane, chlorpyrifos, fonofos, phorate, endosulfan, methyl chloride, epichlorhydrin, ethylene dibromide), chlorophenoxy…
11. **PHTALATES** (BBP, DBP, DCHP, DEHP, MEHP, diisobutyl phtalate, DEP, dioctylphalate, diisononylphalate)
12. **PHYTOESTROGENES** (soja, génistéine, daidzéine, coumestrol, enterodiol, enterolactone)
13. **RETARDATEURS DE FLAMMES POLYBROMES** (polybromobiphényl, PBDE, PBBs)
14. **SOLVANTS**

4.3 Priorisation

Il peut être rappelé que le but de ce travail de réflexion sur les PEs est d'être un travail préparatoire à la rédaction d'un protocole d'étude qui servira de support à la réalisation d'une étude épidémiologique en milieu de travail. La première question qui se pose est de savoir quelle substance étudier.

Pour argumenter le choix de ou des substance(s) à étudier dans le cadre de cette étude épidémiologique en entreprise, il est proposé de classer les différentes substances en fonction des niveaux de réponse obtenus à un certain nombre de critères. Neuf critères ont été retenus et sont présentés ci-dessous. Pour chaque critère, il existe une cotation en 2 ou 3 modalités. A partir des cotations, un score final sera proposé et permettra un classement des différentes substances.

Critères 1 et 2

Pour décider de mener une étude épidémiologique sur la question des PEs, il est d'abord nécessaire qu'il y ait des arguments scientifiques expérimentaux suffisants (in vitro et/ou in vivo) sur les mécanismes pour classer cette substance en PEs.

Critère	Définition	Modalités *(cotation)*		
1.	Existe-t-il des études in vitro argumentant un effet de type PE ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*
2.	Existe-t-il des études in vivo argumentant un effet de type PE ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*

Critère 3

Le ou les mécanismes d'action en tant que PE sont suffisamment bien compris et univoques pour tester une ou des hypothèses de travail. Il est notamment utile de différencier (si possible), les effets de mécanismes indirects de perturbations hormonales (champ de la réflexion), des effets toxiques directs.

Critère	Définition	Modalités *(cotation)*		
3.	Globalement, mécanismes d'action suffisamment bien compris et univoques ; différentiation claire d'une toxicité directe ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*

Critère 4

Il est nécessaire que la substance soit associée à une problématique d'exposition dans le milieu de travail. Il s'agit ici d'exclure les expositions à des substances qui relèveraient d'une problématique majoritairement environnementale (eau de boisson, alimentation, pollution automobile …) non accessible à des mesures de prévention en entreprise.

Critère	Définition	Modalités (cotation)		
4.	Problématique d'exposition professionnelle ?	Oui (6)	Partiellement (3)	Non (0)

Critère 5

La décision de mener une étude doit se faire, s'il y a un manque d'études chez l'homme dans le domaine.

Critère	Définition	Modalités (cotation)		
5.	Existe-t-il déjà des études chez l'Homme ?	Non ou ti (4)	Insuffisant (2)	Oui (0)

ti : très insuffisant (1 à 2 études)

Critère 6

L'intérêt d'une étude repose sur le manque d'études en milieu professionnel adéquat.

Critère	Définition	Modalités (cotation)		
6.	Existe-t-il déjà des études épidémiologiques en milieu professionnel ?	Non ou ti (4)	Insuffisant (2)	Oui (0)

ti : très insuffisant (1 à 2 études)

Critère 7

Il est souhaitable de donner priorité à une étude pour une substance ou une classe de substances dont la question sur les effets est émergente et encore peu étudiée chez l'homme a fortiori en milieu de travail. Le critère utilisé sera l'année de publication de l'étude épidémiologique la plus ancienne : si après 2000, sera considéré comme récente cotation oui(4) ; si entre 1990 et 2000, cotation partiellement (2) ; si avant 1990 cotation non (0).

Critère	Définition	Modalités (cotation)		
7.	Substance ou classe de substances émergente ou relativement récente ?	Non (0)	Partiellement (2)	Oui (4)

Critère 8

Il est souhaitable d'orienter une étude qui demanderait des moyens importants plutôt vers une substance qui n'a pas encore fait l'objet de classement d'alerte en tant que reprotoxique ou sur la fertilité (classification européenne : http://esis.jrc.ec.europa.eu/). Ce classement provoque une attention particulière en termes de prévention en entreprise.

Critère	Définition	Modalités (cotation)	
8.	Existence d'un classement CE en tant que reprotoxique ou troubles de la fertilité ?	Non (4)	Oui (0)

Critère 9

Il est souhaitable d'orienter prioritairement une étude pour les substances ou classe de substances les plus utilisées en milieu de travail. La question du nombre de salariés exposés sera un critère de choix. Par défaut, si l'information n'est pas connue, cette question sera côtée moyen (3) :

- Important > 30 000 salariés
- Moyen entre 10 000 et 30 000 salariés
- Faible < 10 000 salariés

Critère	Définition	Modalités (cotation)		
9.	Effectif de salariés exposés?	Important (6)	Moyen (3)	Faible* (0)

*sans objet

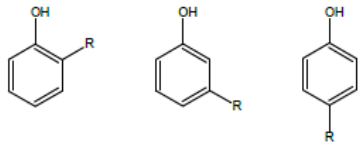
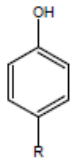
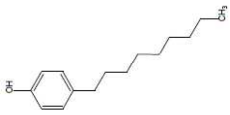
5. Examen des PEs potentiels

5.1 Alkylphénols

a. Généralités

Les alkylphénols (AP) sont une famille de composés organiques, non halogénés, obtenus par l'alkylation de phénols. La nomenclature des AP est assez complexe (voir Tableau ci-dessous) [INERIS 2009 ; Strub 2010]. Il est conseillé de connaître le n° CAS du « nonylphénol » étudié dans une étude pour bien interpréter les résultats.

Tableau 4. Information sur les dénominations et n°cas des alk ylphénols les plus courants *(Source Strub 2010)*

Substance	N°CAS	Commentaires	Formule générale
nonylphénol	25154-52-3	Le terme nonylphénol (sans les préfixes para ou 4) est un **mélange** où le groupe nonyl (9 atomes de carbones) **est à chaîne linéaire** et peut se situer en position 2, 3 ou 4. Contient le 4-n-nonylphénol.	
4-nonylphénol	84852-15-3	Les groupes nonyl se trouvent en position 4. D'où appellation p-nonylphénol. Les 4-nonylphénols se présentent sous forme de **mélange** avec **le groupement R ramifié** de différentes façons. Il n'y a pas de recouvrement entre CAS 25154-52-3 et CAS 84852-15-3.	
4-n-nonylphénol	104-40-5	Le groupe nonyl est en position 4 (ou parar) et n signifie que **le groupe nonyl est linéaire**	

Le **4-nonylphénol** et le **4-tert-**octylphénol sont les principaux AP produits et commercialisés sous forme de dérivés [INERIS 2005]. Le **4-nonylphénol** (mélange de nonylphénols à chaînes ramifiées substituées en position 4) sur le noyau, représente la grande majorité des nonylphénols (80 %) dans les mélanges techniques commerciaux [INERIS 2005]. Par ailleurs, la ramification de la chaîne nonyl le rendrait moins biodégradable que le nonylphénol (mélange de groupe nonyl linéaire, n°CAS 25154-52-3) [Strub 2010].

Le terme **octylphénol** désigne uniquement le 4-tert-octylphénol. Seul cet isomère intervient en usage industriel [INERIS 2005].

Compte tenu de la prédominance du 4-nonylphénol, il est proposé dans la suite de cet exposé de ne porter attention qu'à ce produit.

Il n'y a pas d'exemple de synthèse naturelle des APs [INERIS 2005]. Leur **présence dans l'environnement** est donc uniquement anthropique. Il est à noter qu'il n'existe pas de traitement approprié pour éliminer les APs dans les stations d'épuration avec en conséquence 65 % des APs entrant en station d'épuration rejetés dans l'environnement [INERIS 2005]. Ainsi, et du fait d'un large spectre d'utilisation, les APs sont ubiquitaires dans l'environnement, avec leur présence détectée dans l'air, l'eau, les sédiments et le sol [INERIS 2005]. Dans l'environnement, les APs sont des substances chimiques très lipophiles et persistantes s'accumulant préférentiellement au niveau des sédiments et du sol [INERIS 2005 ; Parlement 2011].

Le nonylphénol est surtout utilisé dans la production de surfactants non ioniques (NP-polyéthoxylates) contenus dans les produits de consommation courantes : produits ménagers ;

détergents, cosmétiques, spermicide, shampoing, hygiène corporelle, …) [ANSES 2010 ; Fénichel 2008 ; Parlement 2011]. Egalement, il y a une utilisation pour la production de résines ou de plastiques, dont des plastiques alimentaires [ANSES 2010]. On le retrouve, aussi dans certains pesticides autres produits agricoles, des produits de nettoyage industriels, dans la finition des textiles et du cuir et peintures [Parlement 2011]. Dans un rapport parlementaire, il est précisé que **77 000 tonnes sont utilisées en Europe de l'ouest** [Parlement 2011].

Ainsi, il existe une exposition en population à ce produit lors de l'utilisation de produits de consommation courante [ANSES 2010]. Les **voies d'exposition** peuvent être **respiratoires** par les produits ménagers, **cutanées** par les produits d'hygiène, ou **orales** lors de la consommation d'aliments ou d'eau, de boisson contenant du nonylphénol (migration de celui-ci des contenants en plastique). **Pour les nonylphénols, la voie d'exposition principale est la voie orale** [ANSES 2010].

Il existe peu de données sur le métabolisme des APs chez l'Homme [ANSES 2010 ; INRS 2006]. Chez l'animal, il existe une absorption digestive et une inhalation du nonylphénol importante et rapide. Seulement 10 % de la dose pénètre par la peau lors de tests in vivo. Il se distribue dans tout le corps et surtout le tissu adipeux [INRS 2006]. Il n'y a aucune preuve d'accumulation notamment dans le tissu adipeux [INRS 2006]. Le nonylphénol est principalement biotransformé par glucurono- et sulfo-conjugaison (les métabolites seraient les mêmes chez l'Homme). Les voies d'élimination sont les fèces et les urines [ANSES 2010]. Il est retrouvé inchangé dans la bile. La majorité des métabolites est excrétée en 12 à 24h [INRS 2006]. Chez l'Homme, la biodisponibilité par voie orale a été estimée à 20 % environ [ANSES 2010].

b. Paramètres hormonaux (reproduction)

Chez l'animal

Des rates ont été exposées oralement durant la gestation (15-19ème jour) à des mélanges d'isomères branchés du nonylphénol [Moon 2007]. Il a été observé une **baisse de la LH**, une **augmentation du nombre de récepteurs** de l'**œstrogène** (glandes mammaires, utérus), de **la prolactine** (glandes mammaires), de la **progestérone** (glandes mammaires). Une **baisse de la TSH** est signalée.

Exposées oralement à un mélange d'isomères linéaires du nonylphénol (CAS 25154-52-3), des rates F1 ont présenté une **diminution de LH sérique** et une ouverture vaginale précoce [Nagao 2001]. Egalement, une **augmentation des niveaux de testostérone** chez les mâles (F0) est rapportée pour les doses les plus faibles mais n'est pas observée aux doses supérieures. Une **augmentation du poids de la prostate** chez les mâles avant sevrage et une **diminution des niveaux de FSH** chez les mâles adultes sont observées dans la génération F1.

Dans une autre expérimentation chez le rat (in vivo et in vitro), des augmentations des niveaux **de testostérone plasmatique** pour des expositions à de basses concentrations de nonylphénol tandis qu'une réduction était observée pour des hautes concentrations. A l'inverse, pour des hautes doses, la LH plasmatique augmentait [Gong 2006].

D'autres études chez l'animal rapportent des modifications sur les niveaux de testostérone [Wu 2010 ; Ying 2006].

Chez l'Homme

Il n'a pas été repéré d'études épidémiologiques chez l'homme étudiant spécifiquement la question alkylphénol et perturbation hormonale.

Sans dosages hormonaux, il peut être signalé une étude taïwanaise réalisée auprès de 786 étudiants, qui rapporte une corrélation inverse entre des augmentations des niveaux urinaires de p-nonylphénol et l'âge des premières menstruations [Chen 2009]. Toutefois, le caractère transversal de l'étude, l'utilisation d'autoquestionnaires et d'un dosage urinaire unique pour évaluer l'exposition sont des limites de cette étude. Ces résultats demanderaient à être confirmés par d'autres études.

c. Paramètres spermatiques / fonction sexuelle

Chez l'animal

Des rats exposés au début de la gestation (1^{sem} - 10ème) par gavage à du **4-nonylphénol linéaire** ont montré une diminution du poids absolu des testicules et des épididymes, une diminution

du diamètre des tubes séminifères et de l'épaisseur de l'épithélium et diminution du compte spermatique [De Jager 1999 ; ANSES 2010].

Dans une étude chez des rats exposés à du **4-nonylphénol ramifié** (CAS 84852-15-3) sur 3 générations (semaine 7 pour F0 à semaine 8 pour F3), la fertilité et les accouplements étaient normaux [Chaplin 1999]. Toutefois, il était observé une **diminution de la densité spermatique** épididymaire et du nombre de spermatozoïdes chez les F2. Ici, les perturbations spermatiques n'avaient **pas de retentissement sur la fertilité**.

Chez l'humain

Il n'existe pas d'études épidémiologiques repérées chez l'Homme. A noter que l'Union européenne a classé le nonylphénol comme pouvant avoir un **risque possible d'altération de la fertilité** (R 62) [UE 2012].

d. Paramètres ovariens / fertilité

Dans une étude chez des rats exposés à du 4-nonylphénol ramifié (CAS 84852-15-3) sur 3 générations (semaine 7 pour F0 à semaine 8 pour F3), il a été observé un **allongement du cycle œstral** (chez les F1 et les F2), une **diminution du poids des ovaires** chez les F2 (sans lésion histologique) [Chaplin 1999].

Exposés oralement à un mélange d'isomères linéaires du nonylphénol (CAS 25154-52-3), des rates F0 et F1 ont présenté une **diminution significative du poids des ovaires** sans lésion histologique associée [Nagao 2001]. Dans la génération F2, le nombre de petits par portée et le nombre de sites d'implantation étaient significativement diminués.

Une exposition au nonylphénol par voie sous-cutanée chez des rates sur 3 jours consécutifs en postnatal rapporte sur des tests utérotrophiques, une augmentation du **poids de l'utérus** et des **cycles ovariens irréguliers** [Kim 2002].

e. Troubles du développement / malformation

L'ANSES 2010 rapporte dans son rapport sur le nonylphénol que chez les rats les effets reprotoxiques du nonylphénol ont été décrits sur plusieurs générations ou lors d'exposition in utero. Lors d'expositions pendant la gestation, il est signalé pour de faibles doses des perturbations du système reproductif des nouveau-nés, une précocité de l'ouverture vaginale, baisse du poids des ovaires, numération spermatique [ANSES 2010].

L'union européenne a classé le nonylphénol comme étant toxique pour la reproduction catégorie 3 et R63 (Risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant) [UE 2012].

Concernant les malformations uro-génitales, Giordano et al, 2010 rapporte dans une étude sur les perturbateurs endocriniens utilisant une matrice emplois-expositions, une liaison entre la survenue d'hypospadias et l'emploi des mères exposant aux alkylphénols et biphénols. La profession paternelle exposant à des alkylphénols était aussi à risque augmenté [Giordano 2010].

f. Cancers hormonaux dépendants

Chez l'animal

Dans une étude menée chez la souris, Acevedo *et al.* 2005 ont montré que le nonylphénol **augmentait significativement le taux de cancer mammaire** chez des animaux ayant reçu pendant plusieurs semaines du nonylphénol administré par voie orale [Acevedo 2005].

Des rates ont été exposées oralement durant la gestation (15-19ème jour) à des mélanges d'isomères branchés du nonylphénol [Moon 2007]. Il a été observé chez les femelles F1 en post-natal des **altérations du développement des glandes mammaires** : augmentation du taux de branchement des canaux primaires en canaux secondaires ; augmentation du nombre de bourgeons alvéolaires et une différenciation des bourgeons de l'extrémité terminale en bourgeons alvéolaires ; diminution des branchements primaires du canal collecteur de la glande mammaire ; retard dans la migration de l'épithélium mammaire vers le nœud lymphatique. Dans son analyse, l'ANSES 2010 précise **qu'il convient de noter que les effets sur la glande mammaire semblent être le marqueur le plus sensible puisqu'ils sont observés aux doses les plus faibles** [ANSES 2010].

Chez l'humain

Dans une étude cas-témoins américaine conduite pour décrire la relation entre des expositions professionnelles à des xénoestrogènes et la survenue de cancer du sein chez la femme, aucune différence significative avec les témoins était mise en évidence pour le nonylphénol [Aschengrau 1998].

Villeneuve S et al, 2010 rapporte dans une étude cas-témoins examinant la survenue de cancer du sein chez l'homme un lien entre l'exposition à des composés phénoliques [Villeneuve 2010].

Il n'a pas été retrouvé d'autres études chez l'homme sur la question alkylphénol et cancer hormono-dépendant (testicule et prostate).

g. Mécanismes d'action (reproduction)

Ce chapitre reprend les conclusions du rapport de l'ANSES 2010. Le nonylphénol présente une **activité hormonomimétique oestrogénique sur la base de réponse utérotrophique et une ouverture vaginale précoce** clairement mises en évidence lors d'études in vivo chez la rate immature ou ovariectomisée [ANSES 2010 ; Hossaini 2001 ; Laws 2000]. Egalement, les différentes études analysées mettent en évidence une activité oestrogénique lors d'exposition in utero et sur plusieurs générations. A noter que l'ANSES 2010 retient des effets oestrogéniques in vivo et in vitro pour les deux catégories de nonylphénol ramifié et linéaire [ANSES 2010].

Il est observé chez l'animal des effets sur les ovaires (diminution du poids des ovaires sans lésion histologique) et sur les spermatozoïdes des descendants (diminution de la densité spermatique épididymaire et du nombre de spermatides), une ouverture vaginale précoce, et des effets sur le développement des glandes mammaires (diminution des branchements primaires du canal collecteur et retard de migration de l'épithélium vers les nœuds lymphatiques au 22ème jour après la naissance) [ANSES 2010]. **Ces effets sont compatibles avec l'activité oestrogénique mise en évidence** [ANSES 2010].

Les études in vitro confirment cette activité, qui serait 10^3 à 10^6 fois inférieure à celle du 17-ß-oestradiol (**faiblement oestrogénique**) [ANSES 2010]. Les réponses oestrogéniques liées à l'exposition au nonylphénol ont été caractérisées sur des lignées de cellules placentaires BeWo [Bechi 2006] et des cellules du cancer du sein MCF-7 [Rajapakse 2004; Van den Belt 2004 ; Vivacqua 2003; Ren 1997].

En plus de son potentiel oestrogénique, le nonylphénol présenterait des **propriétés anti-androgéniques** en inhibant l'activité transcriptionnelle du récepteur à androgènes [Xu 2005]. Il peut aussi avoir un impact sur l'expression d'enzymes telles que les cytochromes CYP2C et CYP3A [Laurenzana 2002; Lee 1996], un phénomène pouvant perturber le métabolisme de la testostérone.

h. Commentaires

Au travers des données consultées, une activité de type perturbation endocrinienne pour le 4-nonylphénol est clairement argumentée (**critère 3=6**).

Des études chez l'animal rapportent un impact sur les niveaux de LH, de FSH et de testostérone (**critère 2=6**). Egalement des études in vitro sur différents modèles (lignées de cellules placentaires BeWo, MCF-7, activité transcriptionnelle) confirment des effets hormonaux (**critère 1=6**). Ainsi, ces études in vitro et in vivo permettent de caractériser un profil d'action sur le plan mécanistique des alkylphénols comme présentant une activité oestrogénique avant tout, et aussi anti-androgénique (**critère 3=6**). Toutefois, la «puissance » d'action de cet effet est plutôt faible.

Qu'en est-il chez l'homme ? Il est à noter qu'il n'existe quasiment pas d'études épidémiologiques dont la première a été repérée en 1998 (**critère 7=2, critère 5=2**). Une seule étude repérée en milieu de travail (**critère 6=4**). Au regard de ces informations, l**e besoin d'étude est important**.

L'attention sur les effets reproductifs (fertilité, effet sur la grossesse) est attirée par les résultats d'études chez l'animal. A noter, un classement par l'UE en R62 (risque possible d'effet d'altération de la fertilité) et R63 (risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant) du 4-nonylphénol (**critère 8=0**) [EU 2012]. Il serait utile de vérifier ces effets chez l'humain, notamment en milieu professionnel (**critère 4=6**) qui utiliserait ces produits (produits nettoyants, plasturgie, cosmétiques ? …). S'il s'avère que les alkylphénols étaient présents dans les produits cosmétiques, les métiers du secteur des cosmétiques-coiffures seraient à étudier, sachant que ces métiers sont exposés à d'autres PEs (phtalates, parabènes, filtres UV..). Ces secteurs sont

essentiellement féminins et embauchent des apprentis. Si l'exposition était avérée dans ce secteur, le nombre de salariés exposés seraient très important (**critère 9=6,** voir chapitre 6.3).

Dans les professions exposées à ces produits, rechercher des atteintes de la fertilité, des effets sur les paramètres spermatiques, sur les glandes mammaires (cancer du sein) ou la survenue de malformations de type uro-génitales notamment (hypospadias, cryptorchidie), seraient des pistes d'études intéressantes à développer.

Tableau 5. Score de priorisation pour le 4-nonylphénol

Critère	Définition	Modalités *(cotation)*			4-nonylphénol
1.	Existe-t-il des études in vitro argumentant un effet de type PE ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
2.	Existe-t-il des études in vivo argumentant un effet de type PE ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
3.	Globalement, mécanismes d'action suffisamment bien compris et univoques ; différentiation claire d'une toxicité directe ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
4.	Problématique d'exposition professionnelle?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
5.	Existe-t-il déjà des études chez l'Homme ?	Non ou ti *(4)*	Insuffisant *(2)*	Oui *(0)*	**2**
6.	Existe-t-il déjà des études épidémiologiques en milieu professionnel ?	Non ou ti *(4)*	Insuffisant *(2)*	Oui *(0)*	**4**
7.	Substance ou classe de substances émergente ou relativement récente ?	Non *(0)*	Partiellement *(2)*	Oui *(4)*	**2**
8.	Existence d'un classement CE en tant que reprotoxique ou troubles de la fertilité ?	Non *(4)*		Oui *(0)*	**0**
9.	Effectif de salariés exposés ?	Important *(6)*	Moyen *(3)*	*Faible** *(0)*	**6**
Score Total					**38**

**sans objet ; ti : très insuffisant (1 à 2 études)*

5.2 Bisphénol A (BPA)

a. Généralités

En **milieu professionnel**, le **BPA** est une substance utilisée depuis plusieurs décennies principalement en tant que monomère dans la **production des plastiques** [ANSES 2011 ; INSERM 2011]. Il entre dans la fabrication des **polycarbonates** (monomère**,** polymérisation). Ces derniers sont présents dans un très grand nombre d'objets courants (CD, lunettes, bouteilles plastiques, biberons). Le BPA est aussi un additif utilisé dans la fabrication des **résines époxy**. Les revêtements intérieurs des boîtes de conserve ou les amalgames dentaires (résines d'obturation) peuvent contenir ce type de résines. Le BPA est aussi un inhibiteur de polymérisation pour le **PVC**, un **anti-oxydant dans les plastifiants** et un agent actif dans les **papiers thermosensibles**. L'exposition à partir de la **manipulation de papiers thermosensibles** a été considérée jusqu'à présent comme négligeable pour le consommateur [EFSA 2004 ; NTP-CERHR 2008]. Toutefois, une étude publiée en 2010 montre que l'exposition des personnes en contact répété avec du papier d'imprimante thermique, comme les caissières de supermarché, pouvait dépasser 70 µg par jour [Biedermann 2010].

La production mondiale de BPA est supérieure à **3 millions de tonnes par année** *(source : Plastics Europe)*. Il n'est **pas produit en France** mais dans l'Union européenne (1,6 millions de tonnes par an). 2/3 de la production mondiale est destinée à la fabrication de polycarbonate et 1/3 de résines [ANSES 2011 ; INSERM 2011].

En population générale [ANSES 2011 ; INSERM 2011], le BPA est **significativement présent** dans l'environnement quotidien. Les mesures de concentration de BPA effectuées dans le sang, l'urine, le lait maternel et d'autres tissus humains confirment que les populations occidentales présentent, dans leur très large majorité, des niveaux détectables de BPA. Si le BPA est rapidement éliminé de l'organisme, celui-ci est repéré à des niveaux relativement constants dans les organismes du fait de **l'exposition environnementale régulière**. **La principale voie** d'exposition est l'**alimentation**. Le BPA est présent dans de nombreux emballages plastiques contenant les aliments. Les **monomères résiduels de BPA** présents dans ces contenants sont susceptibles de migrer dans les aliments. Ceci d'autant plus que le contenant est **chauffé** (ex. : biberons en polycarbonate), **réutilisé** [Brede 2003] ou en contact avec des solutions **alcalines** (variation de pH) [Biedermann 2009]. Ainsi, chez l'adulte, la consommation de **boissons** contenues dans des bouteilles en polycarbonates [Carwile 2009] ou en canettes [ANSES 2011], d'aliments en **conserve** [Mariscal-Arcas 2009 ; Lim 2009b ; ANSES 2011] ou de **denrées chauffées** au micro-onde dans leur emballage plastique [Lim 2009a] sont des sources d'exposition au BPA. **Egalement, les scellements dentaires à base d'amalgames** peuvent être composés de BPA et donc source d'exposition [Olea 1996 ; Joskow 2006].

Chez l'Homme, le BPA est totalement et rapidement absorbé par la voie **digestive** [ANSES 2011]. Faute de données, il est considéré qu'une absorption par voie **respiratoire** peut se produire [ANSES 2011] et il est attendu une forte absorption par la voie respiratoire [INRS 2010]. L'absorption **cutanée** est également possible de l'ordre de 10 % (débattue) [ANSES 2011]. Sa **distribution** dans l'organisme est **rapide** dans l'ensemble des tissus. Le BPA n'est **pas un composé persistant**. Le BPA **passe la barrière placentaire.** Le BPA subit une biotransformation où **la conjugaison est la principale voie de détoxication** (hépatique, surtout ; intestinale, un peu)**.** Le **BPA-glucuronide** est le métabolite majoritaire**.** Plusieurs autres métabolites ont été identifiés : **BPA-sulfate ;** BPA di-glucuronide ; des conjugués méthoxylés. La conjugaison et l'élimination sont rapides et quasi-totales. La demi-vie est de 4-6 heures [INSERM 2011].

b. Paramètres hormonaux *(reproduction)*

Chez l'animal

Des études animales rapportent des modifications de taux d'hormones reproductives. Après des expositions prénatales et postnatales au BPA, il est rapporté des **augmentations significatives de testostérone sans modification des taux d'estradiol, de FSH et de LH** [Watanabe 2003]. Chez le rat adulte, il est signalé des **réductions significatives de testostérone** plasmatique après exposition au BPA [Herath 2004]. En exposition prépubertaire de BPA, il est observé chez le rat des **diminutions des concentrations de testostérone sanguine mais pas d'œstradiol** [Della seta 2006]. Chez des souris, exposées au BPA, la **testostérone était augmentée dans le groupe le moins exposé** [Okada 2008].

Chez l'homme

Dans une petite **étude transversale japonaise** menée en entreprise, auprès de 84 salariés et autant de témoins, les effets de l'exposition au bisphenol A diglycidyl éther (BADGE) mélangé à des solvants organiques pour durcir des résines époxy, ont été étudiés [Hanaoka 2002]. Les niveaux médians de **LH et testostérone libre étaient similaires** chez les travailleurs exposés au BADGE et ceux qui ne l'étaient pas. La concentration de **FSH plasmatique tendait à diminuer** en fonction de la concentration urinaire de b (p=0,05, après ajustement sur l'âge et la consommation d'alcool), mais apparemment pas sur les concentrations des métabolites des solvants organiques.

Dans une autre **étude transversale (n=167) américaine** menée auprès de consultants pour infertilité utilisant des concentrations urinaires de BPA, il a été montré des modifications de certains paramètres hormonaux [Meeker 2010]. Il était observé une **augmentation de FSH plasmatique**, une **baisse de l'inhibine plasmatique**, baisse de l'activité du **ratio œstradiol/testostérone**, augmentation du **ratio FSH/inhibine B**, et une tendance à l'augmentation du taux de LH. Il n'était pas signalé d'association avec les hormones thyroïdiennes (TSH, T3, T4).

Une autre **étude transversale américaine** a été menée entre 1999 et 2005 auprès de 317 hommes américains consultant pour infertilité. Elle ne concernait que des hommes dont la partenaire était enceinte lors du recrutement et donc fertile [Mendiola 2010]. Les niveaux de BPA étaient mesurés à partir de concentrations urinaires. Les concentrations sériques de **SHBG** étaient positivement associées au BPA. Des associations statistiquement non significatives au seuil retenu par les auteurs étaient observées entre le **BPA et le ratio testostérone libre/LH** (corrélation

négative) et entre le **BPA et la concentration sérique de LH** (corrélation positive). Le taux estimé de testostérone libre n'était pas associé au BPA, pas plus que la concentration d'inhibine B ou de FSH.

Galloway et al 2010 rapporte dans une étude transversale italienne en population générale auprès de 715 sujets masculins, une corrélation entre les plus hauts niveaux de **BPA urinaires et les plus hauts niveaux de testostérone** dans des modèles ajustés sur l'âge, le tabagisme, l'obésité et la créatinémie [Galloway 2010].

Les études épidémiologiques portant sur les effets du BPA sur la fonction de reproduction sont peu nombreuses. **Elles ont été réalisées à partir d'effectifs modestes et sont insuffisantes pour confirmer la plausibilité chez l'homme des effets observés dans l'expérimentation animale** [INSERM 2011].

Chez la femme

Dans une étude de cas japonaise, auprès de 47 femmes présentant des pathologies liées à un dysfonctionnement ovarien et 26 femmes sans une pathologie ovarienne, le taux sérique de BPA a été dosé et corrélé à des dosages hormonaux [Takeuchi 2004]. Les dosages hormonaux de LH, FSH, E2, testostérone libre et total, androsténédione, déhydroépiandrostérone, prolactine et insuline ont été pratiqués. Il ressort des **associations entre le taux sérique de BPA de l'ensemble de la population et la testostérone totale, la testostérone libre, l'androstènedione et la déhydroépiandrostérone**. Ces résultats argumentent pour une relation entre niveau de BPA sanguin et des concentrations d'androgènes. Cette étude présente cependant de nombreuses insuffisances méthodologiques qui ne permettent pas de tirer des conclusions fiables [ANSES 2011].

Deux études ont examiné le lien entre BPA et l'avancement de l'âge de la puberté mais elles sont de qualité limitée et non convergentes [Wolff 2008b ; Wolff 2010 ; ANSES 2011].

c. Paramètres spermatiques/fertilité/fonction sexuelle

Chez l'homme

Dans une **étude transversale américaine** réalisée auprès de 190 hommes consultant pour infertilité et non exposés professionnellement, il est signalé des **baisses de concentrations spermatiques, de la mobilité spermatique, et de la proportion de spermatozoïdes** normaux [Meeker 2010b]. Une **fragmentation de l'ADN** du noyau des spermatozoïdes (sur test de la comète chez 132 hommes) est aussi mise en évidence. **La principale limitation** de cette étude est liée à son caractère transversal qui, dans la mesure où la durée de vie dans l'organisme humain du BPA est faible, empêche d'estimer l'exposition dans les mois ou les années précédant la mesure des caractéristiques spermatiques [INSERM 2011].

Des **altérations de paramètres spermatiques** (concentration, numération, vitalité, mobilité) sont également retrouvées dans une **étude transversale chinoise** auprès d'une population de 218 hommes, dont 130 étaient exposés professionnellement au BPA [Li 2010c].

A l'inverse, dans une autre **étude transversale américaine** sur le BPA menée auprès de consultant pour infertilité mais dont la compagne était enceinte au moment de l'étude, n'a **pas mis en évidence d'altération des paramètres spermatiques** [Mendiola 2010]. Toutefois, pour l'INSERM 2011, la population de cette étude était très sélectionnée (tous les hommes étaient fertiles) avec comme conséquence de limiter la variabilité des caractéristiques spermatiques dans la population, et donc diminuer la puissance statistique de l'étude, par rapport à une étude incluant hommes fertiles et moins fertiles.

Une **étude transversale chinoise** portant sur la **fonction sexuelle après exposition au BPA** a été réalisée dans une usine produisant du BPA et trois usines en utilisant (usines dites exposées) [Li 2010a]. 164 salariés hommes exposés ont participé à l'enquête et 386 témoins non exposés issus d'une autre usine. La dose médiane de BPA urinaire des salariés exposés était de 58 µg/g créatinine (n=123). Le repérage des troubles de la fonction sexuelle a été réalisé à partir d'un questionnaire rempli lors d'un entretien en face-à-face standardisé. **15,5 %** (travailleurs) *vs* **4,4 %** (témoins) signalait des difficultés à obtenir une érection. Egalement, il existait des augmentations franches significatives pour les autres caractéristiques de la vie sexuelle. Les résultats étaient aussi confirmés dans une relation dose-réponse croissante. Mais un certain nombre de biais pourrait expliquer ces résultats (déclaratif ; entretien non à l'aveugle du statut d'exposé ; choix des valeurs seuil non explicitées [INSERM 2011]).

Dans une autre publication mais utilisant les données de l'étude précédente, une **analyse complémentaire** restreinte à 253 sujets ne travaillant pas à un poste exposé au BPA (dose médiane de BPA était de 1,2 µg/g créatinine) des **résultats similaires étaient rapportés**. Toutefois, la fiabilité de ces résultats était beaucoup plus faible (sensibilité à des outliers, effectif plus réduit) [Li 2010b]. A noter qu'ici, les résultats sont retrouvés pour des niveaux faibles d'exposition au BPA (niveau retrouvé en population générale) et s'affranchissant du risque de biais lié à la connaissance par l'enquêteur du statut des travailleurs vis-à-vis de l'exposition [INSERM 2011].

Au total, p**lusieurs études épidémiologiques** ont étudié la question du lien entre BPA et les perturbations de paramètres spermatiques. Elles **évoquent des liens entre exposition au BPA et la survenue de troubles spermatiques**. La cohérence des résultats de deux études pour de faibles doses et le signalement de dysfonctionnement sexuel interpellent et poussent à mener d'autres études épidémiologiques sur cette question [INSERM 2011].

Chez l'animal

Une **synthèse publiée en 2003** d'études chez l'animal (Endocrine/estrogen letter 2003), rapporte des résultats pour des concentrations faibles en BPA (dés 20 ppb/jour pour le rat et 2 ppb/j pour la souris) [Endocrine/estrogen letter 2003 ; INERIS 2010]**. Des effets sur la fertilité et la reproduction ont été mis en évidence chez le rat et la souris**. Des rats mâles ont été exposés entre 2 à 200 000 ppb par voie orale et ce, après la puberté. Dés 20 ppb, il est signalé une diminution du poids des testicules, et de la production de spermatozoïdes. Mais ces résultats n'ont pu être répliqués [Sakaue 2001]. Deux études chez la souris rapportent un impact sur la production de spermatozoïdes, les organes reproducteurs et la spermatogénèse [Kawai 2003 ; Nagel 1997 ; Vom saal 1998].

En **2008, le National Toxicology Program (NTP, 2008**) publiait une monographie sur le BPA [NTP-CERHR 2008]. Concernant les études sur la qualité spermatique chez l'animal, il est précisé qu'actuellement il y a une insuffisance de preuve pour conclure que l'exposition au BPA durant le développement où la vie adulte provoque une altération des paramètres spermatiques. Il y a de nombreuses études sur ce sujet mais les résultats se présentent contradictoires.

L'INERIS 2010 précise qu'une certaine divergence de résultats parmi les études animales provoque une difficulté d'interprétation globale des effets du BPA [INERIS 2010]. Ceci pourrait s'expliquer par des différences de protocole (fenêtre d'exposition, mode d'administration, co-expositions, souches testées plus ou moins sensibles). Mais INERIS 2010 précise que **de nouvelles études disponibles bien que non totalement convergentes mettent en évidence des effets pour de faibles doses confirmant l'impact potentiel du BPA sur la reproduction / fertilité chez les rongeurs** [INERIS 2010].

En 2011, dans son expertise collective, **l'INSERM 2011** fait le point sur les conséquences sur les paramètres spermatiques chez l'animal pour le BPA [INSERM 2011]. Pour les mâles, seules les études réalisées avec des faibles doses (< 5000 µg/kg/j) ont été prises en compte afin de pouvoir les comparer à l'exposition humaine. Chez les mâles, alors que des effets nuls ou limités sont observés sur la plupart des paramètres morphométriques pris en compte dans les études de reprotoxicité, **plusieurs études montrent des effets significatifs du BPA à faibles doses sur les niveaux hormonaux ou la qualité du sperme de la génération F1, voire sur la fertilité des générations suivantes.** Cependant, l'INSERM 2011 tempère la portée de ces résultats en précisant que la pertinence de ces travaux pour prédire le danger pour l'homme chez lequel l'exposition est continue, reste relative. Il faut aussi s'interroger sur la pertinence du modèle rongeur pour l'extrapolation à l'homme de tels effets. Il conviendrait donc de pouvoir disposer d'études réalisées chez d'autres espèces animales plus proches de l'Homme.

En 2011, L'ANSES 2011 précise dans son rapport sur le BPA **que chez l'animal, les effets sur la production spermatique (diminution du nombre de spermatozoïdes) dus à une exposition de 5 semaines à l'âge adulte au BPA sont avérés** [ANSES 2011]. Chez l'animal, les effets sur le système reproducteur mâle dus à une exposition pendant les périodes d'exposition prénatale, néonatale et post-natale (lactation) sont controversés. Chez l'animal, les effets sur le système reproducteur mâle (diminution des concentrations plasmatiques de testostérone, modification de l'activité sexuelle) dus à une exposition pendant la période pubertaire, sont suspectés.

Au total, il ressort en conclusion de ce chapitre, que l'impact sur les paramètres spermatiques pour des doses faibles chez l'animal n'est pas à exclure et est avéré pour des expositions au BPA d'animaux adultes. Si on confronte ce bilan aux données épidémiologiques (voir plus haut, évoquant des liens entre BPA et paramètres spermatiques), il ressort un besoin d'études épidémiologiques chez l'homme pour éluder cette possibilité

d'impact sur la fertilité d'expositions à faibles doses au BPA. A noter que le BPA est classé R62 par la communauté européenne (risque possible d'altération de la fertilité).

d. Paramètres ovariens / fertilité

Chez la femme

Deux études de cas (une italienne et une japonaise) évoquent un lien entre **BPA et endométriose** [Cobellis 2009 ; Itoh 2007] présentes dans la littérature. Toutefois, il s'agit d'études de cas rétrospectives réalisées en milieu médical très limités méthodologiquement ne permettant pas de conclure [INSERM 2011 ; ANSES 2011]. Une autre étude sur le lien entre BPA **et hyperplasie de l'endomètre** présente trop de faiblesses méthodologiques pour être retenue comme informative [Hiroi 2004 ; ANSES 2011]. Deux études rapportent une corrélation entre concentration de BPA et femmes souffrant de syndrome des ovaires polykystiques [Takeuki 2004 ; Kandari 2011]. Ici aussi, les faiblesses méthodologiques des études altèrent la portée des résultats [ANSES 2011].

Dans une étude prospective japonaise, chez 45 femmes ayant présenté des antécédents d'au moins 3 **fausses couches** au départ, comparativement à 32 témoins, Il a été observé des taux de BPA plus élevés [Sugiura-Ogasawara 2005]. Cette petite étude présentait des faiblesses méthodologiques rendant très difficile l'interprétation des données [INSERM 2011 ; ANSES 2011].

L'effet du BPA sur la maturation ovocytaire chez la femme a été étudié chez des femmes impliquées dans le parcours d'une procréation médicalement assistée. Celui-ci est suspecté sur la base d'une étude de bonne qualité [Mok-Lin 2010 ; ANSES 2011] et dans une autre présentant des limites méthodologiques non majeures [Fujimoto 2011 ; ANSES 2011].

L'ANSES 2011 conclut que les données humaines relatives aux effets du BPA sur l'endomètre (endomètre, hyperplasie), les ovaires polykystiques et l'issue de la grossesse (fausse-couches et prématurité) ne permettent pas de conclure chez la femme [ANSES 2011**]. Les données humaines sont donc à considérer avec la plus grande circonspection et ne sont en rien conclusives d'un effet du BPA sur les paramètres étudiés [**ANSES 2011**].**

Chez l'animal

L'ANSES a fait le point en 2011 sur cette question sur les nombreuses études animales existantes et propose les conclusions suivantes.

« Chez l'animal, sur la base de la convergence de résultats de différentes études réalisées dans différentes conditions et sur différents modèles, **les effets suivants peuvent être considérés comme « avérés chez l'animal** » dans des protocoles d'exposition au cours du développement (exposition pré et post-natale) :

- **augmentation de la survenue de kystes ovariens** ;
- **modifications hyperplasiques de l'endomètre** …

… Les effets potentiels d'une exposition chez l'adulte sont observés pour des doses bien supérieures au NOAEL retenue par l'EFSA (par exemple, nombre de sites d'implantation, remaniement histologique de la paroi utérine, morphologie du tractus génital,…).

L'INSERM 2011 précise également dans son rapport 2011 chez l'animal, que « de faibles doses de BPA » pendant des épisodes critiques de développement ont des effets sur **l'avancement de l'âge de la puberté**, entrainent des **modifications du cycle estrien**, du comportement maternel et sexuel et des **effets bénins, pré-malins et néoplasiques sur le tractus génital de la femelle** (altération histologique de l'utérus et du vagin, hyperplasie kystique endométriale, kystes ovariens) [INSERM 2011].

e. Troubles du développement / malformation

Dans un rapport INERIS 2010 sur le BPA, il est précisé qu'aucun effet sur le développement n'a été observé dans les études standards de développement réalisées [INERIS 2010]. Dans la fiche toxicologique FT 279 sur le BPA, l'INRS précise que le BPA à des doses non toxiques pour les mères, n'a pas d'effet sur le développement du rat et de la souris [INRS 2010]. Toutefois, il sera précisé que chez des souris mâles exposées à du BPA in utero durant la gestation (16-18 jours), il avait été observé une augmentation de la distance ano-rectale, de la taille prostatique, et une décroissance du poids de l'épididyme [Gupta 2000].

A noter qu'il n'existe pas de classement de dangerosité de UE concernant des effets néfastes sur l'évolution d'une grossesse. De manière étonnante, il n'existe qu'une petite étude (n=60) ayant étudié les effets du BPA sur l'évolution d'une grossesse. Celle-ci relayait des concentrations urinaires totales en BPA plus élevées et des **accouchements avant 37 semaines** de grossesse dans une population mexicaine [Cantonwine 2010]. Cette petite étude présentait de nombreuses faiblesses méthodologiques rendant très difficile l'interprétation des données [INSERM 2011 ; ANSES 2011].

f. Cancers hormonaux dépendants

Cancer du sein

Chez la femme

La question d'un lien entre cancer du sein et BPA a été examinée dans une étude cas-témoins menée en Corée du sud dans un hôpital universitaire (seule étude épidémiologique localisée sur ce sujet). 70 femmes ayant un cancer du sein diagnostiqué (entre 1994 et 1997) appariées sur l'âge à 82 femmes témoins [Yang 2009]. L'exposition au BPA a été évaluée par un prélèvement sanguin unique après le diagnostic de cancer. Le BPA n'était détectable dans le sang que pour 51 % des sujets. **Il n'y avait pas de différence nette dans le taux de BPA entre les cas et les témoins.** Cette étude présentait des limites très importantes : évaluation de l'exposition sur un seul prélèvement ; après le diagnostic ; dans une fenêtre d'exposition sans doute peu pertinente ; effectif modeste ; beaucoup de valeurs non détectables. Au total, du fait de ces faiblesses méthodologiques très importantes, cette étude ne permet pas de conclure [INSERM 2011 ; ANSES 2011].

Chez l'animal

L'ANSES 2011 fait le point chez l'animal sur BPA et **cancer du sein** et tire les conclusions suivantes [ANSES 2011] :

- L'accélération de la maturation architecturale de la glande mammaire à l'âge adulte en lien avec une exposition pré ou périnatale au BPA est un effet avéré.
- Le développement de lésions hyperplasiques intracanalaires en lien avec une exposition pré ou périnatale au BPA est un effet avéré.
- Le développement de lésions de type néoplasique (CIS ; carcinomes intracanalaires) après une exposition périnatale au BPA est un effet suspecté.
- L'augmentation de la susceptibilité des glandes mammaires à développer ultérieurement des tumeurs mammaires (lors de co-expositions avec un agent cancérogène) en lien avec une exposition pré ou périnatale au BPA est un effet suspecté.

L'académie de médecine dans son rapport en 2011 apporte les commentaires suivants. Un examen de la littérature internationale sur les 15 dernières années permet de conclure que le BPA à faibles doses est un **facteur qui augmente le risque de cancers mammaires** et de **cancers de la prostate** [Acad Med 2011]. L'effet in vivo est très retardé après exposition au BPA en période pré ou périnatale, il serait obtenu pour de faibles doses qui dépassent les doses admises par les autorités sanitaires. La relation dose-effet serait non monotone en U : les effets à faibles doses seraient supérieurs à ceux observés à fortes doses. Les effets obtenus à faibles doses ne peuvent être extrapolés de ceux obtenus à fortes doses. Par ailleurs, il est probable que compte tenu de la faible affinité du BPA pour les ER, il existe d'autres récepteurs impliqués dans la survenue des faibles doses.

Au total, le BPA est reconnu avant tout comme ayant une faible activité estrogénique. A partir de là, son implication dans la survenue de cancer du sein peut être suggérée. Les résultats des études chez l'animal viennent argumenter solidement cette hypothèse. Par contre, aucune étude épidémiologique valable chez la femme n'existe pour l'appuyer. **Par conséquent, cancer du sein et BPA peuvent s'avérer une piste d'étude intéressante.** Toutefois, les difficultés d'une telle étude serait de pouvoir étudier les liaisons entre l'exposition au BPA dans les fenêtres adéquates (prénatal, périnatale, puberté), de tenir compte de l'effet différé (30 ans) et des coexpositions. « La confirmation ou l'infirmation de la plausibilité de retrouver chez l'Humain certains des effets mis en évidence dans l'expérimentation animale à la suite d'expositions durant la phase du développement impliquerait la réalisation d'études avec un suivi régulier des expositions chez la femme enceinte puis un suivi sanitaire de sa descendance, longues et lourdes méthodologiquement, auprès de populations de taille importante » [INSERM 2011].

Cancer de la prostate

En 2011, l'ANSES n'avait pas identifié d'étude épidémiologique chez l'homme sur BPA et cancer de la prostate. Chez l'animal, les experts de l'ANSES considèrent que les effets sur la prostate chez l'animal sont controversés. Dans son rapport en 2011, l'académie de médecine précise que comme pour la glande mammaire, une exposition précoce chez le nouveau né à de faibles doses de BPA facilite chez le rat adulte l'apparition de cancers in situ qui pourraient éventuellement évoluer vers des cancers invasifs [Acad Med 2011].

Cancer du testicule

Il n'a pas été trouvé d'études spécifiques chez l'homme en rapport avec la question d'une exposition au BPA et survenue de cancer du testicule. Toutefois, il est rapporté une étude in vitro qui démontre que le BPA stimule à faibles doses la prolifération de cellules tumorales séminomateuses selon une action similaire à celle des œstrogènes sur des récepteurs membranaires liés à une protéine G [Mester 2010 ; Acad Med 2011 ; Bouskine 2009]. Comme il est retrouvé après exposition au BPA, un impact sur la distance ano-rectale [Gupta 2000] chez l'animal et les paramètres spermatiques chez l'animal et chez l'homme, l'hypothèse de survenue de cancer testiculaire pourrait être étudiée (syndrome de dysgénésie).

g. Mécanismes d'action

Le BPA présente une faible activité estrogénique [INSERM 2011 ; ANSES 2011 ; INRS 2010]. Il peut se lier aux RN des oestrogènes α et ß et aux récepteurs membranaires des estrogènes [Schug 2011 ; Watson 2007 ; Thomas 2006]. L'ensemble des mécanismes n'est pas encore connu [ANSES 2011]. Si le BPA exerce une faible activité oestrogénique, les métabolites conjugués ne sont pas actifs sur les récepteurs aux oestrogènes in vitro [INSERM 2011 ; INRS 2010].

Toutefois, il est rapporté que cette affinité au récepteur estrogène est 10 000 fois moins importantes [INSERM 2011]. **Cette propriété a été bien démontrée in vitro** [Krishnan 1993 ; INSERM 2011]. L'INSERM 2011 rapporte que pour les Bisphénols, des études ont conduits à bien définir les relations entre les caractéristiques structurales et l'activité biologique (in vitro) [INSERM 2011]. **Cependant, la faible affinité du BPA pour ERα et ERß ne permettrait pas d'expliquer les effets observés à faible dose à la fois in vitro et in vivo** [INSERM 2011 ; ANSES 2011]. Certaines études ont montré des réponses au BPA qui suivent des courbes non monotones et qui ne peuvent être expliquées par une action sur un seul type de récepteur. Il est suggéré que le BPA aurait des affinités avec d'autres récepteurs expliquant des effets particuliers selon les doses et des effets à faibles doses [INSERM 2011]. Ainsi, les mécanismes impliqués sont probablement plus nombreux et complexes qu'attendus [INERIS 2010 ; Monje 2009 ; Bondesson 2009].

Ainsi, l'implication de récepteurs des oestrogènes membranaires est évoquée avec comme conséquence d'avoir des effets très rapides non génomiques (quelques minutes) [INSERM 2011]. Egalement, des effets non génomiques sur des récepteurs transmembranaires couplés aux protéines G (GRP30), expliqueraient la survenue d'effet pour de faibles doses. Le BPA pourrait exercer des effets différents en fonction de sa concentration (relation dose réponse non monotone). Il est donné l'exemple, que le BPA à faibles concentrations (< au nM) activerait la prolifération de cellules testiculaires JKT-1 à travers GPR30. En revanche, à fortes concentrations (>1 nM), le BPA se lie au ERß qui ayant une action antiproliférative bloquerait les effets activateurs de GPR30 sur la croissance cellulaire [INSERM 2011 ; Bouskine 2008 ; Bouskine 2009]. Il faut préciser que l'implication de de GPR30 reste à discuter. Les mécanismes des faibles doses sont encore à préciser.

D'autres hypothèses pouvant expliquer les effets faibles doses ainsi que les effets non monotones du BPA sont une liaison à d'autres types de récepteurs nucléaires. Le BPA serait un antagoniste des AR et ceci à faible dose, un ligand des récepteurs à l'estrogène gamma (ERRγ) ou des récepteurs PPARγ [INSERM 2011]. Des études ont aussi montré que BPA se liaient aux récepteurs ubiquitaires AhR [Pocar 2005]. Il est précisé que si les affinités de liaison ne sont pas très fortes, des synergies d'action entre récepteurs nucléaires (récepteurs ERα, ERß et AR) pourraient expliquer des effets à faibles doses [INSERM 2011].

Une étude a montré que le BPA se liait aux récepteurs TR avec une plus basse affinité que le récepteur estrogénique [Moriyama 2002]. Cependant, d'autres sources précisent que le BPA agirait comme un antagoniste indirect de l'hormone thyroïdienne et que ces effets sur l'hormone thyroïdienne in vivo seraient probablement dépendants de la composition et l'abondance relative des cofacteurs disponibles dans la cellule [Gauger 2004].

h. Commentaires

Concernant le BPA, un impact sur les niveaux de testostérone et les paramètres spermatiques, est rapporté dans certaines études chez l'animal (**critére 2=6**). A noter qu'il est « étiqueté » R62 (effet possible sur la fertilité) par l'union européenne (**critère 8=0**). In vitro, les données permettent de classer le BPA comme PE de faible activité estrogénique (**critère 1=6**). Toutefois, il est clairement mentionné que la faible affinité du BPA pour ERα ou ERβ ne permettait pas d'expliquer les effets à faible dose in vivo. Si le BPA présente clairement des propriétés de PE, il semble que les mécanismes impliqués sont plus nombreux et complexes qu'attendus et sont donc encore à expliciter (**critère 3=3**). **La question des effets à faibles doses du BPA attire l'attention sur les métiers associés à des expositions à faibles doses mais continues et régulières en milieu de travail, comme, par exemple, les caissières de supermarché ou les agents manipulant des papiers thermosensibles imbibés de BPA (critère 4=6**).

Il existe quelques études épidémiologiques qui restent inconsistantes actuellement pour tirer des conclusions solides en termes d'effet sur la santé reproductive (**critère 5=2**). La date de la première étude repérée est de 2002 (**critère 7=4**). Il existe au moins 3 études en milieu professionnel rapportées (**critère 6=2**).

Plusieurs thèmes d'études sembleraient intéressants à développer : cancer ; problème de fertilité chez l'homme ; impact sur l'évolution de la grossesse.

Les résultats d'études chez l'animal évoquent la possibilité de l'implication du BPA dans la survenue des cancers du sein et de la prostate, notamment en liaison avec des expositions à faibles doses. Il existe par ailleurs de nombreuses incertitudes sur les mécanismes et les fenêtres d'exposition concernées (prénatale ?). Des interrogations sur la possibilité d'implication dans les cancers du testicule et de la prostate sont évoquées.

Les études de fertilité chez l'homme restent insuffisantes pour confirmer la plausibilité chez l'Homme des effets observés dans l'expérimentation animale. Il conviendrait de mener des études sur cette thématique pour répondre aux questionnements.

Au travers des documents consultés, il est très étonnant de constater que la question des effets sur le développement du fœtus et de la survenue de malformation a fait l'objet de très peu d'études (INERIS 2010, INRS 2010). Il n'a été localisé qu'une seule étude chez la femme signalant un taux de prématurés plus important après exposition au BPA [Cantonwine 2010].

Les questions sur la fertilité, l'évolution d'une grossesse ou la survenue de cancer après exposition peuvent se poser en milieu professionnel (**critère 4=6**). Ceci d'autant plus que l'implication d'exposition à faibles doses est fortement suggérée. A partir de SUMER 2003, l'exposition aux résines époxy concerne 149 600 salariés et le secteur du plastique en France 159 577 salariés en 2005 (source INSEE). Des interrogations sur les effets d'expositions des agents manipulant des tickets de caisse imbibés de BPA peuvent aussi émerger, compte tenu des études d'exposition réalisées [Biedermann 2010]. Sans autre précision, il peut donc être attendu un nombre important de salariés exposés (**critère 9=6**).

Tableau 6. Score de priorisation pour le Bisphénol A

Critère	Définition	Modalités *(cotation)*			Bisphénol A
1.	Existe-t-il des études in vitro argumentant un effet de type PE ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
2.	Existe-t-il des études in vivo argumentant un effet de type PE ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
3.	Globalement, mécanismes d'action suffisamment bien compris et univoques ; différentiation claire d'une toxicité directe ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**3**
4.	Problématique d'exposition professionnelle ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
5.	Existe-t-il déjà des études chez l'Homme ?	Non ou ti *(4)*	Insuffisant *(2)*	Oui *(0)*	**2**
6.	Existe-t-il déjà des études épidémiologiques en milieu professionnel ?	Non ou ti *(4)*	Insuffisant *(2)*	Oui *(0)*	**2**
7.	Substance ou classe de substances émergente ou relativement récente ?	Non *(0)*	Partiellement *(2)*	Oui *(4)*	**4**
8.	Existence d'un classement CE en tant que reprotoxique ou troubles de la fertilité ?	Non *(4)*		Oui *(0)*	**0**
9.	Effectif de salariés exposés ?	Important *(6)*	Moyen *(3)*	*Faible** *(0)*	**6**
Score Total					**35**

**sans objet ; ti : très insuffisant (1 à 2 études)*

5.3 Composés Perfluorés

a. Généralités

Les composés perfluorés (CPF) font référence à une large famille de molécules chimiques (plusieurs centaines de substances) comprenant des oligomères et des polymères, dont la particularité est d'avoir une chaîne carbonée de longueurs variables sur laquelle les atomes d'hydrogène sont tous ou en partie remplacés par des atomes de fluor, excepté le groupe terminal [CDC 2009 ; Kops 2011 ; INSERM 2011]. Egalement, leur structure chimique comporte :

- d'une part, une chaîne carbonée polyfluorée apolaire ;
- et d'autre part, un groupement fortement polaire.

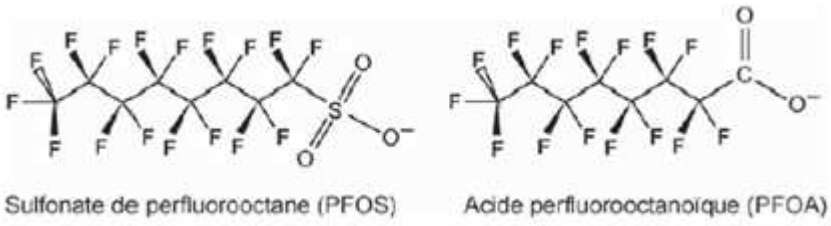


Figure 3. Formules chimiques des molécules de PFOS et PFOA
(Source : INSERM 2011)

Les organiques (per)fluorés forment un sous-groupe important au sein de cette famille. Appartenant à ce sous-groupe, le sulfonate de perfluorooctane (**PFOS, n° cas 335-67-1**) et l'acide perfluorooctanoïque (**PFOA, n° cas 1763-23-1**) sont des CPF à huit atomes de carbone fréquemment étudiés (Figure 1 ci-dessus). Ce sont également les principaux produits de dégradation finaux de nombreux CPF ; on les retrouve donc de façon prépondérante dans les matrices environnementales

ou biologiques ; ceci explique que ce **sont le plus souvent les principaux voire les seuls composés étudiés dans les études consacrées aux CPFs**. D'autres représentants de cette famille seraient cependant également à considérer sur le plan de l'évaluation des risques.

Ainsi, les CPFs se caractérisent par des propriétés à la fois hydrophobes et lipophobes. Ils correspondent à des composés tensio-actifs, neutres ou anioniques, présentant une grande stabilité sur les plans thermique, chimique et biologique. Les perfluorés sont ainsi utilisés dans de très nombreuses applications industrielles et domestiques. Ils sont largement utilisés dans la fabrication de substances hydrofuges, oléofuges, antisalissantes et imperméables aux graisses. Ces substances sont alors appliquées sur des tissus, des emballages, des tapis ou des moquettes par exemple. On les retrouve dans la formulation d'agents tensio-actifs, de mousses extinctrices, de mouillants, de détergents, d'émulsifiants ou de dispersants.

La **source alimentaire apparaît comme la voie d'exposition principale chez l'adulte** [INSERM 2011]. D'autres sources secondaires, notamment via le contact direct avec certains revêtements de type tapis ou moquette, représentent toutefois une voie non négligeable d'exposition pour les jeunes enfants.

Concernant le métabolisme, les études restent peu nombreuses et accompagnées de nombreux questionnements [INSERM 2011 ; Steenland 2010]. Elles concernent surtout les molécules PFOA et PFOS. Chez l'Homme, les éléments marquants sont les suivants. Ils présenteraient des **demi-vies de quelques années** (respectivement 5 et 9 ans pour PFOS et PFOA). Les CPFs seraient donc plutôt **bioaccumulables mais moins persistants que dioxines et PCBs**. Les niveaux sanguins de CPFs (particulièrement PFOA et PFOS) tendent à refléter les expositions cumulées sur plusieurs années [CDC 2009]. Plusieurs études rapportent des disparités interindividuelles ou liées à l'âge et au sexe. Il est rapporté des taux circulants de PFOS, PFOA et PFOSA dans le sang maternel et le sang de cordon de paires mère-nourrisson **(exposition fœtale**). Il a surtout été retrouvé une liaison entre PFOS maternel et sang de cordon (r=0.94) ; il existe parfois une détection des substances dans le sang de cordon, parfois non, et sans véritable corrélation entre sang de cordon et sang maternel [INSERM 2011].

b. Paramètres hormonaux (reproduction)

Chez l'animal

Des travaux ont montré que certains CPFs (PFOA ou PFDoA) **pourraient altérer la synthèse d'androgènes chez les animaux et augmenter l'estradiol** [INSERM 2011 ; Steenland 2010]**.**

Avec un sel de PFOA, sur des cellules de Leydig isolées de rat adulte, il a été rapporté une **inhibition de la synthèse de testostérone** induite par l'hCG et une **augmentation de la synthèse d'oestradiol** [INSERM 2011 ; Biegel 2005]. Dans une autre étude utilisant du PFOA, il a été observé une **inhibition de l'activité de deux enzymes déshydrogénases impliquées dans la voie de biosynthèse de la testostérone** (3ßHSD et 17ßHSD) et une **inhibition aussi de la sécrétion de la testostérone** [INSERM 2011 ; Zhao 2010a]. Ici, les doses testées excédaient largement les taux plasmatiques mesurés chez l'être humain [INSERM 2011].

Après gavage par voie orale de rats adultes avec du PFDoA, une diminution de production de testostérone était signalée ainsi qu'une **forte réduction de l'expression d'ARNm codant pour les enzymes de biosynthèse de testostérone** (STAR, P450scc, 3ßHSD, 17ßHSD et CYP17a) analyse des effets sur le testicule [INSERM 2011;Shi 2007]. L'expression de récepteur à la LH ou celle de l'aromatase n'est pas modifiée et les taux sériques de LH ou d'estrogène peu affectés. Une augmentation de l'apoptose dans les différents types cellulaires est rapportée.

Egalement dans Shi et al, 2009, il était constaté une **diminution la synthèse de testostérone** après exposition de rats à des doses plus faibles que les études ci-dessus, à du PFDoA (exposition chronique) ; aussi une diminution des taux de StAR et de P450scc mais pas de l'ARNm de la 3ßHSD [Shi 2009].

Une **baisse de taux sérique de progestérone** lors de l'exposition chronique à du PFOAS est rapportée [INSERM 2011;Shi 2010]. Par ailleurs, l'expression de 40 protéines était modifiée dans les testicules (impliquées dans la chaîne respiratoire mitochondriale et le stress oxydatif) [INSERM 2011].

L'administration de PFDoA à des rates à partir des 24 jours postnatals a des effets sur des paramètres hormonaux : **baisse du taux d'oestrogène** circulant ; **diminution de l'expression d'enzymes de biosynthèse des stéroïdes** (STAR et P450 scc). Cette diminution peut être la cause de la baisse du taux d'oestrogène circulant puisque les taux de LH et FSH ne sont pas affectés.

L'expression des **récepteurs à la LH (LHR) et aux oestrogènes (Erα et ERβ) est également diminuée** dans l'ovaire à cette dose. Enfin, l'expression de la 17ßHSD ovarienne est augmentée à toutes les doses [Shi 2009].

L'administration du PFOA (sels d'ammonium) à des souris, 5 jours sur 7, pendant 4 semaines, à partir de 21 j postnatal (sevrage) était associée à des **augmentations du taux de progestérone** sérique sans affecter les taux d'oestradiol [Zhao 2010b]. Egalement, une **augmentation des enzymes 3βHSD et 17βHSD dans les ovaires**, ce qui pourrait expliquer l'augmentation de la production de ce stéroïde.

Le PFOA après gavage semblait **augmenter la production de stéroïdes** [Lau 2006].

Chez l'Homme

Une **étude transversale** danoise a été réalisée auprès de jeunes hommes âgés de 18 à 25 ans de la population générale [Joensen 2009]. 53 et 52 sujets présentant la concentration de testostérone la plus élevée ou la plus faible, respectivement ont été étudiés. Un échantillon de sérum pour mesurer les PFOS et PFOA a été prélevé le même jour que celui du recueil de sperme.

Il n'était **pas mis en évidence d'association nette** entre concentration de PFOS et niveaux de testostérone sauf pour le Free Androgen Index. Le PFOA n'était pas non plus associé nettement aux concentrations hormonales. La somme massique de PFOA et PFOS montrait une tendance entre le Free Androgen Index et le ratio inhibine B/FSH. Il n'y avait pas de différences entre PFOS ou PFOA entre le groupe avec testostérone faible et le groupe avec une concentration élevée.

Les limites de l'étude (transversale, effectif faible…) font **qu'on ne peut pas considérer que ce travail apporte des éléments forts** en faveur d'une absence d'effet à court terme des PFOA et PFOS à l'âge adulte sur les hormones reproductives chez l'homme.

Deux études transversales [Olsen 1998] conduites auprès de 111 et 88 sujets exposés en milieu professionnel **n'indiquaient pas de lien net entre les niveaux d'imprégnation au PFOA et les taux sanguins des principales hormones sexuelles** (estradiol, 17-hydroxyprogestérone, prolactine, testostérone). L'analyse statistique (donnant les niveaux moyens de PFOA en fonction des dosages hormonaux) ne permet pas une confrontation aisée de ces résultats avec ceux de l'étude de [Joensen 2009].

Dans une étude réalisée en milieu de travail, chez 56 salariés suivis médicalement en routine, **aucune liaison** (modèle de régression) n'était mise en évidence entre PFOA et les niveaux de testostérone et d'oestradiol [Costa 2009].

Sakr et al 2007 trouvèrent chez des hommes (pas chez les femmes), une **association significative entre les niveaux dans le sérum de PFOAS et de testostérone et oestradiol** (n=782) dans un modèle de régression linéaire, respectivement, p=0,034 et p=0,017 [Sakr 2007, cité par Steenland 2010].

c. Paramètres spermatiques / fertilité

Chez l'animal

Les **effets du PFOA** à fortes doses sur des rats de 6 semaines pendant 70 jours ont été étudiés sur 2 générations [INSERM 2011 ; Butenhoff 2004 ; York 2010]. Pour les mâles, aucun effet sur la fertilité sur les générations F1 ou F2, aucune modification morphologique (prostate, testicule, vésicules séminales, épididymes) et aucune altération des spermatozoïdes (nombre, morphologie, mobilité) n'était observée.

Dans une autre étude sur les **effets du PFHxS** sur des rats, aucun effet sur la fertilité (sur les spermatozoïdes notamment) n'a été mis en évidence [INSERM 2011 ; Butenhoff 2009].

INSERM 2011 fait observer que le PFHxS ne semble pas altérer la fertilité à des doses 30 000 fois plus fortes que chez l'être humain [INSERM 2011].

Chez L'Homme

Dans l'étude de [Steenland 2010 ; Joensen 2009], une tendance à la baisse de concentration spermatique, de mobilité spermatique ou de morphologie spermatique était observée avec les niveaux les plus hauts combinés de concentrations de PFOS ou PFOA. L'association était plus faible avec le

PFOA seul. Un effet sur la morphologie spermatique est suggéré dans cette unique étude humaine en 2011 et appelle à de nouveaux travaux reposant sur une approche longitudinale [INSERM 2011].

d. Paramètres ovariens / fertilité

Chez l'animal

Les effets du PFOA et du PFHxS sur des rats ont été étudiés sur 2 générations [INSERM 2011 ; Butenhoff 2004 ; Butenhoff 2009]. Jusqu'à 10 mg/kg/j, **aucun effet** n'a été observé sur la fertilité (durée du cycle, durée de la gestation, nombre de petits par portée, nombre de follicules primordiaux). Mais également, aucun effet hépatique n'est observé chez les femelles (attendu car les taux sérique des CPF sont liés au sexe chez le rat et sont nettement plus faibles chez la femelle). La validité du modèle rat femelle pour étudier les effets des CPF est posée.

Du PFOS administré par voie intrapéritonéale à des rates pendant 2 semaines, était associé à une **baisse de la régularité des cycles oestriens** avec la survenue de di-oestrus persistant [Austin 2003].

L'administration de PFDoA à des rates à partir de 24 jours postnatals n'avait **pas d'effet** sur le nombre et la partition des **follicules ovariens**, l**es cycles** oestraux et aucun **changement de la maturité sexuelle** (âge au premier oestrus et ouverture vaginale) [Shi 2009].

Chez la femme

Dans une étude danoise auprès de 1240 couples d'une cohorte de naissance (échantillon aléatoire), recrutés entre 1996 et 2002, les concentrations plasmatiques de PFOA et PFOS ont été mesurées à partir de prélèvements effectués entre 4 et 14 semaines de grossesse [Fei 2009]. Les couples déclarant que la grossesse n'avait pas été planifiée ont été exclus. L'indicateur d'infécondité involontaire de plus de 12 mois et après ajustement, augmentait avec la concentration de PFOS (test de tendance, p=0,03). Dans un modèle de survie, également la probabilité de grossesse par cycle menstruel (fécondabilité) baissait avec le PFOS. Les résultats étaient similaires pour le PFOA. Un **effet possible sur la fertilité des couples** (augmentation du risque d'infécondité involontaire) des composés perfluorés (sans pouvoir l'attribuer spécifiquement au PFOS ou au PFOA) est suggéré.

Une étude de Lopez-Espinosa et al, 2011 rapporte une diminution de la probabilité d'être pubère chez les garçons et les filles avec l'exposition au PFOS. Egalement, pour le PFOA mais seulement chez les filles. Evaluation à partir de dosages de testostérone et d'oestradiol. **Le caractère transversal de l'étude ne permet pas d'écarter un biais de causalité inverse** [Lopez-Espinosa 2011].

e. Troubles du développement/malformation

Chez l'animal

Chez le rat, les effets sur le développement du fœtus ont été étudiés pour le **PFOA** [Butenhoff 2004], le **PFHxS** [Butenhoff 2009] et le **PFOS** [Chang 2009]. Pour toutes les durées de gavage, très peu d'effets sur la survie fœtale. Il a été noté seulement **à fortes doses de PFOA, une augmentation de la mortalité post-natale** et une augmentation des cas « d'ouverture vaginale » et de la « séparation du prépuce ». D'autres études ne rapportent pas d'effet pour le PFOA [Wolf 2007] ou **pour des fortes doses, une augmentation de la mortalité post natale** et une diminution du nombre de portées [Lau 2006]. A ces fortes doses, chez la rate, l'âge de l'ouverture vaginale et celui du premier œstrus sont augmentés. Chez le mâle, il est observé une diminution de l'âge auquel le prépuce se sépare**. L'INSERM 2011 sur ces données précise que les effets des CPF sur le développement fœtal semblent donc peu prononcés** [INSERM 2011]. A de fortes doses, quelques effets ont été décrits sur l'âge de la puberté mais de manière très indirecte et de manière parfois contradictoire chez le rat et la souris.

Chez la femme

Dans une population américaine vivant à proximité d'une usine ayant utilisé du PFOA (fabrication de polymères fluorés), les issues de grossesse de 5 années précédant l'étude ont été étudiées dans un échantillonnage transversal [Stein 2009]. La contamination de l'eau de boisson et de l'air respiré étaient les deux principales voies d'exposition suspectées de cette population. Les taux sanguins de PFOA et de PFOS étaient mesurés. Il n'y avait pas de lien entre PFOAS et fausse-couche spontanée. Il était noté une **augmentation du risque de pré-éclampsie avec PFOS ;**

également pour le PFOA mais sans être significatif. Cette étude présentait certaines limites : caractère rétrospectif ; certains facteurs de confusion non pris en compte ; qualité de la mesure des événements de santé pris en compte [INSERM 2011].

Plusieurs études ont cherché à caractériser l'association entre les concentrations sériques de PFOS ou PFOA et un marqueur de la croissance fœtale (en général, taille ou poids du nouveau-né corrigé sur la durée de la gestation) [**INSERM 2011**]. L'INSERM 2011 cite les études aux effectifs suffisants, ayant analysé le poids de façon continue, avec des ajustements nécessaires et d'étude pouvant être mis en parallèle (voir tableaux ci-dessous).

Pour le PFOS :

Tableau 7. Synthèse des études épidémiologiques d'effectif supérieur à 100 naissances ayant rapporté l'association entre la concentration sérique de PFOS et le poids de naissance en continu
(*Source INSERM 2011*)

Étude	Unité (PFOS)	n	Effet sur le poids de naissance		Effet sur le périmètre crânien	
			β	IC 95 %	β	IC 95 %
Apelberg et coll., 2007	µg/l (log-transformé)	293	-69	[-149-10]	-0,32	[-0,56--0,07]
Fei et coll., 2007	µg/l	1 400	-0,46	[-2,34-1,41]		
Washino et coll., 2009	µg/l (log_{10}-transformé)	428	-149	[-297-1]	-0,20	[-0,78-0,37]
Hamm et coll., 2010	µg/l (log-transformé)	252	31	[-43-106]		

β représente la variation du paramètre considéré associé à l'augmentation d'une unité de PFOS (log transformé ou non)

3 études sur 4 rapportent une tendance non significative sauf 1.

Pour le PFOA :

Tableau 8. Synthèse des études épidémiologiques d'effectif supérieur à 100 naissances ayant apporté l'association entre la concentration sérique de PFOA et le poids de naissance en continu
(*Source INSERM 2011*)

Étude	Unité (PFOA)	n	Effet sur le poids de naissance		Effet sur le périmètre crânien	
			β	IC 95 %	β	IC 95 %
Fei et coll., 2007	µg/l	1 400	-11	[-21--1]		
Apelberg et coll., 2007	µg/l (log_e-transformé)	293	-104	[-213-05]	-0,32	[-0,56--0,]
Washino et coll., 2009	µg/l (log_{10}-transformé)	428	-75	[-192-42]	-0,05	[-0,50-0,40]
Hamm et coll., 2009	µg/l (log_e-transformé)	252	-37	[-86-11]		

β représente la variation du paramètre considéré associé à l'augmentation d'une unité de PFOA (log transformé ou non).

Les 4 études rapportent une tendance à la diminution du poids de naissance avec la concentration sérique de PFOA ; avec une association significative pour la plus grande étude.

Un effet du PFOA sur le poids de naissance (ajusté sur l'âge gestationnel) peut être considéré comme plausible, à partir d'un petit nombre d'études de cohorte de taille et de méthodologie satisfaisante [INSERM 2011]. A noter que l'UE a classé le PFOA en substance dangereuse pour l'évolution d'une grossesse (R61 : risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant) [EU 2012] ; pas de classement pour le PFOS.

f. Cancers hormonaux dépendants

Cancer du sein

L'INSERM 2011 aborde les effets des CPFs sur les glandes mammaires à partir des résultats des études expérimentales animales [INSERM 2011].

Plusieurs travaux démontrent des effets du PFOA sur le développement ou la différenciation de la glande mammaire **chez la souris adulte** [INSERM 2011 ; Zhao 2010b ; Yang 2009]. Notamment, l'administration du PFOAS par voie orale à des souris en postnatal (aux 21èmes jours, pendant 4 semaines) **stimulait le développement des glandes mammaires et augmentait le nombre de bourgeons et de canaux terminaux** [Zhao 2010b].

Dans cette étude, l'effet du PFOA n'était pas retrouvé chez des souris ovariectomisées. Il est donc évoqué que **c'est l'augmentation de la synthèse des stéroïdes ovariens qui pourrait être responsable de la stimulation du développement de la glande mammaire**. Notamment, ce développement mammaire via le nombre de bourgeons terminaux, passerait par un effet indirect du PFOA par l'augmentation de la production de progestérone ovarienne.

Il était également rapporté que les souris formaient plus de canaux terminaux en réponse à ces stéroïdes (progestérone ou/et l'oestradiol) si elles étaient traitées par PFOA versus non traitées [Zhao 2010b]. Il y aurait donc une **augmentation de sensibilité aux hormones stéroïdes** après exposition au PFOA. Cette augmentation de sensibilité s'accompagne d'une augmentation de l'expression d'ERα, un récepteur de l'oestradiol, et de l'amphiréguline, un gène induit par l'oestradiol dans la glande mammaire [INSERM 2011].

Les bourgeons terminaux sont la principale cible des agents carcinogènes dans la glande mammaire [INSERM 2011]. La question, d'une **augmentation de la susceptibilité des glandes mammaires des animaux traités au PFOA à des agents carcinogènes**, suggérant une implication favorable des PFOA dans la survenue des cancers du sein, est posée [INSERM 2011].

Des différences liées aux lignées de souris sont rapportées. Les mécanismes en cause dans cette différence de sensibilité sont inconnus. Ce constat pose aussi la question des effets du PFOA chez l'humain selon le « patrimoine » génétique attendu différent d'un individu à l'autre. Comment mettre en évidence une corrélation entre des taux de PFOA et une altération de la différenciation d'un tissu sur une population si sur certains individus les effets du PFOA sont stimulants et inhibiteurs chez d'autres. Il conviendrait donc d'identifier les déterminants génétiques ou métaboliques en cause avant de pouvoir réaliser d'éventuelles études épidémiologiques fiables [INSERM 2011].

Des effets différents ont été observés lors d'exposition chez des souris gestantes [INSERM 2011 ; White 2007]. Un **retard de différenciation de la glande mammaire** lors de la lactation en réponse au PFOA, avec des défauts des alvéoles contenant du lait et une altération de l'expression des gènes codants pour les protéines du lait. **L'involution retardée de la glande mammaire** au sevrage. Une perturbation du développement de la glande mammaire des souriceaux exposés in utero (La croissance et la ramification des structures épithéliales sont réduites).

Egalement, après une courte exposition au PFOA en fin de vie fœtale [White 2009], des altérations durables du développement de la glande mammaire étaient observées. Egalement, après exposition postnatale (lactation), il y avait une altération de l'arborisation épithéliale dans le coussin adipeux de la glande mammaire à 18 mois d'âge. Ces observations suggèrent que l'altération de la glande mammaire induite par une brève exposition au PFOA au cours du développement puisse persister à très long terme.

Au travers de ces observations à l'âge adulte, les effets chez la femelle adulte pourraient être dépendants d'une action primaire sur la production de stéroïdes ovariens mais ne peut expliquer les effets dépendant d'un traitement in utero et observés avant la puberté [INSERM 2011].

A noter qu'une recherche dans la base de données pubmed le 10 décembre 2012 à partir des mots suivants ((perfluorooctane sulfonic acid [MeSH Terms] OR perfluorooctanoic acid [MeSH Terms]) AND breast neoplasms"[MeSH Terms]) n'a mis en évidence d'étude épidémiologique sur le thème cancer du sein et CPF.

Par ailleurs, aucune étude épidémiologique sur cancer du testicule et de la prostate n'a été localisée dans la littérature.

g. Mécanismes d'action

Il ressort pour l'INSERM qu'actuellement les mécanismes d'action des CPFs ne sont pas clairement identifiés chez l'Homme [INSERM 2011].

Vanden Heuvel et al, 2006 à partir de système chimérique de récepteur nucléaire (Gal4) ont étudié l'activation des RN suivants : PPAR**α**, PPAR**β** et PPAR**γ**, LXR**α**, LXR**β** et RXR**α** pour le PFOS et PFOA [Vanden Heuvel 2006]. **Leurs résultats ont montré que le récepteur PPARα est la cible principale de ces deux CPFs et le récepteur PPARγ également activé dans une plus faible mesure.** Ces travaux ont été confirmés par beaucoup d'autres équipes [INSERM 2011]. Mais des expériences réalisées sur des souris déficientes en PPAR**α** indiquent qu'une partie des gênes (5-10 %) dont l'expression est modulée par les CPFs, serait sous le contrôle du récepteur nucléaire CAR (*Constitutive activated receptor*) [INSERM 2011 ; Cheng 2008 ; Rosen 2008]. Il est à noter qu'une étude récente a montré un effet de PFOA sur l'ovaire et sur la glande mammaire chez des souris mutantes pour PPAR**α**, effet qui serait également indépendant de PPAR**α** [INSERM 2011 ; Zhao 2010b].

Chez les poissons, trois voies de signalisation dépendant de la famille des récepteurs nucléaires ont été associées aux effets de CPF :

- la **voie des oestrogènes** ;
- **les PPAR ;**
- et la voie de **réponse aux hormones thyroidiennes**.

L'INSERM 2011 précise qu'il est difficile pour l'instant de déterminer si ces trois voies sont altérées par les mêmes molécules, si elles le sont ensemble et quelles sont les cibles directes des CPFs [INSERM 2011].

L'INSERM 2011 précise à partir des études animales et in vitro (voir chapitre paramètres hormonaux, études chez l'animal), que les CPFs **inhibent la production d'androgènes testiculaires**. Les mécanismes proposés sont une action d'inhibition directe de l'activité des enzymes de biosynthèse des stéroides et/ou une diminution de la production de ces enzymes, sont cohérents mais nécessitent encore une démonstration au niveau moléculaire [INSERM 2011]. Compte tenu du rôle important des androgènes pour la spermatogénèse, **une association avec le nombre ou la qualité des spermatozoïdes est à rechercher mais il n'a pas été rapporté d'effet néfaste des CPFs sur la production de sperme des rongeurs** [York 2010].

Egalement, les CPFs ne semblent pas modifier la fertilité femelle ou la morphologie ovarienne mais **peuvent altérer la stéroïdogenèse ovarienne** (voir chapitre Paramètres ovariens). Ces effets semblent variables en fonction de l'espèce (rat ou souris) ou de la nature chimique des CPFs.

h. Commentaires

Concernant les CPFs (PFOA, PFOS, PFDoA), il existe des études in vitro et in vivo qui argumentent leurs propriétés de PE (**critère 1=6, critère 2=6).** Chez l'animal, les CPFs diminueraient la production de testostérone ainsi que certaines enzymes impliquées dans la biosynthèse des stéroïdes [Biegel 2005 ; Zhao 2010a ; Shi 2007 ; Shi 2009]. Egalement, une altération de la stéroïdogénèse ovarienne est décrite. A noter que les études sur les paramètres spermatiques ou de dosages hormonaux chez l'Homme ne viennent pas soutenir ces hypothèses d'action [Joensen 2009 ; Olsen 1998 ; Costa 2009 ; Sakr 2007]. L'activation du récepteur PPARα semble la cible principale des PFOA et PFOS [Kennedy 2004 ; INSERM 2011 ; Steenland 2010]. Toutefois pour l'INSERM 2011, actuellement, les mécanismes d'action des CPFs **ne semblent pas clairement identifiés. Sur ces bases, il ne semble pas se dégager de** profil d'action net de PE, repérable en 2011 (**critère 3=0**).

Les études chez l'humain sur la question des effets de CPF (PFOS, PFOA) ont commencé en 1998 mais restent peu nombreuses depuis, et sont assez limitées en termes de niveau de preuve (**critère 7=2, critère 5=2**). **La recherche épidémiologique pour cette substance est à développer (critère 5=2).** A noter qu'il existe très peu d'études épidémiologiques (au moins trois) repérées en milieu de travail (**critère 6=2**).

Les CPFs sont utilisés dans de nombreuses applications industrielles (**critère 4=6**). Il est donc attendu de voir ces substances utilisées en milieu de travail sans pouvoir préciser le nombre de salariés exposés (**critère 9=3, par défaut**).

Les effets des CPFs en tant que PE et reproduction, sont un domaine de recherche encore à construire. A noter toutefois que le PFOA présente un classement UE (**critère 8=0**) alertant sur une

dangerosité pour l'évolution d'une grossesse (R61 : risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant) ; pas pour le PFOS (**critère 8=4**).

Au regard des effets sur la testostérone constatés chez l'animal, des études de dosages hormonaux (6 études repérées mais avec de très faibles effectifs), d'analyse de paramètres spermatiques (une seule étude), de malformations uro-génitales ou de cancer du testicule seraient intéressantes à mener. Les CPFs sont des substances bioaccumulables rendant la construction des études peut-être plus facile que pour des substances à demi-vie courte.

Les résultats d'études chez l'animal concernant les effets sur les glandes mammaires attirent l'attention vers des études sur le cancer du sein.

Tableau 9. Score de priorisation pour le PFOA

Critère	Définition	Modalités *(cotation)*			PFOA
1.	Existe-t-il des études in vitro argumentant un effet de type PE ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
2.	Existe-t-il des études in vivo argumentant un effet de type PE ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
3.	Globalement, mécanismes d'action suffisamment bien compris et univoques ; différentiation claire d'une toxicité directe ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**0**
4.	Problématique d'exposition professionnelle?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
5.	Existe-t-il déjà des études chez l'Homme ?	Non ou ti *(4)*	Insuffisant *(2)*	Oui *(0)*	**2**
6.	Existe-t-il déjà des études épidémiologiques en milieu professionnel ?	Non ou ti *(4)*	Insuffisant *(2)*	Oui *(0)*	**2**
7.	Substance ou classe de substances émergente ou relativement récente ?	Non *(0)*	Partiellement *(2)*	Oui *(4)*	**2**
8.	Existence d'un classement CE en tant que reprotoxique ou troubles de la fertilité ?	Non *(4)*		Oui *(0)*	**0**
9.	Effectif de salariés exposés ?	Important *(6)*	Moyen[§] *(3)*	*Faible** *(0)*	**3**
Score Total					**27**

*[§] à la question 9, inconnu côté 3 par défaut. *sans objet ti : très insuffisant (1 à 2 études)*

Tableau 10. Score de priorisation pour le PFOS

Critère	Définition	Modalités *(cotation)*			PFOS
1.	Existe-t-il des études in vitro argumentant un effet de type PE ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
2.	Existe-t-il des études in vivo argumentant un effet de type PE ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
3.	Globalement, mécanismes d'action suffisamment bien compris et univoques ; différentiation claire d'une toxicité directe ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**0**
4.	Problématique d'exposition professionnelle ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
5.	Existe-t-il déjà des études chez l'Homme ?	Non ou ti *(4)*	Insuffisant *(2)*	Oui *(0)*	**2**
6.	Existe-t-il déjà des études épidémiologiques en milieu professionnel ?	Non ou ti *(4)*	Insuffisant *(2)*	Oui *(0)*	**2**
7.	Substance ou classe de substances émergentes ou relativement récente ?	Non *(0)*	Partiellement *(2)*	Oui *(4)*	**2**
8.	Existence d'un classement CE en tant que reprotoxique ou troubles de la fertilité ?	Non *(4)*		Oui *(0)*	**4**
9.	Effectif de salariés exposés ?	Important *(6)*	Moyen[§] *(3)*	*Faible** *(0)*	**3**
Score Total					**31**

*[§] à la question 9, inconnu côté 3 par défaut. *sans objet ti : très insuffisant (1 à 2 études)*

5.4 Dioxines

a. Généralités

Les « dioxines » sont essentiellement libérées au cours de procédés thermiques et sont des sous-produits de combustion en présence de dérivés chlorés [Pène 2005].

Elles rassemblent deux familles : les polychlorodibenzo-*para*dioxines (PCDD) et les polychlorodibenzofuranes (PCDF) [INSERM 2000 ; Pène 2005 ; AFSSE 2003]. Ce sont des hydrocarbures aromatiques polycliques chlorés [AFSSE 2003].

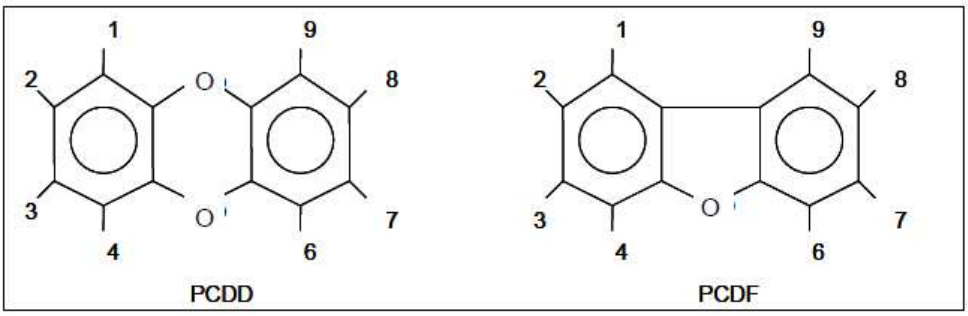


Figure 4. Formules chimiques des molécules de PCDD et PCDF

Parmi les 210 composés identifiés (congénères), 17 sont principalement étudiés du fait de leur toxicité reconnue (7 PCDD et 10 PCDF). Les caractéristiques physicochimiques des PCDF et des PCDD sont étroitement liées au degré et à la position de molécules de chlore sur les structures aromatiques [INSERM 2000].

Ce sont les congénères chlorés en position latérale *(2,3,7,8)* les plus toxiques. Parmi celles-ci, une molécule, le 2,3,7,8- tétrachlorodibenzo-*p*-dioxine (2,3,7,8-TCDD), bien connue depuis l'accident de Seveso en 1976, est particulièrement étudiée [INSERM 2000]. La potentialité toxique d'une dioxine est exprimée en référence au composé ayant la plus grande toxicité, par l'intermédiaire du concept d'équivalent toxique (TEF, *toxic equivalent factor*).

La lipophilie de ces composés organochlorés leur permet de traverser les biomembranes cellulaires et de se distribuer dans les tissus graisseux de l'organisme [INSERM 2000]. La très grande stabilité chimique des 17 congénères PCDD et PCDF substitués en position 2,3,7 et 8 et le fait qu'ils soient très peu métabolisés, apparaît responsable de leur bioaccumulation dans les organismes vivants (accumulation dans les tissus adipeux, foie...). **La demi-vie longue pour la majorité des congénères est de 7 ans** [INSERM 2000]. Ces propriétés expliquent la forte tendance de ces molécules à se concentrer dans les matières grasses tout au long de la chaîne alimentaire. Il existe aussi une séquestration hépatique des dioxines indépendante du caractère lipophile et qui reflète l'affinité des divers congénères pour le système microsomial hépatique [INSERM 2000]. Si le fœtus peut être exposé aux dioxines à travers le placenta, c'est surtout la lactation qui expose l'enfant en raison de la concentration de ces polluants dans la fraction lipidique (environ 3 % du lait). La teneur en dioxine du lait maternel est une source privilégiée d'exposition [Pène 2005].

La **principale source de « fabrication » des dioxines est industrielle**. Il peut être retenu que l'émission de dioxines dans l'air concerne des procédés industriels faisant intervenir une étape de combustion. Elles sont libérées dans l'atmosphère, lors de certaines activités comme l'incinération de déchets domestiques, la métallurgie, la sidérurgie, l'industrie chimique (des organochlorés, pesticides et herbicides, pâtes à papier, du PVC), brûlage de câble [INSERM 2000 ; AFSSE 2003]. Dans le secteur de la papeterie, le déversement en rivière d'effluents de papeteries utilisant le chlore dans les processus de blanchiment constitue une source importante de contamination de l'environnement par les dioxines [INSERM 2000]. **Ces dernières décennies, la réduction des émissions de dioxines dans l'air liée à la mise en place de cadre réglementaire (incinérateur, industrie) a entrainé une baisse importante de l'exposition humaine** (voir figure ci-dessous) [Pène 2005; Saint-Denis 2009 ; AFSSE 2003]. En milieu domestique, les cheminées, la combustion du tabac peuvent aussi être des sources d'exposition. La combustion résidentielle du bois ou l'habitude de brûler des déchets au domicile s'avère aussi une source d'exposition aux dioxines. La combustion résidentielle était en 2003 devenue la deuxième source d'émission environnementale de dioxines [AFSSE 2003].

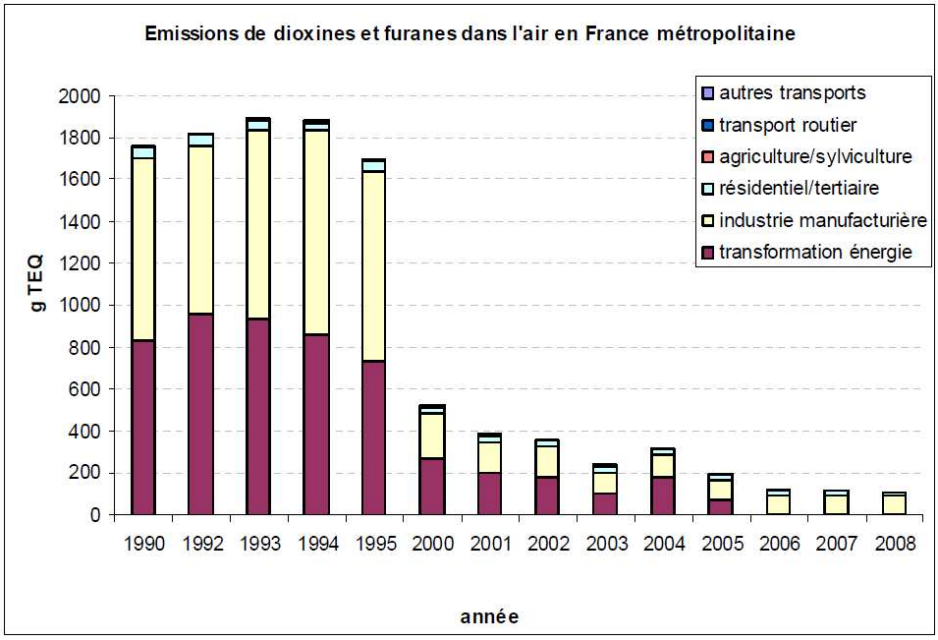


Figure 5. Evolution des estimations de dioxines et furanes en France par secteurs, en TEQ (*Source Saint Denis et al, 2009).*

Il y a contamination des sols par les dioxines essentiellement par le dépôt des particules atmosphériques [AFSSE 2003]. Les « dioxines » se présentent comme des polluants persistants environnementaux (sols, sédiments) avec des demi-vies de 10 ans. Les contaminations actuelles

dépendent donc des activités exposantes antérieures (industrie, incinérateur). De ce fait, **l**es niveaux d'exposition en zones rurales, urbaines ou industrielles peuvent s'avérer différents [AFSSE 2003]. Une fois dans le milieu, à cause de leur stabilité chimique et leur forte affinité pour les graisses, il existe une concentration cumulative dans la chaîne alimentaire de l'Homme et des animaux d'élevage [AFSSE 2003]. **Ainsi, les aliments riches en graisse (lait et produits laitiers, viande, poissons, volailles, œufs, certains produits de la mer) constituent la source principale d'exposition pour les populations** (90-95 %) [INSERM 2000 ; AFSSE 2003]. Les légumes et les fruits ont un rôle moindre dans la transmission de ces polluants. L'exposition par l'eau de boisson est négligeable.

En population générale, l'exposition par inhalation ou cutanée semble négligeable et se présente avant tout dans le cadre d'accidents ou de catastrophes industrielles. Actuellement, **la principale source d'exposition de l'homme est la voie orale via l'alimentation** [INSERM 2000]**.** Les niveaux en population générale française se situe autour de 1 à 3 pg ITEQ/g de matière grasse et montre une imprégnation constante (rappel : le dosage des dioxines se fait sur les lipides sanguins totaux) [Pène 2005]. L'imprégnation par les dioxines de la population générale varie en fonction : des activités professionnelles ; des zones géographiques ; des habitudes alimentaires ; de l'âge ; du sexe ; l'allaitement maternel (nombre d'enfants et périodes d'allaitement) ; poids corporel ; modifications pondérales et du rapport masse graisseuse-poids corporel [INSERM 2000]. Le nombre et la durée des périodes d'allaitement maternel a tendance à réduire la dose interne [INSERM 2000]. Il n'y a pas de seuil zéro d'exposition. L'homme vit dès sa naissance au contact avec les dioxines [Pène 2005]. Apportées en premier par le lait maternel, les dioxines sont ingérées ensuite à très faibles doses tout au long de la vie. **Il existe donc un « bruit de fond » d'exposition environnementale apporté par l'alimentation** [INSERM 2000].

En milieu professionnel, Il ressort **qu'il peut exister une exposition professionnelle aux dioxines** : production de chlore et de chlorure de vinyle ; production et manipulation de chlorophénols ; scieries (utilisation de chlorophénols, élévation de 1,2,3,4,6,7,8-heptaCDF) ; production de magnésium métallique (élévation de dérivés hexa-, hepta- et l'octaCDF). Les populations exposées professionnellement présentent généralement un profil de congénère typique en fonction de la nature de l'exposition. Dans son rapport en 2000, l'INSERM présente des éléments d'information sur l'imprégnation de salariés dans certains secteurs précis à partir des dosages biologiques.

L'attention est attirée sur **l'activité de métallurgie et recyclage des métaux** [INSERM 2000]. Les travaux de soudure et de découpe de pièces métalliques sont une source de production de dioxines : température élevée ; présence de substances organiques chlorées (telles que des PCB présents dans des peintures ou des huiles ou des PVC présents dans les gaines d'enrobage de câbles) ; métaux lourds agissant comme un catalyseur [INSERM 2000]. De ce fait, il a été retrouvé une élévation de la charge corporelle en dioxines pour les travailleurs ayant plus des activités dans une usine de recyclage et de découpe de pièces métalliques [INSERM 2000].

Les salariés employés dans des **incinérateurs de déchets ménagers** ne semblaient pas présenter de différences d'imprégnation sur la base de TEQ par rapport à la population générale [INSERM 2000]. Toutefois, une élévation significative de divers congénères (octaCDD, hexa- et heptaCDF, PCDD et PCDF totaux) pouvait être retrouvée et correspondre aux congénères retrouvés dans les mâchefers et les cendres volantes de certains incinérateurs. A noter, également dans le secteur de **l'industrie du papier** où le blanchiment du papier par le chlore entraine la formation de dioxines, aucune différence d'imprégnation par les dioxines n'était mise en évidence entre les salariés et les sujets issus de la population générale. Mais également ici, une différence dans les profils de congénères présents (plus d'hexa- et heptaCDD pour les salariés) était observée [INSERM 2000].

Compte tenu de la demi-vie particulièrement longue des dioxines chez l'homme, le dosage de ces substances dans les tissus biologiques permet d'observer à travers un dosage ponctuel l'historique de l'exposition [INSERM 2000]. Il est théoriquement intéressant de doser le profil des 17 congénères les plus toxiques mais cela présente un coût très important.

b. Paramètres hormonaux (reproduction)

Chez l'animal

Une étude chez les rats mâles exposés *in utero* à la 2,3,7,8-TCDD rapporte une **réduction de la testostérone plasmatique**, pendant et après la gestation [INSERM 2000 ; Cooke 1998]. Une baisse des niveaux circulants de testostérone et de dihydrotestostérone après exposition au TCDD, est **confirmée dans d'autres études** [Foster 2010 ; Johson 1992]. La **décroissance du poids des vésicules séminales et de l'épididyme** renforcent la réalité de ces baisses de niveaux hormonaux

[Foster 2010 ; INSERM 2008]. Toutefois, Foster et al, 2010 rapporte dans sa revue, dans 3 études chez le rat, que les niveaux circulants de **FSH, LH et testostérone étaient inchangés** lors d'exposition au TCCD [Foster 2010 ; Bjerke 1994 ; Mably 1992a ; Ohsako 2001]. L'impact de l'exposition au TCDD sur les niveaux de testostérone se présente contradictoire [Ohsako 2010 ; Rebourcet 2010]. Foster et al, 2010 avance qu'il **faudrait de plus fortes concentrations en TCDD pour induire ces changements hormonaux** que celles nécessaires pour altérer les productions de spermatozoïdes [Foster 2010].

Chez l'homme

Dans une étude de cohorte présentant des niveaux élevés d'exposition au 2,3,7,8 –TCDD, il est signalé des **taux diminués de testostérone et augmentés de gonadotrophines** [Egeland 1994 ; INSERM 2000]. Par contre, dans une autre étude de cohorte, **aucune association** n'a été retrouvée [Henriksen 1996 ; INSERM 2000]. Dans le cadre d'expositions industrielles, une étude de suivi d'ouvriers exposés à la 2,3,7,8-TCDD rapporte une **perturbation significative des taux de testostérone** [INSERM 2000 ; Sweeney 1997]. Dhooge et al, 2006 dans une étude en population générale auprès de 101 sujets montre une **baisse des niveaux de testostérone** avec un haut niveau d'activité dioxine-like du sérum mesurant l'exposition au TCDD [Dhooge 2006]. Il n'y avait pas de liaison constatée avec la LH, inhibine B et FSH. Aussi, dans une étude de cohorte prospective chez des vétérans de l'US Air Force, les niveaux de t**estostérone dans le sérum étaient négativement associés au niveau de TCDD** dans le sérum [Gupta 2006].

c. Paramètres spermatiques / fertilité

Chez l'animal

Dans son rapport de 2000, l'INSERM précise qu'il existe une littérature très abondante faisant état de nombreux effets délétères sur le tractus génital mâle des dioxines, essentiellement chez le rat et notamment sur les paramètres spermatiques [INSERM 2000 ; Foster 2010]. Foster et al, 2010 rapporte une étude où le nombre de **spermatozoïdes décroit jusqu'à 36 %** comparé à un groupe témoin [Bjerke 1994]. Cela est **confirmé par au moins 5 autres études** chez le rat [Gray 1997 ; Mably 1992a ; Ohsako 2002 ; Sommer 1996 ; Wilker 1996]. Toutefois, il précise que plusieurs études chez le rat utilisant des **designs similaires n'ont pas retrouvé ces résultats** [Foster 2010]. Cela pourrait être expliqué par des problèmes méthodologiques. Des données expérimentales chez l'animal montrent aussi une **diminution de l'activité sexuelle** [INSERM 2000 ; Chung 1999]. A noter que Foster et al, 2010 dans sa revue précise que s'il y a altération des niveaux spermatiques, cela ne passerait pas par l'altération des niveaux de testostérone ou sur la fonction leydigienne (pas d'atteinte du testicule) [Foster 2010]. Une **dysrégulation des fonctions épididymaires est plutôt évoquée avec notamment, des changements dans la composition des fluides épididymaires sous contrôle de ERα** [Foster 2010]. Il a été montré dans l'épididyme après traitement avec des anti-œstrogènes qu'il y a une rétention de l'eau dans le fluide séminal, laquelle est associée à une décroissance du nombre de spermatozoïdes dans la partie caudale de l'épididyme [Zhou 2001 ; Ruz 2006]. Ceci reste à démontrer pour la dioxine.

Chez l'homme

Foster et al, 2010 fait le point dans une revue sur les troubles spermatiques et dioxine [Foster 2010]. **Chez l'Homme, la relation d'exposition à la dioxine et la qualité spermatique reste ambiguë** [Foster 2010].

Il est rapporté des études sans liaison :

Aucune anomalie de la qualité spermatique n'était rapportée chez des hommes taïwanais ayant été exposés en période prénatale à de l'huile de riz contaminée par du PCBs et du PCDF (accident de Yu-Chenf 1968) malgré la manifestation de chloracnée signant l'activation des récepteurs AhR [Guo 2000].

Dans une étude auprès de 101 hommes en population générale où l'exposition au TCDD était mesurée en dioxine-like activité dans le sérum, il était rapporté une **décroissance du volume séminal et d'une augmentation de la concentration spermatique.** Aucune relation n'était trouvée avec le nombre total de spermatozoïdes et la morphologie des spermatozoïdes [Dhooge 2006].

Aucune relation entre l'activité dioxine-like et des paramètres spermatiques chez des hommes Inuits comparés à des hommes issus de pays européens [Toft 2007].

Dans d'autres études, il est rapporté des résultats positifs :

Dans une étude comparative entre les anciens combattants du Viêtnam (exposés à l'agent orange contaminé de TCDD) et les anciens combattants d'autres personnels de l'armée américaine, DeStefano et al, 1989 met en évidence des **anomalies du sperme** seulement chez les anciens combattants du Viêtnam [DeStefano 1989].

Mocarelli et al, 2008 rapporte que des sujets masculins exposés à des relativement basses doses (suite à l'accident de Seveso en 1976) dans l'enfance/pré-pubertaire présentaient une **réduction des concentrations spermatiques** et une réduction de motilité et modification hormonale à l'âge adulte ; pas d'anomalie par contre pour les sujets exposés à la puberté ou à l'âge adulte [Mocarelli 2008].

Des expositions relativement à basse dose de dioxine, **in utero et lors de l'allaitement**, pouvaient **réduire de manière permanente la qualité spermatique** [Mocarelli 2011].

Une **décroissance des concentrations et de la motilité spermatique** était observée des hommes jeunes exposés dans une région Belge avec des niveaux relativement hauts de dioxine [Van Waeleghem 1996]. En Flandre, dans un même contexte, il était observé une corrélation négative entre les niveaux de dioxine et le nombre total de spermatozoïdes [Comhaire 2007].

Pour Foster et al, 2010 les données épidémiologiques examinées dans leur globalité suggéreraient que les expositions à la dioxine affecteraient les glandes sexuelles avec une décroissance du volume spermatique mais sans aucun changement sur le nombre de spermatozoïdes [Foster 2010]. Ainsi, en tenant compte des études chez l'animal, le TCCD n'aurait pas d'effet sur la spermatogénèse directement mais que les effets spermatiques seraient médiés par un impact de la dioxine au niveau de l'épididyme (action des anti-estrogènes sur la fonction épididymaire) [Foster 2010].

d. Fonction ovarienne / fertilité

Chez l'animal

D'études, peu nombreuses sur le sujet, il ressort que le déroulement de la fécondation ne semble pas perturbé à la dose de 2 µg de 2,3,7,8-TCDD/kg [INSERM 2000]. En ce qui concerne la nidification, il semble que l'exposition à la 2,3,7,8-TCDD aux doses non toxiques pour l'adulte entraîne peu d'échecs [INSERM 2000]. Par contre, le pourcentage de perte foetale précoce augmente avec la dose administrée à la mère. Il devient très important quand les doses administrées s'approchent des doses toxiques pour l'adulte de l'espèce considéré. Egalement, chez la rate et la souris femelle, les modifications de l'axe hypothalamo-hypophysaire entraînent une réduction de la fertilité [INSERM 2000].

Chez la femme

En ce qui concerne la fertilité féminine, Mendola et coll. (1997) ont mis en évidence une corrélation inverse entre la consommation de poisson du lac Ontario et la durée du cycle menstruel. Mais, il s'agit ici d'une corrélation avec la consommation de poisson et non pas d'une corrélation directe avec des taux de PCB ou de PCDD et PCDF [Mendola 1997].

e. Troubles du développement/malformation

Chez l'animal

En 2000, L'INSERM dans son rapport précise, concernant le développement animal après exposition au 2,3,7,8- TCDD, les points suivants : « par la stimulation du récepteur Ah ; entraîne des perturbations dans l'expression de facteurs de croissance impliqués dans l'organogenèse animale ; son action perturbe l'émission des signaux endocrines et paracrines indispensables à la réalisation séquentielle de stades de l'organogenèse ; les études *in vitro* montrent que les mêmes messagers paracrines sont en œuvre dans l'espèce humaine, les tissus humains étant moins sensibles que ceux des rongeurs à l'effet de la 2,3,7,8-TCDD » [INSERM 2000].

Après exposition à la dioxine, les paramètres dépendants de la présence des androgènes plasmatiques durant la grossesse chez le fœtus mâle sont aussi perturbés : distance **ano-génitale réduite** ; **descente testiculaire retardée** ; prostate et vésicules séminales de poids inférieur à la normale à tous les stades du développement sexuel ; le développement pubertaire est par ailleurs retardé [Mably 1992 ; INSERM 2000 ; Barthold 1999]. Toutefois, une étude récente ne constate pas

d'association entre les niveaux placentaires de dioxines ou de PCBs et cryptorchidisme congénital [Virtanen 2012].

Chez l'humain

En 2000, L'INSERM signalait 3 études citant une **absence de résultats significatifs sur une diminution de la durée de gestation** [Okey 1997 ; Michalek 1998; Berkowitz 1996]. Par contre, plusieurs études rapportaient une **liaison avec le faible poids de naissance** [Stocbauer 1988 ; Taylor 1999 ; Vartiainen 1998 ; Rylander 1995 ; Rylander 1998].

Il semble que les dioxines n'induisent **pas une tératogénicité spécifique** [INSERM 2000]. Les dioxines et les autres dérivés se présentent plutôt comme ayant des effets inducteurs de malformations au stade tardif de l'embryogenèse (bec de lièvre, anomalies dentaires) mais pas comme des substances entraînant des fausses couches précoces. Il est signalé des cardiopathies congénitales, des cataractes congénitales, des anencéphales, des spina bifida et des malformations ano-génito-urinaires [INSERM 2000].

Une modification du *sex ratio* à la naissance, avec un excès d'enfants de sexe féminin par rapport au sexe masculin a été décrite pour la période 1977-1984 dans la zone de Seveso la plus contaminée [INSERM 2000 ; Moracelli 2000].

A noter que le 2,3,7,8,TCDD ne présente pas d'étiquetage particulier de dangerosité pour la santé, notamment sur la fertilité ou le déroulement de la grossesse par l'UE [UE 2012].

f. Cancers hormono-dépendants

En 2000, l'INSERM précisait que chez le rat et la souris, le foie est la principale cible de cancer, mais d'autres sites (thyroïde, poumons, cavité orale) peuvent être également concernés. L'incidence moyenne des tumeurs (adénomes et carcinomes) est proche de 50 %. Des doses très faibles étaient suffisantes pour induire des cancers après une administration sur une longue période. le Centre international de recherche sur le cancer (IARC) estimait toutefois en 1997 qu'il existait une « preuve suffisante » pour une activité cancérogène de la 2,3,7,8-TCDD chez l'animal. La 2,3,7,8-TCDD n'est pas mutagène et n'induit pas directement de lésions sur l'ADN, contrairement à la capacité commune des agents génotoxiques [INSERM 2000].

Concernant les cancers hormono-dépendants, il n'est pas signalé dans les revues consultées de manière spécifique, de lien entre dioxine et cancer testiculaire [Mester 2010 ; INSERM 2008 ; Acad Med 2011 ; Giwercman 2011 ; Meeks 2012 ; Richiardi 2006]. On signalera cependant qu'il est rapporté chez l'animal des altérations des paramètres qui peuvent être dépendants de la présence des androgènes plasmatiques comme une réduction de la distance ano-génitale, une descente testiculaire retardée et une atteinte des paramètres spermatiques. Sur ces informations, la survenue de cancer testiculaire se présente comme une piste d'étude (voir syndrome de dysgénésie testiculaire [Shakkebaek 2001]).

Dans une large revue sur **cancer du sein et polluants environnementaux, il existait en 2006 des preuves inadéquates et notamment les études étaient limitées pour la dioxine** [Brody 2007].

Egalement, l'INSERM 2008 a fait le point sur cette question. Il existait peu d'études épidémiologiques et en particulier très peu dont la méthodologie permettait de tirer des conclusions valides. Des études sans mesure de l'exposition (niveau de preuve faible) montraient des augmentations de risque mais non significatives [INSERM 2008 ; Kogevinas 1997 ; Kogevinas 1993 ; Manz 1991]. Des augmentations de risque non significatives étaient signalées entre niveaux d'OCDD et cancer du sein [INSERM 2008 ; Hardell 1996 ; Reynolds 2005]. Dans une étude de cohorte auprès de 981 femmes résidant dans des zones d'exposition à la dioxine suite à l'accident de Sevezo en 1976 (dosage de TCDD sanguin), des augmentations de risque sont signalées, mais là aussi non significatives [INSERM 2008 ; Warner 2002]. L'INSERM 2008 précisait que les résultats de cette étude sur la cohorte de Séveso étaient en faveur d'un effet cancérogène de la TCDD, et confortaient ceux obtenus sur des modèles animaux. **La dioxine est suspectée d'être un facteur de risque environnemental de cancer du sein** [INSERM 2008].

Dans une revue récente, Jenkins et al, 2012 sur ce même thème, il est précisé que globalement **les résultats d'études épidémiologiques ne permettaient pas de déduire de lien causal solide entre l'exposition au TCDD et cancer du sein** [Jenkins 2012]. Si des résultats pourraient suggérer un effet protecteur du TCDD (activité anti-oestrogénique) [Viel 2008], il est toutefois signalé dans une étude publiée en 2009, après 20 ans de suivi, une augmentation du risque de cancer du sein détectée chez les femmes dans les zones les plus exposées [Jenkins 2012 ; Pesatori 2009].

Concernant le **cancer de la prostate**, dans les revues sur PE et survenue de cancer de la prostate, il n'est pas évoqué de lien sur la question des dioxines et cancer de la prostate [Prins 2008 ; Hess-Wilson 2006 ; Wigle 2008 ; Bostwick 2004 ; INSERM 2008]. Il peut être rappelé que les anti-estrogènes ont été reconnus comme avoir un rôle thérapeutique dans la prise en charge des cancers de la prostate [Prins 2008].

g. Mécanismes d'action (reproduction)

Il existe une catégorie de récepteurs appelée récepteurs aux xénobiotiques qui ont pour fonction principale l'adaptation de l'organisme à l'afflux de xénobiotiques. Ils sont responsables de l'induction de systèmes enzymatiques d'élimination des xénobiotiques [INSERM 2008]. Parmi ces récepteurs, existent le récepteur à Ah. On a longtemps considéré que le récepteur Ah induisait seulement des enzymes du métabolisme des xénobiotiques (ex : cytochrome P450) dans le cadre de la réponse génique adaptative qui suit l'afflux de xénobiotiques potentiellement toxiques [INSERM 2008]. Il semblerait que le fonctionnement des récepteurs Ah soit plus complexe.

Concernant les effets des dioxines, l'INSERM 2000 rapporte qu'il y a une implication prépondérante des récepteurs Ah dans les effets toxiques des dioxines tout en précisant qu'il y a d'autres protéines concernées interagissant avec ces récepteurs [INSERM 2000 ; INSERM 2008 ; Guignot 2012]. Ceci a été démontré grâce à des travaux chez la souris où a été invalidé le gène récepteur Ah. En l'absence de ce gène, il n'était pas observé les manifestations classiquement décrites (hépatoxicité, cancers, malformations). La structure du récepteur Ah est apparentée aux récepteurs nucléaires à domaine PAS (Per-AhR-Sim) qui interagissent avec l'ADN, au niveau de séquences reconnues dans la région régulatrice des gènes qu'ils transactivent. L'activation du récepteur Ah par un ligand comme la 2,3,7,8-TCDD conduit à une cascade d'événements qui aboutissent à l'induction de la transcription de gènes cibles [INSERM 2000]. Parmi les autres protéines concernées interagissant avec le récepteurs AhR, il est cité les protéines chaperonnes (HSP90), le répresseur spécifique AhRR, le récepteur des œstrogènes, le corépresseur SMRT, des facteurs et cofacteurs de transcription et des tyrosines kinases. Toutes ces interactions sont susceptibles de générer des effets de perturbation hormonale puisqu'elles concernent des voies de signalisation hormonale [INSERM 2008].

Savouret et al, 2002 fait le point sur la perturbation endocrine liée aux ligands AhR. Les dioxines, en se fixant sur les récepteurs Ah, altèrent la stéroïdogénèse par des effets négatifs sur l'ensemble de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire et jusqu'à la stéroïdogénèse leydigienne [Savouret 2002]. Les mécanismes ne semblent pas bien compris. La dioxine diminue la sensibilité de la LH aux mécanismes de feed-back mais augmente la LH et la FSH circulantes.

Egalement, l'effet inhibiteur exercé par les dioxines sur un ensemble d'hormones stéroïdes, aussi bien œstrogènes, progestatives qu'androgènes, en modulant notamment les voies de signalisation de ces hormones, pourrait rendre compte des effets pathogènes observés au niveau du tractus génital mâle et de l'endométriose chez le singe et le rat femelle [Savouret 2002]. Les dioxines semblent aussi perturber les effets de l'hormone lutéotrope sur l'ovulation [Savouret 2002 ; INSERM 2000].

Savouret et al, 2002 précise que les dioxines seraient avant tout des anti-estrogènes [Savouret 2002]. D'autres auteurs précisent que le statut pro-estrogénique ou anti-estrogénique n'est pas clair [Guignot 2012]. En effet, il semble exister des interactions entre récepteurs AhR-dioxine et œstrogènes [Barouki 2009 ; Wormke 2003 ; Safe 2000]. Dans une étude, il a été injecté de la dioxine à des souris ovariectomisées. Il a été constaté que les cellules glandulaires de l'utérus s'étaient multipliées, tandis que la masse totale de l'organe avait augmenté. Ces effets ne se produisaient pas chez des souris génétiquement modifiées dépourvues de gènes codant pour AhR ou ERα [Barouki 2009]. Des travaux récents indiquent que le récepteur de la dioxine activé était capable de se lier au récepteur ERα même en l'absence d'hormone et d'induire ainsi les gènes sensibles à l'œstradiol [Barouki 2009 ; Ohtake 2003 ; Guignot 2012]. Mais s'il y a interaction entre Ahr et ERα, le récepteur Ah pourrait soit l'activer, soit l'inhiber selon les modèles expérimentaux [Wormke 2003 ; Guignot 2012].

Il est suggéré que l'on peut envisager la participation de ces substances dans le développement de certaines pathologies : l'ostéoporose (les dioxines sont des anti-oestrogènes) et l'endométriose (les dioxines sont de puissants anti-progestatifs) [INSERM 2000].

h. Commentaires

Il existe de nombreuses études chez l'Homme sur les effets des dioxines et ce, depuis les années 1970 et l'accident de Seveso en 1976 (**critère 5=0**). La question des effets des dioxines n'est donc pas une question émergente et nouvelle (**critère 7=0**). Le milieu de travail a aussi été appréhendé dans ces études (**critère 6=0**). Aujourd'hui, l'exposition à la dioxine en milieu de travail est principalement le résultat de dysfonctionnement dans les procédés thermiques avec combustion (ex. : incinération, métallurgie). Il a été fait le constat depuis le début des années 2000, que les installations industrielles en général ont fortement réduit leurs émissions de dioxines grâce aux mesures techniques de prévention. Certaines études d'exposition dans ces installations concernant les salariés étaient plutôt rassurantes, suggérant que la problématique est donc partiellement professionnelle. Une activité cependant semble attirer l'attention : l'activité de soudure et de découpe de pièce métallique dans le recyclage des métaux **(critère 4=3)**. Notamment, pour cette dernière activité, il existerait potentiellement un grand nombre de salariés concernés (**critère 9=6**).

Par contre, les expositions environnementales passées dont la principale source était industrielle (fortement réduite actuellement), du fait de la rémanence de la dioxine, peuvent produire encore des effets sur la santé aujourd'hui. Compte tenu de l'effet d'accumulation dans la chaîne alimentaire, la voie alimentaire se présente comme la voie d'exposition la plus importante. Du fait des effets possibles sur la reproduction des dioxines, il sera nécessaire de tenir compte du « bruit de fond environnemental» dans la mise en place d'une étude.

Des études in vitro et in vivo sur les dioxines viennent supporter l'idée de mécanismes de PE de certains effets (**critère 1=6, critère 2=6**). Les mécanismes semblent avoir été particulièrement étudiés : implication prépondérante des récepteurs Ah ; interaction avec ERα. Si les dioxines sont considérées comme avant tout comme des anti-estrogènes, il semble que leurs actions en tant que PE soient plus étendues (effet inhibiteur sur un ensemble d'hormones stéroïdes aussi bien estrogènes, progestatives qu'androgènes) et sont encore à élucider (**critère 3=3**).

A noter que le 2,3,7,8,TCDD ne présente pas d'étiquetage particulier de dangerosité pour la santé notamment sur la fertilité ou le déroulement de la grossesse par l'UE **(critère 8=4)** [UE 2012].

Tableau 11. Score de priorisation pour les dioxines

Critère	Définition	Modalités *(cotation)*			Dioxines
1.	Existe-t-il des études in vitro argumentant un effet de type PE ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
2.	Existe-t-il des études in vivo argumentant un effet de type PE ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
3.	Argumentation globale suffisante pour classer en PE (à différencier de mécanisme de toxicité directe) ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**3**
4.	Problématique d'exposition professionnelle ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**3**
5.	Existe-t-il déjà des études chez l'Homme ?	Non *(4)*	Insuffisant *(2)*	Oui *(0)*	0
6.	Existe-t-il déjà des études épidémiologiques en milieu professionnel ?	Non *(4)*	Insuffisant *(2)*	Oui *(0)*	0
7.	Substance ou classe de substances émergente ou relativement récente ?	Non *(0)*	Partiellement *(2)*	Oui *(4)*	0
8.	Existence d'un classement CE en tant que reprotoxique ou troubles de la fertilité ?	Non *(4)*		Oui* *(0)*	**4**
9.	Effectif de salariés exposés ?	Important *(6)*	Moyen *(3)*	*Faible** *(0)*	**6**
Score Total					**28**

*sans objet *ti : très insuffisant (1 à 2 études)*

5.5 Phyto-œstrogènes

a. Généralités

Les phyto-oestrogènes sont des molécules issues du règne végétal, de structure non stéroïdienne, capables de se fixer sur le récepteur aux œstrogènes. A ce jour, ce sont **plus de 200 substances** issues de plantes qui ont été reconnues comme ayant des activités oestrogéniques. [Ludwig 2012].

La majorité des phyto-oestrogènes appartiennent à un groupe important appelé les **flavonoïdes** [Ludwig 2011]. Ils sont divisés en 3 catégories :

-1. Les **isoflavones :** présents dans les légumineux :

- graines de soja essentiellement,
- mais aussi dans les lentilles, trèfle, pois, choux, haricots verts, épinards…

Les principaux composés de cette classe sont :

- la **génistéine**,
- la **daidzéine**,
- la glycitérine,
- la biochanine A,
- et la formononetine.

-2. Les **lignanes :** présents dans :

- diverses céréales : graines de lin, de son, de seigle, de sarrazin, de millet, d'avoine, d'orge.
- ainsi que dans les fruits, certains légumes et baies.

Les principaux composés sont :

- l'entérodiol
- et l'entérolactone.

-**3**. Les **coumestanes :** présents dans les luzernes utilisées en alimentation animale.

Essentiellement représentés par le **coumestrol**.

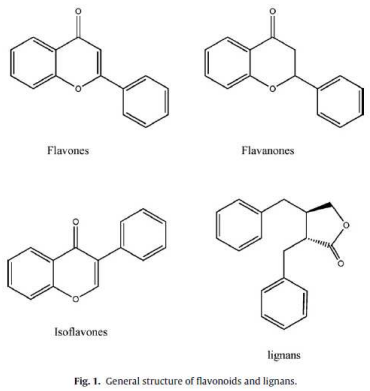


Figure 6. Formule chimique de certains phyto-estrogènes
(Source : Cremoux et al, 2010)

Exposition

L'apport en isoflavone dans un régime occidentale traditionnel, présent essentiellement dans les légumineux, représente un apport moyen journalier de **1 mg**/j [Berta 2005]. S'il est apporté dans l'alimentation du soja, ces apports sont de l'ordre de 15mg/j [Berta 2005]. Les populations asiatiques (Japon notamment) peuvent avoir des apports de 45 mg/j [Berta 2005].

Pour repère [Berta 2005] : un verre de tonyu (jus de soja) apporte en moyenne 10 mg

- 1 dessert au soja, en moyenne 44 mg ;
- compléments alimentaires à base de soja : < 40 mg/j.

Pour les lignanes, présents dans les fruits et les céréales, leurs consommations sont difficiles à préciser du fait de l'absence de table de composition satisfaisante.

La **génistéine** et la **daidzéine** sont les deux plus fréquentes molécules d'isoflavones détectées dans le sang et les urines chez l'Homme et les animaux [Setchell 1998].

Pour Berta et al, 2005 la consommation de PO ne peut être considérée sans risque car interférant avec le système hormonal. L'AFSSAPS en 2005 conseille de ne pas dépasser 1 mg/kg de pc/j (seuil sans danger) [Berta 2005] :

- veiller à limiter l'exposition pendant la grossesse ;
- éviter l'apport en PO dans les préparations pour biberon et de suite chez l'enfant jusqu'à 3 ans ;
- éviter les apports spécifiques en PO chez les personnes ayant souffert d'un cancer hormono-dépendant ;
- déconseiller les PO chez les individus hypothyroïdiens.

Métabolisme

Les PO sont majoritairement présents dans les plantes liées à des glucides sous forme **glycosides** ou sous forme de précurseurs [AFSSAPS 2005 ; Berta 2005]. Ils acquièrent leur activité estrogénique à la suite d'une transformation métabolique par la flore bactérienne intestinale ou par les enzymes entérocytaires [AFSSAPS 2005]. Ils doivent être **déglycosilés** pour être absorbés dans l'organisme pour donner des **composés aglycones** [Berta 2005]. Chez l'Homme, la déglycosylation concerne 1 et 50 % seulement des flavonoïdes ingérés [AFSSAPS 2005].

Ils passent dans le foie sous forme aglycone où ils subissent des étapes de détoxification par les enzymes de phases I et II [AFSSAPS 2005]. Ils peuvent revenir dans le colon selon un cycle entéro-hépatique similaire à celui des estrogènes. Dans le sang, ils circulent essentiellement sous forme glucuronidée ou sulfatée, ce qui assure une meilleure solubilité de ces composés. En revanche, ce sont les phyto-estrogènes aglycones qui sont les meilleurs ligands des récepteurs aux estrogènes [AFSAPPS 2005].

Ils sont ensuite éliminés par les urines et les fèces, dans lesquels, ils sont retrouvés majoritairement sous forme de glucuronides et en faible proportion sous forme d'aglycones. Ils présentent une demi-vie de 6 à 8 heures [AFSSAPS 2005] et présentent des niveaux indétectables dans le plasma en 24 à 36 heures après une ingestion unique. Globalement, les PO **restent très peu de temps dans l'organisme, ne s'accumulent pas dans les tissus notamment dans les tissus gras et sont facilement éliminés**.

Toutefois, dans le cas d'ingestions réitérées, il est observé l'existence de plateau cinétique. **Une administration répartie en 2 prises (matin et soir) peut induire des taux circulants à** T=12h supérieurs à ceux qu'entraîneraient une prise unique, même si la dose ingérée est comparable [AFSSAPS 2005]. La possibilité du maintien d'une certaine dose d'isoflavone dans le plasma et donc des cellules existe [AFSSAPS 2005].

Dans le sang, les formes non conjuguées se lient à d**es protéines plasmatiques** telles que l'albumine et sont liées aussi au SHBG [AFFSSAPS 2005].

A noter de grandes variations entre sujets dans le métabolisme des PO liées aux activités enzymatiques différentes (intestin, foie, rein) selon des polymorphismes génétiques propres aux individus mais aussi à l'adaptation au régime alimentaire [AFSSAPS 2005]. Egalement, certains individus ne sont pas capables de transformer la daïdzéine en équol : la proportion de producteurs d'équol est de l'ordre de 30 à 40 % chez les occidentaux [AFSSAPS 2005]. Or, certains auteurs considèrent que l'équol serait des isoflavones de soja, celle qui serait dotée de la plus forte activité estrogénique. La question de faire ou non partie des producteurs d'équol pourraient être une donnée importante.

b. Mécanismes

Ainsi, les PO sont connues pour avoir **des propriétés estrogéniques**. Ces substances ont une analogie structurale importante avec l'œstradiol, [Berta 2005] et de par une activité d'inhibiteurs compétitifs de liaison estradiol-récepteur, ont une **activité oestrogénique agoniste** *in vitro* supérieure

à de nombreuses molécules synthétiques [Kuiper 1998]. Les PO se lient essentiellement au récepteur Béta mais aussi au récepteur Alpha [Kuiper 1997 ; Kuiper 1998 ; Berta 2005 ; Dodin 2003].

Par ailleurs, **la plupart des phyto-estrogènes interfèrent avec l'expression et l'activité des inhibiteurs de l'aromatase** et ainsi inhiber la production de 17Béta-estradiol [Brook 2005 ; Adlercreutz 1993]. A noter que l'expression de l'aromatase est fortement exprimée dans les tissus adipeux, son activité augmente avec l'IMC [de Cremoux 2010].

Ainsi, un certain nombre d'observations suggèrent que les phyto-estrogènes peuvent avoir une composante anti-estrogénique dépendante de l'activité inhibitrice de l'aromatase et une composante estrogénique liée à l'activité agoniste sur les récepteurs estrogéniques [de Cremoux 2010]. Ces deux effets peuvent se contrarier [de Cremoux 2010]. Chabbert-Buffet N et al, 2012 précise, dans un usage thérapeutique des phyto-estrogènes, qu'in vitro, les doses correspondant aux concentrations plasmatiques d'un régime riche en soja (< 1 µM/L) entraînent une stimulation de la prolifération cellulaire mammaire par exemple ; à doses pharmacologiques (> 10 µM/L), un effet inhibiteur de la prolifération est observé [Chabbert 2012].

La fréquence moins élevée de certains types de cancers ou de certaines maladies cardiovasculaires dans les populations asiatiques, ont stimulé de nombreuses études épidémiologiques sur les habitudes alimentaires et plus particulières sur les aliments à base de soja.

c. Etudes chez l'animal

Lors de l'exposition in utero ou néonatale, il a été observé des **altérations du développement et de la maturation des organes sexuels chez le mâle et la femelle** [Berta 2005]. Mais les résultats sont **contradictoires** [Cederroth 2010].

Les études de carcinogénicité montrent chez l'animal adulte l'absence d'induction de tumeurs mais la capacité **d'augmenter la prolifération de tumeurs hormono-dépendantes** transplantés [Berta 2005]. Par exemple, dans une étude chez des rats exposés in utero à la génistéine, il y a **augmentation de cancers mammaires** et pour les descendantes femelles des **adénocarcinomes de l'endomètre** [Hilakivi-Clarke 1999]. Egalement, chez des souris traitées pendant les cinq premiers jours de la vie par 50 mg de génisteine/kg/j, il y a des augmentations d'adénocarcinomes de l'utérus; des malformations observées après exposition in utero, se traduisent par une augmentation de **cancer du testicule** chez l'animal [Newbold 2001].

d. Etudes chez l'Homme

Concernant les effets sur la santé chez l'homme, des interrogations existent.

Dans un usage thérapeutique, les phyto-estrogènes n'ont pas d'efficacité démontrée [de Cremoux 2010 ; Berta 2005]. Les PO sont présentés comme pouvant avoir un rôle protecteur vis-à-vis de l'**ostéoporose** et de certains **troubles associés à la ménopause** [Barnes 1998 ; Berta 2005]. Cravesi et al, 2007 rapporte que plusieurs de ces résultats font l'objet de controverses et plusieurs auteurs ont souligné l'absence d'études complètes de toxicité des PO [Cravesi 2007 ; Berta 2005]. Ces derniers considèrent ainsi qu'**au final, il ne peut être établi de réelles analyses bénéfices/risques pour l'homme**.

Concernant le cancer du sein, il n'est **pas démontré d'augmentation de cancer du sein** [Berta 2005 ; Peeters 2003]. Il est signalé même quand l'apport est aux environs de 50-60 mg/j avec un régime asiatique, une **diminution du risque de cancer du sein** [Berta 2005]. Ceci peut-être expliqué par la faible et différentielle affinité pour les deux isoformes des RN estrogéniques.

Pour le cancer de l'Endomètre, il n'y a pas d'augmentation signalée avec ou sans progestérone [Berta 2005].

Une revue sur l'impact de l'exposition aux phyto-estrogènes et au soja sur la fonction reproductive mâle, précise qu'il n'y a **pas de preuves d'un lien avec des effets négatifs sur les paramètres spermatiques et le profil hormonal reproductif** [Cederroh 2010]. Le nombre faible d'études et leurs faiblesses méthodologiques **ne permettent pas de conclure**.

A noter que l'**utilisation du lait de soja comme source unique de nourriture chez l'enfant constitue une source d'inquiétude quant au développement sexuel de celui-ci** [Cederroth 2010 ; Tuohy 2003] ; les nourrissons de 4 mois alimentés exclusivement depuis la naissance avec de telles

préparations peuvent recevoir de 6 à 9,3 mg/kg pc/j d'isoflavones ce qui en fait le sous groupe de la population le plus exposé aux phytoestrogènes dans la population générale [AFSSAPS 2005]. En France, l'arrêté du 1er juillet 1976 modifié concernant les préparations pour nourrissons et les préparations de suite indique que « leur teneur en substances hormonales en particulier en oestrogènes ou anabolisants doit être inférieur à 1 µg/kg » [AFSSAPS 2005].

La question des risques liés à une très forte consommation de soja (notamment par les nouveau-nés) se pose [Sénat 2011]. Ainsi, dans ce rapport, l'exposition de nourrissons ou de jeunes enfants à des quantités élevées de PO pourrait entraîner des effets indésirables graves tels que :

- **des dysfonctionnements de la thyroïde,**
- **du système immunitaire,**
- **ou encore de la régulation hormonale.**

Pour les adultes, il est rapporté chez des mères végétariennes, une augmentation des **hypospadias** [North 2000]. Drash AL et al, 1994 rapporte un lien entre régime riche en PO au cours de l'enfance et augmentation de diabète **diabète insulinodépendant** [Drash 1994].

A noter que la **daidzéine** (n° cas : 486-66-8) ou la **génistéine** (n° cas : 446-72-0) ne font pas l'objet au niveau de la classification européenne des substances chimiques de signalement de dangerosité concernant des effets sur la fertilité ou l'évolution d'une grossesse [EU 2012].

e. Commentaires

Il ressort que l'alimentation dans certains cas, à travers la consommation de soja ou de produits dérivés de soja (régime végétarien, déséquilibre alimentaire), peut-être une source non négligeable de phyto-estrogènes chez l'Homme (Génistéine, daidzéine pour l'essentiel).

Cette source de phyto-estrogène lors de régime déséquilibré chez l'enfant est à l'origine d'inquiétude (dysfonctionnement thyroïdien, du système immunitaire, de troubles de régulation hormonale). Chez l'Homme adulte, les données sur les phyto-oestrogènes semblent très contradictoires et ne permettent pas de répondre avec certitude à la question d'une liaison causale entre exposition à des phytoestrogènes et la survenue de problèmes de santé notamment reproductifs (**critère 5=0**). Les études chez l'humain ont été développées à partir des années 1990 [Dodin 2003] (**critère 7=2**). Une recherche dans la base ESIS (European chemical substances information system) ne relève pas pour la daidzéine (n° cas : 486-66-8) ou la génistéine (n° cas : 446-72-0) de signalement de dangerosité concernant des effets sur la fertilité ou l'évolution d'une grossesse [EU 2012] (**critère 8=4**).

Toutefois, des propriétés estrogéniques et anti-estrogéniques ont été clairement démontrées in vitro (**critère 2=6, critère 3=6)**. Certaines études chez l'animal rapportent des effets négatifs (altérations du développement et de la maturation des organes sexuels, prolifération de tumeurs hormono-dépendantes) (**critère 1=6**).

Il semble donc nécessaire de tenir compte dans une étude épidémiologique sur des PE notamment aux propriétés estrogéniques ou anti-estrogéniques (**critère 3=6**), des habitudes régulières de prise de soja ou d'un régime alimentaire particulier augmentant la prise de phyto-estrogène (régime végétarien par exemple). Egalement, la recherche de prise de phyto-estrogène à visée thérapeutique pour lutter contre les symptômes climatériques sera à effectuer.

A noter qu'il n'a pas été rapporté d'études en milieu de travail concernant l'exposition aux phyto-estrogènes. Une recherche dans la base de données Pubmed le 29 août 2012 sur les mots-clés suivants [phytoestrogen/toxicity* AND (occupational disease OR occupational exposure)] ne relève aucune étude réalisée en milieu de travail (**critère 6=4**). La problématique de l'exposition aux phytoestrogènes reste une problématique fixée en population générale, reliée soit à une consommation orale excessive (alimentation, thérapeutique), soit à l'exposition de sujets sensibles (femmes enceintes, jeunes enfants). Celle-ci n'a donc pas fait l'objet de préoccupation d'un sujet d'étude en milieu de travail (**critère 4=0 ; critère 9 =0**).

Tableau 12. Score de priorisation pour les phyto-estrogènes

Critère	Définition	Modalités *(cotation)*			Phyto-estrogène
1.	Existe-t-il des études in vitro argumentant un effet de type PE ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
2.	Existe-t-il des études in vivo argumentant un effet de type PE ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
3.	Argumentation globale suffisante pour classer en PE (à différencier de mécanisme de toxicité directe) ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
4.	Problématique d'exposition professionnelle ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**0**
5.	Existe-t-il déjà des études chez l'Homme ?	Non ou ti *(4)*	Insuffisant *(2)*	Oui *(0)*	**0**
6.	Existe-t-il déjà des études épidémiologiques en milieu professionnel ?	Non ou ti *(4)*	Insuffisant *(2)*	Oui *(0)*	**4**
7.	Substance ou classe de substances émergente ou relativement récente ?	Non *(0)*	Partiellement *(2)*	Oui *(4)*	**2**
8.	Existence d'un classement CE en tant que reprotoxique ou troubles de la fertilité ?	Non *(4)*		Oui* *(0)*	**4**
9.	Effectif de salariés exposés ?	Important *(6)*	Moyen *(3)*	*Faible** *(0)*	**0**
Score Total					**28**

*sans objet *ti : très insuffisant (1 à 2 études)*

5.6 Parabènes

a. Généralités

Les parabènes sont des esters de **l'acide 4-hydroxybenzoique.** Ils présentent un cycle benzénique substitué en para (en positions 1 et 4) par un groupement ester avec des chaînes alkylées de tailles variables (Figure 7 ci-après).

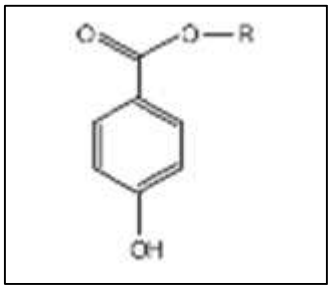


Figure 7. Formule chimique des parabènes

Ils se caractérisent par une **activité anti-bactérienne et anti-fongique.** Cette activité est augmentée en fonction de la longueur de la chaîne carbonée de l'alcool estérifié.

Ils sont de ce fait très largement utilisés dans les cosmétiques, les médicaments et les aliments, en raison de leurs propriétés anti-bactériennes et anti-fongiques, et pour leur propriété de conservateurs. Il serait présent dans 80 % des produits cosmétiques (shampooings, crèmes hydratantes, mousses à raser...). Il y a donc une exposition très régulière aux parabènes pour l'être humain.

Tableau 13. Usage des parabènes les plus courantes

Molécules	Aliment	Cosmétique	Médicament
méthyl parabène	X	X	
éthyl parabène	X	X	
propyl parabène		X	X
Isopropyl parabène	X	X	
butyl parabène		X	
Isobutyl parabène		X	

Certains parabènes existent à l'état naturel à de faibles concentrations dans les aliments tels que la mûre, l'orge, la fraise, le cassis, la vanille, la carotte ou l'oignon [INSERM 2011]. Ils sont aussi des p**récurseurs du coenzyme Q10 (ubiquinone),** chez l'Homme.

Les données d'exposition humaine aux parabènes semblent limitées [INSERM 2011]. Une étude récente menée chez des hommes danois montre la présence des 4 parabènes (méthyl, éthyl, propyl, butyl parabènes) dans le plasma et le liquide séminal [Frederiksen 2011]. De même, une étude française dans une cohorte de femmes enceintes révèle la présence de méthyl, éthyl, propyl, butyl parabènes dans l'urine et des taux urinaires de méthyl parabène proches de 100 µg/l [INSERM 2011].

Chez l'animal, par voie orale, l'absorption des parabènes est rapide et importante (jusqu'à 94 % de la dose est excrétée dans l'urine) [INSERM 2011]. Il existerait une pénétration cutanée entre 5 % et 25 % du produit. Ils sont très rapidement métabolisés dans l'heure qui suit l'absorption. La substance subit (quelle que soit l'espèce étudiée) une hydrolyse en acide para-hydroxybenzoïque (**PABA**) qui est le métabolite principal. Ce métabolite peut être ensuite conjugué pour former différents sous-produits. La métabolisation des parabènes ainsi que leur élimination sont rapides et quasiment totales par voie orale. Chez la femelle gestante, l'éthyl et le butyl parabènes peuvent se concentrer (jusqu'à 10 fois) dans le liquide amniotique.

Le faible nombre d'études réalisées chez l'Homme par voie orale [INSERM 2011] montrent des résultats similaires à ceux observés chez les animaux de laboratoire. La molécule « parent » est retrouvée à des niveaux négligeables dans le sang et le métabolite principal est détecté 3 minutes après l'absorption. Parmi les métabolites urinaires (> 50 % de la dose après 12 h), **l'acide para-hydroxybenzoique** est majoritaire.

b. Paramètres hormonaux/spermatiques (reproduction)

Il existe très peu d'études épidémiologiques sur les effets des parabènes ayant étudié les paramètres hormonaux (reproduction) et spermatiques. Dans son rapport 2011, l'INSERM rapporte l'étude suivante.

Meeker et al, 2011 a étudié les taux urinaires de méthyl, propyl, butyl parabènes chez une centaine d'hommes consultant pour infertilité. Il a été analysé les relations avec les taux sériques d'hormones et les paramètres du sperme ainsi que les dommages de l'ADN des spermatozoïdes (essai de la comète) [Meeker 2011]. Dans les échantillons d'urine, 100 % contenaient du méthyl, 92 % du propyl et 32 % du butyl parabène.

Aucune relation n'était observée entre le méthyl ou le propyl et les paramètres testés. Par contre, pour le **butyl parabène**, sa présence est significativement (p=0,03) **associée aux dommages de l'ADN**. Une **relation dose dépendante** est positivement observée avec la fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes.

Les études épidémiologiques sur les parabènes restent donc insuffisantes pour conclure.

Des études de toxicologie, peu nombreuses, ont été menées chez le rat ou la souris. [INSERM 2011].

Chez le mâle, **aucun effet sur les fonctions reproductives n'a été observé pour les méthyl et éthyl parabènes**. **Pour les propyl parabènes,** des effets observés portent sur l'altération de paramètres spermatiques et les taux d'hormones (testostérone). Mais ces résultats ne sont observés que pour un seul groupe. Il **n'aurait pas été mené selon les bonnes pratiques de laboratoires** et a été critiqué par plusieurs rapports d'agences sanitaires du fait du faible nombre d'animaux utilisés, du manque de détails fournis, de variations importantes dans le poids des animaux [INSERM 2011].

c. Cancers hormonaux dépendants

Deux études sont rapportées par l'INSERM 2011 sur le cancer du sein et les parabènes.

Entre 1992 et 1995, il a été réalisé une **étude cas-témoins sur 810 cas incidents de cancer** du sein auprès de femmes âgées de 20 à 74 ans à Seattle aux Etat-Unis [Mirick 2002]. L'exposition a été estimée à partir d'un questionnaire interrogeant l'utilisation de déodorants, de produits anti-transpirants et la pratique de l'épilation des aisselles.

Si l'usage régulier d'un anti-transpirant n'était pas associé à une augmentation de risque, par contre l'usage d'un **déodorant était associé à une petite augmentation mais non significative** (1,2 [IC 95 % : 0,9-1,5]).

Cependant, cette étude présentait un certain nombre de limites : information rétrospective ; exposition très imprécise ; biais de mémorisation possible ; pas d'information sur le contenu des déodorants.

Dans une autre étude, des données globales sur l'évolution d'une part, de l'incidence du cancer du sein et d'autre part, sur la vente de déodorants et d'anti-transpirants aux Etats-Unis entre 1940 et 2000 sont rapportées [McGrath 2003]. Les deux évolutions sont parallèles. Toutefois, le niveau de preuve apporté par une étude écologique de ce type est généralement considéré comme trés limité.

L'étude [McGrath 2003] rapporte l'analyse d'une série de cas de cancers du sein (437 cas) diagnostiqués dans deux hôpitaux de Chicago entre 1993 et 2001. L'objectif était de mettre en relation l'âge au diagnostic de la maladie avec la fréquence d'utilisation de déodorants, d'anti-transpirants, ou la fréquence de l'épilation des aisselles. Il est précisé que les analyses ont été réalisées sans ajustement. Il est observé :

- Une baisse de l'âge moyen au diagnostic de cancer du sein lors de l'utilisation de déodorants / anti-transpirants ou de l'épilation.
- Leur utilisation avant 16 ans est associée à une baisse de l'âge moyen au diagnostic de 9,6 ans comparé à un âge plus tardif ($p<0,0001$).
- Cependant, cette étude de cas, du fait de ces importantes limites et en l'absence d'analyses statistiques plus poussées, demande à ce que les résultats soient confirmés par d'autres études.

L'INSERM 2011 concluait que ces deux études épidémiologiques [Mirick 2002; McGrath 2003] apportaient peu d'éléments concernant l'impact possible des parabènes présents dans les déodorants ou anti-transpirants sur la survenue de cancer du sein. Elles ne permettent ni d'écarter clairement cet impact, ni de lui apporter de la plausibilité [INSERM 2011 ; Namer 2008].

d. Mécanismes d'action

Le mécanisme d'action essentiel repéré pour les parabènes est leur capacité à se lier au récepteur oestrogénique mais de façon très inférieure au 17ßoestradiol [INSERM 2011]. En général, les parabènes ont une activité faiblement oestrogénique et ce, pour les deux isoformes du récepteur estrogène (REα et REß) [Witorsch 2010].

Dés 1998, des études ont mis en évidence la capacité des parabènes à se lier au récepteur oestrogénique [Routledge 1998]. Mais la capacité de liaison est de 10 000, 30 000, 150 000 et 2 500 000 fois plus faible (respectivement pour le butyl, le propyl, l'éthyl et le méthyl parabène) que le ligand naturel, le 17ß-oestradiol [Routledge 1998 ; Witorsch 2010]. L'intensité de l'activité oestrogénique mesurée augmente avec la longueur de la chaîne méthyl<éthyl<propyl<butyl parabene) [Routledge 1998]. Le PABA, métabolite principal, n'a aucune affinité pour ce récepteur [Routledge 1998].

Ce constat s'appuie sur un ensemble de tests in vitro [Witorsch 2010]. L'INSERM 2011 fait le point sur ces tests. Il est cité :

- de **tests d'inhibition compétitive** positifs [Blair 2000] ;
- de **test de levure recombinante** [Nishihara 2000] ;
- de **tests de prolifération des cellules MCF-7** [Okubo 2001; Byford 2002 ; Darbre2002 ; Darbre 2003] ;
- **d'analyses de l'expression de gènes dans les cellules MCF-7** [Pugazhendhi 2007 ; Sadler 2009 ; Gomez 2005].

De manière intéressante, il est rapporté que les **combinaisons de xénooestrogènes** qui incluent le benzylparabène, peuvent produire un effet, même si les concentrations de chaque composé sont inférieures à celles requises lorsqu'ils sont testés isolément [Rajapakse 2002 ; Witorsch 2010].

Plusieurs études montrent un effet oestrogénique chez la rate [INSERM 2011]. La majorité des études retrouvent un effet utérotrophique chez la rate ou la souris du méthyl, butyl, benzyl et isobutyl parabène et du principal métabolite, le PABA, dans au moins une étude, mais l'absence d'effet a également été démontrée au moins une fois [INSERM 2011]. L'INSERM 2011 rapporte la revue de Boberg et al, 2010 signalant que globalement les résultats de l'ensemble de ces études vont dans le sens d'un effet oestrogénique du test utérotrophique [Boberg 2010].

L'ensemble des données disponibles chez les poissons suggèrent que les parabènes présentent une action oestrogénique in vivo [INSERM 2011].

Witorsch et al, 2010 rapporte que plusieurs parabènes pouvaient inhiber l'activité de l'aromatase placentaire [Witorsch 2010]. Cet effet pourrait au final venir compenser l'effet oestrogénique décrit plus haut. Par ailleurs, il est précisé que les effets sur les récepteurs oestrogéniques ou sur l'aromatase requièrent des niveaux de l'ordre du µM de concentrations en parabène tandis que les niveaux mesurés dans les tissus humains sont de l'ordre de 10 à 80 nM. Ainsi, la contribution des parabènes à la charge oestrogénique globale de l'organisme pourrait être très faible [Witorsch 2010].

Une autre hypothèse de mécanisme a été proposée par Prusakiewicz et coll. (2007) [Witorsch 2010 ; INSERM 2011]. Les auteurs ont rapporté que les parabènes inhibent les sulfotransférases de la peau et des kératinocytes. Ces enzymes participent au métabolisme des oestrogènes et leur inhibition pourrait conduire à une augmentation du taux des oestrogènes endogènes.

e. Commentaires

Au total et concernant la problématique des PE, les parabènes se présentent comme une classe de substances ayant une très faible activité oestrogénique vérifiée par un nombre conséquent d'études in vivo et in vitro (**critère 1=6, critère 2=6**). Ceci a très bien été étudié pour les parabènes (**critère 3=6**) et ce, depuis 1998 au moins (voir étude Routledge 1998) (**critère 7=2**). Dans les mécanismes d'action, il est évoqué que cet effet pourrait être compensé par des mécanismes anti-oestrogéniques (inhibition de l'aromatase). De plus, les niveaux de concentrations nécessaires pour ces effets (de l'ordre du µM) ne seraient pas observés dans les tissus humains exposés aux parabènes (10 à 80 nM) [Witorsch 2010].

Sur ces bases, la survenue d'effets significatifs sur la santé reste donc à démontrer.

Witorsch et al, 2010 précise qu'il n'y a aucune preuve consistante que les parabènes produisent des effets toxiques chez les rats dans les périodes de développement ou néonatales [Witorsch 2010]. Aucune étude ne révèle des anomalies pour les expositions in utéro aux parabènes sur les « endpoints » endocrines ou reproductives [Witorsch 2010].

Concernant les études épidémiologiques, celles-ci sont quasi-inexistantes (**critère 5=2**) et *a fortiori* en milieu de travail (**critère 6=4**). La question de l'effet de parabènes sur la survenue du cancer du sein a été examinée dans deux études et sur les paramètres spermatiques pour une étude. Celles-ci ne permettaient pas cependant par leur faiblesse méthodologique de répondre avec fiabilité aux questions. A noter qu'une recherche dans la base ESIS (European chemical substances information system) ne relève pas pour la méthylparabène (n° cas : 99-76-3), l'éthylparabène (n° cas : 120-47-8), le propylparabène (n° cas : 94-13-3) ou le butylparabène (n° cas : 94-26-8) (**critère 8=4**) de classement en tant que reprotoxique ou troubles de la fertilité ? [EU 2012]

Concernant le milieu de travail, les parabènes étant particulièrement présents dans les cosmétiques, les professions utilisant des cosmétiques (coiffeuses, esthéticiennes, manucures…) se voient questionner sur la possibilité d'effets sur la santé dans le cadre du travail de l'utilisation de cosmétiques contenant des parabènes (**critère 4=6**). Il peut être rappelé que le secteur de soins de beauté occupe 34 500 salariés en 2009 et les coiffeurs 160 000 salariés en 2008 (**critère 9=6**). Si les éléments précédents sur la dangerosité des parabènes se présentent comme rassurant, toutefois le problème de l'exposition cumulée à des faibles doses de plusieurs parabènes (effets additifs) voire à d'autres substances ayant des propriétés estrogéniques dans le cadre du travail (alkylphénol, filtre UV…), reste une question qui ne peut pas être éludée dans l'état des connaissances : insuffisance des données d'exposition ; insuffisance des études épidémiologiques ; impact dans des fenêtres de

sensibilité spécifiques (puberté par exemple) ; effet des faibles doses. Le secteur des soins de beauté se présente donc comme un secteur qui attire l'attention sur les effets sur la santé de cette classe de substances.

Tableau 14. Score de priorisation des parabènes

Critère	Définition	Modalités *(cotation)*			Parabènes
1.	Existe-t-il des études in vitro argumentant un effet de type PE ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
2.	Existe-t-il des études in vivo argumentant un effet de type PE ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
3.	Globalement, mécanismes d'action suffisamment bien compris et univoques ; différentiation claire d'une toxicité directe ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
4.	Problématique d'exposition professionnelle ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
5.	Existe-t-il déjà des études chez l'Homme ?	Non ou ti *(4)*	Insuffisant *(2)*	Oui *(0)*	**2**
6.	Existe-t-il déjà des études épidémiologiques en milieu professionnel ?	Non ou ti *(4)*	Insuffisant *(2)*	Oui *(0)*	**4**
7.	Substance ou classe de substances émergente ou relativement récente ?	Non *(0)*	Partiellement *(2)*	Oui *(4)*	**2**
8.	Existence d'un classement CE en tant que reprotoxique ou troubles de la fertilité ?	Non *(4)*		Oui *(0)*	**4**
9.	Effectif de salariés exposés ?	Important *(6)*	Moyen *(3)*	*Faible** *(0)*	**6**
Score Total					**42**

**sans objet ti : très insuffisant (1 à 2 études)*

5.7 Retardateurs de flammes polybromés

a. Généralités

Les retardateurs de flammes sont intégrés dans de nombreux produits de consommation afin de limiter le risque de départ de feu et/ou aider à freiner le processus de combustion [INSERM 2011]. Ils sont utilisés depuis le milieu des années 50, 30 % des retardateurs de flammes sont des retardateurs de flammes bromés (RFB) au niveau européen [INSERM 2011].

Les RFBs bromés sont une large famille de substances. En 2011, Il existait 209 congénères. Leur classification (IUPAC) s'appuie sur le nombre et la position des atomes de brome dans le cycle ; ils sont aussi identifiés de manière synthétique par un nombre (ex. : BDE 99, BDE 100).

3 groupes dominent les usages courants :

- **PBDE** : polybromodiphényléthers,
- **HBCD** : 1,2,5,6,9,10 hexabromocyclododécane ?
- **TBBPA** : tétrabromobisphénol A.

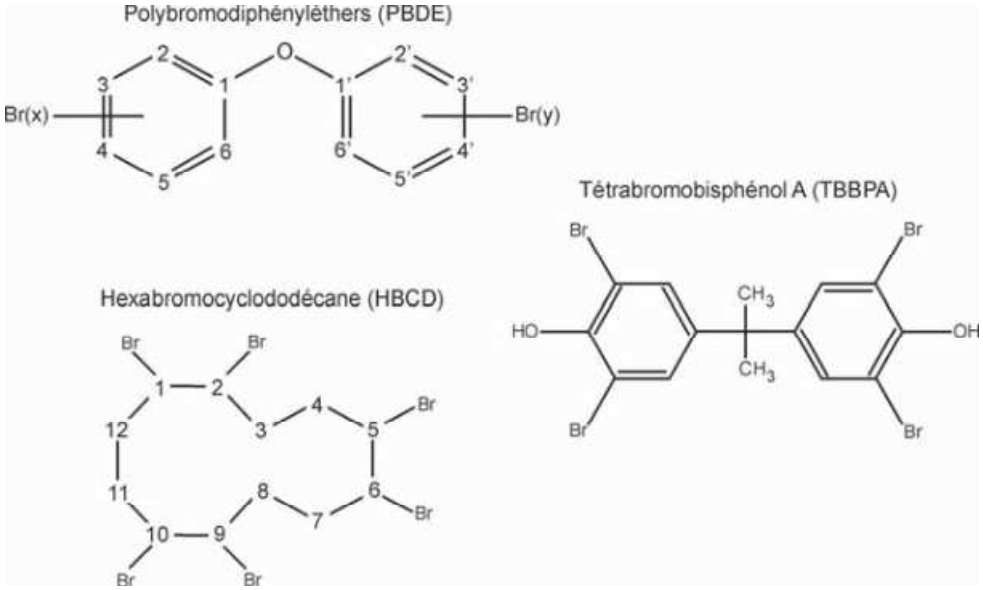


Figure 8. Formule chimique de trois RFBs

Les **PBDE** sont des **éthers aromatiques bicycliques.** Ils sont **additifs** : ils ne sont pas liés aux matériaux par des liaisons chimiques, mais par un phénomène physique, et peuvent par conséquent faire l'objet d'un relargage depuis les matériaux dans certaines conditions.

Le **TBBPA** a une structure chimique proche de celle du BPA, avec **deux cycles aromatiques liés par un pont carbone**. Le TBBPA est un composé utilisé en tant que **réactif** dans les matériaux, donc avec une liaison forte à ceux-ci.

L'**HBCD** « technique » est un mélange principalement constitué de trois diastéréoisomères :

- 5 à 30 % alpha-HBCD et beta-HBCD
- 70 à 95 % **de gamma-HBCD**

A noter que la réglementation européenne interdit depuis août 2004, deux mélanges « techniques » de PBDE utilisés en milieu industriel [INSERM 2011] : l'**octa-BDE** et le **penta-BDE** (ou melange DE-71). L'Union Européenne en 2005 (décision 2005/747/CE) a limité dans les équipements électriques et électroniques, la concentration maximale des PBDE à 0,1 % en poids. Une évaluation scientifique européenne du decaBDE avait été entreprise en 2004. Le decaBDE est toujours autorisé mais il est enregistré dans le cadre de REACH en août 2010. En Europe, le deca-BDE est largement utilisé dans le secteur du textile et des plastiques, notamment dans le rembourrage des meubles et des sièges de transport [INSERM 2011].

***Rq** : Dans les études d'exposition, il est évoqué la notion de congénères hautement bromés à partir d'octa- à déca-bromés en opposition aux tri-à heptabromés.*

De nombreux produits de consommation contiennent des RFBs. La teneur en RFB de ces produits peut atteindre 5 à 20 %. On les trouve principalement dans :

- **Textiles** (rideaux, vêtements).
- **Plastiques :** jouets (surtout plastique dur).
- **Mousses et capitonnages** : sièges automobiles, literie.
- **Résines.**
- **Circuits imprimés** : matériel informatique, cables, téléviseurs, ordinateurs…

Concernant leur **métabolisme** dans l'organisme humain, les RFBs ont en général une **biodisponibilité** supérieure à 75 %, voire plus [INSERM 2011]. Ils subissent aussi différentes bio-transformations (oxydation par cytochrome P450 ; hydroxylation ; produits conjugués…). Leur **propriété lipophile** font que leur distribution se caractérise par une rémanence **dans le tissu adipeux**, le foie et les surrénales. Il présente des **propriétés persistantes et bioaccumulatives** similaires aux PCBs [Jugan 2010]. Dans son rapport 2011, l'INSERM [INSERM 2011] présente une demi-douzaine d'études réalisées en Europe (Suède, Pologne, Espagne, France, Danemark, Belge) sur l'exposition fœtale. Il est rapporté dans le sang maternel mais aussi de cordon, la présence

notamment de différents congénères de PBDE dans les liquides biologiques dans bon nombre d'études. Cela va des quelques nanogrammes/g de lipide à 12, 24 ng/g de lipides**. L'exposition du fœtus est donc probable**. Plusieurs études rapportent également la présence de congénères de PE dans le lait maternel, objectivant la **possibilité d'exposition du nourrisson allaité** [INSERM 2011]. Dans une étude française, un apport total estimé en PBDE tri- à déca-bromés de l'ordre de 80 ng/j pour une consommation quotidienne de 500 ml de lait [INSERM 2011]. Une corrélation significative a par ailleurs été observée entre les teneurs cumulées mesurées dans le lait maternel et le tissu adipeux des mêmes sujets suggérant un équilibre entre les deux compartiments et un effet réservoir du tissu adipeux vis-à-vis de ces contaminants lipophiles [INSERM 2011].

L'INSERM 2011 précise dans son rapport que **la voie alimentaire est la voie d'exposition principale** aux RFBs. En effet, les RFBs sont présents dans les **produits alimentaires riches en lipides (viande, poisson, lait)** et contribuent de façon majeure à l'exposition de l'Homme aux RFBs.

La **voie aérienne** est une autre voie d'exposition (par l'ingestion de poussières). **Le contact direct** avec certains matériaux en plastique comme peuvent le faire des enfants avec les jouets est aussi un autre mode d'exposition. Ces dernières représentent les secondes voies d'exposition principales de l'Homme aux RFBs, ceci de façon d'autant plus significative pour les jeunes enfants et concernant les congénères les plus hautement bromés dont le BDE 209 [INSERM 2011].

Contrairement à d'autres POP, leur présence s'est accrue ces dernières années dans l'environnement et chez l'Homme. INSERM 2011 rapporte une étude pour deux PBDE majoritaires (BDE 47 et BDE 153), un accroissement des niveaux d'imprégnation mesurés entre le début des années 1980 et la fin des années 1990 (d'un facteur 4 à 5) puis une baisse à partir des années 2000. A noter que cette baisse n'est pas observée pour l'HBCD (toujours utilisé en 2011]. Sur les 20 dernières années, les charges corporelles en PBDE ont augmenté tandis que celles des PCBs déclinaient [Schecter 2005]. Sur ce constat et la présence des RFBs dans l'environnement immédiat et quotidien dans nos sociétés de consommation (alimentation, produits manufacturés), font que les RFBs ont retenu l'attention de la communauté scientifique, des pouvoirs publics et des consommateurs depuis le milieu des années 90 [INSERM 2011].

b. Paramètres hormonaux (reproduction)

Chez l'animal

Les rates gestantes ont été exposées au BDE 99 de J10 à J18 de la gestation. Pour la descendance mâle, l'exposition aux PBDEs entraînait une **diminution significative de la testostérone** et de l'**œstradiol** au sevrage et à l'âge adulte [Lilienthal 2006]. Le d**éclenchement de la puberté était légèrement accéléré** chez le mâle pour la dose faible. Les auteurs concluaient que les PBDEs sont des composés actifs lors d'une exposition gestationnelle qui peuvent donc interférer avec le développement, le comportement sexuel et le dimorphisme sexuel.

Dans une autre étude après exposition au BDE 209 de rates, *in utero,* de J6 à J18 en post-conception (prénatal), les taux de **testostérone chez le mâle n'étaient pas affectés** [Kim 2009].

Chez l'Homme

Main et al, 2007, ont réalisé des dosages hormonaux (LH ; FSH ; SHBG ; inhibine B ; testostérone) à partir de prélèvements de sang recueillis lors de l'examen du 3ème mois de petits garçons. **Aucune corrélation n'a été observée entre ces dosages hormonaux et les concentrations de PBDE** dans les placentas. Une corrélation positive est observée entre **l'augmentation du taux sérique de LH et la somme des 7 congénères détectés dans le lait maternel** ainsi que les concentrations de BDE 47, 100 et 154. [Main 2007]

Une étude réalisée aux USA (Massachusetts) en 2009 a inclus 24 hommes âgés de 18 à 55 ans, sans vasectomie, consultant pour infertilité à l'hôpital et chez qui une analyse de poussières (BDE 47, 99 et 100) avait été possible [Meeker 2009]. Les 3 congénères étaient retrouvés dans tous les prélèvements de poussières, et trés corrélés entre eux. **Les concentrations des trois PBDE étaient associées à une diminution du taux de FSH, de LH et de FAI** (*Free androgen index* : ratio de testostérone totale sur SHBG) et à une **augmentation du taux d'inhibine B et de SHBG**.

Après l'accident de contamination alimentaire aux polybrominated biphenyls du Michigan en 1973, une évaluation chez 327 femmes exposées in utero et durant l'allaitement a été menée. Il a été observé que les filles les plus exposées présentaient une **puberté plus précoce** que les filles moins exposées [Blanck 2000]. Cette association persistait après ajustement.

c. Paramètres spermatiques / fertilité

Chez l'animal

Une association a été trouvée entre la réduction du potentiel membranaire mitochondrial, la baisse du déplacement latéral de la tête, et la production de H_2O_2 dans les spermatozoïdes de souris et des fortes doses de BDE 209 en post-natal (21 à 70 jours postnatals) [INSERM 2011 ; Tseng 2006]. Pas de liaison avec d'autres paramètres spermatiques (nombre, mobilité, normalité, dénaturation de la chromatine, l'histopathologie des testicules). Ces résultats suggèrent plutôt un **stress oxydatif induit** [INSERM 2011].

Des femelles gestantes ont été traitées par gavage au 6e jour de la gestation avec une dose unique de BDE 99. [INSERM 2011 ; Kuriyama 2005]. Il existait une **diminution de la spermatogénèse** (réserve testiculaire et épididymaire) chez l'adulte J140. L'exposition à la faible dose a provoqué une hyperactivité chez les descendants. Il s'agit de la plus faible dose de PBDE signalée à ce jour à avoir un effet toxique *in vivo* chez le rongeur [INSERM 2011].

Une exposition au HBCD sur une génération de rats avant l'accouplement (rats et rates) et ce, jusqu'à la fin de la lactation puis chez leur progéniture, à partir du sevrage jusqu'au moment du sacrifice à l'âge adulte, a été réalisée [INSERM 2011 ; Van der Ven 2009]. Les effets ont été évalués dans la génération F1 :

- La densité minérale de l'os trabéculaire du tibia était diminuée de manière dose dépendante chez les femelles.
- Diminution du poids des testicules à partir de certaines doses.
- L'activité CYP19/aromatase dans l'ovaire était corrélée à la concentration de HBCD dans le foie.

Chez l'Homme

Pas d'étude repérée.

d. Paramètres ovariens / fertilité

Chez l'animal

Une exposition au HBCD sur une génération de rats dont les effets ont été évalués à la génération F1 [Van der Ven 2009]. Il est rapporté, concernant les paramètres ovariens, une activité **CYP19/aromatase dans l'ovaire corrélée à la concentration de HBCD** dans le foie, une **densité minérale** de l'os trabéculaire du tibia était **diminuée** de manière dose dépendante chez les femelles.

Une autre étude similaire sur deux générations analysant les effets du HBCD chez des rats mâles et femelles exposés par voie orale rapporte concernant la fonction de reproduction, une **baisse des follicules primordiaux dans l'ovaire des femelles F1** [Ema 2008].

Chez l'humain

L'INSERM en 2011 rapportait deux études ayant examiné le rôle possible des RFBs sur la santé reproductive de la femme.

Les niveaux de différents PBDEs présents dans du lait maternel ont été mesurés chez 20 femmes taïwanaises en 2001 [INSERM 2011 ; Chao 2007]. Les auteurs observaient chez les femmes ayant les niveaux de PBDEs les plus élevés, des **cycles menstruels en durée moyenne et maximale plus courts et des saignements menstruels de durée plus courte**. Il est précisé que les effectifs de cette étude étaient très faibles et ces liaisons disparaissaient après ajustement sur des facteurs confondants (âge, indice de masse corporelle, parité) [INSERM 2011].

Dans une étude de cohorte mères-enfants américaines auprès de 223 femmes, il a été observé que plus les niveaux d'imprégnation aux PBDEs (pour la somme des 4 congénères prépondérants, et pour les BDE 100 et 153) étaient élevés, **plus le délai nécessaire pour concevoir augmentait** [Harley 2010]. Aucune association significative entre les niveaux de PBDE et les longueurs des cycles menstruels déclarées par ces femmes n'a été mise en évidence. Des biais peuvent toutefois exister pour expliquer ces résultats : biais de mémoire (interrogation rétrospective) et biais de déclaration [INSERM 2011]. Une sous-estimation de l'association est probable du fait que l'étude était restreinte aux femmes enceintes (« les plus fécondables ») [INSERM 2011].

Une étude américaine auprès de 194 femmes exposées à du polybrominated biphenyls in utero (consommation accidentelle) ne rapporte **pas d'augmentation du délai nécessaire pour concevoir et d'infertilité** [Small 2011].

e. Troubles du développement / malformation

Une étude américaine auprès de 194 femmes exposées à du polybrominated biphenyls *in utero* (consommation accidentelle) rapporte des **augmentations significatives d'avortement spontané** chez les plus exposés avec une relation dose-réponse. L'exposition durant l'enfance lors de l'allaitement maternel augmente le risque observé [Small 2011].

Dans une étude de cohorte finlandaise et danoise, il est rapporté que l'exposition aux PBDEs présents dans le lait maternel, mesurée par la somme de ces congénères, ainsi que les concentrations individuelles (sauf pour deux BDEs) sont apparues **statistiquement significatives plus élevées dans le groupe des nouveau-nés présentant une cryptorchidie** que le groupe des témoins. Ces résultats n'étaient pas retrouvés pour des données de placenta [Main 2007]. Le lait maternel reflète la charge corporelle de la mère accumulée en PBDE et ainsi son exposition à long terme, il est raisonnable de considérer les concentrations mesurées dans le lait maternel comme marqueurs de l'exposition en début de grossesse et en particulier, sur la fenêtre de développement du tractus génital male [INSERM 2011].

Des niveaux sanguins de PBDE et autres polluants organiques persistants parmi des échantillons collectés en routine en milieu de grossesse de femmes californiennes. 20 échantillons ont été choisis parmi des femmes ayant eu un enfant atteint l'**hypospadias** et 28 échantillons ont été tirés aléatoirement parmi les naissances vivantes de la même année sans malformations répertoriées. L'étude n'a rapporté **aucune différence significative** dans les niveaux de PBDE et autres polluants entre les deux groupes [Carmichael 2010].

A noter que des rates gestantes exposées au BDE 99 de J10 à J18 de la gestation, il a été observé pour la descendance mâle, une **diminution significative de la testostérone** et de l'**œstradiol** au sevrage et à l'âge adulte [Lilienthal 2006]. De plus, la **distance ano-génitale** était réduite.

f. Cancers hormonaux dépendants

Cancer du testicule

Les niveaux sanguins de PBDE (somme des 3 congénères 47, 99, 153) d'un groupe d'hommes atteints de cancer des testicules recrutés à l'hôpital entre 1997 et 2000 à un groupe d'hommes témoins de même âge (n=58 pour chaque groupe). **Aucune différence de niveaux de PBDE n'a été observée pour ces deux groupes** [Hardell 2006].

Les mères de ces hommes (n=44 cas vs n=45 témoins, appariées sur l'âge) étaient également contactées (questionnaire, prélèvement sanguin). **Les mères ayant les niveaux sanguins de PBDE les plus élevés sont plus souvent des mères de cas que de témoins**.

Les auteurs suggèrent que l'exposition *in utero* (reflétée par les niveaux maternels) est plus importante que les autres **fenêtres d'exposition** au cours de la vie. Mais s'il s'agit de polluants persistants, il n'est pas évident que les niveaux observés chez ces mères reflètent l'exposition passée aux PBDEs trente années auparavant (qui est l'âge médian des hommes inclus). Par ailleurs, il est posé le problème de la prise en compte des **coexpositions**. En effet, l'étude montre, de plus, un lien entre risque de cancer de testicule et les niveaux sanguins d'autres POP (PCB, HCB).

g. Mécanismes d'action

Hamers et coll. (2006) ont étudié 27 RFBs pour leurs effets sur les récepteurs [Hamers 2006]. Il n'a pas été montré d'effet de classe sur un type de récepteur privilégié mais des effets variables suivant les composés. Il est retrouvé en fonction de certaines molécules (voir Tableau résumé ci-dessous) des activités [INSERM 2011] :

- **Action sur les récepteurs :**
    - **ER** : oestrogénique agoniste ou antagoniste
    - **AR** : anti-androgénique ; une seule molécule agoniste (1,2-dibromoethyl cyclohexane, BCH)
    - **AhR** : agoniste ou antagoniste

***Rq** : L'ensemble de ces résultats suggèrent donc que la voie AhR n'est pas, contrairement à ce que l'on pensait au départ, une cible pertinente pour les retardateurs de flammes [INSERM 2011].*

- **PXR** : agoniste
- **PPARγ** : agoniste
- **TRα :** antagoniste

- **Action sur métabolisme** :
  - **Activité de E2-sulfotransférase est inhibée** par certains RFBs **:** enzyme en charge de la sulfatation de l'oestradiol (oestradiol sulfotransférase : E2SULT) :
  - **Activité aromatase inhibée** par certains RFBs à des concentrations comprises entre 1 et 10 mM ; ce qui peut interférer sur la stéroïdogénèse.

Les résultats de plusieurs travaux de criblage *in vitro* suggèrent que [INSERM 2011] :

1- <u>l'activité oestrogénique est associée à</u> :

- une faible bromation des PBDEs ;
- certaines positions des substitutions :
  - les substitutions aux positions [2,2',6] ou [2,2',4]) ont une activite ER+
  - un groupe hydroxylique en position para- (positions 4 et 4') augmente l'activité oestrogénique.

2- <u>l'activite anti-oestrogénique</u> est associée à :

- un degré élevé de bromation.

3- <u>l'activité AR-antagoniste est associé à</u> :

- un bas degré de bromation ;
- certaines positions des substitutions :
  - aux substitutions en ortho- (positions 2, 2', 6 et 6')
  - ou ortho- et para- (positions 4 et 4').

(Les substituants bromés en position para, accumulation de charges positives, associés à une réduction de l'activité anti-androgène).
(Des groupes hydrophobes en position ortho- provoquent une augmentation de l'activité anti-androgénique).
(La présence d'un groupe électro-attracteur avec des propriétés hydrophobes en position ortho- maximise l'activité AR-antagoniste).

Tableau 15. Activités des principaux PBDE, TBBPA, HBCD
(Source INSERM 2011)

Récepteur nucléaire	Activité	Polybromés
ER	Agoniste	BDE 17, 4OH-BDE 17, BDE 19, BDE 28, BDE 47, 4OH-BDE 49, BDE 100, BDE 38 BDE 49, BDE 79, BDE 155
ER	Antagoniste	6OH-BDE 47, BDE 181, BDE 183, BDE 185, BDE 190
AR	Agoniste	BCH
AR	Antagoniste	BDE 19, BDE 100, 4OH-BDE 17 BDE 47, BDE 17, BDE 66, BDE 85 BDE 154
AhR	Agoniste	BDE 38, BDE 153
AhR	Antagoniste	BDE 47, Octa-BDE
PXR	Agoniste	BDE 47, BDE 99, BDE 209, Penta-BDE HBCD
PPARg	Agoniste	TBBPA, TCBPA
TR	Antagoniste	TBBPA, TCBPA

h. Commentaires

Le nombre d'études chez l'Homme et chez l'animal examinant les effets sur la reproduction et la fertilité des retardateurs de flammes en tant que PE potentiel, semble beaucoup plus faible que pour d'autres substances (**critère 5=2**). Ces études sont également récentes et réalisées après les années 2000. Les RFBs se présentent ainsi comme une problématique émergente sur cette thématique (**critère 7=4**). A noter qu'une recherche dans la base ESIS ne relève pas pour la TBBPA (n° cas : 79.94.7), la HBCD (n° cas : 3194-55-6) ou le decaBDE (1163-19-5) de signalement de dangerosité concernant des effets sur la fertilité ou l'évolution d'une grossesse [EU 2012] (**critère 8=4**).

Actuellement, les données in vivo (troubles hormonaux, altération des paramètres spermatiques, fertilité, troubles du développement, malformation) chez l'animal restent insuffisantes pour argumenter un effet de type PE (**critère 2=3**). Des études in vitro existent bien (travaux de criblage, effets sur les récepteurs, action sur les enzymes du métabolisme hormonal) permettant de caractériser les RFBs comme PE potentiel (**critère 1=6**). Toutefois, il ne semble pas exister un effet de classe univoque sur le plan mécanistique permettant de dresser un profil clair de l'action en tant que PE. Ce profil semble très variable d'une molécule à l'autre. Une faible bromation pourrait être associée à une activité oestrogénique ou anti-androgénique, tandis qu'un degré élevé de bromation serait associé à une activité anti-oestrogénique par exemple. La position des molécules de brome aussi influencerait le type d'interaction avec les récepteurs. Par ailleurs, comme mentionné dans l'étude de Tseng et al, 2006 chez la souris qui a étudié des effets du BDE 209 en post-natal les paramètres spermatiques, des effets directs toxiques (stress oxydatif induit) ne sont pas à exclure également. Ceci rend, pour l'instant, difficile la ou les hypothèses à tester dans une étude épidémiologique : anti-androgénique ? anti-oestrogénique ? oestrogénique ? (**critère 3=0**).

On notera que les RFBs présentent des propriétés lipophiles et de biopersistance, ce qui pourrait rendre plus « facile » l'évaluation des expositions à partir de matrices biologiques (urinaire, tissu adipeux, sang …). La perspective d'études pour évaluer les effets de cette classe de substances reste intéressante. Compte tenu de l'état des connaissances encore parcellaire pour l'instant et la nécessité de les améliorer, il s'agirait plus ici de mener des études exploratoires que confirmatoires.

Il n'a pas été mis en évidence d'étude épidémiologique en milieu professionnel (**critère 6=4).** Il existe des secteurs professionnels qui pourraient être concernés par des expositions aux RFBs, sans qu'il soit possible de connaître le nombre de salariés exposés (**critère 9=3, par défaut**). En France, des **secteurs du recyclage du matériel électronique**, du textile (siège, ameublement), secteur du plastique utilisant des RFBs seraient intéressant à examiner (**critère 4=6**).

Tableau 16. Score de priorisation des RFBs

Critère	Définition	Modalités *(cotation)*			RFB
1.	Existe-t-il des études in vitro argumentant un effet de type PE ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
2.	Existe-t-il des études in vivo argumentant un effet de type PE ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**3**
3.	Globalement, mécanismes d'action suffisamment bien compris et univoques ; différentiation claire d'une toxicité directe ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**0**
4.	Problématique d'exposition professionnelle?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
5.	Existe-t-il déjà des études chez l'Homme ?	Non ou ti *(4)*	Insuffisant *(2)*	Oui *(0)*	**2**
6.	Existe-t-il déjà des études épidémiologiques en milieu professionnel ?	Non ou ti *(4)*	Insuffisant *(2)*	Oui *(0)*	**4**
7.	Substance ou classe de substances émergente ou relativement récente ?	Non *(0)*	Partiellement *(2)*	Oui *(4)*	**4**
8.	Existence d'un classement CE en tant que reprotoxique ou troubles de la fertilité ?	Non *(4)*		Oui *(0)*	**4**
9.	Effectif de salariés exposés ?	Important *(6)*	Moyen *(3)*	*Faible** *(0)*	**3**
Score Total					**32**

**sans objet ; ti : très insuffisant (1 à 2 études)*

5.8 Polychlorobiphényls

a. Généralités

Les PCBs constituent une famille de substances chimiques formée d'un noyau biphényle sur lequel un ou plusieurs atomes d'hydrogène sont substitués par des atomes de chlore. Les différents congénères de PCBs peuvent porter de un à dix atomes de chlore (voir Figure ci-dessous). Ils ont été massivement utilisés des années 1930 aux années 1970.

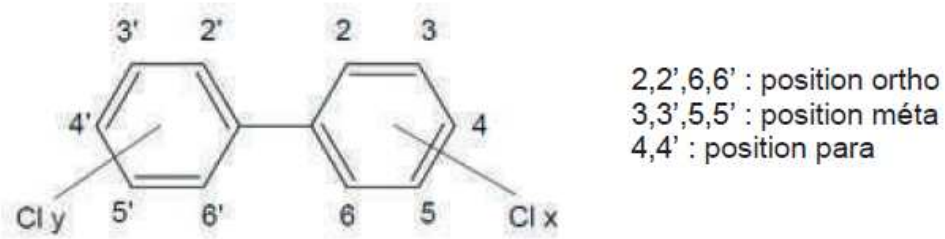


Figure 9. Formule chimique des PCBs

Au total, 209 congénères de PCBs existent et se voient classés en trois catégories par rapport à leur nombre d'atomes de chlore dont certains sont proches des dioxines [ANSES 2011b ; INRS 2007 ;Lindell 2012].

- **faiblement chlorés** (de 1 à 3 atomes) : peu rémanents ; peu présents dans l'environnement et les denrées alimentaires ;
- **plus fortement chlorés** (non ortho ou mono-ortho substitués) de type dioxine (**PCB « dioxine-like » ou PCB-DL**) : ils s'apparentent aux dioxines par leur structure chimique et leur mécanisme d'action toxicologique ; ils sont plus rémanents dans l'environnement, ils sont présents dans les aliments mais souvent à des taux plus faibles ; 12 congénères sont dioxine-like ;
- **très fortement chlorés** (majoritairement di-ortho substitués) : ce sont les plus rémanents et constituent la fraction la plus abondante de PCBs dans les aliments (50 % de la quantité des PCBs) et dans l'environnement.

Les congénères de type autre que dioxine-like sont couramment désignés par **PCB « non dioxine-like » ou PCB-NDL**. Ils agissent par un mécanisme différent de celui des dioxines. Ils sont utilisés comme PCB indicateurs dans certaines études.

Cette structure chimique leur confère une grande stabilité chimique, thermique et un faible niveau d'inflammabilité. C'est pourquoi, ils ont eu une large utilisation industrielle sous forme de mélange pendant plus de 50 ans : transfert de chaleur, diélectrique (transformateur, condensateurs), lubrifiant, plastifiant, protection du bois, encres, peintures [Lauweris 2003 ; INRS 2007]. A noter que sous l'action des hautes températures, les PCBs peuvent donner naissance à des polychlorodibenzodioxines et des polychlorodibenzofuranes [Lauweris 2003 ; INRS 2007]. A partir des années 1970, leur production et leur utilisation a été progressivement réduite pour être finalement interdit en 1987 (décret 87-59 du 2 février 1987 modifié). Cependant, l'emploi de certains appareils en service avant la date de publication reste autorisé jusqu'à leur fin de vie (ex. : transformateur) ou leur élimination au plus tard pour le 31 décembre 2010. Aujourd'hui, les expositions professionnelles peuvent survenir dans les activités de rénovation, de recyclage, de traitement des déchets du secteur électrique [Lindell 2012]. Lindell et al, 2012 fait le point dans sa revue sur le niveau d'exposition en milieu professionnel. Il précise que les salariés du fait de leur activité ont pu être dans le passé fortement exposés aux PCBs [Lindell 2012]. Selon Lindell et al, 2012, aujourd'hui, depuis les mesures de prévention prises, les niveaux d'exposition en milieu professionnel se présenteraient du même ordre de grandeur que les niveaux en population générale, avec des niveaux de PCBs totaux sanguins légèrement plus élevés. Ceci pourrait en partie s'expliquer par le résultat des expositions passées. **Toutefois, les salariés du secteur de la collecte et du retraitement de déchets industriels contaminés aux PCB se présentent sans doute comme une population de salariés particulièrement à surveiller pour leurs expositions passées et la nécessité d'éviter les contaminations actuelles.**

En plus de leur grande stabilité chimique, les PCBs ont une faible solubilité dans l'eau et sont fortement lipophiles [Lindell 2012]. De ce fait, ils ont tendance à s'accumuler dans l'environnement et en particulier dans les sédiments des cours d'eau ou marins [ANSES 2011b ; Lindell 2012]. Comme pour d'autres POPs, ils s'accumulent (**toxique cumulatif**) le long de la chaîne alimentaire en particulier, dans les poissons puis chez l'homme au niveau des tissus adipeux. Avec l'interdiction des PCBs depuis la fin des années 1980, les niveaux d'exposition environnementale diminuent progressivement, ce qui se traduit également par une diminution progressive de l'imprégnation de la population [ANSES 2011b ; EFSA 2012].

Compte tenu de leur caractère lipophile, les PCBs comme les PCDD/F, s'accumulent préférentiellement dans les lipides présents dans les tissus adipeux, le sang total ou le sérum. Ces substances sont notamment quantifiées dans les **lipides sériques** (ng/g de lipides) [ANSES 2011b]. La mesure des expositions aux PCBs peut s'appuyer sur le **dosage individuel sanguin de PCBs** et sur d'autres indicateurs plus globaux comme les **PCB totaux** et la **somme des PCB-DL.** La teneur en **PCDD/F et PCB-DL** dans les lipides sériques est alors estimée en **équivalent toxique (TEQ).** Cette valeur est définie par rapport à une molécule de référence (Dioxine de Seveso, TCDD) [ANSES 2011b].

A noter que, dans l'étude de l'ANSES par exemple, **le congénère PCB 153** est le congénère qui a été le plus fréquemment recherché dans différentes études populationnelles et qui par conséquent se présente comme un indicateur retenu pour situer les valeurs d'imprégnation des études les unes par rapport aux autres [ANSES 2011b]. Dans certaines études, le PCB 153 sanguin est retenu comme un indicateur de l'exposition aux PCBs [Lindell 2012 ; Giwercman 2011 ; Rignell 2004]. Dans son étude, Rignell A et al, 2004 rapporte qu'il a utilisé le PCB-153 comme biomarqueurs de POP car il est très corrélé avec les autres concentrations de PCB dans le plasma et le sérum. Il était utilisé le PCB-153 comme biomarqueur d'exposition aux POPs parce qu'il était très corrélé (r=0.9) avec les concentrations totales de PCB dans le plasma et le sérum [Grimwall 1997 ; Glynn 2000] et le TCDD equivalent (TEQ) dans plasma des PCBs (tous r>= 0,9) aussi bien que les POP-équivalent TEQ total dans le plasma (r=0,74) [Gladen 1999].

Dans une étude récente sur la teneur dans le sang de PCBs de consommateurs de poissons d'eau douce de l'ANSES, les niveaux d'imprégnation dans l'échantillon de l'étude étaient de 126,1 ng/g MG en PCB 153 soit du même ordre de grandeur que **ceux de la population générale française** pendant la période 2006-2007 (130 ng/g MG) [InVS 2010]. En revanche, **les niveaux repérés étaient plus élevés que ceux des populations générales nord-américaines** (Etats-Unis : 24,2 ng/g MG (US CDC 2009) ; Canada : 19,5 ng/g MG (Health Canada 2010)[ANSES 2011b]. Les écarts par rapport aux pays nord-américains peuvent s'expliquer par des comportements alimentaires différents. Ces populations nord-américaines ont une consommation globale de poissons plus faible que les européens [ANSES 2011b]. Or la population de l'étude, même si elle consomme relativement peu de poissons d'eau douce (d'où des taux comparables à la population générale), consomme des produits de la mer de façon identique à la population générale française [ANSES 2011b]. Quand une consommation est arrêtée, il est observé des diminutions progressives des niveaux d'imprégnation chez les consommateurs (déclin annuel de l'imprégnation aux PCB de 3,5 %) [ANSES 2011b].

Les données précédentes montrent qu'il existe un **bruit de fond environnemental d'exposition aux PCBs dont** la principale source d'exposition est l'**alimentation** (95 %) [ANSES 2011b ; Lindell 2012]. La consommation de **poissons se présente comme la source majeure d'exposition aux PCBs** en particulier chez les populations fortes consommatrices [ANSES 2011b]. Les **poissons de mer** demeurent le **contributeur majeur de l'exposition** (58 %) [ANSES 2011b]. Toutefois en eau douce, il existe des réservoirs de PCBs (probablement déversement non contrôlés) localisés dans certaines rivières ou certains lacs en France qui peuvent expliquer des expositions chez les consommateurs réguliers de poissons [ANSES 2011b].

Globalement, les données françaises mettent en évidence une **diminution de l'imprégnation sanguine aux PCBs depuis la fin des années 1980** [ANSES 2011b, Dewailly 1988 ; InVS 2010] liée à l'impact positif des mesures de gestion prises par les autorités (arrêté du 8 juillet 1975 ; décret 87-59 du 2 février 1987).

Ils sont absorbés par toutes les voies, avec la voie cutanée probable et fréquente en milieu industriel [Lauweris 2003 ; INRS 2007]. Ils sont métabolisés au niveau du foie par le cytochrome P450 en métabolites moins lipophiles qui peuvent subir une conjugaison avec le glutathione ou l'acide glucuronique [INRS 2007 ; ATSDR 2000]. A noter que les PCBs sont des inducteurs des enzymes hépatiques. Du fait de leur haute affinité pour les tissus lipophiliques, les PCBs qui ne sont pas métabolisés ou excrétés, sont transférés aux niveaux des tissus adipeux et de la peau pour y être stockés [ATSDR 2000]. L'excrétion se fait essentiellement par les selles, moins par les urines. Ils

traversent le placenta et sont excrétés dans le lait [INRS 2007]. Parce que les PCBs sont en équilibre dynamique avec tous les tissus, ils bougent passivement du compartiment sanguin au lait au commencement de la lactation tout en maintenant les ratios respectifs tissus/sang [ATSDR 2000].

b. Paramètres hormonaux (reproduction)

Chez l'Homme

Des corrélations ont été mises en évidence entre des augmentations de concentration de PCBs et certains paramètres hormonaux (**augmentation de FSH, LH** et décroissance de la TSH) [Gerhard 1998].

Dans une étude auprès de 195 pêcheurs suédois, âgés de 24-65 ans, il n'a **pas été observé de liaison** entre les niveaux sanguins de PCB 153 et de p,p'-DDE et les niveaux sanguins d'hormones de la reproduction (FSH, LH, inhibine B, SHBG, testostérone, Estradiol) [Rignell-Hydbom 2004].

Dans une étude en population générale, auprès de 305 jeunes hommes âgés de 18 à 21 ans suédois, il est rapporté une **association faible et négative mais statistiquement significative, entre les niveaux de PCB 153 sanguins et les niveaux de testostérone libre sanguins** [Richthoff 2002].

Les niveaux sanguins de PCB 153 et de p,p'-DDE ont été déterminés dans 4 populations de pêcheurs (Suédois,n=184 ; Polonais, n=113 ; Ukrainien, n=194 ; Groenland,n=258) montrant des profils d'exposition différents [Giwercman 2006]. Il a été trouvé des variations de centre à centre dans les associations entre exposition et « outcomes ». Dans les données poolées des 4 centres, il était retrouvé une **association statistiquement positive entre PCB 153 et SHBG**. Dans la région du Groenland, il y avait une **relation positive entre PCB 153 et LH**. Les niveaux de gonadotrophine pouvaient donc être affectés par l'exposition aux PCBs. A noter, qu'il n'y avait pas de relation pour les niveaux de testostérone, d'œstradiol, d'inhibine B, et de FSH.

Dans une étude auprès de 305 militaires suédois (âgés de 18-21 ans), un faible effet négatif du PCB 153 sur les **niveaux de testostérone libre** était signalé [Richthoff 2004].

Dans une étude auprès d'adultes américains (population Mohawk), les concentrations de **testostérone chez les hommes (pas chez la femme) étaient inversement corrélées** aux niveaux de concentrations de certains PCBs [Goncharov 2009].

Dans une population de 887 adolescents mâles âgés de 14-15 ans, les concentrations sanguines de **testostérone, de testostérone libre, d'œstradiol et d'œstradiol libre, de l'index d'aromatase étaient corrélées significativement** aux niveaux sanguins de la somme de trois PCBs [Dhooge 2011].

A noter, chez les adolescents ou adolescentes, certaines études qui rapportent des **associations entre PCBs sanguins et des modifications du développement génital [Den Hong 2011], mais pas d'autres** [Denham 2005].

Dans une étude prospective aux USA réalisée dans les années 70, le temps de survenue de la ménopause était investigué en relation avec les niveaux sanguins de PCBs. **Aucune association n'était trouvée entre PCBs et l'âge de survenue de la ménopause** [Blanck 2004].

Chez l'animal

Dans la progéniture mâle à 170 j, il était observé une **réduction de taille des testicules et des niveaux de testostérone plasmatique** [ATSDR 2000].

Le PCB 77 dioxine-like a été **associé à des niveaux plus bas des testostérones chez le rat** [EFSA 2005, Schoesters].

Chez 4 singes adultes mâles, l'exposition à de l'Aroclor 1242 par l'ingestion de capsules pendant 6 mois, était associée à des altérations structurales sévères des gonades et des organes accessoires, une altération de la spermatogénèse et **des niveaux déclinant de testostérone durant la période d'exposition** chez seulement 2 animaux sur 4 [Ahmad 2003].

Dans un groupe de singes femelles exposés par la nourriture à de l'Aroclor 1248, pour les plus exposés (fortes doses), en plus de troubles des cycles menstruels (augmentation), il était observé un **aplanissement et une prolongation des pics de progestérone durant le cycle menstruel** [Barsoti

1976]. A noter qu'après l'arrêt de l'exposition à l'Aroclor 1248, les cycles menstruels et les niveaux de progestérone retournèrent à leurs valeurs pré-expositions.

Dans une autre étude pour de plus faibles doses ingérées d'Aroclor 1248, **aucune irrégularité des cycles menstruels ou de l'altération des niveaux sanguins de l'œstradiol ou de la progestérone était** observée [Schantz 1989].

L'exposition à de l'Aroclor 1254 (contenant 5,2 mg PCDFs/kg) par ingestion de capsules à des singes femelles était associée à **aucun changement dans les niveaux d'œstrogène et de progestérone, dans les durées de cycles menstruels ou l'incidence d'anovulation** [Arnold 1993 ; Arnold 1993b].

Chez 4 singes adultes mâles, l'exposition à de l'Aroclor 1242 par l'ingestion de capsules pendant 6 mois, était associée à des altérations structurales sévères des gonades et des organes accessoires, une altération de la spermatogénèse et **des niveaux déclinants de testostérone durant la période d'exposition** chez seulement 2 animaux sur 4 [Ahmad 2003].

Des groupes de rats ont été exposés par la nourriture à des niveaux différents de doses de PCBs pendant 13 semaines. Des mesures de **LH, de FSH** dans le sérum, réalisées pour les animaux seulement exposés au PCB 77 et PCB 28 montrèrent **aucun changement** [ATSDR 2000 ; Lindell 2012].Egalement, **aucun changement observé pour les niveaux de testostérone** chez les mâles.

Pour des **expositions in utero** à une mixture de PCBs, il a été rapporté pour la progéniture mâle des **réductions marquées des niveaux de testostérone dans le sérum** et du poids relatif des testicules [Hany 1999b ; Lindell 2012]. La baisse de testostérone lors d'exposition prénatale a été **confirmée dans d'autres études** [Kaya 2002 ; Faqi 1998].

c. Paramètres spermatiques / fertilité

Chez l'homme

L'ATSDR fait le point en 2000 sur les effets reproductifs des PCBs chez l'homme.

Chez 55 réparateurs de transformateurs (exposés aux PCBs, aroclor 1242, aroclor 1260) comparés à 56 sujets non exposés appariés sur l'âge, race, et le statut marital, il n'était **pas mis en évidence de différence sur les paramètres spermatiques, la fertilité et des anomalies testiculaires** [Emmett 1988a ; Emmett 1988b].

Dans la cohorte de pêcheur du lac d'Ontario consommant leurs poissons pêchés contaminés par du PCB, il n'était **pas rapporté d'augmentation du délai nécessaire à concevoir, ou de réduction de la fécondabilité** [Buck 1997 ; Buck 2000].

Par contre, dans une autre étude de cohorte de pêcheurs du Michigan, une **association était trouvée entre** le **délai de conception et la consommation de poissons pêchés** [Courval 1999].

En population générale, 74 congénères de PCB étaient dosés chez des hommes fertiles et chez des hommes présentant une oligo ou azoospermie [Bush 1986]. Aucune association entre les PCBS totaux et les paramètres spermatiques n'était mise en évidence. Pour 3 congénères (**PCB 118 ; PCB 137 ; PCB 153) par contre, il était relevé une association** avec les **paramètres spermatiques altérés**. A noter qu'également une association était mise en évidence avec d'autres POP, dont le p,p'DDT.

Egalement, Pires et al, 1987 rapportent que des concentrations de tetra-CBs et penta-CBs étaient significativement **plus hautes chez les hommes infertiles** que chez les individus sans anomalie [Pines 1987].

Dans le suivi de population, suite à l'accident de Yusho en 1968 au japon (exposition à de l'huile riz contaminé par des PCBs), **la maturation sexuelle, le développement scrotal et testiculaire n'étaient pas altérés** chez les garçons [Guo 1993 ; ATSDR 2000].

Pour l'ATSDR 2000, globalement, au regard des résultats de ces études sur les effets spermatiques et le délai de conception, le niveau de preuve est plutôt faible. Cependant, les effets sur la reproduction chez les mâles apparaissent possibles et sont soutenus par les résultats des études menées chez les femmes pour des modalités d'exposition similaires [ATSDR 2000].

Lindell et al, 2012 dans sa revue sur les effets sanitaires des PCBs refait le point sur la question des effets reproductifs chez l'homme après exposition aux PCBs [Lindell 2012]. Il cite un certain nombre d'études non citées par l'ATSDR 2000.

Il est cité la large étude INUENDO menée en population générale aux Groenland, Pologne, Suède et Russie auprès de 1992 femmes et 1172 hommes [Bonde 2008]. Des échantillons sanguins de PCB 153 et de DDE étaient disponibles. Il est rapporté que **la motilité spermatique était inversement corrélée aux PCB 153** parmi les Inuits et les européens dans une relation dose-réponse. A noter que les autres paramètres spermatiques ne présentaient pas de corrélation avec le PCB 153 (nombre, morphologie) sauf pour un sous-groupe de sujets exprimant des récepteurs androgéniques particulier (« short androgen receptor CAG repeat length »). Aucun des marqueurs séminaux épididymaires ou des glandes sexuelles accessoires ne variaient avec les niveaux sanguins de PCB 153. Des dommages de l'intégrité de la chromatine des spermatozoïdes étaient reliés aux niveaux de PCB 153 dans la population européenne (pas chez les Inuits). Malgré tous ces effets, les troubles de fertilité n'était pas associés aux niveaux de PCB 153 sauf chez les Inuits mais plus exposés conjointement au DDE.

Dans une étude auprès de 305 militaires suédois (âgés de 18-21 ans), une faible mais significative corrélation inverse entre le PCB 153 dans le sérum et une **altération de motilité spermatique** était observée [Richthoff 2004]. **Aucun autre effet sur les autres paramètres spermatiques** n'était observé (nombre, concentration).

Dans une étude auprès de 195 pécheurs suédois, âgés de 24-65 ans, il a été observé pour les niveaux les plus hauts de PCB 153 sanguins (> 328 ng/g de lipide) une **décroissance de la motilité spermatique** (non formellement significative) comparée avec les sujets présentant des niveaux les plus bas (<113 ng/g de lipides) [Rignell 2004]. Egalement, **pas d'autres effets** signalés sur d'autres paramètres spermatiques (nombre, concentration).

Dans une étude auprès de 212 hommes consultant pour infertilité dans une clinique américaine, des **associations entre des paramètres spermatiques** et 3 congénères de PCBs (118, 138, 153) et la somme de 57 PCBs étaient rapportées [Hauser 2003].

Dans une autre étude auprès d'une clinique recrutant des hommes pour infertilité, les concentrations de PBCs et d'autres POPs ont été dosées chez 31 hommes présentant une qualité spermatique normale et chez 34 hommes présentant une pauvre qualité spermatique [Dallinga 2002]. **Aucune relation** avec l'altération des paramètres spermatiques n'a été mise en évidence.

Un plus haut pourcentage de spermatozoïdes avec une morphologie anormale et d'oligospermie ont été observés dans une étude chez 40 hommes taïwanais ayant consommé de l'huile de riz contaminé de PCBs durant 20 ans, comparativement à 28 hommes non exposés [Hauser 2006].

Au total, Kindell et al, 2012 précise les points suivants [Lindell 2012]. Les études en milieu professionnel n'apportent pas de preuves claires sur les effets reproductifs reliés à l'exposition aux PCBs chez l'homme. Cependant, des relations plus récentes en population générale suggèrent une relation inverse entre des niveaux de PCBs et la motilité spermatique sans impact majeur toutefois sur la fertilité [Lindell 2012]. Une significative décroissance progressive de la motilité spermatique est observée en population générale pour des niveaux de concentrations sanguines de PCB 153 au dessus de 200 ng/g de lipide avec une légère (non significative) décroissance déjà à 50-200 ng/g de lipide [Lindell 2012]

Chez l'animal

L'ATSDR 2000 **précise que des effets sur la fertilité et/ou sur les fonctions reproductives ont été observés dans la plupart des espèces** (rats, souris, lapins, visons, singes) en notant que les visons et les singes étaient les espèces les plus sensibles [ATSDR 2000].

L'OMS en 2003 fait le point aussi sur cette question. **Les effets toxiques sur la fertilité et les organes reproductifs chez l'animal exposés oralement aux PCBs sont bien établis**, mais les études de toxicité reproductive après inhalation et exposition cutanée n'étaient pas localisées [OMS 2003]. Après exposition à des hautes doses de PCBs, il a été observé chez plusieurs espéces incluant le rat une **décroissance du poids de l'épididyme caudal et des vésicules séminales** et une **réduction du nombre de spermatozoïdes**.

Lindell et al, 2012 dans sa revue précise que, chez le mâle, des hautes doses de PCBs, ont induit des **réductions du nombre de spermatozoïdes et altérer la fertilité** chez le rat sevré mais pas chez le rat adulte ou la souris [Lindell 2012]. Les effets sur les gonades et les paramètres spermatiques étaient aussi rapportés chez le singe.

d. Fonction ovarienne / fertilité

Chez la femme

L'ATSDR fait le point en 2000 sur les effets reproductifs des PCBs chez la femme.

Aucun effet sur le nombre de grossesses dans une étude américaine en milieu professionnel (fabrication de condensateurs) chez des femmes exposées aux Aroclors 1254, 1242 et/ou 1016 n'était rapporté [Taylor 1989].

Des **cycles menstruels plus courts** (petite décroissance) sont associés à une consommation de poissons pêchés et contaminés par du PCB dans une étude de cohorte en population générale (874 femmes suivies) à New-york [Mendola 1997]. Dans cette même cohorte en population générale, il n'était rapporté aucune liaison statistique avec le délai de conception [Buck 1997]. Il était montré que la consommation maternelle de 3-6 années de poissons contaminés était associée avec une **réduction significative de fécondabilité** quand il était mangé plus de un poisson par mois [Buck 2000].

Dans une autre cohorte de consommateurs de poissons pêchés (cohorte de pêcheur du Mighigan), une **association non significative** était mise en évidence avec le **délai nécessaire à concevoir** [Courval 1999].

Dans une étude auprès de 89 femmes principalement de nationalité allemande qui présentaient des **fausses couches à répétition**, il a été trouvé des concentrations sanguines de sang de **PCBs plus élevées** que les niveaux de référence dans 22 % des cas [Gerhard 1998]. Dans cette même étude, les femmes avec une histoire d'au moins 4 fausses couches (n=25) avait significativement des niveaux élevés de PCBs sanguins tout comme d'autres composés organochlorés.

Dans le suivi de femmes exposées accidentellement à du riz huilé (accident de Yusho 1970) contenant du PCB, des **irrégularités menstruelles** ont été signalées (60 % de 81 femmes) [Kusuda 1971]. Par ailleurs, dans les suites de cet accident, le **sexe ratio n'était pas altéré** pour les enfants nés après 1974 de mères ayant été exposées aux PCBs : sur 137 naissances, 69 filles et 68 garçons [Rogan 1999].

Pour l'ATSDR 2000, **les études épidémiologiques reproductives ne présentaient pas toujours des résultats cohérents. Malgré ces variations dans les résultats, une association peut être observée entre les effets reproductifs documentés (ex. irrégularités menstruelles et échec à la conception) par ailleurs, biologiquement plausible** [ATSDR 2000].

Lindell et al, 2012 rapporte dans sa revue d'autres études concernant l'impact de l'exposition aux PCBs et des paramètres de fertilité.

Aucun support d'une corrélation inverse entre les concentrations sanguines de PCB 153 et le délai de conception n'était observé dans une étude suédoise menée auprès d'épouses de pêcheurs (n=121) [Axmon 2001].

Dans une étude auprès de 1505 femmes issues de 4 cohortes (Suéde, Groenland, Pologne, Ukraine), le principal résultat signalait que, dans les populations Inuit et Ukrainienne, il était observé un **allongement du délai de conception avec les niveaux de PCB 153.** Ceci n'était pas rapporté pour les femmes suédoises et polonaises [Axmon 2003]. Les auteurs imputaient le résultat probablement à l'exposition au DDE.

Dans une large étude épidémiologique menée aux USA, les caractéristiques autorapportées des cycles menstruels de 2314 femmes étaient étudiées en fonction des niveaux sanguins de PCBs et DDE. Une **association** entre l'augmentation des niveaux plasmatiques de PCBs totaux (11 congénères mesurés) et **la durée des cycles menstruels** (0,7 jours) était rapportée lors de la comparaison du groupe de femmes le plus exposé au groupe le moins exposé [Cooper 2005**]. Aucune association n'était rapportée avec d'autres caractéristiques des cycles** (durée des saignements, de leur abondance et de dysménorrhée) ainsi qu'avec l'exposition au DDE.

Une étude sur le **délai de conception** (autorapportée) et niveaux sanguins de PCBs (11 congénères), DDT et DDE a été menée dans 12 centres américains [Law 2005]. **Une association** était relevée lors de la comparaison entre les plus hauts niveaux de PCBs et les plus faibles. Cependant, les auteurs ont conclu que **la preuve était faible et ne permettait pas de conclure**.

Dans une autre étude, réalisée auprès de 1494 femmes (Groenland, Pologne, Ukraine, Suède) en utilisant le PCB 153 comme biomarqueurs d'exposition aux PCBs, **aucun lien solide n'était mis**

en évidence entre les caractéristiques des cycles menstruels autodéclarés et l'exposition aux PCBs et DDE [Toft 2008].

Dans une étude prospective auprès de 76 femmes vivant à New-York, il a été quantifié les niveaux sanguins de PCBs. **Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre la variable « dans le délai de conception » et les niveaux sanguins de PCBs**. Il a été cependant relevé que les niveaux de PCBs présentant des propriétés oestrogéniques et anti-oestrogéniques étaient associés à une réduction de la fécondabilité (plus longue durée de conception) [Buck 2009].

Au total, Lindell et al, 2012 précise dans sa revue que les résultats provenant **des études sur les effets sur la fertilité chez la femme en population générale (incluant les consommateurs de poissons contaminés) étaient inconsistants**. Examinant, les troubles menstruels, il a été conclu récemment qu'il était improbable que l'exposition aux PCBs en population générale soit une cause principale même à relativement haute exposition [Toft 2008 ; Lindell 2012]. A noter pour Lindell et al, 2012, le nombre faible d'études réalisées sur les conséquences des expositions professionnelles sur le nombre de grossesse [Lindell 2012].

Dans une étude récente, dans une population de 765 femmes suivies dans le cadre de fécondation in vitro, des dosages urinaires de différents PCBs ont été réalisés. Il était observé que parmi les femmes qui présentaient les concentrations les plus élevées de 2 PBCs particuliers, le risque était multiplié par 2 pour le PCB 153 et par 1,7 pour la somme de tous les PBCs [Meeker 2011b]. On notera qu'il s'agit ici d'une population très sélectionnée qui ne permet pas de généraliser les conclusions à l'ensemble de la population.

Une étude récente en milieu professionnel ne relevait pas de modification du sex ratio [Rocheleau 2011].

Une revue sur les liens entre endométriose et exposition aux organochlorés ne supporte pas clairement ou réfute la possibilité d'une association avec l'exposition aux PCBs [Heilier 2008].

Chez l'animal

L'ATSDR 2000 précise que des effets sur la fertilité et/ou sur les fonctions reproductives ont été observés dans la plupart des espèces (rats, souris, lapins, visons, singes) en notant que les visons et les singes étaient les espèces les plus sensibles [ATSDR 2000]. Il est évoqué (par exemple) :

- une prolongation des cycles menstruels sans modification du nombre d'ovulation chez le rat après exposition au Aroclor 1254 [Brezner 1984] ;
- réduction du taux d'implantation et du nombre moyen d'embryon [Sager 1994] ;
- aucune modification à 6 mois d'âge pour la progéniture de rates exposées durant la gestation, pour le poids ovariens, le statut ovulatoire et la périodicité des cycles menstruels [Gellert1979] ;
- taux de conception réduite de 30 % chez des souris exposées à Aroclor 1254 [Welsch 1985] ;
- pas d'effet chez le lapin sur le taux de fertilisation et de pertes embryonnaires après implantation, après exposition orale à Aroclor 1260 [Seiler 1994] ;
- réduction du taux de conception chez le singe après exposition à Aroclor [Allen 1974] ;
- chez le vison, des expositions répétées à basses doses d'Aroclor 1254 provoquent des échecs reproductifs et des morts fœtales après implantation [Aulerich 1977].

e. Troubles du développement / malformation

Chez la femme

L'ATSDR fait le point en 2000 sur les effets reproductifs des PCBs.

Une **décroissance des poids de naissance et de l'âge gestationnel** est rapportée chez des femmes en fonction de l'augmentation des niveaux de PCB dans le sérum (exposition dans une fabrique de condensateur) [Taylor 1989].

Aucune association significative n'était rapportée entre la survenue de **mort fœtal spontanée** et la consommation de poissons contaminés par des PCBs (cohorte du lac d'ontario) [Mendola 1995a].

Aucune association entre l'exposition professionnelle maternelle aux PCBs (entre autres) n'était mise en évidence dans une étude allemande. Le statut de l'exposition était réalisé par matrice emplois-expositions et les expositions aux PCBs étaient considérées comme basses [Seidler 1999].

L'ATSDR concluait que les résultats d'études en population générale étaient conflictuels et **qu'aucune conclusion ne pouvait être émise sur l'impact sur la croissance de l'enfance durant la grossesse après exposition aux PCBs** [ATSDR 2000]. Cependant, une diminution du poids de naissance de l'exposition in utero à certains mélanges de PCBs de groupes de congénères ne pouvait être exclue, du moins à des doses plus élevées que celles couramment dans la population générale.

Lindell etal, 2012 fait le point sur l'impact du développement de l'enfant après une exposition aux PCBs durant la grossesse.

Les niveaux de PCBs dans le sang de cordon ont été analysés chez 722 enfants américains. Une **faible relation inverse a été observée** entre les niveaux de PCBs et le poids de naissance [Sagiv 2007].

Longnecker et al, 2003 a **compilé les données de 10 études** menées en population générale. Concernant le PCB 153, **aucune corrélation évidente entre le poids de naissance** et les niveaux médians de PCB 153 n'a été observée.

Hertz-Piccioti et al, 2005 rapportent pour **les niveaux plus hauts de PCBs** d'exposition in utero des **réductions de poids de naissance** [Hertz-Picciotto 2005].

Dans une étude sur les effets de l'exposition prénatale à certains POPs déterminés dans le sang de cordon ombilical, il est rapporté une **association avec les poids de naissance** [Tan 2009].

Dans une étude américaine, l'exposition prénatale aux PCBs chez 150 enfants étaient associée à une **réduction de poids de naissance** parmi les filles mais pas parmi les garçons [Lamb 2006].

Dans une étude prospective menée auprès de 99 femmes américaines, il a été observé que les relations entre les niveaux sanguins pré-conceptionnels de PCBs et poids de naissance varient selon des groupes de PCBs [Murphy 2010]. **Pour les PCBs anti-estrogéniques, une réduction du poids de naissance** était rapportée pour les femmes les plus exposées, comparées aux femmes les moins exposées. Cette liaison n'était **pas mise en évidence pour les PCBs oestrogéniques**. Il n'y avait pas par ailleurs, une diminution significative pour les PCBs totaux.

Au total, pour Lindell et al, 2012, les études épidémiologiques sur la croissance prénatale et le poids de naissance en population générale sont conflictuelles. Cependant, certaines études indiquent une **association entre niveaux de PCBs sanguins chez la mère ou dans le sang de cordon et le poids de naissance pour des doses d'exposition plus hautes que celles communément rencontrées en population générale** [Lindell 2012].

L'INRS en 2007, dans la fiche toxicologique concernant le PCB (FT 194), précise que des anomalies chez les enfants de femmes qui avaient consommé en cours de grossesse des aliments contaminés par des PCBs et d'autres substances ont été constatées [INRS 2007]. Ces anomalies portaient essentiellement sur la peau, les muqueuses et les phanères.

Dans des études très récentes, les PCBs sont suspectés d'être responsables de malformations congénitales : tube neural [Ren 2011]. Il est rapporté des retards de croissance [Burns 2011].

Chez l'animal

L'ATSDR 2000 rapporte les effets suivants après exposition in utero aux PCBs :

- une décroissance de la taille des portées chez le rat dans des études pour certaines doses [Linder 1974] mais pas dans d'autres [Hany 1999b] ;
- un poids de naissance de chiots réduit dans les deux sexes [ATSDR 2000] ;
- une réduction de la taille des portées chez le vison après exposition à l'Aroclor 1254 [Kihlstrom 1992].

L'INRS 2007 précise que, pour le rat en dehors d'un poids réduit à la naissance, on ne constate pas de malformations organiques sur cette espèce [INRS 2007].

Lindell et al, 2012 dans sa revue précise que les **PCBs ne sont pas en général tératogènes chez l'animal, à moins que des fortes doses soient utilisées** [Lindell 2012]. Des preuves de toxicité développementale comme une **réduction du poids de naissance**, de la croissance post-natale, et une viabilité peuvent survenir chez le rat traité par des mixtures de PCBs en l'absence de signes de toxicité maternelle. Les singes semblaient être beaucoup plus sensibles sur les effets

développementaux que les rats. Cependant, dans toutes ces études chez le singe, la toxicité maternelle était aussi présente.

A noter chez le rat et la souris que la **distance ano-génitale** (indicateur du niveau d'androgénisation pré-natale ; plus haut est le niveau d'androgène, plus la distance est longue) après exposition aux PCBs, était **associée aussi bien à des augmentations qu'à des décroissances** [Lindell 2012 ; Ulbrich 2004 ; Faqi 1998 ; Wang 2002].

Le lien entre hypospadias et cryptorchidisme et les niveaux de PCBs de femmes enceintes américaines a été examiné dans 12 centres médicaux entre 1959 et 1965. Globalement, il n'a pas été mis en évidence d'association avec les niveaux de congénères ou de PCBs regroupés. Il a été retrouvé une **liaison entre la somme des PCBs et la survenue d'hypospadias** [McGlynn 2009b]. Pour les auteurs, le niveau de preuve de la liaison reste très faible.

Dans une étude française, une **association significative entre cryptorchidisme** et des niveaux de PCBs dans le lait maternel était rapportée [Brucker 2008].

Dans une étude cas-témoin, **aucune augmentation significative du risque de survenue d'hypospadias** était rapportée pour les enfants de mère pour lesquelles les niveaux de PCB sanguins étaient au-dessus de la médiane [Giordano 2010].

f. Cancers hormono-dépendants

Selon l'US EPA (1997), il y a des preuves suffisantes de cancers liés à l'exposition aux PCBs chez l'animal. La preuve chez l'humain était considérée comme inadéquate mais suggestive de cancérogénicité (cancer hépato-biliaire, système digestif, cancer du foie, mélanome). Plusieurs études en population générale signalent des relations positives entre PCBs et maladie d'Hodgkin. Les PCBs sont considérés comme carcinogènes du groupe 2A (probablement cancérogènes pour l'homme). Le PCB 126 (le plus potentiel des Dioxine-like des PCBs) est classifié par l'IARC comme carcinogène du groupe 1.

Cancer du sein

L'INSERM 2008 fait le point sur PCB et cancer du sein. Une trentaine de publications ont exploré l'association entre les niveaux de PCBs mesurés dans le sang ou dans les graisses et la survenue de cancer du sein [INSERM 2008].

La grande majorité des études ayant recherché le lien entre l'exposition aux PCBS ne montrent pas d'association entre l'exposition à ces composés organochlorés et le cancer du sein. Cette absence d'association persiste généralement après stratification sur le statut ménopausique, la lactation, le type de récepteurs hormonaux. Egalement, l'absence d'association persiste lorsque les congénères sont pris en compte individuellement.

Brody et al, 2006 présente également une revue sur les études examinant le lien PCBs et cancer du sein [Brody 2007]. Pour les études en population générale, la preuve d'une association entre les PCBs totaux et cancer du sein était inconsistante. Aucune association n'était observée dans les études utilisant des congénères de PCBs regroupés. Egalement, les résultats restaient inconsistants lors de l'utilisation des congénères individuellement. Même en stratifiant sur le statut de la ménopause, des types de récepteurs ou lactation/parité, les résultats restèrent inconsistants.

Une récente étude mexicaine évoque que l'exposition aux PCBs augmenterait le risque de cancer du sein. L'exposition aux PCB de 140 femmes dont 70 atteintes d'un cancer du sein a été évaluée à l'aide d'un questionnaire et de prélèvements sanguins [Recio 2011]. Les résultats ont montré, qu'en plus des antécédents familiaux et l'âge des femmes, le risque de cancer du sein est associé à des taux élevés de PCB dans le sang et à la présence d'une industrie à proximité du domicile des femmes.

Cancer du testicule

Hardell et al, 2003 ont rapporté dans une étude que les mères de patients avec cancer testiculaire présentaient une charge corporel en PCB augmentée, comparées aux mères de sujets témoins ($p = 0,0006$). La somme des PCBs et 19 des 37 congénères analysés dans le sang, étaient significativement augmentés chez les mères des sujets cas. Les mères de cas montraient aussi une augmentation hautement significative des concentrations de cis-nonachlordane and hexachlorobenzène. Pour les PCBs dioxine-like, l'OR étaient de 3,3 (95 % CI 1,3–8,4). Un ajustement était réalisé sur l'IMC et l'âge des mères. Toutefois, les effectifs de cette étude étaient très faibles (44 mères de cas et 45 mères de sujets témoins). Il ne pouvait pas être exclu que les agents causaux

réels étaient inconnus. Par ailleurs, les échantillons des mères étaient obtenus plusieurs années après la naissance des enfants sans qu'il soit clair si les niveaux de ces échantillons reflétaient les niveaux au moment de la grossesse [Hardell 2003 ; Hardell 2004]. Au total, cette étude ne permet pas d'évoquer solidement un lien entre cancer du testicule et exposition au PCB.

Dans une autre étude, il était examiné le lien entre la survenue de cellules tumorales germinales testiculaires et l'exposition aux PCBs. Pour cela, les échantillons sanguins de 736 cas et de 913 témoins ont été analysés. Les résultats ne rapportaient pas d'augmentation de risque et les résultats ne supportaient pas l'hypothèse que les PCBs augmentaient le risque de tumeurs germinales testiculaires [Mc Glynn 2009].

Au total, comme le précise Mc Glynn et al, 2010 dans sa revue, aucune preuve solide ne supporte un lien entre PCBs en particulier mais aussi les PEs en général et cancer du testicule. De plus larges études sont nécessaires [Foulke 2010].

Cancer de la prostate

Multigner et al, 2008 fait le point dans une revue sur les liens entre cancer de la prostate et environnement.

Il est rapporté des excès de risque de cancer de la prostate chez des employés du secteur électrique [Robinson 1999]. Egalement, dans une petite étude cas-témoins (58 cas et 99 témoins) où l'exposition a été évaluée par des dosages plasmatiques, a montré un excès de risque significatif chez les plus exposés [Ritchie 2005]. Toutefois, ce résultat n'a pas été confirmé dans 4 autres études (cohortes, cas-témoins nichés dans une cohorte) [Kimbrough 2003 ; Charles 2003 ; Prince 2006 ; Pavuk 2004]. A noter que dans l'étude de Prince et al, 2006, il est rapporté pour un indice cumulé d'exposition aux PCBs une relation positive dose-effet significative [Ritchie 2005].

L'INSERM 2008 fait le même constat dans sa revue sur cancer de la prostate et environnement [INSERM 2008]. Il est précisé concernant l'étude de Prince et al 2006 que c'est la première cohorte qui montre une relation dose-réponse forte entre exposition aux PCB et mortalité par cancer de la prostate. Du fait du caractère persistant des PCBs, ces résultats suggèrent de poursuivre les recherches dans ce domaine.

Prins et al, 2008 dans sa revue apporte en plus des études citées par Multigner et al, 2008 et INSERM 2008 les informations suivantes. Une récente analyse de la concentration de PCBs chez les hommes suédois avec ou sans cancer de la prostate révèle une association significative entre les plus hauts niveaux de PCBs chez les sujets cancéreux. La liaison était plus marquée pour le PCB 153 et le trans-chlordane [Hardell 2006].

Lindell et al, 2012 dans sa revue rapporte depuis 2008, les résultats suivants d'études. L'association entre des niveaux de PCBs et cancer de la prostate a été examinée dans une étude cas-témoins nichée dans une large cohorte en population générale. Aucune augmentation significative du risque de cancer de la prostate n'a été observée. Il est plutôt signalé une relation inverse cependant non significative avec les PCBs totaux. Les auteurs concluaient que les résultats suggéraient que les expositions aux organochlorés n'étaient pas associées avec le cancer de la prostate en population générale [Sawada 2010]. Egalement, dans une étude cas-témoins en population générale, il n'y avait pas de liaison entre exposition à des bas niveaux de PCBs et cancer de la prostate [Aronson 2010].

g. Mécanismes d'action (reproduction)

Les PCBs causent l'altération de plusieurs systèmes hormonaux incluant le système thyroïdien et la voie des stéroïdes sexuels [McKinney 1994 ; Lindell 2012].

Concernant les effets sur la reproduction, les PCB-Dioxine Like ont la capacité de se lier au même récepteur cellulaire Ah (Aryl hydrocarbon) que les PCDD/F et par conséquent, d'induire une toxicité analogue [ANSES 2011b ; ATSDR 2000]. Il y a une liaison du PCB au récepteur Ah dans le cytosol des cellules cibles, avec ensuite transport du complexe ligand-récepteur au noyau et une activation des gènes cibles (ex. : induction de CYP1A1/1A2) menant à des réponses toxiques via un mécanisme moléculaire [ATSDR 2000]. Il est renvoyé au chapitre « Mécanisme d'action de la dioxine » pour une description des effets de l'activation des récepteurs Ah. En général, les PCBs dioxine-like sont considérés comme étant des anti-oestrogéniques [Pliskova 2005]. Cependant, plus spécifiquement pour les PCBs, l'ATSDR 2000 précise aussi que l'action des mixtures de PCB ne peut se réduire à la seule médiation des AhR [ATSDR 2000]. Il existe une large variété de réponses à

travers des différents types de PCBs associée aussi à l'implication de multiples mécanismes (pas seulement une liaison aux récepteurs) [ATSDR 2000 ; McKinney 1994 ; Lindell 2012 ; Pliskova 2005].

A noter que pour les PCBs non dioxine like, les mécanismes des activités oestrogéniques ou anti-oestrogéniques ne sont pas complètement élucidés [Lindell 2012].

L'ATSDR 2000 et Lindell 2012 ont fait le point sur les nombreuses études in vitro et in vivo qui ont testé les effets estrogéniques ou anti-estrogéniques des PCBs. Ils présentent les activités de PE et d'actions suivantes :

- pour certains PCBs, il existe une **activité oestrogénique** induite mais en général faible comparée à la 17ß estradiol [ATSDR 2000 : Lindell 2012] ;
- **l'activité anti-oestrogénique** a été plus fortement associée avec les PCBs qui ont une activité agoniste sur les AhR ; l'activation des AhR cause une induction de la famille des CYP qui catalyse le métabolisme de l'œstradiol [Lindell 2012] ;
- certains PCBs et métabolites peuvent directement inhiber les enzymes précédentes [Carpenter 1998] ;
- il est postulé que les métabolites hydroxylés de PCBs seraient au moins partiellement responsables de l'action sur les **récepteurs oestrogéniques** ;
- également, les métabolites (les PCBs hydroxylés) inhibent la « hydroxy steroid sulfotransferase », suggérant une action indirecte de type oestrogénique via l'inhibition du métabolisme de l'oestradiol [Kester 2000 ; Ulbrich 2004 ; Lindell 2012].

Ainsi, en fonction des PCBs, il peut être observé des effets différents soit, par exemple : effet oestrogénique (PCBs 52, 70, 101, 187) ; anti-oestrogénique/dioxine-like (PCBs 74, 105, 118 et 138) ; et induction enzymatique (PCBs 99,153 et 180) [Lindell 2012 ;Wolff 1997]. Yilmaz et al, 2006 suggère qu'en général les mixtures de PCBs peu chlorés tels que l'Aroclor 1221 ont des propriétés oestrogéniques tandis que les mixtures de PCBs hautement chlorés tels que l'Aroclor 1254 peuvent exercer des effets anti-oestrogéniques [Yilmaz 2006]. Ceci est confirmé par les études in vivo et in vitro [Pliskova 2005]. Toutefois, il existe des exceptions à ces règles [De castro 2006].

A coté de ces mécanismes anti ou estrogéniques, certains congénères de PCBs pourraient affecter la **production et la libération de gonadotrophines par des mécanismes non reliés à l'action des oestrogéniques** [Lindell 2012]. Egalement, des congénères pourraient présenter des propriétés androgéniques ou anti-androgéniques [Lindell 2012].

h. Commentaires

Les effets en tant que PEs sont bien documentés par des études in vivo et in vitro (**critère 1=6 et critère 2=6**). Cependant, il est à retenir qu'il n'y a pas d'effets de classe et univoques. Les propriétés oestrogéniques, anti-oestrogéniques ou androgéniques peuvent varier d'une molécule à une autre. Généralement, les expositions aux PCBs sont des mélanges qui rendent difficile le repérage d'un effet marqué unique. Il semble exister un ensemble de mécanismes (pas seulement une liaison aux récepteurs) qui ne sont pas complètement élucidés, par exemple, pour les PCBs non dioxine-like (**critère 3=3**).

Les études sur les effets des PCBs sur la sphère reproductive ont été nombreuses, notamment en population générale (**critère 5=0**) et ce, depuis les années 1970 (**critère 7=0**). Chez l'Homme, l'exposition aux PCBs, notamment aux faibles doses, peut-être associée à des effets sur la reproduction et le développement et la survenue de cancer sans qu'aujourd'hui ces données permettent des conclusions définitives. D'ailleurs, la catégorie PCB (cas n° 1336-36-3) ne bénéficie pas de classement par la communauté européenne [UE 2012] de classification particulière pour signaler un danger au regard de la reproduction ou de la fertilité (**critère 8=4**).

Toutefois, les études en milieu professionnel en 2012 paraissent insuffisantes pour certains auteurs, notamment sur la fertilité [Lindell 2012] (**critère 6=2**). Il existe une problématique aujourd'hui spécifiquement professionnelle (**critère 4 =6**). En effet, si les expositions dans les années 1970-80 ont été importantes, les restrictions d'utilisation des PCBs ont amené à une baisse de ces niveaux, notamment en milieu de travail. Il a été constaté qu'il y avait peu d'études sur la santé des salariés exposés professionnellement à de basses concentrations. Du fait des mécanismes de PEs soupçonnés, la question peut être posée pour les salariés du secteur de la collecte et du retraitement de déchets industriels contaminés aux PCBs dont le nombre n'est pas fixé (**critère 9=3**).

L'implication des PCBs par leurs propriétés de PEs, dans la survenue des cancers de la prostate ou du testicule sont des pistes d'étude à creuser.

Par ailleurs, du fait de la rémanence des PCBs et de leur présence dans la chaîne alimentaire et de leurs effets soupçonnés sur la reproduction et fertilité, il serait nécessaire, dans une étude épidémiologique en milieu professionnel, de tenir compte de leur niveau résiduel chez les sujets étudiés. Dans l'objectif de rechercher des effets imputables au travail, il faut s'assurer que les niveaux résiduels sont équitablement répartis entre cas et témoins (facteur de confusion). En effet, en population générale, il est montré, par exemple, que des effets sur les paramètres spermatiques pour des niveaux de concentrations sanguines de PCB 153 au dessus de 200 ng/g de lipide avec une légère (non significative) décroissance déjà à 50-200 ng/g de lipide [Lindell 2012]. L'InVS montre aussi que les niveaux d'imprégnation en PCB 153 de la population française pourraient être autour de 130 ng/g de lipide [InVS 2010].

Tableau 17. Score de priorisation des PCBs

Critère	Définition	Modalités *(cotation)*			PCBs
1.	Existe-t-il des études in vitro argumentant un effet de type PE ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
2.	Existe-t-il des études in vivo argumentant un effet de type PE ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
3.	Globalement, mécanismes d'action suffisamment bien compris et univoques ; différentiation claire d'une toxicité directe ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**3**
4.	Problématique d'exposition professionnelle?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
5.	Existe-t-il déjà des études chez l'Homme ?	Non ou ti *(4)*	Insuffisant *(2)*	Oui *(0)*	**0**
6.	Existe-t-il déjà des études épidémiologiques en milieu professionnel ?	Non ou ti *(4)*	Insuffisant *(2)*	Oui *(0)*	**2**
7.	Substance ou classe de substances émergente ou relativement récente ?	Non *(0)*	Partiellement *(2)*	Oui *(4)*	**0**
8.	Existence d'un classement CE en tant que reprotoxique ou troubles de la fertilité ?	Non *(4)*		Oui *(0)*	**4**
9.	Effectif de salariés exposés ?	Important *(6)*	Moyen *(3)*	*Faible** *(0)*	**3**
Score Total					**30**

**sans objet ; ti : très insuffisant (1 à 2 études)*

5.9 Pesticides

a. Généralité

Les pesticides sont des substances ou des mélanges de substances destinés à prévenir, détruire, repousser ou limiter les parasites (insectes, souris et autres animaux, mauvaises herbes, champignons, bactéries, virus, prions) [EPA 2007]. Le terme « pesticide » englobe aussi les termes d'insecticide, herbicide, fongicide et diverses substances utilisées pour lutter contre ces parasites (acaracides, nématocides, rodenticides, molluscides) [EPA 2007 ; Lauwerys 2003]. On distingue aussi les phytosanitaires utilisés pour protéger les végétaux et les biocides qui incluent notamment les produits de protection du bois, les anti-moisissures, les anti-parasitaires (raticides, insecticides, acaricides…). Ils existent sous de multiples formes (aérosols, plaquettes anti-moustiques, colliers anti-puces….) [ORS 2009].

Plusieurs centaines de substances chimiques sont utilisées comme pesticides, faisant que l'exposition humaine à cette classe de produits est très répandue [EPA 2007 ; Lauwerys 2003 ; Penel 2007]. La France est le troisième producteur mondial de produits phytosanitaires et le quatrième utilisateur mondiale de pesticides en 2004 [Penel 2007 ; INCA 2009]. L'agriculture française utiliserait environ 500 substances actives qui entreraient dans la composition de plus de 1000 produits commercialisés [Parlement 2010 ; INCA 2009]. Les principales familles incluent les pesticides organochlorés, les organophosphorés, les carbamates, les triazines, et les pyréthrinoïdes. Si un

certain nombre de produits ont été interdits (e.g, lindane, aldrin, chlordane, DDT, atrazine…), leur toxicité reste encore d'actualité du fait de leur persistance pour certains d'entre eux, dans l'environnement.

Concernant l'activité de PE, Mnif W et al, 2011 font le point dans une revue, sur ce type d'effets pour les pesticides [Mnif 2011]. Il est rapporté que de nombreux pesticides étaient qualifiés de PE avec une liste de **105 substances** présentées. McKinlay et al, 2008 rapportait le nombre de **91 pesticides** suspectés ou confirmés d'être des PEs selon les avis d'agences d'évaluation et eux-mêmes, localisaient **127 pesticides** ayant des propriétés de PE [McKinlay 2008].

Les substances les plus toxiques appartiennent aux familles des **organochlorés**, **organophosphorés** et de **carbamates** et plus rarement des dérivés de la coumarine (anti-coagulant rodenticide) [Parlement 2011 ; Lauwerys 2003]. Ce sont ces produits qui sont à l'origine de la plupart des intoxications en France [Parlement 2011].

Les **pesticides organochlorés** présentent des structures très variées mais ont la caractéristique commune de présenter des atomes de chlore. Un certain nombre d'entre-eux possèdent des **propriétés oestrogéniques** [Penel 2007]. Ils sont chimiquement très stables. De ce fait, ils ont tendance à **persister dans les sols, les eaux et les aliments** [Lauwerys 2003]. Ils sont détectés dans le lait maternel et les tissus adipeux [Casals 2011]. Le chef de file emblématique est le DDT. Celui-ci a été très utilisé dans les années 60 comme insecticide. **Interdit** dans les pays occidentaux, il reste en usage dans les pays en voie de développement.

Quelques représentants de cette classe :

DDT	*Endrin*	***Chlordécone***	*Chlordiméform*
Chlordane	*Heptachlore*	*Mirex*	
Lindane	***Toxaphène***	*Toxaphène*	
Aldrin	***Dicofol***	*Thiodan*	
Dieldrin	*Dilan*	***Métoxychlore***	

Les **pesticides organophosphorés** se caractérisent par une structure chimique similaire (dérivés de l'acide phosphorique) et un même mode d'action (inhibition de l'actylcholinestérase) [Lauwerys 2003]. Beaucoup de produits de cette famille ne sont pas actifs directement mais sont activés en produit toxique dans l'organisme, au niveau du foie notamment. Contrairement à la famille des organochlorés, ils se présentent relativement instables et ne présentent pas de problèmes en tant que résidus alimentaires [Lauwerys 2003]. Cette catégorie de pesticides a tendance à être supplantée par les carbamates et les pyréthrinoïdes.

Quelques représentants de cette classe :

Parathion	*Coral*	*Methidathion*	*Dimécron*
Endothion	*Prothoate*	*Dioxathion*	
Mécarbame	*Ethoprophos*	*Fensulfothion*	
Triamiphos	*Dicrotophos*	*Phorate*	

Les **carbamates** sont également des insecticides neurotoxiques inhibiteurs des cholinestérases. Ils se caractérisent par rapport aux organophosphorés par une inhibition enzymatique transitoire et de ce fait, par des effets moins marqués.

Quelques représentants de cette classe :

Propoxur	*Aldicarb*	*Formétanate*
Zectram	*Pyrolan*	
Dimétan	*Méthoxyl*	

Source d'exposition

L'agriculture est la principale activité professionnelle utilisant des pesticides [Lauwerys 2003 ; Ndong 2009 ; Parlement 2011]. 90 % de pesticides sont utilisés en milieu agricole. L'exposition professionnelle aux pesticides concernerait une large population de 1 à 2 millions de personnes en France [INCA 2009]. Les secteurs les plus consommateurs de pesticides varient grandement selon la nature de l'activité agricole [Parlement 2011 ; ORS 2009]. L'arboriculture fruitière, les vignes, les cultures maraîchères utilisent beaucoup de pesticides ; les céréales et le colza par l'étendue des surfaces concernées. La nature des pesticides varie selon le type de culture : le secteur « fruits et légumes » utilise plutôt des insecticides et des fongicides ; le secteur « récoltes de céréales » utilise plus des herbicides [McKinlay 2008]. Les salariés de ce secteur attachés à la formulation et

l'épandage (applicateurs) de ces produits sont particulièrement concernés par les expositions à ces produits. On citera également l'exposition rémanente possible après le traitement des champs ou les zones de culture. **Des enquêtes de la Mutualité Sociale Agricole rapportent que 20 % des applicateurs ont été victimes un jour ou l'autre de troubles imputés aux pesticides** [Parlement 2011]. Ce constat témoigne de la réalité de l'exposition aux pesticides de cette classe professionnelle.

La qualité de l'« estimation de l'exposition » est fondamentale pour mener des travaux pertinents en épidémiologie. En France, il peut être souligné plusieurs initiatives visant à améliorer ces estimations. Il existe l'étude d'exposition **PESTEXPO** [Dr Baldi, Bordeaux) menée à Bordeaux sur ce sujet (200 observations, 7000 points de mesure). Des données d'exposition en milieu agricole sont aussi recueillies à travers le réseau **Phyt'Attitude** de la MSA qui collecte les signalements des cas d'intoxication des professionnels de l'agriculture utilisant des insecticides. Le programme **MATPHYTO** de l'InVS qui a pour vocation d'élaborer des matrices cultures-expositions aux produits phytosanitaires afin de permettre la surveillance des expositions ou la recherche en santé au travail [Spinosi 2008].

En dehors du milieu agricole, l'exposition aux pesticides peut potentiellement concerner les travailleurs occupés à leur **fabrication** [Lauwerys 2003]. A cela s'ajoute des expositions concernant **un ensemble d'activités professionnelles** plus confidentielles et dispersées : le désherbage des accotements de routes, de voies ferrées, de zones industrielles ; l'entretien des espaces verts et des terrains de sport, des jardins ; le traitement contre les termites ; toutes sortes de nuisibles du bois dans les exploitations forestières ou dans les habitations ; les soins vétérinaires aux animaux d'élevage ou domestiques (anti-parasitaires et insecticides) [Parlement 2011 ; Ndong 2009 ; ORS 2009]. Elles représenteraient 10 % des produits utilisés [ORS 2009].

En population générale, les usages domestiques de pesticides (maison, jardinage, toilettage animal..) mais aussi, pour des objectifs de santé publique, la lutte contre les vecteurs de maladies infectieuses, sont des situations d'exposition aux pesticides [Lauwerys 2003]. La population générale est exposée aux résidus pesticides utilisés en agriculture via l'alimentation ou les eaux de boisson [Parlement 2011]. Certains pesticides s'accumulent au fil de la chaîne alimentaire (bioaccumulation) pour se concentrer dans les derniers maillons (carnivores, piscivores). Les doses de pesticides chez les carnivores ou piscivores peuvent atteindre 10 000 fois la dose des premiers maillons [INCA 2009]. **L'alimentation est considérée comme la voie majeure d'exposition aux pesticides** [parlement 2011]. Il est évoqué la question des expositions aériennes aux pesticides des populations à proximité des zones agricoles.

Les pesticides se présentent sous forme de poudres, d'émulsion, de solutions dans différents solvants. Ils peuvent être utilisés seul ou en combinaison. **Les pesticides peuvent pénétrer dans l'organisme par contact cutané, par ingestion ou par inhalation**.

Les risques auxquels les populations humaines sont confrontées varient selon le danger, des caractéristiques propres à chaque pesticide et en fonction de la durée et de l'intensité d'utilisation. Il est nécessaire de rappeler que les pesticides ne constituent pas en soi une entité homogène en termes de danger pour l'homme. Par ailleurs, ils sont très variés autour de plusieurs centaines et sauf exception, les expositions sont multiples [Ndong 2009]. On notera que seuls les effets aigus sont bien répertoriés.

b. Paramètres hormonaux (reproduction)

Les effets de certains groupes de pesticides sur différents paramètres hormonaux, notamment liés à la reproduction, sont rapportés dans le tableau ci-après, issu de la revue de McKinlay et al, 2008.

Tableau 18. Effets et modes d'action de PE de certains pesticides
(Source : Mc Kinlay et al, 2008)

Pesticide	Uses	Hormones affected	Mechanism	References
Organochlorines	Insecticides	Androgens, oestrogens, prolactin	Competitive inhibitor of androgen receptors, inhibits oestrogen-sensitive reporter binding to androgen receptors. Some induce the production of aromatase, an enzyme that converts androgen to oestrogen	Daxenberger (2002), Lemaire et al. (2004), Scippo (2004), Sonnenschein and Soto (1998), Storrs and Kiesecker (2004)
Organophosphates	Mostly insecticides, some herbicides	Oestrogens, thyroid hormones	Prevents thyroid hormone-receptor binding. Increases the expression of oestrogen responsive genes.	Gwinn et al. (2005), Jeong et al. (2006), Kang et al. (2004)
Carbamates	Herbicides and fungicides	Androgens, oestrogens, steroids.	Still largely unknown. Thought to affect androgen- and androgen-receptor dependant mechanisms. Shown to interfere with cellular microtubule formation in oestrogen-sensitive cells.	Daxenberger (2002), Goad et al. (2004), Lu et al. (2004), Morinaga et al. (2004)
Triazines	Herbicides	Androgens	Inhibition of natural ligands that bind to androgen receptors and androgen-binding proteins. Some induce or inhibit the production of aromatase, an enzyme that converts androgen to oestrogen	Hayes et al. (2002a), Ishihara et al. (2003), Meulenberg (2002)
Pyrethroids	Insecticides	Oestrogens, progesterone	Different compounds antagonise or potentiate the action of oestrogen by acting on the oestrogen receptor or possibly an alternative signalling pathway. Some Inhibit the action of progesterone by affecting the hormone itself.	Garey and Wolff (1998), Kim et al. (2004)

c. Paramètres spermatiques / fertilité

La qualité spermatique est sans doute l'indicateur de fertilité le plus étudié dans le cas des pesticides. Chez des applicateurs de pesticides professionnels utilisant des produits actuellement interdits d'usage (chlordécone, carbaryl, dibromochloropropane, dibromoethylene), **des effets toxiques sur la spermatogenèse ont été observés** [Wyrobek 1981, Schrader 1988, Lerda 1992, Parlement 2011]. Il est rapporté de **nombreux cas de stérilité** suite à des expositions professionnelles au **dibromochloropropane** (un nématocide, employé au cours de la période 1960-1970 dans de nombreux pays tropiquaux) [Slutsky 1999]. Le **chlordécone** qui a pu entraîner chez l'homme des **troubles de la qualité spermatique** [Cohn 1978, Parlement 2011]. Une étude réalisée auprès d'agriculteurs travaillant en serre au Danemark, a montré une **relation inverse entre la concentration de spermatozoïdes et l'intensité de l'exposition** ou le nombre d'années d'activité en serre [Abell 2000]. Depuis 2000, une douzaine d'études sont parues traitant de la question anomalies spermatiques et pesticides, dont une **dizaine rapporte des associations significatives** [Garlantézec 2012].

Les travaux sur les délais à concevoir sont moins bien développés et les résultats moins concluants [ORS 2009]. Des **relations significatives entre le délai nécessaire à concevoir** et exposition masculine aux pesticides sont rapportées dans deux études [Sallmen 2003, Bretveld 2008] mais pas pour une autre [Hardell 2003].

Ainsi, si des effets des pesticides sur la fertilité peut exister, notamment par des mécanismes de toxicité direct, l'impact des pesticides sur la fertilité par des mécanismes de PE a été discuté dans certaines revues [Roeleveld 2008 ; Mnif 2011 ; Bretveld 2007 ; Multigner 2005].

Roeleveld et al, 2008 concluait que l'exposition au pesticide pouvait affecter la spermatogénèse menant à une altération de la qualité spermatique et une réduction de la fertilité masculine [Roeleveld 2008]. Toutefois, les auteurs précisaient que des recherches supplémentaires étaient nécessaires pour démêler les mécanismes physiopathologiques et notamment l'implication de la PE [Roelevert 2008].

Dans une autre revue, **Bretveld et al, 2007** précise que, pour certaines molécules, des effets négatifs étaient nets sur la fertilité (dibromochloropropane, dibromure d'éthylène) du fait de la particulière dangerosité des molécules, si bien qu'une petite étude ou une étude de cas pouvait être en mesure de détecter les effets sur la santé [Bretveld 2007]. Par contre, les pesticides modernes sont supposés être moins toxiques pour l'Homme et ainsi avoir des effets plus subtils qui peuvent être plus difficiles à mettre en évidence dans les études épidémiologiques [Bretveld 2007]. Pour Brevelt et al, 2007, au final les résultats des études les plus récentes restent inconsistants et aucune conclusion claire ne peut être tirée de l'effet des pesticides sur la reproduction masculine [Bretveld 2007].

Multigner et al, 2005 dans sa revue sur les « effets retardés des pesticides sur la reproduction », présente l'avis que globalement les résultats en lien avec les expositions aux

pesticides sont contradictoires et ne permettent pas d'établir des conclusions formelles de l'impact des pesticides sur la reproduction, ni d'identifier précisément des familles de produits ou des molécules éventuellement impliquées [Multigner 2005]. Il rappelle, qu'à l'exception de la chlordécone, les données épidémiologiques actuelles demeurent insuffisantes pour confirmer les mécanismes de perturbations endocriniennes des pesticides dans la survenue d'atteintes de la reproduction.

d. Fonction ovarienne / fertilité

Dans une étude auprès de femmes âgées de 21 à 40 ans, il est suggéré une association entre les expositions aux pesticides et un allongement des cycles et la survenue d'aménorrhée [Farr 2006]. Les forces d'association augmentent si les pesticides utilisés sont : à activité (probable ou possible) hormonale ou ovotoxique ; pour certains pesticides (lindane, atrazine, mancozeb).

Deux études évoquent un âge plus élevé chez les femmes exposées aux pesticides [Farr 2006b ; Cooper 2002]

e. Troubles du développement / malformation

Les résultats d'un ensemble d'études suggèrent un effet de l'exposition professionnelle maternelle aux pesticides sur le risque de mortalité intra-utérine et sur la diminution de la croissance fœtale [Arbuckle 1998]. Toutefois, un certain nombre de faiblesses méthodologiques empêchent de tenir des conclusions définitives [CCP 2002]. La survenue de fausses couches spontanées a été associée à l'exposition aux pesticides dans une étude récente [Bretveld 2008b] mais pas dans une autre [Zhu 2006].

Une augmentation de certaines catégories de malformations congénitales, a été observée en association avec une exposition parentale aux pesticides, mais sans convaincre que cette association soit causale [CPP 2002 ; Garlantézec 2012]. Pour les malformations uro-génitales pouvant être des manifestations potentielles du mécanisme de perturbation endocrinienne, il peut être noté les observations suivantes.

Un certain nombre d'études chez l'animal rapportent des associations entre exposition aux pesticides et survenue d'hypospadias : linuron ; dicarboximide ; chlozolinate ; iprodione ; procymidone ; vinclozoline [Wolf 1999 ; Kelce 1994 ; Gray 1999 ; Ostly 1999].

Chez l'homme, la question de l'association entre la survenue d'hypospadias et exposition aux pesticides en milieu agricole a été étudiée dans une méta-analyse en 2009 [Rocheleau 2009]. Rocheleau et al, 2009 signalent sur la base de 9 études, une modeste augmentation des risques d'hypospadias lors d'exposition professionnelle aux pesticides. Ce constat était réalisé pour les hommes et pour les femmes.

Dans sa revue Garlantézec et al, 2012 rapporte que 8 études ont utilisé une même matrice emplois-expositions pour caractériser des expositions à 7 PEs dont les pesticides [Garlantézec 2012]. 6 études sur 8 mettent en évidence une association entre une exposition maternelle à au moins une des 7 catégories et la survenue de malformations congénitales du garçon. Les phtalates sont la catégorie la plus souvent associée à une augmentation de risque, suivis par les pesticides [Garlantézec 2012].

Une association entre l'utilisation de pesticides, en particulier par la mère, et le risque de cryptorchidie, est rapportée dans deux études [Garcia 1996 ; Weidner 1998]. Dans une étude récente étudiant l'exposition prénatale aux pesticides, il est noté une association entre la survenue de cryptorchidie et les concentrations de lait maternel [Damggard 2006].

f. Cancers hormono-dépendants

Pour les pesticides, le cancer est le risque sanitaire qui a été le plus étudié [ORS 2009]. Avant d'examiner plus spécifiquement la question « cancers hormono-dépendants et pesticides », un certain nombre d'avis récents ont été émis sur le lien global entre « cancer et pesticides ».

Dans un rapport en 2010 sur « Pesticide et santé » de l'assemblée nationale, l'avis des Pr Tubiana, Aurengo et Boffetta sur la question des cancers est présentée. Globalement, il existe pour certains pesticides une plausibilité biologique (modification de l'homéostasie de certains systèmes par les interférences avec le système endocrinien) pouvant en théorie expliquer une implication dans certaines pathologies tumorales. Mais, malgré une abondante littérature scientifique [Acquavella 1998 ; Ndong 2009], **il n'existe actuellement aucune preuve que certains pesticides présents dans l'environnement puissent être à l'origine de cancer chez l'homme**.

La cancérogénicité de plusieurs pesticides a été évaluée par le CIRC (voir synthèse dans Siemiatycki et al, 2004 [Siemiatycki 2004], **les pesticides sont classés parmi les substances dont la cancérogénicité est suspectée mais non démontrée**. Un certain nombre de substances sont présentées dans le tableau ci-après.

Tableau 19. Pesticides dont les données de risque cancérigène ont été évaluées par le Centre International de Recherche sur le Cancer, monographs.iarc.fr.
(Source : Assemblée Nationale Française. Rapport sur Pesticide et santé. 2010) [Parlement 2011]

*Pesticide **	*ADE*	*H*	*A*
Groupe 1 – Cancérigène humain avéré			
Arsenic	*1987*	*S*	*L*
Groupe 2A – Cancérigène humain probable			
Application d'insecticides non arsenicaux	*1991*	*L*	*-*
Captafol	*1991*	*ND*	*S*
Ethylene dibromide	*1999*	*I*	*S*
Groupe 2B – Cancérigène humain possible			
Aramite	*1987*	*ND*	*S*
Chlordane	*2001*	*I*	*S*
Chlordecone	*1987*	*ND*	*S*
Chlorophenoxy herbicides	*1987*	*L*	*I*
Chlorothalonil	*1999*	*ND*	*S*
DDT (p,p'-DDT)	*1991*	*I*	*S*
1,2-Dibromo-3-chloropropane	*1999*	*I*	*S*
para-Dichlorobenzene	*1999*	*I*	*S*
Dichlorvos	*1991*	*I*	*S*
Heptachlor	*2001*	*I*	*S*
Hexachlorobenzene	*2001*	*I*	*S*
Hexachlorocyclohexanes (Lindane)	*1987*	*I*	*S*
Methylmercury compounds	*1993*	*I*	*S*
Mirex	*1987*	*ND*	*S*
Naphtalene	*2002*	*I*	*S*
Nitrofen	*1999*	*ND*	*S*
Propylene oxide	*1994*	*I*	*S*
Sodium ortho-phenylphenate	*1999*	*ND*	*S*
Toxaphene (polychlorinated camphenes)	*2001*	*I*	*S*

** on notera que la presque totalité de ces pesticides ont été interdits d'usage en agriculture*
ADE *année de la dernière évaluation*
H *cancérogénicité établie chez l'homme*
A *cancérogénicité établie chez l'animal*
I *pas de preuve adéquate*
L *degré de preuve limité*
S *degré de preuve suffisant*
ND *pas de données*

Il est même observé, comme cela est rapporté aux Etats-Unis, un déficit du nombre de cancers d'environ 10 % chez les agriculteurs et leur conjoint comparé à la population générale [Parlement 2011]. Ceci serait expliqué par un moindre tabagisme [Penel 2007]. Il est noté : une baisse de l'incidence des cancers suivants : poumons, œsophage, vessie, foie, du colon et des reins ; une augmentation des cancers cutanés et des lèvres (exposition au soleil), de l'estomac, du cerveau, de la **prostate**, des lymphomes, des myélomes multiples et de certaines leucémies [Acquavella 1998]. Le déficit constaté pour une catégorie de cancers est aussi observée dans l'étude française COSMOP [Geoffroy-Perez 2007].

Face à ce constat de suspicion et pour répondre aux besoins d'étude sur le thème « cancer et pesticide », il a été lancé par la MSA en 2005 une étude de cohorte française **AGRICAN** sur les risques cancérogènes des pesticides. Il s'agit d'une vaste étude réalisée auprès de

600 000 sociétaires de la MSA dans 12 départements français. Des résultats sont particulièrement attendus pour les cancers les plus fréquents (sein, prostate notamment).

Cancer du sein

En 2002, dans un rapport du CPP sur le risque sanitaire des produits phytosanitaires, il était mentionné concernant le **cancer du sein** que **la plupart des études épidémiologiques conduites depuis 1996 n'avaient pas confirmé les observations antérieures** liant le risque de cancer du sein à la présence d'insecticides organochlorés, soit dans le tissu mammaire, soit dans le sérum sanguin. Les études disponibles ont surtout porté sur le DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane) et son métabolite le DDE dichlorodiphényldichloroéthylene), et sur la dieldrine. Les résultats des études conduites dans des populations d'origines différentes (Europe, Amérique du Nord, Amérique Latine) ne concordent pas : alors que les études conduites en Europe ou en Amérique du Nord ne mettent pas en évidence le rôle du DDE, les populations de pays ayant eu des utilisations plus récentes de DDT montrent des risques accrus de cancer du sein en relation avec des niveaux élevés de DDE sérique. Une des explications possibles à ces observations contradictoires est la différence dans l'activité oestrogénique des différents congénères retrouvés lors d'expositions principalement par voie alimentaire (ce qui est le cas des pays développés) ou résultant d'usages agricoles.

En 2008, l'INSERM dans une expertise collective a examiné les données sur la relation « pesticide et cancer du sein » [INSERM 2008].

Le DDT est le pesticide le plus largement étudié dans cette problématique. Plusieurs dizaines d'études ont examiné les associations entre les niveaux de DDT ou son métabolite le DDE mesurés dans le sérum ou les tissus adipeux et le cancer du sein [INSERM 2008]. Les résultats d'une quarantaine d'études sont présentés dans ce rapport. Au total, il est précisé que **les résultats des études épidémiologiques indiquent globalement que les DDT et DDE mesurés dans le sang ou dans les graisses ne sont pas liés au risque de cancer du sein. Toutefois, l'INSERM tempère ce constat** en précisant que **plusieurs études indiquent un lien avec le cancer du sein** lorsque les mesures de DDT correspondent à des périodes de fortes expositions, notamment lorsque les expositions surviennent chez la femme jeune [INSERM 2008]. Ces résultats récents **seraient de nature à remettre en cause la conclusion généralement admise que l'exposition aux pesticides organochlorés ne constitue pas un facteur de risque majeur de cancer du sein** [INSERM 2008].

Plusieurs études ont examiné les liens entre le cancer du sein et des pesticides organochlorés autres que le DDT et le DDE mesurés dans le sérum ou dans les tissus adipeux (hexachlorocyclohexane, hexachlorobenzène, heptachlore-époxide, aldrine, dieldrine, oxychlordane, cis-nonachlore, trans-nonachlore) [INSERM 2008]. Il est précisé que la plupart de ces composés n'ont été pris en compte que dans un petit nombre d'études, et les associations éventuellement observées doivent être repliquées [INSERM 2008].

Globalement, peu d'études en rapport avec le risque de cancer du sein ont porté sur chacun des pesticides organochlorés autres que le DDT, et les résultats ne sont pas cohérents [INSERM 2008].

En 2010, Dr Multigner (INSERM) refait le point sur cette question dans un rapport auprès de l'assemblée nationale française : les PEs sont-ils à l'origine des cancers du sein ? De nombreuses études ont tenté de répondre à cette question [Parlement 2011] :

Bien que la question ne soit pas définitivement tranchée, les études sur le rôle de l'exposition à des polluants organochlorés possédant des propriétés de type PE soulignent une absence de relation (DDT : sur 27 études épidémiologiques, pas d'association pour 21 études, risque augmenté pour 4 études, risque diminué pour 2 études ; **PCBs** : sur 17 études épidémiologiques, pas d'association pour 13 études, risque augmenté pour 4 études ; **Dioxines** : Une étude [Warner 2002] réalisée chez les femmes ayant moins de 40 ans lors de l'accident de Seveso et suivies pendant 20 ans montrant un risque augmenté au delà d'un seuil d'exposition (44 ppt, sérum).

La réalité de l'augmentation de l'incidence du cancer du sein, notamment dans les pays développés, est incontestable. Elle peut être expliquée partiellement par un meilleur accès au soin, par l'âge et par un dépistage systématique chez les femmes de plus de 50 ans. Pour Multigner in [Parlement 2011], **la responsabilité des PE est plausible biologiquement (hormonodépendance) mais discutable tenant compte des études sur le DDT et les PCBs.** D'autres explications sont possibles, telles que l'exposition à des substances chimiques non PE et aux cancérogènes en général ou encore l'influence de déterminants socio-économiques et style de vie propres aux pays industrialisés : fécondité, allaitement, alimentation, sédentarité, …

Cancer de la prostate

Un niveau élevé de cancer de la prostate chez les agriculteurs rapporté par plusieurs enquêtes attire l'attention sur cette profession [Morrison 1993 ; Alavanja 2003 ; Meyer 2007; Keller 1997, Blair 1992]. Des méta-analyses sur « cancer de la prostate et pesticides » rapportent des augmentations de risque de 8 % [Blair 1992], de 9 % [Acquavela 1998], de 12 % [Keller 1997] et de 13 % [Van Maele-Fabry 2004]. Focaliser sur seulement des salariés d'entreprises de production de pesticides, le risque rapporté dans une méta-analyse est de 28 % [Van Maele-Fabry 2004]. L'hypothèse d'une implication des pesticides, comme la plus probable explication, est avancée par certains auteurs [Van Maele 2006 ; Alavanja 2003].

Toutefois, la question de la causalité reste à ce jour non encore résolue [Van Maele 2006]

L'INSERM en 2008 dans son rapport d'expertise **précise que l**e lien entre cancer de la prostate et pesticides avec les expositions professionnelles est difficile à mettre en évidence car il est nécessaire de tenir compte du (des) produit(s), mais également de la dose utilisée et du temps d'exposition. Les données de recueil sont souvent incomplètes et imprécises malgré des efforts importants pour réduire ces incertitudes. Néanmoins, il apparait que l'exposition à certains pesticides, en particulier chez les applicateurs et les employés des usines de production de pesticides, serait responsable d'un risque accru de cancer de la prostate, mais actuellement, ce facteur n'est pas statistiquement indépendant des autres facteurs de risque. Ces résultats suggèrent cependant que l'interaction gènes-environnement devrait être explorée.

Dans un rapport de l'assemblée nationale en 2010 sur « Pesticide et santé », il est présenté l'avis du Dr Multigner (INSERM) sur cette question. Les PE sont-ils à l'origine du cancer de la prostate ou de l'augmentation de l'incidence du cancer de la prostate ? (Avis Multigner in [Parlement 2010]). Il est précisé qu'aucune étude réalisée à ce jour n'a permis de répondre à la première partie de cette question. En revanche, la réalité de l'augmentation de l'incidence du cancer de la prostate est incontestable. Elle a été observée dans l'ensemble des pays du monde. Les hypothèses explicatives avancées sont un meilleur accès aux soins, le vieillissement de la population, des diagnostics préventifs par dosage sanguin des PSA, le risque génétique mieux connu dans certaines lignées familiales. **La responsabilité des PE est plausible biologiquement (hormonodépendance) mais là encore, les modèles animaux ne sont pas pertinents.** D'autres explications sont possibles telles que l'alimentation, l'exposition à des substances chimiques non PE et aux cancérogènes en général, mais également le « statut hormonal » en fonction de caractéristiques ethniques.

Les mécanismes de survenue du cancer de la prostate dans le cadre d'une exposition aux pesticides sont mal compris. Plusieurs mécanismes généraux peuvent être évoqués [Ndong 2009]. Certains pesticides pourraient agir comme initiateur de la cancérognèse en tant qu'agent mutagène ou bien comme promoteur. De manière intéressante, dans sa revue PE et prostate, Prins et al, 2010 rapporte un exemple de mécanisme physiologique possible à l'origine de survenue des cancers de la prostate [Prins 2010]. 3 pesticides qui ont été repérés comme associés au cancer de la prostate (chlopyrifos, fonofos, phorate) n'ont pas d'activités oestrogéniques ou anti-androgéniques mais plutôt une **action d'inhibition sur les CYP1A2 et CYPP3A4** impliquées dans le métabolisme de l'estradiol, de l'estrone, et la testostérone dans le foie et la prostate. Ceci supporte la possibilité que l'exposition à ces composés peut interférer avec le métabolisme des stéroïdes altérant leur balance et avoir une action sur la prostate [Prins 2010]. D'une manière générale, l'hypothèse que des expositions à des PEs puissent influencer le développement de la prostate à différentes étapes critiques de la vie fœtale ou périnatale, de la puberté ou du climatère, et ainsi favoriser le processus de cancérisation, fait l'objet de nombreuses investigations [Ndong 2009].

Dans ce chapitre sur cancer de la prostate et pesticide, il peut être évoqué le cas du chlordécone [Ndong 2009 ; Multigner 2010 ; Guldner 2011]. Aux antilles, pour lutter contre le charançon du bananier, il a été utilisé de manière spécifique durant plus de deux décennies (1970-1993) du chlordécone, un pesticide organochloré. Ce pesticide est caractérisé par une persistance environnementale (sols, eau, denrées alimentaires locales) importante qui explique une contamination importante de la population antillaise [Guldner 2011]. Il présente des propriétés oestrogéniques [Hammon 1979; Eroschenko 1981]. Aux antilles, les taux d'incidence et les taux de décès par cancer, toutes localisations confondues, chez l'homme et chez la femme, sont inférieurs à ceux de la France métropolitaine sauf pour de rares cancers comme celui de la prostate [Ndong 2009]. Il est rapporté que les populations d'origine africaine vivant dans certains pays développés comme c'est le cas pour la population antillaise présentent des taux plus élevés de cancer de la prostate [Ndong 2009].

Multigner et al, 2010 a rapporté, dans le cadre d'une étude cas-témoins, une augmentation significative du risque de survenue de cancer de la prostate avec des concentrations plasmatiques de chlordécone [Multigner 2010]. Egalement, les sujets porteurs de certains variants d'allèles (rs3829125

et rs17134592) avaient les plus hauts risques de cancer de la prostate [Multigner 2010]. Ces résultats supportaient l'hypothèse qu'une exposition à un PE de type oestrogénique pouvait augmenter le risque de cancer de la prostate. Mais ce résultat pouvait être aussi affecté par un fond génétique sensible aux styles de vie et aux régimes alimentaires.

Cancer du Testicule

La survenue de cancer du testicule parmi des sujets ayant été exposés au pesticide est une question qui a été moins abordée par les chercheurs que le cancer du sein ou de la prostate. Toutefois, quelques études ont examiné cette question.

Pour des expositions au cours de la vie adulte, des associations positives sont rapportées entre le cancer du testicule et la profession d'agriculteurs dans certaines études mais pas dans d'autres. Il est rapporté une majoration significative dans une population de 33 658 applicateurs de pesticides (Floride, USA) pour le cancer du testicule [Fleming 1999]. Cette étude présentait un certain nombre de limites altérant son niveau de preuves [INSERM 2008]. Une autre étude menée en 2000, dans une population agricole norvégienne née entre 1925 et 1971, aucune association n'a été retrouvée entre la profession d'agriculteur et le cancer du testicule [Kristensen 2000]. Ce résultat était aussi confirmé dans une autre étude [Kristensen 1996]. Dans une étude finlandaise utilisant une matrice emplois-expositions, un lien était décrit entre certaines professions (non agricultrices) utilisant des pesticides et la survenue de cancer testiculaire (présentation de relation dose-réponse) [Guo 2005].

Concernant l'exposition **pendant la vie intra utérine ou dans l'enfance**, il est rapporté une tendance non significative entre le cancer du testicule et l'exposition professionnelle de parents agriculteurs [Kristensen 1996] ; un risque de survenue lors d'exposition au pesticide (p,p'-DDE) [McGlynn 2008].

Dans son rapport d'expertise « Cancer et environnement » en 2008, L'INSERM précise au sujet du cancer du testicule, que de « nombreux travaux confirment une nette et récente augmentation de l'incidence du cancer du testicule dans les pays industrialisés, l'analyse de la littérature sur les facteurs de risque environnementaux et/ou professionnels du cancer du testicule ne permet pas de dégager d'hypothèses fortes et cohérentes dans ce domaine » [INSERM 2008]. Cependant, l'INSERM attire l'attention sur la possibilité d'une relation potentielle entre « exposition aux pesticides » et cancer du testicule, hypothèse qui demande cependant à être validée par d'autres études incluant de bien meilleures caractérisations des types et modalités d'expositions aux différentes pesticides [INSERM 2008].

g. Mécanismes d'action

Plusieurs classes de pesticides ont montré un potentiel de PE [Lin 2000]. Colborn et al, 1999 rapporte même qu'environ 60 % des herbicides appliqués aux USA présentaient des propriétés de PE ou d'effets sur la reproduction identifiées à partir des études in vitro ou in vivo [Colborn 1999].

L'action PE des pesticides agit principalement en interférant avec les hormones naturelles à cause de leur fort potentiel de liaison aux récepteurs estrogènes ou androgènes [Mnif 2011]. En particulier, les pesticides PE peuvent se lier et activer une variété de récepteurs hormonaux (AR, ER, AhR, PXR, CAR) et alors mimer l'action des hormones naturelles (action agoniste) ou se lier sans les activer (action antagoniste).

Par exemple, parmi les **pesticides organochlorés**, le **DDT** à travers plusieurs de ses isomères actifs, est **oestrogénique** et se lie aux récepteurs aux oestrogènes, impliquant, par exemple, in vivo chez l'animal, une croissance utérine [Fénicel 2008]. Son **métabolite principal le pp'DDE** possède plutôt une activité **anti-androgénique** qu'oestrogénique [Fénichel 2008]. **D'autres pesticides** de cette famille, le méthoxyclore, la chlordinone, la dieldrine ou l'endosulfan ont des **activités oestrogéniques reconnues** in vivo et in vitro : accélération chez le rat de l'ouverture vaginale et de la précocité de l'oestrus [Fénichel 2008]. Le lindane est **oestrogénique** sous sa forme ß-HCH [Fénichel 2008].

Toutefois, il y a beaucoup de molécules qui peuvent agir en interférant avec la synthèse, le transport, le métabolisme et l'élimination des hormones et décroître les concentrations d'hormones naturelles.

Ainsi, de nombreux pesticides se voient cités comme perturbateurs endocriniens [cravedi 2007 ; McKilay 2008]. Il est présenté ci-après, un ensemble de pesticides et leur mécanisme d'action supposé (tiré de la revue McKilay et al, 2008 [McKilay 2008]).

Tableau 20. Effets et mécanisme d'action de certains pesticides
(Source : McKinlay et al, 2008) [Mckinlay 2008])

Pesticide	Description	ED Effects	References
2,4-D	Herbicide	Synergistic androgenic effects when combined with testosterone.	Kim et al. (2005a)
Acephate	Systemic insecticide	Disrupts hormone expression in the hypothalamus.	Singh (2002)
Acetochlor	Herbicide	Interacts with uterine oestrogen receptors, alters thyroid hormone dependant gene expression.	Crump et al. (2002), Rollerová et al. (2000)
Alachlor	Herbicide	Binds competitively to oestrogen and progesterone receptors. Interacts with the pregnane X cellular receptor, interfering with the manufacture of enzymes responsible for steroid hormone metabolism.	Cocco (2002), Eriko et al. (2003)
Aldicarb	Insecticide	Inhibits 17 beta-estradiol and progesterone activity, shows weak oestrogenic effects.	Cocco (2002), Klotz et al. (1997)
Aldrin	Non-systemic insecticide	Antagonises the action of androgens by binding competitively to their receptors and inhibiting the genetic transcription they induce.	Lemaire et al. (2004)
Amitrole	Herbicide	Inhibits the production of thyroid hormones.	Cocco (2002)
Atrazine	Herbicide	Androgen inhibitor with a weak oestrogenic effect. Disrupts the hypothalamic control of lutenising hormone and prolactin levels. Induces aromatase activity, increasing oestrogen production. Damages the adrenal glands and impairs steroid hormone metabolism.	Cocco (2002), Cooper et al. (2000), Sanderson et al. (2000), Thibaut and Porte (2004)
Bendiocarb	Insecticide, acaricide, nematicide.	Weak oestrogen mimic.	Cocco (2002)
Benomyl	Fungicide	Increases oestrogen production by increasing aromatase activity.	Morinaga et al. (2004)
Bifenthrin	Insecticide, acaricide	Interferes with the action of the female sex hormones, causing reductions in ovary weight and lack of oestrus. Decreases the level of thyroid hormones present in the blood.	Connett (in press)
Bioallethrin	Insecticide	Inhibits the proliferation of oestrogen-sensitive cells.	Kim et al. (2004)
Bitertanol	Fungicide	Inhibits the enzyme aromatase, decreasing the production of oestrogens and increasing the available androgens.	Trosken et al. (2004)
Captan	Fungicide	Inhibits the action of oestrogen.	Okubo et al. (2004)
Carbaryl	Insecticide	Weak oestrogen mimic.	Cocco (2002)
Carbendazim	Fungicide	Increases oestrogen production by increasing aromatase activity.	Morinaga et al. (2004)
Carbofuran	Insecticide	Acute doses increase levels of progesterone, cortisol and oestradiol whilst decreasing testosterone levels.	Goad et al. (2004)
Chlorothalonil	Fungicide	Triggers the proliferation of androgen-sensitive cells.	Tessier and Matsumura (2001)
Chlordane	Insecticide	Antagonises the action of androgens *via* binding competitively to their receptors and inhibiting the genetic transcription they induce.	Lemaire et al. (2004)
Chlordecone	Insecticide	Bids to both oestrogen and androgen receptors.	Okubo et al. (2004)
Chlorfenvinphos	Insecticide	Weak oestrogen mimic.	Vinggaard et al. (1999)
Chlorpyrifos methyl	Insecticide	Antagonises androgen activity.	Kang et al. (2004)
Cyhalothrin	Insecticide, acaricide	Decreases the secretion of thyroid hormones.	Akhtar et al. (1996)
Cypermethrin	Insecticide	Mimics the action of oestrogen. Metabolites also have oestrogenic effects.	Chen et al. (2002), McCarthy et al. (2006)
Cyproconazole	Fungicide	Inhibits the enzyme aromatase, decreasing the production of oestrogens and increasing the available androgens.	Trosken et al. (2004)
DDT and metabolites	Insecticide	Mimics the action of oestrogen, antagonises the action of androgens *via* binding competitively to their receptors and inhibiting the genetic transcription they induce. Promotes the proliferation of androgen-sensitive cells. Mimics the actions of oestrogens indirectly by stimulating the production of their receptors.	Bulayeva and Watson (2004), Lemaire et al. (2004), Tapiero (2002), Tessier and Matsumura (2001)
Deltamethrin	Insecticide	Shows weak oestrogenic activity.	Andersen (2002)
Diazinon	Insecticide, acaricide	Mimics the action of oestrogen.	Manabea et al. (in press)
Dibutyltin dichloride	Antifouling agent	Competitively inhibits the conversion of androgens to oestrogens. Inhibits androgen synthesis.	Heidrich (2001), Thibaut and Porte (2004)
Dichlorvos	Insecticide, acaricide	Weak androgen-receptor antagonist.	Andersen (2002)
Dicofol	Acaricide	Inhibits androgen synthesis, increases the synthesis of oestrogens. Also binds to the oestrogen receptor.	Okubo et al. (2004), Thibaut and Porte (2004)
Dieldrin	Insecticide	Antagonises the action of androgens *via* binding competitively to their receptors and inhibiting the genetic transcription they induce. Mimics the actions of oestrogens indirectly by stimulating the production of their receptors.	Andersen and Watson (2002), Bulayeva (2004), Lemaire et al. (2004)
Dimethoate	Insecticide, acaricide	Disrupts the action of the thyroid hormones. Increases the blood concentration of insulin and decreases the blood concentration of lutenising hormone.	Mahjoubi-Samet et al. (2005), Rawlings et al. (1998)
Diuron	Herbicide	Inhibits the actions of androgens.	Thibaut and Porte (2004)

Tableau 20 (2/4). Effets et mécanisme d'action de certains pesticides
(*Source : McKinlay et al, 2008) [Mckinlay 2008])*

Pesticide	Description	ED Effects	References
Endosulfan	Insecticide, acaricide	Antagonises the action of androgens via binding competitively to their receptors and inhibiting the genetic transcription they induce. Mimics the actions of oestrogens indirectly by stimulating the production of their receptors. Weak aromatase inhibitor.	Andersen et al. (2002), Bulayeva and Watson (2004), Lemaire et al. (2004)
Endrin	Foliar insecticide	Antagonises the action of androgens via binding competitively to their receptors and inhibiting the genetic transcription they induce.	Lemaire et al. (2004)
Epoxyconazole	Fungicide (preventative and curative)	Weak oestrogen inhibitor. Inhibits the enzyme aromatase, decreasing the production of oestrogens and increasing the available androgens.	Hurst and Sheahan (2003), Trosken et al. (2004)
Fenarimol	Fungicide	Inhibits the action of some subcategories of oestrogen receptor, promotes others. Antagonises androgen action. Potent aromatase inhibitor.	Andersen et al. (2002), Grunfeld and Bonefeld-Jorgensen (2004)
Fenbuconazole	Fungicide	Inhibits the production of thyroid hormones.	Cocco (2002)
Fenitrothion	Insecticide	Antagonises the action of androgens by binding to their receptors. Also inhibits the action of oestrogen.	Okubo et al. (2004), Tamura et al. (2003)
Fenoxycarb	Insecticide	Interferes with the metabolism of testosterone.	Verslycke (2004)
Fenvalerate	Insecticide, acaricide	Inhibits the proliferation of oestrogen-sensitive cells, antagonises the action of progesterone.	Garey and Wolff (1998), Kim et al. (2004)
Fipronil	Insecticide	Disrupts the production of thyroid hormones.	Cocco (2002)
Fluvalinate	Contact insecticide, acaricide	Binds to human sex hormone binding globulin. Inhibits progesterone production, more so in the presence of follicle-stimulating hormone.	Eil and Nisula (1990), Jianfeng et al. (2005)
Flusilazole	Fungicide	Inhibits the enzyme aromatase, decreasing the production of oestrogens and increasing the available androgens.	Trosken et al. (2004)
Flutriafol	Fungicide	Weak oestrogen inhibitor.	Hurst and Sheahan (2003)
Glyphosphate	Herbicide	Disrupts the action of aromatase preventing the production of oestrogens.	Richard et al. (2005)
HCB	Fungicide	Severely disrupts thyroid hormone production. Enhances androgen action at low doses, but inhibits it at high ones.	Ralph et al. (2003), Verreault et al. (2004)
HCH (lindane)	Insecticide	Shortens oestrous cycles and lowers luteal progesterone concentrations. Increases the blood serum concentrations of insulin and oestradiol, decreases thyroxine concentrations.	Beard and Rawling (1999), Rawlings et al. (1998)
Heptachlor	Non-systemic insecticide	Binds to cellular oestrogen and androgen receptors.	Fang et al. (2003), Oduma et al. (1995),
Hexaconazole	Fungicide	Inhibits the enzyme aromatase, decreasing the production of oestrogens and increasing the available androgens.	Trosken et al. (2004)
Ioxynil	Herbicide	Antagonises the action of thyroid hormones and the expression of the genes coding for their cellular receptors.	Sugiyama et al. (2005)
Iprodione	Fungicide	Weakly promotes aromatase activity, increasing oestrogen production.	Andersen et al. (2002)
Kepone	Insecticide	Mimics the action of oestrogen weakly, binds strongly to androgen and progesterone receptors.	Fang et al. (2003), Tapiero et al. (2002)
Linuron	Herbicide	Competitively inhibits the binding of androgen to its receptor, inhibits androgen-inducing gene expression. Alters androgen-dependant ventral prostate gene expression.	Fang et al. (2003)
Malathion	Insecticide, acaricide	Inhibits catecholamine secretion, binds to thyroid hormone receptors.	Cocco (2002), Ishihara et al. (2003)
Mancozeb	Fungicide	Inhibits the production of thyroid hormones.	Cocco (2002)
Maneb	Fungicide	Inhibits the production of thyroid hormones.	Cocco (2002)
Metriam	Fungicide	Inhibits the production of thyroid hormones.	Cocco (2002)
Methiocarb	Herbicide, insecticide	Inhibits androgen activity whilst promoting oestrogen activity.	Andersen et al. (2002)
Methomyl	Insecticide, acaricide	Weakly promotes aromatase activity, increasing oestrogen production.	Andersen et al. (2002), Cocco (2002)
Methoxychlor	Insecticide	Strong oestrogen mimic. Also antagonises the action of androgens via binding competitively to their receptors and inhibiting the genetic transcription they induce. Interacts with the pregnane X cellular receptor, interfering with the manufacture of enzymes responsible for steroid hormone metabolism.	Cocco (2002), Eriko et al. (2003), Lemaire et al. (2004)
Metribuzin	Herbicide	Causes hyperthyroidism, alters somatotrophin levels.	Porter et al. (1993)
Mirex	Ingested insecticide	Weak oestrogen mimic.	Cocco (2002)
Molinate	Herbicide	Damages the reproductive tract, reducing fertility.	Cocco (2002)
Myclobutanil	Fungicide	Weak oestrogen and androgen inhibitor. Binds to alpha oestrogen receptors and to androgen receptors. Inhibits the enzyme aromatase.	Hurst and Sheahan (2003), Okubo et al. (2004), Trosken et al. (2004)
Nitrofen	Selective herbicide	Oestrogen and androgen inhibitor, inhibits androgen more strongly.	Okubo et al. (2004)
Nonachlor	Termiticide	Anti-oestrogen, inhibits the binding of (3H)17 beta-oestradiol.	Cocco (2002)
Nonylphenols	Molluscicide	Weak oestrogen mimic, decreases the cellular expression of androgen receptors. Inhibits the action of thyroid hormones.	Cocco (2002), Ghisari and Bonefeld-Jorgensen (2005), Seo et al. (2006)

Tableau 20 (3/4). Effets et mécanisme d'action de certains pesticides
(Source : McKinlay et al, 2008) [Mckinlay 2008])

Pesticide	Description	ED Effects	References
Oxamyl	Insecticide, acaricide, nematicide	Weak oestrogen mimic.	Cocco (2002)
Oxychlordane	Insecticide	Severely disrupts thyroid hormone production.	Verreault et al. (2004)
Parathion	Insecticide, acaricide	Inhibits catecholamine secretion, increases nocturnal synthesis of melatonin, causes gonadotrophic hormone inhibition.	Cocco (2002)
Penconazole	Fungicide	Weak oestrogen inhibitor. Inhibits the enzyme aromatase, decreasing the production of oestrogens and increasing the available androgens.	Hurst and Sheahan (2003), Trosken et al. (2004)
Pentachloronitrobenzene	Fungicide	Inhibits the production of thyroid hormones.	Cocco (2002)
Pentachlorophenol	Insecticide, fungicide, herbicide	Weak oestrogen mimic and anti-androgen.	Cocco (2002)
Permethrin	Insecticide	Inhibits the proliferation of oestrogen-sensitive cells. Metabolites also have oestrogenic effects.	Kim et al. (2004), McCarthy et al. (2006)
Phenylphenol	Disinfectant, fungicide	Oestrogen agonist.	Sonnenschein and Soto (1998)
Primicarb	Insecticide	Antagonises cellular oestrogen receptors.	Grunfeld and Bonefeld-Jorgensen (2004)
Prochloraz	Fungicide	Antagonises the cellular androgen and oestrogen receptors, agonises the Ah receptor and inhibits aromatase activity, diminishes foetal steroidogenesis.	Andersen et al. (2002), Grunfeld and Bonefeld-Jorgensen (2004), Vinggaard et al. (2006)
Procymidone	Fungicide	Competitively inhibits the binding of androgen to its receptor, inhibits androgen-inducing gene expression.	Fang et al. (2003)
Prodiamine	Herbicide	Disrupts the production of thyroid hormones.	Cocco (2002)
Propamocarb	Fungicide	Weakly promotes aromatase activity, increasing oestrogen production.	Andersen et al. (2002)
Propanil	Herbicide	Increases cellular response to oestrogen.	Salazar et al. (2006)
Propazine	Herbicide	Induces aromatase activity, increasing oestrogen production.	Sanderson et al. (2000)
Propiconazole	Fungicide	Weak oestrogen inhibitor. Inhibits the enzyme aromatase, decreasing the production of oestrogens and increasing the available androgens.	Hurst and Sheahan (2003), Trosken et al. (2004)
Propoxur	Insecticide	Weak oestrogen mimic.	Cocco (2002)
Prothiophos	Insecticide	Oestrogen mimic.	Manabea et al. (2006)
Pyridate	Herbicide	Binds to oestrogen and androgen receptors.	Okubo et al. (2004)
Pyrifenox	Fungicide	Weak oestrogen inhibitor.	Hurst and Sheahan (2003)
Pyrimethanil	Fungicide	Inhibits the production of thyroid hormones.	Cocco (2002)
Pyripyroxifen	Insect growth regulator	Oestrogen mimic.	Manabea et al. (2006)
Resmethrin	Insecticide	Binds weakly to sex hormone binding globulin (a hormone carrier protein).	Eil and Nisula (1990)
Simazine	Herbicide	Induces aromatase activity, increasing oestrogen production.	Sanderson et al. (2000)
Sumithrin	Insecticide	Increases the proliferation of oestrogen-sensitive cells, antagonises the action of progesterone.	Garey and Wolff (1998), Kim et al. (2004)
Tebuconazole	Fungicide	Inhibits the enzyme aromatase, decreasing the production of oestrogens and increasing the available androgens.	Trosken et al. (2004)
Tetrabutyltin	Antifouling agent	Inhibits the production of some androgens.	Thibaut and Porte (2004)
Tetramethrin	Insecticide	Exhibits oestrogen-antagonistic effects in females only.	Kim et al. (2005c)
Thiazopyr	Herbicide	Disrupts the production of thyroid hormones.	Cocco (2002)
Tolchlofos-methyl	Insecticide	Antagonises cellular oestrogen receptors.	Grunfeld and Bonefeld-Jorgense(2004)
Toxaphene	Insecticide, acaricide	Increases the proliferation of oestrogen-sensitive cells. Inhibits corticosterone synthesis in the adrenal cortex.	Cocco (2002), Soto et al. (1994)
Triadimefon	Fungicide	Oestrogen mimic, also inhibits the enzyme aromatase, decreasing the production of oestrogens and increasing the available androgens.	Okubo et al. (2004), Trosken et al. (2004)
Triadimenol	Fungicide	Oestrogen mimic, also inhibits the enzyme aromatase, decreasing the production of oestrogens and increasing the available androgens.	Okubo et al. (2004), Trosken et al. (2004)
Tribenuron-methyl	Herbicide	Weakly oestrogenic.	Andersen et al. (2002)
Tributyltin	Antifouling agent	Competitively inhibits the conversion of androgens to oestrogens. Inhibits the production of some androgens.	Heidrich et al. (2001), Thibaut and Porte (2004)
Trichlorfon	Insecticide	Alters thyroid function, disturbing circadian rhythms.	Nicolau (1983)
Trifluralin	Herbicide	Interacts with the pregnane X cellular receptor, interfering with the manufacture of enzymes responsible for steroid hormone metabolism.	Eriko et al. (2003)
Triphenyltin	Fungicide	Activates androgen-receptor-mediated transcription and inhibits the enzymes involved in steroid hormone metabolism.	Golub and Doherty (2004)
Vinclozolin	Fungicide	Potent androgen-receptor antagonist. Competitively inhibits the binding of androgen to its receptor and inhibits androgen-inducing gene expression. Alters androgen-dependant ventral prostate gene expression. Interacts with the pregnane X cellular receptor, interfering with the manufacture of enzymes responsible for steroid hormone metabolism.	Andersen et al. (2002), Eriko et al. (2003), Fang et al. (2003)
Zineb	Fungicide	Inhibits the production of thyroid hormones.	Cocco (2002)

Tableau 20 (suite 4/4). Effets et mécanisme d'action de certains pesticides
(Source : McKinlay et al, 2008) [Mckinlay 2008])

Table 1 (*continued*)

Pesticide	Description	ED Effects	References
Ziram	Fungicide, bird and rodent repellent	Inhibits the production of thyroid hormones.	Marinovich et al. (1997)
Cyanazine, Demeton-*s*-methyl, Dialifos, Etridiazole, Fenothrin, Fentin acetate, Metam, Methyl bromide, Metiram, Mevinphos, Phosphamidon, Photomirex, Picloram, Piperonyl butoxide, Prometryn, Thiram	Various	Pesticides that are listed as EDs by the Pesticide Action Network "List of Lists" but for which evidence could not be found in the course of this literature review. The "List of lists" records the pesticides currently listed as proven or suspected EDs by the England and Wales Environment Agency, the German Environmental Agency, the EU Community Strategy for Endocrine Disruptors, the World Wildlife Fund list of pesticides with reproductive and/or endocrine disrupting effects, and the pesticides identified by the Oslo and Paris commission as EDs.	PAN (2005)

h. Commentaires

Il ressort que les pesticides ont fait l'objet de nombreuses études chez l'homme surtout en milieu agricole mais aussi en milieu industriel (producteur de pesticides) et ce, depuis plusieurs dizaines d'années (**critère 7=0**) sans pour autant dégager de certitudes en termes de causalité sur les conséquences sur la santé (cancers hormono-dépendant, troubles de la fertilité et de la reproduction, …) (**critère 5=0**). Il peut être donné l'exemple des 40 études sur cancer du sein et DDT sans possibilité de tirer des conclusions définitives. Parmi les molécules citées aux chapitres « a. Généralité » dans la base ESIS de l'UE, il existe un classement signalant une dangerosité pour la fertilité ou l'évolution d'une grossesse que pour une seule molécule : Mirex (R62, « Risque possible d'altération de la fertilité » ou R63, « Risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant ») (**critère 8=4**).

Le groupe des pesticides est celui qui a été le plus étudié en termes de PE et avant tout en milieu agricole (**critère 6=0**). Il existe pour telle ou telle molécule des données in vitro et in vivo (**critère 1=6 et critère 2=6**) qui permettent de classer certains pesticides comme PE (voir chapitre mécanisme d'action). Le groupe des « pesticides » est sans doute le groupe de molécules qui a été le plus étudié sur la question des mécanismes de PE (**critère 3=6**). Compte tenu de la diversité des molécules en jeu et de la diversité des mécanismes impliqués, il n'est pas possible de tirer un effet de classe.

Sachant que le nombre de salariés exposés professionnellement est très important (1 à 2 millions [INCA 2009]), la gamme vaste de pesticides utilisée et les incertitudes grandes, **c'est donc un domaine où le besoin d'études est important, notamment dans le milieu professionnel. Il est donc justifié de mener des études dans ce secteur et *a fortiori* sur le volet des PEs (critère 4=6).**

Toutefois, il faut être conscient de certaines difficultés pour que les études nouvelles mises en place puissent améliorer le niveau de preuve.

1- **Difficultés d'identifier clairement les molécules impliquées en milieu agricole :** Les pesticides constituent un groupe de substances chimiques en réalité très hétérogènes dans leur structure et dans leur mode d'action (Voir « Index phytosanitaire ACTA »). Pour certains auteurs, il est abusif de raisonner en termes d'impact global des pesticides. L'analyse des effets de molécule au cas par cas est probablement plus appropriée. Mais cette dernière perspective est rendue extrêmement difficile à mettre en œuvre du fait de la **multitude des produits utilisés** et disponibles sur le marché. Il n'est pas rare que plusieurs dizaines de substances soient utilisées pour une même préparation [INCA 2009].

2- **Difficultés de quantifier correctement les expositions** : le manque de résultats consensuels des études, provient sans doute de la difficulté, comme cela a déjà été évoqué **de quantifier correctement**, dans un contexte de multi-expositions et rétrospectivement, l**es expositions** dans leur degré, leur durée et leur fréquence [Penel 2007 ; INCA 2009]. **La question de la qualité du recueil des données sur l'exposition** est donc une question incontournable pour améliorer le niveau de preuve des nouvelles études sur les effets des pesticides. Beaucoup d'études ont basé leurs évaluations des expositions sur des caractéristiques dichotomiques (exposés/non exposés aux pesticides ; application de pesticides ou pas ; agriculteur traditionnel versus agriculteur biologique) source d'erreurs de classement [Bretveld 2007 ; Ndong 2009 ; Penel 2007].

Des chercheurs bordelais (INSERM, Dr Baldi) travaillent spécifiquement sur cette question de l'exposition. **Développer une étude dans ce secteur demanderait probablement un investissement spécifique sur cet aspect de l'étude**. Il serait nécessaire de préciser pour de futures études, les familles de pesticides en cause [Garlantézec 2012].

3- **Difficulté de prendre en compte des coexpositions en milieu de travail.** Il existe en milieu agricole d'autres expositions simultanées (poussières organiques et inorganiques, soleil, virus, solvants, fumées, autres substances chimiques, mycotoxines …), en plus des pesticides, qui peuvent expliquer la survenue de pathologies notamment des problèmes de fertilité, de reproduction ou de cancer. Il faudrait donc pouvoir en tenir compte.

4- **La nécessité de disposer d'effectifs suffisants**. Si un certain nombre d'études étaient basées sur des effectifs conséquents, les analyses détaillées par type de produit ou par type histologique de cancers peuvent considérablement réduire le nombre de sujets et ainsi limiter la puissance statistique des tests réalisés.

Pour répondre à ces difficultés (identification, exposition, effectif, confusion), des études de cohorte se sont développées (cohorte « agriculture health study » auprès de 50 000 agriculteurs) ou sont en cours de développement. Depuis 2006, il existe le déploiement de 14 cohortes agricoles réparties dans 6 pays (Canada, Corée du Sud, France, Norvège, Nouvelle-Zélande, Etats-Unis) [INCA 2009]. La cohorte AGRICAN en France auprès de 180 000 personnes est une déclinaison de ce regroupement de cohortes agricoles internationales et se voit cibler particulièrement l'étude des cancers [INCA 2009].

Les effets des pesticides sont donc un sujet de préoccupations dans le secteur de l'agriculture et des projets de plusieurs cohortes sont déjà en place pour tenter de répondre aux difficultés méthodologiques actuelles limitant la portée des résultats déjà obtenus. Il semble donc que ce secteur ne soit pas pour l'INRS un secteur de choix d'étude.

Tableau 21. Score de priorisation des pesticides

Critère	Définition	Modalités *(cotation)*			Pesticides
1.	Existe-t-il des études in vitro argumentant un effet de type PE ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
2.	Existe-t-il des études in vivo argumentant un effet de type PE ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
3.	Globalement, mécanismes d'action suffisamment bien compris et univoques ; différentiation claire d'une toxicité directe ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
4.	Problématique d'exposition professionnelle ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
5.	Existe-t-il déjà des études chez l'Homme ?	Non ou ti *(4)*	Insuffisant *(2)*	Oui *(0)*	**0**
6.	Existe-t-il déjà des études épidémiologiques en milieu professionnel ?	Non ou ti *(4)*	Insuffisant *(2)*	Oui *(0)*	**0**
7.	Substance ou classe de substances émergente ou relativement récente ?	Non *(0)*	Partiellement *(2)*	Oui *(4)*	**0**
8.	Existence d'un classement CE en tant que reprotoxique ou troubles de la fertilité ?	Non *(4)*		Oui *(0)*	**4**
9.	Effectif de salariés exposés?	Important *(6)*	Moyen *(3)*	*Faible** *(0)*	**6**
Score Total					**34**

**sans objet ; ti : très insuffisant (1 à 2 études)*

5.10 Phtalates

a. Généralités

Les phtalates ou esters phtaliques sont le produit d'estérification d'un acide phtalique avec un ou plusieurs alcools. Ils sont globalement caractérisés par une structure chimique incluant un cycle benzénique substitué par deux groupements carboxylates dont la taille est variable.

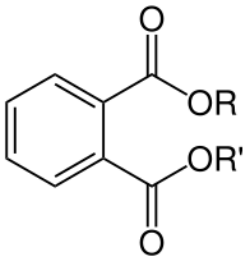


Figure 10. Formule chimique des PHTs

Certains auteurs à partir de la longueur des groupements carboxylates divisent les PHTs en deux sous-groupes :

- **Les phtalates à « longues chaînes moléculaires** » : selon une information de l'ECPI, ils constitueraient 80 % des plastifiants utilisés en Europe. Ils incluent les chaînes de 7-13 carbones. 3 phtalates communs (70 % des phtalates utilisés) dans cette catégories : DNIP, DIDP, DPHP).
- **Les phtalates à « chaînes courtes »** : DEHP, DBP, BBP, DIBP.

Les 6 PHTs les plus utilisés en milieu industriel sont : DEHP; DINP ; DIDP; DBP ; BBP ; DnOP [Lachaud 2011].

Métabolisme

Parmi les PHTs, les études de métabolisme ont surtout concerné le DEHP [INSERM 2011]. Le DEHP est la molécule qui a été la plus étudiée. L'absorption du DEHP peut se faire par voie orale, par inhalation et par voie cutanée (limitée si masse moléculaire > à 400, non négligeable si < 400 soit environ 5 %). Le DEHP passe la barrière placentaire. La distribution se fait dans l'ensemble des tissus, sans véritable prééminence pour un organe particulier, ni rétention dans un tissu donné. Il passe la barrière placentaire et se concentre dans le lait maternel. Il a une demi-courte (< 2 jours). Il n'est pas bio-accumulable. Il est fortement métabolisé (hydrolysation, oxydation, conjugaison) menant à des métabolites dont certains ont des effets plus délétères que la molécule mère [INSERM 2011].

A température ambiante, les PHTs ressemblent à des **huiles végétales pures**. Ils se présentent comme un **liquide transparent**, **d'aspect huileux ou visqueux**, qui dégage peu ou **pas d'odeur**. Ils ont une forte affinité avec les graisses et les alcools lourds mais sont *a contrario* très peu solubles dans l'eau. Les PHTs ne se vaporisent pas dans l'air [ECPI 2012]. Ce sont des liquides visqueux qui peuvent migrer ou exsuder à l'état liquide sous l'effet de solvants ou de températures extrêmement élevées [ECPI 2012]. Ils peuvent partiellement migrer ou être libérés de leur polymère vers d'autres milieux par contact (ex. : aliments), extraction (lavage) ou pertes à chaud (calandrage).

Exposition professionnelle

Dans 90 % des cas, les PHTs sont utilisés en tant que plastifiant. Les PHTs sont des substances particulièrement utilisées dans le secteur de la plasturgie. Ils permettent de rendre un matériau plus souple flexible, résiliant et malléable [Alméras 2010]. Le plus souvent, il s'agit d'un plastique comme le chlorure de polyvinyle (PVC) ou du polyéthylène téréphtalate. Leur proportion dans certains objets peut atteindre 50 % : sac plastique ; emballage alimentaire ; jouets ; dispositifs médicaux… Pour les autres utilisations (10 %), on les retrouve en plus faible quantité dans un ensemble de produits de consommation courante : adhésifs ; revêtements de sol en vinyle ; huiles lubrifiantes ; condensateurs électriques ; détergents ; solvants ; produits pharmaceutiques ; câbles électriques ; produits cosmétiques…

Les PHTs représentent 87 % du marché global des plastifiants [ECPI 2012]. 96 % des plastifiants sont utilisés dans la production de PVC souple contenu dans des biens durables : câble, film, rideaux de douche, toiture, cadres de fenêtres, revêtement de sol ou de mur, tableau de bord de voiture, ameublement, maroquinerie … Selon l'ECPI 2012 seulement 4 % sont utilisés dans des applications sensibles (dispositifs médicaux, emballages alimentaires, jouets, …).

En 2005, la production européenne de PHTs a été évaluée à 1 millions de tonnes, dont 900 000 tonnes utilisées dans la procédure de fabrication du PVC [Alméras 2010 ; Lachaud 2011]. L'enquête SUMER 2003 estime que 33 100 salariés étaient exposés quotidiennement à un PHT (DEHP, DINP, DIDP, BBP) en 2003, dont 84 % était des hommes. A noter que cette évaluation est probablement sous-estimé [DMT 2008]. L'exposition aux PHTs se présente donc comme une exposition réelle en milieu de travail pour un nombre conséquent de salariés.

Si le DEHP représentait en 2005, 50 % de la production totale de PHTs, toutefois, il s'amorce une baisse régulière de l'utilisation des PHTs à chaînes courtes (DEHP) aux dépens de PHTs à chaînes longues notamment le DiNP (voir tableau ci-dessous) [ECPI 2012].

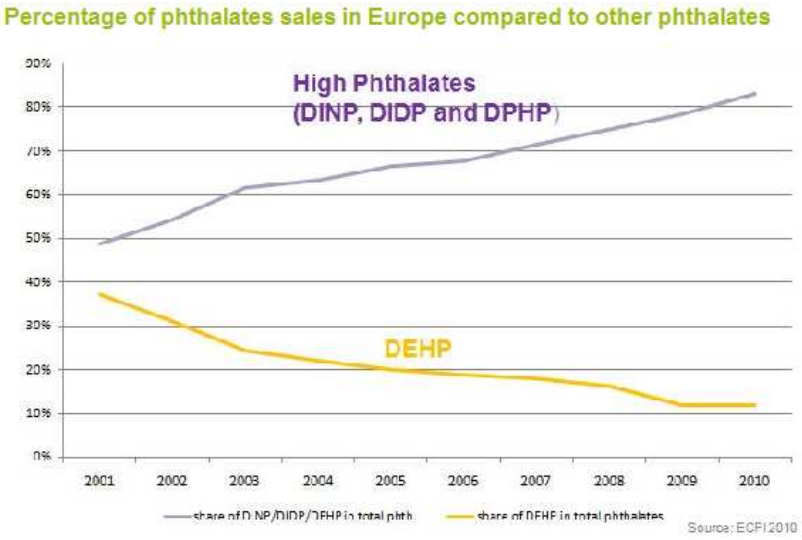


Figure 11. PHTs vendus en Europe
(Source : ECFI 2010)

Exposition environnementale

Compte tenu de leur grande quantité utilisée (1 million de tonnes en 2005 dans l'EU [Alméras 2010 ; Lachaud 2011]), les PHTs sont très répandus dans notre environnement. Ils se dégradent facilement dans l'atmosphère et le milieu aquatique (sauf dans les eaux froides et profondes). Ils ont une durée de vie plus importante dans le sol et très supérieure dans les sédiments [Lachaut 2011]. L'exposition environnementale aux PHTs peut provenir du contact direct avec l'air, l'eau ou encore la nourriture et résulte à la fois de l'inhalation, de l'ingestion ou encore de l'absorption percutanée de ces produits.

L'ingestion d'aliments ayant été en contact avec des emballages contenant des PHTs demeure la principale source d'exposition pour la population générale [INSERM 2011; Alméras 2010]. Egalement, les PHTs sont couramment utilisés dans les **dispositifs médicaux** (poches de sang, tubulures...) [INSERM 2011 ; Alméras 2010 ; Lachaut 2011 ; AFSSAPS 2009]. Ils représentent pour certains sous-groupes de la population une source non négligeable d'exposition aux PHTs, en particulier au DEHP : hémodialysés (adultes dialysés); les donneurs et receveurs de plaquettes et les enfants prématurés [AFSSAPS 2009]. L'usage régulier de **produits cosmétiques** peut être une autre source comme le suggère une étude canadienne sur l'exposition aux PHTs dans les **produits cosmétiques** [Koniecki 2011].

L'exposition de l'homme adulte au DEHP est estimée en moyenne à environ 2 µg/kg pc/j d'après les données de concentrations urinaires de ces PHTs ou des métabolites, recueillies dans les populations occidentales [INSERM 2011]. Elle est légèrement plus faible pour les autres phtalates. On observe peu de différences entre les hommes et les femmes. Comparés dans le même temps aux adultes, tous les enfants (0-3 ans) présentent des concentrations 3 à 5 fois plus élevées. En 2010, la

CPSC (Consumer Product Safety Commission americaine) propose une valeur limite d'exposition en population générale : une DJT à 5,8 µg/kg pc/j pour le DEHP [INSERM 2011].

Il faut retenir qu'il existe un « bruit de fond » d'exposition environnementale non négligeable.

Réglementation

Un certain nombre de PHTs bénéficient d'un étiquetage de l'EU (base ESIS) spécifiant leur dangerosité pour la fertilité ou l'évolution d'une grossesse (voir tableau ci-après) [INRS 2012 ; EU 2012]. Il est présenté ci-dessous ces informations pour 6 PHTs dont le DEHP. A noter que le DINP et le DIDP n'ont pas cette classification.

Tableau 22. Etiquetage réglementaire des certains PHTs
(Source : base ESIS 2012)

DEHP	T ; Repr. Cat2 ; R60-61	***Légende*** : **T** : toxique **Catégorie 1** : Substances que l'on sait être cancérogènes pour l'homme. **Catégorie 2** : Substances devant être assimilées à des substances cancérogènes pour l'homme **Catégorie 3** : Substances préoccupantes pour l'homme en raison d'effets cancérogènes possibles, mais pour lesquelles les informations disponibles ne permettent pas une évaluation suffisante **R60** : peut altérer la fertilité **R61** : risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant **R62** : risque possible d'altération de la fertilité **R63** : risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant
DBP	T ; Repr. Cat2 ; R61 Repr. Cat3 ; R62	
BBP	T ; Repr. Cat2 ; R61 Repr. Cat3 ; R62	
DIPP	T ; Repr Cat2 ; R60-61	
DMEP	T ; Repr. Cat2 ; R61 Repr. Cat3 ; R62	
DPP	T ; Repr. Cat2 ; R60-61	

Dans le cadre du règlement REACH, la Commission européenne a décidé de l'inclusion effective de PHTs à l'annexe XIV qui signifie l'interdiction de 3 (BBP, DBP, DEHP) au 21 février 2015 [ECHA 2012]. Cette évolution constitue une incitation forte à la substitution actuelle de ces molécules par les fabricants. Il y a actuellement une législation européenne qui restreint l'usage de certains PHTs [Martino 2010 ; EU 2005 ; Lachaut 2011 ; AFSSAPS 2008] **:**

- **Pour les jouets et articles de puéricultures :** interdiction au-delà de certaines concentrations (DEHP, le DBP, BBP) et s'il existe la possibilité de mise en bouche (DINP, DIDP et le DnOP).
- **Pour les contenants alimentaires** : BBP, DEHP (usage réglementé).
- **Pour les produits cosmétiques :** BBP, phtalate de l'ester dipentylique, phtalate de di-n-pentyle et d'isopentyle, DnPP, DiPP, DEHP, phtalate de bis (2-méthoxyéthyle), DBP.

  Rq : *Le DEP (diéthylphtalate) n'est pas soumis à restriction et largement utilisé dans les produits cosmétiques. Il a fait l'objet d'évaluation au niveau européen en 2002, 2003 et 2007 qui ont conclu à son innocuité pour un usage cosmétique* [AFSSAPS 2008].

- **Les dispositifs médicaux** *(utilisant du DEHP).*
- **Matériaux de construction et de décoration** (en 2010) : DEHP, DBP [arrêté 2009].

En 2011, en France le parlement français a voté en 1er lecture une proposition de loi visant à interdire la fabrication, l'importation, la vente ou l'offre de produits contenant des PHTs, des parabènes et des alkylphénols [Lachaud 2011]. A ce jour, cette proposition de loi n'a pas été suivie d'effet.

b. Etudes chez l'animal

Chez le mâle

Chez le rat, il a été montré clairement, une diminution de la synthèse de testostérone testiculaire (TT) suivant immédiatement une **exposition in utéro aux PHTs**. A **dose forte**, après exposition au DBP, DINP, DEHP, DIBP, il a été observé une diminution de la production de testostérone testiculaire en fin de vie fœtale rapportée de manière quasi-systématique chez le rat

[INSERM 2011]. Il est évoqué un **effet seuil** car des doses faibles DBP < 100 mg/kg/j ou DEHP < 150 mg/kg/j n'inhibe pas la TT. Les effets seraient **additifs /cumulatifs** pour des faibles doses : l'administration simultanée de DEHP et DBP à ces doses induit des effets semblables à une forte dose [INSERM 2011].

Les effets **pendant la période pubertaire** ont été étudiés **chez le rat**. Il semblerait que les effets sur la sécrétion d'androgène soient variables [INSERM 2011]. Dans une étude, pendant une exposition pubertaire, très peu d'effets ont été observés pour de plus faibles doses de DEHP (10 à 100 mg/kg/j) [Nogiera 2009]. Dans cette même étude pour des doses plus fortes (300 mg à 900 mg/kg/j), les auteurs rapportent une diminution des taux de testostérone et une augmentation des taux de LH plasmatiques. Ces variations hormonales s'accompagnent d'une réduction du poids de tous les organes androgéno-dépendants [Nogiera 2009]. Pour des expositions de 500 mk/kg de DBP (forte dose) chez le rat, il a été observé une diminution de l'expression des enzymes de biosynthèse de la testostérone et de la testostéronémie dans les heures qui suivent le traitement, avec retour à la normale dans les 7 jours (effet temporaire) [Alam 2010]. D'autres études relèvent également ce constat [Vo 2009]. A noter qu'une équipe de recherche, de manière paradoxale observait pour une exposition plus longue de 1 à 3 mois, une augmentation de synthèse de testostérone [Akingbemi 2004].

Les études chez le rat adulte sont plus limitées**. Les effets des PHTs sur le testicule chez le rat adulte semblent moins prononcés et nécessiteraient des doses d'exposition plus fortes**. Il est montré une baisse des taux de testostérone plasmatique et la densité et la viabilité des spermatozoïdes pour des expositions 1 000 mg/kg/j de DBP administrés durant 7 jours à des rats adultes [Nair 2008]. Des niveaux de testostérone plasmatique étaient significativement réduits après exposition au BBzP, accompagnés d'augmentation de la FSH et la LH, suggérant un « effet feedback » négatif associés [Agarwal 1985]. Chez des jeunes rats mâles qui ont reçu du DEHP pendant 14 jours à des doses de 2 g/kg, il a été observé une baisse de la teneur en testostérone testiculaire par rapport au groupe contrôle [Oishi 1985]. Pour des doses allant de 1 à 200 mg/kg/j de DEHP, il n'est pas observé d'effet sur les taux de testostérone [Akingbemi 2001].

A noter que des études réalisées chez le primate mature (marmousets) ne rapportent pas d'effet sur l'appareil reproducteur ou des effets moins importants que chez le rongeur [INSERM 2011]. Egalement, l'inhibition de la synthèse de testostérone est bien décrite chez le rat mais ne semble pas exister chez la souris [INSERM 2011]. La question se pose de savoir si les rongeurs sont de bons modèles animaux pour l'étude des effets chez l'homme [INSERM 2011].

Chez la femelle

Il est pensé que le système reproductif femelle est beaucoup moins sensible aux phtalates [Martino 2010].

L'ovaire est un organe cible pour les PHTs [Martino 2010]. La suppression de la production de l'oestradiol est considérée comme l'effet fonctionnel principal chez la femelle adulte [Davis 1994 ; Davis 1994b]. Davis et al, 1994 ont montré dans une expérimentation in vitro que le MEHP **décroit la biosynthèse d'oestradiol dans les cellules en culture de la granulosa de rates par un mécanisme impliquant une altération de l'activité enzymatique de l'aromatase** [Davis 1994b ; Lovekamp 2003 ; INSERM 2011].

Toutefois, des résultats contradictoires ont été obtenus en fonction du composé (MEHP ou DiBP) sur l'expression du gène de l'aromatase dans l'ovaire. La transcription de celui-ci pouvant être activée ou réprimée et aboutir à une augmentation ou une diminution des oestrogènes [LoveKamp 2003 ; Boberg 2008].

Le mécanisme qui altère l'expression de ces gènes est actuellement inconnu [Martino 2010]. Il est suggéré que cet effet sur l'aromatase pourrait être relayé par un des récepteurs PPAR [Latini 2008 ; Lovekamp 2003]. Il a été montré que l'altération de l'expression de gènes impliqués dans la production et le métabolisme d'oestradiol de cellules de la granulosa suite à un traitement par MEHP, se fait à partir de l'activitation de PPARα et PPARδ [Martino 2010 ; Lovekamp 2003]. Plus particulièrement, le PPARδ serait concerné perturbant le temps de croissance et de différentiation du follicule ovarien [Lovekamp 2003]

c. Etudes chez l'Homme

Il est rapporté dans ce chapitre essentiellement les informations sur les effets reproductifs ou de développement dans l'espèce humaine.

Exposition in utero et effets sur le développement de l'enfant

Dans une étude cas-témoins (d'environ 60 sujets) avec dosage de PHTs dans le lait maternel [Main 2006], il n'a pas été retrouvé de lien avec les enfants de 3 mois d'âge présentant une cryptorchidie. Une **association est retrouvée avec certains indicateurs de la fonction leydigienne** : positive entre le ratio LH/index de testostérone libre et les MMP, MEP, and MBP ; négative entre l'index de testostérone libre et le MBP ; positive entre LH et MiNP ; positive entre les taux de SHBGet les MEP et MBP.

Swan et al, 2005, étudie les liens entre l'exposition prénatale aux PHTs et la distance ano-génitale [Swan 2005]. Elles étayent l'hypothèse selon laquelle l'exposition aux PHTs peut affecter le développement des organes génitaux masculins, notamment la **baisse de la distance ano-génitale avec augmentation des métabolites de PHTs** (MEP, MBP, MBzP, MiBP). La mise en évidence d'une diminution de la distance ano-génitale chez le nourrisson masculin, en relation avec un taux de PHTs et de métabolites élevés chez la mère à 29 semaines de gestation, suggère un déficit d'androgénisation durant le développement fœtal. C'est la première preuve que l'exposition prénatale aux PEs pourrait négativement affecter le développement de la sphère reproductive.

Dans une étude de Huang et al, 2009 menée auprès d'environ 30 filles et garçons, il est rapporté que **l'index de distance ano-génitale en fonction du poids ou de la taille est également plus court dans le groupe à haute concentration en MBP chez les filles mais pas chez les garçons** [Huang 2009]. D'autres études sur des effectifs plus larges sont nécessaires pour confirmer ces premiers résultats.

Dans une étude cas-témoins (471 cas d'hypospadias) utilisant une matrice emplois-expositions, il a été rapporté une **liaison entre l'exposition professionnelle aux PHTs lors de l'utilisation de laque et la survenue d'hypospadias** [Ormond 2009].

Il y avait, en 2011, des preuves très limitées pour conclure à l'existence d'un rôle des PHTs sur la survenue des anomalies de l'appareil génital du petit garçon (hypospadias, cryptorchidie). D'autres études sont nécessaires pour confirmer ou infirmer le rôle possible de l'exposition aux PHTs sur la distance ano-génitale [**INSERM 2011**].

En 2012, dans une étude auprès de 111 japonaises enceintes chez qui des échantillons urinaires ont permis de mesurer des concentrations de MEHP, il était mis en évidence une **corrélation significative et négative entre MEHP urinaire et l'index ano-génital chez les nouveau-nés mâles** [Suzuki 2012].

Zhang et al 2009 concluent dans leur étude cas-témoins que l'exposition aux DBP et DEHP est associée, avec un effet dose, à un **plus bas poids de naissance** chez le nouveau-né [Zhang 2008].

Il a été mesuré dans une étude les concentrations de DEHP et de MEHP dans le sang de cordon de 84 nouveau-nés [Latini 2003]. Il était mis en évidence une **corrélation significative et négative entre un plus bas âge gestationnel et les concentrations de** MEHP.

Adolescent(e)

Chez les garçons

Dans une étude cas-témoins, il est rapporté une corrélation positive avec les taux plasmatiques de DEHP et MEHP et la survenue de gynécomastie chez 39 adolescents [**Durmaz 2010**]. Il n'existe aucune corrélation avec les taux d'hormones (FSH, LH, SHBG, testostérone totale et libre).

Chez les filles

Une étude réalisée sur l'Ile de Porto-Rico compare un groupe de 41 filles atteintes de thélarche prématuré, à un groupe témoin de 35 filles (recrutement hospitalier) [Colón 2000]. Ils ont observé des **niveaux de PHTs sanguins plus élevés dans le groupe des fillettes atteintes de thélarche prématuré** que dans le groupe témoin. La validité de cette observation a cependant été très critiquée par d'autres auteurs en raison de contamination possible du matériel utilisé pour réaliser les dosages sanguins [**Hauser 2005**].

Lomenick et al 2010 a recruté 28 filles atteintes de **puberté précoce centrale** (CPP) et 28 filles sans CPP de même âge et groupe ethnique. L'âge moyen des filles était d'environ 7 ans et 71 % des fillettes étaient d'origine caucasienne. L'étude n'a **pas observé de différence de concentration**

urinaire entre les deux groupes de fillettes pour les 9 métabolites de PHTs analysés (MBP, MEP, MBzP, MCPP, MECPP, MEHHP, MEHP, MEOHP, MIBP) [Lomenick 2010].

Une étude taïwanaise a dosé 4 métabolites (MMP, MBP, MBzP, MEHP) de PHTs dans les urines de 26 fillettes atteintes de CPP, de 30 fillettes atteintes de thélarche prématuré isolé (développement mammaire uniquement) et de 33 fillettes témoins (sans signe physique de développement pubertaire) recrutées lors d'examens médicaux scolaires. L'âge moyen des fillettes était respectivement de 8,0, 6,7 et 8,2 ans. L'étude n'a montré **aucune différence des niveaux urinaires entre le groupe de fillettes CPP et le groupe de fillettes témoins.** En revanche, une concentration de **MMP plus élevée a été observée chez les fillettes avec un thélarche prématuré** en comparaison du groupe témoin [Chou 2009].

Cependant, ces deux dernières études ([Chou 2009 ; Lomenick 2010]) étaient limitées par les effectifs très modestes, les critères variables de définition de puberté précoce, et le caractère rétrospectif de l'évaluation de l'exposition à partir des prélèvements urinaires.

L'étude de Wolff et al, 2010 menée dans trois sites d'études aux États-Unis auprès de 115 fillettes âgées de 6 à 9,5 ans observe que la somme des concentrations de PHTs **de faible poids (MEP, MBP, MIBP) moléculaire était associée positivement (mais de force faible) avec les stades de développement mammaire et de pilosité pubienne**. En revanche, une association négative était observée entre la somme des concentrations de PHTs de haut poids moléculaire et les stades de pilosité pubienne. Les auteurs concluent que les composés qui possèdent une activité hormonale et qui sont retrouvés à des concentrations élevées aujourd'hui, comme les PHTs, peuvent jouer un rôle (même faible) dans le développement pubertaire.

Au total, chez les fillettes, un effet sur la puberté précoce a été essentiellement analysé et les résultats restent divergents.

Adultes hommes

Les études réalisées chez l'homme montrent que certains PHTs sont retrouvés dans les urines, le plasma sanguin, et également dans le plasma séminal.

L'étude récente de Han et al, 2009 [Han 2009] complète notamment les autres travaux analysant les PHTs et métabolites dans le plasma séminal [Rozati 2002 ; Zhang 2006] qui retrouvaient un lien entre certains paramètres spermatiques et la concentration de PHTs dans le plasma séminal.

Tableau 23. Etudes sur PHT et paramètres spermatiques

	Rozati 2002	Duty 2003	Duty 2003b	Duty 2005	Zhang 2006	Hauser 2006c	Hauser 2008	Hauser 2007	Wirth 2008	Jönsson 2005	Herr 2009	Han 2009	Pan 2006	Mendiola 2012	Joensen 2012
Etude en milieu de travail													+		
↑ Concentration en PHT séminal	+				+							+			
Modification spermatique	+				+	+	+		+	-	-				
Altération ADN	+	+					+	+		-					
Paramètres hormonaux				+						-			+	+	+

La majorité des études chez l'homme adulte (5/7) retrouvent un lien statistique entre les concentrations de PHTs urinaires ou séminales et une altération des paramètres spermatiques (Hauser 2006c ; Hauser 2008; Wirth 2008 ; Rozati 2002 ; Zhang 2006], sauf deux études [Jöhsson 2005 ; Herr 2009].

Ces différences peuvent s'expliquer par [INSERM 2011] :

- Les populations étudiées différentes.
- Méthodologies des dosages et leur seuil de détection des PHTs.
- Les critères de jugements pris en compte (End-point).
- Le nombre de PHTs recherchés.
- Méthodes d'analyse des résultats.

- Protocole entre études sont différents et les indicateurs étudiés (paramètre du sperme, ADN du spermatozoïde, hormones).

Par ailleurs, ces études s'intéressent aux PHTs mais n'abordent pas les autres xénobiotiques auxquels les hommes auraient pu être exposés. La question de la causalité n'est donc pas encore tranchée.

Plusieurs études signalent également une possible altération de l'ADN du spermatozoïde [Rozati 2002 ; Duty 2003 ; Hauser 2008 ; Hauser 2007].

Un certain nombre d'études épidémiologiques rapportent une **relation inverse entre exposition aux PHTs et marqueurs hormonaux de la fonction testiculaire**. Notamment, une **diminution significative des niveaux sanguins de testostérone** a été observée dans plusieurs études sur des sujets consultants pour infertilité [Duty 2003 ; Duty 2005 ; Hauser 2006 ; Meeker 2009], chez des hommes fertiles [Mendiola 2012] et en population générale [Joensen 2012]. Par exemple, dans une étude, réalisée chez des consultants pour infertilité, il était montré que les concentrations urinaires de MEHP sont négativement corrélées avec les niveaux plasmatiques de testostérone et d'oestradiol [Meeker 2009]. Par contre, une autre étude chez l'homme adulte n'a pas démontré d'association entre MEHP urinaire et des biomarqueurs [Johnson 2005] comme dans une étude en clinique chez des hommes infertiles [Herr 2009].

Par ailleurs, on notera seulement une **seule étude, en milieu de travail** [Pan 2006] ayant mis en évidence (design transversal) chez des travailleurs fortement exposés aux PHTs une corrélation inverse entre le niveau testostérone libre sanguin et les niveaux urinaires de MBP et de MEHP.

Cependant, globalement le niveau de preuve de ces études reste faible (design transversal, faible effectif, consultant pour infertilité) avec seulement une seule étude en milieu de travail. Ces résultats restent donc à confirmer notamment pour leur impact en milieu de travail.

On notera les résultats intéressants d'une étude récente danoise, réalisée en population générale, auprès de 881 jeunes hommes (âge médian de 19,1 ans) [Joensen 2012]. Il confirme la **corrélation statistique inverse entre les niveaux de testostérone libre sanguins et les niveaux urinaires de %MEHP mais aussi de façon importante le %MiNP** (métabolite du DiNP). Cette étude oriente également vers un impact des PHTs à chaîne longue comme le DiNP sur les niveaux de testostéronémie.

In vitro, sur tissu humain

Deux études **in vitro** (modèles cellulaires humains), ne trouvèrent **pas d'effet inhibiteur du MEHP ou du MBP sur des niveaux de testostérone fœtale** [Hallmark 2007 ; Lambrot 2009]. Dans certaines études, les PHTs réduisaient le nombre des cellules précurseurs des spermatozoïdes dans le testicule fœtal de l'espèce humaine sans baisse de la testostérone. Par contre, récemment dans une autre étude expérimentale utilisant deux modèles **cellulaires de testicules humains adultes, il a été** montré après mise en culture avec du DEHP ou MEHP, une **inhibition significative de la production de testostérone** [Desdoits 2012]. Cette inhibition semblait spécifique car elle n'était pas rattachée à une baisse de production de l'INSL3, d'inhibine B et d'apoptose des cellules germinales. Les auteurs estiment que les concentrations de PHTs utilisés sont du même ordre de grandeur que les niveaux d'exposition rapportés dans les études épidémiologiques chez l'homme [Desdoits 2012]. A l'inverse, dans un modèle de xénogreffe de testicule fœtal humain, chez le rat, l'exposition au DBP altère les cellules germinales fœtales humaines mais **ne réduit pas l'expression des gènes qui régulent la biosynthèse de testostérone** fœtale [Heger 2012].

Adultes Femmes

En 2011, une seule étude a cherché à évaluer les conséquences d'une exposition in utero aux PHTs sur le développement de l'appareil génital des nouveau-nés de sexe féminin (voir chapitre développement de l'enfant) [INSERM 2011 ; Huang 2009].

En 2011, d'autres études s'intéressant à la fertilité et l'appareil reproducteur de la femme ont évalué les risques de puberté précoce (voir chapitre adolescent) [INSERM 2011].

L'INSERM 2011 a repéré trois études évaluant l'impact possible d'une exposition des femmes aux PHTs sur le risque d'endométriose [Cobellis 2003; Reddy 2006; Itoh 2009]. A partir de ces études, il était conclu que l**es preuves de l'existence possible d'un lien entre phtalates et endométriose étaient à ce jour très limitées.**

A noter, très peu d'études ont évalué le rôle possible de l'exposition aux PHTs sur la santé reproductive des femmes [**INSERM 2011**]. Seul le risque d'endométriose a été spécifiquement évalué et le niveau de preuves apporté par ces quelques études de l'existence possible d'un lien entre PHTs et endométriose est insuffisant.

Les effets de l'exposition aux PHTs sur la fonction ovulatoire et certains niveaux hormonaux (oestradiol, progestérone, LH, FSH) suggérés dans les études animales ne sont pas relatés chez la femme.

Les études chez la femme, moins nombreuses, ne permettent pas de proposer des conclusions quant à un effet des PHTs sur la fonction ovarienne, l'endométriose ou la puberté.

d. Cancers hormono-dépendants

Cancer testiculaire

Concernant le cancer du testicule, une recherche dans la base de données Medline le 2 janvier 2012 ("testicular neoplasms"[MeSH Terms] AND ("phthalate"[tw] OR "phthalate"[ti] OR "Phthalic Acids*/toxicity") ne localise pas d'étude épidémiologique sur ce sujet.

Cependant, l'académie de médecine en 2011 dans son rapport sur « Perturbateurs Endocriniens (PEs) de l'environnement « Mécanismes et risques potentiels en cancérologie» rapporte l'hypothèse que des modifications hormonales, notamment oestrogènes et/ou androgènes, se manifestant à des moments sensibles du développement testiculaire pourraient favoriser la formation de tumeurs testiculaires [Acad med 2011]. Cela serait le cas lors de toutes altérations de la prolifération et de la différentiation des cellules germinales primitives pendant la vie fœtale. La puberté semble également être un moment critique pour le développement testiculaire. Notamment le niveau d'androgènes endogènes au moment de la puberté ou chez l'adulte jeune pourrait interférer avec le développement testiculaire et la formation de tumeurs [Acad Med 2011]. Ainsi, des facteurs hormonaux agissant soit pendant la vie fœtale, soit au moment de la puberté, pourraient favoriser la survenue de cancer testiculaire [Acad Med 2011]. **Une association entre l'exposition à des PHTs et le développement d'un cancer du testiculaire n'a jamais été démontrée** [Acad Med 2011]. Mais les perturbations induites par les PHTs sur la prolifération et la différentiation des cellules germinales à des moments très précis du développement du testicule fœtal in vitro et in vivo chez les rongeurs suggèrent que ce type de produits pourrait favoriser l'apparition de cellules CIS et ultérieurement la survenue d'un cancer. A noter qu'il existe une étude en suède qui rapporte un excès de risque de cancer du testicule lors d'exposition professionnelle au PVC utilisant entre autres des PHTs [Mester 2010 ; Ohlson 2000]. L'exposition au PVC, au BPA ou aux PHTs sont les causes discutées pour expliquer cette augmentation de risque [Mester 2010].

Sur cette base, cette question d'un lien entre cancer testiculaire et PHTs se présente comme un sujet d'étude épidémiologique en milieu de travail.

Cancer du sein

Une recherche dans la base de données Medline sur la question cancer du sein et exposition aux PHTs le 2 janvier 2012 (("breast neoplasms"[MeSH Terms]) AND ("phthalate"[tw] OR "phthalate"[ti] OR Phthalic Acids*/toxicity) localise une seule étude épidémiologique.

Dans une étude cas-témoins mexicaine réalisée sur 233 cas de cancer du sein, il est rapporté une **liaison significative entre des concentrations urinaires de MEP et la survenue de cas incident de cancer du sein.** L'évaluation de l'exposition n'est basée que sur une seule mesure limitant la portée des résultats observés [Lopez-carillo 2010].

A noter qu'il n'est pas signalé d'autres études sur le lien cancer du sein et PHTs dans les revues consultées suivantes : Fénichel et al, 2008 [Fénichel 2008] ; Brody et al, 2007 [Brody 2007] ; INSERM 2008 ; Jenskin et al, 2012 [Jenskin 2012].

Cancer de la prostate

Une recherche dans la base de données Medline sur la question cancer de la prostate et exposition aux PHTs le 2 janvier 2012 (("prostatic neoplasms"[MeSH Terms]) AND ("phthalate"[tw] OR "phthalate"[ti] OR Phthalic Acids*/toxicity) ne relève aucune étude épidémiologique.

La consultation de plusieurs revues récentes sur ce thème ne signale pas d'investigation épidémiologique sur cette question [INSERM 2008 ; Multigner 2008 ; Hess-Wilson 2006 ; Prins 2008].

e. Mécanismes d'action (reproduction)

Effet anti-androgénique

Il y a un certain **consensus pour attribuer des effets anti-androgéniques aux PHTs** [Hu 2009 ; Ge 2007 ; Corton 2005]. **L'effet anti-androgénique passerait par l'altération de la production de testostérone qui est considérée comme l'action majeure des PHTs par plusieurs auteurs** [Latini 2006 ; Corton 2005 ; Muczynski 2011]. Il reste encore des interrogations sur les mécanismes moléculaires et cellulaires en cause [Muczynski 2011]. La possibilité de mécanismes différents dans les effets est par ailleurs fortement suggérée [Myczynski 2011 ; Corton 2005]. Globalement, l'action anti-androgénique des PHTs ne passerait pas de façon importante par une action directe sur les récepteurs androgéniques mais plutôt par une action ciblée sur la machinerie de biosynthèse de la testostérone des cellules de Leydig [Cordon 2005 ; Latini 2006 ; Lehmann 2004; Liu 2005 ; Myczinski 2011].

Chez le rat, plusieurs études ont rapporté des modulations de l'expression d'un grand nombre de gènes du testicule fœtal et chez le jeune rat mâle après exposition à certains PHTs [Myczinski 2011; Corton 2005]. Ceci a bien été démontré pour des PHTs comme le DEHP, DBP, BBP [Corton 2005]. Il s'agit notamment de gènes impliqués dans l'homéostasie du cholestérol et des lipides ainsi que des gènes liés à la stéroïdogenèse. Ainsi, il est rapporté l'inhibition des gènes impliqués [Schultz 2001 ; Barlow 2003 ; Thompson 2004 ; Borch 2006 ; Ryu 2008 ; Struve 2009] :

- dans la régulation et le transport du cholestérol (SR-B1 (Scavenger Receptor-B1),
- StAR (Steroid Acute Regulatory protein),
- PBR (peripheral benzodiazepin Receptor),
- ainsi que dans la synthèse de testostérone (P450scc, P450c17, 3βHSD) après traitement in utero aux phtalates (DBP, DEHP).

Signalons que les modulations de gènes testiculaires impliqués dans le catabolisme de la testostérone et de l'estrogène sont aussi des cibles de PHTs [Corton 2005 ; Corton 1998 ; Fan 2004a ; Fan 2004b ; Kim 2003].

La survenue d'effets anti-androgéniques à partir de l'activation des récepteurs PPARs par les PHTs est un mécanisme évoqué pour expliquer l'altération de la production de testostérone à travers l'inhibition de certains gènes [Gazouli 2002 ; Latini 2006 ; Rotman2008 ; Hu 2009 ; Myczynski 2011 ; Corton 2005 ; Hurst 2003 ; Lampen 2003 ; Lapinskas 2005].

Si les récepteurs peuvent être également des cibles de certains PHTs [INSERM 2011 ; Takeuki 2005], **ceux-ci se présenteraient comme des anti-androgènes de très faibles affinités in vitro** [Stroheker 2005 ; Kruger 2008] et *in vivo* [Jarfelt 2005]. Stroheker et al 2005, précise que pour le DEHP et le MEHP cet effet surviendrait à haute dose [Stroheker 2005]. D'autres auteurs précisent que les PHTs et leurs métabolites ne se lieraient pas aux récepteurs androgénique (AR) (ne serait pas un récepteur AR antagoniste) comme cela a été évoqué in vitro pour des concentrations jusqu'à 10µM [Ge 2007 ; Hu 2009 ; Park 2000] et in vivo [Park 2000 ; Mylchreest 2002].

Autres effets hormonaux

Dans son rapport 2011, l'INSERM évoque que les effets des PHTs pourraient être liés aussi à un **effet anti-œstrogènique** par une inhibition de l'expression de l'aromatase médiée majoritairement par l'intermédiaire des récepteurs PPARs [INSERM 2011].

Les récepteurs des estrogènes (ER) sont également des cibles de certains PHTs [INSERM 2011 ; Hu 2009 ; Myczynski 2011]. Plusieurs études chez l'animal rapportent que certains PHTs (DBP, BBP par exemple) peuvent se lier aux ERα et induire une augmentation de la prolifération de cellules MCF-7 exprimant un fort taux de ERα [Andersen 1991 ; Jobling 1995 ; Harris 1997]. **Toutefois, ils seraient des activateurs de faibles affinités des récepteurs des oestrogènes** [Ghisari 2009 ; Harris 1997]. Cette **activité oestrogénique faible** ne serait pas valable pour tous les PHTs [Hu 2009 ; Jobling 1995 ; Okubo 2003]. Une étude chez la souris montre que l'effet des PHTs sur la diminution du nombre de cellules germinales et la production de testostérone est retrouvé dans les souris invalidées pour ERα et ERβ suggérant des effets indépendants de ces récepteurs [Lehraiki 2009]. Au final, certains auteurs précisent que, globalement l'action des PHTs ne serait probablement pas médiée par l'action sur des récepteurs oestrogéniques [Corton 2005].

Des travaux récents ont indiqué que **l'effet des PHTs sur les enzymes de la stéroïdogenèse ne passait pas uniquement par PPAR mais pourrait être partiellement médié par l'action d'autres récepteurs, voire par des actions conjointes. : récepteur CAR** [Eveillard 2009 ;

DeKeyser 2011 ; Ren 2010] ; **récepteur PXR** [Hurst 2004 ; Dekeyser 2011] ; **récepteur AhR** [Lovekamp 2003]. Certains précisent que très probablement les PHTs n'agissent pas en activant un récepteur nucléaire unique mais déclenchent l'activation de plusieurs d'entre eux [Myczinski 2011].

Effets cellulaires

A côté de l'effet sur la production de testostérone, **l'agrégation des cellules de Leydig foetales apparaît comme une deuxième caractéristique de l'effet des phtalates** [Muczynski 2011 ; Hu 2009]. Ceci a été observé à haute dose chez l'animal (> 10 mg/kg de DEHP ou 500 mg/kg DBP) [Hu 2009] mais le phénomène n'est pas observé dans les testicules humains [Hu 2009]. Par ailleurs**, la réduction de testostérone ne serait pas la cause** de cette agrégation d'autres facteurs seraient responsables [Hu 2009 ; Muczynski 2011]. En effet, le traitement au DEHP pendant la vie fœtale et post natale entraîne la présence de ces agrégats à des doses faibles (10 mg/kg/jour), alors qu'on observe une augmentation de la production de testostérone [Akingbemi 2001; Lin 2008].

Après exposition à certains PHTs, il est rapporté des changements morphologiques et biochimiques de cellules primaires de Sertoli (CS) [Corton 2005 ; Muczynski 2011]. Les cellules germinales présentent des changements qui pourraient être secondaires à des effets sur les cellules de Sertoli et vice versa [Martino 2010] :

Des études chez l'animal ont rapporté une **diminution du nombre des cellules germinales**, de **l'augmentation de leur apoptose** et de l'apparition de **gonocytes plurinucléés** après traitement aux PHTs [Fisher 2003 ; Li 2003 ; Kleymenova 2005 ; Mahood 2005 ; Chauvigne 2009 ; Lehraiki 2009]. Les effets des PHTs sur le nombre de cellules germinales (réduction) sont indépendants de la production de la testostérone suggérant un ou d'autres mécanismes explicatifs [Lehraiki 2009].

L'exposition de rat au DEHP augmente la production de ROS (Reactive Oxygen Species), la diminution d'anti-oxydants (acide ascorbique et glutathione) [Kasahara 2002]. Egalement, il est observé un stress oxydatif sélectivement dans les cellules germinales mais pas dans les cellules de Sertoli traitées par MEHP. Le stress oxydatif altère le fonctionnement mitochondrial testiculaire avec relargage de cytochrome C à l'origine de l'apoptose de spermatocytes et d'atrophie testiculaire [Kasahara 2002].

f. Information sur le DiNP

Le DINP en exposition prénatale présente une activité anti-androgénique mais beaucoup plus faible que le DEHP [Saillanfait 2005 ; Gray 2000 ; Hannas 2011b ; ECHA 2012b]. Il est à noter que cet effet anti-androgénique se produirait pour de fortes doses (> 500 mg/kg pc/j) [Hannas 2011b].

En post natal, Kwack et al, 2009 rapporte après exposition orale au DINP (500 mg/kg pc/j) chez le rat, une baisse significative du nombre de spermatozoïdes (~ 25 %) et de la motilité spermatique [Kwack 2009]. Une réduction dose-dépendante dans le pourcentage de spermatozoïdes est observée pour des expositions pré-natales au DINP mais évaluées en post-natal à J90 au-dessus de 600 mg/kg pc/j [Boberg 2011].

Le SCENIHR en 2008 a conclu que « **le profil de l'effet de reproduction de DINP est similaire à celui du DEHP mais le DINP présentait une « puissance anti-androgénique » de moitié, voire moins que le DEHP**. Le mécanisme d'action semble être lié à des effets sur la stéroïdogenèse chez le mâle fœtale rat (comme indiqué pour le DEHP) » [ECHA 2012b ; Hannas 2011b]. D'autres considèrent (The Phthalate Ester Panel of American Chemistry Council) que les données rapportées l'EPA ne supportent pas la conclusion que le DINP peut causer de sérieux et irréversibles effets toxiques développementales chez l'humain [ECHA 2012b p98].

g. Commentaires

Il est apparu intéressant de présenter l'analyse de priorisation pour les deux PHTs les plus utilisés : DEHP et DiNP. En effet, la réglementation prévoit une interdiction d'utilisation du DEHP (PHT à chaînes courtes) pour 2015 avec une probable substitution par le DiNP (PHT à chaîne longue) dans beaucoup d'entreprises.

Les PHTs ont fait l'objet de nombreuses études in vivo et in vitro qui permettent d'argumenter clairement sur leur potentialité de PE (**critère 1=6 et critère 2=6**). Les mécanismes, en tant que PE, semblent suffisamment explicités pour avancer un profil d'action des PHTs centré autour d'effets essentiellement anti-androgéniques pour le DiNP et le DEHP (**critère 3=6**). Il est avancé que le DiNP chez l'animal aurait une « puissance anti-androgénique » plus faible que le DEHP. Toutefois, une étude récente danoise chez l'homme rapporte en population générale une association sur le niveau

de TT libre pour le DiNP et pour le DEHP suggérant une potentialité d'effet pour le DiNP chez l'homme.

Il existe un certain nombre d'études chez l'homme qui ont examiné le lien entre paramètres spermatiques et exposition aux PHTs mais essentiellement chez des populations ayant des problèmes d'infertilité et dans des designs transversaux (niveau de preuve insuffisant). Chez la femme, les études épidémiologiques restent très peu nombreuses. On notera que le DiNP a fait l'objet d'une seule étude épidémiologique. Ainsi, globalement les études chez l'Homme restent insuffisantes pour conclure solidement sur les effets reproductifs des PHTs (**critère 5=2, pour le DEHP et critère 5=4, pour le DiNP**). Ceci est encore plus évident, pour les études en milieu de travail : une seule étude repérée en milieu de travail dont les résultats demandent à être confirmés par d'autres études épidémiologiques (**critère 6=4**).

Toutes les études épidémiologiques sur la question des effets en tant que PE des PHTs ont été réalisées après 2002, orientant vers un intérêt récent pour cette question (**critère 7=4**). La question des effets des PHTs en milieu de travail est une question posée du fait des données chez l'animal, in vitro et des premiers résultats d'études chez l'Homme qui restent à confirmer (hypospadias, distance ano-génitale, baisse de la testostéronémie, effets sur les paramètres spermatiques, cancer testiculaire, prématurité, petit poids de naissance…) (**critère 4=6**). Le DEHP bénéficie d'un étiquetage de l'EU (base ESIS) spécifiant leur dangerosité pour la fertilité (R60) et l'évolution d'une grossesse (R61) (**critère 8=0, pour le DEHP**). Par contre, le DiNP ne bénéficie d'aucun étiquetage de prudence d'utilisation à ce jour (**critère 8= 4**). La question de la substitution du DEHP par le DiNP appelle à vérifier l'absence d'effets chez l'Homme de type anti-androgénique pour le DiNP. Les données chez l'animal et de la récente étude danoise orientent fortement vers cette vérification (**critère 4=6**). Les PHTs sont utilisés dans de nombreux secteurs professionnels (cosmétiques, coiffures, plasturgies …) et potentiellement concerne de larges effectifs de salariés (**critère 9=6**).

Tableau 24. Score de priorisation du DEHP

Critère	Définition	Modalités *(cotation)*			DEHP
1.	Existe-t-il des études in vitro argumentant un effet de type PE ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
2.	Existe-t-il des études in vivo argumentant un effet de type PE ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
3.	Globalement, mécanismes d'action suffisamment bien compris et univoques ; différentiation claire d'une toxicité directe ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
4.	Problématique d'exposition professionnelle?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
5.	Existe-t-il déjà des études chez l'Homme ?	Non ou ti *(4)*	Insuffisant *(2)*	Oui *(0)*	**2**
6.	Existe-t-il déjà des études épidémiologiques en milieu professionnel ?	Non ou ti *(4)*	Insuffisant *(2)*	Oui *(0)*	**4**
7.	Substance ou classe de substances émergente ou relativement récente ?	Non *(0)*	Partiellement *(2)*	Oui *(4)*	**4**
8.	Existence d'un classement CE en tant que reprotoxique ou troubles de la fertilité ?	Non *(4)*		Oui *(0)*	**0**
9.	Effectif de salariés exposés ?	Important *(6)*	Moyen *(3)*	*Faible** *(0)*	**6**
Score Total					**40**

**sans objet ; ti : très insuffisant (1 à 2 études)*

Tableau 25. Score de priorisation du DiNP

Critère	Définition	Modalités *(cotation)*			DiNP
1.	Existe-t-il des études in vitro argumentant un effet de type PE ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
2.	Existe-t-il des études in vivo argumentant un effet de type PE ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
3.	Globalement, mécanismes d'action suffisamment bien compris et univoques ; différentiation claire d'une toxicité directe ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
4.	Problématique d'exposition professionnelle?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
5.	Existe-t-il déjà des études chez l'Homme ?	Non ou ti *(4)*	Insuffisant *(2)*	Oui *(0)*	**4**
6.	Existe-t-il déjà des études épidémiologiques en milieu professionnel ?	Non ou ti *(4)*	Insuffisant *(2)*	Oui *(0)*	**4**
7.	Substance ou classe de substances émergentes ou relativement récente ?	Non *(0)*	Partiellement *(2)*	Oui *(4)*	**4**
8.	Existence d'un classement CE en tant que reprotoxique ou troubles de la fertilité ?	Non *(4)*		Oui *(0)*	**4**
9.	Effectif de salariés exposés ?	Important *(6)*	Moyen *(3)*	*Faible** *(0)*	**6**
Score Total					**46**

**sans objet ; ti : très insuffisant (1 à 2 études)*

5.11 Métaux lourds

Les métaux lourds (e.g. arsenic, plomb, bore, mercure, cadmium, antimoine, aluminum, cobalt, chrome, lithium) ont été impliqués dans des effets délétères sur la fonction reproductive chez l'Homme et chez l'animal. Il est à noter que le plomb a été particulièrement étudié sur ce sujet tandis que les autres métaux ont fait l'objet de moins d'attention. De plus, l'axe de préoccupations plus particulier des effets endocriniens des métaux a été très peu traité dans la littérature comme l'atteste les très rares revues sur ce sujet.

Iavicoli I et al, 2009 fait le point dans une revue sur les effets endocriniens de certains métaux lourds [Iavicoli 2009]. La construction de ce chapitre s'appuie sur cette revue et examinera plus particulièrement 3 métaux lourds :

- Cadmium
- Plomb
- Mercure

5.11.1 Mercure

a. Généralités

Le mercure peut se présenter sous différentes formes [INERIS 2010 ; INRS 2003] : forme **élémentaire** (métallique) ; **inorganique** (oxydes, chlorures, sulfures ou hydroxydes de mercure) ; **organique** (les plus toxiques et dangereuses). Cette dernière forme se compose de deux groupes principaux :

- soit les composés R-Hg-X : il s'agit des composés **monométhylmercure** de formule CH_3Hg^+. où R est l'espèce organique (dont méthyle (-CH3)), et X un anion inorganique (chlorure, nitrate ou hydroxyde). Le méthylmercure employé seul, désigne souvent le monométhylmercure ;
- soit les composés R-Hg-R ; le plus souvent, il s'agit de **diméthylmercure**.

En milieu professionnel, le mercure (Hg) est un métal utilisé dans de nombreux secteurs industriels comme les fonderies, l'exploitation minière, la production de chlore et de soude caustique ou l'industrie manufacturière (peintures, chimie…) [Tan 2009]. Il entre dans la composition d'un certain nombre **d'instruments de mesure, de matériels électriques** et de **produits médicaux** : thermomètres, baromètres, thermostats, lampes, accumulateurs, commutateurs [Iavicoli 2009 ; INERIS 2010 ; INRS 2003]. Certains salariés de laboratoire peuvent être exposés [Tan 2009]. Les salariés engagés dans la **fabrication d'instruments de précision**, **de lampes** à vapeur de Hg, d'ampoules fluorescentes ou de **batteries** se voient potentiellement exposés au Hg [Iavicoli 2009]. Des professions comme les **dentistes ou assistantes dentaires** ont été interrogées sur leurs risques au regard de leur exposition au Hg lors de la préparation des amalgames dentaires [Schuurs 1999 ; Lindbohn 2007 ; Ritchie 2004 ; Rowland 1994 ; Tan 2009]. Egalement, l'exposition au Hg dans la filière des déchets à travers les activités de tri ou de recyclage est également posée [Sénat 2012]. Au total, le nombre de salariés potentiellement exposés au Hg, s'il est difficile de le préciser, s'avère très important. A titre indicatif, SUMER 2003 évaluait à 176 600 le nombre de salariés exposés à un ensemble de métaux dont le Hg en 2003 [SUMER 2003].

Aujourd'hui dans les pays développés, le problème de l'exposition environnementale au Hg repose avant tout sur la question de sa bioaccumulation au niveau de la chaîne alimentaire (MeHg) que d'une exposition à des produits spécifiques [Tan 2009]. En population générale, l'ingestion d'aliments contaminés, en particulier les poissons (thon, marlin, espadon…) ou de fruits de mer, dans lesquels le Hg s'accumule sous la forme de MeHg, représente la source principale d'exposition au Hg [Bhan 2005 ; Schober 2003 ; McDowell 2004 ; Mahaffey 2004 ; Than 2009]. Les amalgames dentaires se posent comme une autre source d'exposition de Hg inorganique [Bates 2006 ; Tan 2009]. D'autres composés mercuriels (tels que l'éthylmercure, le phénylmercure) sont trouvés dans certains produits pharmaceutiques (vaccins, crème éclaircissante de la peau, solutions ophtalmiques) [Tan 2009].

Le Hg élémentaire est un métal liquide à température ambiante. **Tous les formes de Hg sont volatiles** [INRS 2003]. Les deux voies principales de pénétration dans l'organisme sont l'inhalation et l'ingestion [INERIS 2010].

Il présente une relativement **bonne solubilité dans l'eau et les graisses** qui explique une distribution dans tout l'organisme mais surtout au niveau des reins, du foie et du cerveau. Le Hg de manière générale subit au sein des organes où il se situe, un cycle d'oxydo-réduction. Le Hg élémentaire et le Hg inorganique sont éliminés principalement par les urines et les fèces. Les sels organiques de Hg sont largement excrétés au niveau des fèces. La **demi-vie des différentes formes de Hg est de 1 à 2 mois**. Le Hg inorganique est également excrété dans le lait maternel. Le Hg élémentaire passe la barrière placentaire [Garnier 2012].

b. Paramètres hormonaux

Chez l'animal

Iavicoli et al, 2009 rapporte dans sa revue les résultats d'un **certain nombre d'études postulant que le Hg peut influer les niveaux physiologiques des hormones de reproduction** [Iavicoli 2009]. Ce constat est également évoqué par Tan et al, 2009 dans sa revue [Tan 2009b]. Chez le mâle, il peut affecter en de multiples points la stéroïdogénèse, inhibant des enzymes importants de la synthèse d'hormones reproductives [Tan 2009b]. Notamment, le MeHg peut mener à un déclin marqué des niveaux de testostérone plasmatique [Tan 2009b].

Chez des poissons et deux espèces de rats, le Hg peut être la cause de modification hormonale (testostérone, progestérone, oestradiol) en interférant avec le fonctionnement enzymatique en plusieurs points de la voie de fabrication de ces hormones (3β-HSD, CY21A2, 17β-HSD) [Iavivoli 2009 ; Tan 2009b].

L'exposition à 10 ou 100 µM HgCl2 de cellules de Leydig isolées à partir des testicules et de cellules de glandes surrénales de rats produit une **réduction de corticostérone et la testostérone** [Ng 1990]. Une importante induction de l'expression de la déshydrogénase 3-bêta-hydroxy-delta-5-stéroïde et une **augmentation de la synthèse de la progestérone** ont été observées dans des ovocytes de poissons exposés à du mercure (HgCl2), soit à court terme pendant 2 jours à 115 µg/L ou soit en exposition chronique pendant 35 jours à 23 µg /L [Mondal 1997].

Chez des rats albinos mâles, une **réduction progressive de l'activité de la 3 β -hydroxy- Δ5 déshydrogénase stéroïde** dans les cellules de Leydig associée à une **diminution significative des taux sériques de testostérone** ont été observées après injection intrapéritonéale de Chlorure de

mercure (5 et 10 µg/kg) et de HgCl2 (50 et 100 µg/kg) [Vachhrajani 1990]. Même constat dans une étude chez le poisson chat [Kirubagaran 1988].

Des poissons (vairons) mâles et femelles ont reçu à travers leur alimentation du Méthyl Mercure (doses entre 0,87 et 3,93 µg/g de poids sec). Il était rapporté des **niveaux abaissés de testostérone** (entre 20 % et 106 %) plasmatique chez le mâle et de **17β-estradiol plasmatique** (entre 149 % et 402 %) chez la femelle. Les niveaux de ces hormones étaient reliés positivement à un index de développement gonadique, suggérant un impact sur la capacité reproductive des poissons après exposition au Hg [Drevnick 2003].

Des rates exposées à 2 heures par jour pendant 11 jours consécutifs à 4 mg/m^3 à des vapeurs de Hg ont présenté un **abaissement significatif des taux d'oestradiol** sérique et une conséquente **augmentation de la progestérone** [Davis 2001].

Il est retrouvé des **baisses de testostérone** chez des rats traités par MeHg [Burton 1980]. Dans une espèce de poisson (esturgeon blanc), il est rapporté une **corrélation négative entre concentration d'Hg dans les muscles et niveau de testostérone** [Webb 2006].

Des rats mâles adultes exposés oralement et quotidiennement à du MeHg pendant 14 jours présentent une réduction significative dans les niveaux de testostérone au plus haute dose ; pas de modifications pour les niveaux de FSH ou de LH [**Fossato 2011**].

Chez l'Homme

A partir de la revue Iavicoli et al, il est constaté que très peu d'études ont examiné le lien entre les niveaux physiologiques des hormones de reproduction et exposition au **Hg** [Iavicoli 2009].

Dans une étude au Cambodge, les concentrations de Hg étaient déterminés à la fois au niveau des cheveux et sanguins chez des résidents de Phnom Penh (5 hommes et 15 femmes), chez qui des hauts niveaux de Hg ont été rapportés. Les concentrations d'Hg dans les cheveux et le sang étaient respectivement de 0,69-190 µg/g de poids sec et 5,2-58 µg/L. Il est rapporté des niveaux **estrone et d'oestradiol positivement corrélés avec les niveaux sanguins d'Hg** à la fois chez les hommes et les femmes, suggérant pour les auteurs une **possible induction des hormones féminines** suite à une exposition à l'Hg [Agusa 2007].

c. Paramètres spermatiques / fertilité

Chez l'animal, il a été **clairement démontré qu'il existe, une accumulation spécifique de Hg dans les testicules** (affinité du Hg pour les testicules non comprise ?) **et les spermatozoïdes,** pouvant expliquer des effets directs reproductifs [Tan 2009 ; Ernst 1991a ; Lee 1975 ; Mc Neil 1985 ; Schuurs 1999]. Ainsi, dans les testicules, la toxicité du Hg peut mener à décliner la production de spermatozoïdes (spermatogénèse) aussi bien qu'une altération de la fonction spermatique.

Une atteinte directe de la spermatogénèse est évoquée comme effet de l'Hg [Tan 2009]. Des altérations tissulaires et cellulaires ont été observées. Cela peut se traduire par des changements dans le poids et la taille des testicules et des gonades comme observés dans différentes espèces (rat, souris, oiseaux, poisson) [Tan 2009 ; Homma 2001 ; Orisakwe 2001 ; Friedmann 1996 ; Webb 2006]. Une **décroissance du poids testiculaire** peut être un effet de la baisse de la testostérone (cellules de Leydig atrophiées et inactives) ou de morts cellulaires [Tan 2006 ; Ram 1988]. L'intégrité des cellules de Leydig ou de Sertoli a été évaluée dans plusieurs espèces animales (rat, souris, poisson) après exposition au Hg [Tan 2009]. Il est rapporté des **cellules de Leydig atrophiées et inactives** chez le poisson [Ram 1988] ; une **décroissance de leur nombre** (cellules de Leydig et Sertoli) chez le canard [McNeil 1985] ; hypertrophie de cellules de Leydig insterstitielles [Burton 1980]. Plusieurs études sur la production spermatique rapportent des altérations fonctionnelles après exposition au Hg [Tan 2009].

Dans une étude chez le poisson chat, la **transformation de spermatides en spermatagonies est inhibée** par l'exposition au Hg [Kirubagaran 1992].

L'exposition au MeHg et HgCl2 **inhibe la DNA, RNA et synthèse de protéines à différentes étapes du développement des spermatozoïdes** [Lee 1975].

Homma-Takeda et al, 2001 a démontré que l'exposition au MeHg induit des **apoptoses sélective des cellules germinales** parmi les spermatocytes et les spermatides [Homma 2001].

Chez les rats albinos mâles, l'administration intrapéritionéale de MeHgCl2 (0,5 et 10 µg/kg) ou de HgCl2 (0,50 et 100 µg/kg) a entraîné une **réduction de la motilité des spermatozoïdes et du nombre de spermatozoïdes** [Chowdhury 1989].

Il est bien décrit que le Hg est toxique pour les spermatozoïdes (fonction spermatique) [Iavicoloi 2009 ; Tan 2009]. Tan et al, 2009 dans sa revue fait le point sur cette question [Tan 2009]. Le Hg affecte la morphologie, la motilité et la concentration des spermatozoïdes [Tan 2009]. L'acétate de phényl de mercure organique a même été utilisé comme spermicide [Tan 2009 ; Baker 1939]. Dans une étude histochimique, l'accumulation de chlorure de Hg dans les spermatozoïdes humains a été observée aux niveaux de l'acrosome, de la tête, des mitochondries et des filaments de la pièce intermédiaire [Ernst 1991 ; Ernst 1991b]. In vitro, l'Hg cause chez les spermatozoïdes une décroissance de la motilité et de la consommation d'oxygène [Alabi 1985]. Dans une étude menée chez des canards de Pékin, le MeHg provoque des changements dégénératifs des spermatocytes primaires (action sur les microtubules supposée) [McNeil 1985]. L'action sur les microtubules est confirmée dans une autre étude [Vogel 1985]. L'atteinte de la motilité spermatique par décroissance de la production énergétique mitochondriale et atteinte de l'assemblage des microtubules sont deux pistes explicatives de perturbations spermatiques liées au MeHg [Tan 2009]. Pour certains auteurs, le Hg ayant une affinité toute particulière pour les groupes sulfhydryles, il n'est pas surprenant qu'il agisse sur ces mêmes groupes dans les microtubules [Tan 2009 ; Mohamed 1986a].

Chez l'homme, à la fois la Hg organique ou inorganique, les études effectuées en laboratoire ou des études observationnelles signalent des altérations quantitatives et de la motilité spermatique [Choy 2002a ; Choy 2002b ; Dickman 1998; leung 2001 ; Mohamed 1986a ; Mohamed 1986b].

Pour Tan et al, 2009, il est précisé aussi que **la cytotoxicité dans les testicules n'est pas la seule cause des problèmes de fertilité occasionnée par le Hg**. Il existe des **effets nets sur la stéroïdogénèse chez l'animal** (pour cette dernière, voir chapitre hormonal ci-dessus).

d. Paramètres ovariens / fertilité

Chez l'animal

Des rates exposées 2 heures par jour pendant 11 jours consécutifs, à 0, 1, 2, ou 4 mg/m^3 à des vapeurs de Hg ont présenté des **allongements de cycles d'oestrus** pour les 2 plus fortes doses d'exposition [Davis 2001]. Dans cette étude, il était observé des **baisses d'oestradiol sérique** et des **augmentations de la progestérone**. L'altération des cycles et du taux hormonal était associée à la perte de poids et une toxicité générale du Hg.

Chez la femme

Plusieurs études épidémiologiques, pour la plupart réalisées en Europe, rapportent des **anomalies du cycle mentruel** (qualité ; durée) parmi des femmes exposées aux vapeurs de Hg [Sikorski 1987 ; De rosis 1985 ; Goncharuk 1977]. Rowland et al, 1994 plus particulièrement observèrent une diminution de la fertilité parmi des femmes assistantes-dentistes exposées aux vapeurs de Hg élémentaire [Rowland 1994]. Une autre étude a montré que des femmes exposées à des vapeurs de Hg élémentaire au travail présentaient plus de douleurs abdominales et de dysménorrhées comparativement aux femmes non exposées [Yang 2002].

e. Troubles du développement

Chez l'animal

L'exposition au Hg peut entraîner, selon les résultats de certaines études chez des animaux de laboratoire, des **avortements spontanées**, des **malformations congénitales**, stérilité et inhibition ovulatoire [Schuurs 1999].

Une étude menée chez une variété de singes rapporte une **augmentation des avortement**, de la **mortalité néonatale**, et une **diminution du poids de naissance** lors d'exposition pendant la gestation (de 3-7ème semaineau terme) à 1000 µg Hg^0/m^3 d'air quotidiennement et des durées différentes [Berlin 1992]. Une augmentation des **résorptions foetales**, une **diminution de la taille des portées**, ainsi qu'une **modification du poids des nouveau-nés** chez des rates exposées à des vapeurs métalliques de Hg pendant la gestation sont rapportées [Morgan 2002]. Une augmentation de l'incidence des **malformations fœtales**, particulièrement au niveau du cerveau ayant reçu du chlorure mercurique par voie intraveineuse durant la gestation est décrite [Holt 1986].

Chez la femme

Un ensemble d'études menées au Danemark, aux USA, en Pologne, en Suède, en Union Soviétique, sur des femmes enceintes, chez les dentistes et leur personnel, décrivent une **augmentation des malformations congénitales et des avortements** [INERIS 2010]. Une diminution du poids des enfants à la naissance a été aussi notée.

Deux études rapportent une association significative entre l'exposition à de faibles concentrations de Hg pendant la grossesse ou la concentration capillaire de Hg chez les nouveau-nés, et, le risque **de petit poids de naissance** [Seidler 1999 ; Sikorski 1986]. Une étude menée chez des assistantes dentaires observe un excès de risque de complications pour l'évolution de la grossesse tous types confondus (**malformation, avortement, ou mort in utero**) [Sikorski 1987]. Une étude menée chez les femmes travaillant dans une fonderie, exposées à du Hg inorganique, a montré une augmentation des avortements spontanés [Goncharuk 1977]. Un risque doublé **d'avortement spontané** chez les femmes de salariés exposés au Hg élémentaire, si la concentration de Hg dans les urines des salariés était supérieure à certains seuils [Cordier 1991].

Cependant, dans une étude déjà citée [Davis 2001], il était constaté une altération du cycle œstral, mais sans affectation de l'ovulation, l'implantation et le maintien de la grossesse. D'autres études menées dans le secteur industriel (exposition au Hg métallique, aux vapeurs de Hg) ou chez des dentistes ou assistantes dentaires, ne relèvent pas d'augmentations du risque d'avortement [Elghany 1997 ; Heidam 1984b ; Ericson 1989].

Au final, au regard des données animales et humaines, **le Hg et le méthylmercure est considéré comme ayant des effets reprotoxiques** [INERIS 2010]. Le Hg élémentaire est classé Repr. Cat. 2 et le chlorure mercurique est classé Mut. Cat. 3 et Repr. Cat. 3. Dans la base de données ESIS, l'étiquetage du mercure est R61 : Risque pendant la grossesse d'effets nefastes pour l'enfant [EU 2012].

f. Cancers hormonaux dépendants

L'INERIS 2010 précise dans son rapport concernant la cancérogène du mercure et de ses composés que les résultats contradictoires ne permettent pas de statuer sur son caractère cancérogène, ce qui explique son absence de classification européenne [INERIS 2010].

Une recherche dans la base de données PubMed* effectuée le 14 janvier 2012, ne relève pas d'études en lien avec des expositions au Hg concernant la survenue de cancer de la prostate, du sein ou du testicule.

**Mots-clef utilisés:*

- *"testicular neoplasm"[MeSH Terms] AND mercury/toxicity**
- *"breast neoplasm"[MeSH Terms] AND mercury/toxicity**
- *"prostatic neoplasm"[MeSH Terms] AND mercury/toxicity**

g. Mécanismes d'action (reproduction)

Une caractéristique importante du Hg est sa facilité à se lier avec d'autres molécules (amalgame, sels, arbone) [Sénat 2012], en présence d'oxygène, l'Hg s'oxyde facilement pour donner des ions mercuriques ($Hg2^{+}$). Il a une grande capacité à se transformer sous l'effet de l'acidité du milieu, de la présence d'autres molécules (soufre, chlore). **L'Hg est donc un métal très réactif**. Cela explique la très grande toxicité de cette substance.

Il peut se lier dans l'organisme à des molécules et modifier leur structure ou inhiber leur activité biologique. Il se fixe sur les groupements sulfhydriles et consécutivement à l'induction de nombreux dysfonctionnements cellulaires [INERIS 2010]. Il présente des effets systémiques bien connus [INERIS 2010]. Chez l'homme, les deux principaux organes cibles du Hg élémentaire et du Hg inorganique sont le système nerveux central et le rein.

Dans sa revue Tan *et al*, 2009 précise qu'il existe une quantité importante de données qui montre que le Hg a une affinité spécifique pour le système endocrinien [Tan 2009]. Notamment, chez la souris, il y a accumulation de Hg dans les testicules de souris ou les ovaires de hamster [Berlin 1963 ; Lamperti 1974]. L'hypothalamus et l'hypophyse sont les autres glandes où le Hg peut s'accumuler [Lampertini 1974 ; Moller 1986 ; Thorlacius 1985]. Des hauts niveaux de Hg dans l'hypophyse ont été également mis en évidence chez l'Homme après exposition aux vapeurs de Hg [Falnoga 2000 ; Kosta 1975].

Pour la sphère reproductive mâle, les mécanismes de toxicité ne sont pas complètement connus [Tan 2009]. L'Hg a une affinité spécifique pour les testicules [Tan 2009].

Il a été montré chez l'animal à travers les résultats précédents que le Hg peut être la cause de modification hormonale (testostérone, progestérone, oestradiol) en interférant avec le fonctionnement enzymatique en plusieurs points de la voie de fabrication de ces hormones (3β-HSD, CY21A2, 17β-HSD) [Tan 2009].

Tan et al, 2009 dans sa revue précise aussi que les résultats d'études argumentent pour des effets directs du Hg sur la spermatogénèse (effet toxique direct), avec une inhibition de la transformation des spermatides en spermatozoïdes (production et fonction) [Tan 2009]. Cette inhibition peut venir d'un trouble de synthèse de protéines, d'ARN ou d'ADN à différentes étapes du développement du spermatozoïde (pré-méiotique ou post-méiotique) et d'inhibition d'enzymes impliquées dans le fonctionnement de cellules germinales [Tan 2009]. L'exposition au Hg est aussi associée à une augmentation du phénomène d'apoptose dans certaines étapes du développement des spermatozoïdes [Tan 2009].

h. Commentaires

Il est rapporté dans cette revue de la littérature des modifications hormonales après exposition au Hg à travers différentes études chez l'animal (**critère 2=6**). Toutefois, concernant la reproduction notamment chez le mâle, les mécanismes impliqués semblent avant tout des mécanismes toxicologiques directs liés à la très grande réactivité moléculaire du Hg plutôt qu'à des modifications de type PE (**critère 3=0**). Même si ces dernières existent (impact sur les enzymes de la chaîne de fabrication de stéroïdes), il est probable que la toxicité directe soit prédominante et explique pour une grande partie les phénomènes observés. A la connaissance de l'auteur, il n'est pas retrouvé d'étude in vitro permettant de qualifier le Hg de PE (**critère 1=0**).

On notera, que les principales sources de Hg sont la consommation de poisson et l'amalgame dentaire (à prendre en compte dans une étude épidémiologique).

Le Hg est toujours présent dans certains univers professionnels (dentisterie, laboratoire, filière déchets, fabrication matériel électrique…) (**critère 4=6**). **L'attention peut être attirée sur des filières industrielles en développement en France** : déchets-recyclage ; batteries ; fabrication de lampes… Le nombre de salariés n'a pas été quantifié mais attendu comme important (**critère 9=3**, par défaut).

Il a été mené un nombre conséquent d'études sur les effets de l'Hg sur les variables reproductives, notamment chez la femme beaucoup moins chez l'homme (**critère 5=0**). Des études sur la fertilité masculine ou l'évolution d'une grossesse sont citées comme ayant été menées avant 1990 pour certaines d'entre-elles [Mohamed 1986a ; Silorki 1987 ; Heidam 1984b ; Ericson 1989]. Toutefois, il est à noter que les études examinant les paramètres hormonaux chez l'Homme semblent quasi-inexistantes. La seule étude repérée d'Agusa et al, 2007 a été réalisée en 2007 (**critère 7=4).** A noter également, que les études en milieu professionnel sont rapportées chez les femmes et pas chez les hommes (**critère 6=3**).

Au total, le Hg se présente comme une substance ayant un impact reconnu sur le développement fœtal. Le Hg est classé dans la base ESIS, R61 au niveau européen (risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant) **(critère 8=0)** [EU 2012]. Au niveau de la fertilité, les résultats des études chez l'animal et des quelques études chez l'homme sont en faveur d'un impact sur la fertilité. **Il est à noter que les études chez l'homme et la femme pouvant argumenter un impact d'un mécanisme de type PEs sont quasi-inexistantes (étude sur les paramètres hormonaux).** Or, il existe plusieurs études chez l'animal qui évoquent, par exemple, un impact sur les niveaux de testostérone plasmatique (atteinte de la stéroïdogénèse). Ceci peut se présenter comme une piste d'étude en milieu de travail chez les salariés masculins. Il pourrait être intéressant de vérifier l'absence d'effets sur la fertilité (paramètres spermatiques ou hormonaux) chez des salariés masculins d'exposition au Hg à faibles doses dans les secteurs industriels émergents utilisant toujours le Hg (filière des déchets ; fabrication de lampes ; fabrication de batteries…).

Tableau 26. Score de priorisation pour le Mercure

Critère	Définition	Modalités *(cotation)*			Mercure
1.	Existe-t-il des études in vitro argumentant un effet de type PE ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**0**
2.	Existe-t-il des études in vivo argumentant un effet de type PE ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
3.	Globalement, mécanismes d'action suffisamment bien compris et univoques ; différentiation claire d'une toxicité directe ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**0**
4.	Problématique d'exposition professionnelle ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
5.	Existe-t-il déjà des études chez l'Homme ?	Non ou ti *(4)*	Insuffisant *(2)*	Oui *(0)*	**0**
6.	Existe-t-il déjà des études épidémiologiques en milieu professionnel ?	Non ou ti *(4)*	Insuffisant *(2)*	Oui *(0)*	**2**
7.	Substance ou classe de substances émergente ou relativement récente ?	Non *(0)*	Partiellement *(2)*	Oui *(4)*	**4**
8.	Existence d'un classement CE en tant que reprotoxique ou troubles de la fertilité ?	Non *(4)*		Oui *(0)*	**0**
9.	Effectif de salariés exposés ?	Important *(6)*	Moyen[§] *(3)*	*Faible (0)*	**3**
Score Total					**21**

ti : très insuffisant (1 à 2 études) [§] *à la question 9, inconnu côté 3 par défaut.*

5.11.2 Cadmium

a. Généralités

Le Cadmium est un métal lourd qui est utilisé en milieu industriel notamment dans les secteurs de la galvanoplastie, des fonderies, de la métallurgie, des batteries, des conducteurs électriques, de la fabrication d'alliage, des pigments, des plastiques et dans la stabilisation des engrais phosphatés [Byrne 2009 ; Iavicoli 2009 ; ATSDR 2008].

En population générale, l'exposition au Cadmium survient à travers des sources alimentaires (viande, poisson, fruit), le tabagisme, et à moindre degré, de l'eau de boisson [ATSDR 2008 ; Iavicoli 2009]. En moyenne, une personne absorbe environ 1 µg Cd/jour via la nourriture [ATSDR 2008 ; Siu 2009]. Un fumeur à un paquet/jour absorbe en plus de 1 à 3 µg Cd/jour de Cd. Les gros fumeurs peuvent avoir au final une charge corporelle en Cd plus du double d'un sujet lambda non-fumeur.

Le Cd est caractérisé par une demi-vie longue de 15-30 ans principalement dû à son taux d'excrétion très bas et à une accumulation sur le temps dans l'organisme [Henson 2004].

C'est un toxique environnemental majeur.

Les intoxications chroniques au Cd peuvent être à l'origine de troubles respiratoires, de troubles rénaux sévères ou de troubles osseux (ostéomalacie, ostéoporose) [Lauweris 2003 ; ATSDR 2008]. L'exposition au Cd est associée à un certain nombre de cancers, comme le poumon et la prostate mais *a priori* pour des niveaux d'exposition très élevés en milieu de travail [Lauweris 2003 ; ATSDR 2008]. La relation causale cependant ne semble pas établie pour certains auteurs du fait des limites des études épidémiologiques. A noter toutefois que l'exposition au Cd par inhalation et ses composés figure dans le groupe 1 du CIRC (agents cancérogènes pour l'homme) sur la base des résultats des études chez l'animal et les suspicions chez l'homme [ATSDR 2008].

Peu d'études se sont intéressées aux effets du Cd sur la reproduction [ATSDR 2008].

b. Paramètres hormonaux

Homme

Pas d'effet

Des hommes exposés professionnellement au Cd à des niveaux causant des dommages rénaux n'ont pas eu de changement dans la fonction endocrine testiculaire (testostérone, LH, FSH) [Mason 1990].

Une étude chinoise chez des hommes vivant dans une région où le riz consommé était contaminé par du Cd, ne rapporte pas de corrélation significative entre les niveaux sanguins de Cd et les niveaux plasmatiques de testostérone, de LH, de FSH, après ajustement pour le IMC, l'âge, le tabagisme et la consommation d'alcool [Zen 2004].

Utilisant les données de la cohorte NHANES III, Menke et al, 2008 a mis en évidence une association entre les niveaux de Cd urinaire et les niveaux sériques de testostérone et oestradiol. Mais ces résultats disparaissaient après ajustement sur le tabac et les niveaux de cotinine sérique [Menke 2008].

Effet

Akinloye et al, 2006 signale des associations significatives entre les niveaux de Cd sériques et une **augmentation de LH, de FSH, de prolactine et de testostérone** parmi des hommes infertiles (nombre de spermatozoïdes < 20 millions/cm3 ou aucun) [Akinloye 2006].

Une association était mise en évidence entre une augmentation des niveaux sanguins de Cd et une **augmentation plasmatique de testostérone** parmi des salariés exposés légèrement ou modérément au plomb [Telisman 2000].

Une autre étude a observé une association significative entre les niveaux de Cd sanguins et les **augmentations d'oestradiol, de FSH, et de testostérone** chez des hommes infertiles après ajustement pour l'âge, le tabac, la consommation d'alcool et des biomarqueurs de plomb, cuivre, zinc et sélénium [Jurasovic 2004].

Animal

Chez le rat mâle, il a été montré que le Cd **altère significativement les niveaux de circulation de plusieurs hormones** (testostérone, FSH, LH…). Le Cd peut modifier aussi les niveaux d'hormones affectant l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire [Lafuente 2004].

Une autre étude a rapporté que le **Cd altère la production isolée de testostérone** dans les cellules isolées de Leydig sans affecter leur viabilité, suggérant que la stéroïdogénèse est une cible de la toxicité du Cd comme modulateur endocrinien [Siu 2009 ; Laskey 1991].

Les effets du Cd sont aussi rapportés avoir une action sur les hormones pituitaires : LH, FSH, prolactine, ACTH, GH, TSH [Lafuente 2003].

L'injection sous-cutanée de Cd à plusieurs doses, chez la rate les jours de « diestrus » et du 7ème au 16ème jour de gestation produit une **inhibition de la synthèse de progestérone** [Piasek 1994].

Une réduction également de la production de progestérone a été observée dans des cellules d'ovaire de rates sacrifiées pendant une période de « proestrus » ou en gestation de 6 au 16 jours [Piasek 1999]. Suite à la mise en culture et incubation de chaque ovaire avec du $CdCL_2$ à différentes concentrations, **la production de progestérone et de testostérone était la plus affectée, tandis que l'oestradiol n'était pas affectée**. Ceci suggère que le Cd peut interférer directement dans les cellules ovariennes productrices de stéroïdes.

c. Paramètres spermatiques

Humain

Pas d'effet

En population générale, la qualité spermatique a été mesurée à travers différents paramètres (volume, densité, morphologie, motilité et nombre de cellules immatures) chez **64 hommes dont la moitié était fumeur** [Saaranen 1989]. Les niveaux de Cd séminaux et plasmatiques étaient plus élevés chez les fumeurs. **Toutefois, il n'y avait aucune différence constatée pour les paramètres spermatiques** entre les fumeurs et les non-fumeurs.

83 ouvriers de fonderie exposés professionnellement au Cd (poussières et fumées) ont bénéficié d'un examen de leur fertilité [Gennart 1992]. Prélèvements sanguins et urinaires ont été collectés pour chaque travailleur. Il a été constaté des expositions relativement fortes. 25 % d'entre-eux avaient des signes de dysfonctionnements rénaux**. Aucun effet n'était observé sur la fertilité mâle** [Gennart 1992].

Aucune corrélation significative n'était trouvée entre des niveaux de Cd sérique et la qualité spermatique chez des hommes consultant pour infertilité avec ou sans ajustement pour le tabac [**Jurasovic 2004**].

Effet

Dans une étude en population générale, chez des hommes sans exposition connue au Cd, il a été rapporté des **corrélations significatives entre la motilité spermatique** (p<0,02), la **vélocité linaire** (p<0,001), la **vélocité curvilinéaire** (p<0.002) et les **niveaux de Cd spermatiques** [Noack 1993]. Compte tenu de la faiblesse de l'effectif de l'étude (n=22, dont 13 fumeurs), la robustesse de ces résultats doit être confirmée par une autre étude.

221 hommes de Singapore âgés de 24 à 54 ans ayant subi des examens exploratoires pour infertilité (dont analyse spermatique), ont bénéficié des dosages séminaux et sériques de différents éléments dont le Cd [Xu 1993]. Les niveaux de Cd dans le sang sont corrélés de manière inverse avec la densité spermatique (r=-0,15 ; p<0,05), l'oligospermie (<20 millions/ml). Il y avait une **réduction significative du nombre de spermatozoïdes avec les niveaux sanguins de Cd** > 0,15 µg/L. Egalement, une faible corrélation négative entre le sperme anormal et les concentrations de Cd dans le liquide séminal (r=-0,21 ; p<0,05). Le volume de sperme était inversement proportionnel aux concentrations de Cd dans le liquide séminal (r=-0,29 ; p< 0,05). Ces **résultats suggèrent que le Cd peut avoir des effets sur les paramètres spermatiques** [ATSDR 2008]. Mais la non prise en compte de facteurs de confusion potentiels et l'utilisation d'homme infertile dans cette étude atténuent la portée de ces résultats qui doivent être confirmés par d'autres études.

Une étude post-mortem d'hommes professionnellement exposés au Cd, qui étaient morts d'emphysème, met en **évidence des hauts niveaux de Cd dans les testicules**, mais aucune lésion histologique autre que celles attribuables à la maladie terminale [Smith 1960].

Chez des hommes infertiles, les augmentations de niveau de Cd sérique étaient significativement associées à la morphologie anormale des spermatozoïdes, à la décroissance en nombre des spermatozoïdes, à la motilité et la viabilité spermatique [Akinloye 2006].

Une autre étude rapporte une **association significative entre les niveaux de Cd sanguin et la morphologie anormale et la décroissance de la motilité des spermatozoïdes** chez des salariés avec une exposition modérée ou légère au plomb [Telisman 2000].

Données animales

L'ATSDR en 2008 fait le point sur les données animales et reprotoxicité [ATSDR 2008]. Des effets adverses chez l'animal, après exposition à haute dose, aigüe et orale au CD, ont été rapportés incluant des atrophies et des nécroses testiculaires [Andersen 1988 ; Bomhard 1987 ; Borzelleca 1989], des baisses de fertilité [Kotsonis 1978 ; Machemer 1981]. A plus basses et intermédiaires doses, les effets inclus des nécroses et atrophies de l'épithélium des tubes séminifères [Cha 1987], une augmentation du poids des testicules [Pleasants 1992 ;Pleasants 1993], augmentation de l'hyperplasie prostatique [Waalkes 1992], des augmentations significatives du poids testiculaires, des **décroissances du nombre de spermatozoïdes et, la motilité, des décroissances des diamètres des tubes séminifères, des dommages des tubes séminifères** [Saxena 1989], et une baisse de la fertilité [Sutou 1980]. D'autres études animales utilisant des plus basses doses d'exposition ne montrent pas d'effet [Baranski 1983 ; Bomhard 1987 ; Groten 1990 ; Kostial 1993 ; Kotsonis 1978 ; Loeser 1977 ; Pleasants 1992 ; Pond 1975 ; Zenick 1982].

Une étude chez le mouton mesurant les effets de trois niveaux de concentration de $CdCl_2$ (0,2, ou 20 µM) sur les paramètres spermatiques rapporte une décroissance de la viabilité des spermatozoïdes et d'atteinte de l'intégrité de l'acromose notamment pour les fortes doses (20 µM) [Leoni 2002]. Pour les faibles doses de $CdCl_2$ (2 µM), il est constaté une atteinte significative de la membrane de l'acrosome.

d. Troubles du développement/malformation

Chez la femme

Il a été montré que l'exposition au **Cd^{2+} durant la gestation** chez la femme est associée à une **réduction du poids de naissance, une augmentation du nombre d'avortements spontanées et de naissances prématurées** [Nishijo 2002].

Nishijo et al, 2002 observe que, dans le groupe de mères présentant une concentration urinaire de Cd ≥ 2 nmol/mmol créatinine), la fréquence de prématurés était plus grande, le poids et la taille des nouveau-nés étaient significativement plus bas, que chez les mères avec des concentrations urinaires ≤ à 2 nmol/mmol de créatinine [Nishijo 2002].

Egalement, dans une étude conduite auprès de 102 mères et leur nouveau-né étudiant les effets de Cd sur la naissance (Cd mesuré dans les cheveux des nouveau-nés), une décroissance dans les poids de naissance et l'augmentation des niveaux de Cd [Frery 1993] ont été constatées.

Une possible explication de ces effets peut être due à l'influence du Cd sur la synthèse de certaines hormones comme hCG qui joue un rôle vital dans le déroulement et la progression de la grossesse [Iavivoli 2009]. Cette hypothèse est soutenue par les résultats de Wier et al, 1990 qui rapportent que l'exposition à 20 et 100 nmol/ml de $CdCl_2$ inhibe la production de hCG. [Wier 1990].

Chez l'animal

Iavivoli et al, 2009 rapporte dans sa revue sur l'examen des effets liés à des PE des métaux, des **troubles du développement des cellules germinales et des gonades fœtales lors d'exposition au $CdCl_2$ pendant la gestation de souris**.

La progéniture de souris gestantes exposées au 7,5^{ème} jour et au 8,5^{ème} jour à du $CdCl_2$ en injection intra-péritonéal (5-6 mg/kg de poids corporel) a présenté une réduction de la population de cellules germinales, une altération du développement des gonades, des anomalies de la production de spermatozoïdes [Tam 1985]. Ainsi, ces anomalies expliquent pour les auteurs le constat d'une plus haute incidence d'infertilité chez les mâles.

e. Cancers et maladies hormono-dépendants

Maladies oestrogéno-dépendantes

Dans la revue de Byrnes et al, 2009, il est rapporté 3 études épidémiologiques qui viennent supportées cette hypothèse de **liaison entre cancer du sein et Cd**, sans pour autant démontrer clairement sur le plan causal ce lien, du fait du faible niveau de preuve des études [Byrnes 2009] :

- **Cantor et al, 1994** rapporte dans une étude de mortalité par cancer du sein, une augmentation de risque de cancer du sein chez les femmes exposées professionnellement au Cd [Cantor 1994].
- **Ursin et al, 1994** observe dans une étude de cohorte rétrospective un lien entre exposition professionnelle au Cd (galvanoplastie) et augmentation de risque de cancer du sein [Ursin 1994].
- **McElroy et al, 2006** rapporte dans une étude cas-témoins en population générale, une augmentation de risque de cancer du sein et les taux élevés de cadmiunurie [McElroy 2006].

<u>Pour le cancer de l'endomètre</u> :

- **Akesson et al, 2008 :** 1 étude de cohorte prospective populationnelle montre un lien statisquement significatif entre la prise alimentaire de cadmium et la survenue de cancer de l'endomètre (autre cancer oestrogéno-dépendant) [Akesson 2008].

Les auteurs de la revue [Byrne 2009] concluaient qu'il était nécessaire de mener davantage d'études épidémiologiques et expérimentales pour établir le lien de causalité entre Cd et cancer oestrogéno-dépendant.

Dans une revue récente, Silva et al, 2012 rapportait de nouvelles études sur la question exposition au cadmium et cancer du sein [Silva 2012] :

Gallagher CM et al, 2010 a montré dans une étude cas-témoins menée à Long-Island pour un haut niveau de cancer du sein, une association entre les niveaux urinaires de cadmium et la survenue

de ce cancer [Gallagher 2010]. Dans une étude menée au Koweit, il était constaté des niveaux plus hauts de cadmium urinaire chez les patients avec cancer du sein comparé aux sujets contrôles [Saleh 2011].

Dans cette revue [Silva 2012], **il est rapporté les résultats d'études sur la survenue de maladies bénignes gynécologiques estrogéno-dépendantes**. Les résultats se présentaient plutôt contradictoires et peu conclusifs [Silva 2012].

Jackson et al, 2008 ont rapporté une association positive entre les hauts niveaux de concentration de Cd dans le sang et la survenue d'endométriose [Jackson 2008]. Par contre, d'autres études ne rapportent pas d'association entre endométriose et cadmiunurie comme une étude japonaises [Itoh 2008] et une étude belge [Heillier 2006]. Egalement, une étude polonaise qui a investigué les concentrations de Cd dans des tissus de cancer utérin et de myomes n'apporte pas de preuve en faveur d'une implication du Cd [Nasiadek 2011].

En conclusion de leur revue, malgré des preuves convaincantes et nombreuses in vivo et in vitro évoquant un effet oestrogénique du Cd, les résultats chez la femme concernant le lien entre Cd et maladies bénignes oestrogéno-dépendantes restent contradictoires [Nasiadek 2011]. **Par contre, les auteurs précisent que le cadmium pourrait être considéré comme un facteur de risque des cancers gynécologiques oestrogéno-dépendants, spécialement le cancer du sein** [Silva 2012].

Maladies androgéno-dépendantes

Dans la revue de Byrnes et al, 2009, il est rapporté que plusieurs études épidémiologiques rapportent un lien entre Cd et cancer de la prostate, mais pas toutes [Byrnes 2009] :

Etudes suggérant un lien, mais ces études sont plutôt anciennes :

- Dans des usines de Batterie Nickel-Cadmium [Potts 1965 ; Kipling 1967].
- Chez des travailleurs en fonderie, il était observé une augmentation de mortalité pour le cancer de la prostate mais pas de lien avec la maladie cancer de la prostate [Lemen 1976].
- Pour d'autres études de mortalité, il est montré un lien Cd et risque de mortalité par cancer de la prostate [Dubrow 1984 ; Blair 1979].

  Des études plus récentes ne suggérent pas de lien (à partir des niveaux d'exposition environnementale au Cd).

- Plusieurs études montrèrent une association entre cancer de la prostate et exposition alimentaire au Cd (eau de boisson, nourriture) [Elghany 1990 ; Bako 1980 ; West 1991].

f. Mécanismes d'action

Effets oestrogéniques

Byrne et al, 2009 fait le point dans une revue, sur les effets potentiels en tant que PE du Cadmium. Ce métal n'a aucune fonction physiologique connue [Byrne 2009].

Il existe des résultats d'études in vitro et vivo argumentant dans le sens d'effet oestrogénique du Cd lié notamment à une **capacité à activer les récepteurs ERα** [Byrne 2009 ; Silva 2012 ; Iavicoli 2009].

In vitro, cet effet a été mesuré chez l'homme sur une lignée de cellules de cancer du sein **MCF-7 (**ER α positives). Le Cd induit une prolifération de ces cellules [Garcia 1994 ; Brama 2007 ; Martinez 2006]. Il augmente aussi la transcription et l'expression de gènes régulés par les estrogènes [Garcia 1994] et activent les récepteurs ERα [Garcia 1994 ; Martinez 2006 ; Stoica 2000]. Les effets du Cd sont bloqués par un anti-œstrogène suggérant que les effets du Cd sont médiés par la voie génomique des ERα [Byrne 2009]. Il pourrait agir aussi en activant la voie non génomique des ERα [Brama 2007 ; Liu 2008]. Utilisant des cellules T-47D de cancer de l'adénocarcinome de sein humain transfectées pour le triplet de gènes « ERE-promoter-luciferase reporter», Wilson et al, 2004 montre que le Cd augmente l'activité de luciférase d'une manière dose-dépendante [Wilson 2004b]. Un anti-estrogène (ICI 182 780) bloque cette activité suggérant que l'effet du Cd est médié par les ER [Wilson 2004b]. Cd accroit le taux de croissance de 3 lignées de cellules du cancer du sein « ER positive » (MCF-7, T-47D, ZR-75-1) [Siewit 2010].

In vivo, il est retrouvé des effets oestrogéniques, pour des faibles doses de Cd (équivalentes à la dose acceptable pour l'OMS, une seule injection intrapéritonéale à 5µg/kg $CdCl_2$), dans des études chez les rates, les ovariectomisés [Johnson 2003] :

- augmentation du poids utérin bloqué par anti-œstrogène ;
- réponse proliférative de l'endomètre ;
- croissance et différentiation des glandes mammaires bloquées par anti-œstrogènes ;
- induction d'une différentiation sécrétoire des glandes mammaires.

Dans une autre étude chez l'animal, il est rapporté pour les progénitures femelles dont la mère a été exposée durant la grossesse à du Cd, un début accéléré de la puberté et une altération de développement des glandes mammaires [Byrne 2009].

Les auteurs de la revue Byrnes et al, 2009 expriment comme hypothèse que la capacité du Cd à « actionner » le ERα pourrait être à l'origine de cancer du sein (voir chapitre ci-dessous) [Byrne 2009].

Effets androgéniques

Dans la revue de Byrnes et al, 2009, il a été examiné la question des **effets androgéniques du Cd** [Byrnes 2009].

In vitro, il est rapporté que le Cd mime les effets d'androgène dans un modèle cellulaire étudiant le cancer de la prostate en stimulant la croissance de cellules LNCaP [Martin 2002 ; Webber 1985] et l'expression de gènes [Martin 2002].

In vivo, il est observé chez des rats et souris castrés, des effets androgènes (augmentation du poids de la prostate et des vésicules séminales) après exposition à des doses environnementales de Cd [Martin 2002]. Ces effets sont bloqués par des anti-androgènes suggérant un effet via les récepteurs androgènes. Dans une autre étude, les mêmes effets (croissance prostate et vésicules séminales) ont été observés chez des animaux ingérant de l'eau de boisson contenant du Cd et qui n'ont pas été modifiés par la castration des animaux [Visser 1979].

Pris ensemble, ces résultats d'études in vivo et in vitro viennent supporter l'hypothèse que le Cd est aussi un métalloandrogène [Byrnes 2009]. Ces propriétés pourraient expliquer un risque de cancer de la prostate associé à l'exposition au Cd (voir chapitre ci-dessus).

Effets sur la progestérone

In vitro, dans l'étude de Garcia 1994 déjà évoquée, sur une lignée de cellules de cancer du sein MCF-7, il est rapporté une augmentation de 5 à 6 fois l'expression de gènes sous l'influence du récepteur à la progestérone (PR) [Garcia 1994].

In vitro sur des cellules de la granulosa d'ovaires, obtenues auprès de 41 femmes ayant bénéficié d'une stimulation ovarienne, l'exposition à différentes doses de Cd provoque une **inhibition de la synthèse de progestérone** [Paksy 1997]. Les effets étaient marqués, dépendants des concentrations et significatifs pour les plus hautes doses.

In vitro, des études conduites sur des cellules trophoblastes humaines rapportent que le Cd exerce une **action inhibitrice sur la synthèse placentaire de progestérone** [Jolibois 1999a, Jolibois 1999b].

Une étude similaire utilisant des cytotrophoblastes de 18 placentas humains de grossesses non compliquées a été menée [Kawai 2002]. Il est montré que le Cd est à l'origine d'une interférence avec une enzyme qui clive de la chaîne latérale de cholestérol. La **production de progestérone** de cellules humaines de trophoblastes s'en trouve **altérée**.

Toutefois, **d'autres études in vitro ne viennent pas confirmer** ces résultats, mais plutôt des augmentations des niveaux de progestérone [Powlin 1997 ; Massanyi 2000].

A partir d'une lignée de cellules de granulosa porcine stable (J-C 410), il est montré que des bas niveaux et de haut niveaux de concentrations de $CdCl_2$ exercent des effets opposés sur la synthèse de progestérone avec une courbe dose-réponse biphasique [Smida 2004] : après 48 h d'incubation de $CdCl_2$ à 1, 2, ou 3 µM il y a inhibition de la synthèse de 0,48, 0,38 et 0,29 fois respectivement ; tandis qu'il y a stimulation de la production par 1,6 fois à 0,1 µM.

g. Toxicité directe (reproduction)

Angenard G et al, 2010 rapporte que des testicules fœtales humains au commencement de leur développement (7-11 semaines post-conception) exposés au chlorure de Cd (1 µM, basse concentration) étaient associés à une réduction du nombre de cellules germinales sans altération de la sécrétion de testostérone [Angenard 2010].

Siu et 2009, fait le point dans une revue sur les mécanismes de la toxicité testiculaire du Cd [Siu 2009]. Il précise que le testicule est particulièrement sensible au Cd. Les effets spécifiques sur le testicule du Cd seraient le résultat d'une interaction complexe d'un réseau de causes [Siu 2009].

Cette atteinte pourrait passer par des **lésions au niveau de la barrière hémato-testiculaire** (BHT) via l'activation de la transduction d'un signal spécifique tel que le p38 Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) [Siu 2009]. L'utilisation d'un inhibiteur du p38MAPK (SB202190) annule et bloque partiellement le dommage du Cd sur la BHT [Siu 2009].

Egalement, il est rapporté l'implication de **transporteur spécifique de Cd** (Irt-Like protein 8,ZIP8) qui jouerait un rôle clef dans l'accumulation de Cd et sa toxicité au niveau du testicule [Siu 2009]. **D'autres molécules** (**Ppp3ca ou le calcineurin**) pourraient être impliquées [Siu 2009]. Le testicule pourrait être moins pourvu en **métallothionéines** plutôt considéré comme protecteur par rapport à la toxicité du Cd [Siu 2009 ; Lauweris 2003].

Siu *et al* 2009, précise qu'il est bien établi que le **stress oxydatif** testiculaire est communément induit sous différentes conditions normales ou physiopathologiques menant à une infertilité masculine [Siu 2009]. La moitié des cas d'infertilité masculine pourraient être liés à des problèmes de stress oxydatif [Siu 2009]. Parce que le stress oxydatif dans le testicule est un des facteurs majeurs qui induit l'apoptose des cellules germinales, cet organe a d'assez hautes concentrations en anti-oxydant, telles que gluthathione peroxydase, superoxide dismutase, catalase, l'acide ascorbique et la vitamine E [Kasahara 2002 ; Siu 2009]. Les mécanismes de défense contre le stress oxydatif jouent un rôle majeur dans la maintenance de la spermatogénèse et dans la prévention de l'atrophie testiculaire [Kasahara 2002]. **Sen *et al*, 2004 observe que le niveau des anti-oxydants était nettement diminué lors d'une exposition au Cd** [Sen 2004]. La piste d'une augmentation des substances réactives oxygénées (SRO) et une décroissance des systèmes de défense anti-oxydants cellulaires est évoquée par d'autres auteurs pour expliquer l'atteinte de cellules germinales lors des expositions au Cd [Leoni 2002]. A noter que des études sur des substances ayant une activité anti-oxydante (vitamine C, vitamine E, Zinc, sélénium, et mélatonine) réduisaient ou protégeaient contre le stress oxydatif et les dommages testiculaires du Cd [Siu 2009 ; Niewenhuis 1978 ; Kara 2007 **;** Acharya 2008 ; Amara 2008 ; Burukoglu 2008].

h. Commentaires

Le cadmium est un métal qui est encore présent dans les entreprises et plus particulièrement en milieu industriel (galvanoplastie, fonderies, métallurgie, batteries, conducteurs électriques, fabrication d'alliage, pigments, plastiques et engrais phosphatés). Le développement de secteurs comme celui du recyclage par exemple, fait toujours de ce métal une substance à surveiller de près en entreprise (**critère 4=6**). SUMER 2003 a évalué à 27 700 le nombre de salariés exposés en France au Cd (**critère 9=3**).

Le potentiel PE pour le Cd est argumenté solidement à travers plusieurs études expérimentales in vivo et in vitro (voir chapitre ci-dessus) **(critère 1=6 et critère2=6).** Les effets étudiés liés aux propriétés de PE du Cd dans les études chez l'Homme sont centrés sur des effets reproductifs et cancérogènes.

Il existe un certain nombre d'études ayant examiné le lien entre Cd et reproduction études **(critère 5=0)** et ce, depuis déjà plusieurs dizaines d'années **(critère 6=0).** Contrairement à d'autres substances, le milieu de travail a été particulièrement utilisé pour rechercher un lien entre Cd et variables reproductives **(critère 7=0).**

Concernant les effets reproductifs chez le mâle, les dommages testiculaires induits par le Cd sont connus depuis plusieurs décades. Si un certain nombre d'études chez l'animal existent argumentant cet effet reprotoxique du Cd [Siu 2009], peu d'études se sont intéressées aux effets du Cd sur la reproduction chez l'Homme [ATSDR 2008]. Egalement, les mécanismes d'action chez l'Homme de ces effets ne sont pas clairement compris [Siu 2009]. L'ATSDR en 2008 [ATSDR 2008] précise qu'il est observé ainsi des données limitées et conflictuelles sur les effets du Cd sur les paramètres spermatiques et les paramètres hormonaux [ATSDR 2008]. **ATSDR en 2008 (p241) signale la nécessité de mieux évaluer le potentiel reprotoxique du Cd chez l'Homme (critère**

3=0) [ATSDR 2008]. Conforté par des études chez l'animal, des études supplémentaires devraient être menées au mieux avec des effectifs plus larges afin d'évaluer la robustesse de l'association entre Cd et les effets délétères sur les paramètres spermatiques [ATSDR 2008]. Toutefois, il apparait que les effets reproductifs Cd seraient probablement pour une grande partie médiés par des effets toxiques directs du Cd (voir chapitre ci-dessus). A noter que l'intérêt d'une étude épidémiologique évaluant spécifiquement le potentiel PE sur la gamétogénèse ou la stéroïdogénèse pourrait s'avérer compliquer. Egalement, la « plus-value » attendue en termes de prévention dans les entreprises serait plutôt faible du fait que le Cd est déjà repéré comme étant un reprotoxique pour l'homme au niveau de la communauté européenne (R62, Risque possible d'altération de la fertilité) et donc fait déjà l'objet d'une attention particulière en termes de prévention dans les entreprises (**critère 8=0**).

Concernant les effets reproductifs chez les femmes, le Cd déjà identifié comme étant un reprotoxique pour les femmes (R63, risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant), les derniers commentaires ci-dessus en termes de « plus-value » préventive concernant l'homme, peuvent s'appliquer aussi pour les femmes (**critère 8=0**).

Concernant les effets cancérogènes, il y a des interrogations sur l'implication du cadmium. De manière intéressante, Il existe des résultats d'études in vitro et vivo argumentant dans le sens d'effets oestrogéniques du Cd liés à une capacité à activer les récepteurs ERα (voir chapitre ci-dessus) [Byrne 2009 ; Silva 2012 ; Iavicoli 2009]. In vivo, il est retrouvé des effets oestrogéniques, pour des faibles doses de Cd (équivalentes à la dose acceptable pour l'OMS) [Johnson 2003]. **Les auteurs de la revue Byrne et al. 2009 concluaient qu'il était nécessaire de mener davantage d'études épidémiologiques et expérimentales pour établir le lien de causalité entre cadmium et cancer oestrogéno-dépendant**, spécialement pour le cancer du sein pour d'autres auteurs [Silva 2012].

Egalement, pris ensemble, les résultats d'études in vivo et in vitro viennent supporter l'hypothèse que le Cd est aussi un métalloandrogène [Byrnes 2009]. Ses propriétés laissent supposer un risque de cancer de la prostate associé à l'exposition au cadmium. Les études à ce sujet restent cependant contradictoires (voir chapitre ci-dessus). C'est donc une piste d'études ouverte.

Ainsi, confirmer les hypothèses de survenue de cancers hormono-dépendants (prostate, sein) après exposition au Cd via des mécanismes de PE sont des pistes d'études intéressantes à développer. Ceci d'autant plus que la demi-vie du Cd qui est de 15-30 ans permettrait des évaluations rétrospectives d'exposition. C'est une hypothèse émergente et non stabilisée. En termes de prévention, le bénéfice attendu en cas de confirmation des hypothèses, serait de renforcer les conditions d'exposition en milieu de travail, de s'assurer que les VLE proposées sont adaptées pour la prévention, d'inciter à une meilleure traçabilité des expositions du fait des effets différés attendus et d'inciter les salariés à un suivi médical spécifique (mammographie, PSA …).

Tableau 27. Score de priorisation du cadmium

Critère	Définition	Modalités *(cotation)*			Cadmium
1.	Existe-t-il des études in vitro argumentant un effet de type PE ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
2.	Existe-t-il des études in vivo argumentant un effet de type PE ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
3.	Globalement, mécanismes d'action suffisamment bien compris et univoques ; différentiation claire d'une toxicité directe ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**0**
4.	Problématique d'exposition professionnelle?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
5.	Existe-t-il déjà des études chez l'Homme ?	Non ou ti *(4)*	Insuffisant *(2)*	Oui *(0)*	**0**
6.	Existe-t-il déjà des études épidémiologiques en milieu professionnel ?	Non ou ti *(4)*	Insuffisant *(2)*	Oui *(0)*	**0**
7.	Substance ou classe de substances émergente ou relativement récente ?	Non *(0)*	Partiellement *(2)*	Oui *(4)*	**0**
8.	Existence d'un classement CE en tant que reprotoxique ou troubles de la fertilité ?	Non *(4)*		Oui *(0)*	**0**
9.	Effectif de salariés exposés ?	Important *(6)*	Moyen *(3)*	*Faible** *(0)*	**3**
Score Total					**21**

**sans objet ; ti : très insuffisant (1 à 2 études)*

5.11.3 Plomb

a. Généralité

Le plomb (Pb) est utilisé dans les secteurs industriels comme la production de batteries, de câbles, de pigments, les additifs chimiques et la production de carburant [Iavicoli 2009 ; lauwerys 2003].

Les principales sources environnementales de Pb sont les fonderies, les industries minières, les raffineries, l'élimination des déchets et les industries de recyclage des déchets [Iavicoli 2009 ; lauwerys 2003]. Dans les pays qui utilisent encore de l'essence contenant du Pb, le trafic routier motorisé alimente la pollution de l'air en Pb et représente une source majeure d'exposition au Pb de la population générale [Iavicoli 2009]. Pour cette dernière, les autres sources d'exposition au Pb restent l'alimentation, l'eau de boisson ou la pollution de l'air.

Brièvement, l'exposition au Pb produit un ensemble d'effets négatifs sur la santé comme, de l'anémie, des désordres psychologiques, des neuropathies périphériques, des néphropathies et des coliques abdominales [Lauwerys 2003]. Des effets neurocomportementaux sont évoqués également chez des enfants pour des expositions de 5 à 10 µg/dL [Iavicoli 2009]. Des effets sur le système reproductif mâle (altération morphologique et du nombre des spermatozoïdes) et femelle (problèmes dans l'évolution de la grossesse) sont rapportés [Iavicoli 2009].

Pour Iavivoli et al, 2009 l'impact sur le système endocrinien est une des principales raisons qui expliquerait la toxicité reproductive du Pb [Iavivoli 2009]. Il existe un certain nombre d'études ayant examiné l'association entre exposition au Pb et altération d'une activité hormonale [Iavivoli 2009].

Rappel *: Le placenta laisse passer le Pb. Pendant la grossesse, le Pb stocké dans le squelette de la mère peut être mobilisé et transféré au fœtus. Ainsi, la dose fœtale reflète l'exposition de la mère pendant la grossesse mais aussi le transfert du Pb stocké par la mère dans ses os avant la grossesse. Ce transfert se fait également via l'allaitement.*

b. Paramètres hormonaux (reproduction)

Chez l'animal

Des changements dans les niveaux de sécrétions hormonales ont aussi été démontrés expérimentalement chez l'animal [Iavivoli 2009].

Mâles

Des rates au moment de la pré-puberté (groupe 1), en post-puberté (groupe 2) et durant la grossesse (groupe 3) ont été exposées à de l'acétate de Pb via de l'eau de boisson (0,6 %) [Ronis 1996]. Uniquement, chez les mâles de la progéniture du groupe 1, le poids des organes sexuels secondaires était significativement plus bas que les contrôles. Les niveaux de **testostérone étaient significativement réduits** plus particulièrement dans le groupe 3. Chez les mâles, **le développement pré-pubertaire était réduit de 25 % dans le groupe 3**. Les taux de développement pubertaire étaient significativement réduits chez les mâles mais pas le développement post-pubertaire malgré la poursuite de l'exposition au Pb.

Chez les femelles, les expositions pré-pubertaires étaient associées à des retards d'ouverture vaginale et des perturbations de cycles d'oestrus. Dans le groupe 3, il était observé **une inhibition significative de la circulation de l'oestradiol**. Chez les femelles, le développement pré-pubertaire était réduit de 25 % dans le groupe 3.

Les effets sur les hormones stéroïdes sexuelles circulantes étaient accompagnés par des effets variables sur les niveaux circulants de LH, de LH pituitaire, et de βmRNA de LH pituitaire, suggérant pour les auteurs un double site d'action du Pb : (a) au niveau de l'unité hypothalamique pituitaire, et (b) directement au niveau de la biosynthèse des stéroïdes gonadiques.

Ainsi, les effets sur le développement et la reproduction du Pb sont complexes et sexe-dépendants, et apparaissent impliquer plusieurs sites sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique.

Dans une autre étude, des rates ont été exposées à de l'eau de boisson contenant de l'acétate de Pb à 0,05 %, 0,15 %, ou 0,45 % initiée au 5ème jour de la gestation. Le sacrifice de la progéniture (mâle et femelle) a eu lieu à différents moments : à la naissance, au sevrage, puis aux 21, 35, 55, et

85 jours [Ronis 1998]. Une importante diminution de poids à la naissance et de la taille d'une manière dose-dépendante a été observée dans toutes les portées exposées au Pb.

Chez les mâles, il était observé une **suppression des concentrations plasmatiques de la testostérone**, accompagnée par une décroissance de **LH** plasmatique, une élévation de la teneur pituitaire en LH, une **décroissance du ratio testostérone/LH** aux plus hautes doses. Cependant, **aucun des effets marqués sur la distance ano-génitale/taille**. L'exposition au Pb a entraîné un **retard dans la maturité sexuelle**, telle que mesurée par l'augmentation selon la dose de Pb du poids de la prostate chez les mâles. **Aucun effet significatif n'a été observé sur le nombre de spermatozoïdes épididymaires** chez les mâles à 85 jours d'âge.

L'exposition de rates via l'eau de boisson, à l'acétate de Pb (0,6 %) selon des périodes différentes entre le début de gestation (5ème jour) et l'âge adulte est associée aux observations suivantes [Ronis 1998b]**. Il est rapporté des niveaux plus bas de testostérone dans la progéniture mâle**. Chez la femelle, il est observé des retards d'ouverture vaginale et des perturbations des cycles d'œstrus.

Une **baisse des niveaux de testostérone** plasmatiques lors d'exposition à l'acétate de Pb **après la puberté** a été observée chez le rat [Sokol 1991].

Des rats âgés de 42 jours, 52 jours et 70 jours ont été exposés pendant 30 jours avant leur sacrifice à de l'acétate de Pb via l'eau de boisson à différentes concentrations (0,1 et 0,3 %). Il était observé une baisse significative de la testostéronémie pour les expositions à 52 et 70 jours mais pas à 42 jours.

Des groupes de **rats pubertaires** ont été exposés à d'acétate de Pb soit par le biais d'eau de boisson (1g/L) ou d'injection IV (0,1 mg/100 g de poids corporel) en mode subaigu (pendant quelques semaines) ou chronique (pendant plusieurs mois) [Kempinas 1994].

Les niveaux de base de testostérone étaient plus hauts à la fois dans le sang et dans les testicules chez les animaux exposés en subaigu, tandis que les niveaux sanguins de LH n'étaient pas affectés dans tous les groupes ; pas de modification sur la LHRH.

Hsu et al, 1998 a investigué chez des rats, les effets du Pb acétate reçu par injection intra-péritonéale (20 ou 50 mg/kg/semaine d'acétate de Pb pendant 6 semaines) [Hsu 1998]. **Il est rapporté une réduction des niveaux de testostérone plasmatique** associée à des altérations des paramètres spermatiques (voir ci-dessous).

Des souris mâles matures sur le plan sexuel, ont été exposées via de l'eau de boisson à des l'acétate de Pb (0,25 ou 0,5 %) pendant 6 semaines [Wadi 1999].

Ces expositions produisaient des altérations des paramètres spermatiques (voir ci-dessous). Par contre, les niveaux de **LH, de FSH, et de testostérone n'étaient pas affectés**. Ce constat orienterait chez la souris vers une toxicité du Pb sur la spermatogenèse et le sperme dans l'épididyme plutôt qu'une action sur d'autres sites au sein de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire.

Chez des singes exposés chroniquement au Pb (pendant 9 ans, Pbombémie : 19 à 26 µg/dL), des modifications hormonales faibles sont apparues. Comparés à des groupes témoins, si les dosages de **LH, FSH, testostérone étaient inchangés**, une **réduction significative des rapports testostérone/LH et inhibine/FSH** était observée, signalant une atteinte Leydigienne ou Sertolienne. Les tests de stimulation à la GnRH étaient affectés pour la LH mais pas pour la FSH et testostérone, argumentant une altération du fonctionnement de l'hypophyse [Foster 1996].

Femelles

Des rates au moment de la pré-puberté (groupe 1), en post-puberté (groupe 2) et durant la grossesse (groupe 3) ont été exposées à de l'acétate de Pb via de l'eau de boisson (0,6 %) [Ronis 1996].

Chez les femelles, les expositions pré-pubertaires étaient associées à des **retards d'ouverture vaginale** et des **perturbations de cycles d'œstrus**. Dans le groupe 3, il était observé **une inhibition significative de la circulation de l'œstradiol**. Chez les femelles, le développement pré-pubertaire était réduit de 25 % dans le groupe 3.

L'ingestion d'eau de boisson contaminée par de **l'acétate de Pb** par une variété de rates femelles durant la gestation et la lactation a présenté les effets suivants [Dearth 2002]. Il est révélé que la **puberté était retardée** dans la progéniture traitée au Pb. Egalement, il était observé une **réduction notable** des niveaux plasmatiques d'insulin-like-growth factor (**IGF-1), de LH et**

d'œstradiol [Dearth 2002]. Les auteurs signalent qu'ils avaient démontré précédemment que l'IGF-1 agit au niveau hypothalamique pour faciliter la libération de LH à la puberté ; par conséquent, il est suggéré que l'action du Pb dans la diminution des niveaux plasmatique de IGF-1, contribue à la survenue du retard pubertaire.

Dans une autre étude, des rates ont été exposées à de l'eau de boisson contenant de l'acétate de Pb :

- Si l'exposition entre l'âge de 60 et 85 jours (plombémie moyenne de 50 µg/dL), aucune modification des sécrétions d'œstradiol ou de LH n'était observée.
- Si l'exposition entre 24 jours (sevrage) et 74 jours *(*plombémie moyenne de 63,2 µg/dL), aucune modification.
- **En revanche, si l'exposition entre 5ème jour de gestation et poursuivie jusqu'à l'âge de 85 jours (plombémie moyenne de 264 µg/dL), des baisses significatives des sécrétions de LH plasmatique et hypophysaire, d'œstradiol ont été observées.** Ceci suggère que le Pb pendant la vie in utero cause des dommages qui seront conservés, voire amplifiés, si l'exposition à ce polluant persiste durant la vie.

Les expositions *in utero ou* après le sevrage, étaient associées à des retard d'ouverture vaginale et des perturbations des cycles œstraux [Ronis 1996 ; Ronis 1998 ; Ronis 1998b].

Des retards dans l'ouverture vaginale ont aussi été observés dans d'autres études lorsque l'exposition a été limitée à la dernière semaine de gestation ou à la période de lactation [Yu 1996 ; McGiven 1991].

In vitro, des effets de l'exposition (12h ou 24 h) à du **nitrate de Pb** [Pb(NO3)2] (0, 0.01, 0.1, 1, 3 et 10 µg/ml) sur les **niveaux de stéroïdes dans les ovaires** d'une variété de poisson chat ont été investigués [Chaube 2010].

Il était observé des **effets sur les 17β-œstradiol, testostérone et cortisol biphasiques** : stimulants à basse concentration et inhibiteurs à haute concentration. Par contre, la **progestérone**, la 17-hydroxyprogestèrone, la 17,20β-dihydroxyprogesterone, la corticostérone, le 21-déoxycortisol and déoxycorticostèrone **étaient inhibées** de manière dose-dépendante. Ces résultats suggèrent que le **Pb peut être un PE lors d'une exposition à court terme de la stéroïdogénèse folliculaire**. Les auteurs précisent qu'il faudrait davantage d'études pour mieux comprendre les mécanismes d'action sous-jacents.

Chez le singe femelle, pour une exposition chronique au Pb (10 ans, moyenne plombémie à 35 µg/dL), il était rapporté une **diminution des concentrations plasmatiques des pics de LH, FSH et d'œstradiol** durant la phase folliculaire sans trouble de l'ovulation. Il n'était pas rapporté de modification de la sécrétion de progestérone [Foster 1992].

D'autres études chez le singe femelle rapportent des **baisses de 40 % des concentrations plasmatiques de progestérone**, pour des expositions plus longues au Pb de 15 à 20 ans (plombémie de 25 à 30 µg/dL) [Foster 1996b] ou pendant 33 mois pour des plombémies plus fortes (70 µg/dL) [Franks 1989].

Néanmoins, tous ces résultats sont compatibles avec une action du Pb au niveau hypothalamo-hypophysaire doublée d'une action directe au niveau de la stéroidogénèse dans la gonade. Ce retard pourrait être imputable à une modification de la pulsatilité des hormones gonadotropes observée chez 30 % des animaux à l'âge adulte mais ce résultat demande à être confirmé compte tenu du petit nombre (6) de femelles intoxiquées testées.

Chez l'Humain

Chez l'homme

Telisman et al, rapporte dans une étude transversale auprès de 149 travailleurs exposés au Pb de manière légère ou modérée dans une fabrique de batteries et de peintures, une **augmentation des niveaux de testostérones et une baisse des niveaux de l'œstradiol chez les exposés** [Telisman 2000].

Une étude auprès de 81 travailleurs dans une fonderie de Pb montre une association inverse entre la concentration séminale de Pb et la testostéronémie (p = 0,004), mais **aucune association entre testostéronémie et plombémie** [Alexander 1998].

Braunstein et al, 1978 a étudié les niveaux hormonaux plasmatiques de 10 hommes exposés professionnellement au Pb (> 80 µg/dL, Fonderie). Deux niveaux d'exposition étaient examinés :

6 sujets présentaient des signes cliniques apparents d'intoxication au Pb ; 4 étaient classés comme seulement exposés au Pb. Dans les deux groupes, il était observé une **baisse des niveaux sanguins de testostérone** sans atteinte des niveaux d'œstradiol, LH, FSH, et prolactine. Il était observé une augmentation, attendue, de la testostérone et FSH aux tests de stimulation (Clomifène, GnRH, hCG) mais **pas pour la LH** dans le groupe intoxiqué, à la différence du groupe exposé. Les biopsies testiculaires réalisées sur les 2 hommes les plus sévèrement intoxiqués montrèrent des **fibroses péritubulaires**, une oligospermie, des **vacuolizations des cellules de Sertoli**. Ces résultats suggèrent que des **fortes doses de Pb mènent à une atteinte de sécrétion de LH** au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire et aussi une altération directe de tubes séminifères testiculaires [Braunstein 1978].

Chez des salariés exposés au Pb à des niveaux rencontrés habituellement en Grande-Bretagne en 1990, il a été observé une **augmentation subclinique de FSH** reliée aux niveaux sanguins de Pb. Pour des niveaux de 47 µg/dL, ces effets n'étaient pas apparents. Il n'y avait **aucun effet sur la testostérone**. Le niveau moyen de **LH était trouvé plus bas** dans le groupe exposé versus groupe contrôle [McGregor 1990].

Dans une étude réalisée auprès de 18 salariés, dans une fonderie de Pb en Espagne, comparativement aux témoins, 10 ouvriers exposés depuis plus de 5 ans (plombémie, moyenne à 76 µg/dL) ont présenté une **diminution significative de la concentration sérique de testostérone** ($p < 0,01$) et de l'index de testostérone libre [Rodamilans 1988]. Pour 8 sujets exposés de 1 à 5 ans (plombémie, moyenne à 73 µg/dL), seul l'index de testostérone libre était réduit ($p < 0,05$), ce qui suggère une corrélation entre la réduction de la stéroïdogénèse et la durée de l'exposition. La concentration de LH a été augmentée pour la plus courte exposition ($p < 0,001$) et est restée au même niveau par la suite [Rodamilans 1988].

Les effets endocriniens d'une exposition modérée au Pb (plombémie, moyenne à 33,2 µg/dL) ont été examinés chez 77 salariés actifs. Il n'y avait **aucune association** significative entre les niveaux sanguins et osseux de Pb et les niveaux sanguins d'hormones (hormones thyroïdiennes, thyrotrophine, sex hormone binding globulin, testostérone). **Les concentrations de FSH étaient plus basses (p=0,08) dans le groupe exposé** et dans les tests de stimulation pour ce groupe (p=0,014). L'exposition modérée au Pb était associée avec des changements mineurs des fonctions endocrines mâles, touchant plus particulièrement l'axe hypothalamo-hypophysaire [Gustafson 1989].

25 salariés exposés modérément au Pb (plombémie, moyenne à 39 µg/dL) ont présenté des niveaux **plus bas de FSH** et plus haut de TRH que 25 salariés non exposés. Il n'y avait **pas de changement dans les niveaux plasmatiques de testostérone**. 14 travailleurs sous l'âge de 40 ans présentaient une **décroissance plasmatique de LH** et de cortisol. Cependant, toutes ces valeurs restaient à l'intérieur des références de normalité. Ces données argumentent pour un effet complexe sur le système endocrinien des expositions modérées de Pb, possiblement médié par des changements au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire [Erfurth 2001].

Au total, les effets d'une exposition au Pb sur les secrétions d'hormones sexuelles, testostérone, LH, FSH, prolactine, sont variables (pas de « pattern » claire). Toutefois, il semblerait que chez l'homme, **la concentration de testostérone diminue pour des intoxications prolongées pour des plombémies élevées > 60 µg/dL**. Pour des plombémies plus faibles ne dépassant pas 60 µg/dL, la concentration de testostérone resterait inchangée. Egalement, les concentrations plasmatiques ou sériques de LH ou FSH restent le plus souvent inchangées après exposition. Toutefois, plusieurs études rapportent des niveaux plus bas de LH après exposition et lors de tests de stimulation. Pour des plombémies < 40 µg/dL, le système endocrinien semble peu ou pas affecté, hormis une augmentation transitoire de LH qui a été observée [INSERM 1999].

Chez la femme

Dans une étude chez la femme, des cellules ovariennes de la granulosa ont été cultivées pendant 48 h en présence de différentes concentrations de plomb acétate (100 à 1600 µM). De 100 à 400 µM Pb, aucun effet n'était observé. Des concentrations supérieures à 800 µM **inhibaient l'adhésion cellulaire et induisaient des détachements de cellules.** Il a été observé seulement pour de très fortes doses (1600 µM), une **décroissance significative de la production de progestérone**. [Paksy 2001]. La toxicité ovarienne était dépendante des concentrations et pour de fortes concentrations de Pb. Le Pb ne semblait pas, par ailleurs, exercer un effet spécifique sur la stéroïdogénèse des cellules cultivées.

c. Paramètres spermatiques / fertilité

Chez l'homme

Un certain nombre d'études ont mis en évidence un lien entre exposition au Pb et diminution des paramètres spermatiques [Gidlow 2004 ; ATSDR 2007 ; Iavicoli 2009 ; Figa-Talamanca 2001]. La quantité de spermatozoïdes est affectée pour de fortes expositions au Pb (plombémie au-delà de 120 µg/dL [ATSDR 2007 ; INSERM 1999]. Par contre, des modifications dans la qualité des spermatozoïdes non détectables par les examens courants (motilité ou morphologique) sont observées pour des expositions plus faibles au Pb [INSERM 1999].

Des travailleurs d'une usine de fabrique de batteries, exposés en moyenne pendant 10,7 ans au Pb, ont présenté une **asthénospermie, une oligospermie ou tératospermie** si les plombémies étaient au niveau de 61 µg/dL ou entre 41 et 75 µg/dL, respectivement [Gennart 1992]. Dans cette petite étude auprès de 74 ouvriers, il a été aussi observé **une baisse des naissances** chez les exposés en moyenne à 46,3 µg/dL (**baisse de fertilité**).

Une enquête transversale analysant les paramètres de 503 hommes employés dans 10 entreprises (fabrique de batterie et fonderie) a été menée au Royaume-Uni, en Italie et en Belgique. La **concentration du spermatique médiane a été réduite** de 49 % chez les hommes pour des niveaux de Pb de sang supérieurs à 50 µg/dL [Bonde 2002]. Il est rapporté aussi une **détérioration de la chromatine spermatique** chez les travailleurs les plus fortement exposés.

Kapserczyk et al. (2008) a signalé qu'une forte exposition au Pb a entraîné une **diminution de la motilité des spermatozoïdes** chez les hommes, le plus probable à la suite de la peroxydation lipidique accrue dans le plasma séminal, représenté par la présence de malondialdéhyde (MDA), surtout si les concentrations sanguines en Pb dépassaient 40 µg/dL [Kapserczyk 2008].

Telisman et al, rapporte dans une étude transversale auprès de 149 travailleurs exposés âgés de 20-43 ans, exposés au Pb de manière légère ou modérée dans une fabrique de batteries et de peintures, un impact sur les paramètres spermatiques [Telisman 2000]. Les résultats indiquent une relation entre l'exposition au Pb et la **décroissance de la densité spermatique, du nombre total de spermatozoïdes, de la motilité, des spermatozoïdes vivants et une augmentation du nombre de spermatozoïdes anormaux**. Les niveaux de testostérone étaient augmentés et l'œstradiol, étaient abaissés. Ces résultats sont observés même pour des expositions de Pb < 40 µg/dL et supérieures ou égales à deux ans. Il n'y avait cependant aucune preuve concluante de déficience des fonctions du système endocrinien reproducteur masculin.

Une étude auprès de 81 travailleurs dans une fonderie de Pb montre une **association inverse entre Pb sanguins et concentration spermatique** [Alexander 1998].

Parmi 150 travailleurs exposés au long court à du Pb dans une entreprise de fabrication de batterie (8,5 années, en moyenne), ceux exposés en moyenne à 52,8 µg/dL ont montré une **asthénospermie, une oligospermie et une tératospermie**. Il n'y avait pas de preuve pour ceux exposés en moyenne à 23 µg/dL ou 41 µg/dL [Lancranjan 1975].

Dans une entreprise suédoise de fabrication de batteries, il a été observé durant la période d'étude, parmi les travailleurs exposés au Pb (plombémie, moyenne 45 µg/dL), une décroissance des constituants du liquide séminal : **faible volume spermatique** ; **réduction de la maturation des spermatozoïdes** [Wildt 1983].

Pour des fondeurs exposés au Pb (plombémie >= 40µg/dL), il était rapporté une augmentation du risque d'être **en dessous des valeurs normales attendues pour le nombre total de spermatozoïdes et le nombre normal de spermatozoïdes**, comparée aux groupes de témoins de travailleurs (plombémie, moyenne < 15 µg/dL) [Alexander 1996].

Un ensemble de petites études (< 40 sujets) sur le thème effet du Pb et fertilité, citées dans la revue de l'ATSDR 2007, rapportent aussi des **détériorations de la qualité du sperme** lors de l'exposition au Pb [Assennato 1987; Chowdhury 1986; Lerda 1992].

Dans une étude menée auprès de 68 hommes vivant en milieu urbain et exposés au Pb environnemental (plombémie, moyenne géométrique de 9,3 µg/dL), il était montré que 54 % des échantillons de spermes présentaient des valeurs de **condensations de la chromatine spermatique en dehors des étendues de valeurs normales** [Hernandez 2005].

Un ensemble d'études rapportent une réduction de la fertilité après exposition au Pb mais pas pour toutes les études [ATSDR 2007].

La durée de l'exposition a été associée à une **diminution de la fertilité** dans une large étude auprès de 4 256 travailleurs de sexe masculin avec des plombémies > 40 µg/dL (prélevé avant 1986) ou ≥ 25 µg/dL (échantillonnés à partir de 1981-1992) [Lin 1996]. La plombémie moyenne était de 37,2 mg/dL et l'étude a porté sur une durée de 11 ans. Cette étude a montré que **le nombre des naissances dans le groupe des ouvriers exposés était inférieur** à celui attendu comparativement au groupe de référence. L'effet était accentué par la durée de l'exposition (à partir de 5 ans).

Une étude de 2111 travailleurs finlandais professionnellement exposés au Pb inorganique a montré une **réduction significative de la fécondité** par rapport à 681 hommes non exposés. La relation était dose-dépendante [Sallmen 2000b].

Une étude de 163 taïwanais travailleurs masculins d'accumulateurs au Pb a montré que la **fécondité était diminuée (délai nécessaire pour concevoir)** chez les hommes atteints de plombémie dans la gamme des 30-39 µg/dL et **≥ 40 µg/dL**, mais il n'y avait pas de réduction significative de la fertilité chez les hommes atteints de plombémie ≤ 29 µg/dL [Shiau 2004].

D'autres études pour des niveaux plus bas de plombémie ne rapportent pas cette liaison entre exposition au Pb et baisse de la fertilité [ATSDR 2007].

Il n'y avait **pas d'effet sur la fertilité** chez les hommes (n = 229) travaillant dans une usine française de batteries [Coste 1991]. Dans une étude danoise, des travailleurs (n = 1349) exposés au Pb (plombémie moyenne à 39,2 µg/dL) au cours de la fabrication de batteries, il n'était **pas mis en évidence d'effet sur la fertilité** [Bonde 1997]. Dans une étude finlandaise, il y avait une **faible preuve pour une augmentation du délai nécessaire pour concevoir** chez des épouses de 251 hommes exposés professionnellement au Pb (plombémie allant de 10 à 40 µg/dL ou plus haut [Sallmen 2000]. Une étude italienne, pour des niveaux modérés d'exposition au Pb (< 40 µg/dL), auprès de 251 hommes n'a **pas observé d'association entre l'exposition au Pb chez les hommes et retard dans le délai** nécessaire à concevoir chez leur compagne [Apostoli 2000]. Une étude européenne menée dans plusieurs pays européens (Belgique, Finlande, Italie et Angleterre) auprès de 638 hommes exposés professionnellement au Pb ne montrait **pas d'association entre l'exposition professionnelle au Pb et le délai nécessaire à concevoir** [Joffe 2003]. La moyenne des plombémies chez les hommes exposés variait de 29,3 à 37,5 µg/dL, mais la plupart était en dessous de 50 µg/dL. A partir de cette étude, les preuves de réduction de la fertilité n'étaient pas concluantes pour des niveaux modérés d'exposition.

Pour des plombémies ne dépassant pas 45 µg/dL, aucune diminution de la production, de la motilité ou de la morphologie des spermatozoïdes n'a été observée dans 2 études portant sur des ouvriers de fabrique de batterie. Il est à noter que les effectifs étaient faibles et les durées d'exposition non mentionnée ou courtes [INSERM 1999 ; Kuo 1997 ; Aribag 1996].

Au total pour l'exposition au Pb, les effets sur la reproduction chez l'homme seraient dose-dépendants et à seuil. En dessous de 45 µg /dL, les effets de l'exposition au Pb sur le délai nécessaire à concevoir, seraient improbables et au-delà de ce seuil, il existerait une relation exposition-réponse [Joffe 2003]. D'autres auteurs précisent que les effets significatifs sur la capacité de reproduction ne sont pas considérés en dessous d'un niveau de Pb de 50 µg/dL, mais les concentrations de Pb dans le sang> 40 µg/dL peuvent affecter la morphologie des spermatozoïdes et de la fonction (voir chapitre ci-dessus) [Gidlow 2004 ; ATSDR 2007]. Une exposition chronique de 6 à 10 ans au-delà de 40 µg/dL semble nécessaire [INSERM 1999]. Si une valeur seuil de 40 µg/dL est donc proposée, il faut garder à l'esprit que certaines études récentes rapportent des effets sur la reproduction pour des valeurs inférieures [Shiau 2004 ; Sallmen 2000].

Chez l'animal

Un certain nombre d'études ont montré des altérations des paramètres spermatiques après exposition au Pb chez l'animal (pour de fortes expositions) mais d'autres non (pour de faibles ou de modérées expositions).

Des rats âgés de 42 jours, 52 jours et 70 jours ont été exposés (plombémie moyenne de 30 à 60 µg/dL) pendant 30 jours avant leur sacrifice à de l'acétate de Pb via l'eau de boisson à différentes concentrations (0,1 et 0,3 %) [Sokol 1991]. Il était observé **une baisse significative du nombre et de la concentration spermatique** pour les expositions à 52 et 70 jours mais pas à 42 jours.

Des souris mâles matures sur le plan sexuel, ont été exposées via de l'eau de boisson à de l'acétate de Pb (0,25 ou 0,5 %) pendant 6 semaines [Wadi 1999]. Les basses et hautes doses de Pb étaient associées à une réduction significative du nombre de spermatozoïdes à l'intérieur de l'épididyme. Egalement, les hautes doses **réduisaient** le **pourcentage de spermatozoïdes mobiles et** augmentaient le **pourcentage de spermatozoïdes anormaux**.

Chez des rats adultes, des intoxications de 1 à 2 mois par ingestion d'acétate de Pb dans l'eau de boisson conduisant à des plombémies de 35 à 120 µg/dL, n'ont **pas modifié l'histologie testiculaire, ni le nombre, la motilité et la morphologie des spermatozoïdes** épididymaires [Nathan 1992 ; Pinon 1993]. Comme chez la souris, l'accroissement du pourcentage de spermatozoïdes anormaux n'a été observé chez le rat que pour une forte intoxication affectant la santé des animaux [Barratt 1989].

Hsu et al, 1998 a investigué chez des rats, les effets du Pb acétate reçu par injection intra-péritonéale sur les fonctions spermatiques [Hsu 1998]. Il a été montré une réduction des niveaux de testostérone chez les exposés. Les pourcentages de capacitation et de chimiluminescence étaient significativement augmentés dans les spermatozoïdes présents au niveau de l'épididyme caudal. Les niveaux de testostérone étaient négativement associés au pourcentage de spermatozoïdes présentant une réaction acrosomique. La chimiluminescence spermatique était positivement associée à la fois au pourcentage de spermatozoïdes où les processus de réaction acromique et de capacitation étaient activés. Le taux de pénétration de spermatozoïdes était négativement associé aux pourcentages de spermatozoïdes activées (capacitation et réaction acrosomique). Ainsi, l'exposition à ce métal produirait un **déclenchement précoce du processus de capacitation chez les spermatozoïdes via la voie de production de substances réactives oxygénées, réduisant la capacité de pénétrance des spermatozoïdes jusqu'à l'ovocyte et donc de la fertilité**.

Des **changements de la chromatine spermatique** ont été observés chez les singes exposés au Pb (plombémie, moyenne 56 µg/dL) [Foster 1996].

d. Troubles du développement

Chez l'animal

Le Pb administré **à forte dose**, chroniquement ou en dose unique, pendant la gestation chez la souris ou le rat a entraîné des **morts fœtales** et des **malformations** [INSERM 1999].

Les malformations rapportées sont surtout des malformations du système nerveux central [Zhao 1997], du cœur [Zhao 1997], du squelette vertébral [Winder 1993]

Ces malformations surviennent à des moments spécifiques de la gestation. Chez le rat, une injection de nitrate de Pb au 9ème jour de gestation produit des malformations. Du 10 au 15ème jour de gestation, le nitrate de Pb est embryotoxique mais pas tératogène. Les lésions du système nerveux se produisent au 16ème jour de gestation pour des doses très faibles. Après le 16ème jour, la toxicité foetale diminue. Pour des intoxications modérées pendant la gestation, les morts foetales ne sont pas toujours observées; la durée de la gestation n'est pas modifiée par rapport aux témoins ni le sex-ratio des nouveau-nés, mais leur poids à la naissance et leur survie sont significativement réduits [McClain 1975 ; INSERM 1999].

Dans une variété de souris albinos, l'injection sous-cutanée sur plusieurs jours de début de grossesse, de 0,1 µg 17β-oestradiol et de 1 mg de progestérone associée à du Pb, menant à des niveaux sanguins de Pb de 32 µmol/L, ne produit pas une réduction d'implantation d'embryons (75 %) comparée à un groupe contrôle [Wide 1980]. Par contre, pour les mêmes injections de Pb sans hormone, il existe une **baisse significative de la fréquence d'implantation** à 20 %. Les niveaux sanguins de 17β-estradiol et de progestérone chez les souris non traitées et les souris traitées n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes. Dans **cette étude, l'exposition au Pb ne semblait pas altérer la sécrétion de progestérone** [Iavivoli 2009]. Il est suggéré que l'échec d'implantation peut être dû à un effet du Pb sur la réactivité utérine aux stéroïdes ovariens.

Chez 40 souris albinos femelles, la toxicité ovarienne de l'acétate de Pb a été investiguée. Ces animaux ont été gavés oralement pendant 60 jours et 3 doses de Pb ont été testées : 2, 4, et 8 mg/kg/j. Les petits et moyens follicules ont été touchés de façon importante, même pour de faibles doses (2 mg), tandis que les grands follicules ont été affectés principalement à des doses plus élevées. Les résultats suggèrent que **le Pb affecte le développement et la maturation folliculaire** [Junaid 1997].

L'exposition de rates via l'eau de boisson, à l'acétate de Pb (0,6 %) selon des périodes différentes entre le début de gestation (5ème jour) et l'âge adulte est associée aux effets suivants [Ronis 1998b]. L'exposition au Pb **décroit le poids de naissance** chez tous les animaux exposés in utéro et le **poids corporel moyen était significativement plus faible** dans tous les groupes exposés au Pb jusqu'au sevrage.

Dans une étude réalisée en Suisse, des **rats femelles** exposées à des concentrations plasmatiques de Pb de 13,2 µg/dL ont abouti à **l'apparition tardive de la puberté** d'environ 7 jours, tandis que, de façon surprenante, les concentrations plasmatiques de Pb allant de 0,7 à 3 µg/dL provoquaient une apparition plus précoce de la puberté d'environ 12 jours [Iavivoli 2004]. Ces résultats ont été confirmés dans une autre étude [Iavicoli 2006].

Chez la femme

Les effets délétères du Pb chez la femme enceinte suite à de fortes expositions notamment professionnelles sont bien connus et ce, depuis plusieurs dizaines d'années : avortement, mort fœtale, enfant mort-né, microcéphalie [INSERM 1999]. Par contre, l'effet des expositions chroniques aux faibles doses (< 40 µg/dL) restent une question d'actualité [INSERM 1999].

Tableau 28. Effets du Pb sur la gestation chez la femme
(Source INSERM 1999)

Auteurs	Exposition	Conséquences
Bentur et Koren (1991)	Forte dose de plomb avant et/ou pendant la grossesse	Avortement, mort fœtale, malformation, troubles neurologiques
Murphy et coll. (1990)	Kosovo, plombémie moyenne : 155 µg/l	Pas de risque accru d'avortement spontané comparativement à un groupe témoin
Bellinger et coll. (1991)	Boston (USA), plombémie < 150 µg/l	Poids de naissance normal, durée de gestation normale

En ce qui concerne les **malformations congénitales** associées à l'exposition maternelle, elles seraient le plus souvent de type « **troubles neurologiques » et seraient** liées à des faibles doses.

Une étude britannique rapporte des malformations du tube neural qui pourraient être associées à la consommation d'eau contenant 10 µg/l, ou plus, de Pb et à une déficience en acide folique et en zinc [Bound 1997].

Au total : chez les femmes intoxiquées pendant la grossesse, le Pb entraîne une réduction du poids de naissance et une altération de la croissance et du développement fœtal.

e. Cancers hormono-dépendants

En 1987, le CIRC avait classé le Pb et ses composés inorganiques dans le groupe 2B, soit parmi les agents qui sont peut-être cancérogènes pour l'homme. Une réévaluation de ce classement a été réalisée en 2006 et menée à un nouveau classement dans le groupe 2A, soit parmi les agents qui sont probablement cancérogènes pour l'homme [CIRC 2006]. Les composés organiques ont été classés dans le groupe 3, celui des agents qui sont inclassables quant à leur cancérogénicité pour l'homme.

Les cancers du poumon, de l'estomac, du rein et du cerveau étaient les cancers cités comme éventuellement en lien avec les expositions professionnelles au Pb chez l'homme. Il n'est pas rapporté d'étude chez l'homme entre des cancers hormono-dépendants (prostate, sein et testicule) et exposition au Pb. Une recherche dans Pubmed au 13 août 2012, sur ce thème concernant les trois localisations de cancer sur les 5 dernières années (2007-2012) ne localise qu'une étude nouvelle sur ce thème.

McElroy et al, 2008 a observé dans une étude cas-témoins menée en population générale, que la relation cancer du sein et exposition au Pb n'était pas significative après ajustement sur des facteurs de confusion potentiels [McElroy 2008].

f. Mécanismes d'action

Toxicité directe *(reproduction homme)*

Les mécanismes à l'origine de la toxicité du Pb sont multiples et touchent potentiellement toutes les cellules de l'organisme [INSERM 1999]. Cependant, les mécanismes modulés par le Pb seront différemment évoqués suivant le système étudié. **Pour le système reproductif mâle, il sera évoqué plus particulièrement les mécanismes directs suivants**.

Un **effet toxique direct du Pb** est montré sur le constat d'altération de l'ultrastructure du testicule lors d'exposition au Pb. Un **épaississement de la membrane basale des tubes séminifères et de l'épithélium séminifère**, ainsi qu'un nombre accru de **gouttelettes lipidiques et de lysosomes dans les cellules de Sertoli** pouvant refléter une **phagocytose accrue de cellules en dégénérescence,** ont été observés chez le singe après exposition de l'ordre 1500 µg de Pb acétate / kg poids corporel / jour [Singh 93 ; INSERM 1999]. Chez l'homme, des biopsies testiculaires réalisées sur 2 hommes sévèrement intoxiqués au Pb, montrèrent des **fibroses péri-tubulaires**, une oligospermie, des **vacuolizations** des cellules de Sertoli confirmant la possibilité d'altération directe de tubes séminifères testiculaires [Braunstein 1978].

Toutefois, il semblerait que, pour des intoxications modérées (plombémies entre 30 et 50 µg/dL) chez le rat, la souris ou le singe adulte, les effets sont non détectables sur la production spermatique en utilisant les techniques courantes (numération, motilité, forme) [Foster 1996 ; Johansson 1986 ; Nathan 1992 ; INSERM 1999].

Le Pb pourrait plus particulièrement affecter les spermatozoïdes dans l'épididyme [INSERM 1999 ; Marchlewicz 1993]. La concentration du Pb dans l'épididyme est nettement supérieure (étude chez la souris) à celle du testicule et des vésicules séminales ; il est également plus présent au niveau de l'hypothalamus et de la prostate [Johansson 1986]. Chez le rat, une diminution du nombre des spermatozoïdes sans modification de l'épithélium épididymaire a été observée lors d'exposition au Pb de l'ordre de 120 µg/dL [INSERM 1999; Marchlewicz 1993]. Les spermatozoïdes de la queue de l'épididyme ont présenté des modifications ultrastructurales touchant les mitochondries (diminution de l'activité enzymatique), les fibres denses et l'axonème [Piasecka 1996]. Pour des expositions plus faibles (35 µd/dL), ces anomalies n'ont pas été retrouvées [INSERM 1999 ; Sokol 1994]. Une atteinte mitochondriale pourrait entraîner une déficience du métabolisme énergétique et conduire à une perturbation des fonctions du spermatozoïde requérant de l'énergie, comme la motilité ou la réaction acrosomale qui précède la fécondation de l'ovocyte [INSERM 1999 ; Piasecka 1997].

Ainsi, pour des niveaux modérés d'exposition au Pb, l'étude de l'aptitude des spermatozoïdes à pénétrer les ovocytes et à les féconder in vitro a montré qu'elle était diminuée [INSERM 1999].

L'induction de peroxydation des lipides est un premier mécanisme d'action directe de toxicité sur les spermatozoïdes. Le Pb pourrait induire la production de radicaux libres avec **une peroxydation lipidique dans les glandes annexes des voies séminales,** dont le produit, le malondialdehyde, libéré dans le liquide séminal, induirait une altération du mouvement des spermatozoïdes [Kasperczyk 2008 ; INSERM 1999].

Egalement, les pourcentages de capacitation et de chimiluminescence étaient significativement augmentés dans les spermatozoïdes présents au niveau de l'épididyme caudal après exposition au Pb. Ainsi, l'exposition à ce métal produirait un déclenchement précoce du processus de capacitation chez les spermatozoïdes **via la voie de production de substances réactives oxygénées,** réduisant la capacité de pénétrance des spermatozoïdes jusqu'à l'ovocyte et donc de la fertilité [Hsu 1998 ; INSERM 1999].

De plus, une augmentation des espèces réactives de l'oxygène a été trouvée dans les spermatozoïdes épididymaires, corrélée négativement à leur pouvoir fécondant in vitro [INSERM 1999 ; Hsu 1997].

Le Pb pourrait aussi **interfèrer avec la maturation des spermatozoïdes** à différents niveaux. Il **altérerait la condensation de la chromatine du spermatozoïde**, en entrant en compétition avec le Zinc, qui participe à la compaction de l'ADN assurée par des protéines nucléaires (protamines) riches en Cystéine. Cette altération de l'intégrité de la chromatine serait associée à la diminution de la fécondance du sperme, et causerait des dommages à l'ADN des spermatozoïdes. Pour des expositions chroniques sur des périodes de 9 à 20 ans, conduisant à des plombémies < 40 µg/dL chez le singe, une altération de la chromatine des spermatozoïdes dépendante de la plombémie a été observée. [ATSDR 2007 ; Quintanilla 2000 ; Silbergeld 2003 ; Hernandez 2005 ; INSERM 1999].

Effets hormonaux

Chez les femelles

Le mécanisme d'action responsable de **l'inhibition de la synthèse d'oestradiol** a été étudié dans la progéniture femelle des rats traités avec 12 mg/mL d'acétate de Pb [Srivastava 2004]. Il a été observé une **réduction de l'expression des gènes de la protéine StAR dans les ovaires** de ces animaux et une réduction concomitante de la synthèse d'oestradiol. L'administration de gonadotrophine de sérum de jument enceinte (PMSG) a restauré l'expression normale des gènes de la protéine StAR et par conséquent, la production d'oestradiol. Ceci indique que le métal n'exerce pas un effet direct sur la réponse des ovaires aux gonadotrophines, mais **pourrait agir sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, altérant la libération de LH nécessaire à la fois pour la fabrication de la protéine StAR et la synthèse d'oestradiol** [Srivastava 2004].

L'expression de la protéine StAR a été également étudiée in vitro en utilisant une lignée de cellules de Leydig tumorales MA-10 de souris exposées à des concentrations d'acétate de Pb allant de 10^{-8} à 10^{-5} M [Huang 2002]. Les résultats **confirment et suggèrent** que les mécanismes inhibiteurs de Pb sont **dépendants de facteurs tels que le temps d'incubation et la concentration**.

Chez des rates exposées en période prénatale et postnatale au chlorure de Pb dans de l'eau de boisson à différentes concentrations (20 ou 200 ppm), les liaisons aux récepteurs aux estrogènes et leur affinité dans les tissus utérins ont été étudiées à différents moments après la naissance (pré-puberté, adulte). **Il a été constaté pour ces deux périodes des altérations dans le nombre et l'affinité des récepteurs oestrogéniques utérins** [Wiebe 1988]. De similaires altérations étaient rapportées pour les récepteurs ovariens à la **LH**.

Chez les mâles

Chez l'homme, les effets d'une exposition au Pb sur les secrétions d'hormones sexuelles, testostérone, LH, FSH, prolactine, sont variables. Une baisse des niveaux de testostérone plasmatique a été observée surtout **pour des plombémies chroniques élevées > 60 µg/dL**. Egalement, les concentrations plasmatiques ou sériques de LH ou FSH restent le plus souvent inchangées après exposition. Toutefois, plusieurs études rapportent des niveaux plus bas de LH après exposition et lors de tests de stimulation. Pour des plombémies < 40 µg/dL le système endocrinien semble peu ou pas affecté, hormis une augmentation transitoire de LH qui a été observée [INSERM 1999].

Chez l'animal, on retrouve un peu près le même profil de réponse, caractérisé par une variabilité des réponses hormonales à l'exposition au Pb. Il est retrouvé des baisses de la testostéronémie et des concentrations de LH.

Les mécanismes expliquant ces observations restent peu décrits dans la littérature. Cette diminution est probablement associée à une perturbation du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire expliquant les baisses de LH mais aussi par une action inhibitrice directe du Pb sur la stéroïdogénèse [INSERM 1999].

Action anti-androgène

L'action inhibitrice directe du Pb sur la stéroïdogenèse a été montrée in *vitro* et in *vivo* sur des animaux fortement exposés [INSERM 1999]. In *vitro,* pour des concentrations comprises entre 100 et 500 mM, l'acétate de Pb **inhibe de façon dose dépendante la synthèse de progestérone et de testostérone par les cellules de Leydig isolées de rats adultes.** Ex vivo, la production de testostérone par des cellules de Leydig isolées de testicules de rats fortement intoxiqués par le Pb (plombémie 17 000 µg/L), stimulées ou non par hCG, était également significativement réduite ($p < 0,01$) [Thoreux 1995].

Chez des animaux fortement intoxiqués, il a été montré que les effets négatifs du Pb sur la production de progestérone et de testostérone étaient dus principalement à la **diminution de l'expression de l'enzyme cytochrome P450c17**(CYP17) qui intervient dans la chaîne de fabrication de la testostérone à partir de la progestérone. D'autres enzymes de façon moins importante sont concernés : P450scc (CYPllA1) ; 3b-hydroxystéroïde déshydrogénase (3-bBHSD). [Thoreux 1995].

Les poids de la prostate et des vésicules séminales (sous la dépendance des androgènes) souvent réduits après intoxication au Pb, pourraient être expliqués par une diminution des niveaux de testostérone plasmatiques [INSERM 1999 ; Barrat 1989 ; Sokol 1991].

Une autre explication à ce constat serait le résultat d'un effet direct d'inhibition de la liaison des androgènes à leurs récepteurs par compétition ionique des récepteurs des androgènes [Donovan 1980].

Action sur l'axe hypothalamo-hypophysaire

Les perturbations des niveaux de LH plasmatiques ou hypophysaire pourraient traduire une action directe du Pb sur l'axe hypothalamo-hypophysaire [INSERM 1999].

Des concentrations de Pb sont retrouvées au niveau de l'hypothalamus [Johansson 1986].

Une étude menée chez des rats exposés au Pb (plombémie moyenne de 42, 55 et 100 µg/dL) a mesuré les quantités d'ARN messager de GnRH et de LH au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse [Klein 1994]. Jusqu'à 55 µg/dL de plombémie les ARN messagers de LH augmentent d'un facteur 2 à 3 puis se stabilisent pour les expositions plus hautes. Pour les ARNm de GnRH, elles continuaient d'augmenter pour les fortes doses. La concentration de LH hypophysaire était aussi augmentée dans les mêmes proportions. Les auteurs émettent l'hypothèse d'une interférence du Pb avec le relargage des hormones hypophysaires et donc du contrôle du feed-back hormonal.

g. Commentaires

La publication d'études sur la reproduction utilisant par exemple des dosages hormonaux remontent à plusieurs décennies [Braunstein 1978 ; Rodamilans 1988 ; Gustafson 1989] (**critère 7=0**). Il existe aussi, de nombreuses études sur le thème effet du Pb sur la reproduction tant chez l'animal que chez l'homme rapportant notamment des liens entre Pb et fertilité ou des atteintes des niveaux hormonaux (**critère 5=0**). Le milieu de travail a été souvent sollicité pour mener ces études (**critère 6=0**). SUMER 2003 rapporte que plus de 129 800 salariés ont été exposés au Pb en 2003 (**critère 9=6**). Chez l'homme, il semble au travers des revues consultées, qu'il y ait un consensus sur les effets toxiques du Pb sur la fertilité à partir d'un seuil d'exposition (environ 40 µg/dL) notamment sur la qualité spermatique et la fertilité. Toutefois, des études récentes rapportent des effets pour des expositions inférieures à 40 µg/dL. **Ainsi, les effets chroniques des faibles doses de Pb sur la fertilité chez l'homme, comme chez la femme, (< 40 µg/dL) mériteraient d'être davantage investigués (critère 4=6).** Le Pb (n° cas : 7439-92-1) est classé par l'EU (voir base ESIS) comme étant dangereux pour la fertilité (R62, « risque possible d'altération de la fertilité ») et pour l'évolution d'une grossesse (R61, « risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant ») [EU 2012] (**critère 8=0**).

Cependant, dans la problématique PE, il semblerait que chez l'homme les mécanismes expliquant les effets du Pb sur la fertilité passent plutôt par des actions directes (production de radicaux libres, induction de la peroxydation des lipides, compétition avec le zinc, altération de la chromatine …), sur le testicule que par des conséquences indirectes de PEs. En tout cas, il n'y a **pas de résultats solides d'études expérimentales (in vivo, in vitro) ou épidémiologiques qui viennent argumenter cette piste d'explication** chez l'homme (**critère 1=3 et critère 2=6**). S'il est rapporté un ensemble d'études notamment chez l'animal et chez l'homme rapportant des effets hormonaux après exposition au Pb, il n'y a quasiment pas d'études notamment in vitro analysant les mécanismes moléculaires en causes en tant que PE (**critère 1=3**). Comparer par exemple au cadmium, ce manque apparait nettement.

Ainsi, pour l'instant la piste du mécanisme PE n'est pas solidement étoffée pour le Pb et reste une hypothèse à valider (**critère 3=0**). Cela ne se présente donc pas comme une piste d'étude épidémiologique si l'on souhaite faire mener une étude chez l'Homme sur des hypothèses biologiques clairement argumentées. **Par contre, la piste d'une étude sur les effets reprotoxique des faibles doses reste intéressante à développer**.

Tableau 29. Score de priorisation du Plomb

Critère	Définition	Modalités *(cotation)*			Plomb
1.	Existe-t-il des études in vitro argumentant un effet de type PE ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**3**
2.	Existe-t-il des études in vivo argumentant un effet de type PE ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
3.	Globalement, mécanismes d'action suffisamment bien compris et univoques ; différentiation claire d'une toxicité directe ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**0**
4.	Problématique d'exposition professionnelle?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
5.	Existe-t-il déjà des études chez l'Homme ?	Non ou ti *(4)*	Insuffisant *(2)*	Oui *(0)*	**0**
6.	Existe-t-il déjà des études épidémiologiques en milieu professionnel ?	Non ou ti *(4)*	Insuffisant *(2)*	Oui *(0)*	**0**
7.	Substance ou classe de substances émergente ou relativement récente ?	Non *(0)*	Partiellement *(2)*	Oui *(4)*	**0**
8.	Existence d'un classement CE en tant que reprotoxique ou troubles de la fertilité ?	Non *(4)*		Oui *(0)*	**0**
9.	Effectif de salariés exposés ?	Important *(6)*	Moyen *(3)*	*Faible** *(0)*	**6**
Score Total					**21**

*sans objet ; ti : très insuffisant (1 à 2 études)

5.12 Solvants organiques

a. Généralités

Un solvant est défini comme un produit ou un mélange de produits capables de dissoudre un autre produit [Catalina 2002 ; Gérin 2002]. Les solvants sont liquides à température ambiante et non solubles dans l'eau en général sauf pour des exceptions comme les éthers de glycols. Ils se caractérisent par leur volatilité et leur inflammabilité. Les solvants organiques sont des hydrocarbures formés d'une chaîne carbonée, linéaire ou cyclique [Catalina 2002]. Il existe plusieurs milliers de solvants industriels mais quelques dizaines seulement sont d'usage courant en milieu professionnel [Catalina 2002]. Les principales familles de solvants sont [Gérin 2002] :

- les **Hydrocarbures** (**solvants pétroliers** et apparentés), ne contiennent que du carbone et de l'hydrogène :
  - **Hydrocarbures aromatiques** (un ou plusieurs cycles de benzène) : benzène, toluène, xylène, éthylbenzène, mésitylène, cumène, styrène…
  - **Hydrocarbures Aliphatiques** (linéaires ou cycliques) ou **Solvants pétroliers**: n-hexane, heptane, cyclohexane, White spirit, naphta désaromatisé.
  - **Mélanges complexes** : carburants (essences, gazole, kérosène), White-spirits, essences spéciales (A,C,E,F,G) et des solvants naphta.
- **Alcools** : méthanol, éthanol, isopropanol.
- **Glycols** : éthylène glycol, propylène glycol ….
- **Dérivés halogénés** (chlore, fluor, brome, iode) : chlorure de méthylène, trichloréthylène, perchloroéthylène, chloroforme, chlorobenzène…
- **Cétones :** acétone, méthyléthylcétone, butanone, méthylisobutylcétone.
- **Ethers ; Esters ; Aldéhydes**

Exposition

Leurs propriétés physico-chimiques font que les solvants sont présents dans de nombreux produits utilisés en milieu professionnel mais aussi domestiques : colles ; vernis ; peintures ; encres ; produits d'entretien ; cosmétiques … Si bien qu'on les retrouve, sans pouvoir être exhaustifs dans de

multiples secteurs industriels (peinture, plastique, industrie de l'électronique et des semi-conducteurs, nettoyage à sec, industrie textile et du cuir) mais aussi dans le secteur des laboratoires (pharmaceutiques, chimiques, biologiques ou d'analyses médicales) et dans le secteur des services (secteur des soins, femmes de ménage, coiffeuses et esthéticiennes).

Une estimation de la consommation globale de solvants en France en 2004 était de 548 000 tonnes [Triollet 2004]. En premier, les solvants oxygénés (51,6 % des 548 000 tonnes) puis les alcools suivis par les esters, les cétones, les éthers de glycol et les éthers. Les solvants pétroliers représentaient 41,2 % de la consommation estimée alors que les solvants chlorés représentaient 5,3 %.

Les solvants sont une exposition fréquente en milieu de travail. L'étude SUMER 2003 rapporte que 14,7 % des salariés étaient exposés à au moins un solvant pendant leur activité professionnelle [SUMER 2003].

Métabolisme

La voie respiratoire du fait de la volatilité des solvants se présente comme la voie principale d'**absorption**. Elle augmente avec la température d'utilisation, à l'effort physique et en cas d'utilisation en aérosol [Catalina 2002]. La pénétration cutanée est aussi une voie possible pour bon nombre de solvants. Après absorption, il existe un **passage sanguin et une distribution** dans tout l'organisme. Les molécules liposolubles seront fixées sur des transporteurs. La distribution se fait dans les compartiments liquidiens de l'organisme pour les molécules hydrosolubles et dans les organes riches en graisse (système nerveux central et périphérique, moelle osseuse) pour les molécules liposolubles. Il peut exister un passage transplacentaire. La **demi-vie** biologique des solvants est variable (quelques heures à quelques jours). La **rétention des solvants** est supérieure chez les personnes obèses en raison du stockage dans le tissu adipeux avec un relargage secondaire possible.

Il existe un métabolisme principalement au niveau du foie (enzyme de phase 1 et phase 2). De nombreux solvants subissent une activation avec l'apparition de métabolites parfois toxiques. Certains solvants sont inducteurs enzymatiques avec une potentialisation possible de la toxicité d'une exposition à plusieurs solvants. En fonction des solvants, trois voies d'élimination existent (respiratoire, rénale, digestive).

b. Paramètres hormonaux (reproduction)

Un certain nombre d'études rapportent des associations entre exposition aux solvants et modifications de paramètres hormonaux.

Pour des femmes exposées à un mélange de **benzène, toluène et xylène** à des concentrations moyennes en benzène de 8,8 ppm, il est rapporté des modifications de **FSH** et de métabolites oestrogéniques. Il est suggéré une action sur l'axe hypothalamo-hypophysaire mais l'effectif de l'étude était faible [Chen 2001 ; FT INRS n° 49]. Une baisse de LH préovulatoire est notée chez les femmes les plus exposées à des solvants (**toluène et xylènes**) [Reutman 2002]. Dans le cadre d'études en milieu professionnel associé à des expositions au toluène, des **baisses** des niveaux d'hormones plasmatiques **(FSH, LH, testostérone**) ont été rapportées [Svensson 1992a ; Svensson 1992b]. Pour une autre étude, la **FSH était augmentée** significativement lors d'une exposition à une combinaison de solvants et de solvants chlorés **sans modification des niveaux de LH et de testostérone** [Luderer 2006]. Reutman et al, 2002 rapporte une relation entre une exposition élevée au solvant aliphatique et des niveaux plus bas de LH préovulatoire [Reutman 2002].

Il peut être rappelé que les augmentations de gonadotrophines peuvent être la conséquence de lésions primaires des cellules testiculaires (feedback-négatif du rétro-contrôle).

Il est évoqué pour le **styrène** une étude en milieu professionnel montrant des augmentations du taux sérique de prolactine (sans dépassement de la normalité), chez les salariés exposés par comparaison à des non exposés [Arfini 1987].

Sept volontaires hommes ont été exposés au **White-spirit** quelques heures par jour pendant 5 jours. Il a été observé une **baisse du taux sérique de la FSH** 24 à 96 heures après le début de l'exposition [Pedersen 1984].

Plusieurs études rapportent des perturbations hormonales après exposition à l'**éthanol** notamment lors d'ingestion [Chopra 1973 ; Galvào-Teles 1973; Kent 1973; Van thiel 1978 ; Pajarinen 1994; Pajarien 1996 ; Villalta 1997]. Ainsi, l'**éthanol** ingéré provoque une altération de la fertilité

masculine, associée à des diminutions des taux de testostérone, augmentation des œstrogènes, FSH et LH [FT INRS n° 48 2012].

Dans une étude chez 65 salariés exposés au **2-méthoxyéthanol (éther de glycol),** il n'a pas été mis en évidence de perturbation des dosages d'hormones liés à la reproduction (FSH, LH, testostérone) [FT INRS N°103 ; Veulemans 1993].

Il est rapporté, après exposition au **disulfure de carbone** chez l'homme, une diminution de la libido, des troubles de la spermatogénèse et une augmentation des taux de FSH et de LH [FT INRS N°12].

Une étude examinant les effets du **trichloroéthylène** sur 85 salariés a montré une décroissance des niveaux de FSH, testostérone et SHBG et ce, en lien avec le nombre d'années d'exposition (relation dose-réponse) [Chia 1997].

c. Paramètres spermatiques / fertilité

La spermatotoxicité de **certains éthers de glycol** (EGME, EGMEA, EGEE, EGEEA, 1PG2ME…) est bien mise en évidence (voir tableau ci-après) [Figa-Talamanca 2001 ; INSERM 1999b ; Veulemenans 1993 ; Cicollela 2006]. Il a été observé une diminution de la concentration en spermatozoïde, oligospermie et azoospermie en concordance avec les données animales [Cicolella 2006]. **Ainsi, certains éthers de glycol se présentent comme les solvants agressifs pour la fertilité masculine** (voir chapitre mécanisme pour une discussion sur les mécanismes). Il sera nécessaire de s'assurer dans une étude sur la fertilité de leur absence en milieu de travail.

Une association entre exposition à certains solvants et qualité spermatique est aussi signalée [Cherry 2001]. Ainsi, Tielemans et al, a montré une altération de la qualité spermatique chez des salariés exposés à des solvants aromatiques à type de **benzène, toluène et styrène** [Tielemans 1999b]. Egalement, d'autres études rapportent des troubles spermatiques pour des expositions combinées aux **éthylbenzène**, **toluène, benzène** et **xylène** [De Celis 2000 ; Kawas 1999 ; Xiao 2001]. Toutefois, la responsabilité propre d'un solvant en particulier, du fait des co-expositions, ne peut être avancée. Egalement, un effet « mixture » de solvant ne peut être exclu [Conso 2005]. Le **styrène** seul est aussi évoqué comme altérant certains paramètres spermatiques dans deux autres études épidémiologiques [Kumar 2004 ; Kolstad 1999]. Mais des études expérimentales et des revues ne confirment pas ces données [Brown 2000]. Pour ces solvants, il semble que leur responsabilité directe dans la survenue des troubles spermatiques Ne soit pas établie.

Concernant les alcools, il faut rapporter que l'ingestion d'éthanol affecte la fertilité masculine (atrophie testiculaire, réduction de la libido, diminution de la testostérone) (Fiche toxicologique n° 48, INRS 2011]. Il peut être rappelé qu'une exposition par inhalation à 3 fois la VME, correspond à un verre de vin par jour [Demeter 2012]. Le recueil de la consommation d'alcool dans une étude sur la fertilité est donc nécessaire.

Une étude réalisée sur 12 salariés employés dans une entreprise de cuir synthétique, exposés à la **diméthylformamide,** rapporte une réduction de la mobilité spermatique chez ces salariés comparée à des témoins. Cette diminution était proportionnelle aux taux de N-methylformamide urinaire mais pas aux concentrations de diméthylformamide dans l'air [Chang 2004]. Il est rapporté, après exposition au **disulfure de carbone** chez l'homme, une diminution de la libido, des troubles de la spermatogénèse et une augmentation des taux de FSH et de LH [FT INRS N°12 ; Cherry 2001]. Le disulfure de carbone est classé R62 (« Risque possible d'altération de la fertilité ») par l'union européenne [EU 2012].

Parmi les solvants non encore cités dans ce chapitre, l'union européenne a classé plusieurs solvants comme substance pouvant d'altérer la fertilité (phrase R60 ou R61 ou H361.) : **méthylbutylcétone ; n-Bromopropane** [Kim 1996] **; n-hexane** [Cherry 2001] **; nitrobenzène** (voir tableau ci-après).

A cause de la difficulté de mener des études basées sur l'analyse des paramètres spermatiques en milieu de travail, il y a au final peu d'études sur les effets de solvants sur la fertilité et les preuves sont limitées [Cherry 2001]. Mais l'attention est attirée par certains auteurs sur la potentialité négative des solvants sur la fertilité [Cherry 2001 ; Kurinczuk 2001 ; Figà-Talamanca 2001]. Plusieurs études ont également montré chez les hommes infertiles une sur-représentation des salariés exposés aux solvants par rapports aux contrôles fertiles ou aux hommes infertiles présentant des paramètres spermatiques normaux [Jensen 2006 ; de Fleurian 2009]. La recherche d'une exposition aux solvants dans le milieu de travail dans une étude épidémiologique sur la fertilité sera nécessaire.

d. Fonction ovarienne /fertilité

Chez la femme, l'exposition aux éthers de glycol a été associée à une baisse de la fertilité et des fausses couches [Gérin 2002]. Egalement, chez les femmes consommatrices en excès d'alcool, on note une diminution de l'incidence de conception par cycle pour des consommations d'alcool même faibles (5 verres par semaine) [Fiche toxicologique n°48 INRS 2011].

Concernant le benzène, chez la femme, des troubles menstruels sont rapportés et liés à la durée d'exposition [Huang 1991]. Mais un lien avec des effets hématologiques du benzène ne peut être exclu [FT n° 49 INRS 2011]. Cela est évoqué po ur le xylène dans une étude par des expositions à moins de 100 ppm [FT n°49 INRS 2011].

Il est présenté dans le tableau ci-après, une synthèse des effets sur la fertilité féminine (données chez l'animal et chez l'homme) pour les principaux solvants pouvant être présents en milieu de travail.

Tableau 30. Informations sur la dangerosité des solvants utilisés en milieu de travail (liste non exhaustive)

Solvants	Fertilité malformation			Cancer		Biométrologie
	Etiquetage EU*	Fiche toxico INRS$	Demeter$ INRS	Etiquetage EU**	Fiche toxico INRS$	
Cétones						
Acétone *(67-64-1)*	-	-	*Fma ? , Ffh ?*	-	-	Acétone urinaire (fin de poste)
Méthyléthylcétone, MEK *(78-93-3)*	-	-	*Mh ?*	-	-	Butanone urinaire (fin de poste)
Méthylisobutylcétone,MIBK *(108-10-1)*	-	*Ma ?*	nc	-	-	MIBK urinaire fin de poste
Cyclohexanone *(108-94-1)*	-	-	-	-	-	
Méthylbutylcétone,MBK *(591-78-6)*	R62	Fa, Da	Fma, Ffa ?, Da?	-	-	2,5 hexanedione urinaire (fin poste,fin semaine)
Alcool						
Méthanol *(67-56-1)*	-	Ma ?	Ma ?	-	-	Méthanol urinaire
Ethanol *(64-17-5)*	-	Ma,Da,Mh, Fh, Ff	Fh, Fa, Ma, Mh, Da, Dh	-	+h	
n-propanol *(71-23-8)*	-	Fam ? Da ? Ma?	Fma ? Da ? Ma ?	-	+a	
Isopropanol *(67-63-0)*	-	-	-	-	-	
n-butanol *(71-36-3)*	-	-	- ?	-	-	
Isobutanol *(78-83-71)*	nc	-	nc	nc	-	
Alcool isoamylique *(123-51-3)*	nc	-	nc	nc	-	
Alcool furfurylique *(98-00-0)*	nc	-	nc	nc	+a ?	
Hydrocarbure aromatique						
Benzène *(71-43-2)*	-	Fam? Fmh? fh?	nc	R45	+a, +h	t,t-MA, S-PMA
Toluène *(108-88-3)*	R63	Da	Fam, Da, Dh	-	-	Toluène ur, o-crésol ur
Les xylènes *(95-47-6 ; 108-38-3 ; 106-42-3 ; 1330-20-7)*	-	Mh ? Da ?	Faf ? Da	-	-	Acide méthylhippuriniques ur
Styrène (*100-42-5)*	-	Da ?	Da	-	+a ?	Dosage combiné AM ur et PG ur
Ethylbenzène *(100-41-4)*	-	Da ?	Da ?	-	+a	Dosage combiné AM ur et PG ur
Cumène (*98-82-8)*	-	nc	nc	-	nc	
Mésitylène *(108-67-8)*	-	Da ?	nc	-	-	
Ether de glycol						
EGME *(109-86-4)*	R60, R61	Fma, Ffh,Ma, Mf, Dh,Da	Fam, Faf ? Fmh, Ffh ?,Mh,Ma, Da	-	-	Acide 2-méthoxyacétique ur
EGMEA *(110-49-6)*	R60, R61	Fam,Faf, Ffh ?,Fmh ?	Fam, Faf ?, Fmh ?, Mh ? Ma, Da	-	-	Acide 2-méthoxyacétique ur
EGEE *(110-80-5)*	R60, R61	Fam, Fmh ? Ffh ?, Ma, Da	Fam, Faf ?, Fmh ? Ffh ?, Ma, Da	-	-	Acide 2-éthoxyacétique ur
EGEEA *(111-15-9)*	R60, R61	Fam, Faf, Fmh ?, Ffh ? Ma, Da	Fam, Faf ? Fmh ?, Ma, Da	-	-	Acide 2-éthoxyacétique ur
EGBE *(111-76-2)*	-	Fma, Da	Faf ? Da	-	-	
EGBEA *(112-07-2)*	-	Fma, Da	Faf ? Da	-	-	
DEGME *(111-77-3)*	R63	Mfh?	Fam, Faf, Fmh, Ma, Mh, Da	-	-	
DEGBE *(112-34-5)*	-	-	-	-	-	
2PG1ME *(107-98-2)*	-	Fam, Faf, Da	Fam, Faf ? Ma	-	-	PGME ur
2PG1MEA *(108-65-6)*	-	Fam, Faf, Da	-	-	-	PGME ur

Solvants	Fertilité malformation			Cancer		Biométrologie
	Etiquetage EU*	Fiche toxico INRS$	Demeter$ INRS	Etiquetage EU**	Fiche toxico INRS$	
DPGME *(34590-94-8)*	-	nc	-	-	nc	
1PG2ME *(1589-47-5)*	R61	nc	Fam ? Faf ? Ma,Da	-	nc	
Hydrocarbures halogénés						
Trichloroéthylène *(79-01-6)*	-	Fam, Mh ?	nc	R45	+a,h ?	TCAu ; TCEu
Tétrachloroéthylène *(127-18-4)*	-	Dh ?, Da	Ffa ?, Da ?	R40	+a,+h ?	
Dichlorométhane *(75-09-2)*	-	Fmh ? Ffh ? Da	Fmh ?,Da ?	R40	+a,+h ?	
Chlorométhane *(74-87-3)*	-	Ma ? Fam ?	nc	R40	-	
Chlorobenzène *(108-90-7)*	-	Mh ?	-	-	+a ?	4-Chlorophénol T , 4-chloroatéchol T ur
Trichlorométhane *(67-66-3)*	-	Da	-	R40	+a,	
n-Bromopropane *(106-94-5)*	R60, R63	Fam,Faf,Da	-	-	+a ?	
Solvants pétroliers						
n-hexane *(110-54-3)*	R62	Fam, Da	nc	-	-	2,5-hexanedione libre ou total ur
n-heptane *(142-82-5)*	-	-	-	-	-	
Cyclohexane *(110-82-7)*	-	-	-	-	-	
White-spirit *(8052-41-3 ; 64742-48-9 ; 64742-82-1; 64742-88-7)*	-	-	Fam	R45	+h ?	
Essences spéciales *(A,B,C,E,F,G,H) (64742-73-0 ; 64742-49-0)*	-	-	-	R45	-	
Kérosène désaromatisé *(64742-47-8 ;64742-81-0)*	nc	-		nc	+a ?, +h ?	
Solvants Esters						
Acétate de méthyle *(79-20-9)*	nc	Ma ?	Ma ?	nc	-	
Acétate d'éthyle *(141-78-6)*	nc	-	Fam ?	nc	-	Acétate d'éthyl e sanguin
Acétate de n-propyle *(109-60-4)*	nc	-	-	nc	-	
Acétate d'isopropyle *(108-21-4)*	nc	-	-	nc	-	
Acétate de n-butyle *(123-86-4)*	nc	Da ?	Ma ? Da ?	nc	-	
Acétate d'isobutyle *(110-19-0)*	nc	-	-	nc	-	
Lactate d'éthyle *(97-64-3)*	nc	-	-	nc	-	
Adipate de diméthyle *(627-93-0)*	nc	-	Ma ?	nc		
Glutarate de diméthyle *(1119-40-0)*	nc	-	-	nc	-	
Succinate de diméthyle *(106-65-0)*	nc	-	-	nc	-	
Solvants particuliers						
Nitrobenzène *(98-95-3)*	R62	Fam,Ma ?	nc	R40	+a,+h ?	p-nitrophénol ur
Diméthylformamide *(68-12-2)*	R61	Da, Ma, Faf	Fam, Faf, Ma,Da	-	+h ?	N-méthylformamide ur
Disulfure de carbone *(75-15-0)*	R62, R63	Fam, Da	Fam, Fhm, Fhf, Dh, Ma ?, Da	-	+a?, +h?	Thiazolidine-4-carboxylique ur
Nitrométhane *(75-52-5)*	-	-	nc	-	-	
2-Nitropropane *(79-46-9)*	-	Da	nc	R45	-	
Triéthylamine *(121-44-8)*	-	Ma ?	nc	-	-	
Acétonitrile *(75-05-8)*	-	Faf, Ma ?	Ma ?	-	-	
Pyridine *(110-86-1)*	-	-	nc	-	+a ?	
N-Méthyl-2-pyrrolidinone *(872-50-4)*	R61	Fam, Faf, Da, Ma, Dh ?	Fam, Ma, Da	-	-	5-hydro-N-méthylpyrrolidone
Méthylsulfoxyde, DMSO *(67-68-5)*	-	-	-	-	-	
Essence de térébentine *(8006-64-2)*	-	Da,	nc	-	+a ?	
Dipentène *(138-86-3)*	-	nc	nc	-	-	
d-Limonène *(5989-27-5)*	-	-	-	-	-	
***l*-Limonène** *(5989-54-8)*	-	Ma, Da	-	-	-	

- : document consulté, rien à signaler **nc** : documentation non consultée **+** : documentation consultée, problème à signaler
*Source http://esis.jrc.ec.europa.eu / consulté entre 24 octobre et le 31 octobre 2012
Ciblé reproduction : R60 (peut altérer la fertilité), R61 (risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant) ou (H360) ; R62 (risque possible d'altération de la fertilité), R63 (risque possible d'effets néfastes pour l'enfant ou (H361) ;
Ciblé cancer : R45 ; R46 ; R49 ; R40
$ Source http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/recherche-fichetox-criteres.html
M : Malformation ; **D** : trouble développement ; **F**: fertilité ; **h**: humain ; **m** : mâle ; **f** : femme ; **a** : animal ; **nc** : non classé ; **ur :** urinaire
AM : TCAu : Acide trichloroacétique ; **TCEu** : trichloroéthanol urinaire ; **S-PMA** : acide S-phénylmercapturique ur ; **t,t-MA** : acide trans,trans-muconique urinaire

e. Troubles du développement / malformation

Certains solvants sont repérés pour leurs effets embryotoxiques et/ou foetoxiques chez la descendance de femmes exposées professionnellement aux solvants et plus particulièrement les éthers de glycol [Cordier 1997 ; Khattak 1999]. La consommation d'alcool provoque des anomalies congénitales multiples (retard de croissance, perturbation du système nerveux central, malformation) et une augmentation des avortements [Fiche toxico n°48 INRS 2011]. Récemment, Garlantézec et al, 2011 a fait le point sur la question « malformation et exposition aux solvants organiques » [Garlantézec 2011]. Concernant les études animales, on peut résumer les informations présentées dans ce tableau ci-après :

Tableau 31. Bilan des études expérimentales chez l'animal : « Malformation et exposition aux solvants organiques »
(Source Garlantézec et al, 2011)

Catégories de solvants	Association relevée entre solvant et malformations
Alcools	-Ethanol : +++ (toutes voies d'absorption ; plusieurs espèces) -n-butanol, isopropanol, n-propanol. Méthanol : + (seulement inhalation et chez le rat)
Esters	-Acétate de n-butyl : + Autres esters
Cétones	-Héxanone ; butanone+ (à forte dose) Autres cétones pas de preuves
Ethers de glycol	-EGME, EGEE +++ (foetotoxique et tératogène) -EGBE +++ (foetotoxique) -EGDEE, EGDME, DEGME, DEGDME, DEGDEE, EGnPE, TEGME et 1PG2ME + (foetotoxique et tératogène) -TEGM + (foetotoxique)
Ethers	-oxyde de diéthylène + (à forte dose ; résorption foetale) -1-4 dioxane + (embryotoxique) -oxyde de tert-butyle et de méthyle + (embryotoxique et tératogène)
Aldéhydes	-glutaraldéhyde + (forte dose) -acétaldéhyde + Acroléine (+)
Solvants pétroliers	-toluène + (↓ poids naissance ; retard d'ossification ; sans malformation) -xylène + (voie orale ; pas inhalation) -benzène + -mésythylène + -Hexane + (retards de croissance) -Styrène (↓ croissance intra-utérine sans malformation)
Solvants chlorés	-chlorure de méthylène + (forte dose) -chloroforme (↑ résorption fœtale et retard croissance intra-utérin, sans malformation) -trichloroéthylène + (résultats divergents ; forte exposition) -perchloroéthylène : + (preuve faible) -1-bromopropane et 2-bromopropane + -halotane +

+++ : association évoquée comme probante . + : association
Source : *Garlantézec et al, 2011. Exposition professionnelle maternelle aux solvants organiques et malformations congénitales. 2011. Thèse de Doctorat.*

Chez l'homme, de nombreuses études par secteur d'activité ont été menées (voir tableau ci-après).

Tableau 32. Bilan des études en milieu professionnel chez l'homme : « Malformation et exposition aux solvants organiques »
(Source : Garlantézec et al, 2011. Exposition professionnelle maternelle aux solvants organiques et malformations congénitales. 2011. Thèse de Doctorat.)

Secteur industriel	**Solvants possibles**	**Association significative entre solvant et malformation**		
		Oui	**Non**	**Remarque**
Plastique	Styrène, chlorure de méthylène		*X(1)*	
Peinture, Imprimerie	Toluène, xylène, éthylbenzène, n-décane, hexane, éthers de glycol		*X(1)*	
Electronique, Semi-conducteur	*Ether de glycol +++* *Xylène, acétate de n-butyle, acétone, alcool iso-propylique, méthanol*		*X(2)*	
Nettoyage à sec et pressing	*Perchloroéthylène*	*X(3)*	*X(1)*	
Textile et cuir	-	*X(3)*		*Hypospadias signalé*
Laboratoire	-	*X(1)*	*X(4)*	
Secteurs des activités de soins	-	*X(3)*	*X(7)*	
Femmes de ménages	-	*X(3)*	*X(3)*	
Coiffeuses ou esthéticiennes		*X(3)*	*X(7)*	*Hypospadias signalé*

NS : non significative (1) : le chiffre entre parenthèses correspond au nombre d'études rapportant une liaison

La mise en évidence de malformations uro-génitales plus spécifiques pouvant évoquer un mécanisme de perturbation endocrinienne est rapportée dans des études de cas (niveau de preuves faibles) pour l'exposition à du 2-méthoxyéthanol et à du 2-éthoxyéthanol, acétate de 2-méthoxyéthyle, [FT INRS n°103 ; Demeter 2012].

Au total, il peut être retenu que la question d'effets sur l'évolution d'une grossesse avec la survenue de malformations est évoquée pour un certain nombre de solvants [Garlantezec 2011]. Les résultats de ces études ne sont pas le plus souvent concluants [Garlantézec 2012]. Les co-expositions sont rarement prises en compte et il existe un recueil rétrospectif fréquent des données analysées. Ils seraient donc impliqués avec des preuves limitées pour certains d'entre eux dans la survenue de fausse couche, de retard de croissance (toluène, xylène, [DEMETER 2012]). **En pratique, en milieu de travail, l'exposition à de fortes concentrations aux solvants organiques est considérée comme pouvant être associée à un risque augmenté d'avortements ou de petits poids de naissance et demande des mesures de prévention en termes d'exposition** [Conso 2005 ; DEMETER 2012].

f. Cancers hormono-dépendants

Un certain nombre de solvants peuvent être à l'origine de cancers comme, par exemple, le benzène (leucémie, syndrome myéloprolifératif). Toutefois, concernant la problématique des perturbateurs endocriniens et solvant, le traitement de la question implique d'être attentif au repérage de survenue de cancers hormono-dépendants.

Cancer testiculaire et solvant

Mester et al, 2010 fait le point dans une revue sur les facteurs professionnels qui pourraient être en cause dans la survenue de cancer du testicule et solvant [Mester 2010]. L'hypothèse de la survenue de cancer du testicule est basée pour un certain nombre d'études sur les résultats examinant les titres d'emploi. Cependant, les caractérisations des expositions au solvant de ces études n'étaient pas bien évaluées rendant difficile le lien de causalité entre solvant et cancer

testiculaire. A priori, le seul solvant qui ait été examiné de près est le **diméthylformamide. Mais un ensemble d'études épidémiologiques n'ont pas confirmé cette piste.** Par ailleurs, aucune explication biologique n'était proposée pour expliquer un éventuel lien. Egalement, dans une autre revue Meeks JJ et al, 2012 cite le diméthylformamide sans retenir de lien causal [Meeks 2012]. Dans une mini-revue, Garner et al, 2005 cite également le diméthylformamide en précisant qu'en 1999 l'IARC concluait à des preuves inadéquates impliquant ce solvant dans la survenue de cancer testiculaire [Garner 2005]. Par ailleurs, dans ses différentes revues, l'hypothèse de l'implication d'autres solvants n'est pas mentionnée [Garner 2005 ; Mester 2010 ; Meeks 2012]. Par conséquent, au regard de ces informations, actuellement la piste du cancer du testicule semble peu étayée.

Cancer du sein et solvant

L'attention sur un lien possible entre cancer du sein chez les femmes et exposition aux solvants (usage en milieu industriel) a été attirée par les résultats d'une étude danoise à partir d'un registre national de cancer [Hansen 1999]. Il est mentionné une augmentation de risque dés 10 ans d'exposition. Toutefois, la non prise en compte de certains facteurs de confusion (alcool, travail de nuit…) et le manque d'information quantifiée sur les expositions atténue la portée des résultats de cette étude. Mais cela reste une étude souvent citée.

Villeneuve et al, 2011 fait le point dans un travail de thèse sur les effets de l'exposition aux solvants et cancer du sein [Villeneuve 2011]. Dans leur revue sur la question, il est rapporté que plusieurs études épidémiologiques réalisées chez l'homme et la femme ont examiné l'association entre solvant et cancer du sein et que celles-ci n'ont pas permis d'établir de lien solide [Villeneuve 2011]. Par ailleurs, cet auteur a étudié le rôle de la profession et des expositions professionnelles à certains solvants (pétroliers et chlorés) dans des cancers du sein dans deux études chez la femme et chez l'homme. **Chez les femmes**, **il est mis en évidence des risques élevés mais non significatifs dans plusieurs professions.** Egalement, aucune association avec des expositions aux solvants n'était observée pour les faibles niveaux d'exposition. **Chez les hommes**, les résultats suggèrent un risque de cancer **augmenté chez les mécaniciens de véhicules à moteur avec une suspicion sur les solvants pétroliers organiques** [Villeneuve 2010].

Weiderpass E, et al 2011 fait le point dans une revue sur les facteurs de risque professionnel et cancer du sein [Weiderpass 2011]. Les expositions aux solvants ne sont citées qu'à travers les résultats de l'étude de Hansen 1999 (voir ci-dessus).

Gray et al, 2009 dans une revue sur ce sujet, évoque des liens entre **benzène** et cancer du sein à travers les résultats de plusieurs études épidémiologiques [Gray 2009b]. L'auteur signale que les études animales en laboratoire rapportent la survenue de tumeurs mammaires chez des souris exposées au benzène [Gray 2009b]. Cette capacité à développer chez l'animal des tumeurs mammaires est aussi évoquée pour **d'autres solvants chlorés** (toluène, chlorure de méthylène, trichloroéthylène) [Gray 2009b ; INSERM 2008]. **Plusieurs études épidémiologiques réalisées au Danemark, aux USA, en Finlande, en Suède, en Italie, sont rapportées évoquant un lien entre exposition à des solvants organiques et survenue de cancer du sein** [Gray 2009b].

Brody et al, 2007 fait le point sur les études épidémiologiques sur l'exposition aux solvants en milieu professionnel [Brody 2007]. Il rapporte un ensemble d'études signalant un lien entre cancer du sein et solvant. Toutefois, il existe pour beaucoup des études évaluées, des faiblesses méthodologiques importantes (temps de latence court, femmes jeunes, utilisation d'indicateur de mortalité…). Ainsi, pour Brody et al, 2009, **la littérature sur ce sujet reste malheureusement inadéquate pour évaluer l'association entre solvant organique et cancer du sein** [Brody 2007].

Des auteurs émettent l'hypothèse qu'une exposition aux solvants organiques pourrait être associée au cancer du sein du fait de leurs propriétés lipophiles et de la réactivité de leurs métabolites [Labrèche 1997 cité par Villeneuve 2011 et Brody 2007]. Par ailleurs, les solvants ont la capacité de migrer dans les tissus adipeux, pour y être bio-transformés, puis excrétés dans les canaux galactophores où ils sont en contact avec le parenchyme mammaire [Villeneuve 2011 ; Brody 2007]. Il est d'ailleurs rappelé par cet auteur qu'il existe un travail explicatif « considérable » à mener de mise à plat des liens et des facteurs d'interaction supposés dans la survenue de cancer du sein [Gray 2009b].

Au total, un lien est évoqué entre cancer du sein et solvant sur la base d'études épidémiologiques de faibles niveaux de preuve, d'études animales et d'une plausibilité biologique, sans lien de causalité prouvé. L'exposition aux solvants fréquente en milieu de travail touche une large frange de la population féminine [INSERM 2008]. Sur ces bases, la mise en place d'études en milieu professionnel se présente intéressante car les salariés sont le plus fortement exposés aux solvants qu'en population générale. **Cependant, l'implication de solvants en tant que PE dans la survenue des cancers n'est pratiquement pas évoquée par les auteurs**.

Cancer de la prostate et solvant

L'examen de plusieurs revues sur cancer de la prostate et facteurs de risques environnementaux [Prins 2008 ; Botswick 2004 ; INSERM 2008 ; Multigner 2008 ; Hess-Wilson 2006] n'évoque pas la responsabilité de solvant dans leur survenue.

g. Mécanismes d'action (reproduction)

Un certain nombre de solvants peuvent être à l'origine de problèmes de fertilité. Verma et al 2009 fait le point sur les mécanismes potentiels en cause dans ces effets [Verma 2009].

Concernant la toxicité testiculaire, pour bon nombre d'entre-eux, les hypothèses d'action évoquées sont plutôt des actions toxiques directes testiculaires. Xiai et al 2001 met en évidence la présence de solvants testés dans le sang et le sperme de salariés exposés, suggérant que ces solvants passent la barrière hémato-testiculaire [Xiaio 2001]. Il est précisé qu'à l'intérieur des testicules, les cytochromes P_{450}, jouent un rôle important dans le métabolisme des solvants [Verma 2009]. Ainsi, des expositions chroniques au n-hexane, ou méthylbutylcétone seraient le résultat de dommages testiculaires [Verma 2009]. Le noyau des spermatozoïdes peut être la cible des réactions chimiques et les substances réactives oxygénées produites peuvent endommager l'ADN, altérer les fonctions membranaires des spermatozoïdes [Verma 2009]. Pour les éthers de glycol, les données in vitro et in vivo montrent que les métabolites aldéhydes et acides sont les principaux responsables de la toxicité sur la reproduction. Les cibles des éthers de glycol sont des cellules germinales immatures, en particulier les spermatocytes au stade pachytène de la méiose. Leur atteinte interrompt la spermatogénèse de manière dose-dépendante. La sensibilité du testicule dépend de l'éther de glycol considéré [Cicollella 2006].

Concernant des effets de type « perturbateur endocrinien », une recherche d'articles sur cette question dans la base PUBMED le 7 novembre 2012, en utilisant les mots-clef suivants (« solvents/toxicity* AND Endocrine Disruptors/toxicity* ») ne relève qu'un article pertinent : Verma Y et al 2009 [Verma 2009]. La même interrogation pour une classe de substance à peu près similaire, les pesticides, relève 250 articles. Il semble donc que cet aspect des effets des solvants ait été peu étudié. Dans une recherche, à partir d'articles cités dans des revues de synthèse [Garlantezec 2012 ; Verma 2009 ; Brouwers 2009], **il est évoqué pour peu de solvants, des mécanismes d'action de type PE (effet indirect sur la fertilité)**.

Cette possibilité est argumentée par des études in vitro pour les solvants suivants: styrène, toluène. Le **toluène** inhiberait la synthèse de testostèrone comme cela a été rapporté dans des études animales [Yilmaz 2006b; Tsukahara 2008]. Testés sur des cellules MCF-7, certains **oligomères de styrène** présenteraient une affinité pour les **récepteurs alpha aux estrogènes** [Ohyama 2001] comme cela a été confirmé par une autre étude [Ohyama 2007]. Pour certains oligomères de styrène, des effets sur le développement des organes génitaux (distance ano-rectale, prostate, épididyme, testicule) sont affectés par des expositions prénatales aux styrènes avec un retentissement sur les niveaux de LH et de testostérone [Ohyama 2007]. Toutefois, d'autres auteurs ne rapportent pas d'effets, à partir de test in vitro, de type oestrogénique pour des oligomères de styrène [Ohno 2003]. Ohno et al 2002 précise dans une discussion qu'il ne faut pas considérer le styrène comme un PE [Ohno 2002].

h. Commentaires

Leur large utilisation dans de multiples secteurs industriels est une caractéristique importante des solvants (14,7 % des salariés, SUMER 2003) (**critère 9=6**) et ce, depuis plusieurs dizaines d'années. A ce titre, l'étude des effets des solvants, notamment sur la sphère reproductive, n'est pas une préoccupation nouvelle en santé travail (**critère 7=0**). Celle-ci se présente comme une problématique fréquente pour les préventeurs en milieu de travail comme, par exemple, la gestion du maintien au poste de travail des femmes enceintes exposées aux solvants (imprimerie, laboratoire, peintures, encres ...) (**critère 4=6**).

Il existe un certain nombre d'études (chez l'animal ou chez l'homme) qui viennent argumenter les effets reproductifs (fertilité, développement, malformations) pour certains solvants (certains éthers de glycol, éthanol, MBK, toluène, xylènes, styrène, TCE, n-Bromopropane, n-hexane, nitrobenzène, DMF, disulfure de carbone, N-methyl-2-pyrrolidinone …) (**critère 5=0**). Le milieu de travail est souvent investigué pour ces études (**critère 6=0**). Plusieurs solvants font l'objet d'un étiquetage d'alerte sur leurs effets reproductifs (fertilité ou développement) dans la base ESIS de l'UE [UE 2012] (**critère 8=0**). On soulignera particulièrement l'impact négatif de l'éthanol ingéré, sur l'évolution des grossesses et la fertilité masculine ou féminine. En général, les solvants même en dehors de ceux

pour lesquels il existe des preuves probantes sur la sphère reproductive, font l'objet de vives préoccupations pour les préventeurs et devront être repérés dans le milieu de travail des salariés participants à une étude épidémiologique afin d'en tenir compte dans les analyses.

En contraste avec ces données, il n'existe quasiment pas d'études animales traitant l'impact sur la sphère reproductive selon l'axe des PEs (toluène) (**critère 2=3**). Il n'a pas été localisé d'études in vitro étudiant spécifiquement les propriétés de PEs des solvants hormis pour le toluène ou le styrène (**critère 1=0**). Globalement, les mécanismes évoqués pour expliquer les effets reproductifs sont plutôt des effets toxiques directs que des effets passant par le biais de PE (**critère 3=0**).

Au total, il ressort que pour les solvants, la piste explicative des PEs semble avoir été pauvrement étudiée et ne permet pas actuellement de dégager d'hypothèse de travail solide. On retrouve cette interrogation pour le lien évoqué entre solvant et cancer du sein. Les conclusions ne sont pas pour l'instant solides et sont accompagnées du questionnement de savoir s'il s'agirait d'un effet direct ou d'un effet indirect de type PE. Contrairement à d'autres substances étudiées (phtalates, PCB …), il n'a pas été localisé de revues de synthèse sur les effets de type PE et solvants. **Cette question pourrait faire l'objet d'un travail d'approfondissement d'état des connaissances sur le thème de la plausibilité d'effet indirect de type PE des solvants dans le domaine reproductif**.

Tableau 33. Score de priorisation pour les solvants

Critère	Définition	Modalités *(cotation)*			**Solvants**
1.	Existe-t-il des études in vitro argumentant un effet de type PE ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**0**
2.	Existe-t-il des études in vivo argumentant un effet de type PE ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**3**
3.	Globalement, mécanismes d'action suffisamment bien compris et univoques ; différentiation claire d'une toxicité directe ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**0**
4.	Problématique d'exposition professionnelle?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
5.	Existe-t-il déjà des études chez l'Homme ?	Non ou ti *(4)*	Insuffisant *(2)*	Oui *(0)*	**0**
6.	Existe-t-il déjà des études épidémiologiques en milieu professionnel ?	Non ou ti *(4)*	Insuffisant *(2)*	Oui *(0)*	**0**
7.	Substance ou classe de substances émergente ou relativement récente ?	Non *(0)*	Partiellement *(2)*	Oui *(4)*	**0**
8.	Existence d'un classement CE en tant que reprotoxique ou troubles de la fertilité ?	Non *(4)*		Oui *(0)*	**0**
9.	Effectif de salariés exposés ?	Important *(6)*	Moyen *(3)*	*Faible** *(0)*	**6**
Score Total					**15**

**sans objet ; ti : très insuffisant (1 à 2 études)*

5.13 Filtres UV

a.Généralité

Les filtres UV chimiques sont un groupe de molécules chimiques aux propriétés lipophiliques capables d'absorber les rayonnements UVA (400 à 320 nm) ou UVB (320 ou 280 nm). Si leur composition chimique est diverse, beaucoup de molécules sont des phénols ou présentent un noyau phénolique avec le potentiel de devenir phénolique [Witorsch 2010]. La structure aromatique de ces composés participe à leur capacité à absorber les radiations UV-B ou UV-A [Krause 2012].

Ces propriétés font qu'on les localise dans de nombreux produits cosmétiques, en priorité dans la formulation des **crêmes solaires** [Witorsch 2010 ; Gomez 2006 ; Baures 2009]. Ils transforment les rayons UV en rayonnement non dangereux. Chaque filtre protège sur une certaine gamme de longueurs d'ondes. **Il est donc nécessaire d'en associer plusieurs pour obtenir une protection totale** [Baures 2009]. Elles peuvent représenter jusqu'à 10 % des formulations de produits cosmétiques utilisés pour la protection de la peau [Gomez 2006].

Ils sont aussi inclus dans des lotions cutanées, crème de beauté, shampoings, rouge à lèvre, laque pour leur conférer une plus grande stabilité et prolonger leur durée de vie [Gomez 2006 ; Witorsch 2010]. Mais, ils sont aussi présents dans des produits non cosmétiques : additifs de plastiques ; vêtements ; lessives … [Gomez 2006].

L'exposition en population générale surviendrait non seulement à partir des crèmes solaires mais aussi à partir d'autres sources. Krause et al, 2012 précise que tous les échantillons sanguins analysés dans une cohorte d'enfants danois contiennent du BP-3 signalant une exposition per annuel aux filtres UV et non seulement lors des périodes d'utilisation de crème solaire [Schumpf 2010]. Une analyse de BP-3 dans du lait maternel, signale que celui-ci est corrélé dans 60 % des cas, à d'autres sources que l'utilisation de crème solaire [Krause 2012 ; Schumpf 2010]. Pour les auteurs, les sources probables de ce BP-3 peuvent être les laques, les rouges à lèvres, shampoings, maquillages, parfums, produits de soin de peau mais aussi les tapis et les poudres.

La quantification (tonnage) de substances utilisées en Europe par exemple est difficile à faire avec aussi une absence d'information sur les tonnages qui rejoignent l'environnement [Gomez 2006]. Il peut être attendu comme important si l'on se base sur l'exemple de molécules comme la benzophénone-3, l'homosalate, le 3-4(methylbenzylidene)-camphor (4-MBC) et le 2-ethyl-hexy-4-dimethyl-aminobenzoate (OD-PABA) qui sont évaluées à plus de 10 tonnes par an [Gomez 2006].

Comte tenu de leur utilisation dans de nombreux produits (cosmétiques, vêtement, plastique …) et de leur propriété lipophile, leur présence dans l'environnement est attendue. Ils sont ainsi retrouvés dans les eaux ou dans certains poissons d'eau douce [Poiger 2004 ; Halling 1998 ; Aqu-ref 2009]. Peu d'études se sont concentrées sur les effets de ces substances dans l'environnement [Aqua-ref 2009].

Parmi les écrans UV, il peut être cité les plus communs [Krause 2012] :

- dérivés des salicylates : homosalate (**HMS**), 3,3,5-triethylcyclohexyl-salicylate (n°CAS 118-56-9) ;
- dérivés des benzophérones :
    - benzopherone 1 (**BP-1**), 2,4-dihydroxybenzophenone;
    - benzopherone 2 (**BP-2**), 2,2',4,4'-tetrahydroxybenzophenone;
    - benzophenone 3 (**BP-3**), 2-hydroxy-4-methoxybenzopherone;(n°CAS: 131-57- 7)
- les *p*-aminobenzoates, comme le 2-ethylhexyl4-dimethylaminobenzoate (**OD-PABA**, n°CAS : 21245-02-3)
- 3-(4-methylbenylidene)-camphor (**4-MBC**);(n°CAS: 36861-47-9 ou 38102-62-4)
- 3-benzylidene-camphor (**3-BC**, n°CAS : 15087-24-8) :
- 2-ethylhexyl-4-methoxycinnamate (**OMC**, n°CAS : 5466-77-3) :
- 4-t-butyl-4'-methoxy-dibenzoylmethane (**B-MDM**, n°CAS : 70356-09-1).
- 4-aminobenzoic acide (**PABA,** n°CAS : 150-13-0)

Métabolisme

Le métabolisme et l'activité des métabolites sont mal connus [Gomez 2006]. En général, les filtres UV sont des molécules très lipophiles. Elles sont attendues biocumulables. On les retrouve ainsi dans certains poissons d'eau douce [Halling 1998]. Witorsch et al, 2010 rapporte qu'une étude d'absorption chez l'Homme, indique que les filtres UV appliqués sur la peau pénètrent la peau et se retrouvent dans le sang [Witorsch 2010 ; Janjua 2004].

b. Mécanismes

Dans sa revue Witorsch 2010 et al, fait le point sur les mécanismes d'action des Filtres UV [Witorsch 2010]. **Certains travaux in vitro ont démontré les propriétés oestrogéniques de certains filtres UV** [Schlumpf 2001 ; Schlumpf 2004 ; Gomez 2005]. Ceci a été démontré sur des tests de cellules humaines de cancer du sein MCF-7 [Schlumpf 2001], des cellules transfectées avec des gènes rapporteurs [Gomez 2005 ; Morohoshi 2005], tests de liaison aux récepteurs [Morohoshi 2005]. Le potentiel oestrogénique des filtres UV est dans une étendue de 10^{-5} à 10^{-6} de celui de l'œstradiol [Gomez 2006].

Au total, certains UV filtres présentent des **propriétés oestrogéniques** à la fois in vivo et in vitro [Witorsch 2010]. Cependant, cette activité est considérée comme très faible et demanderait pour être manifeste in vivo de fortes doses.

Ces **propriétés oestrogéniques ont été confirmées aussi par des tests in vivo** [Schlumpf 2001 ; Schlumpf 2004 ; Schlecht 2004 ; Klammer 2005 ; Tinwell 2002] : tests utérotrophiques. Le potentiel oestrogénique comparé à celui de l'oestradiol, des filtres UV dans ce test in vivo est présenté

comme plus large (10^{-4} à 10^{-6}) que les tests in vitro. Witorsch et al, 2010 rapporte qu'il n'y a pas une concordance parfaite entre les résultats de tests in vivo et in vitro pour certaines molécules [Witorsch 2010] : HSM ou OD-PABA sont actives in vitro mais ne sont pas utérotrophiques par exemple. Schlumpf et al, 2001 rapporte aussi un test utérotrophique positif pour des expositions uniquement cutanées de 4-MBC.

Schreurs et al, 2005 a étudié les interactions de plusieurs filtres UV avec les récepteurs oestrogéniques, le récepteur androgène et le récepteur progestérone. Il montre que les filtres UV étudiés (Bp-3, OMC, 4-MBC, B-MDM, HMS, OD-PABA, 3-BC) sont **principalement des ER-alpha agonistes et des antagonistes vis-à-vis des récepteurs AR et PR**.

Certains filtres UV, comme les benzophérones en fonction de la position des radicaux hydroxylés, peuvent présenter des effets uniquement oestrogéniques (hydroxylation en position 4) mais **aussi anti-androgéniques** (hydroxylation en positions 2 et 4) [Suzuki 2005].

L'ANSM 2012 précise pour le 4-MBC, qu'il a été recensé 13 publications sur son potentiel PE depuis 2001. Il est noté que pour **beaucoup d'études, les informations détaillées manquent et ne permettent pas de juger de la qualité scientifique de ces études**. Bien que ces dernières ne soient pas conformes aux lignes directrices OCDE, l'ANSM 2012 précise qu'elles permettent de montrer un effet de PE pour des doses inférieures à celles attendues. Il convient qu'une nouvelle étude de multigénérations menée selon les lignes directrices de l'OCDE soit réalisée afin de mieux évaluer le risque [ANSM 2012].

Dans une revue sur les effets bénéfiques sur la santé des filtres UV, Krause et al 2012 fait le point sur les études in vivo et in vitro. **La majorité des études in vitro rapportent** pour les BP-3, 4-MBC, OMC, HMC, et le OD-PABA, **des activités oestrogéniques** [Krause 2012]. Cependant, toutes ces molécules ne présentaient pas une propriété oestrogénique in vivo [Schlumpf 2001]. Par ailleurs, il pouvait y avoir des affinités différentes entre les ERα et ERß [Krause 2012]. Des **activités anti-oestrogéniques sont signalées** par certains auteurs mais pas par d'autres. En plus de différences de desing pouvant expliquer ces différences, ces résultats conflictuels sont compatibles avec des propriétés d'agonistes oestrogéniques partiels tels que rapportés par certaines études [Krause 2012]. Plusieurs filtres UV présentent des **activités anti-androgéniques** (BP-3, 3-BC, 4-MBC, HMS, OMC, OD-PABA).

c. Etude chez l'animal

L'Afssaps en 2011 a fait le point dans plusieurs commissions sur les effets de certains filtres UV à partir des études chez l'animal [AFSSAPS 2011 ; AFSSAPS 2011b ; ANSM 2012]. Il est présenté les résultats pour les substances les plus suspectées d'être des PEs (OMC, BP, 4-MBC).

Dans une séance du 7 novembre 2011, il est fait le point sur l'**OMC** [AFSSAPS 2011]. Concernant la question des effets reproductifs, il a été analysé deux études sur deux espèces différentes (lapin, rat) qui ont reçu par gavage de l'OMC. Les résultats rapportés montrent une **réduction non statistiquement significative du poids des mères et des foetus traités à la plus forte dose.** Dans l'étude chez le rat, **aucune anomalie au niveau des foetus n'a été relevée**. Concernant le potentiel perturbateur endocrinien de l'OMC, de nombreuses études in vitro et in vivo apparaissent dans la littérature. Ainsi, l'OMC présente de faibles activités oestrogénique, androgénique et anti-androgénique *in vitro* dans une étude. *In vivo*, la plupart des études ne sont ni conformes aux bonnes pratiques de laboratoires (LCB) ni conformes à la ligne directrice de l'OCDE.

Pour une étude conforme à ces bonnes pratiques (BPL, OCDE) réalisée sur deux générations, des rats ont été traités par de **l'OMC (**dans l'aliment) à différentes doses. A la plus forte dose, il a été observé entre autres, une **diminution des poids corporels** et un **retard de la maturation sexuelle** dans la progéniture. Ce dernier effet pourrait être lié à la perte de poids pour les auteurs [Schneider 2005].

Dans cette même séance, les benzophénones (**BP**) ont été examinées également [AFSSAPS 2011]. Il est précisé que **certaines données de reprotoxicité manquent, ne permettant pas de conclure sur le profil toxicologique** notamment pour les BP-4, BP-5, BP-1 et BP-2.

Concernant le BP-3, il est rapporté concernant la toxicité sur la reproduction et le développement, à partir d'études animales, les anomalies suivantes [AFSSAPS 2011b] :

- **chez le rat** (orale) : **diminution du poids de l'épididyme et des testicules**, **diminution du nombre de spermatozoïdes à doses fortes** ; chez les femelles, une **augmentation de la durée du cycle** a été observée à dose forte ;

- **chez la souris** (orale) : **diminution du nombre de spermatozoïdes** et une **augmentation des spermatozoïdes anormaux** ont été observées à la dose forte ; chez les femelles, aucun effet n'a été observé ;
- **chez la souris** (cutanée) : aucune variation dans le poids des organes sexuels, ni de différence dans la concentration et la mobilité des spermatozoïdes n'a été rapportée ;
- **chez la souris**, dans une étude sur une génération, même avec de fortes doses, il n'a pas été montré d'effet sur la fertilité; légère baisse du nombre des petits à la naissance chez les parents ayant montré une forte toxicité ;
- **chez le rat** (orale), dans une étude de développement prénatal, il est observé une légère réduction de la consommation alimentaire ainsi qu'une réduction de poids, et une ossification incomplète.

En conclusion, pour le BP-3, **il n'est pas tératogène mais provoque certaines incomplétudes de l'ossification** [AFSSAPS 2011b].

Dans son rapport sur le **4-MBC,** l'ANSM présente les résultats de plusieurs études chez l'animal ayant examiné l'impact sur la reproduction et le développement [ANSM 2012] :

- des rats traités par gavage, à de forte dose, le **poids des foetus est significativement plus faible que dans les autres groupes**. Le degré d'ossification du sternum est plus faible à la dose intermédiaire et à la forte dose ; l'ossification des extrémités est retardée chez les mâles à la forte dose.
- Quatre groupes de 3 lapins ont reçu par gavage du 4-MBC du 6ème au 10ème jour de la gestation. **Aucun effet tératogène ni aucune toxicité foetale n'ont été rapportés** bien que le nombre de petits soit anormalement faible.
- Quatre groupes de 25 rats femelles Wistar ont reçu par gavage du 6ème au 16ème jour de la gestation du 4-MBC. Les résultats obtenus montrent une **baisse du poids corporel à la forte dose des mères et des foetus.** Par ailleurs, des **troubles de l'ossification du sternum** ont été observés chez les foetus femelles, alors qu'un retard d'ossification des extrémités a été observé chez les foetus mâles issus des mères traitées à la plus forte dose.
- Une étude sur des œufs de poule **n'a pas relevé d'effet sur le développement des embryons**.
- Dix rats femelles ont été traitées par du 4-MBC pendant 28 jours avant l'accouplement, puis au cours de la gestation et de la lactation. La génération F1 n'a donc pas été traitée par du 4-MBC au moment du sevrage. La moitié de la génération F1 a été maintenue en vie durant 55 jours tandis que l'autre moitié a été sacrifiée au moment du sevrage pour les examens macroscopiques :
  - **Aucune anomalie significative concernant les fonctions reproductives des femelles F0** (poids des organes, dosages hormonaux ou données de fertilité) n'a été rapportée.
  - Une **diminution significative de la FSH a été rapportée chez les mâles de la génération F1.**

A signaler à partir de la revue de Krause et al 2012, qu'il y a très peu d'études in vivo qui ont confirmé les propriétés in vitro en dehors des études à partir de tests utérotrophiques pour les activités oestrogéniques. **Il n'existe pratiquement pas d'études sur les paramètres hormonaux**. Il peut être **signalé une étude** avec l'OMC, ayant montré une décroissance de la testostérone sanguine parmi une progéniture immature dans une étude de développement [Axelstad 2011]. **Pour les autres substances, l'activité anti-androgénique n'a pas été encore étudiée**. A noter également qu'une étude sur deux, a confirmé une action anti-progestative en montrant une baisse des concentrations sanguines de progestérone [Axelstad 2011].

Krause et al, 2012 précise qu'il n'est pas rapporté dans les études de développement animal notamment chez le rat exposé aux filtres UV, de réduction de la distance ano-génitale ou d'augmentation du taux de malformation génitale [Krause 2012].

d. Etude chez l'Homme

Malgré le constat d'une très large exposition humaine aux filtres UV, très peu d'études ont étudié des effets chez l'Homme. Focalisant sur le problème reproductif : une seule a examiné des dosages hormonaux ; aucune, les paramètres de fertilité ; une, le poids de naissance [Krause 2012].

Janjua et al, 2004 a étudié chez 15 jeunes hommes et 17 femmes ménopausés, l'absorption cutanée de 3 filtres UV (BP-3, 4-MBC, OMC) et les effets de ces absorptions sur le niveau des hormones reproductives [Janjua 2004]. Ils ont été exposés quotidiennement à des applications cutanées de crème pendant deux semaines. Ces substances étaient retrouvées dans le sang et excrétées dans les urines quelques heures après l'application. Concernant le dosage des hormones dans le sang (**FSH, LH, inhibine, TT, estradiol), il n'était pas noté d'impact sur les niveaux sanguins** [Janjua 2004].

Il a été investigué les **expositions prénatales à des métabolites de phénols dont le BP-3** et les paramètres de poids et taille d'enfants à la naissance auprès de 404 femmes [Wolff 2008]. Les plus hauts niveaux maternels de concentration en BP-3 étaient associés avec une **décroissance similaire des poids de naissance chez les filles mais pas chez les garçons**.

e. Cancers hormono-dépendants

Des recherches* dans la base de données Medline n'a pas mis en evidence d'études sur le thème des cancers hormone-dépendants (sein, testicule, prostate).

**"breast neoplasm"[MeSH Terms] AND ("uv filter"[ti] OR "uv filter"[tx] OR "Sunscreening Agents") le 4/01/2013;*
"prostatic neoplasm"[MeSH Terms] AND ("uv filter"[ti] OR "uv filter"[tx] OR "Sunscreening Agents") le 4/01/2013.
"testicular neoplasm"[MeSH Terms] AND ("uv filter"[ti] OR "uv filter"[tx] OR "Sunscreening Agents") le 4/01/2013.

f. Commentaires

Les différents travaux expérimentaux in vitro et certains in vivo ont clairement démontré la capacité de certains filtres UV à fonctionner en tant que PE (**critère 1=6). Ceux-ci présenteraient en général un profil d'action plutôt oestrogénique**, mais des **effets anti-androgéniques** ont aussi été rapportés**.**

S'il existe des études in vivo confirmant l'impact in vivo de ces capacités oestrogéniques (tests utérotrophiques essentiellement), il n'existe pratiquement pas d'études animales examinant l'impact sur les paramètres hormonaux ou spermatiques par exemple. Concernant les études de développement et reproductives, elles n'apportent pas d'arguments sur des effets tératogènes pour l'OMC, le BP-3 et le 4-MBC hormis des troubles d'ossification. A noter qu'il est signalé pour des doses fortes de BP-3 des diminutions du nombre de spermatozoïdes et des fœtus de poids plus faible pour le 4-MBC.

Globalement, **les études chez l'animal semblent encore insuffisantes** pour bien évaluer le potentiel de PE des filtres UV sur les organismes vivants (**critère 2=3**) [Schreurs 2005]. Des auteurs soulignent qu'il n'est pas possible de prédire si une substance est un perturbateur endocrinien ou pas, en se basant uniquement sur les résultats de tests in vitro. Des études in vivo sont donc nécessaires pour une évaluation correcte des composants des produits cosmétiques comme possibles perturbateurs endocriniens [Schreurs 2005 ;Aqua-ref 2009]. De plus, Krause et al, 2012 note que la plupart des études chez l'animal sont menées à partir des expositions orales. Or, compte tenu de l'utilisation des filtres UV dans des produits cosmétiques avec application cutanée, et donc d'une exposition cutanée prédominante, ces substances passent dans le sang directement sans passage hépatique et de métabolisation par le foie, avec un plus grand risque attendu. ANSM 2012 a aussi souligné le besoin d'études basées sur les lignes directrices de l'OCDE [ANSM 2012].

En conséquence, l'appréciation globale sur la capacité de PE des filtres UV notamment sur l'organisme vivant reste à mener (**critère 3=0**).

L'impact sur la santé en tant que PE des filtres UV se présente comme une question nouvellement traitée comme en témoigne la réalisation de la quasi-totalité des études chez l'animal et les quelques études chez l'Homme, dans les 10 dernières années (**critère 7=4**).

Les études chez l'Homme sont quasi-inexistantes et sans doute nécessaires (**critère 5=4**). Krause et al, 2012 dans sa revue précise que du fait d'une large utilisation humaine des filtres UV en combinaison et d'effets de PEs clairement identifiés dans un certain nombre d'études bien construites, les filtres UV BP-3, 4-MBC et OMC peuvent être considérés comme des substances hautement préoccupantes pour la santé humaine [Krause 2012]. A noter qu'aujourd'hui, il n'est pas répertorié de classement signalant un danger pour la fertilité ou le développement d'une grossesse dans la base ESIS de l'UE (**critère 8=4**) [UE 2012].

A fortiori, aucune étude n'a été menée en milieu de travail (**critère 6=4**). Le constat de la présence de filtres UV dans de nombreux produits cosmétiques autres que les crêmes solaires et de soins du corps (shampoing, parfum, maquillage, crème de soins …) pose la question d'une exposition

professionnelle (**critère 4=6**) pour les métiers de la coiffure et des soins de beauté (manucure, onglerie, esthéticienne …). Ainsi, potentiellement le nombre de salariés peut être conséquent (**critère 9=6**).

Pour ces métiers, la question de l'impact des filtres UV présentant des propriétés oestrogéniques sur la santé peut être posée sur le constat que les produits cosmétiques ou de soins peuvent contenir plusieurs filtres UV (combinaison d'effets) et surtout peuvent être aussi associé à d'autres substances ayant aussi des propriétés oestrogéniques (phtalates, alkylphénol, parabènes). Des questionnements sur un impact sur le développement de l'enfant pour les expositions durant la grossesse, sur le déroulement de la puberté (apprenti par exemple) ou sur la survenue de cancers hormono-dépendants (cancer du sein notamment).

Tableau 34. Score de priorisation pour les filtres UV

Critère	Définition	Modalités *(cotation)*			Filtres UV
1.	Existe-t-il des études in vitro argumentant un effet de type PE ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
2.	Existe-t-il des études in vivo argumentant un effet de type PE ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**3**
3.	Globalement, mécanismes d'action suffisamment bien compris et univoques ; différentiation claire d'une toxicité directe ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**0**
4.	Problématique d'exposition professionnelle?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
5.	Existe-t-il déjà des études chez l'Homme ?	Non ou ti *(4)*	Insuffisant *(2)*	Oui *(0)*	**4**
6.	Existe-t-il déjà des études épidémiologiques en milieu professionnel ?	Non ou ti *(4)*	Insuffisant *(2)*	Oui *(0)*	**4**
7.	Substance ou classe de substances émergente ou relativement récente ?	Non *(0)*	Partiellement *(2)*	Oui *(4)*	**4**
8.	Existence d'un classement CE en tant que reprotoxique ou troubles de la fertilité ?	Non *(4)*		Oui *(0)*	**4**
9.	Effectif de salariés exposés?	Important *(6)*	Moyen *(3)*	*Faible** *(0)*	**6**
Score Total					**36**

**sans objet ; ti : très insuffisant (1 à 2 études)*

5.14 Myco-oestrogènes

Des espèces de champignons appartenant essentiellement au genre Fusarium (*F. graminearum, F. culmorum*, *F. crookwellense, F. equiseti, F. oxysporum*) se développant sur des plantes, peuvent produire des mycotoxines à effet oestrogénique. On peut les retrouver dans le maïs ou de l'orge après la récolte par exemple, ainsi que dans les graines de céréales et dans l'huile végétale [Peraica 1999; Ludwig 2011; AFSSA 2009].

Concernant la propriété PE, les données de la littérature attirent spécifiquement l'attention sur la zéaralénone (ZEA). [AFSSA 2009; Sénat 2011; Ludwig 2011].

La zéaralènone est produite par les champignons toxinogènes en même temps que d'autres toxines, au cours de la maturation des grains de céréales lorsque les conditions climatiques sont mauvaises (exposition des épis aux intempéries) dans les régions tempérées d'Europe, d'Amérique et d'Asie [AFSSA 2009].

Les connaissances sur le métabolisme de ZEA chez l'Homme sont pauvres [AFSSA 2009]. Selon les espèces, la **zéaralènone** est absorbée rapidement après administration orale et peut être métabolisée en **α- et β-zéaralènol**, sous l'action d'hydroxystéroïde deshydrogénases et en **α- et β-zéaralanol**, lesquels peuvent subir ensuite une glucuronoconjugaison. Les rares données chez l'Homme suggèrent que la zéaralènone subit une excrétion urinaire sous forme du composé parent glucuronoconjugué et d'α-zéaralènol [AFSSA 2009]. Dans le sang, la zéaralènone et le zéaralanol se lient aux globulines spécifiques des hormones sexuelles humaines [AFSSA 2009].

Plusieurs études *in vitro* ont montré que la zéaralènone ainsi que certains de ses métabolites **se lient de façon compétitive aux récepteurs aux oestrogènes** (ER) [AFSSA 2009]. Il semblerait

que la zéaralènone puisse se lier et activer les récepteurs ERα et ERβ dans les cellules transfectées avec les récepteurs ERα et ERβ humains [AFSSA 2009]. La zéaralènone s'avère être un **antagoniste** total **pour ERα** à la fois un **agoniste et un antagoniste pour ERβ** [AFSSA 2009].

Son potentiel oestrogénique, mesuré par le test de cornification vaginale de souris et comparé à celui de l'oestradiol, est respectivement de 0,001 et 0,01 après administration sous-cutanée et topique [AFSSA 2009]. L'α-zéaralanol possède approximativement le même potentiel oestrogénique dans ce dernier test, mais semble plus actif avec le test sur utérus [AFSSA 2009].

Dans des essais *in vitro*, des homogénats de prostate hyperplasique humaine ont métabolisé la zéaralènone en α- et β-zéaralènols. Ce sont les 3α- et 3β-hydroxystéroïde déshydrogénases qui sont responsables de cette réduction [AFSSA 2009].

Testée sur des cellules de granulosa lutéales humaines, **la zéaralènone inhibe l'activité de l'aromatase** mais pas celle de la 17 β-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 [AFSSA 2009]. Sur ce modèle cellulaire, la zéaralènone s'est avérée efficace à inhiber la formation d'oestradiol à partir d'androstène dione, correspondant à l'activité de l'aromatase [AFSSA 2009].

De telles interactions moléculaires pourraient participer à l'activité oestrogénique de la zéaralènone décrite chez de nombreuses espèces animales et suspectée chez l'homme [AFSSA 2009].

In vivo, cette liaison à des récepteurs spécifiques a été également démontrée dans l'utérus, les glandes mammaires, le foie et l'hypothalamus de différentes espèces [AFSSA 2009]. Les taux de liaison relatifs de la zéaralènone et de ses dérivés aux récepteurs cytoplasmiques d'utérus de rat varient dans l'ordre suivant : α-zéaralanol > α-zéaralènol > β-zéaralanol > zéaralènone > β-zéaralènol [AFSSA 2009].

La zéaralènone induit des troubles de la reproduction chez les rongeurs et chez des animaux domestiques [AFSSA 2009]. Des effets oestrogéniques variés tels qu'une diminution de la fertilité, une féminisation des mâles, une augmentation des résorptions embryolétales, une diminution de la taille des portées, des changements de poids des glandes surrénales, de la thyroïde et de l'hypophyse ainsi que des changements de niveaux sériques de progestérone et d'oestradiol ont été observés chez la souris, le rat, le cobaye et le lapin [AFSSA 2009, Peraica 1999]. Toutefois, aucun effet tératogène n'a été rapporté.

Chez l'Homme, les études épidémiologiques sur les effets sur la santé en tant que PE de la ZEA et ses métabolites sont particulièrement rares et peu probantes [Bandera 2011].

A Puerto Rico, la ZEA était trouvée dans le sang d'enfants présentant un développement sexuel précoce et supposée provenir d'une alimentation contaminée mais sans aucun lien de causalité possible [Saenz 1984]. Dans une étude italienne en 2008, il était observé dans un groupe d'adolescentes (n=36) avec des prélèvements positifs pour une mycotoxine estrogénique, des tailles plus grandes et un poids proportionnellement plus important que celles ayant des prélèvements négatifs [Massart 2008]. Pour les paramètres morphologiques, des résultats inverses ont été obtenus dans une étude transversale auprès de 163 adolescentes de 9-10 ans, présentant des mesures positives de mycoestrogènes urinaires [Bandera 2011]. Dans cette étude, il était même constaté un âge de début de développement des seins un peu plus tardif, suggérant plutôt un effet anti-estrogénique.

A partir de ces informations, la question des niveaux d'exposition à la zéaralénone chez l'Homme est posée.

Les aliments contributeurs à l'exposition de la population française à la zéaralènone sont le blé, les produits dérivés du blé, ainsi que le maïs et le riz [AFSSA 2009].

Dans son rapport en 2009, l'AFSSA rapporte les résultats d'une étude alimentaire de 2000 (Leblanc et al, 2005) afin de connaître le niveau de consommation et d'exposition à la zéaralénone de la population française. A partir d'aliments "prêt à consommer", il est constaté que, sur 245 échantillons d'aliments analysés :

- 0,2 % (n=5) ont des niveaux de zéaralènone supérieurs à la limite de détection,
- dont 2 supérieurs à la limite maximale de 50 µg/kg fixée par la Commission européenne (céréales petit déjeuner de type muesli et pétales de maïs enrichis avec 200 µg/kg et 22 µg/kg, soja appertisé avec 53 µg/kg, graines de sésame avec 18 µg/kg).

L'exposition moyenne des forts consommateurs (95ème percentile) adultes et enfants de la population générale et végétarienne, est présentée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 35. Estimation des apports moyens et des forts consommateurs (P95) pour différents types de population française en ZEA
(Source AFSSA 2009)

Type de population		Apport moyen (µg/kg pc/j	Apport au P95 (µg/kg pc/j	% de la DJTP [1] pour P95	% d'individus pouvant dépasser la DJTP
Population générale	Adultes (15 ans et +)	0,033	0,070	35	0,2
	Enfants (3-14 ans)	0,066	0,132	65	2,5
Population végétarienne (15 ans et +)	Ovolactovégétariens	0,050	0,110	55	0
	Lactovégétariens	0,060	0,120	60	0
	Végétaliens	0,200	0,570	285	31

[1] Le SCF a fixé une DJTP de 0,2 µg/kg pc/j

La proportion d'individus dont l'apport théorique de zéaralènone dépasse la DJT établie par le SCF est de 2,5 % pour les enfants de 3 à 14 ans, et de 31 % pour la population végétalienne [AFSSA 2009].

Ces résultats sont en cohérence avec ceux d'une autre étude réalisée en 2003 au niveau européen rapportée dans le rapport de l'AFSSA (SCOOP Task, 2003).

Commentaires :

Plusieurs études *in vitro et in vivo* ont montré que la zéaralènone ainsi que certains de ses métabolites se lient de façon compétitive aux récepteurs aux oestrogènes (**critère 1=6 et critère 2=6**). Globalement, les mécanismes d'action sont suffisamment compris et univoques : effet oestrogénique (**critère 3=6**). Il existe un certain nombre d'études épidémiologiques mais peu nombreuses sur le thème des effets de PE (**critère 5=2**) et restent insuffisantes.

La consultation de la base ESIS de l'EU ne relève pas d'étiquetage mentionnant un risque pour la fertilité ou le développement d'une grossesse (**critère 8=4**).

La voie d'exposition à la zéaralénone est orale. C'est donc par l'apport alimentaire que se fait l'exposition au risque.

Il n'a pas été repéré de problématique professionnelle spécifique (**critère 4=0**), d'études en milieu professionnel (**critère 6=4**) et donc de salariés exposés (**critère 9=0**). Les effets endocriniens de cette molécule sont soupçonnés depuis plusieurs décennies (ex. : étude auprès d'adolescentes, sur l'implication de la ZEA dans la survenue de développement sexuel précoce en 1984). Il ne s'agit pas d'une question émergente ou récente (**critère 7=0**).

A noter, qu'en fonction de certains régimes alimentaires spécifiques (régime végétalien par exemple), il peut exister des expositions non négligeables à la ZEA.

Tableau 36. Score de priorisation pour la Zéaralènone

Critère	Définition	Modalités *(cotation)*			zéaralènone
1.	Existe-t-il des études in vitro argumentant un effet de type PE ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
2.	Existe-t-il des études in vivo argumentant un effet de type PE ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
3.	Globalement, mécanismes d'action suffisamment bien compris et univoques ; différentiation claire d'une toxicité directe ?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**6**
4.	Problématique d'exposition professionnelle?	Oui *(6)*	Partiellement *(3)*	Non *(0)*	**0**
5.	Existe-t-il déjà des études chez l'Homme ?	Non ou ti *(4)*	Insuffisant *(2)*	Oui *(0)*	**2**
6.	Existe-t-il déjà des études épidémiologiques en milieu professionnel ?	Non ou ti *(4)*	Insuffisant *(2)*	Oui *(0)*	**4**
7.	Substance ou classe de substances émergente ou relativement récente ?	Non *(0)*	Partiellement *(2)*	Oui *(4)*	**0**
8.	Existence d'un classement CE en tant que reprotoxique ou troubles de la fertilité ?	Non *(4)*		Oui *(0)*	**4**
9.	Effectif de salariés exposés?	Important *(6)*	Moyen *(3)*	*Faible** *(0)*	**0**
Score Total					**28**

**sans objet ; ti : très insuffisant (1 à 2 études)*

6. Substances prioritaires

Le projet de mener une étude épidémiologique en entreprise sur les PEs par l'INRS doit répondre à une préoccupation de prévention (mission de l'INRS). Comme expliqué dans le chapitre 3.5, celle-ci pourrait donc avoir comme objectif d'alimenter une évaluation des risques sanitaires pour la substance choisie. Cette étude serait **plutôt une étude confirmatoire qu'une étude exploratoire**. On chercherait ainsi à confirmer une ou des hypothèses déjà argumentées par des données expérimentales ou des premières études épidémiologiques (encore insuffisantes en termes de niveau de preuve) dans le but d'améliorer la prise de décision en termes de prévention (ERS, VLEP, renforcer les mesures techniques de prévention, établir un suivi médical spécifique, assurer une politique de substitution …). Le choix de la substance à examiner devra répondre à ces préoccupations.

C'est pourquoi, pour aider aux repérages de substances pertinentes à examiner, un ensemble de critères a été établi pour sélectionner la substance ou la classe de substances intéressant à examiner en priorité (voir chapitre 4.3 priorisation). Il est présenté dans le tableau ci-après le bilan de l'étude des substances ou de classes de substances présentées dans le chapitre 5.

Tableau 37. Classement final des PEs potentiels sélectionnés à partir du score de priorisation

Substance ou groupe de substances	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	Total
Phtalates *(DINP)*	6	6	6	6	4	4	4	4	6	46
Parabènes	6	6	6	6	2	4	2	4	6	42
Phtalates *(DEHP)*	6	6	6	6	2	4	4	0	6	40
4-nonylphénol	6	6	6	6	2	4	2	0	6	38
Filtres UV	6	3	0	6	4	4	4	4	6	37
Bisphénol A	6	6	3	6	2	2	4	0	6	35
Pesticides	6	6	6	6	0	0	0	4	6	34
Retardateurs de Flammes	6	3	0	6	2	4	4	4	3	32
PFOS	6	6	0	6	2	2	2	4	3	31
PCBs	6	6	3	6	0	2	0	4	3	30
Phyto-oestrogènes	6	6	6	0	0	4	2	4	0	28
Myco-estrogène	6	6	6	0	2	4	0	4	0	28
Dioxines	6	6	3	3	0	0	0	4	6	28
PFOA	6	6	0	6	2	2	2	0	3	27
Mercure	0	6	0	6	0	2	4	0	3	21
Cadmium	6	6	0	6	0	0	0	0	3	21
Plomb	3	6	0	6	0	0	0	0	6	21
Solvants	0	3	0	6	0	0	0	0	6	15

C1 *: Existe-t-il des études in vitro argumentant un effet de type PE ?*
C2 : *Existe-t-il des études in vivo argumentant un effet de type PE ?*
C3 : *Globalement, mécanismes d'action suffisamment bien compris et univoques ; différentiation claire d'une toxicité directe*
C4 : *Problématique d'exposition professionnelle ?*
C5 : *Existe-t-il déjà des études chez l'Homme ?*
C6 : *Existe-t-il déjà des études épidémiologiques en milieu professionnel ?*
C7 : *Substance ou classe de substances émergentes ou relativement récente ?*
C8 : *Existence d'un classement CE en tant que reprotoxique ou troubles de la fertilité ?*
C9 : *Effectif de salariés exposés ?*

7. Pistes d'études épidémiologiques en entreprises

A partir du tableau précédent (chapitre 6), il peut être fait les commentaires suivants.

7.1 Les substances moins prioritaires

Dans les critères de choix d'une substance à étudier, il est proposé que la substance soit utilisée en milieu de travail et présente une problématique professionnelle d'exposition et porteuses d'effets potentiels pour la santé. Ainsi, au regard des informations consultées, le bilan de connaissance confirme que les **phyto-oestrogènes**, les **myco-estrogènes** (ZEA), les **dioxines** ou les **PBCs** se présentent plus comme des substances présentant des problèmatiques d'exposition et d'effets sur la santé de type environnemental que comme des problématiques professionnelles. Il est donc attendu, comme le confirme la procédure de priorisation (voir tableau ci-dessus) qu'elles ne soient pas prioritaires. Par contre, l'exposition à ces substances dont certaines sont des POPs, devra faire l'objet d'une prise en compte (facteur de confusion potentiel) dans la construction d'une étude épidémiologique (consommation des poissons, régimes particuliers, dosage de PCB 153 par exemple…).

► A noter, que pour les PCBs, les salariés du secteur de la collecte et du retraitement de déchets industriels contaminés aux PCBs se présentent comme une population de salariés qui attirent l'attention de par leurs expositions passées et la nécessité d'éviter les contaminations actuelles.

► L'implication des PCBs par leurs mécanismes des PEs, dans la survenue des cancers de la prostate ou du testicule sont des pistes d'étude à mener.

► Concernant l'exposition aux dioxines, Il a été attiré l'attention sur **l'activité de métallurgie et recyclage des métaux**. Les travaux de soudure et de découpe de pièces métalliques sont une source de productions de dioxines : température élevée, présence de substances organiques chlorées (telles que des PCBs présents dans des peintures ou des huiles ou des PVC présents dans les gaines d'enrobage de câbles), métaux lourds agissant comme catalyseur. De ce fait, il a été retrouvé une élévation de la charge corporelle en dioxines pour les travailleurs ayant plus des activités dans une usine de recyclage et de découpe de pièces métalliques.

Si certains auteurs citent les **solvants** dans des listes de PEs potentiels, il semble, qu'au travers d'un examen plus approfondi des données de la littérature, qu'il n'y ait pas actuellement d'arguments scientifiques solides permettant d'évoquer pour la sphére reproductive, des mécanismes clairs de type PEs (voir chapitre « concept PE »). Par contre, certains d'entre-eux peuvent avoir un impact sur la sphère reproductive par d'autres mécanismes. Il sera nécessaire dans une étude épidémiologique en milieu de travail de repérer la présence de certains solvants pour limiter la survenue de biais. Cette classe de substances ne peut donc être retenue actuellement pour une étude en milieu de travail sur les PEs.

► Par contre, dans la continuité de cette réflexion préliminaire, un travail approfondi d'état des connaissances (examen de la littérature) sur la question de la plausibilité d'effet indirect de type PE des solvants dans le domaine reproductif serait intéressant à mener.

Dans le choix de la substance, il est souhaité aussi que le profil d'action en tant que PE soit suffisamment univoque pour proposer des hypothèses de recherche claires. Les effets observés sont-ils liés à un effet toxique direct classique, le plus souvent irréversible par destruction cellulaire ou tissulaire, ou un effet indirect de type PE éventuellement réversible ? Pour les effets de **métaux lourds** les mécanismes de toxicité directe sont clairement présents et probablement prédominants pour expliquer les effets sur la sphère reproductive (Pb, Cd, Hg). Il sera pour cette classe de substance difficile d'en dissocier les effets de type PE. Ceci rend difficile le montage d'une étude spécifique sur la fertilité ou la reproduction pour mettre en évidence des effets de type PEs.

Toutefois, un intérêt d'étude résiderait dans la mise en évidence d'**effets (fertilité, reproduction) pour des niveaux plus bas que ceux attendus jusqu'ici (problématique de l'exposition aux basses doses des PEs)**. Cela est, par exemple, le cas pour le Pb, où si une valeur seuil de 40 µg/dL est donc proposée, il faut garder à l'esprit que certaines études récentes rapportent des effets sur la reproduction pour des valeurs inférieures [Shiau 2004 ; Sallmen 2000]. Un autre intérêt serait de mettre en évidence la **survenue de problèmes de santé comme les cancers hormonaux dépendants** (cancer du sein par exemple pour le cadmium).

Le groupe des **pesticides** est un groupe de substances qui attire fortement l'attention sur le besoin d'études épidémiologiques sur les PEs en milieu de travail. Toutefois, malgré le nombre d'études important, les questionnements sur la survenue des effets sur la santé restent toujours présents (ex. : 40 études sur cancer du sein et DDT sans possibilité de tirer des conclusions définitives). Ceci est probablement lié aux difficultés d'évaluer au mieux les expositions tant dans leur quantification que dans leur cinétique de survenue (fenêtre d'exposition). Pour tenter d'améliorer les niveaux de preuve des études, des programmes d'études nouvelles de type cohorte au niveau international de grande envergure se sont développés (Canada, Corée du Sud, France, Norvège, Nouvelle-Zélande, Etats-unis). La France y participe au travers de la cohorte AGRICAN organisée par la MSA, qui suivra 180 000 personnes en milieu agricole (programme AGRICAN sur le volet cancer). Un effort important est donc déjà en place. Par ailleurs, est-il utile que l'INRS s'investisse sur le secteur agricole traditionnellement prise en charge par la MSA, notamment sur d'autres volets comme la reproduction ou la fertilité ? En première réflexion, la réponse est plutôt non. Mais ceci pourrait être discuté.

Les **RFBs** se présentent d'emblée comme un autre groupe de substances, au travers des informations consultées, qui ne peuvent être retenus comme une substance prioritaire (dans la nécessité d'opérer un choix). Les effets de RFBs en tant que PE sur la santé se présentent comme un questionnement tout à fait nouveau. De ce fait, il semblerait que les données expérimentales soient encore parcellaires et demandent à être étoffées pour asseoir le profil d'action de ce groupe de substances et formuler des hypothèses de recherche épidémiologique sur la question des PEs. Il

existe comme cela sera expliqué après, d'autres substances pour lesquelles les profils d'action semblent mieux compris. Ceci dit, le besoin d'études de type exploratoire pour ce groupe de substances est évident. Les propriétés lipophiles et de biopersistance des RFBs, pourraient rendre plus « facile » l'évaluation des expositions à partir de matrices biologiques (urinaire, tissu adipeux, sang …).

► La perspective d'études existent, sans être exhaustive, dans les secteurs du recyclage du matériel électronique, du textile (siège, ameublement), secteur du plastique utilisant des RFBs.

On peut faire le même constat pour le groupe des **composés perfluroés** (PFOA et PFOS) : ne peut être retenu comme une substance prioritaire (dans la nécessité d'opérer un choix)**.** Les effets en tant que PEs sont argumentés par des études in vitro et in vivo mais les mécanismes d'action des CPFs **ne semblent pas encore clairement identifiés. Sur ces bases, il ne semble pas se dégager de** profil de PE net repérable à ce jour. Les études chez l'humain sont peu nombreuses *a fortiori* en milieu de travail, et sont assez limitées en termes de niveau de preuve. Les effets des CPFs en tant que PE et reproduction, sont un domaine de recherche encore peu construit et en cours de développement. Les pistes d'études confirmatoires concernant les CPFs sont difficiles à proposer. **La recherche épidémiologique pour ces substances est à développer.** Les CPFs sont des substances bioaccumulables rendant la construction des études peut-être plus facile que pour des substances à demi-vie courte.

► Au regard des effets sur la testostérone constatée chez l'animal, des pistes d'études dans les secteurs (très diversifiés) utilisant dans leur process de fabrication les CPFs :

- de dosages hormonaux (6 études repérées mais avec de très faibles effectifs) ;
- d'analyse de paramètres spermatiques (une seule étude) ;
- de malformations uro-génitales ou de cancer du testicule seraient intéressantes à mener.

► Les résultats d'études chez l'animal concernant les effets sur les glandes mammaires attirent l'attention vers des études sur le cancer du sein.

7.2 Les substances prioritaires

A l'inverse des molécules précédentes, **les phtalates**, les **parabènes**, le **Bisphénol A**, les **alkylphénols, les filtres UV** présentent des profils d'action qui semblent bien individualisés et de ce fait, peuvent se présenter comme des substances « candidates » à des études en entreprises.

Concernant les substances **alkyphénols, parabènes, filtres UV ou phtalates, celles-ci** ont la particularité d'être présentes dans le secteur professionnel des cosmétiques et des soins du corps. Les métiers de ce secteur (coiffeurs, esthéticiennes, manucures …) se voient questionner en théorie sur la présence de risque pour la santé reproductive (fertilité, développement) voire sur la survenue cancer hormono-dépendant en rapport avec l'exposition à des PEs potentiels. En effet, une particularité de ces métiers est l'utilisation d'une vaste gamme de produits aux compositions multiples et diverses dans la cadre de leur activité. Si le niveau d'exposition et le risque à une substance donnée soupçonnée d'être PEs peut apparaître très faible, qu'en est-il de l'effet additif de multiples substances partageant le même effet de PE ? Il est à noter que les 4 groupes de substances précitées présentent en commun des propriétés oestrogéniques. Par exemple, les filtres UV sont souvent utilisés en combinaison dans les crêmes solaires. Dans la problématique des faibles doses des PEs et d'une exposition attendue plus importante en milieu professionnel qu'en population générale, des préoccupations pour la santé apparaissent.

► Ainsi, dans ce secteur (coiffure, cosmétique) des questionnements et donc le besoin d'études épidémiologiques sur l'impact de ces expositions :

- sur le développement de l'enfant pour les expositions durant la grossesse,
- sur le déroulement de la puberté (apprenti par exemple),
- ou sur la survenue de cancers hormonaux dépendants (cancer du sein notamment).

► Egalement, l'impact sur la fertilité masculine pour les coiffeurs peut être un sujet de préoccupation.

A noter que l'INRS en octobre 2011 a saisi l'ANSM quant aux risques encourus par les coiffeuses vis-à-vis de la reproduction, notamment du fait de l'exposition aux produits cosmétiques pendant la grossesse. L'ANSM a par ailleurs été saisie par le ministère de la santé le 21 janvier 2009 sur la part du risque attribuable aux ingrédients cosmétiques reprotoxiques et/ou perturbateurs endocriniens. A ce titre, l'ANSM a entrepris la (ré)évaluation d'environ 50 substances présentes dans les produits cosmétiques et suspectées d'être reprotoxiques (d'après la classification harmonisée

européenne et la littérature scientifique) et/ou perturbateur endocrinien de catégorie 1 et 2 (sur la base d'un rapport commandité par l'union européenne et la littérature scientifique). Elle a par ailleurs animé un groupe de travail sur la question « Lien entre exposition aux produits cosmétiques et troubles de la reproduction : approche épidémiologique et méta-analytique » dont les conclusions sont en cours de rédaction au moment de la rédaction de ce rapport. L'ANSM a également validé dans le cadre des appels à projet 2012, une « étude de la relation entre expositions professionnelles aux cosmétiques, travail en milieu de soins, anomalies de la reproduction et du développement » Une analyse commune des données de 4 cohortes françaises (ELFE, EPIPAGE 2, EDEN, PELAGIE) sera réalisée en définissant l'exposition par expertise et par des dosages de métabolites urinaires de différentes substances. L'INRS est associé au comité de pilotage de cette étude et participera aussi à la fabrication de la matrice Emplois-Expositions.

Le **Bisphénol A** est une autre molécule « candidate » à un examen de ces éventuels effets en entreprises. La question des effets à faibles doses pour le BPA attire l'attention sur les métiers associés à des expositions continues et régulières en milieu de travail.

Concernant la fertilité masculine, les études explorant les hormones de la reproduction chez l'homme sont nettement insuffisantes pour confirmer des effets de type PEs. Deux études de fertilité en milieu professionnel sont plus convaincantes (survenue de troubles spermatiques et de la fonction sexuelle associée à des expositions à faibles doses) et interpellent. Les études récentes chez l'animal analysées par plusieurs agences nationales (INERIS, INSERM) confirment la possibilité à faibles doses de l'impact potentiel du BPA sur la reproduction/fertilité des rongeurs notamment l'animal adulte. Toutefois, la pertinence du modèle « rongeur » pour extrapôler les résultats à l'homme est interrogée. **A noter que le BPA est classé R62 par la communauté européenne** (Risque possible d'altération de la fertilité).

► Il ressort un besoin d'études épidémiologiques chez l'homme pour éluder cette possibilité d'impact sur la fertilité d'expositions aux faibles doses de BPA (dosages hormonaux, paramètres spermatiques, fonctions sexuelles). Les entreprises du secteur de la plasturgie qui utiliseraient ce produit serait des cibles potentielles d'études.

Pour le BPA et concernant les femmes :

►Il a noté de manière étonnante très peu d'études chez la femme ayant étudié les effets du BPA sur l'évolution d'une grossesse. Les femmes exposées au BPA dans le cadre du travail du secteur de la plasturgie pourraient être concernées par une étude en entreprises. Egalement, Biedermann et al, 2010 attirent l'attention sur des expositions non négligeables des caissières de supermarché manipulant du papier d'imprimante thermique. Les métiers utilisant des papiers thermosensibles contenant du BPA pourraient être une autre cible d'étude.

► Les résultats d'études chez l'animal évoquent la possibilité de l'implication du BPA dans la survenue de cancer du sein. Compte tenu des propriétés oestrogéniques évoquées pour le BPA, l'examen de la relation cancer du sein et BPA peut s'avérer une piste d'étude intéressante.

7.3 La substance prioritaire

Au total, parmi l'ensemble des substances examinées (voir tableau 37), les PHTs se présentent comme le groupe recueillant le plus d'arguments justifiant la mise en place d'une étude en entreprises.

Pour les PHTs, les **effets anti-androgéniques** se présentent comme les effets attendus avec notamment un impact sur les niveaux de testostéronémie. Les preuves chez l'animal ne peuvent être transposées à l'Homme sans vérification du fait de la question de la spécificité d'espéce. Chez l'Homme, ce constat a déjà été effectué dans une seule étude en milieu de travail en Asie dans des conditions très spécifiques et demande à être confirmé. Par ailleurs, une étude danoise récente en population générale interpelle sur les effets éventuels du DiNP. Or, le DiNP se présente comme la substance de subtitution au DEHP à partir de 2015. Il serait donc très utile de vérifier que le DiNP ne présente pas d'effet similaire au DEHP chez l'Homme. Des questionnements existent pour les PEs sur l'impact des doses faibles et la forme des courbes dose-réponse. Le milieu de travail est en principe un lieu où les niveaux d'exposition aux polluants sont supérieurs aux niveaux d'exposition environnementale.

► Concernant les effets anti-androgéniques, la recherche d'un impact des PHTs (DiNP, DEHP, …) sur les niveaux de testostéronémie chez les salariés homme et ses conséquences sur la santé (fonction sexuelle, syndrome clinique de déficit androgénique, paramètres spermatiques, minéralisation osseuse, syndrome métabolique …) en milieu de travail est une piste d'étude proposée. Le secteur de la plasturgie semble particulièrement concerné.

Une deuxième inquiétude quant aux effets des PHTs réside dans le constat de modifications hormonales, notamment oestrogènes et/ou androgènes, se manifestant à des moments sensibles du développement testiculaire, qui pourraient favoriser la formation de tumeurs testiculaires. Les perturbations induites par les PHTs sur la prolifération et la différentiation des cellules germinales à des moments très précis du développement du testicule fœtal in vitro et in vivo chez les rongeurs suggèrent que ce type de produits pourrait favoriser l'apparition de cellules CIS et ultérieurement la survenue d'un cancer. Une association entre l'exposition à des PHTs et le développement d'un cancer du testiculaire n'a jamais été démontrée. A noter qu'il existe une étude en Suède qui rapporte un excés de risque de cancer du testicule lors d'exposition professionnelle au PVC utilisant entre autres des PHTs [Mester 2010 ; Ohlson 2000]. Les expositions au PVC, au BPA ou aux PHTs sont les causes discutées pour expliquer cette augmentation de risque [Mester 2010].

► Sur cette base, répondre à la question d'un lien entre cancer testiculaire et PHTs se présente comme un sujet d'étude épidémiologique en milieu de travail. Le secteur de la plasturgie serait concerné.

Les effets des anti-androgénes des PHTs lors d'exposition prénatale, peuvent être à l'origine de survenue de malformations uro-génitales spécifiques (cryptorchidie, hypospadias) et d'une réduction des distances ano-génitales. Ce dernier paramètre représente un marqueur de l'imprégnation androgénique du fœtus. C'est un critère de masculinisation mâle. Chez l'animal, elle est environ deux fois plus grande chez le mâle que chez la femelle. Chez l'être humain, il a été montré que ce dimorphisme sexuel est conservé chez les enfants [Salazar 2004]. Ce paramètre peut donc servir à mesurer l'exposition à des anti-androgènes potentiels avant la naissance.

► Sur cette base, le repérage de ces anomalies chez les enfants dont les mères ont été exposées aux PHTs durant leur grossesse (cosmétiques, coiffeuses, plasturgie) pourrait faire l'objet d'études spécifiques (étude de cohorte de femmes enceintes).

► Egalement, un travail auprès des registres de malformations congénitales pour étudier les professions des mères (exposés éventuellement aux PHTs) dont les enfants présenteraient ces anomalies pourrait être mené.

8. Conclusions

Cette revue de la littérature sur les principales substances suspectées d'être des PEs (reproduction) confirme le manque de données épidémiologiques solides.

Les hypothèses d'action des PEs pourraient partager en commun de produire des effets pour de faibles doses et dans des relations dose-réponses possiblement non monotones, dont la compréhension reste à améliorer. A cela s'ajoute la possibilité d'effets additifs de substances présentant les mêmes propriétés de PE ; également, des conséquences différentes selon des fenêtres d'exposition (*in utero*, périnatale, puberté). Ces éléments amènent sans doute à revoir des approches de toxicologie classique comme « la dose fait le poison ». Il serait sur ces bases, difficile de prévoir les effets de faibles doses à partir des effets observés à fortes doses. On pourrait même attendre qu'à faibles doses les effets soient plus marqués qu'à fortes doses.

Il peut être fait mention aussi de la possibilité de l'implication des substances PEs dans la survenue de cancers hormono-dépendants (sein, testicule, prostate) en constante augmentation ces dernières décennies.

Ainsi, une substance présentant des propriétés argumentées de PEs devrait bénéficier d'une attention particulière quant au niveau de survenue de ses effets dans les ERS. La plupart des études sont réalisées en population générale et il manque cruellement des études en milieu de travail. Sur la base de conditions spécifiques d'exposition en entreprises (dose, durée, co-expositions), il semble difficile que le milieu de travail puisse échapper à des études évaluant des effets de type PE.

De cette revue, 3 axes d'études en entreprises se dégagent comme prioritaires (par ordre de priorité) :

1. **Concernant les effets anti-androgéniques, la recherche d'un impact des PHTs (DiNP, DEHP, …) :**

   - **Sur les niveaux de testostéronémie** chez les salariés homme et ses conséquences sur la santé (fonction sexuelle, syndrome clinique de déficit androgénique, paramètres spermatiques, minéralisation osseuse, syndrome métabolique …) en milieu de travail est une piste d'étude proposée. Le **secteur de la plasturgie** semble particulièrement concerné.
   - Sur cette base, répondre à la question d'un **lien entre cancer du testicule et PHTs** se présente comme un sujet d'étude épidémiologique en milieu de travail. Le secteur de la **plasturgie s**emble particulièrement concerné.
   - Repérage d'**anomalies congénitales chez les enfants** dont les mères ont été exposées aux PHTs durant leur grossesse (cosmétiques, coiffeuses, plasturgie…) pourraient faire l'objet d'études spécifiques (étude de cohorte de femmes enceintes ; travail auprès de registre de malformations congénitales).

2. **Concernant les substances alkyphénols, parabènes, filtres UV ou phtalates ;**

   Celles-ci ont la particularité d'être présentes dans le secteur professionnel des cosmétiques et des soins du corps. Les métiers de ce secteur (coiffeurs, esthéticiennes, manucures …) se voient questionner sur la présence de risques pour la santé reproductive (fertilité, développement) voire sur la survenue cancer hormono-dépendant en rapport avec l'exposition à ces PEs potentiels présentant pour certains d'entre-eux les mêmes propriétés de PE. Le besoin d'études épidémiologiques existe sur l'impact de ces expositions :

   - **sur le développement de l'enfant pour les expositions durant la grossesse** ;
   - **sur le déroulement de la puberté** (apprenti par exemple) ;
   - sur la **survenue de cancers hormonaux dépendants (cancer du sein** notamment)
   - Impact sur la **fertilité masculine pour les coiffeurs.**

3. **Concernant le BPA, Il ressort un besoin d'études épidémiologiques :**

   - Chez l'homme, pour éluder la possibilité d'impact sur **la fertilité d'expositions aux faibles doses de BPA** (dosages hormonaux, paramètres spermatiques, fonctions sexuelles). Les entreprises du secteur de la **plasturgie** qui utiliseraient ce produit seraient des cibles potentielles d'études.
   - Il existe très peu d'études chez la femme ayant examiné les effets du BPA sur **l'évolution d'une grossesse.** Les femmes exposées au BPA dans le cadre du travail du secteur de la **plasturgie** pourraient être concernées par une étude en entreprises. Egalement, Biedermann et al, 2010 attirent l'attention sur des expositions non négligeables des **caissières de supermarché** manipulant du papier d'imprimante thermique. Les métiers utilisant des papiers thermosensibles contenant du BPA pourraient être une autre cible d'étude.
   - Les résultats d'études chez l'animal évoquent la possibilité de l'implication du BPA dans la survenue de cancer du sein. Compte tenu des propriétés oestrogéniques évoquées pour le BPA, l'examen de la relation cancer du sein et BPA peut s'avérer une piste d'étude intéressante notamment dans les secteurs évoqués ci-dessus.

9. Références

A

(**Abell 2000**) Abell A, Ernst E, Bonde JP. Semen quality and sexual hormones in greenhouse workers. Scand J Work Environ Health 2000; 26(6):492-500.

(**Acad med 2011**) Académie nationale de médecine. Perturbateurs Endocriniens (PEs) de l'environnement. Mécanismes et risques potentiels en cancérologie. 8 novembre 2011. (Consulté le 20 décembre 2011 sur le site http://www.academie-medecine.fr/detailPublication.cfm?idRub=26&idLigne=2243)

(**Acad sc 2008**) Académie des sciences. Hormones, santé publique et environnement. 2008.

(**Acevedo 2005**) Acevedo R, Parnell PG, Villanueva H, Chapman LM, Gimenez T, Gray SL, Baldwin WS. The contribution of hepatic steroid metabolism to serum estradiol and estriol concentrations in nonylphenol treated MMTVneu mice and its potential effects on breast cancer incidence and latency. Journal of Applied Toxicology 2005; 25(5):339-353.

(**Acharya 2008**) Acharya UR, Mishra M, Patro J, Panda MK. Effect of vitamins C and E on spermatogenesis in mice exposed to cadmium. Reprod. Toxicol 2008; 25:84-88.

(**Acquavella 1998**) Acquavella J, Olsen G et al. Cancer among farmers: a meta-analysis. Ann Epidemiol. 8(1):64-74(1998).

(**Adlercreutz 1993**) Adlercreutz H, Bannwart C, Wähälä K, et al. Inhibition of human aromatase by mammalian lignans and isoflavonoid phytoestrogens. J Steroid Biochem Mol Biol 1993; 44(2):147-53.

(**AFSSA 2009**) AFSSA, Évaluation des risques liés à la présence de mycotoxines dans les chaînes alimentaires humaine et animale - Rapport final. 2009, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments.

(**AFSSAPS 2005**) AFSSAPS. Rapport relatif à la Sécurité et bénéfices des phyto-estrogènes apportés par l'alimentation - Recommandations. 2005. 370p.

(**AFSSAPS 2008**) AFSSAPS 2008. Question réponse. Consulté le 26/09/2012 sur le site (http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b7cda15950904afcaad9ec6f0e23dab9.pdf

(**AFSSAPS 2009**) AFSSAPS. Recommandations portant sur les phtalates dans les dispositifs médicaux. AFSSAPS 2009. Consulté le 26 septembre 2009. sur le site internet : (http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Phtalates-dans-les-dispositifs-medicaux-Recommandations)

(AFSSAPS 2011) Afssaps - Commission de cosmétologie du 7 novembre 2011. Compte rendu réunion consultable sur le site http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4d256228b20c7ddd990f24b7b774bbff.pdf

(**AFFSE 2003**) Agence française de sécurité sanitaire environnementale. Les dioxines dans l'environnement et la santé. Rapport AFFSE 2003. 13 p.

(**Agarwal 1985**) Agarwal DK, Maronpot RR, Lamb JCI and Kluwe WM. Adverse effects of butyl benzyl phthalate on the reproductive and hematopoietic systems of male rats. Toxicology 1985; 35:189-206.

(**Agusa 2007**) Agusa T, Kunito T, Iwata H, Monirith I, Chamnan C, Tana TS, Subramanian A, Tanabe S Mercury in hair and blood from residents of Phnom Penh (Cambodia) and possible effect on serum hormone levels. Chemosphere 2007; 68:590-596.

(**Ahmad 2003**) Ahmad SU, Tariq S, Jalali S, Ahmad MM. Environmental pollutant Aroclor 1242 (PCB) disrupts reproduction in adult male rhesus monkeys (Macaca mulatta). Environ Res 2003; 93:272-278.

(**Akesson 2008**) Akesson A, Julin B, Wolk A. Long-term dietary cadmium intake and postmenopausal endometrial cancer incidence: a population-based prospective cohort study. Cancer Res 2008; 68(15):6435-41.

(**Akingbemi 2001**) Akingbemi BT, Youker RT, Sottas CM, Ge R, Katz E, Klinefelter GR, Zirkin BR and Hardy MP. Modulation of rat Leydig cell steroidogenic function by di(2-ethylhexyl)phthalate. Biol Reprod 2001; 65:1252-1259.

(**Akinloye 2006**) Akinloye O, Arowojolu AO, Shittu OB, et al. 2006. Cadmium toxicity: A possible cause of male infertility in Nigeria. Reprod Biol 6(1):17-30.

(**Alabi 1985**) Alabi NS, Whanger PD, and Wu AS. Interactive effects of organic and inorganic selenium with cadmium and mercury on spermatozoal oxygen consumption and motility in vitro. Biol Reprod 1985; 33(4):911-919.

(**Alam 2010**) Alam MS, Ohsako S, Matsuwaki T, Zhu XB, Tsunekawa N, et coll. Induction of spermatogenic cell apoptosis in prepubertal rat testes irrespective of testicular steroidogenesis : a possible estrogenic effect of di(n-butyl) phthalate. Reproduction 2010; 139:427-437.

(**Alavanja 2003**) Alavanja MC, Samanic C, Dosemeci M, Lubin J, Tarone R, Lynch CF, Knott C, Thomas K, Hoppin JA,Barker J, et al. Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study cohort. American Journal of Epidemiology 2003; 157:800-814.

(**Alexander 1996**) Alexander BH, Checkoway H, van Netten C, et al. Semen quality of men employed at a lead smelter. Occup Environ Med 1996; 53:411-416.

(**Alexander 1998**) Alexander BH, Checkoway H, Faustman EM, et al. Contrasting associations of blood and semen lead concentrations with semen quality among lead smelter workers. Am J Ind Med 1998 ; 34:464-469.

(**Allen 1974**) Allen JR, Carstens LA, Barsotti DA. 1974a. Residual effects of short-term, low-level exposure of nonhuman primates to polychlorinated biphenyls. Toxicol Appl Pharmacol 30:440-451.

(**Alméras 2010**) Alméras C, Cancan C, Gereec V, Millet M. Le projet PERSAN. Les phtalates. 2010. 2010 Mémoire ingénieur du génie sanitaire. Ecole des Hautes Etudes en santé publique. p 42.

(**Amara 2008**) Amara S, Abdelmelek H, Garrel C, Guiraud P, Douki T, Ravanat JL, Favier A, Sakly M, Ben Rhouma K. Preventive effect of zinc against cadmium-induced oxidative stress in the rat testis. J. Reprod. Dev 2008;54:129-134.

(**Andersen 1988**) Andersen O, Nielsen JB, Svendsen P. 1988. Oral cadmium chloride intoxication in mice: Effects of dose on tissue damage, intestinal absorption and relative organ distribution. Toxicology 48:225-236.

(**Andersen 1991**) Andersen J, Thorpe SM, Rose C, Christensen I, Rasmussen BB and Poulsen HS. Estrogen receptor in primary breast cancer estimated in paraffin-embedded tissue. A study of its usefulness compared to dextran-coated charcoal assay. Acta Oncol 1991;30, 685-690

(**Angénard 2010**) Angenard G, Muczynski V, Coffigny H, Pairault C, Duquenne C, Frydman R, Habert R, Rouiller-Fabre V, Livera G. Cadmium increases human fetal germ cell apoptosis. Environ Health Perspect. 2010; 118(3):331-7.

(**ANSES 2006**) Brossolin P. Perturbateurs du système endocrinien. AFSSET 2006.

(**ANSES 2010**) ANSES 2010. Elaboration de VTR fondées sur les effets reprotoxiques. Paris. 2010.

(**ANSES 2011**) ANSES 2011. Effets sanitaires du Bisphénol A. Paris. 2011. p 383.

(**Aschengrau 1998**) Aschengrau A, Coogan PF, Quinn M, Cashins LJ. Occupational exposure to estrogenic chemicals and the occurrence of breast cancer: an exploratory analysis. Am J Ind Med. 1998; 34(1):6-14.

(**ANSES 2011b**) ANSES 2011. Etude nationale d'imprégnation aux polychlorobiphényles (PCB) des consommateurs de poissons d'eau douce. Paris. 2011. P 176.

(**ANSM 2012**) Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Evaluation du risque lié à l'utilisation du 4-methylbenzylidene camphor dans les produits cosmétiques. 2012. Saisine 2009BCT0051. Consultée le 3 janvier 2012 sur le site : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/33fee8386bec681ef88e0f2c0a898280.pdf

(**Apelberg 2007**) Apelberg BJ, Witter FR, Herbstman JB, Calafat AM, Halden RU, Needham LL, Goldman LR. Cord serum concentrations of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) in relation to weight and size at birth. Environ Health Perspect. 2007; 115(11):1670-6.

(**Apostoli 2000**) Apostoli P, Bellini A, Porru S, et al. The effect of lead on male fertility: A time to pregnancy study. Am J Ind Med 2000; 38:310-315.

(**Aqua-ref 2009**) Aqua-ref. Les substances émergentes dans l'environnement (Note de synthèse sur l'état de l'art concernant les produits pharmaceutiques, les cosmétiques et les produits d'hygiène corporelle). Octobre 2009. Document final (version C). Convention partenariat ONEMA-INERIS 2008.

(**Arbuckle 1998**) Arbuckle TE, Sever LE. Pesticide exposures and fetal death: a review of the epidemiologic literature Crit Rev in Toxicol, 1998; 28:229-270.

(**Arfini 1987**) Arfini G, Mutti A, Vescovi P, Ferroni C, Ferrari M, Giaroli C, Passeri M, Franchini I Impaired dopaminergic modulation of pituitary secretion in workers occupationally exposed to styrene: further Evidence from PRL response to TRH stimulation. J Occup Med 1987; 129:826-830.

(**Aribarg 1996**) Aribarg A, Sukcharoen N. Effects of occupational lead exposure on spermatogenesis. J Med Assoc Thai 1996, 79:91-97.

(**Arnold 1993**) Arnold DL, Bryce F, Karpinski K, Mes J, Fernie S, Tryphonas H, Truelove J, McGuire PF, Burns D, Tanner JR, Stapley R, Zawidzka ZZ, Basford D. Toxicological consequences of Aroclor 1254 ingestion by female rhesus (Macaca mulatta) monkeys. Part 1B. Prebreeding phase: clinical and analytical laboratory findings. Food Chem Toxicol 1993; 31:811-824.

(**Arnold 1993b**) Arnold DL, Bryce F, Stapley R, McGuire PF, Burns D, Tanner JR, Karpinski K. Toxicological consequences of Aroclor 1254 ingestion by female rhesus (Macaca mulatta) monkeys. Part 1A. Prebreeding phase: clinical health findings. Food Chem Toxicol 1993;31:799-810.

(**Aronson 2010**) Aronson KJ, Wilson JW, Hamel M, Diarsvitri W, Fan W, Woolcott C, Heaton JP, Nickel JC, Macneily A, Morales A. Plasma organochlorine levels and prostate cancer risk. J Expo Sci Environ Epidemiol 2010; 20:434-445.

(**Arrêté 2009**) Arrêté du 28 mai 2009 modifiant l'arrêté du 30 avril 2009 relatif aux conditions de mise sur le marché des produits de construction et de décoration contenant des substances cancérigènes, mutagènes ou reprotoxiques de catégorie 1 ou 2.

(**Assennato 1987**) Assennato G, Paci C, Baser ME, et al. Sperm count suppression without endocrine dysfunction in lead-exposed men. Arch Environ Health 1987; 42:124-127.

(**ATSDR 2000**) Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2000. Toxicological profile for Polychlorinated biphenyls (PCBs). U.S. Département of Health and Human Services. Public Health Service.

(**ATSDR 2007**) Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for lead. Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2007. Accessed August 9, 2012.

(**ATSDR 2008**) Agency for Toxic Substances and Disease Registry. U.S. Department of Health and Human Services; Atlanta, GA: 2008. Cadmium toxicity - Case Studies in Environmental Medicine.

(**Aulerich 1977**) Aulerich RJ, Ringer RK. Current status of PCB toxicity to mink, and effect on their reproduction. Arch Environ Contam Toxicol 1977; 6:279-292.

(**Austin 2003**) Austin ME, Kasturi BS, Barber M, Kannan K, Mohankumar PS, Mohankumar SM. Neuroendocrine effects of perfluorooctane sulfonate in rats. Environ Health Perspect 2003; 111:1485-1489.

(**Axelstad 2011**) Axelstad M, Boberg J, Hougaard KS, Christiansen S, Jacobsen PR, Mandrup KR, Nellemann C, Lund SP & Hass U. Effects of pre- and postnatal exposure to the UV-filter octyl methoxycinnamate (OMC) on the reproductive, auditory and neurological development of rat offspring. Toxicol Appl Pharmacol 2011; 250:78-290.

(**Axmon 2001**) Axmon A, Rylander L, Strömberg U, Dyremark E, Hagmar L. Polychlorinated biphenyls in blood plasma among Swedish female fish consumers in relation to time to pregnancy. J Toxicol Environ Health A 2001; 64:485-498.

(**Axmon 2003**) Axmon A, Thulstrup AM, Rignell-Hydbom A, Pedersen HS, Zvyezday V, Ludwicki JK,

Jonsson BA, Toft G, Bonde JP, Hagmar L. Time to pregnancy as a function of male and female serum concentrations of 2,2'4,4'5,5'-hexachlorobiphenyl (CB-153) and 1,1-dichloro-2,2-bis (p-chlorophenyl)-ethylene (p,p'-DDE). Hum Reprod 2006; 21:657-665.

(**Aw 1989**) Aw TC, Smith AB, Stephenson RL, Glueck CJ. Occupational exposure to zeranol, an animal growth promoter. Br J Ind Med. 1989 May; 46(5):341-6.

B

(**Baker 1939**) Baker JR, Ranson RM, and Tynen J. The chemical composition of volpar contraceptive products. Eugen Rev 1939; 30:261-268.

(**Bako 1980**) Bako G, Smith ESO, Hanson J, Dewar R. The geographical distribution of high cadmium concentrations in the environment and prostate cancer in Alberta. Can J Public Health 1980; 73:92-94.

(**Bandera 2011**) Bandera EV, King M, Chandran U, Paddock LE, Rodriguez-Rodriguez L, Olson SH. Phytoestrogen consumption from foods and supplements and epithelial ovarian cancer risk: a population-based case control study. BMC Womens Health. 2011 Sep 23;11:40. doi: 10.1186/1472-6874-11-40.

(**Baranski 1983**) Baranski B, Stetkiewicz I, Sitarek K, et al. Effects of oral, subchronic cadmium administration on fertility, prenatal and postnatal progeny development in rats. Arch Toxicol 1983; 54:297-302.

(**Barlow 2003**) Barlow NJ, Phillips SL, Wallace DG, Sar M, Gaido KW and Foster PM. Quantitative changes in gene expression in fetal rat testes following exposure to di(n-butyl) phthalate. Toxicol Sci 2003; 73,431-441

(**Barnes 1998**) Barnes S. Evolution of the health benefits of soy isoflavones. Proc Soc Exp Biol Med. 1998; 217(3):386-92.

(**Barouki 2009**) Barouki R. L'étreinte toxique des récepteurs de la dioxine et de l'oestradiol. Médecine/Sciences, vol. 19, n°11, 2003, p. 1068-10 69.

(**Barratt 1989**) Barrat CLR, Davies AG, Bansal MR, Williams ME. The effect of lead on the male rat reproductive system. Andrologia 1989, 21:161-166

(**Barthold 1999**) Barthold JS, Kryger JV, Derusha AM, Duel BP, Jednak R & Skafar DF. (1999) Effects of an environmental endocrine disruptor on fetal development, estrogen receptor (alpha) and epidermal growth factor receptor expression in the porcine male genital tract. J Urol 162, 864–871.

(**Barsoti 1976**) Barsotti DA, Marlar RJ, Allen JR. Reproductive dysfunction in rhesus monkeys exposed to low levels of polychlorinated biphenyls (Aoroclor 1248). Food Cosmet Toxicol 1976; 14:99-103.

(**Bates 2006**) Bates MN. Mercury amalgam dental fillings: an epidemiologic assessment. Int J Hyg Environ Health. 2006; 209(4):309-16.

(**Baures 2009**) Baures C, Bedda S, Garderes E, Moreau L, Raulot M. Les cosmétiques biologiques à la loupe « Entrez dans l'univers des controverses actuelles, des labels et de la réglementation ». Mastère Management des Industries de Santé Dossier Santé Juin 2009. Consulté sur le site internet le 4 janvier 2012 :
http://www.agrobiosciences.org/IMG/pdf/Dossier_cosmetiques_biologiques_octobre_2009.pdf

(**Bechi 2006**) Bechi N, Ietta F, Romagnoli R, Focardi S, Corsi L, Buffi C., Paulesu, L. 2006. Estrogen-like response to p-nonylphenol in human first trimes ter placenta and BeWo choriocarcinoma cells. Toxicol Sei 93:75-81.

(Belot 2003) Belot A, M.Velten, P.Grosclaude, N.Boissard, G.Launoy, L.Remontet, et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005. St Maurice (fra) : Institut de veille sanitaire, déc 2008, 132p. www.invs.sante.fr

(Benetts 1946) Bennetts, H. W., Underwood, E. J. & Shier, F. L. (1946). A specific breeding problem of sheep on subterranean clover pastures in western Australia. Australian Veterinary Journal 22, 2–12.

(**Berkowits 1996**) Berkowitz GS, Lapinski RH, Wolff MS. The role of DDE and polychlorinated biphenyl levels in preterm birth. Arch Environ Contam Toxicol 1996; 30:139-41

(**Berlin 1963**) Berlin M, and Ullberg S. Accumulation and retention of mercury in the mouse. III. An autoradiographic comparison of methylmercuric dicyandiamide with inorganic mercury. Arch Environ Health 1963; 6:610-616.

(**Berlin 1992**) Berlin M, Hua J, Lödgberg B, and Warfvinge K. Prenatal exposure to mercury vapour: Effects on brain development. Fundam. Appl Toxicol 1992; 19:324-326.

(**Berta 2005**) Berta-Vanrullen I, Berta JL, Gerber M. Phyto-œstrogène :sécurité, bénéfiques, et recommandations. La revue du praticien - médecine générale. 2005 ; 19 (700-701) : 884-888.

(**Bhan 2005**) Bhan A, Sarkar NN. Mercury in the environment: effect on health and reproduction. Rev Environ Health. 2005 Jan-Mar; 20(1):39-56.

(**Biedermann** 2009) Biedermann-Brem S,GROB K. Release of bisphenol A from polycarbonate baby bottles: water hardness as the most relevant factor. European Food Research and Technology 2009; 228:679-684

(**Biedermann 2010**) Biederman S, Tschudin P, Grob K. Transfer of bisphenol A from thermal printer paper to the skin. Anal Bioanal Chem 2010**;** 398:571-576.

(**Biegel 1995**) Biegel LB, Liu RC, Hurtt ME, Cook JC. Effects of ammonium perfluorooctanoate on Leydig cell function: in vitro, in vivo, and ex vivo studies. Toxicol Appl Pharmacol 1995, 134:18-25.

(**Bjerke 1994**) Bjerke DL, Peterson RE. 1994. Reproductive toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in male rats: different effects of in utero versus lactational exposure. Toxicol Appl Pharmacol 127:241-249.

(**Blair 1979**) Blair A, Fraumeni JF. Geographic patterns of prostate cancer in the United States. J Natl Cancer Inst 1979; 61:1379-1384.

(**Blair 1992**) Blair A, Zahm SH, Pearce NE, Heineman EF, Fraumeni JF. Clues to cancer etiology from studies of farmers. Scand J Work Environ Health 1992; 18:209-15.

(**Blair 2000**) Blair RM, Fangh H, Branham WS, Hass BS, Dial SL, Moland CL, Tong W, Shi L,Perkings R, Sheehan DM. The estrogen receptor relative binding affinities of natural and xenochemicals: structural diversity of ligands. Toxicol Sci 2000; 54:138-153.

(**Blanck 2004**) Blanck HM, Marcus M, Tolbert PE, Schuch C, Rubin C, Henderson AK, Zhang RH, Hertzberg VS. Time to menopause in relation to PBBs, PCBs, and smoking. Maturitas. 2004 15;49(2):97-106.

(**Blank 2000**) Blanck HM, Marcus M, Tolbert PE, et al. Age at menarche and tanner stage in girls exposed in utero and postnatally to polybrominated biphenyl. Epidemiology. 2000; 11:641-647.

(**Boberg 2008**) Boberg J, Metzdorff S, Wortziger R, Axelstad M, Brokken L, et coll. Impact of diisobutyl phthalate and other PPAR agonists on steroidogenesis and plasma insulin and leptin levels in fetal rats. Toxicology 2008; 250:75-81.

(**Boberg 2010**) Boberg J, Taxvig C, Christansen S, Hassu U. Possible endocrine disrupting effects of parabens and their metabolites. Reprod Toxico 2010;30:301-312.

(**Boberg 2011**) Boberg J, Christiansen S, Axelstad M, Kledal TS, Vinggaard AM, Dalgaard M, Nellemann C and Hass U. Reproductive and behavioral effects of diisononyl phthalate (DINP) in perinatally exposed rats. Reprod Toxicol. 2011; 31(2):200-209.

(**Bomhard 1987**) Bomhard E, Vogel O, Loser E. Chronic effects on single and multiple oral and subcutaneous cadmium administration on the testes of Wistar rats. Cancer Lett 1987; 36:307-315.

(**Bonde 1997**) Bonde JP, Kolstad H. Fertility of Danish battery workers exposed to lead. Int J Epidemiol 1997; 26(6):1281-1288.

(**Bonde 2002**) Bonde J. et al How work-place conditions, environmental toxicants and lifestyle affect male reproductive function. Int J Androl 2002; 25:262-8.

(**Bonde 2008**) Bonde JP, Toft G, Rylander L, Rignell-Hydbom A, Giwercman A, Spano M, Manicardi GC, Bizzaro D, Ludwicki JK, Zvyezday V, Bonefeld-Jørgensen EC, Pedersen HS, Jönsson BA, Thulstrup AM. Fertility and markers of male reproductive function in Inuit and European populations spanning large contrasts in blood levels of persistent organochlorines. Environ Health Perspect 2008; 116:269-277.

(**Bondesson 2009**) Bondesson M, Jönsson J, Pongratz I, Olea N, Cravedi JP, Zalko D, Håkansson H, Halldin K, Di Lorenzo D, Behl C, Manthey D, Balaguer P, Demeneix B, Fini JB, Laudet V, Gustafsson JA. A cascade of effects of bisphenol A. Reprod Toxicol. 2009; 28(4):563-7.

(**Borch 2006**) Borch J, Metzdorff SB, Vinggaard AM, Brokken L and Dalgaard M. Mechanisms underlying the anti-androgenic effects of diethylhexyl phthalate in fetal rat testis. Toxicology 2006; 223, 144-155.

(**Borzelleca 1989**) Borzelleca JF, Clarke EC, Condcie LW. Short-term toxicity (1 and 10 days) of cadmium chloride in male and female rats: Gavage and drinking water. J Am Coll Toxicol 1989; 8:377-404.

(**Bostwick 2004**) Bostwick DG, Burke HB, Djakiew et al. Human prostate cancer risk factors. Cancer 2004; 101(10 Suppl):2371-490.

(**Bound 1997**) Bound JP, Harvey PW, Francis BJ, Awwad F, Gatrell AC. Involvement of deprivation and environmental lead in neural tube defects: a matched case-control study. Arch Dis Child 1997; 76:107-112.

(**Bouskine 2008**) Bouskine A, Nebout M, Mograbi B, Brucker-Davis F, Roger C, Fénichel P. Estrogens promote human testicular germ cell cancer through a membrane-mediated activation of extracellular regulated kinase and protein kinase A. Endocrinology 2008; 149:565-573.

(**Bouskine 2009**) Bouskine A, Nebout M, Brucker-Davis F, Benahmed M, Fénichel P. Low doses of Bisphenol A promote human seminoma cell proliferation by activating PKA and PKG via a membrane G-protein-coupled estrogen receptor. Environ Health Perspect 2009; 117:1053-1058

(**Brama 2007**) Brama M, Gnessi L, Basciani S, Cerulli N, Politi L, Spera G, Mariani. S, Cherubini S, d'Abusco AS, Scandurra R, Migliaccio S. Cadmium induces mitogenic signaling in breast cancer cell by an ERalpha-dependent mechanism. Mol. Cell. Endocrinol. 2007; 264:102-108.

(**Braunstein 1978**) Braunstein GD, Dahlgren J, Loriaux DL. Hypogonadism in chronically lead-poisoned men. Infertility 1978; 1:33-51.

(**Brede 2003**) Brede C, Fjeldal P, Skjevrak I, Herikstad H. Increased migration levels of bisphenol A from polycarbonate baby bottles after dishwashing, boiling and brushing. *Food Addit Contam* 2003; 20:684-689.

(**Bretveld 2007**) Bretveld R, Brouwers M, Ebisch I, Roeleveld N. Influence of pesticides on male fertility. Scand J Work Environ Health 2007; 33(1):13-28.

(**Bretveld 2008**) Bretveld R, Kik S, Hooiveld M, van Rooij I, Zielhuis G, Roeleveld N. Time-to-pregnancy among male greenhouse workers. Occup Environ Med. 2008; 65(3):185-90.

(**Bretveld 2008b**) Bretveld RW, Hooiveld M, Zielhuis GA, Pellegrino A, van Rooij IA, Roeleveld N. Reproductive disorders among male and female greenhouse workers. Reprod Toxicol. 2008; 25(1):107-14.

(**Brezner 1984**) Brezner E, Terkel J, Perry AS. The effect of Aroclor 1254 (PCB) on the physiology of reproduction in the female rat-I. Comp Biochem Physiol 1984: 77:65-70.

(**Brody 2007**) Brody JG. Environmental pollutants and breast cancer. Cancer 2007; 109(12 supll):2667-711.

(**Brook 2005**) Brooks JD, Thompson LU. Mammalian lignans and genistein decrease the activities of aromatase and 17Béta-hydroxysteroid dehydrogenase in MCF-7 cells. J Steroid Biochem Mol Biol 2005; 94(5):461–7.

(**Brucker-Davis 2008**) Brucker-Davis F, Wagner-Mahler K, Delattre I, Ducot B, Ferrari P, Bongain A, Kurzenne JY, Mas JC, Fénichel P. Cryptorchidism at birth in Nice area (France) is associated with higher prenatal exposure to PCBs and DDE, as assessed by colostrum concentrations. Hum Reprod 2008; 23:1708-1718.

(**Buck 1997**) Buck GM, Sever LE, Mendola P, et al. Consumption of contaminated sport fish from Lake Ontario and time-to-pregnancy. Am J Epidemiol 1997; 146:949-954.

(**Buck 2000**) Buck GM, Vena JE, Schisterman EF, et al. Parental consumption of contaminated sport fish from Lake Ontario and predicted fecundability. Epidemiology 2000; 11:388-393.

(**Buck 2009**) Buck Louis GM, Dmochowski J, Lynch C, Kostyniak P, McGuinness BM, Vena JE. Polychlorinated biphenyl serum concentrations, lifestyle and time-to-pregnancy. Hum Reprod 2009; 24:451-458.

(**Burns 2011**) Burns JS, Williams PL, Sergeyev O, Korrick S, Lee MM, Revich B, Altshul L, Del Prato JT, Humblet O, Patterson DG Jr, Turner WE, Needham LL, Starovoytov M, Hauser R. Serum dioxins and polychlorinated biphenyls are associated with growth among Russian boys, Pediatrics. 2011; 127(1):e59-68.

(**Burton 1980**) Burton GV, and Meikle AW. Acute and chronic methyl mercury poisoning impairs rat adrenal and testicular function. J Toxicol Environ Health 1980; 6(3):597-606.

(**Burukoglu 2008**) Burukoglu D, Baycu C. Protective effects of zinc on testes of cadmium-treated rats. Bull. Environ. Contam. Toxicol 2008; 81:521-524.

(**Bush 1986**) Bush B, Bennett AH, Snow JT. Polychlorobiphenyl congeners, *p,p'*-DDE, and sperm function in humans. Arch Environ Contam Toxicol 1986; 15:333-341.

(**Butenhoff 2004**) Butenhoff JL, Kennedy GL JR, Frame SR, O'Connor JC, York RG. The reproductive toxicology of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in the rat. *Toxicology* 2004; 196:95-116

(**Butenhoff 2009**) Butenhoff JL, Chang SC, Ehresman DJ, York RG. Evaluation of potential reproductive and developmental toxicity of potassium perfluorohexanesulfonate in Sprague Dawley rats. Reprod Toxicol 2009; 27:331-341.

(**Byford 2002**) Byford JR, Shaw LE, Drew MG, Pope GS, Sauer MJ, et coll. OEstrogenic activity of parabens in MCF7 human breast cancer cells. J Steroid Biochem Mol Biol 2002; 80:49-60.

(**Byrne 2009**) Byrne C, Divekar SD, Storchan GB, Paradi DA, Martin MB. Cadmiun - a metallohormone? Toxicology and applied pharmacology. 2009; 238:266-271.

C

(**Cantonwine 2010**) Cantonwine D, Meeker JD, Hu H, Sanchez BN, Lamadrid-Figueroa H, Mercado-Garcia A, Fortenberry GZ, Calafat AM, Tellez-Rojo MM (2010) Bisphenol a exposure in Mexico City and risk of prematurity: a pilot nested case control study. Environmental Health 2010; 9, 62.

(**Cantor 1994**) Cantor KP, Stewart PA, Brinton LA, Dosemeci M. Occupational exposures and female breast cancer mortality in the United States. J Occup Med 1994; 37:336-348.

(**Carmichael 2010**) Carmichael SL, Herring AH, Sjodin A, Jones R, Needham L, et coll. Hypospadias and halogenated organic pollutant levels in maternal mid-pregnancy serum samples. Chemosphere 2010; 80: 641-646

(**Carwile 2009**) Carwile JL, Luu HT, Bassett LS, Driscoll DA, Yuan C, et coll. Polycarbonate bottle use and urinary bisphenol A concentrations. Environ Health Perspect 2009; 117:1368-1372.

(**Casals 2011**) Casals-Casas C, Desvergne B. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. Annu Rev Physiol. 2011;73:135-62.

(**Catalina 2002**) Catalina P, Roure-Mariotti MC. Médecine et risque au travail. Guide du médecin en milieu de travail. Ed Masson. 2002.

(**CDC 2009**) CDC 2009. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Centers for Disease Control and Prevention. 2009.

(**CE 2000**) Avis du comité scientifique des mesures vétérinaires en rapport avec la santé publique (CSVSP) sur viandes bovines et hormones. 2000 sur le site internet Union Européenne http://ec.europa.eu/dgs/health_consumer/library/press/press57_fr.pdf, consulté le 20 juillet 2012.

(**CE 2011**) Evans R, Kortenkamp A, Martin O, McKinlay R, Orton F, Rosivatz R. State of the art assessment of endocrine disrupter. Part 1 summary of the state of the science. Draft 31.01.2011.
(**Cederroth 2010**) Cederroth, C.R., et al., Soy, phyto-oestrogens and male reproductive function: a review. Int J Androl, 2010. 33(2): p. 304-16.

(**Cha 1987**) Cha CW. A study on the effect of garlic to the heavy metal poisoning of rat. J Korean Med Sci 2 1987; 213-224.

(**Chabbert 2012**) Chabbert-Buffet N, Boutet G. Les traitements non estrogéniques des symptômes de la ménopause : quels risques ? Réalités en gynécologie-Obstétrique 2012 ; 160 :1-5.

(**Chang 2004**) Chang HY, Shih TS, Guo YL, Tsai CY, Hsu PC. Sperm function in workers exposed to N,N-dimethylformamide in the synthetic leather industry. Fertil Steril. 2004; 81(6):1589-94.

(**Chang 2009**) Chang SC, Ehresman DJ, Bjork JA,Wallace KB, Parker GA, et coll. Gestational and lactational exposure to potassium perfluorooctanesulfonate (K+PFOS) in rats: toxicokinetics, thyroid hormone status, and related gene expression. *Reprod Toxicol* 2009; 27:387-399.

(**Chao 2007**) Chao HR, Wang SL, Lee WJ, Wang YF, Papke O. Levels of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in breast milk from central Taiwan and their relation to infant birth outcome and maternal menstruation effects. Environ Int 2007; 33:239-245.

(**Chapling 1999**) Chapin RE, Delaney J, Wang Y, Lanning L, Davis B, Collins B, Mintz N, Wolfe G, The effects of 4-nonylphenol in rats: a multigeneration reproduction study, Toxicological science, 1999 Nov; 52(1):80-91.

(**Charles 2003**) Charles LE, Loomis D, Shy CM, Newman B, Millikan R, Nylander- French LA, et al. Electromagnetic fields, polychlorinated biphenyls, and prostate cancer mortality in electric utility workers. Am J Epidemiol 2003; 157:683-91.

(**Chaube 2010**) Chaube R, Mishra S, Singh RK. In vitro effects of lead nitrate on steroid profiles in the post-vitellogenic ovary of the catfish Heteropneustes fossilis. Toxicol In Vitro. 2010; 24(7):1899-904.

(**Chauvigne 2009**) Chauvigne F, Menuet A, Lesne L, Chagnon MC, Chevrier C, Regnier JF, Angerer J and Jegou B. Time- and dose-related effects of di-(2-ethylhexyl) phthalate and its main metabolites on the function of the rat fetal testis in vitro. Environ Health Perspect 2009; 117:515-521

(**Chen 2001**) Chen H, Wang X, Xu L. Effects of exposure to low-level benzene and its analogues on reproductive hormone secretion in female workers. Chin J Prev Med 2001; 35(2):83-86.

(**Chen 2009**) Chen ML, Lee HY, Chuang HY, Guo BR, Mao IF. Association between nonylphenol exposure and development of secondary sexual characteristics. Chemosphere 2009; 76:927-931.

(**Cherry 2001**) Cherry N, Labrèche F, Collins J, Tulandi T. Occupational exposure to solvents and male infertility. Occup Environ Med. 2001; 58(10):635-40.

(**Chia 1997**) Chia SE, Goh VH, Ong CN. Endocrine profiles of male workers with exposure to trichloroethylene. Am J Ind Med. 1997; 32(3):217-22.

(**Choe 2003**) Choe SY, Kim SJ, Kim HG, Lee JH, Choi Y, Lee H, Kim Y. Evaluation of estrogenicity of major heavy metals. The science of the total environment 2003; 312:15-21.

(**Chopra 1973**) Chopra IJ, Tulchinsky D, Greenway FL. Estrogen-androgen imbalance in hepatic cirrhosis. Studies in 13 male patients. Ann Intern Med. 1973; 79(2):198-203.

(**Chou 2009**) Chou YY, Huang PC, Lee CC, Wu MH, Lin SJ. Phthalate exposure in girls during early puberty. J Pediatr Endocrinol Metab 2009; 22:69-77.

(**Chowdhury 1986**) Chowdhury AR, Chinoy NJ, Gautam AK, et al. Effect of lead on human semen. Adv Contracept Deliv Syst 1986; 2:208-211.

(**Chowhury 1989**) Chowdhury AR, Makhija S, Vachhrajani KD, and Gautam AK. Methylmercury- and mercuric-chloride-induced alterations in rat epididymal sperm. Toxicol Lett 1989; 47:125-134.

(**Choy 2002a**) Choy CM, Lam CW, Cheung LT, Briton-Jones CM, Cheung LP, and Haines CJ. Infertility, blood mercury concentrations and dietary seafood consumption: a case–control study. BJOG 2002; 109(10):1121–1125.

(**Choy 2002b**) Choy CM, Yeung QS, Briton-Jones CM, Cheung CK, Lam CW, and Haines CJ. Relationship between semen parameters and mercury concentrations in blood and in seminal fluid from subfertile males in Hong Kong. Fertil Steril 2002; 78(2):426–428.

(**Chung 1999**) Chung YW, Clemens LG. Effects of perinatal exposure to polychlorinated biphenyls on development of female sexual behavior. Bull Environ Contam Toxicol 1999; 62:664-670.

(**Cicollela 2006**) Cicollela A. Effects des éthers de glycol sur la reproduction. Gynécologie Obstétrique Fertilité.2006; 34:955-963.

(**CIRC 2006**) IARC Working Group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Inorganic and organic lead compounds. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2006; 87:1-471.

(**Cobellis 2003**) Cobellis L, Latini G, De Felice C, Razzis S, Paris I, et coll. High plasma concentrations of di-(2-ethylhexyl)-phthalate in women with endometriosis. Hum Reprod 2003; 18:1512-1515.

(**Cobellis 2009**) Cobellis L, Colacurci N, Trabucco E, Carpentiero C, Grumetto L. Measurement of bisphenol A and bisphenol B levels in human blood sera from healthy and endometriotic women. Biomed Chromato 2009, 23:1186-1190.

(**Cohn 1978**) Cohn WJ, Boylan JJ, Blanke RV, Fariss MW, Howell JR, Guzelian PS. Treatment of chlordecone (Kepone) toxicity with cholestyramine. Results of a controlled clinical trial. N Engl J Med 1978; 298(5):243-8.

(**Colborn 1999**) Colborn T, Short P. Pesticide use in the U.S. and policy implications: a focus on herbicides. Toxicol Ind Health 1999; 15:241-76.

(**Colon 2000**) Colon I, Caro D, Bourdony CJ, Rosario O. Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. Environ Health Perspect 2000; 108:895-900.

(**Comhaire 2007**) Comhaire FH, Mahmoud AM, Schoonjans F. Sperm quality, birth rates and the environment in landers (Belgium). Reprod Toxicol 2007; 23:133-137.

(**Conso 2005**) Conso F, Contassot JC, Falcy M, Faupin F et al. Salariées enceintes exposés à des usbstances toxiques pour le développement fœtal. Surveillance médicale. Recommandations de la société française de médecine du travail, novembre 2004. Pratiques et déontologie TM 3. Doc Méd Trav 2005 ; 101, 1er trimestre 2005 : 9-20.

(**Cooke 1998**) Cooke GM, Price CA, Oko RJ. Effects of in utero and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on serum androgens and steroidogenic enzyme activities in the male rat reproductive tract. J Steroid Biochem Mol Biol 1998; 67:347-354.

(Cooper 2002) Cooper GS, Savitz DA, Millikan R and Kit TC. Organochlorine Exposure and Age at Natural Menopause. Epidemiology 2002;13:729 –733.

(Cooper 2005) Cooper GS, Klebanoff MA, Promislow J, Brock JW, Longnecker MP. Polychlorinated biphenyls and menstrual cycle characteristics. Epidemiology 2005; 16:191-200.

(**Cordier 1991**) Cordier S., Deplan F. and Mandereau L. Paternal exposure to mercury and spontaneous abortions. Br J Ind Med 1991; 48(6):375-381.

(Cordier 1997) Cordier S, Bergeret A, Goujard J, Ha MC, Aymé S, Bianchi F, Calzolari E, De Walle HE, Knill-Jones R, Candela S, Dale I, Dananché B, de Vigan C, Fevotte J, Kiel G, Mandereau L. Congenital malformation and maternal occupational exposure to glycol ethers. Occupational Exposure and Congenital Malformations Working Group. Epidemiology. 1997 Jul;8(4):355-63.

(**Corton 1998**) Corton JC, Fan LQ, Brown S, Anderson SP, Bocos C, Cattley RC, Mode A, Gustafsson JA. Down-regulation of cytochrome P450 2C family members and positive acute-phase response gene expression by peroxisome proliferator chemicals. Mol Pharmacol. 1998; 54(3):463-73.

(Corton 2005) Corton JC and Lapinskas PJ Peroxisome proliferatoractivated receptors: mediators of phthalate ester-induced effects in the male reproductive tract? Toxicol Sci 2005; 83,4-17.

(Costa 2009) Costa G, Sartori S, Consonni D. Thirty years of medical surveillance in perfluooctanoic acid production workers. J Occup Environ Med 2009; 51:364-372.

(**Courval 1999**) Courval JM, DeHoog JV, Stein AD, et al. 1999. Sport-caught fish consumption and conception delay in licensed Michigan anglers. Environ Res. 1999; 80(2 Pt 2):S183-S188.

(**Coste 1991**) Coste J, Mandereau L, Pessione F, et al. Lead-exposed workmen and fertility: A cohort study on 354 subjects. Eur J Epidemiol 1991; 7:154-158.

Conception delay in licensed Michigan anglers. Environ Res 1999; 80:S183-S188.

(**CPP 2002**) Comité de prevention et précaution (CCP). 2002. Risques sanitaires liés à l'utilisation des produits phytosanitaires.

(**CPP 2003**) Comité de la prévention et de la précaution. Les perturbateurs endocriniens : quel risque pour la santé ? Décembre 2003, p 15.

(**Cravedi 2007**) Cravedi JP, Zalko D, Savouret JF, Menuet A, Jégou B. The concept of endocrine disruption and human health. Med Sci. 2007; 23(2):198-204.

(**CREDO 2012**) Site internet du CREDO cluster, consulté le 27 septembre 2012 : http://ec.europa.eu/research/endocrine/projects_clusters_en.html

D

(**Dallinga 2002**) Dallinga JW, Moonen EJ, Dumoulin JC, Evers JL, Geraedts JP, Kleinjans JC. Decreased human semen quality and organochlorine compounds in blood. Hum Reprod 2002; 17:1973-1979.

(**Damgaard 2006**) Damgaard IN, Skakkebaek NE, Toppari J, Virtanen HE, Shen H, Schramm KW, Petersen JH, Jensen TK, Main KM; Nordic Cryptorchidism Study Group. Persistent pesticides in human breast milk and cryptorchidism. Environ Health Perspect. 2006 Jul; 114(7):1133-8.

(**Darbre 2002**) Darbre PD, Byford JR, Shaw LE, Horton RA, Pope GS, et coll. OEstrogenic activity of isobutylparaben in vitro and in vivo. *J Appl Toxicol* 2002; 22: 219-226.

(**Darbre 2003**) Darbre PD, Byford JR, Shawle LE, Hall S, Coldham NG, et coll. OEstrogenic activity of benzylparaben. J Appl Toxicol 2003; 23 43-51.

(**Davis 1994**) Davis BJ, Maronpot RR, Heindel JJ, Di-(2-ethylhexyl) phthalate suppresses estradiol and ovulation in cycling rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1994; 128:216–223.

(**Davis 1994b**) Davis BJ, Weaver R, Gaines LJ, Heindel JJ. Mono-(2-ethylhexyl) phthalate suppresses estradiol production independent of FSH-cAMP stimulation in rat granulose cells. Toxicol. Appl. Pharmacol 1994; 128:224-228.

(**Davis 2001**) Davis BJ, Price HC, O'Connor RW, Fernando R, Rowland AS, and Morgan DL. Mercury vapor and female reproductive toxicity. Toxicol Sci 2001; 59:291-296.

(**Dearth 2002**) Dearth RK, Hiney JK, Srivastava V, Burdick SB, Bratton GR, and Dees WL. Effects of lead (Pb) exposure during gestation and lactation on female pubertal development in the rat. Reprod. Toxicol. 2002; 16:343-352.

(**De castro 2006**) DeCastro BR, Korrick SA, Spengler JD, Soto AM. Estrogenic activity of polychlorinated biphenyls present in human tissue and the environment. Environ Sci Technol 2006; 40:2819-2825.

(**De celis 2000**) De Celis R, Feria-velasco A, Gonzalez-unzaga M et al. Semen quality of workers occupationaly exposed to hydrocarbons. Fertil Steril 2000; 73:221-8.

(**de Cremoux 2010**) de Cremoux P, This P, Leclercq G, Jacquot Y. Controversies concerning the use of phytoestrogens in menopause management: Bioavailability and metabolism. Maturitas 2010; 65:334–339.

(**de Fleurian 2008**) de Fleurian G, Perrin J, A Lannteaume, Achard V, Guichaoua MR, Grillo JM, Botta A, Sari-Minodier L. Expositions professionnelles et fertilité masculine : intérêt d'une collaboration entre médecine du travail et médecine de la reproduction. Arch Med Prof Environ 2008; 69:276-278.

(**Dekeyser 2011**) Dekeyser JG, Laurenzana EM, Peterson, EC, Chen T and Omiecinski CJ. Selective phthalate activation of naturally occurring human constitutive androstane receptor splice variants and the pregnane X receptor. Toxicol Sci. 2011; 120(2):381-91.

(**De Jager 1999**) De Jager C, Bornman MS, Oosthuizen JMC. The effect of p-nonylphenol on the fertility potential of male rats after gestational, lactational and direct exposure. Andrologia 1999; 31(2):107-113.

(**Della seta 2006**) Della D, Minder I, Belloni V, Aloisi AM, Dessi-fulgheri F, Farabollini F. Pubertal exposure to estrogenic chemicals affects behavior in juvenile and adult male rats. Horm Behav 2006, 50: 301-307.

(**DEMETER 2012**) INRS. Fiches DEMETER (Documents pour l'Évaluation Médicale des produits Toxiques vis-à-vis de la Reproduction). Consultées sur site internet le 25 octobre 2012 : http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/Base-Demeter.html.

(**Denham 2005**) Denham M, Schell LM, Deane G, Gallo MV, Ravenscroft J, DeCaprio AP. Relationship of lead, mercury, mirex, dichlorodiphenyldichloroethylene, hexachlorobenzene, and polychlorinated biphenyls to timing of menarche among Akwesasne Mohawk girls. Pediatrics 2005; 115:e127-134.

(**Den hong 2011**) Den Hond E, Dhooge W, Bruckers L, Schoeters G, Nelen V, van de Mieroop E, Koppen G, Bilau M, Schroijen C, Keune H, Baeyens W, van Larebeke N. Internal exposure to pollutants and sexual maturation in Flemish adolescents. J Expo Sci Environ Epidemiol 2011; 21:224-233.

(**De Rosis 1985**) De Rosis, S P Anastasio, L Selvaggi, A Beltrame, and G Moriani. Female reproductive health in two lamp factories: effects of exposure to inorganic mercury vapour and stress factors. Br J Ind Med 1985; 42(7):488-494.

(**Desdoits 2012**) Desdoits-Lethimonier C, Albert O, Le Bizec B, Perdu E, Zalko D, Courant F, Lesne L , Guille F, Dejucq-Rainsford N, Jégou B. Human testis steroidogenesis is inhibited by phthalates. Human Reproduction 2012;27(5): 1451-9.

(**Desmots 2005**) Desmots S, Brulez C, Lemazurier E. Perturbateurs de la fonction endocrinienne et santé : un point non exhaustif sur les connaissances. Environnement Risques & Santé 2005; 4(3):195-204.

(**Dewailli 1988**) Dewailly E, Flaugnatti R, Haguenoer JM, Cordier S, Dubois G, Hemon D (1988) National study of polychlorinated biphenyls (PCBs) residues in human plasma, France. *Hazardous Waste: Detection, control, treatment.*

(**DHI 2007**) DHI Water & environnement. Study on enhancing the endocrine disrupter priority list with a focus on low production volume chemicals. 2007. N° ENV.D.4/ETU/2005/0028r

(**Dhooge 2006**) Dhooge, W., van Larebeke, N., Koppen, G., Nelen, V., Schoeters, G., Vlietinck, R., Kaufman, J.-M. & Comhaire, F. Serum dioxin-like activity is associated with reproductive parameters in young men from the general Flemish population. Environ Health Perspect 2006; 114:1670-1676.

(**Dhooge 2011**) Dhooge W, Den Hond E, Koppen G, Bruckers L, Nelen V, van de Mieroop E, Bilau M, Croes K, Baeyens W, Schoeters G, van Larebeke N. Internal exposure to pollutants and sex hormone levels in Flemish male adolescents in a cross-sectional study: associations and dose-response relationships. J Expo Sci Environ Epidemiol 2011; 21:106-113.

(**Diamanti-Kandarakis 2010**) Diamanti-Kandarakis E, Palioura E, Kandarakis SA, Koutsilieris M. The impact of endocrine disruptors on endocrine targets. Horm Metab Res. 2010; 42(8):543-52.

(**Dickman 1998**) Dickman MD, Leung CK, and Leong MK. Hong Kong male subfertility links to mercury in human hair and fish. Sci. Total Environ. 1998; 214:165-174.

(**DMT 2008**) Févotte I, Bergeret A, Guignon N, Magaud-Camus I. SUMER Hygiène Industrielle : une enquête en parallèle de SUMER 2003. Document pour le médecind du travail. 2008 ; 114 : 243-265.

(**Dodin 2003**) Dodin S, Blanchet C, Marc I. Phytoestrogènes chez la femme ménopausée. m/s 2003 ; 1030 : 1030-1038.

(**Drash 1994**) Drash AL, Kramer MS, Swanson J, Udall JN. Infant feeding practices and their possible relationship to the etiology of diabetes mellitus. Pediatrics. 1994; 94:752-4.

(**Drevnick 2003**) Drevnick PE, Sandheinrich MB. Effects of dietary methylmercury on reproductive endocrinology of fathead minnows. Environ. Sci. Technol. 2003; 37:4390-4396.

(**Dubrow 1984**) Dubrow R, Wegman DH. Cancer and occupation in Massachusetts: a death certificate study. Am J Ind Med 1984; 6:207-230.

(**Durmaz 2010**) Durmaz E, Ozmert EN, Erkekoglu P, Giray B, Derman O, et coll. Plasma phthalate levels in pubertal gynecomastia. Pediatrics 2010; 125:e122-e129.

(**Duty 2003**) Duty SM, Singh NP, Silva MJ, Barr DB, Brock JW, et coll. The relationship between environmental exposures to phthalates and DNA damage in human sperm using the neutral comet assay. Environ Health Perspect 2003a; 111:1164-1169.

(**Duty 2003b**) Duty SM, Silva MJ, Barr DB, Brock JW, Ryan L, et coll. Phthalate exposure and human semen parameters. Epidemiology 2003b; 14:269-277.

(**Duty 2005**) Duty SM, Calafat AM, Silva MJ, Ryan L, Hauser R. Phthalate exposure and reproductive hormones in adult men. Hum Reprod 2005; 20:604-610.

E

(**ECHA 2012b**) ECHA. Evaluation of new scientifique evidence concerning DINP and DIDP in relation to entry 52 of annex XVII to regulation (EC) NO 1907/2006 (REACH). Draft Review Report. Version 3. 7 may 2012.

(**ECPI 2012**) European Council for Plasticisers and Intermediates. Information sur les phthalates. Informations consultées sur site interne le 2 septembre 2012 : http://www.plasticisers.org

(**EFSA 2004**) EFSA. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to the introduction of a Fat (consumption) Reduction Factor for infants and children (Question No EFSA-Q-2003-070) Adopted on 5 October 2004. The EFSAJournal 2004; 103:1-8.

(**EFSA 2005**) EFSA. Opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain on a request from the Commission related to the presence of non-dioxin-like polychlorinated biphenyls (PCB) in feed and food. EFSA Journal 2005; 284:1-137.

(**EFSA 2010**) EFSA. Scientific report of the Endocrine Active Substances Task Force. European Food Safety Authority. European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy. EFSA Journal 2010: 8(11):1932.

(**EFSA 2012**) European Food Safety Authority; Update of the monitoring of dioxins and PCBs levels in food and feed. EFSA Journal 2012; 10(7):2832.

(**Egeland 1994**) Egeland GM, Sweeney MH, Fingerhut MA, Wille KK, Schnorr TM, Halperin WE. Total serum testosterone and gonadotropins in workers exposed to dioxin. Am J Epidemiol 1994; 139:272-281.

(**Elghany 1990**) Elghany NA, Schumacher MC, Slattery ML, West DW, Lee JS. Occupation, cadmium exposure, and prostate cancer. Epidemiology 1990; 1:107-115.

(**Elghany 1997**) Elghany NA, Stopford W, Bunn WB, Fleming LE. Occupational exposure to inorganic mercury vapour and reproductive outcomes. Occup Med (Lond). 1997; 47(6):333-6.

(**Ema 2008**) Ema M, Fujii S, Hirata-Koizumi M, Matsumoto M. Two-generation reproductive toxicity study of the flame retardant hexabromocyclododecane in rats. Reprod Toxicol 2008, 25:335-351.

(**Emmett 1988a**) Emmett EA, Maroni M, Schmith JM, et al. Studies of transformer repair workers exposed to PCBs: I. Study design, PCB concentrations, questionnaire, and clinical examination results. Am J Ind Med 1988; 13:415-427.

(**Emmett 1988b**) Emmett EA, Maroni M, Jeffery JS, et al. 1988b. Studies of transformer repair workers exposed to PCBs: II. Results of clinical laboratory investigations. Am J Ind Med 14:47-62.

(**Endocrine/Estrogen letter 2003**) Endocrine/Estrogen letter 2003-Bisphénol A concern survey: an E/E letter special report. 2003;9:2-31. Consulté sur site internet le 15 novembre: http://www.eeletter.com/bpareport.pdf.

(**EPA 2007**) U.S. Environ. Prot. Agency. 2007. What is a pesticide? http://www.epa.gov/pesticides/about/. Retrieved on September 15, 2007.

(**Erfurth 2001**) Erfurth EM, Gerhardsson L, Nilsson A, Rylander L, Schütz A, Skerfving S, Börjesson J. Effects of lead on the endocrine system in lead smelter workers. Arch Environ Health. 2001; 56(5):449-55.

(**Ericson 1989**) Ericson A, Källén B. Pregnancy outcome in women working as dentists, dental assistants or dental technicians. Int Arch Occup Environ Health. 1989; 61(5):329-33.

(**Eroschenko 1981**) Eroschenko VP. Estrogenic activity of the insecticide chlordecone in the reproductive tract of birds and mammals. J Toxicol Environ Health 1981; 8:731-742.

(**Ernst 1991**) Ernst E, Christensen M, and Lauritsen JG. In vitro exposure of human spermatozoa to mercuric chloride--A histochemical study. Prog Histochem Cytochem 1991; 23(1-4):263-268.

(**Ernst 1991a**) Ernst E, Moller-Madsen B, and Danscher G. Ultrastructural demonstration of mercury in Sertoli and Leydig cells of the rat following methyl mercuric chloride or mercuric chloride treatment. Reprod Toxicol 1991; 5(3):205-209.

(**Ernst 1991b**) Ernst E, and Lauritsen JG. Effect of organic and inorganic mercury on human sperm motility. Pharmacol. Toxicol. 1991; 68(6):440–444.

(**Eskenazi 1995**) Eskenazi B, Kimmel G. Workshop on perinatal exposure to dioxin-like compounds.II. Reproductive effects. Environ Health Perspect 1995; 103(Suppl 2):143-145.

(**UE 2012**) Etiquetage européen des substances chimiques sur site http://esis.jrc.ec.europa.eu/

(**Eveillard 2009**) Eveillard A, Mselli-Lakhal L, Mogha A, Lasserre F, Polizzi A, Pascussi JM, Guillou H, Martin PG and Pineau T. Di-(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP) activates the constitutive androstane receptor (CAR): a novel signalling pathway sensitive to phthalates. Biochem Pharmacol 2009; 77:1735-1746.

F

(**Faqi 1998**) Faqi AS, Dalsenter PR, Merker HJ, Chahoud I. Effects on developmental landmarks and reproductive capability of 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl and 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl in offspring of rats exposed during pregnancy. Hum Exp Toxicol 1998; 17:365-372.

(**Falnoga 2000**) Falnoga I, Tusek-Znidaric M, Horvat M, and Stegnar P. Mercury, selenium, and cadmium in human autopsy samples from Idrija residents and mercury mine workers. Environ Res 2000; 84(3):211-218.

(**Fan 2004a**) Fan LQ, Brown-Borg H, Brown S, Westin S, Mode A, Corton JC. PPARalpha activators down-regulate CYP2C7, a retinoic acid and testosterone hydroxylase. Toxicology. 2004; 203(1-3):41-8.

(**Fan 2004b**) Fan LQ, You L, Brown-Borg H, Brown S, Edwards RJ, Corton JC. Regulation of phase I and phase II steroid metabolism enzymes by PPAR alpha activators. Toxicology. 2004; 204(2-3):109-21.

(**Farr 2006**) Farr L, Cai J, Savitz DA, Sandler DP, Hoppin JA, Cooper GS. Pesticide use and menstrual cycle characteristics among premenopausal women in the AHS. American journal of epidemiology 2006; 163(8):731-742.

(**Farr 2006b**) Farr SL, Cai J, Savitz DA, Sandler DP, Hoppin JA, and Cooper GS. Pesticide Exposure and Timing of Menopause The Agricultural Health Study. Am J Epidemiol 2006; 163:731-742.

(**Fei 2007**) Fei C, McLaughlin JK, Tarone RE, Olsen J. Perfluorinated chemicals and fetal growth: a study within the Danish National Birth Cohort. Environ Health Perspect. 2007 Nov; 115(11):1677-82.

(**Fei 2009**) Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L, Olsen J. Maternal levels of perfluorinated chemicals and subfecundity. Hum Reprod 2009; 24:1200-1205.

(**Fénichel 2008**) Fénichel P, Brucker-Davis F. Perturbateurs endocriniens environnementaux et cancer du sein : de nouveaux facteurs de risque ? Gynécologie Obstrétrique et fertilité 2008 ; 36:969-977.

(**Figa-Talamanca 2001**) Figa-Talamanca I, Traina ME, Urbani E. Occupational exposures to metals, solvents and pesticides: recent evidence on male reproductive effects and biologica markers. Occup Med 2001; 51(3):174-188.

(**Fisher 2003**) Fisher et al. Human “testicular dysgenesis syndrome”: a possible model using in-utero exposure of the rat to dibutyl phthalate. Human reprod 2003; 18:1383-1394.

(**Fleming 1999**) Fleming L, Bean J, Rudolph M, Hamilton K. Cancer incidence in a cohort of licensed pesticide applicators in Florida. J Occup Environ Med 1999; 41:279-288.

(**Foulke 2010**) Mc Glynn KA, Cook MB. The epidemiology of testicular cancer in: Foulke WD, Cooney KA. Male reproductive cancers. Ed Springer. 2010.

(**Fossato 2011**) Fossato da Silva DA, Teixeira CT, Scarano WR, Favareto AP, Fernandez CD, Grotto D, Barbosa F Jr, Kempinas Wde G. Effects of methylmercury on male reproductive functions in Wistar rats. Reprod Toxicol. 2011; 31(4):431-9.

(**Foster 1992**) Foster WG. Reproductive toxicology of chronic lead exposure in the female cynomolgus monkey. Reprod Toxicol 1992; 6:123-131.

(**Foster 1996**) Foster WG, McMahon A, Rice DC. Sperm chromatin structure is altered in Cynomolgus monkeys with environmentally relevant blood lead levels. Toxicol Ind Health 1996; 12(5):723-735.

(**Foster 1996b**) Foster WG, McMahon A, Rice DC. Subclinical changes in luteal function in cynomolgus monkeys with moderate blood lead levels. J Appl Toxicol 1996b, 16:159-163.

(**Foster 2010**) Foster WG, Maharaj-Briceno S, Cyr DG. Dioxin-induced changes in epididymal sperm count and spermatogenis. Environ Health Perspect 2010; 118:458-464.

(**Francks 1989**) Franks PA, Laughlin NK, Dierschke DJ, Bowman RE, Meller PA. Effect of lead on luteal function in Rhesus Monkeys. Biol Reprod 1989; 41:1055-1062

(**Frederiksen 2011**) Frederiksen H, Jorgensen N, Andersson AM. Parabens in urine, sérum and séminal plasma from healthy Danish men determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). J Expo Sci Environ Epidemiol 2011; 21(3):262-71.

(Frery 1993) Frery N, Nessman C, Girard F, Lafond J, Moreau T, Blot P, Lellouch J, and Huel G. Environmental exposure to cadmium and human birth weight. Toxicology 1993; 79:109-118.

(Friedmann 1996) Friedmann AS, Watzin MC, Brinck-Johnson T, and Leiter JC. Low levels of dietary methylmercury inhibit growth and gonadal development in juvenile walleye (Stizostedion vitreum). Aquat. Toxicol. 1996; 35:265-278.

(FT INRS) fiche toxicologique INRS consulté sur le site :
http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/recherche-fichetox-criteres.html

(Fujimito 2011) Fujimoto VY, Kim D, vom Saal FS, Lamb JD, Taylor JA, Bloom MS. Serum unconjugated bisphenol A concentrations in women may adversely influence oocyte quality during in vitro fertilization. Fertility and Sterility 2011; 95:1816-1819.

G

(**Gallagher 2010**) Gallagher CM, Chen JJ, Kovach JS. Environmental cadmium and breast cancer risk. Aging 2010; 2(11):804-814.

(**Galloway 2010**) Galloway T, Cipelli R, Guralnik J, Ferrucci L, Bandinelli S, Corsi AM, Money C, McCormack P, Melzer D. Daily Bisphenol A Excretion and Associations with Sex Hormone Concentrations: Results from the InCHIANTI Adult Population Study. Environmental Health Perspectives 2010; 118:1603-1608.

(**Galvào-teles 1973**) Galvão-Teles A, Burke CW, Anderson DC, Marshall JC, Corker CS, Bown RL, Clark ML. Biologically active androgens and oestradiol in men with chronic liver disease. Lancet. 1973 Jan 27; 1(7796):173-7.

(**Garcia 1994**) Garcia-Morales P, Saceda M, Kenney N, Kim N, Salomon DS, Gottardis MM, Solomon HB, Sholler PF, Jordan VC, Martin MB. Effect of cadmium on estrogen receptor levels and estrogen-induced responses in human breast cancer cells. J. Biol. Chem. 1994; 269:16896-16901.

(**Garcia 1996**) Garcia-Rodriguez J, Garcia-Martin M, Nogueras-Ocana M, de Dios Luna-del-Castillo J, Espigares Garcia M, Olea N, Lardelli-Claret P. Exposure to pesticides and cryptorchidism: geographical evidence of a possible association. Environ Health Perspect. 1996; 104:1090-5.

(**Garlantezec 201**1) Garlantézec R. Exposition professionnelle maternelle aux solvants organiques et malformations congénitales. Université Paris XI. Facultè de médecine de Parus-Sud. Thèse de Doctorat. 2011. Paris.

(**Garlantezec 2012**) Garlantézec R, Multigner L. Relation entre exposition professionnelle, anomalies de la fertilité et troubles de l'appareil reproducteur : revue de la littérature récente. BEH 2012 ; 7-8-9 : 117-124.

(**Garner 2005**) Garner MJ, Turner MC, Ghadirian P, Krewski D. Epidemiology of testicular cancer: an overview. Int. J. Cancer 2005; 11 331-339.

(**Garnier 2012**) Garnier R. Mercure et grossesse. Arch Mal Prof Environ 2012; 73:83-85.

(**Gauger 2004**) Gauge KJ, Kato Y, Haraguchi K, Lehmler HJ, Robertson LW, Bansal R, et al., Polychlorinated biphenyls (PCBs) exert thyroid hormone-like effects in the fetal rat brain but do not bind to thyroid hormone receptors, Environ. Health Perspect. 112 (5) (2004) 516-523.

(**Gaumy 2001**) Gaumy JL, Bailly JD, Burgat V, Guerre P. Zéaralénone : propriété et toxicité expérimentale. Revue Méd Vét 2001;152 (3) : 219-234.

(**Gazoulis 2002**) Gazouli M, Yao ZX, Boujrad N, Corton JC, Culty M, Papadopoulos V. Effect of peroxisome proliferators on Leydig cell peripheral-type benzodiazepine receptor gene expression, hormone-stimulated cholesterol transport, and steroidogenesis: role of the peroxisome proliferator-activator receptor alpha. Endocrinology. 2002 Jul;143(7):2571-83.

(**Ge 2007**) Ge RS, Chen GR, Tanrikut C, Hardy MP. Phthalate ester toxicity in Leydig cells: developmental timing and dosage considerations. Reprod Toxicol. 2007; 23(3):366-73.

(**Gellert 1979**) Gellert RJ, Wilson C. Reproductive function in rats exposed prenatally to pesticides and polychlorinated biphenyls (PCB). Environ Res 1979; 18:437-443.

(**Gennart 1992**) Gennart JP, Buchet JP, Roels H, Ghyselen P, Ceulemans E, and Lauwerys R. Fertility of male workers exposed to cadmium, lead, or manganese. Am J Epidemiol 1992; 135:1208-1219.

(**Geoffroy-Perez 2007**) Geoffroy-Perez B, Imbernon E, Goldberg M. Projet COSMOP : cohorte pour la surveillance de la mortalité par profession. Premiers résultats de l'étude de faisabilité. 2007. Institut National de Veille Sanitaire.

(**Gerhard 1998**) Gerhard I, Daniel B, Link S, et al. Chlorinated hydrocarbons in women with repeated miscarriages. Environ Health Perspect 1998; 106:675-681.

(**Gérin 2002**) Gérin M. Solvants industriels. Ed Masson. Paris. 2002.

(**Ghisari 2009**) Ghisari M, Bonefeld-Jorgensen EC. Effects of plasticizers and their mixtures on estrogen receptor and thyroid hormone functions. Toxicol Lett. 2009; 189(1):67-77.

(**Gidlow 2004**) Gidlow DA. Lead toxicity. Occupational Medicine 2004; 54:76-81.

(**Gill 1979**) Gill WB, Schumacher GF, Bibbo M, Straus FH, Schoenberg HW. Association of diethylstilbestrol exposure in utero with cryptorchidism, testicular hypoplasia and semen abnormalities. J Urol 1979; 122:36-9.

(**Giordano 2010**) Giordano F, Abballe A, De Felip E, di Domenico A, Ferro F, Grammatico P, Ingelido AM, Marra V, Marrocco G, Vallasciani S, Figa-Talamanca I. Maternal Exposures to Endocrine Disrupting Chemicals and Hypospadias in Offspring. Birth Defects Research Part A-Clinical and Molecular Teratology 2010; 88:241-250.

(**Giwercman 2006**) Giwercman AH, Rignell-Hydbom A, Toft G, Rylander L, Hagmar L, Lindh C, Pedersen HS, Ludwicki JK, Lesovoy V, Shvets M, Spano M, Manicardi GC, Bizzaro D, Bonefeld-Jorgensen EC, Bonde JP. Reproductive hormone levels in men exposed to persistent organohalogen pollutants: a study of inuit and three European cohorts. Environ Health Perspect. 2006 Sept; 114(9):1348-53.

(**Giwercman 2011**) Giwercman A, Giwercman YL. Environmental factors and testicular function. Best Practice & research clinical endocrinology & metabolism 2011; 25:391-402.

(**Gomez 2005**) Gomez E, Pillon A, Fenet H, Rosain D, Duchesne MJ, et al. Estrogenic activity of cosmetic components in reporter cell lines: parabens, UV screens, and musks. J Toxicol Environ Health A 2005; 68:239-251.

(**Gomez 2006**) Gomez E, Fenet H, Pillon A, Rosain D, Balaguer P, Casellas C. Substances entrant dans la formulation cosmétiques et perturbations endocrines. Environnement, risques et santé 2006; 5(4):275-279.

(**Goncharov 2009**) Goncharov A, Rej R, Negoita S, Schymura M, Santiago-Rivera A, Morse G, Carpenter DO. Lower serum testosterone associated with elevated polychlorinated biphenyl concentrations in Native American men. Environ Health Perspect 2009; 117:1454-1460.

(**Goncharuk 1977**) Goncharuk GA. Problems of work hygiene for women in mercury manufacture. Gig Tr Prof Zabol. 1977; (5):17-20.

(**Gong 2006**) Gong Y, Han XD. Effect of nonylphenol on steroidogenesis of rat Leydig cells. J Environ Sci Health B. 2006; 41(5):705-15.

(**Groten 1990**) Groten JP, Sinkeldam EJ, Luten JB, et al. Comparison of the toxicity of inorganic and liver-incorporated cadmium: A 4-week feeding study in rats. Food Chem Toxicol 1990; 28:435-441.

(**Gray 1985**) Gray Jr LE, Ferrell JM, Ostby JS. Alteration of behavioral sex differentiation by exposure to estrogenic compounds during a critical neonatal period: effects of zearalenone, methoxychlor, and estradiol in hamsters. Toxicology and Applied Pharmacology 1985; 80(1):127–136.

(**Gray 1997**) Gray LE, Wolf C, Mann P, Ostby JS. 1997b. Inutero exposure to low doses of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin alters reproductive development of female Long Evans hooded rat offspring. Toxicol Appl Pharmacol 146:237-244.

(**Gray 1999**) Gray Jr LE, Wolf C, Lambright C, Mann P, Price M, Cooper R, et al. Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron, iprodione, chlozolinate, p,p0-DDE, and ketoconazole) and toxic substances (dibutyl- and diethylhexyl phthalate, PCB 169, and ethane dimethane sulphonate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the male rat. Toxicol Ind Health 1999; 15:94-118.

(**Gray 2000**) Gray LE, Sty J, Fur J, M Veeramachaneni DNR, and Parks L. Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP and DINP, but not DEP, DMP or DOTP, alters sexual differentiation of the Male Rat. Toxicological Sciences 2000; 58:350-365.

(**Gray 2009b**) Gray J, Evans N, Taylor B, Rizzo J, Walker M. State of the evidence. The connection between breast cancer and the environment. Int J Occup Environ Health 2009; 15:43-78.

(**Guignot 2012**) Quignot N, Barouki R, Lesné L, Lemazurier E, Jégou B. Mécanismes et enjeux de la perturbation endocrinienne. BEH 7-8-9 / 21 février 2012.

(**Guillette 1994**) Guillette Jr. LJ, Gross TS, Masson GR, Matter JM, Percival HF, Woodward AR. Developmental abnormalities of the gonad and abnormal sex hormone concentrations in juvenile alligators from contaminated and control lakes in Florida. Environ Health Perspect 1994; 102:680-8.

(**Guldner 2011**) Guldner L, Seurin S, Héraud F, Multigner L. Exposition de la population antillaise au chlordécone BEH 2011; 3-4-5:25-28.

(**Guo 2000**) Guo YL, Hsu PC, Hsu CC, Lambert GH. 2000. Semen quality after prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. Lancet 2000: 356:1240-1241.

(**Guo 1993**) Guo YL, Lai TJ, Ju SH, et al. [No title available]. Dioxin 1993; 93 14:235.

(**Guo 2005**) Guo J, Pukkala E, Kyyrönen P, Lindbohm ML, Heikkilä P, Kauppinen T. Testicular cancer, occupation and exposure to chemical agents among Finnish men in 1971-1995. Cancer Causes Control. 2005; 16(2):97-103.

(**Gupta 2000**) Gupta C. Reproductive malformation of the male offspring following maternal exposure to estrogenic chemicals. Proc Soc Exp Biol Med. 2000; 224(2):61-8.

(**Gustafson 1989**) Gustafson A, Hedner P, Schütz A and Skerfving S. Occupational lead exposure and pituitary function. Int arch Occup Environ Health 1989; 61(4):277-281.

H

(**Halling 1998**) Halling-Sorenson B, Nors Nielsen S, Lanzky PF, Ingerslev F, Holten Lüzhoft HC, Jergensen SE. Occurrence fate and effects of pharmaceutical substances in the environment. A review.Chemosphere 1998; 36:357-93.

(Hallmark 2007) Hallmark N, Walker M, McKinnell C, Mahood IK, Scott H, Bayne R, Coutts S, Anderson RA, Greig I, Morris K et al. Effects of monobutyl and di(n-butyl) phthalate in vitro on steroidogenesis and Leydig cell aggregation in fetal testis explants from the rat: comparison with effects in vivo in the fetal rat and neonatal marmoset and in vitro in the human. Environ Health Perspect 2007; 115:390-396.

(Hamers 2006) Hamers T, Kamstra JH, Sonnevelde E, Murk AJ, Kester MH, coll. In vitro profiling of the endocrine-disrupting potency of brominated flame retardants. Toxicol Sci 2006: 92:157-173.

(**Hammon 1979**) Hammond B, Katzzenellenbogen, Krauthammer N, et al. Estrogenic activity of the insecticide chlordecone (Kepone) and interaction with uterine estrogen receptors. Proc Natl Acad Sci U S A 1979; 76:6641-6659.

(**Han 2009**) Han SW, Lee H, Han SY, Lim DS, Jung KK, et coll. An exposure assessment of di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and di-n-butyl phthalate (DBP) in human semen. J Toxicol Environ Health *A* 2009; 72:1463-1469.

(**Hanaoka 2002**) Hanaoka T, Kawamuran N, Hara K, Tsuganes S. Urinary bisphenol A and plasma hormone concentrations in male workers exposed to bisphenol A diglycidyl ether and mixed organic solvents. Occup Environ Med 2002; 59: 625-628.

(**Hannas 2011b**) Hannas BR, Lambright CS, Furr J, Howdeshell KL, Wilson VS and Gray LE Jr (2011b). Doseresponse assessment of fetal testosterone production and gene expression levels in rat testes following in utero exposure to diethylhexyl phthalate, diisobutyl phthalate, diisoheptyl phthalate and diisononyl phthalate. Toxicol Sci. 123(1):206-216.

(**Hansen 1999**) Hansen J. Breast cancer risk among relatively young women employed in solvent-using industries. Am J Ind Med 1999; 36:43–47.

(**Hany 1999b**) Hany J, Lilienthal H, Sarasin A, et al. 1999b. Developmental exposure of rats to a reconstituted PCB mixture or Aroclor 1254: Effects on organ weights, aromatase activity, sex hormone levels, and sweet preference behavior. Toxicol Appl Pharmacol 158:231-243.

(**Hardell 1996**) Hardell L, Lindstrom G, Lilegren G, Dahl P, Magnuson A. Increased concentrations of octachlorodibenzo-p-dioxin in cases with breast cancer--results from a case-control study. Eur J Cancer Prev 1996; 5:351-357.

(**Hardell 2003**) Hardell L, van Bavel B, Lindström G, Carlberg M, Dreifaldt AC, Wijkström H, Starkhammar H, Eriksson M, Hallquist A, Kolmert T. Increased concentrations of polychlorinated biphenyls, hexachlorobenzene, and chlordanes in mothers of men with testicular cancer. Environ Health Perspect 2003; 111:930-934.

(**Hardell 2004**) Hardell L, van Bavel B, Lindström G, Carlberg M, Eriksson M, Dreifaldt AC, Wijkström H, Starkhammar H, Hallquist A, Kolmert T. Concentrations of polychlorinated biphenyls in blood and the risk for testicular cancer. Int J Androl 2004; 27:282-290.

(**Hardell 2006**) Hardell L, Bavel B, Lindstrom G, Eriksson M, Carlberg M. In utero exposure to persistent organic pollutants in relation to testicular cancer risk. Int J Androl 2006; 29:228-234

(**Hardell 2006b**) Hardell L, Andersson SO, Carlberg M, Bohr L, van Bavel B, Lindström G, Björnfoth H, Ginman C. Adipose tissue concentrations of persistent organic pollutants and the risk of prostate cancer. Journal of Occupational and Environmental Medicine 2006; 48:700-707.

(**Harley 2010**) Harley KG, Marks AR, Chevrier J, Bradman A, Sjodin A, Eskenazi B. PBDE concentrations in women's serum and fecundability. Environ Health Perspec 2010; 118:699-704.

(**Harris 1997**) Harris CA, Henttu P, Parker MG. and Sumpter JP. The estrogenic activity of phthalate esters in vitro. Environ Health Perspect 1997; 105:802-811.

(**Hass 2007**) Hass U, Scholze M, Christiansens S, Dalgaard M, Vinggaard AM, et coll. Combined exposure to ant-androgens exacerbates disruption of sexual differentiation in the rat. Environmental Health Perspectives 2007, 115(suppl 1):122-128.

(**Hatch 2010**) Hatch EE, Nelson JW, Stahlhut RW, Webster TF. Association of endocrine disruptors and obesity: perspectives from epidemiologic studies. Int J Androl 2010;33(2):324-332.

(**Hauser 2003**) Hauser R, Chen Z, Pothier L, Ryan L, Altshul L. The relationship between human semen parameters and environmental exposure to polychlorinated biphenyls and p,p'-DDE. Environ Health Perspect 2003; 111:1505-1511.

(**Hauser 2005**) Hauser R, Williams P, Altshul L, Calafat AM. Evidence of interaction between polychlorinated biphenyls and phtalates in relation to human sperm motility. *Environ Heath Perspec* 2005; 113:425-30.

(**Hauser 2006**) Hauser R. The environment and male fertility: recent research on emerging chemicals and semen quality. Semin Reprod Med 2006;24:156-167.

(**Hauser 2006c**) Hauser R, Meeker JD, Duty S, Silva MJ, Calafat AM. Altered semen quality in relation to urinary concentrations of phthalate monoester and oxidative metabolites. Epidemiology 2006, 17:682-691.

(**Hauser 2007**) Hauser R, Meeker JD, Singh NP, Silva MJ, Ryan L, et coll. DNA damage in human sperm is related to urinary levels of phthalate monoester and oxidative metabolites. Hum Reprod 2007, 22:688-695

(**Hauser 2008**) Hauser R. Urinary phthalate metabolites and semen quality: a review of a potentialbiomarker of susceptibility. Int J Androl2008, 31:112-117.

(**Hawkins 2002**) Hawkins SJ, Gibbs PE, Pope ND, et al. Recovery of polluted ecosystems : the case for long-term studies. Mar Environ Res 2002; 54:215-22.

(**Heger 2012)** Heger NE, Hall SJ, Sandrof MA, McDonnell EV, Hensley JB, McDowell EN, Martin KA, Gaido KW, Johnson KJ, Boekelheide K. Human fetal testis xenografts are resistant to phthalate-induced endocrine disruption. Environ Health Perspect. 2012; 120(8):1137-43.

(**Heidam 1984b**) Heidam LZ. Spontaneous abortions among dental assistants, factory workers, painters, and gardening workers: a follow up study. J Epidemiol Community Health. 1984; 38(2):149-55.

(**Heilier 2006**) Heilier JF, Donnez J, Verougstraete V, Donnez O, Grandjean F, Haufroid V, Nackers F, Lison D. Cadmium, lead and endometriosis. Int. Arch. Occup. Environ. Health 2006; 80:149-153.

(**Heilier 2008**) Heilier JF, Donnez J, Lison D. Organochlorines and endometriosis: a mini-review. Chemosphere 2008; 71:203-210.

(**Henriksen 1996**) Henriksen GL, Michalek JE, Swaby JA, Rahe AJ. Serum dioxin, testosterone, and gonadotropins in veterans of Operation Ranch Hand. Epidemiology 1996; 7:352-357.

(Henson 2004) Henson MC, Chedrese PJ. Endocrine disruption by cadmium, a common environmental toxicant with paradoxical effects on reproduction. Exp Biol Med 2004;229:383-392.

(Herath 2004) Herath CB, Jin W, Watanabe G, Arai K, Suzuki AK, et al. Adverse effects of environmental toxicants, octylphenol and bisphenol A, on male reproductive functions in pubertal rats. Endocrine 2004; 25:163-172.

(**Herbst 1971**) Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC: Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. N Engl J Med; 1971: 284(15):878-881.

(**Hernandez 2005**) Hernandez-Ochoa I, Carcia-Vargas G, Lopez-Carrillo L, et al. Low lead environmental exposure alters semen quality and sperm chromatin condensation in northern Mexico. Reprod Toxicol 2005; 20(2):221228.

(**Herr 2009**) Herr C, Zur NA, Koch HM, Schuppe HC, Fieber C, et coll. Urinary di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP)-Metabolites and male human markers of reproductive function. Int J Hyg Environ Health 2009. 212:648-653.

(**Hertz-Picciotto 2005**) Hertz-Picciotto I, Charles MJ, James RA, Keller JA, Willman E, Teplin S. In utero polychlorinatedbiphenyl exposures in relation to fetal and early childhood growth. Epidemiology 2005; 16:648-656.

(**Hess-Wilson 2006**) Hess-Wilson JK, Knudsen KE. Endocrine disrupting compounds and prostate cancer. Cancer Letters 2006; 241:1-12.

(**Hilakivi-Clarke 1999**) Hilakivi-Clarke L, Cho E, Onojafe I, Raygada M, Clarke R. Maternal exposure to genistein during pregnancy increases carcinogen-induced mammary tumorigenesis in female rat offspring. Oncol Rep. 1999; 6(5):1089-95.

(**Hiroi 2004**) Hiroi H, Tsutsumi O, Takeuchi T, Momoeda M, Ikezuki Y, Okamura A, Yokota H, Taketani Y. Differences in serum bisphenol a concentrations in premenopausal normal women and women with endometrial hyperplasia. Endocrine Journal 2004; 51:595-600.

(**Holt 1986**) Holt D, Webb M. The toxicity and teratogenicity of mercuric mercury in the pregnant rat. Arch Toxicol 1986; 58:243-248.

(**Holtcamp 2012**) Holtcamp W. Obesogens: an environmental link to obesity. Environ Health Perspect. 2012; 120(2):a62-a68.

(**Homma 2001**) Homma-Takeda S, Kugenuma Y, Iwamuro T, Kumagai Y, and Shimojo N. Impairment of spermatogenesis in rats by methylmercury: involvement of stage- and cell- specific germ cell apoptosis. Toxicology 2001; 169(1):25-35.

(**Hossaini 2001**) Hossaini A, Dalgaard M, Vinggaard AM, Frandsen H, Larsen JJ, In utero reproductive study in rats exposed to nonylphénol, Reproductive Toxicology, 2001 Sep-Oct;15(5):537-43.

(**Howdeshell 2008**) Howdeshell KL, Rider CV, Wilson VS, Gray le JR. Mechanisms of action of phthalate esters, individually and in combination, to induce abnormal reproductive development in male laboratory rats. Environ Res 2008; 108:168-176.

(**Hsu 1997**) Hsu PC, Liu MY, Hsu CC, Chen LY, Leon Guo Y. Lead exposure causes generation of reactive oxygen species and functional impairment in rat sperm. Toxicology 1997, 122:133-143.

(**Hsu 1998**) Hsu P, Hsu C, Liu M, Chen L, and Guo YL. Lead-induced changes in spermatozoa function and metabolism. J Toxicol Environ Health A 1998. 55:45-64.

(**Hu 2009**) Hu GX, Lian QQ, Ge RS, Hardy DO, Li XK. Phthlate-indiced testicular dysgenesis syndrome: leydig cell influence. Endocrinology and Metabolism 2009; 20(3):139-145.

(**Huang 2002**) Huang B, Lai H, and Liu M Concentration dependency in lead-inhibited steroidogenesis in MA-10 mouse Leydig tumor cells. J Toxicol Environ Health A 2002; 65:557-567.

(**Huang 2009**) Huang PC, Kuo PL, Chou YY, Lin SJ, Lee CC. Association between prenatal exposure to phtalates and the health of newborns. Environ Int 2009; 35:14-20.

(**Hurst 2003**) Hurst, C.H. and Waxman, D.J. Activation of PPARalpha and PPARgamma by environmental phthalate monoesters. Toxicol. Sci. 2003; 74,297-308.

(**Hurst 2004**) Hurst, C. H. and Waxman, D. J. Environmental phthalate monoesters activate pregnane X receptor-mediated transcription. Toxicol Appl Pharmacol 2004; 199:266-274.

I

(**Itoh 2007**) Itoh H, Iwasaki M, Hanaoka T, Sasaki H, Tanaka T, et coll. Urinary bisphenol-A concentration in infertile Japanese women and its association with endometriosis : A cross-sectional study. Environ Health Prev Med 2007, 12:258-264.

(**Itoh 2008**) Itoh H, Iwasaki M, Nakajima Y, Endo Y, Hanaoka T, Sasaki H, Tanaka T, Yang B, Tsugane S. A case-control study of the association between urinary cadmium concentration and endometriosis in infertile Japanese women. Sci. Total Environ. 2008; 402:171-175.

(**ICPS 2002**) International programme on chemical Safety. Global assessment of State-of-the-Science of endocrine disruptors. Geneva: world Health Organisation; 2002. http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/.

(**Iavicoli 2004**) Iavicoli I, Carelli G, Stanek EJ, Castellino N, and Calabrese EJ. Effects of low doses of dietary lead on puberty onset in female mice. Reprod Toxicol 2004; 19:35-41.

(**Iavicoli 2006**) Iavicoli I, Carelli G, Stanek EJ, Castellino N, Li Z, and Calabrese EJ. Low doses of dietary lead are associated with a profound reduction in the time to the onset of puberty in female mice. Reprod Toxicol 2006; 4:586-590.

(**Iavicoli 2009**) Iavicoli I, Fontana L, Bergamaschi A. The effects of metals as endocrine disruptors. J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2009; 12(3):206-23.

(**INCA 2009**) INCA 2009. Institut national du cancer : « Risques de cancers et pesticides », Collection fiches repère, Etat des connaissances en date de Juillet 2009.

(**INERIS 2005**) INERIS 2005. Etude de l'analyse des Alkylphénols. Rapport final.

(**INERIS 2010**) INERIS 2010. Mercures et ses dérivés. Fiche toxicologiques.

(**INRS 2003**) INRS 2003. Le mercure prévention de l'hydrargyrisme. ED 546. Editions INRS. Nancy 2003.

(**INRS 2006**) Fiche toxicologie FT 249. 2006. Nonylphénol et 4-nonylphénol ramifié.

(**INRS 2007**) Fiche toxicologie FT 194. 2007. Biphényles chlorés.

(**INRS 2010**) Fiche toxicologiqe FT 279. 2010. Bisphénol A.

(**INRS 2012**) INRS 2012. Produits chimiques cancérogènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction. Classification complémentaire. ED 976. INRS, 2012.

(**INSERM 1999**) INSERM 1999. Plomb dans l'environnement : Quels risques pour la santé ? Synthèse et recommandations. Les éditions Inserm. 1999.

(**INSERM 1999 b**) INSERM 1999b. Ethers de glycol. Quels risques pour la santé ? Les éditions INSERM. Paris 1999.

(**INSERM 2000**) INSERM. Dioxines dans l'environnement, quels risques pour la santé ? Les éditions INSERM. Paris 2000.

(**INSERM 2008**) INSERM. Cancer et environnement. Collection Expertise collective. Editions Inserm, Paris, 2008.

(**INSERM 2011**) INSERM. Reproduction et environnement. Collection Expertise collective. Editions Inserm. Paris, 2011.

(**INVS 2010**) InVS (2010) Exposition de la population française aux polluants de l'environnement – Volet environnemental de l'Etude nationale nutrition santé - Premiers résultats. Saint-Maurice, France.

(**Itoh 2007**) Itoh H, Iwasaki M, Hanaoka T, Sasaki H, Tanaka T, et coll. Urinary bisphenol-A concentration in infertile Japanese women and its association with endometriosis: A cross-sectional study. Environ Health Prev Med 2007; 12:258-264

(**Itoh 2009**) Itoh H, Iwasaki M, Hanaoka T, Sasaki H, Tanaka T, et al. Urinary phthalate monoesters and endometriosis in infertile Japanese women. Sci Total Environ 2009; 408:37-42.

J

(**Jackson 2008**) Jackson LW, Zullo MD, Goldberg JM. The association between heavy metals, endometriosis and uterine myomas among premenopausal women: National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2002. Hum. Reprod. 2008; 23(3): 679-687.

(**Janjua 2004**) Janjua NR, Mogensen B, Andersson AM, Petersen JH, Henriksen M, Skakkebaek NE, Wulf HC. Systemic absorption of the sunscreens benzophenone-3, octyl-methoxycinnamate, and 3-(4-methyl-benzylidene) camphor after whole-body topical application and reproductive hormone levels in humans. J Invest Dermatol 2004; 123:57-61.

(**Jannesson 2004**) Jannesson L, Birkhed D, Scherl D, Gaffar A & Renvert S. Effect of oxybenzone on PGE2-production in vitro and on plaque and gingivitis in vivo. J Clin Periodontol 2004; 31:91–94.
(**Jarfelt 2005**) Jarfelt K, Dalgaard M, Hass U, Borch J, Jacobsen H, Ladefoged O. Antiandrogenic

effects in male rats perinatally exposed to a mixture of di(2-ethylhexyl) phthalate and di(2-ethylhexyl) adipate. Reprod Toxicol 2005; 19:505-515.

(**Jenkins 2012**) Jenkins S, Betancourt AM, Wang J, Lamartiniere CA. Endocrine-active chemicals in mammary cancer causation and prevention. J Steroid Biochem Mol Biol. 2012; 129(3-5):191-200.

(**Jensen 2006**) Jensen TK, Ensen TK, Bonde JP, Joffe M. The influence of occupational exposure on male reproductive function. Occup Med (Lond) 2006, 56 : 544-553 (**Joskof 2006**) Joskow R, Barr DB, Barr JR, Calafat AM, Needham LL, et coll. Exposure to bisphenol A from bis-glycidyl dimethacrylate-based dental sealants. J Am Dent Assoc 2006; 137:353-362.

(**Jobling 1995**) Jobling, S., Reynolds, T., White, R., Parker, M. G. and Sumpter, J. P. A variety of environmentally persistent chemicals, including some phthalate plasticizers, are weakly estrogenic. Environ Health Perspect 1995; 103:582-587.

(**Joensen 2009**) Joensen UN, Bossi R, Leffers H, Jensen AA, Skakkebaek NE, Jorgensen N. Do perfluoroalkyl compounds impair human semen quality? Environ Health Perspect 2009; 117:923-927.

(**Joensen 2012**) Joensen UN, Frederiksen H, Jensen MB, Lauritsen MP, Olesen IA, Lassen TH, Andersson AM, Jørgensen N. Phthalate excretion pattern and testicular function: a study of 881 healthy Danish men. Environ Health Perspect. 2012; 120(10):1397-403.

(**Joffe 2003**) Joffe M, Bisanti L, Apostoli P et al. Time to pregnancy and occupational lead exposure. Occup Environ Med 2003; 60:752-758.

(**Johansson 86**) Johansson L, Wide M. Long - term exposure of the male mouse to lead: effects on fertility. Environ Res 1986, 41:481-487.

(**Johnson 1992**) Johnson L, Dickerson R, Safe SH, Nyberg CL, Lewis RP, Welsh TH Jr. Reduced Leydig cell volume and function in adult rats exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo- p-dioxin without a significant effect on spermatogenesis. Toxicology 1992; 76:103-118.

(**Johnson 2003**) Johnson MD, Kenney N, Stoica A, Hilakivi-Clarke L, Singh B, Chepko G, Clarke R, Sholler PF, Lirio AA, Foss C, Reiter R, Trock B, Palk S, Martin MB. Cadmium mimics the in vivo effects of estrogen in the uterus and mammary gland. Nat Med 2003; 9:1081-1084.

(**Jolibois 1999a**) Jolibois LS, Burow ME, Swan KF, George WJ, Anderson MB, and Henson MC Effects of cadmium on cell viability, trophoblastic development, and expression of low density lipoprotein receptor transcripts in cultured human placental cells. Reprod Toxicol 1999; 13:473-480.

(**Jolibois 1999b**) Jolibois LS, Shi W, George WJ, Henson MC, and Anderson MB. Cadmium accumulation and effects on progesterone release by cultured human trophoblast cells. Reprod Toxicol 1999; 13:215-221.

(**Jonsson 2005**) Jonsson BA, Richthoff J, Rylander L, Giwercman A, Hagmar L. Urinary phthalate metabolites and biomarkers of reproductive function in young men. Epidemiology 2005, 16:487-493.

(**Jugan 2010**) Jugan ML, Levi Y, Blondeau JP. Endocrine disruptors and thyroid hormone physiology. Biochem Pharmacol. 2010 1; 79(7):939-47.

(**Junaid 1997**) Junaid M, Chowdhuri DK, Narayan R, Shanker R, and Saxena DK. Lead-induced changes in ovarian follicular development and maturation in mice. J. Toxicol. Environ. Health A 1997; 50:31-40.

(Jurasovic 2004) Jurasović J, Cvitkovic P, Pizent A, et al. 2004. Semen quality and reproductive endocrine function with regard to blood cadmium in Croatian male subjects. Biometals 17(6):735-743.

K

(**Kandari 2011**) Kandaraki E, Chatzigeorgiou A, Livadas S, Palioura E, Economou F, Koutsilieris M, Palimeri S, Panidis D, Kamanti-Kandarakis E. Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome (PCOS): elevated serum levels of bisphenol A in women with PCOS. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2011; 96:E480-E484.

(**Kasperczyk 2008**) Kaperczyk A, Kaperczyk S, Horak S, Ostalowska A, Gruka-Mamczar E, Romuk E, Olejek A, Birkner E. Assessment of semen function and lipid peroxidation among lead exposed men. Toxicol Appl Pharmacol. 2008; 1:228(3):378-84.

(**Kara 2007**) Kara H, Cevik A, Konar V, Dayangac A, Yilmaz M. Protective effects of antioxidants against cadmiuminduced oxidative damage in rat testes. Biol. Trace. Elem. Res 2007; 120:205-211.

(**Kasahara 2002**) Kasahara E, Sato EF, Miyoshi M, Konaka R, Hiramoto K, Sasaki J, Tokuda M, Nakano Y, Inoue M. Role of oxidative stress in germ cell apoptosis induced by di(2-ethylhexyl)phthalate. Biochem J. 2002; 365(Pt 3):849-56.

(**Katzenellenbogen 1979**) Katzenellenbogen BS, Katzenellenbogen JA, Mordecai D. Zearalenones: characterization of the estrogenic potencies and receptor interactions of a series of fungal beta-resorcylic acid lactones. Endocrinology 1979; 105(1): 33-40.

(**Kavlock 1996**) Kavlock RJ, Doston GP, DeRosa C et al, Research needs for the risk assessment of health and environment effect of endocrine disruptors: a report of the US-EPA-sponsored workshop. Environ Health Perspect 1996; 104(suppl 4):715-40.

(**Kawai 2002**) Kawai, M., Swan, K. F., Green, A. E., Edwards, D. E., Anderson, M. B., and Henson, M. C. 2002. Placental endocrine disruption induced by cadmium: Effects on P450 cholesterol side-chain cleavage and 3b-hydroxysteroid dehydrogenase enzymes in cultured human trophoblasts. Biol. Reprod. 67:178-183.

(**Kawai 2003**) Kawai K, Nozaki T, Nishikata H, Aou S, Takii M, Kubo C. Aggressive Behaviour and Serum Testosterone Concentration during the Maturation Process of Male Mice: The Effects of Fetal Exposure to Bisphenol A. Environmental Health Perspectives 2003; 111, 2:175-178.

(**Kawas 1999**) Kawas G et al. Male reproductive effects of solvent and fuel exposure during aircraft maintenance. Reproductive toxicology 1999; 13(3):155-166.

(**Kaya 2002**) Kaya H, Hany J, Fastabend A, Roth-Harer A, Winneke G, Lilienthal H. Effects of maternal exposure to a reconstituted mixture of polychlorinated biphenyls on sex-dependent behaviors and steroid hormone concentrations in rats: dose-response relationship. Toxicol Appl Pharmacol 2002; 178:71-81.

(**Kelce 1994**) Kelce WR, Monosson E, Gamcsik MP, Laws SC, Gray LE Jr. Environmental hormone disruptors: evidence that vinclozolin developmental toxicity is mediated by antiandrogenic metabolites. Toxicol Appl Pharmacol. 1994; 126(2):276-285.

(**Keller 1997**) Keller-Byrne JE, Khuder SA, Schaub EA. Meta-analyses of prostate cancer and farming. Am J Ind Med 1997; 31:580-6.

(**Kempinas 1994**) Kempinas WG, Farvaretto ALV, Melo VR, Lamano C, Petenusci SO, and Oliveira-Filho RM. Time-dependent effects of lead on rat reproductive functions. J Appl Toxicol 1994; 14:427-433.

(**Kennedy 2004**) Kennedy GL Jr, Butenhoff JL, Olsen GW, O'Connor JC, Seacat AM, Perkins RG, Biegel LB, Murphy SR, Farrar DG. The toxicology of perfluorooctanoate. Crit Rev Toxicol. 2004 Jul-Aug; 34(4):351-84.

(**Kent 1973**) Kent JR, Scaramuzzi RJ, Lauwers W, Parlow AF, Hill M, Penardi R, Hilliard J. Plasma testosterone, estradiol, and gonadotrophins in hepatic insufficiency. Gastroenterology. 1973; 64(1):111-5.

(**Kester 2000**) Kester MH, Bulduk S, Tibboel D, *et al.* Potent inhibition of estrogen sulfotransferase by hydroxylated PCB métabolites: a novel pathway explaining the estrogenic activity of PCBs. Endocrinology 2000; 141:1897-900.

(**Khattak 1999**) Khattak S, K-Moghtader G, McMartin K, Barrera M, Kennedy D, Koren G. Pregnancy outcome following gestational exposure to organic solvents: a prospective controlled study. JAMA. 1999 Mar 24-31;281(12):1106-9.

(**Kiang 1978**) Kiang DT, Kennedy BJ, Pathre SV, Mirocha CJ. Binding characteristics of zearalenone analogs to estrogen receptors. Cancer Research 1978; 38 (11 Pt 1), 3611-3615.

(**Kihlstrom 1992**) Kihlstrom JE, Olsson M, Jensen SJ, et al. 1992. Effects of PCB and different fractions of PCB on the reproduction of the mink (*mustela vison*). Ambio 21(8):563-569.

(**Kim 1996**) Kim Y, Jung K, Hwang T et al. Hematopoietic and reproductive hazards of Korean electronic workers exposed to solvents containing 2-bromopropane. Scand J Work Environ Health 1996; 22:387-391. Reprod Toxicol. 2002; 16(3):259-68.

(**Kim 2002**) Kim HS, Shin JH, Moon HJ, Kang IH, Kim TS, Kim IY, Seok JH, Pyo MY, Han SY. Comparative estrogenic effects of p-nonylphenol by 3-day uterotrophic assay and female pubertal onset assay.

(**Kim 2003**) Kim HS, Saito K, Ishizuka M, Kazusaka A, Fujita S. Short period exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate regulates testosterone metabolism in testis of prepubertal rats. Arch Toxicol. 2003; 77(8):446-51.

(**Kim 2009**) Kim TH, Lee YJ, Lee E, Kim MS, Kwack SJ, coll. Effects of gestational exposure to decabromodiphenyl ether on reproductive parameters, thyroid hormone levels, and neuronal development in Sprague-Dawley rats offspring. J Toxicol Environ Health A 2009; 72:1296-1303.

(**Kimbrough 2003**) Kimbrough RD, Doemland ML, Mandel JS. A mortality update of male and female capacitor workers exposed to polychlorinated biphenyls. J Occup Environ Med 2003; 45:271-82.

(**Kipling 1967)** Kipling MD, Waterhouse JAH. Cadmium and prostatic carcinoma. Lancet 1967; 28:199-204.

(**Kirubagaran 1988**) Kirubagaran R, and Joy KP. Toxic effects of mercuric chloride, methylmercuric chloride, and emisan 6 (an organic mercurial fungicide) on ovarian recrudescence in the catfish Clarias batrachus (L.). Bull Environ Contamin Toxicol. 1988; 41:902-909.

(**Kirubagaran 1992**) Kirubagaran R, and Joy KP. Toxic effects of mercury on testicular activity in the freshwater teleost, Clarias batrachus (L.). J Fish Biol 1992; 41:305-315.

(**Klammer 2005**) Klammer H, Schlecht C, Wuttke W, Jarry H. (2005). Multi-organic risk assessment of estrogenic properties of octyl-methoxycinnamate in vivo. A 5-day sub-acute pharmacodynamic study with ovariectomized rats. Toxicology 2005; 215:90-96.

(**Klein 1994**) Klein D, Wan YY, Kamyab S, Okuda H, Sokol RZ. Effects of toxic levels of lead on gene regulation in the male axis: increase in messenger ribonucleic acids and intracellular stores of gonadotrophs within the central nervous system. Biol Reprod 1994; 50:802-811.

(**Kleymenova 2005**) Kleymenova, E., Swanson, C., Boekelheide, K. and Gaido, K. W. Exposure in utero to di(n-butyl) phthalate alters the vimentin cytoskeleton of fetal rat Sertoli cells and disrupts Sertoli cell-gonocyte contact. Biol Reprod 2005; 73:82-490.

(**Kogevinas 1993**) Kogevinas M, Saracci R, Winkelmann R, Johson ES, Bertazzi PA, et coll. Cancer incidence and mortality in women occupationally exposed to chlorophenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins. Cancer Causes Control 1993; 4:547-553

(**Kogevinas 1997**) Kogevinas M, Becher H, Benn T, Bertazzi PA, Boffetta P, et coll. Cancer mortality in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins. An expanded and updated international cohort study. Am J Epidemiol 1997; 145:1061-1075.

(**Kolstad 1999**) Kolstad HA, Bonde JP, Spano M et al. Change in semen quality and sperm chromatin structure following occupational styrene exposure. Int Arch Occup Environ Health 1999; 72:135-41.

(**Koniecki 2011**) Koniecki D, Wang R, Moody RP, Zhu J. Phthalates in cosmetic and personal care products: Concentrations and possible dermal exposure. Environmental Research 2011; 111(3):329-336.

(**Kops 2011**) Kops M. Human Risks of Perfluorinated Chemicals (CPFs): a Review of the Literature. Thèse. Institute for Risk Assessment Sciences, Utrecht University, Yalelaan 2, 3584 CM Utrecht, the Netherlands.

(**Kortenkamp 2008**) Kortenkamp A. Low dose mixture effects of endocrine disrupters: implications for risk assessment and epidemiology. International Journal of Andrology 2008, 31:233-240.

(**Kortenkamp 2011**) Kortenkamp A, Martin O, Faust M, et al. State of the art assessment of endocrine disruptor. Final report 23.12.2011.

http://ec.europa.eu/environment/endocrine/documents/4_SOTA%20EDC%20Final%20Report%20V3%206%20Feb%2012.pdf

(**Kosta 1975**) Kosta L, Byrne AR, and Zelenko V. Correlation between selenium and mercury in man following exposure to inorganic mercury. Nature 1975; 254(5497):238-239.

(**Kostial 1993**) Kostial K, Blanusa M, Schonwald N, et al. Organ cadmium deposits in orally exposed female rats and their pups and the depleting efficiency of sodium N-4-(methoxybenzyl)-d-glucamine-N-carbodithioate monohydrate (MeOBDCG). Appl Toxicol 1993; 13(3):203-207.

(**Kotsonis 1978**) Kotsonis FN, Klaassen CD. The relationship of metallothionein to the toxicity of cadmium after prolonged administration to rats. Toxicol Appl Phamacol 1978; 46:39-54.

(**Krause 2012**) Krause M, Klit A, Blomberg Jensen M, Søeborg T, Frederiksen H, Schlumpf M, Lichtensteiger W, Skakkebaek NE, Drzewiecki KT. Sunscreens: are they beneficial for health? An overview of endocrine disrupting properties of UV-filters. International Journal of Andrology 2012; 35:424-436.

(**Krishnan 1993**) Krishnan AV, Stathis P, Permuth SF, Tokes L, Feldman D. Bisphenol-A: an estrogenic substance is released from polycarbonate flasks during autoclaving. Endocrinology 1993; 132(6):2279-86.

(**Kristensen 1996**) Kristensen P, Andersen A, Irgens LM, Bye AS, Vagstad N. Testicular cancer and parental use of fertilizers in agriculture. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1996 Jan; 5(1):3-9.

(**Kristensen 2000**) Kristensen P, Andersen A, Irgens LM. Hormone-dependent cancer and adverse reproductive outcomes in farmers' - Effect of climatic conditions favoring fungal growth in grain. Scand J Work Environ Health 2000; 26:331-337.

(**Kruger 2008**) Kruger T, Long M, Bonefeld-Jorgensen EC. Plastic components affect the activation of the aryl hydrocarbon and the androgen receptor. Toxicology 2008; 246:112-123.

(**Kuiper 1997**) Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Häggblad J, et coll. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors α and β. Endocrinology 1997;138: 863-870.

(**Kuiper-Goodman 1987**) Kuiper-Goodman T, Scott PM, Watanabe H. Risk assessment of the mycotoxin zearalenone. Regulatory Toxicology and Pharmacology 1987; 7:253-306.

(**Kuiper 1998**) Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Haggblad J, Nilsson S & Gustafsson JA Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. Endocrinology 1997; 138:863-870.

(**Kumar 2004**) Kumar S. Occupational exposure associated with reproductive dysfunction. J Occup Health 2004; 46:1-19.

(**Kuo 1997**) Kuo HW, Wang CS, Lai JS. Semen quality in workers with long-term lead exposure: a preliminary study in Taiwan. Sci Total Environ. 1997; 204(3):289-92.

(**Kurinczuk 2001**) Kurinczuk JJ, Clarke M. Case-control study of leatherwork and male infertility. Occup Environ Med 2001; 58:217-24.

(**Kuriyama 2005**) Kuriyama SN, Talsness CE, Grote K, Chahoud I. Developmental exposure to low dose PBDE 99: effects on male fertility and neurobehavior in rat offspring. Environ Health Perspect 2005; 113:149-154.

(**Kusuda 1971**) Kusuda M. A study on the sexual functions of women suffering from rice-bran oil poisoning. Sanka to Fujinka 1971; 38:1062-1072.

(**Kwack 2009**) Kwack SJ, Kim KB, Kim HS, Lee BM. Comparative toxicological evaluation of phthalate diesters and metabolites in Sprague-Dawley male rats for risk assessment. J Toxicol Environ Health A. 2009; 72(21-22):1446-54.

L

(**Lachaud 2011**) Lachaud Y. Rapport Assemblée Nationale N°3306. 5 avril 2011. Au nom de la commission des affaires sociales sur la proposition de loi visant à interdire l'utilisation des phtalates, des parabènes et des alkylphénols.

(**Lafuente 2003**) Lafuente A, Cano P, Esquifino A. Are cadmium effects on plasma gonadotropins, prolactin, ACTH, GH and TSH levels, dose-dependent? Biometals 2003; 16:243-250.

(Lafuente 2004) Lafuente A, Gonzalez-Carracedo A, Romero A, Cano P, Esquifino AI. Cadmium exposure differentially modifies the circadian patterns of norepinephrine at the median eminence and plasma LH, FSH and testosterone levels. Toxicol. Lett 2004; 146:175-182.

(**Lancranjan 1975**) Lancranjan I, Popescu HI, Gavanescu O, et al. Reproductive ability of workmen occupationally exposed to lead. Arch Environ Health 1975; 30:396-401.

(**Laskey 1991**) Laskey JW, Phelps PV. Effect of cadmium and other metal cations on in vitro Leydig cell testosterone production. Toxicol. Appl. Pharmacol 1991; 108:296-306.

(**Latini 2003**) Latini G, De Felice C, Presta G, Del Vechecchio A, Paris I, Ruggieri F, Mazzeo P. In utero exposure to di-(2-ethylhexyl)phthalate and duration of human pregnancy. Environ Health Perspect 2003; 111:1783-1785.

(**Latini 2006**) Latini G, Del Vecchio A, Massaro M, Verrotti A, De Felice C. Phtalate exposure and male infertility. Toxicology 2006; 226:90-98.

(**Lamb 2009**) Lamb MR, Taylor S, Liu X, Wolff MS, Borrell L, Matte TD, Susser ES, Factor-Litvak P. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and postnatal growth: a structural analysis. Environ Health Perspect 2006; 114:779-785.

(**Lambrot 2009**) Lambrot R, Muczynski V, Lecureuil C, Angenard G, Coffigny H, Pairault C, Moison D, Frydman R, Habert R, Rouiller-Fabre V. Phthalates impair germ cell development in the human fetal testis in vitro without change in testosterone production. Environ Health Perspect 2009; 117:32-37.

(**Lamerril 2011**) La merril M, Birnbaum LS, Childrood obesity and environmental chemicals. Mount Sinai J Med; 2011: 78:22-48.

(**Lampen 2003**) Lampen, A. et al. Teratogenic phthalate esters and metabolites activate the nuclear receptors PPARs and induce differentiation of F9 cells. Toxicol. Appl. Pharmacol. 2003: 188;14-23.

(**Lamperti 1974**) Lamperti AA and Printz RH. - Localization, accumulation, and toxic effects of mercuric chloride on the reproductive axis of the female hamster. Biol Reprod 1974; 11(2):180-186.

(**Lapinskas 2005**) Lapinskas, P. J., Brown, S., Leesnitzer, L. M., Blanchard, S., Swanson, C., Cattley, R. C. and Corton, J. C. - Role of PPARalpha in mediating the effects of phthalates and metabolites in the liver. Toxicology 2005; 207,149-163.

(**Lau 2006**) Lau C, Thibodeaux JR, Hanson RG, Narotsky MG, Rogers JM, et coll. Effects of perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy in the mouse. Toxicol Sci 2006; 90:510-518.

(**Laurenzana 2002**) Laurenzana EM, Weis CC, Bryant CW, Newbold R, Delclos KB. Effect of dietary administration of genistein, nonylphenol or ethinyl estradiol on hepatic testosterone metabolism, cytochrome P-450 enzymes, and estrogen receptor alpha expression. Food Chem Toxicol 2002; 40:53-63.

(**Lauweris 2003**) Lauweris RR. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. 2003 Ed Masson. 4ème édition. 961 p.

(**Law 2005**) Law DC, Klebanoff MA, Brock JW, Dunson DB, Longnecker MP. Maternal serum levels of polychlorinated biphenyls and 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene (DDE) and time to pregnancy. Am J Epidemiol 2005; 162:523-532.

(**Laws 2000**) Laws SC, Carey SA, Ferrell JM, Bodman GJ, Cooper RL. Estrogenic activity of octylphenol, nonylphenol, bisphenol A and methoxychlor in rats. Toxicol Sci. 2000 Mar; 54(1):154-67.

(**Le Guevel 2001**) Le Guevel R, Pakdel F. Assessment of oestrogenic potency of chemicals used as growth promoter by in vitro methods. Human Reproduction 2001; 16:1030-1036.

(**Lehmann 2004**) Lehmann, K. P., Phillips, S., Sar, M., Foster, P. M. and Gaido, K. W. Dose-dependent alterations in gene expression and testosterone synthesis in the fetal testes of male rats exposed to di (n-butyl) phthalate. Toxicol Sci 2004; 81,60-68.

(**Lehraiki 2009**) Lehraiki A, Racine C, Krust A, Habert R, Lavacher C. Phthalates impair germ cell number in the mouse fetal testis by an androgen- and estrogen-independent mechanism. Toxicol Sci 2009; 111:372-382.

(**Lee 1975**) Lee IP, and Dixon RL. Effects of mercury on spermatogenesis studied by velocity sedimentation cell separation and serial mating. J Pharmacol Exp Ther 1975; 194(1):171-181.

(**Lee 1996**) Lee PC, Patra SC, Struve M. Modulation ofrat hepatic CYP3A by nonylphenol. Xenobioliea 1996; 26:831-838.

(**Lemen 1976**) Lemen RA, Lee JS, Wagoner JK, Blefer HP. Cancer mortality among cadmium production workers. Ann N Y Acad Sci 1976; 271:273-279.

(**Leoni 2002**) Leoni G, Bogliolo L, Deiana G, Berlinguer F, Rosati I, Pintus PP, Ledda S, and Naitana S. Influence of cadmium exposure on in vitro ovine gamete dysfunction. Reprod Toxicol 2002; 16:371-377.

(**Lerda 1992**) Lerda D. Study of sperm characteristics in persons occupationally exposed to lead. Am J Ind Med 1992; 22:567-571.

(**Leung 2001**) Leung TY, Choy CM, Yim SF, Lam CW, and Haines CJ. Whole blood mercury concentrations in sub-fertile men in Hong Kong. Aust NZJ Obstet Gynaecol 2001; 41(1):75-77.

(**Li 2003**) Li H, Kim KH. Effects of mono-(2-ethylhexyl) phthalate on fetal and neonatal rat testis organ cultures. Biol Reprod. 2003; 69(6):1964-72.

(**Li 2010a**) Li D, Zhou Z, Qling D, Hey, Wu T, et coll. Occupational exposure to bisphenol-A (BPA) and the risk of Self-Reported Male Sexual Dysfunction. Hum Reprod 2010a; 25:519-527.

(**Li 2010b**) Li DK, Zhou Z, Miao M, He Y, Qing D, et coll. Relationship between Urine Bisphenol-A Level and Declining Male Sexual Function. J Androl 2010; 31:500-506.

(**Li 2011**) Li DK, Zhou Z, Miao M, He Y, Wang, et coll. Urine bisphenol-A (BPA) level in relation to semen quality. Fertil Steril. 2011; 95(2):625-30.

(**Lilienthal 2006**) Lilienthal H, Hack A, Roth-harer A, Grande SW, Talsness CE. Effects of developmental exposure to 2,2,4,4,5-pentabromodiphenyl ether (PBDE-99) on sex steroids,sexual development, and sexually dimorphic behavior in rats. Environ Health Perspect 2006; 114:194-201.

(**Lim 2009a**) Lim DS, Kwack SJ, Kim KB, Kim HS, Lee BM. Potential risk of bisphenolAmigration from polycarbonate containers after heating, boiling, and microwaving. J Toxicol Environ Health A 2009a; 72 : 1285-1291.

(**Lim 2009b**) Lim DS, Kwack SJ, Kim KB, Kim HS, Lee BM. Risk assessment of bisphenol A migrated from canned foods in Korea. J Toxicol Environ Health A 2009**; 72**:1327-1335.

(**Lin 1996**) Lin S, Hwang S, Marshall EG, et al. Fertility rates among lead workers and professional bus drivers: A comparative study. Ann Epidemiol 1996; 6:201-208.

(**Lin 2000**) Lin N, Garry VF. In vitro studies of cellular and molecular developmental toxicity of adjuvants, herbicides, and fungicides commonly used in Red River Valley, Minnesota. J Toxicol Environ Health A 2000; 60:423-39.

(**Lin 2008**) Lin H, Ge RS, Chen GR, Hu GX, Dong L, et coll. Involvement of testicular growth factors in fetal Leydig cell aggregation after exposure to phthalate in utero. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105:7218-7222.

(**Lindbohn 2007**) Lindbohm ML, Ylostalo P, Sallmen M, Henriks-Eckerman ML, Nurminen T, Forss H, and Taskinen H Occupational exposure in dentistry and miscarriage. Occup Environ Med 2007; 64(2):127–133.

(**Lindell 2012**) Lindell B. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 146. Polychlorinated biphenyls (PCBs). Arbete och Hälsa 2012; 46(1):1-181. (Consulté le 21 décembre 2012 sur le site https://gupea.ub.gu.se/handle/2077/28926).

(**Linder 1974**) Linder RE, Gaines TB, Kimbrough RD. The effect of polychlorinated biphenyls on rat reproduction. Food Cosmet Toxicol 1974; 12:63-77.

(**Liu 2005**) Liu K, Lehmann KP, Sar M, Young SS, Gaido KW, Gene expression profiling following in utero exposure to phthalate esters reveals new gene targets in the etiology of testicular dysgenesis. Biol. Reprod. 2005; 73:180-192.

(**Liu 2008**) Liu Z, Yu X, Shaikh ZA. Rapid activation of ERK1/2 and AKT in human breast cancer cells by cadmium. Toxicol. Appl. Pharmacol. 2008; 228:286-294.

(**Loeser 1977**) Loeser E, Lorke D. Semichronic oral toxicity of cadmium. I. Studies on rats. Toxicology 1977; 7:215-224.

(**Lomenick 2010**) Lomenick JP, Calafat AM, Melguizo Castro MS, Mier R, Stenger P, et coll. Phthalate exposure and precocious puberty in females. J Pediatr 2010; 156:221-225.

(**Longnecker 2003**) Longnecker MP, Wolff MS, Gladen BC, Brock JW, Grandjean P, Jacobson JL, Korrick SA,Rogan WJ, Weisglas-Kuperus N, Hertz-Picciotto I, Ayotte P, Stewart P, Winneke G, Charles MJ, Jacobson SW, Dewailly E, Boersma ER, Altshul LM, Heinzow B, Pagano JJ, Jensen AA. Comparison of polychlorinated biphenyl levels across studies of human neurodevelopment. Environ Health Perspect 2003; 111:65-70.

(**Lopez-carillo 2010**) López-Carrillo L, Hernández-Ramírez RU, Calafat AM, Torres-Sánchez L, Galván-Portillo M, Needham LL, Ruiz-Ramos R, Cebrián ME. Exposure to phthalates and breast cancer risk in northern Mexico. Environ Health Perspect 2010; 118(4):539-44.

(**Lopez-Espinosa 2011**) Lopez-Espinosa M-J, Fletcher T, Armstrong B, Genser B, Dhatariya K, et coll. Association of Perfluorooctanoic Acid (PFOA) and Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) with age of puberty among children living near a chemical plant Environ Sci Technol 2011 dx.doi.org/10.1021/es1038694.

(**Lovekamp 2003**) Lovekamp-Swan T. et al. Dual activation of PPARa and PPARg by mono-(2-ethylhexyl) phthalate in rat ovarian granulosa cells. Mol. Cell. Endocrinol. 2003; 201:133-141.

(**Luderer 2004**) Luderer U, Bushley A, Stover BD, Bremner WJ, Faustman EM, Takaro TK, Checkoway H, Brodkin CA. Effects of occupational solvent exposure on reproductive hormone concentrations and fecundability in men. Am J Ind Med. 2004; 46(6):614-26.

(**Ludwig 2011**) Ludwig S. Comportement d'un "Perturbateur Endocrinien" et d'un "non perturbateur Endocrinien" vis-à-vis de la toxicité testiculaire chez le rat. 2011. Thèse de doctorat, discipline : biologie Cellulaire et Moléculaire. Université Paris-Sud.

M

(**Mably 1992**) Mably TA, Moore RW, Peterson RE. In utero and lactational exposure of male rats to 2,3,7,8- tetrachlorodibenzo-p-dioxin. 1. Effects on androgenic status. Toxicol Appl Pharmacol 1992; 114:97-107.

(**Mably 1992a**) Mably TA, Bjerke DL, Moore RW, Gendron-Fitzpatrick A, PetersonRE. 1992a. Inutero and lactational exposure of male rats to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzop- dioxin. 3. Effects on spermatogenesis and reproductive capability. Toxicol Appl Pharmacol 114:118-126.

(**McClain 1975**) McClain RM, Becker BA. Teratogenicity, fetal toxicity, and placental transfer of lead nitrate in rats. Toxicol Appl Pharmacol. 1975; 31(1):72-82.

(**McDowell 2004**) McDowell MA, Dillon CF, Osterloh J, Bolger PM, Pellizzari E, Fernando R, Montes DO, Schober SE, Sinks T, Jones RL, and Mahaffey KR. Hair mercury levels in US children and women of childbearing age: reference range data from NHANES 1999–2000. Environ. Health Perspect. 2004; 112(11):1165-1171.

(**McElroy 2006**) McElroy JA, Shafer MM, Trentham-Dietz A, Hampton JM, Newcomb PA. Cadmium exposure and breast cancer risk. J. Natl. Cancer Inst. 2006; 98:869-873.

(**McElroy 2008**) Jane A. McElroy, Martin M. Shafer, Ronald E. Gangnon, et al. Urinary Lead Exposure and Breast Cancer Risk in a Population-Based Case-Control Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17:2311-2317

(**McGivern 1991**) McGivern RF, Sokol RZ, Berman NG. Prenatal lead exposure in the rat during the third week of gestation: long-term behavioral, physiological, and anatomical effects associated with reproduction. Toxicol Appl Pharmacol 1991, 110:206-215.

(**McGregor 1990**) McGregor AJ, Mason HJ. Chronic Occupational Lead Exposure and Testicular Endocrine Function. Hum Exp Toxicol November 1990; 9:371-376.

(**McGlynn 2008**) McGlynn KA, Quraishi SM, Graubard BI, Weber JP, Rubertone MV, Erickson RL. Persistent organochlorine pesticides and risk of testicular germ cell tumors. J Natl Cancer Inst. 2008 May 7; 100(9):663-71.

(**McGlynn 2009**) McGlynn KA, Quraishi SM, Graubard BI, Weber JP, Rubertone MV, Erickson RL polychlorinated biphenyls and risk of testicular germ cell tumors. Cancer Res 2009; 69(5):1901-9.

(**McGlynn 2009b**) McGlynn KA, Guo X, Graubard BI, Brock JW, Klebanoff MA, Longnecker MP. Maternal pregnancy levels of polychlorinated biphenyls and risk of hypospadias and cryptorchidism in male offspring. Environ Health Perspect 2009; 117:1472-1476.

(**Machemer 1981**) Machemer L, Lorke D. Embryotoxic effect of cadmium on rats upon oral administration. Toxicol Appl Pharmacol 1981; 58:438-443.

(**McGrath 2003**) McGrath KG. An earlier age of breast cancer diagnosis related to more frequent use of antiperspirants/deodorants and underarm shaving. Eur J Cancer Prev 2003; 12:479-485.

(**McKinlay 2008**) McKinlay R, Plant JA, Bell JNB, Voulvoulis N. Endocrine disrupting pesticide: implications for risk assessment. Environment international 2008; 34:168-183.

(**McKinney 1994**) McKinney JD, Waller CL. Polychlorinated biphenyls as hormonally active structural analogues. Environ Health Perspect 1994; 102:290-297.

(**McNeil 1985**) McNeil SI, and Bhatnagar MK. Ultrastructure of the testis of Pekin ducks fed methyl mercury chloride: Seminiferous epithelium. Am J Vet Res 1985; 46(9):2019-2025.

(**Mahaffey 2004**) Mahaffey KR, Clickner RP, and Bodurow CC. Blood organic mercury and dietary mercury intake: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 and 2000. Environ Health Perspect. 2004; 112(5):562-570.

(**Mahood 2005**) Mahood IK, Hallmark N, McKinnell C, Walker M, Fisher JS and Sharpe RM. Abnormal Leydig Cell aggregation in the fetal testis of rats exposed to di (n-butyl) phthalate and its possible role in testicular dysgenesis. Endocrinology 2005; 146:613-623.

(**Main 2006**) Main KM, Mortensen GK, Kaleva MM, Boisen KA, Damgaard IN, et coll. Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. Environ Health Perspect 2006; 114:270-276.

(**Main 2007**) Main KM, Kivirant H, Virtanen HE, Sundqviste E, Tuomisto JT, et coll. Flame retardants in placenta and breast milk and cryptorchidism in newborn boys. Environ Health Perspect 2007; 115:519-1526.

(**Manz 1991**) Manz A, Berger J, Dwyer JH, Flesh-Janys D, Nagels S, Waltsgott H. Cancer mortality among workers in chemical plant contaminated with dioxin. Lancet 1991; 338:959-964.

(**Marchlewicz 1993**) Marchlewicz M, Protasowicki M, Rozewicka L, Piasecka M, Laszczynska M. Effect of long-term exposure to lead on testis and epididymis in rats. *Folia Histochem Cytobiol* 1993, 31:55-62.

(**Mariscal 2009**) Mariscal- Arcas M, Rivas A, Granada A, Monteagudo C, Murcia MA, et coll. Dietary exposure assessment of pregnant women to bisphenol-A from cans and microwave containers in Southern Spain. *Food Chem Toxicol* 2009; 47: 506-510.

(**Marsee 2006**) Marsee K, Woodruff TJ, Axelrad DA, Calafat AM, Swan SH. Estimated Daily Phthalate Exposures in a Population of Mothers of Male Infants Exhibiting Reduced Anogenital Distance. Environmental Health Perspectives 2005; 113(8):1056-1061.

(**Martin 2002**) Martin MB, Voeller HJ, Gelmann EP, Lu J, Stoica EG, Hebert EJ, Reter R, Singh B, Danielsen M, Pentecost E, Stocia A. Role of cadmium in the regulation of AR gene expression and activity. Endocrinology 2002; 143:263-275.

(**Martin 2003**) Martin MB, Reiter R, Pham T, Avellanet YR et al. Estrogen-like activity of metals in MCF-7 breast cancer cells. Endocrinology 2003; 144(6):2425-2436.

(**Martinez 2006**) Martinez-Campa C, Alonso-Gonzalez C, Mediavilla MD, Cos S, Gonzalez A, Ramos S, Sanchez-Barcelo EJ. Melatonin inhibits both ER alpha activation and breast cancer cell proliferation induced by a metalloestrogen, cadmium. J. Pineal. Res. 2006; 40:291-296.

(**Martino 2010**) Martino-Andrade AJ, Chahoud I. Reproductive of phthalate esters. Mol Nutr Food Res 2010; 54:148-157.

(**Mason 1990**) Mason HJ. Occupational cadmium exposure and testicular endocrine function. Hum Exp Toxicol 1990; 9:91-94.

(**Massanyi 2000**) Massanyi P, Uhrin V, Sirotkin AV, Paksy K, Forgács ZS, Toman R, and Kovacik J. Effects of cadmium on ultrastructure and steroidogenesis in cultured porcine ovarian granulosa cells. Acta Vet. Brno 2000; 69:101-106.

(**Massard 2008**) Massart F, Meucci V, Saggese G, Soldani G. High growth rate of girls with precocious puberty exposed to estrogenic mycotoxins. J Pediatr. 2008; 152(5):690-5.

(**Mayr 1988**) Mayr UE. Estrogen-controlled gene expression in tissue culture cells by zearalenone. Febs Letters 1988; 239(2):223–226.

(**Meeker 2009**) Meeker JD, Johnson PI, Camann D, Hauser R. Polybrominated diphenyl ether (PBDE) concentrations in house dust are related to hormone levels in men. Sci Total Environ 2009, 407:3425-3429.

(**Meeker 2010**) Meeker JD, Calafat AM, Hauser R. Urinary Bisphenol A Concentrations in Relation to Serum Thyroid and Reproductive Hormone Levels in Men from an Infertility Clinic. Environ Sci Technol 2010a; 44:1458-1463.

(**Meeker 2010b**) Meeker JD, Ehrlich S, Toth TL, Wright DL, Calafat AM, et coll. Semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary bisphenol A among men from an infertility clinic. Reproductive Toxicology 2010b; 30:532-539.

(**Meeker 2011**) Meeker JD, Yang T, Ye X, Calafat AM, Hauser R. Urinary concentrations of parabens and serum hormone levels, semen quality parameters, and sperm DNA damage. Environ Health Perspect 2011; 119:252-257.

(**Meeker 2011b**) Meeker JD, Maity A, Missmer SA, Williams PL,Mahalingaiah S, Ehrlich S, Berry KF, Altshul L, Perry MJ, Cramer DW, Hauser R., Serum Concentrations of Polychlorinated Biphenyls in Relation to in Vitro Fertilization Outcomes, 2011 Jul; 119(7):1010-6.

(**Meeks 2012**) Meeks JJ, Sheinfeld J, Eggener SE. Environmental toxicology of testicular cancer. Urol Oncol. 2012; 30(2):212-5.

(**Mehmood 2000**) Mehmood Z, Smith AG, Tucker MJ, Chuzel F, Carmichael NG. The development of methods for assessing the in vivo oestrogenlike eVects of xenobiotics in CD-1 mice. Food and Chemical Toxicology 2000; 38(6):493-501.

(**Mendiola 2010**) Mendiola J, Jørgensen N, Anderson AM, Calafat AM, Ye X, et coll. Are environmental levels of bisphenol a associated with reproductive function in fertile men? Environ Health Perspect 2010; 118:1286-1291.

(**Mendiola 2012**) Mendiola J, Meeker JD, Jørgensen N, Andersson AM, Liu F, Calafat AM, Redmon JB, Drobnis EZ, Sparks AE, Wang C, Hauser R, Swan SH. Urinary concentrations of di(2-ethylhexyl) phthalate metabolites and serum reproductive hormones: pooled analysis of fertile and infertile men. J Androl. 2012; 33(3):488-98.

(**Mendola 1995a**) Mendola P, Buck GM, Vena JE, et al. Consumption of PCB-contaminated sport fish and risk of spontaneous fetal death. Environ Health Perspect 1995a; 103:498-502.

(**Mendola 1997**) Mendola P, Buck GM, Sever LE, et al. Consumption of PCB-contaminated freshwater fish and shortened menstrual cycle length. Am J Epidemiol 1997; 146(11):955-960.

(**Menke 2008**) Menke A, Guallar E, Shiels MS, et al. The association of urinary cadmium with sex steroid hormone concentrations in a general population sample of U.S. adult men. BMC Publ Health 2008; 8:72-79.

(**Mester 2010**) Mester B, Behrens T, Dreger S, Hense S, Fritschi L. Occupational causes of testicular cancer in adults. Ijoem 2010; 1(4):160-170.

(**Meyer 2007**) Meyer TE, Coker AL, Sanderson M, Symanski E. A case-control study of farming and prostate cancer in African–American and Caucasian men. Occupational and Environmental Medicine 2007; 64:155-160.

(**Michalek 1998**) Michalek JE, Rahe AJ, Boyle CA. Paternal dioxin, preterm birth, intrauterine growth retardation, and infant death. Epidemiology 1998; 9:161-167.

(**Mirick 2002**) Mirick DK, Daviss S, Thomas DB. Antiperspirant use and the risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst 2002; 94:1578-1580.

(**Mnif 2011**) Mnif W, Hassine AIH, Bouaziz A, Bartegi A, Thomas O, Roig B. Effect of endocrine disruptor pesticides: a review. Int. J. Environ. Res. Public Health 2011; 8: 2265-2303

(**Mocarelli 2000**) Mocarelli P, Gerthoux PM, Ferrari E, Patterson DG Jr, Kieszak SM, Brambilla P, et al. Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring. Lancet 2000; 355(9218):1858-63.

(**Mocarelli 2008**) Mocarelli P, Gerthoux PM, Patterson DG Jr, et al. Dioxin exposure, from infancy through puberty, produces endocrine disruption and affects human semen quality. Environ Health Perspect 2008; 116:70-7.

(**Mocarelli 2011**) Mocarelli P, Gerthoux PM, Needham LL, Patterson DG Jr, Limonta G, Falbo R, Signorini S, Bertona M, Crespi C, Sarto C, Scott PK, Turner WE, Brambilla P. Perinatal exposure to low doses of dioxin can permanently impair human semen quality. Environ Health Perspect. 2011; 119(5):713-8.

(**Mok-Lin 2010**) Mok-Lin E, Ehrlich S, Williams PL, Petrozza J, Wright DL, Calafat AM, Ye X, Hauser R (2010). Urinary bisphenol A concentrations and ovarian response among women undergoing IVF. International Journal of Andrology 2010; 33:385-393.

(Mohamed 1986a) Mohamed MK, Evans TC, Mottet NK, and Burbacher TM. Effects of methyl mercury on sperm oxygen consumption. Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh). 1986; 58(3):219-224.

(Mohamed 1986b) Mohamed MK, Lee WI, Mottet NK, and Burbacher TM. Laser light-scattering study of the toxic effects of methylmercury on sperm motility. J. Androl. 1986; 7(1):11-15.

(Moller 1986) Moller-Madsen B, and Thorlacius-Ussing O (1986). Accumulation of mercury in the anterior pituitary of rats following oral or intraperitoneal administration of methyl mercury. Virchows Arch. B Cell Pathol Incl Mol Pathol 1986; 51(4):303-311.

(**Mondal 1997**) Mondal S, Mukhopadhyay B, Bhattacharya S. Inorganic mercury binding to fish oocyte plasma membrane induces steroidogenesis and translatable messenger RNA synthesis. Biometals 1997; 10:285-290.

(**Monje 2009**) Monje L, Varayoud J, Munoz-de-Toro M, Luque EH, Ramos JG. Neonatal exposure to Bisphenol A alters estrogen-dependent mechanisms governing sexual behavior in the adult female rat. Reprod Toxicol. 2009 Dec; 28(4):435-42.

(**Moon 2007**) Moon HJ, Han SY, Shin JH, Kang IH, Kim TS, Hong JH, Kim SH, Fenton SE. Gestational exposure to nonylphenol causes precocious mammary gland development in female rat offspring. Journal of reproduction and development 2007; 53(2):333-44.

(**Morgan 2002**) Morgan DL, Chanda SM, Price HC, Fernando R, Liu J, Brambila E, O'Connor RW, Beliles RP and Barone S Jr. Disposition of inhaled mercury vapor in pregnant rats: maternal toxicity and effects on developmental outcome. Toxicol Sci 2002; 66(2):261-273.

(**Moriyama 2002**) Moriyama K, Tagami T, Akamiz T, Usui M, Saijo N, Kanamoto N et al., Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist, J. Clin. Endocrinol. Metab. 87 (2002) 5185-5190.

(**Morohoshi 2005**) Morohoshi K, Yamamoto H, Kamata R, Shiraishi F, Koda T, Morita M. Estrogenic activity of 37 components of commercial sunscreen lotions evaluated by *in vitro* assays. Toxicol In Vitro 19:457-469.

(**Morrison 1993**) Morrison H, Savitz D, Semenciw R, Hulka B, Mao Y, Morison D, Wigle D. Farming and prostate cancer mortality. American Journal of Epidemiology 1993; 137:270-280.

(**Muczynski 2011**) Muczynski V. Polluants environnementaux et développement du testicule fœtal humain : effets et mécanismes d'action des phtalates. Université Parsi XI. Thése de doctorat 2011. 203 p.

(**Multigner 2005**) Multigner L. Delayed effects of pesticides on human health. Environ Risques Sante 2005; 4 (1):21-34.

(**Multigner 2007**) Multigner L, Ben Brik E, Arnaud I, Haguenoer JM, Jouannet P, Auger J, Eustache F. Glycol ethers and semen quality: a cross-sectional study among male workers in the Paris Municipality. Occup Environ Med 2007; 64:467-473.

(**Multigner 2007b**) Multigner L. Reprotoxiques : perturbateurs endocriniens. Environ Risques Sante 2007; 6 (6) : 461-2.

(**Multigner 2008**) Multigner L, Ndong JR, Oliva A, Blanchet P. Environmental pollutants and prostate cancer: données épidémiologiques. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2008; 36:848-856.

(**Multigner 2012**) Multigner L. Perturbateurs endocriniens : la charrue avant les bœufs ? EndocrIne disruptors: the cart before the horse? Arch Mal Prof Environ 2012; 73:541-543.

(**Murphy 2010**) Murphy LE, Gollenberg AL, Buck Louis GM, Kostyniak PJ, Sundaram R. Maternal serum preconception polychlorinated biphenyl concentrations and infant birth weight. Environ Health Perspect 2010; 118:297-302.

(**Mylchreest 2002**) Mylchreest E, Sar M, Wallace DG, Foster PM, Fetal testosterone insufficiency and abnormal proliferation of Leydig cells and gonocytes in rats exposed to di(n-butyl) phthalate. Reprod. Toxicol. 2002; 16:19-28.

N

(**Nagao 2001**) Nagao T, Wada K, Marumo H, Yoshimura S, Ono H, Reproductive effects of nonylphenol in rats after gavage administration: a two-generation study. Reproductive Toxicol 2001; 15(3):293-315.

(**Nagel 1997**) Nagel SC, vom Saal FS, Thayer KA, Dhar MG, Boechler M, Welshons WV. Relative binding affinity-serum modified access (RBA-SMA) assay predicts the relative in vivo bioactivity of the xenoestrogens bisphenol A and octylphenol. Environ Health Perspect. 1997 Jan; 105(1):70-6.

(**Nair 2008**) Nair N, Bedwal S, Kumari D, Bedwal S, Bedwal RS. Effect on histological and sperm kinetics in DBP exposed Wistar rats. J Environ Biol 2008; 29:769-772.

(**Namer 2008**) Namer M, Luporsi E, Gligorov J, Lokiec F, Spielmann M. The use of deodorants/ antiperspirants does not constitute a risk factor for breast cancer.] Bull Cancer 2008; 95:871-880.

(**Nasiadek 2011**) Nasiadek M, Swiatkowska E, Nowinska A, Krawczyk T, Wilczynski JR, Sapota A. The effect of cadmium on steroid hormones and their receptors in women with uterine myomas. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 2011; 60(4):734-741.

(**Nathan 1992**) Nathan E, Huang HFS, Pogach L, Giglio W, Bogden JD, Seedode J. Lead acetate does not impair secretion of Sertoli cell function marker proteins in the adult Sprague Dawley rat. Arch Environ Health 1992, 47:370-375.

(**Ndong 2009**) Ndong JR, Blanchet P, Multigner L. Pesticides et cancer de la prostate : données épidémiologiques. Bulletin du cancer 2009 ; 96(2) : 171-180.

(**Newbold 2001**) Newbold RR, Banks EP, Bullock B, Jefferson WN. Uterine adenocarcinoma in mice treated neonatally with genistein. Cancer Res. 2001 Jun 1; 61(11):4325-8.

(**Newbold 2008**) Newbold RR, Padilla-Banks E, Jefferson WN, Heindel JJ. Effects of endocrine disruptors on obesity. Int J Androl. 2008; 31(2):201-8.

(**Ng 1990**) Ng TB, and Liu WK. Toxic effect of heavy metals on cells isolated from the rat adrenal and testis. In Vitro Cell Dev. Biol 1990; 26:24-28.

(**Niewenhuis 1978**) Niewenhuis RJ, Fende PL. The protective effect of selenium on cadmium-induced injury to normal and cryptorchid testes in the rat. Biol. Reprod 1978; 19:1-7.

(**Nikolova 2010**) Nikolova-Pavageau N, Pillière F. Exposition professionnelle aux perturbateurs endocriniens. Air Pur 2010; 79:25-30.

(**Nikov 2000**) Nikov GN, Hopkins NE, Boue S, Alworth WL. Interactions of dietary estrogens with human estrogen receptors and the eVect on estrogen receptor-estrogen response element complex formation. Environmental Health Perspectives 2000; 108(9):867-872.

(**Nishihara 2000**) Nishihara T, Nishikawa J, Kanayama T, Dakeyama F, Saito K, et coll. Estrogenic activities of 517 chemicals by yeast two-hybrid assay. J Health Sci 2000; 46:282-298.

(**Nishijo 2002**) Nishijo M, Nakagawa H, Honda R, Tanebe K, Saito S, Teranishi H, and Tawara K. Effects of maternal exposure to cadmium on pregnancy outcome and breast milk. Occup Environ Med 2002; 59:394-397.

(**Noack 1993**) Noack-Fuller G, DeBeer C, Seibert H. 1993. Cadmium, lead, selenium, and zinc in semen of occupationally unexposed men. Andrologia 25(1):7-12. (**Noriega 2009**) Noriega NC, Howdeshell KL, Furr J, Lambright CR, Wilson VS, Gray Le JR. Pubertal administration of DEHP delays puberty, suppresses testosterone production, and inhibits reproductive tract development in male Sprague-Dawley and Long-Evans rats. Toxicol Sci 2009; 111:163-178.

(**North 2000**) North K, Golding J. A maternal vegetarian diet in pregnancy is associated with hypospadias. Br J urol int 2000; 85:107-113.

(**NTP-CERHR 2008**) NTP-CERHR. NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of Bisphenol A. NIH PUBLICATION (Ed). 2008: 300p.

M

(**McGrath 2003**) McGrath KG. An earlier age of breast cancer diagnosis related to more frequent use of antiperspirants/deodorants and underarm shaving. Eur J Cancer Prev 2003; 12:479-485.

(**Meeker 2011**) Meeker JD, Yang T, Ye X, Calafat AM, Hauser R. Urinary concentrations of parabens and serum hormone levels, semen quality parameters, and sperm DNA damage. Environ Health Perspect 2011; 119:252-257.

(**Mester 2010**) Meter B, Behrens T, Dregers S, Hense S, Fritschi L. Occupational causes of testicular cancer in adults. Ijoem 2010; 1(4):160-170.

(**Mirick 2002**) Mirick DK, Daviss S, Thomas DB. Antiperspirant use and the risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst 2002; 94:1578-1580.

O

(**Okada 2008**) Okada A, Kai O. Effects of Estradiol-17beta and Bisphenol A Administered Chronically to Mice Throughout Pregnancy and Lactation on the Male Pups' Reproductive System. Asian J Androl 2008; 10:271-276.

(**Okey 1997**) Okey AB, Giannone JV, Smart W, Wong JM, Manchester DK et coll. Binding of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin to AH receptor in placentas from normal versus abnormal pregnancy outcomes. Chemosphere 1997; **34**:1535-1547.

(**Okubo 2001**) Okubo T, Yokoyama Y, Kano K, Kano I. ER-dependent estrogenic activity of parabens assessed by proliferation of human breast cancer MCF-7 cells and expression of ERalpha and PR. Food Chem Toxicol 2001; 39:1225-1232.

(**Okubo 2003**) Okubo T, Suzuki T, Yokoyama Y, Kano K, Kano I. Estimation of estrogenic and anti-estrogenic activities of some phthalate diesters and monoesters by MCF-7 cell proliferation assay in vitro. Biol Pharm Bull 2003; 26(8):1219-24.

(**Ohlson 2000**) Ohlson CG, Hardell L. Testicular cancer and occupational exposures with a focus on xenoestrogens in polyvinyl chloride plastics. Chemosphere. 2000; 40(9-11):1277-82.

(**Ohno 2002**) Ohno K, Azuma Y, Date K, Nakano S, Kobayashi T, Nagao Y, Yamada T. Estrogenicity of styrene oligomers and assessment of estrogen receptor binding assays. Environ Health Perspect. 2002 Jul; 110(7):A384-5.

(**Ohno 2003**) Ohno K, Azuma Y, Date K, Nakano S, Kobayashi T, Nagao Y, Yamada T. Evaluation of styrene oligomers eluted from polystyrene for estrogenicity in estrogen receptor binding assay, reporter gene assay, and uterotrophic assay. Food Chem Toxicol. 2003 Jan; 41(1):131-41.

(**Ohsako 2001**) Ohsako S, Miyabara Y, Nishimura N, Kurosawa S, Sakaue M, IshimuraR, et al. 2001. Maternal exposure to a low dose of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) suppressed the development of reproductive organs of male rats: dosedependent increase of mRNA levels of 5alpha-reductase type 2 in contrast to decrease of androgen receptor in the pubertal ventral prostate. Toxicol Sci 60:132-143.

(**Ohsako 2002**) Ohsako S, Miyabara Y, Sakaue M, Ishimura R, Kakeyama M, IzumiH, et al. 2002. Developmental stagespecific effects of perinatal 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo- p-dioxin exposure on reproductive organs of male rat offspring. Toxicol Sci 66:283-292.

(**Ohsako 2010**) Ohsako S, Fukuzawa N, Ishimura R, Kawakami T, Wu Q, Nagano R, Zaha H, Sone H, Yonemoto J & Tohyama C. Comparative contribution of the aryl hydrocarbon receptor gene to perinatal stage development and dioxin-induced toxicity between the urogenital complex and testis in the mouse. Biol Reprod 2010; 82,636-643.

(**Ohtake 2003**) Ohtake F, Takeyama K, Matsumoto T, Kitagawa H, Yamamoto Y, Nohara K, et al. Modulation of oestrogen receptor signalling by association with the activated dioxin receptor. Nature. 2003; 423(6939):545-50.

(**Ohyama 2001**) Ohyama KI, Nagai F, Tsuchiya Y. Certain styrene oligomers have proliferative activity on MCF-7 human breast tumor cells and binding affinity for human estrogen receptor. Environ Health Perspect. 2001 Jul; 109(7):699-703.

(**Ohyama 2007**) Ohyama K, Satoh K, Sakamoto Y, Ogata A, Nagai F. Effects of prenatal exposure to styrene trimers on genital organs and hormones in male rats. Exp Biol Med (Maywood). 2007 Feb; 232(2):301-8.

(**Oishi 1985**) Oishi S. Reversibility of testicular atrophy induced by Di(2-ethylhexyl) phthalate in rats. Environ Res. 1985; 36(1):160-9.

(**Olea 1996**) Olea N, Pulgar R, Perez P, Olea-Serrano F, Rivas A, et coll. Estrogenicity of resinbased composites and sealants used in dentistry. Environ Health Perspect 1996; 104:242 298-305.

(**Olsen 1998**) Olsen GW, Gillland FD, Burlew MM, Burris JM, Mandel JS, Mandel JH. An epidemiologicinvestigation of reproductive hormones in men with occupational exposure to perfluorooctanoic acid. J Occup Environ Med 1998; 40:614-622.

(**OMS 2003**) World Health Organisation. Concise International Chemical Assessment Document 55. Polychlorinated Biphényls: human health aspects. Genève, 2003. p43.

(**Orisakwe 2001**) Orisakwe OE, Afonne OJ, Nwobodo E, Asomugha L, and Dioka CE. Low-dose mercury induces testicular damage protected by zinc in mice. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2001; 95(1):92-96.

(**ORS 2009**) Observatoire Régionale de la santé de Bretagne. Pesticides et Santé État des connaissances sur les effets chroniques en 2009, p 124.

(**Ostly 1999**) Ostby J, Monosson E, Kelce WR, Gray LE. Environmental antiandrogens: low doses of the fungicide vinclozolin alter sexual differentiation of the male rat. Toxicol Ind Health 1999; 15:48-64.

P

(**Pajarinen 1994**) Pajarinen JT, Karhunen PJ. Spermatogenic arrest and 'Sertoli cell-only' syndrome--common alcohol-induced disorders of the human testis. Int J Androl. 1994; 17(6):292-9.

(**Pajarinen 1996**) Pajarinen J, Karhunen PJ, Savolainen V, Lalu K, Penttilä A, Laippala P. Moderate alcohol consumption and disorders of human spermatogenesis. Alcohol Clin Exp Res. 1996; 20(2):332-7.

(**Paksy 1997**) Paksy K, Rajczy K, Forgács Z, Lázár P, Bernard A, Gáti I, and Kaáli GS. Effect of cadmium on morphology and steroidogenesis of cultured human ovarian granulosa cells. J. Appl. Toxicol. 1997; 17:321-327.

(**Paksy 2001**) Paksy K, Gati I, Naray M, and Rajczy K. Lead accumulation in humanovarian follicular fluid and in vitro effect of lead on progesterone production by cultured human ovarian granulosa cells. J Toxicol Environ Health A 2001; 62:359-366.

(**Pan 2006**) Pan G, Hanaoka T, Yoshimura M, Zhang S, Wang P, et coll. Decreased serum free testosterone in workers exposed to high levels of di-n-butyl phthalate (DBP) and di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) : a cross-sectional study in China. Environ Health Perspect2006; 114:1643-1648.

(**Park 2000**) Parks LG, Ostby JS, Lambright CR, Abbott BD, Klinefelter GR, et coll. The plasticizer diethylhexyl phthalate induces malformations by decreasing fetal testosterone synthesis during sexual differentiation in the male rat. Toxicol Sci 2000; 58:339-349.

(**Parlement 2010**) Assemblée nationale française. Rapport sur Pesticide et santé. 2010 p262 consulter sur le site internet le 20 août 2012 http://www.assemblee-nationale.fr/13/rap-off/i2463.asp
(**Parlement 2011**) Rapport de la commission des affaires sociales sur la proposition de loi visant à interdire l'utilisation des phtalates, des parabènes et des alkylphénols. 2011, p 62.

(**Pavuk 2004**) Pavuk M, Cerhan JR, Lynch CF, Schecter A, Petrik J, Chovancova J, et al. Environmental exposure to PCBs and cancer incidence in eastern Slovakia. Chemosphere 2004; 54:1509-20.

(**Peeters 2003**) Peeters PH, Keinan-Boker L, van der Schouw YT, Grobbee DE, Phytoestrogens and breast cancer risk. Review of the epidemiological evidence. Breast Cancer Res. Treat. 2003; 77:171-183.

(**Pène 2005**) Pène P et la Commission XIII. Dioxines et santé. Bull Acad Natle Méd 2005; 189(6):1-80.

(**Penel 2007**) Penel N, Vansteene D. Cancers et pesticides: données actuelles. Bull Cancer 2007; 94(1):15-22.

(**Pedersen 1984**) Pedersen LM, Cohr KH. Biochemical pattern in experimental exposure of humans to white spirit. II The effects of repetitive exposures. Acta pharmacol toxicol 1984; 55(4):325-30.

(**Peraica 1999**) Peraira M, Radic B, Lucic A, Pavlovic M. Toxic effects of mycotoxins in humans. Bulletin of the World Health Organization. 1999; 77(9):754-766.

(**Pesatori 2009**) Pesatori AC, Consonni D, Rubagotti M, Grillo P, Bertazzi PA. Cancer incidence in the population exposed to dioxin after the "Seveso accident": twenty years of follow-up. Environ Health. 2009 Sep, 15;8:39.

(**Piasecka 1996**) Piasecka M, Barcew Wiszniewska B, Marchlewicz M, Wenda-Rozewicka L. Ultrastructure of spermatoroa from the cauda epididymis in rat chronically treated with lead acetate [Pb(ll)]. Pol J Pathol 1996; 47:65-71.

(**Piasecka 1997**) Piasecka M, Wenoa-Rozewicka L, Krama A. Computerized analysis of cytochemical reactions of spermatozoa in rats chronically treated with lead acetate [Pb(II)]. Folia Histochem Cytobiol 1997; 35:129-131.

(**Piasek 1994**) Piasek M., and Laskey J. W. 1994. Acute cadmium exposure and ovarian steroidogenesis in cycling and pregnant rats. Reprod Toxicol 1994; 8:495-507.

(**Piasek 1999**) Piasek M, and Laskey JW. Effects of in vitro cadmium exposure on ovarian steroidogenesis in rats. J Appl Toxicol 1999; 19:211-217.

(**Pierce 2009**) Pearce N, Braverman LE. Environmental pollutants and the thyroid. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 23 (2009) 801-813.

(**Pines 1987**) Pines A, Cucos S, Ever-Hadani P, et al. 1987. Some organochlorine insecticide and polychlorinated biphenyl blood residues in infertile males in the general Israeli population of the middle 1980's. Arch Environ Contam Toxicol 16:587-597.

(**Pinon 1993**) Pinon-Lataillade G, Thoreux Manlay A, Coffigny H, Monchaux G, Masse R, Soufir JC. Effect of ingestion and inhalation of lead on the reproductive system and fertility of adult male rats and their progeny. Hum Exp Toxicol 1993; 12:165-172.

(**PLAN SE 2008**) Plan National santé Environnement 2004-2008.

(Site internet http://www.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/rapportpnsedetaille.pdf, consulté le 17 septembre 2012).

(**PLAN SE 2013**) Plan National santé Environnement 2009-2013.

(site internet http://www.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/PNSE2.pdf, consulté le 17 septembre 2012).

(**Pleasants 1992**) Pleasants EW, Sandow ME, DeCandido S, et al. The effect of vitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on the toxic symptoms of cadmium exposed rats. Nutr Res 1992; 12:1393-1403.

(**Pleasants 1993**) Pleasants WE, Waslien C, Naughton BA, et al. Dietary modulation of the symptoms of cadmium toxicity in rats: Effects of vitamins A,C,D,DD hormone and fluoride. Nutr Res 1993; 13:839-850.

(**Pliskova 2005**) Pliskova M, Vondracek J, Canton RF, Nera J, Kocan A, Petrik J, Trnovec T, Sanderson T, van den Berg M, Machala M. Impact of polychlorinated biphenyls contamination on estrogenic activity in human male serum. Environ Health Perspect 2005; 113:1277-1284.

(**PNRPR 2012**) Site internet du PNRPE : http://www.pnrpe.fr/index.php (consulté le 27 septembre 2012)

(**Pocar 2005**) Pocar P, Fischer B, Klonisch T, S. Hombach-Klonisch S, Molecular interactions of the aryl hydrocarbon receptor and its biological and toxicological relevance for reproduction, Reproduction 129 (4) (2005) 379-389.

(**Poiger 2004**) Poiger T, Buser HR, Balmer ME, Bergqvist PA, Muller MD. Occurrence of UV filter compounds from sunscreen in surface waters: regional mass balance in two Swiss lakes. Chemosphere 2004; 55:951-63.

(**Pond 1975**) Pond WG, Walker EF. Effect of dietary Ca and Cd level of pregnant rats on reproduction and on dam and progeny tissue mineral concentrations. Proc Soc Exp Biol Med 1975; 148:665-668.

(**Potts 1965**) Cadmium proteinuria—the health of battery workers exposed to cadmium oxide dust. Ann Occup Hyg 1965; 8:55-61.

(**Powlin 1997**) Powlin SS, Keng PC, and Miller RK. Toxicity of cadmium in human trophoblast cells (JAr choriocarcinoma): Role of calmodulin and the calmodulin inhibitor, zaldaride maleate. Toxicol Appl Pharmacol 1997; 144:225-234.

(**Pugazhendhi 2007**) Pugazhendhi D, Sadler AJ, Darbre PD. Comparison of the global gène expression profiles produced by méthylparaben, n-butylparaben and 17béta-oestradiol in MCF7 human breast cancer cells. J Appl Toxicol 2007; 27:67-77

(**Prince 2006**) Prince MM, Ruder AM, Hein MJ, Waters MA, Whelan EA, Nilsen. et al. Mortality and exposure response among 14,458 electrical capacitor manufacturing workers exposed to polychlorinated biphenyls (PCBs).Environ Health Perspect 2006; 114:1508–14.

(**Prins 2008**) Prins GS. Endocrine disruptors and prostate cancer risk. Endocr Relat Cancer. 2008; 15(3):649-56.

(**Prusakiewicz 2007**) Prusakiewickz JJ, Harville HM, Zhang Y, Ackerman C, Voorman RL. Parabens inhibit human skin estrogen sulfotransferase activity: possible link to paraben estrogenic effects. Toxicology 2007; 232:248-256.

(**PST 2014**) Plan santé au travail 2010-2014. Consulté le 17 septembre 2012 sur le site internet : http://travail-emploi.gouv.fr/IMG/pdf/PST_2010-2014.pdf

Q

(**Quignot 2012**) Quignot N, Barouk R, Lesné L, Lemazurier E, Jégou B. Mécanismes et enjeux de la perturbation endocrinienne. BEH 2012 ; 7-8-9 ; 115-119.

(**Quintanilla 2000**) Quintanilla-Vega B, Hoover DJ, Bal W, et al. Lead interaction with human protamine (HP2) as a mechanism of male reproductive toxicity. Chem Res Toxicol 2000; 13:594-600.

R

(**Rajapakse 2002**) Rajapake N, Silva E, Kortenkamp A. Combining xenoestrogens at levels below individual no-observed-effect concentrations dramatically enhances steroid hormone action. Environ Health Perspect 2002; 110:917-921.

(**Rajapakse 2004**) Rajapakse N., Silva E., Scholze M., Kortenkamp A. 2004. Deviation from additivity with estrogenic mixtures containing 4-nonylphenol and 4-tert-octylphenol detected in the ESCREEN assay. Environ Sei Technol 38: 6343-6352.

(**Ram 1988**) Ram RN, Joy KP. Mercurial induced changes in the hypothalamo-neurohypophysical complex in relation to reproduction in the teleostan fish, Channa punctatus (Bloch). Bull. Environ. Contamin.Toxicol. 41:329-336.

(**Raphael 2010**) Raphael J. Witorsch1, and John A. Thomas Personal care products and endocrine disruption: A critical review of the literature Critical Reviews. Toxicology 2010; 40(S3):1-30.

(**Rebourcet 2010**) Rebourcet D, Odet F, Ve´rot A, Combe E, Meugnier E, Pesenti S, Leduque P, De´chaud H, Magre S & Le Magueresse-Battistoni B. (The effects of an in utero exposure to 2,3,7,8-tetrachloro-dibenzop- dioxin on male reproductive function: identification of Ccl5 as a potential marker. Int J Androl 2010; 33:413-424.

(**Recio 2011**) Recio-Vega R, Velazco-Rodriguez V, Ocampo-Gómez G, Hernandez-Gonzalez S, Ruiz-Flores P,Lopez-Marquez F., Serum levels of polychlorinatedbiphenyls in Mexican women and breast cancer risk.J Appl Toxicol. 2011 Apr; 31(3):270-8. doi: 10.1002/jat.1672.

(**Reddy 2006**) Reddy BS, Rozati R, Reddy BV, Raman NV. Association of phthalate esters with endometriosis in Indian women. *BJOG* 2006; 113:515-520.

(**Remontet 2003**) Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. Rev Epidemiol Sante Publique 2003, 51: 3-30.

(**Ren 1997**) Ren L, Marquardt M A, Lech JJ. Estrogenic effects of nonylphenol on pS2, ER and MUC 1 gene expression in human breast cancer cel\s-MCF-7. Chem Biol lnteract 1997; 104:55-64.

(**Ren 2010**) Ren H, Aleksunes LM, Wood C, Vallanat B, George MH, Klaassen CD. and Corton JC. Characterization of peroxisome proliferator-activated receptor alpha-independent effects of PPARalpha activators in the rodent liver: di-(2-ethylhexyl) phthalate also activates the constitutive-activated receptor. Toxicol Sci 2010; 113:45-59.

(**Ren 2011**) Ren A, X Qiu, Jin L, Ma J, Li Z, Zhang L, Zhu H, Finnell RH, Zhu T. Association of selected persistent organic pollutants in the placenta with the risk of neural tube defects, Proc Natl Acad Sci US A. 2011 août 2; 108(31):12770-5.

(**Reseau DES 2008**) Reseau DES France. Guide pratique DES Distilbène-Stilboestrol-Borne. 2008.

(**Reutman 2002**) Reutman SR, Le Masters GK, Knecht EA, Shukla R, Lockey JE, Burroughs GE et al. Evidence of reproductive endocrine effects in women with occupational fuel and solvent exposures. Environ Health Perspect 2002; 110:805-11.

(**Reynolds 2005**) Reynolds P, Hurley SE, Petreas M, Golberg DE, Smith D, et coll. Adipose levels of dioxins and risk of breast cancers. Cancer causes and controls 2005; 16:525-535.

(**Richiardi 2006**) Richiardi L, Pettersson A, Akre O. Genetic and environmental risk factors for testicular cancer. International journal of andrology. 2007: 30:230-241.

(**Richthoff 2003**) Richthoff J, Rylander L, Jönsson BA, Åkesson H, Hagmar L, Nilsson-Ehle P, Stridsberg M, Giwercman A. Serum levels of 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (CB-153) in relation to markers of reproductive function in young males from the general Swedish population. Environ Health Perspect 2003; 111:409-413.

(**Rignell 200**4) Rignell-Hydbom A, Rylander L, Giwercman A, Jönsson BAG, Nilson-Ehle P, Hagmar L. Exposure to CB-153 and p,p'-DDE and male reproductive function. Hum Reprod 2004; 19:2066-75.

(**Ritchie 2004**) Ritchie KA, Burke FJ, Gilmour WH, Macdonald EB, Dale IM, Hamilton RM, McGowan DA, Binnie V, Collington D, and Hammersley R (2004). Mercury vapour levels in dental practices and body mercury levels of dentists and controls. Br. Dent. J. 197(10):625-632.

(**Ritchie 2005**) Ritchie JM, Vial SL, Fuortes LJ, Robertson LW, Guo H, Reedy VE, et al. Comparison of proposed frameworks for grouping polychlorinated biphenyl congener data applied to a case-control pilot study of prostate cancer. Environ Res 2005; 98:104-13.

(**Roberson 1999**) Robinson CF, Petersen M, Palu S. Mortality patterns among electrical workers employed in the U.S. construction industry, 1982-1987. Am J Ind Med 1999; 3(6):630-7.

(**Rocheleau 2009**) Rocheleau CM, Romitti PA, Dennis LK. Pesticides and hypospadias: a meta-analysis. Journal of pediatric urology 2009; 5:17-24.

(**Rocheleau 2011**) Rocheleau CM, Bertke SJ, Deddens JA, Ruder AM, Lawson CC, Waters MA, Hopf NB, Riggs MA, Whelan EA. Maternal exposure to polychlorinated biphenyls and the secondary sex ratio: an occupational cohort study. Environ Health. 2011; 18;10:20.

(**Rodamilans 1988**) Rodamilans M, Osabamj, To-Figueras J, Rivera-Fillat F,Torra M et al. Inhibition of intratesticular testosterone synthesis by inorganic lead. Toxicol Lett 1988a, 42:285-290.

(**Roeleveld 2008**) Roeleveld N, Bretveld R. The impact of pesticides on male fertility. Curr Opin Obstet Gynecol 2008; 20(3):229-33.

(**Rogan 1999**) Rogan WJ, Gladen BC, Guo Y-LL, et al. Sex ratio after exposure to dioxin-like chemicals in Taiwan. Lancet 1999; 353:206-207.

(**Ronis 1996**) Ronis MJ, Badger TM, Shema SJ, Roberson PK, and Shaikh F. Reproductive toxicity and growth effects in rats exposed to lead at different periods during development. Toxicol Appl Pharmacol 1996; 136:361-371.

(**Ronis 1998**) Ronis MJJ, Gandy J, and Badger T. Endocrine mechanisms underlying reproductive toxicity in the developing rat chronically exposed to dietary lead. J Toxicol Environ Health A 1998; 54:77-99.

(**Ronis 1998b**) Ronis MJJ, Badger TM, Shema SJ, Roberson PK, and Shaikh F. Effects on pubertal growth and reproduction in rats exposed to lead perinatally or continuously throughout development. J Toxicol Environ Health A 1998; 53:327-341.

(**Rotman 2008**) Rotman N, Haftek-Terreau Z, Lücke S; Feige J, Gelman L, Desvergne B; Wahli W. PPAR Disruption: Cellular Mechanisms and Physiological Consequences. CHIMIA International Journal for Chemistry, Volume 62, Number 5, May 2008, pp. 340-344(5)

(**Routledge 1998**) Routledge EJ, Parker J, Odum J, Ashyby J, Sumpter JP. Some alkyl hydroxy benzoate preservatives (parabens) are estrogenic. Toxicol Appl Pharmacol 1998; 153:12-19.

(**Robinson 1999**) Robinson CF, Petersen M, Palu S. Mortality patterns among electrical workers employed in the U.S. construction industry, 1982-1987. Am J Ind Med 1999; 3(6):630-7.

(**Rowland 1994**) Rowland AS,Baird DD, Weinberg CR, Shore DL, Shy CM, and Wilcox AJ. The effect of occupational exposure to mercury vapour on the fertility of female dental assistants. Occup Environ Med. 1994; 51(1): 28–34.

(**Rozati 2002**) Rozati R, Reddy PP, Reddanna P, Mujtaba R. Role of environmental estrogens in the deterioration of male factor fertility. Fertil Steril 2002; 78:1187-1194.

(**Ruz 2006)** Ruz R, Gregory M, Smith CE, Cyr DG, Hess RA, Lubahn DB, et al. Expression of aquaporins in the efferent ducts, sperm counts, and sperm motility in estrogen receptor-alpha deficient mice fed lab chow versus casein. Mol Reprod Dev 2006; 73:226-237.

(**Rylander 1995)** Rylander L, Stromberg U, Hagmar L. Decreased birthweight among infants born to women with a high dietary intake of fish contaminated with persistent organochlorine compounds. Scand J Work Environ Health 1995; 21:368-375.

(**Rylander 1998**) Rylander L, Stromberg U, Dyremark E, Ostman C, Nilsson-Ehle P, Hagmar L. polychlorinated biphenyls in blood plasma among Swedish female fish consumers in relation to low birth weight. Am J Epidemiol 1998; 147:493-502.

(**Ryu 2008**) Ryu JY, Lee E, Kim TH, Lee YJ, Lee J, Lee BM, Kwack SJ, Jung KK, Han SY, Kim SH et al. Time-response effects of testicular gene expression profiles in Sprague-Dawley male rats treated with di(n-butyl) phthalate. J Toxicol Environ Health A 2008; 71:1542-1549.

S

(**Saaranen 1989**) Saaranen M, Kantola M, Saarikoski S, et al. 1989. Human seminal plasma cadmium: Comparison with fertility and smoking habits. Andrologia 21:140-145. (**Sadler 2009**) Sadler AJ, Pugazhendhi D, Darbre PD. Use of global gene expression patterns in mechanistic studies of oestrogen action in MCF7 human breast cancer cells. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology 2009; 114:21-32.

(**Sack 2007**) Sakr CJ, Kreckmann KH, Green JW, Gillies PJ, Reynolds JL, Leonard RC. 2007a. Cross-sectional study of lipids and liver enzymes related to a serum biomarker of exposure (ammonium perfluorooctanoate or APFO) as part of a general health survey in a cohort of occupationally exposed workers. J Occup Environ Med 49:1086-1096.

(**Saenz 1984**) Saenz de Rodriguez CA. Environmental hormone contamination in Puerto Rico. New England journal of medicine, 1984, 310:1741±1742.

(**Safe 2000**) Safe, S. H. Endocrine disruptors and human health—Is there a problem? An update. Environ. Health Perspect.2000 ;108:487–493.

(**Sager 1994**) Sager DB, Girard DM. Long-term effects on reproductive parameters in female rats after translactational exposure to PCBs. Environ Res 1994; 66(1):52-76.

(**Sagiv 2007**) Sagiv SK, Tolbert PE, Altshul LM, Korrick SA. Organochlorine exposures during pregnancy and infant size at birth. Epidemiology 2007; 18:120-129.

(**Saint denis 2009**) Saint denis M. Synthèse des connaissances sur les impacts environnementaux et les risques sanitaires de l'incinération, de la méthanisation, et des centres de stockage. Rapport Bio-Tox. Ref. : 2009-SYC-39925 Etude1-V3. (Consulté sur le site internet le 29 novembre 2012, *http://www.funverde.org.br/blog/wp-content/uploads/2011/11/bio-tox-synthese-des-connaissances-generales.pdf*)

(**Saillenfait 2005**) Saillenfait AM, Laudet-Hesbert A. Les Phtalates. EMC-Toxicologie Pathologie. 2005 ; (2) : 1-13.

(**Sakaue 2001**) Sakaue M, Ohsako S, Ishimura R, Kurosawa S, Kurohmaru M, Hayashi Y, Aoki Y, Yonemoto J and Tohyama C. Bisphenol A affects spermatogenesis in the adult rat even at a low dose. J. Occup. Health 2001; 43:185-190.

(**Salazar 2004**) Salazar-Martinez E, Romano-Riquer P, Yanez-Marquez E, Longnecker MP, Hernandez-Avila M. Anogenital distance in human male and female newborns: a descriptive, cross-sectional study. Environ Health 2004; 3:8.

(**Saleh 2011**) Saleh F, Behbehani A, Asfar S, Khan I, Ibrahim G. Abnormal blood levels of trace elements and metals, DNA damage, and breast cancer in the state of Kuwait. Biol Trace Elem Res. 2011; 141(1-3):96-109.

(**Sallmen 2000**) Sallmén M, Lindbohm ML, Anttila A, et al. Time to pregnancy among the wives of men occupationally exposed to lead. Epidemiology 2000; 11:141-147.

(**Sallmen 2000b**) Sallmén M, Lindbohm ML, Nurminen M. Paternal exposure to lead and infertility. Epidemiology 2000; 11:148-152.

(**Sallmen 2003**) Sallmén M, Liesivuori J, Taskinen H, Lindbohm ML, Anttila A, Aalto L, et al. Time to pregnancy among the wives of Finnish greenhouse workers. Scand J Work Environ Health. 2003; 29(2):85-93.

(**Savouret 2002**) Savouret JF. Récepteur de la dioxine et pertubation endocrine. Act Med Int Métabolismes-Hormones-Nutrition. 2002 ; 6(2) : 78-81.

(**Savouret 2008**) Savouret JF et al (2008); chap 5 Perturbateurs hormonaux, in Rapport RST de l'Académie des sciences : Hormones, Santé Publique et environnement (E Milgrom et EE Baulieu).

(**Sawada 2010**) Sawada N, Iwasaki M, Inoue M, Itoh H, Sasazuki S, Yamaji T, Shimazu T, Tsugane S.

Plasma organochlorines and subsequent risk of prostate cancer in Japanese men: a nested case-control study. Environ Health Perspect 2010; 118:659-665.

(**Saxena 1989**) Saxena DK, Murthy RC, Singh C, et al. Zinc protects testicular injury induced by concurrent exposure to cadmium and lead in rats. Res Commun Chem Pathol Pharmacol 1989; 64:317-329.

(**Schantz 1989**) Schantz SL, Levin ED, Bowman RE, Heironimus MP, Laughlin NK. Effects of perinatal PCB exposure on discrimination-reversal learning in monkeys. Neurotoxicol Teratol 1989; 11:243-250.

(**Schecter 2005**) Schecter A, Papke O, Tung KC, Joseph J, Harris TR, Dahlgren J. Polybrominated diphenyl ether flame retardants in the U.S. population: current levels, temporal temporal trends, and comparison with dioxins, dibenzofurans, and polychlorinated biphenyls. J Occup Environ Med 2005; 47:199–211.

(**Scheiner 2005**) Schneider S., Deckardt K., Hellwig J., Küttler K., Mellert W. Octyl methoxycinnamate: two generation reproduction toxicity in Wistar rats by dietary administration. Food and Chemical Toxicology 2005; 43:1083-1092.

(**Shier 2001**) Shier WT, Shier AC, Xie W, Mirocha CJ. Structure activity relationships for human estrogenic activity in zearalenone mycotoxins. Toxicon 2001; 39:1435-1438.

(**Schlecht 2004**) Schlecht C, Klammer H, Jarry H, Wuttke W. Effects of estradiol, benzophenone-2 and benzophenone-3 on the expression pattern of the estrogen receptors (ER) alpha and beta, the estrogen receptor-related receptor 1 (ERR1) and the aryl hydrocarbon receptor (AhR) in adult ovariectomized rats. Toxicology 2004; 205:123-130.

(**Schlumpf 2001**) Schlumpf M, Cotton B, Conscience M, Haller V, Steinmann B, Lichtensteiger W. In vitro and in vivo estrogenicity of UV screens. Environ Health Perspect 2001; 109:239-244.

(**Schlumpf 2004**) Schlumpf M, Schmid P, Durrer S, Conscience M, Maerkel K, Henseler M, Gruetter M, Herzog I, Reolon S, Ceccatelli R, Faass O, Stutz E, Jarry H, Wuttke W, Lichtensteiger W. Endocrine activity and developmental toxicity of cosmetic UV filters—An update. Toxicology 205:113-122.

(**Schlumpf 2010**) Schlumpf M, Kypke K, Wittassek M, Angerer J, Mascher H, Mascher D, Vokt C, Birchler M & Lichtensteiger W. Exposure patterns of UV-filters, fragrances, parabens, phthalates, organochlor pesticides, PBDEs, and PCBs in human milk: Correlation of UV-filters with use of cosmetics. Chemosphere 2010; 81:171-1183.

(**Schober 2003**) Schober SE, Sinks TH, Jones RL, Bolger PM, McDowell M, Osterloh J, Garrett ES, Canady RA, Dillon CF, Sun Y, Joseph CB, and Mahaffey KR. Blood mercury levels in US children and women of childbearing age, 1999–2000. JAMA 2003 ;289(13):1667-1674.

(**Schug 2011**) Schug TT, Janesick A, Blumberg B, Heindel JJ. Endocrine disrupting chemicals and disease susceptibility. J Steroid Biochem Mol Biol. 2011; 127(3-5):204-15.

(**Schultz 2001**) Shultz VD, Phillips S, Sar M, Foster PM and Gaido KW. Altered gene profiles in fetal rat testes after in utero exposure to di(n-butyl) phthalate. Toxicol Sci 2001; 64:233-242.

(**Schuurs 1999**) Schuurs AH. Reproductive toxicity of occupational mercury. A review of the literature. J Dent 1999; 27:249-256.

(**Schrader 1988**) Schrader SM, Turner TW, Ratcliffe JM. The effects of ethylene dibromide on semen quality: a comparison of short-term and chronic exposure. Reprod Toxicol 1988; 2(3-4):191-8.

(**Schreurs 2005**) Schreurs RH. Interaction of polycyclic musks and UV filters with the estrogen receptor (ER), androgen receptor (AR) and progesterone receptor (PR) in reporter gene bioassays. Toxicol Sci 2005; 83:264-272.

(**Shoeters 2004**) Schoeters D, Birnbaum L. Mode of action of dioxin-like versus non-dioxin-like PCBs. EFSA: Risk assessment of non-dioxin-like PCB. Organohalogen Compounds 2004; 66:3634-3638.

(**Seidler 1999**) Seidler A, Raum E, Arabin B, Hellenbrand W, Walter U, Schwartz FW. Maternal occupational exposure to chemical substances and the risk of infants small-for-gestational-age. Am J Ind Med 1999; 36:213-222.

(**Seiler 1994**) Seiler P, Fischer B, Lindenau A, et al. 1994. Effects of persistent chlorinated hydrocarbons on fertility and embryonic development in the rabbit. Human Reprod 9:1920-1926.

(**Sen 2004**) Sen Gupta R, Sen Gupta E, Dhakal BK, Thakur AR, Ahnn J. Vitamin C and vitamin E protect the rat testes from cadmium-induced reactive oxygen species. Mol. Cells 2004; 17:132-139.

(**Sénat 2011**) Sénat 2011. Rapport sur les perturbateurs endocriniens, le temps de la précaution. Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques. p130.

(**Sénat 2012**) Sénat 2012. Rapport sur « Les effets des métaux lourds sur l'environnement et la santé ». Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques. p365.

(**Setchell 1998**) Setchell KD Phytoestrogens: the biochemistry, physiology, and implications for human health of soy isoflavones. American Journal of Clinical Nutrition 1998; 68:1333S-1346S.

(**Shakkebaek 2001**) Shakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. Hum Reprod 2001; 16:972-8.

(**Shi 2007**) Shi Z, Zhang H, Liu Y, Xu M, Dai J. Alterations in gene expression and testosterone synthesis in the testes of male rats exposed to perfluorododecanoic acid. Toxicol Sci 2007; **98**:206-215

(**Shi 2009**) Shi Z, Zhang H, Ding L, Feng Y, Xu M, Dai J. The effect of perfluorododecanonic acid on endocrine status, sex hormones and expression of steroidogenic genes in pubertal female rats. Reprod Toxicol 2009; 27:352-359.

(**Shi 2010**) Shiz Z, Zhang H, Ding L, Feng Y, Wang J, Dai J. Proteomic analysis for testis of rats chronically exposed to perfluorododecanoic acid. Toxicol Lett 2010; 192:179-188.

(**Shiau 2004**) Shiau CY, Wang JD, Chen PC. Decreased fecundity among male lead workers. Occup Environ Med 2004; 61:915-923.

(**Siemiatycki 2004**) Siemiatycki J, Richardson L, Straif K, Latreille B, Lakhani R, Campbell S, Rousseau MC, Boffetta P. Listing Occupational Carcinogens. Environ Health Perspect 2004; 112:1447-1459.

(**Siewit 2010**) Siewit LC, Gengler B, Vegas E, Puckett R, Louie MC. 2010. Cadmium promotes breast cancer cell proliferation by potentiating the interaction between ER alpha and c-Jun. Mol. Endocrinol. 24(5):981-992.

(**Sikorski 1986**) Sikorski R, Paszkowski T, Szprengier-Juszkiewicz T. Mercury in neonatal scalp hair. Sci Total Environ. 1986 Dec, 1;57:105-10.

(**Sikorski 1987**) Sikorski R, Juszkiewicz T, Paszkowski T, Szprengier-Juszkiewicz T. Women in dental surgeries: reproductive hazards in occupational exposure to metallic mercury. Int Arch Occup Environ Health. 1987; 59(6):551-7.

(**Silbergeld 2003**) Silbergeld EK, Quintanilla-Vega B, Gandley RE. Mechanisms of male mediated developmental toxicity induced by lead. Adv Exp Med Biol 2003; 518:37-48.

(**Silva 2012**) Silva N, Peiris-John R, Wickremasinghe R, Senanayake H, Sathiakumar N. Cadmium a metalloestrogen: are we convinced? J Appl Toxicol. 2012; 32(5):318-32.

(**Singh 1993**) Singha A, Cullen C, Dykeman A, Rice D, Foster W. Chronic lead exposure induces ultrastructural alterations in the monkey testis. J Submicrosc Cytol Pathol 1993, 25:479-486

(**Siu 2009**) Siu ER, Mruk DD, Porto CS, Cheng CY. Cadmium-induced Testicular Injury. Toxicol Appl Pharmacol. 2009; 238(3):240-249.

(**Slama 2011**) Slama R Perturbateurs endocriniens et santé humaine. AirPur 2011; 79:5-8.

(**Slutsky 1999**) Slutsky M, Levin JL, Levy BS. Azoospermia and oligospermia among a large cohort of DBCP applicators in 12 countries. Int J Occup Environ Health 1999; 5(2):116-22.

(**Small 2011**) Small CM, Murray D, Terrell ML, Marcus M. Reproductive Outcomes Among Women Exposed to a Brominated Flame Retardant In Utero. Archives of Environmental & Occupational Health 2011; 66(4):201-210.

(**Smida 2004**) Smida AD, Valderrama XP, Agostini MC, Furlan MA, and Chedrese J. Cadmium stimulates transcription of the cytochrome p450 side chain cleavage gene in genetically modified stable porcine granulosa cells. Biol Repro 2004; 70:25-31.

(**Smith 1960**) Smith JP, Smith JC, McCall AJ. Chronic poisoning from cadmium fume. J Pathol Bacteriol 1960; 80:287-296.

(**Sokol 1991**) Sokol RZ, and Berman N. The effect of age of exposure on lead-induced testicular toxicity. Toxicology 1991;69:269–278. Int J Androl. 2008; 31(2):288-93.

(**Sokol 1994**) Sokol RZ, Okuda H, Nagler HM, Bermann N. Lead exposure in vivo alters the fertility potential of sperm in vitro. Toxicol Appl Pharmacol 1994; 124:310-316.

(**Sommer 1996**) Sommer RJ, Ippolito DL, Peterson RE. 1996. Inutero and lactational exposure of the male Holtzman rat to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin: decreased epididymal and ejaculated sperm numbers without alterations in sperm transit rate. Toxicol Appl Pharmacol 140:146-153.

(**Spinosi 2008**) Spinosi J, Févotte J. Programme Matphyto. Matrices cultures-expositions aux produits phytosanitaires. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, juin 2008. 17p.

(**Srivastava 2004**) Srivastava V, Dearth RK, Hiney JK, Ramirez LM, Bratton GR, and Dees WL. The effects of low-level Pb on steroidogenic acute regulatory protein (StAR) in the prepubertal rat ovary. Toxicol Sci 2004; 77:35-40.

(**Stahl 1998**) Stahl S, Chun TY & Gray WG. Phytoestrogens act as estrogen agonists in an estrogen-responsive pituitary cell line. Toxicology and Applied Pharmacology 1998; 152,41-48.

(**Steeland 2010**) Steenland K, Fletcher T, Savitz DA. Epidemiologic evidence on the health effects of perfluorooctanoic acid (PFOA). Environ Health Perspect. 2010; 118(8):1100-8.

(**Stockbauer 1988**) Stockbauer JW, Hoffmann RE, Schramm WF, Edmonds LD. Reproductive outcomes of mothers with potential exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. Am J Epidemiol 1988; 128:410-419.

(**Stoica 2000**) Stoica A, Katzenellenbogen BS, Martin MB. Activation of estrogen receptoralpha by the heavy metal cadmium. Mol. Endocrinol. 2000; 14:545-553.

(**Stroheker 2005**) Stroheker T, Cabaton N, Nourdin G, Regnier JF, Lhuguenot JC, et coll. Evaluation of anti-androgenic activity of di-(2-ethylhexyl) phthalate. Toxicology 2005; 208:115-121.

(Strub 2010) Strub MP. N° CAS du nonylphénol et de l'octylphénol. DRC-09-102844-15164D. INERIS. 2010. P 15.

(**Struve 2009**) Struve MF, Gaido KW, Hensley JB, Lehmann KP, Ross SM, Sochaski MA, Willson GA. and Dorman DC. Reproductive toxicity and pharmacokinetics of di-nbutyl phthalate (DBP) following dietary exposure of pregnant rats. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2009; 86:345-354.

(**Sugiura-Ogasawara 2005**) Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sonta S, Makino T, Suzumori K. Exposure to bisphenol A is associated with recurrent miscarriage. Hum Reprod 2005; 20:2325-2329.

(**SUMER 2003**) Arnaudo B, Magaud-Camus I, Sandret N, Floury MC, Guignon N, Vinck L, Waltisperger D. Les expositions aux risques professionnelles. Les produits chimiques. Résultats SUMER 2003. Document d'études de la Direction de l'animation de la recherche des études et des statistiques. 2006; 118:1-363.

(**Sumpter 1995**) Sumpter JP, Jobling S. Vitellogenesis as a biomarker for estrogenic contamination of the aquatic environment. Environ Health Perspect 1995; 103 (S7):173-8.

(**Sutou 1980**) Sutou S, Yamamoto K, Sendota H, et al. Toxicity, fertility, teratogenicity, and dominant lethal tests in rats administered cadmium subchronically. III. Fertility, teratogenicity, and dominant lethal tests. Ecotoxicol Environ Saf 1980; 4:51-56.

(**Suzuki 2005**) Suzuki T, Kitamura S, Khota R, Sugihara K, Fujimoto N, Ohta S. Estrogenic and antiandrogenic activities of 17 benzophenone derivatives used as UV stabilizers and sunscreens. Toxicol Appl Pharmacol 2005; 203:9-17.

(**Suzuki 2012**) Suzuki Y, Yoshinaga J, Mizumoto Y, Serizawa S, Shiraishi H. Foetal exposure to phthalate esters and anogenital distance in male newborns. Int J Androl 2012; 35:236-244.

(**Svensson 1992a**) Svensson B-G, Nise G, Erfurth E-M, Nilsson A, Skerfving S. Hormone status in occupational toluene exposure. Am J Ind Med 1992; 22:99-107.

(**Svensson 1992b**) Svensson B-G, Nise G, Erfurth EM, Olsson H. Neuroendocrine effects in printingworkers exposed to toluene. Br J IndMed 1992; 49:402-408.

(**Swan 2005**) Swan SH, Main KM, Liu F, Stewart SL, Kruse RL, et coll. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. Environ Health Perspect 2005; 13:1056-1061.

(**Sweeney 1997**) Sweeney H, Calvert GM, Egeland GA, Fingerhut MA, Halperin WE, Piacitelli LA. Review and update of the results of the NIOSH medical study of workers exposed to chemicals contaminated with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin. Teratog Carcinog Mutagen 1997-98; 17: 241-247.

T

(**Takeuchi 2004**) Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Takai Y, Taketani Y. Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. Endocr J 2004; 51:165-169.

(**Takeuki 2005**) Takeuchi S, Iida M, Kobayashi S, Jin K, Matsuda T and Kojima H. Differential effects of phthalate esters on transcriptional activities via human estrogen receptors alpha and beta, and androgen receptor. Toxicology 2005; 210:223-2.

(**Tam 1985**) Tam, P. P. L., and Liu, W. K. 1985 Gonadal development and fertility of mice treated prenatally with cadmium during the early organogenesis stages. Teratology 32:453-462.

(**Tan 2009**) Tan J, Loganath A, Chong YS, Obbard JP. Exposure to persistent organic pollutants in utero and related maternal characteristics on birth outcomes: a multivariate data analysis approach. Chemosphere 2009; 74:428-433.

(**Tan 2009b**) Tan SW, Meiller JC, Kathryn R, Mahaffey KR. The endocrine effects of mercury in humans and wildlife. Critical Reviews in Toxicology 2009; 39(3):228-269.

(**Taylor 1989**) Taylor PR, Stelma JM, Lawrence CE. The relation of polychlorinated biphenyls to birth weight and gestational age in the offspring of occupationally exposed mothers. Am J Epidemiol 1989; 129:395-406.

(**Telisman 2000**) Telišman S, Cvitkovic P, Jurasovic J, et al. 2000. Semen quality and reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc, and copper in men. Environ Health Perspect 108:45-53.

(**Thomas 2006**) Thomas P, Dong J, Binding and activation of the seven-transmembrane estrogen receptor GRP30 by environment estrogens: a potential novel mechanism J Steroid Biochem Mol Biol 2006; 102:175-179.

(**Thompson 2004**) Thompson CJ, Ross SM, Gaido KW. 2004. Di(n-butyl) phthalate impairs cholesterol transport and steroidogenesis in the fetal rat testis through a rapid and reversible mechanism. Endocrinology 145(3):1227-1237.

(**Thoreux 1995**) Thoreux-Manlay A, Le-Goascogne C, Segretain D, Jegou B, Pinon-Lataillade G. Lead affects steroidogenesis in rat Leydig cells in vivo and in vitro. Toxicology 1995; 103:53-62.

(**Thorlacius 1985**) Thorlacius-Ussing O, Moller-Madsen B, and Danscher G. Intracellular accumulation of mercury in the anterior pituitary of rats exposed to mercuric chloride. Exp Mol Pathol 1985; 42(2):278-286.

(**Tielemans 1999b**) Tielemans E, Burdorf A, te Velde ER, Weber RF, van Kooij RJ, veulemans H, Heederik DJ. Occupationally related exposures and reduced semen quality: a case-control study. Fertil Steril. 1999 Apr; 71(4):690-6.

(**Tinwell 2002)** Tinwell H, Lefevre PA, Moffat GJ, *et al.* Confirmation of uterotrophic activity of 3-(4-methylbenzylidine) camphor in the immature rat. Environ Health Perspect 2002; 110:533-6.

(**Toft 2007**) Toft G, Long M, Kruger T, Hjelmborg PS, Bonde JP, Rignell-Hydbom A, et al. 2007. Semen quality in relation to xeno-hormone and dioxin-like serum activity among Inuits and three European populations. Environ Health Perspect 115(suppl 1):15-20.

(**Toft 2008**) Toft G, Axmon A, Lindh CH, Giwercman A, Bonde JP. Menstrual cycle characteristics in European and Inuit women exposed to persistent organochlorine pollutants. Hum Reprod 2008; 23:193-200.

(**Triollet 2005**) Triollet J. Panorama de l'utilisation des solvants en France fin 2004 Hygiène et sécurité au travail Cahiers de notes documentaires 2005 ; 199 : 65-97.

(**Tseng 2006**) Tseng LH, Lee CW, Pan MH, Tsai SS, Li MH, coll. Postnatal exposure of the male mouse to 2,2',3,3',4,4',5,5',6,6'-decabrominated diphenyl ether: decreased epididymal sperm functions without alterations in DNA content and histology in testis. Toxicology 2006; 224:33-43.

(**Tsukahara 2008**) Tsukahara S, Nakajima D, Kuroda Y, Hojo R, Kageyama S, Fujimaki H. Effects of maternal toluene exposure on testosterone levels in fetal rats. Toxicology Letters 2009; 185:79-84.

(**Tuohy 2003**) Tuohy, P.G., Soy infant formula and phytoestrogens. J Paediatr Child Health. 2003; 39(6):401-5.

U

(**UE 1996**) European Union. Proceedings of European Workshop on the Impact of Endocrine Disruptors on Human Health and Wildlife. European Union Report EUR 17459, Weybridge report. 1996, 125pp (http://ec.europa.eu/environment/endocrine/documents/reports_en.htm)

(**UE 2005**) Europa-environment. How the European commission uses the precautionary principle to tackle endocrine disrupters. Bruxelles : UE, 2005. http://europa.eu.int/comm/environment/endocrine/.

(**UE 2012**) Etiquetage européen des substances chimiques sur site http://esis.jrc.ec.europa.eu/

(**Ulbrich 2004**) Ulbrich B, Stahlmann R. Developmental toxicity of polychlorinated biphenyls (PCBs): a systematic review of experimental data. Arch Toxicol 2004; 78:252-268.

(**Ursin 1994**) Ursin G, Bernstein L, Pike MC. Breast cancer. In: Doll R, Fraumeni JF, Muir CS (Eds), Cancer Surveys. 1994. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Plainview, NY, pp. 241-264.

V

(**Vachhrajani 1990**) Vachhrajani KD, Chowdhury AR. Distribution of mercury and evaluation of testicular steroidogenesis in mercuric chloride and methylmercury administered rats. Indian J Exp Biol 1990; 28:746-751.

(Vandenberg 2012) Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR Jr, Lee DH, Shioda T, Soto AM, vom Saal FS, Welshons WV, Zoeller RT, Myers JP. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. Endocr Rev. 2012; 33(3):378-455.

(**Van den Belt 2004**) Van den Belt K, Berckmans P, Vangenechten C, Verheyen R, Witters H. Comparative study on the in vitro/in vivo estrogenic potencies of 17beta-estradiol, estrone, 17alpha-ethynylestradiol and nonylphenol. Aquat Toxicol 2004; 66:183-195.

(**Vanden Heuvel 2006**) Vanden Heuvel JP, Thompson JT, Frame SR, Gillies PJ. Differential activation of nuclear receptors by perfluorinated fatty acid analogs and natural fatty acids: a comparison of human, mouse, and rat peroxisome proliferator-activated receptoralpha, -beta, and -gamma, liver X receptor-beta, and retinoid X receptor-alpha. Toxicol Sci 2006; 92:476-489.

(**Van der ven 2009**) Van Der Ven LT, Van De Kuil T, Leonards PE, Slob W, Lilienthal H, coll. Endocrine effects of hexabromocyclododecane (HBCD) in a one-generation reproduction study in Wistar rats. Toxicol Lett 2009; 185:51-62.

(**Van Maele 2004**) Van Maele-Fabry G, Willems JL. Occupation related pesticide exposure and cancer of the prostate: a meta-analysis. Occup Environ Med 2003; 60:634-42.

(**Van Maele 2006**) Van Maele-Fabry G, Libotte V, Willems J, Lison D. Review and meta-analysis of risk estimates for prostate cancer in pesticide manufacturing workers. Cancer Causes Control 2006; 17:353-73.

(**van Meeuwen 2008**) van Meeuwen JA, van Son O, Piersma AH, de Jong PC, van den Berg M. Aromatase inhibiting and combined estrogenic effects of parabens and estrogenic effects of other additives in cosmetics. Toxicol Appl Pharmacol 2008; 230:372-382.

(**Van thiel 1978**) Van Thiel DH, Lester R, Vaitukaitis J. Evidence for a defect in pituitary secretion of luteinizing hormone in chronic alcoholic men. J Clin Endocrinol Metab. 1978; 47(3):499-507.

(**Van Waeleghem 1996**) Van Waeleghem K, De Clercq N, Vermeulen L, Schoonjans F, ComhaireF. 1996. Deterioration of sperm quality in young healthy Belgian men. Hum Reprod 11:325-329.

(**Vartiainen 1998**) Vartiainen T, Jaakkola JJ, Saarikoski S, Tuomisto J. Birth weight and sex of children and the correlation to the body burden of PCDDs/PCDFs and PCBs of the mother. Environ Health Perspect 1998; 106:61-66.

(**Verma 2009**) Verma Y, Rana SV. Endocrinal toxicity of industrial solvents--a mini review. Indian J Exp Biol. 2009 Jul; 47(7):537-49.

(**Veulemans 1993**) Veulemans H, Steeno O, Masschelein R, Groeseneken D. Exposure to ethylene glycol ethers and spermatogenic disorders in man: a case-control study. Br J Ind Med. 1993; 50(1):71-8.

(**Viel 2008**) Viel JF, Clément MC, Hägi M, Grandjean S, Challier B, Danzon A. Dioxin emissions from a municipal solid waste incinerator and risk of invasive breast cancer: a population-based case-control study with GIS-derived exposure. Int J Health Geogr. 2008; 28;7:4.

(**Villalta 1997**) Villalta J, Ballescà JL, Nicolás JM, Martínez de Osaba MJ, Antúnez E, Pimentel C. Testicular function in asymptomatic chronic alcoholics: relation to ethanol intake. Alcohol Clin Exp Res. 1997 Feb; 21(1):128-33.

(**Villeneuve 2010**) Villeneuve S, Cyr D, Lynge E, Orsi L, Sabroe S, Merletti F, Gorini G, Morales-Suarez-Varela M, Ahrens W, Baumgardt-Elms C, Kaerlev L, Eriksson M, Hardell L, Févotte J, Guénel P. Occupation and occupational exposure to endocrine disrupting chemicals in male breast cancer: a case-control study in Europe. Occup Environ Med 2010; 67:837-44.

(**Villeneuve 2011**) Villeneuve S. Professions, expositions professionnelles aux solvants et ancer du sein : Analyse de deux études épidémiologiques sur les cancers du sein chez l'homme et chez la femme. Thèse. Ecole doctorale faculté de médecine de Paris Sud. 2011.

(**Virtanen 2012**) Virtanen HE, Koskenniemi JJ, Sundqvist E, Main KM, Kiviranta H, Tuomisto JT, Tuomisto J, Viluksela M, Vartiainen T, Skakkebaek NE, Toppari J. Associations between congenital cryptorchidism in newborn boys and levels of dioxins and PCBs in placenta. Int J Androl 2012; 35(3):283-93.

(**Visser 1979**) Visser AJ, Deklerk JN, The effect of dietary cadmium on prostate growth. Trans Am Assoc Genito-Urinary Surg 1979; 70:66-68.

(Vivacqua 2003) Vivacqua A, Recchia AG, Fasanella G, Gabriele S, Carpino A, Rago V, Di Gioia

ML, Leggio A, Bonofiglio D, Liguori A, Maggiolini M. The food contaminants bisphenol A and 4-nonylphenol act as agonists for estrogen receptor alpha in MCF7 breast cancer cells. Endocrine 2003; 22:275-284.

(**Vo 2009**) Vo TT, Jung EM, Dang VH, Yoo YM, Choi KC, et coll. Di-(2 ethylhexyl) phthalate and flutamide alter gene expression in the testis of immature male rats. Reprod Biol Endocrinol 2009; 7:104.

(**Vogel 1985**) Vogel, D.G., Margolis RL, and Mottet NK. The effects of methyl mercury binding to microtubules. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1985; 80(3):473-486.

(**Vom Saal 1998**) 84vom Saal FS, Cooke PS, Buchanan DL, Palanza P, Thayer KA, Nagel SC, Parmigiani S, Welshons WV. A physiologically based approach to the study of bisphenol A and other estrogenic chemicals on the size of reproductive organs, daily sperm production, and behavior. Toxicol Ind Health. 1998 Jan-Apr; 14(1-2):239-60.

W

(**Waakes 1992**) Waalkes MP, Rehm S. Carcinogenicity or oral cadmium in the male Wistar (WF/NCr) rat: Effect of chronic dietary zinc deficiency. Fundam Appl Toxicol 1992; 19:512-520.

(**Wadi 1999**) Wadi SA, Ahmad G. Effects of lead on the male reproductive system in mice. J Toxicol Environ Health A 1999; 56:513-521.

(**Watanabe 2003**) Watanabe S, Wang RS, Miygawa M, Kobayshi K, Suda M, et al. Imbalance of Testosterone Level in Male Offspring of Rats Perinatally Exposed to Bisphenol A. Ind Health 2003, 41:338-341.

(**Watson 2007**) Watson CS, Bulayeva NN, Wozniak AL, Alyea RA. Xenoestrogens are potent activators of nongenomic estrogenic responses. Steroids 2007; 72:124-134.

(**Warner 2002**) Warner et al. Serum dioxin and breast cancer risk in the Seveso women's health study. Environ Health Perspect. 2002; 110:625-8.

(**Webb 2006**) Webb MA, Feist GW, Fitzpatrick MS, Foster EP, Schreck CB, Plumlee M, Wong C, and Gundersen DT. Mercury concentrations in gonad, liver, and muscle of white sturgeon Acipenser transmontanus in the lower Columbia River. Arch Environ Contam Toxicol. 2006; 50(3):443-451.

(**Webber 1985**) Webber MM. Selenium prevents the growth stimulatory effects of cadmium on human prostate epithelium. Biochem Biophy Res Comm 1985; 127:871-877.

(**Weidner 1998**) Weidner IS, Moller H, Jensen TK, Skakkebaek NE. Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers. Environ Health Perspect. 1998; 106:793-6.

(**Welsch 1985**) Welsch F. 1985. Effects of acute or chronic polychlorinated biphenyl ingestion on maternal metabolic homeostasis and on the manifestations of embryotoxicity caused by cyclophosphamide in mice. Arch Toxicol 57:104-113.

(**Welshons 2003**) Welshons WV, Thayer KA, Judy BM, Taylor JA, Curran EM, vom Saal FS. Large Effects from Small Exposures. I. Mechanisms for Endocrine-Disrupting Chemicals with Estrogenic Activity. Environ Health Perspect 2003; 111:994-1006.

(**West 1991**) West DW, Slattery ML, Robinson LM, French TK, Mahoney AW. Adult dietery intake and prostate cancer risk in Utah. A case-control study with special emphasis on aggressive tumors. Cancer Causes Control 1991;2:85-94.

(**White 2007**) White SS, Calafat AM, Kuklenyik Z, Villanueva L, Zehr RD, et coll. Gestational PFOA exposure of mice is associated with altered mammary gland development in dams and female offspring. Toxicol Sci 2007, 96:133-144.

(**White 2009**) White SS, Kato K, Jia LT, Basden BJ, Calafat AM, et coll. Effects of perfluorooctanoic acid on mouse mammary gland development and differentiation resulting from crossfoster and restricted gestational exposures. Reprod Toxicol 2009; 27:289-298.

(**Wide 1980**) Wide M. Interference of lead with implantation in the mouse: effect of exogenous oestradiol and progesterone. Teratology 1980; 21:187-191.

(**Wigle 2008**) Wigle DT, Turner MC, Gomes J, Parent ME. Role of hormonal and other factors inhuman prostate cancer. Journal of toxicology and environmental health 2008; 11 (part B):242-259.

(**Wiebe 1988**) Wiebe JP, and Barr KJ. Effect of prenatal and neonatal exposure to lead on the affinity and number of estradiol receptors in the uterus. J. Toxicol Environ Health 1988; 24:451-460.

(**Wildt 1983**) Wildt K, Eliasson R, Berlin M. Effects of occupational exposure to lead on sperm and semen. In: Clarkson TW, Nordberg GF, Sager PR, eds. Reproductive and developmental toxicity of metals. Proceedings of a Joint Meeting, Rochester, NY. New York, NY: Plenum Press. 1983. p279-300.

(**Wilker 1996)** Wilker C, Johnson L, Safe S. 1996. Effects of developmental exposure to indole-3-carbinol or 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on reproductive potential of male rat offspring. Toxicol Appl Pharmacol 141:68-75.

(**Wilson 2004b**) Wilson VS, Bobseine K, Gray LE. Development and characterization of a cell line that stably expresses an estrogen-responsive luciferase reporter for the detection of estrogen receptor agonist and antagonists. Toxicol. Sci. 2004; 81:6-77.

(**Winder 1993**) Winder C. Lead, reproduction and development. Neurotoxicology 1993; 14:303-317.

(**Witorsch 2010**) Witorsch RJ, Thomas JA. Personal care products and endocrine disruption: A critical review of the literature Critical Reviews in Toxicology 2010; 40(S3):1-30.

(**Wirth 2008**) Wirth JJ, Rossano MG, Potter R, Puscheck E, Daly DC, et coll. A pilot study associating urinary concentrations of phthalate metabolites and semen quality. Syst Biol Reprod Med 2008, 54:143-154.

(**Wolf 1999)** Wolf C, Lambright C, Mann P, Price M, Cooper RL, Ostby J, et al. Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron, iprodione, chlozinate, p,p0-DDE, and ketoconazole) and toxic substances (dibutyl- and diethylexyl pthalate, PCB 169, and ethane dimethane sulphonate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the male rat. Toxicol Ind Health 1999; 15:94-118.

(**Wolf 2007**) Wolf CJ, Fenton SE, Schmid JE, Calafat AM, Kuklenyik Z, et coll. Developmental toxicity of perfluorooctanoic acid in the CD-1 mouse after cross-foster and restricted gestational exposures. Toxicol Sci 2007; 95:462-473.

(**Wolff 1997**) Wolff MS, Camann D, Gammon M, Stellman SD. Proposed PCB congener groupings forepidemiological studies. Environ Health Perspect 1997; 105:13-14.

(**Wolff 2008**) Wolff MS, Engel SM, Berkowitz GS, Ye X, Silva MJ, et coll. Prenatal phenol and phthalate exposures and birth outcomes. *Environ Health Perspect* 2008; 116:1092-1097.

(**Wolff 2008b**) Wolff MS, Britton JA, Boguski L, Hochman S, Maloney N, Serra N, Liu Z, Berkowitz G, Larson S, Forman J. Environmental exposures and puberty in inner-city girls. Environmental Research 2008; 107:393-400.

(**Wolff 2010**) Wolff MS, Teitelbaum SL, Pinney SM, Windham G, Liao L, et coll. Investigation of relationships between urinary biomarkers of phytoeogens, phthalates, and phenols and pubertal stages in girls. Environ Health Perspect 2010; 118:1039-1046.

(**Wormke 2003**) Wormke M, Stoner M, Saville B, Walker K, Abdelrahim M, Burghardt R, et al. The aryl hydrocarbon receptor mediates degradation of estrogen receptor alpha through activation of proteasomes. Mol Cell Biol. 2003; 23(6):1843-55.

(**Wu 2010**) Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. N Engl J Med 2010; 363(2):123-35.

(**Wyrobek 1981**) Wyrobek AJ, Watchmaker G, Gordon L, Wong K, Moore D 2nd, Whorton D. Sperm shape abnormalities in carbaryl-exposed employees. Environ Health Perspect 1981; 40:255-65.

X

(**Xiao 2001**) Xiao G, Pan C, Cai Y, Lin H, Fu Z. Effect of Benzene, Toluene, Xylene on the Semen Quality and the Function of Accessory Gonad of Exposed Workers. Industrial Health 2001 ; 39 : 206–210

(**Xu 1993**) Xu B, Chia SE, Tsakok M, et al. Trace elements blood and seminal plasma and their relationship to sperm quality. Reprod Toxicol 1993; 7:613-618.

(**Xu 2005**) Xu LC, Sun H, Chen JF, Bian Q, Qian J, Song L, Wang XR. Evaluation of androgen receptor transcriptional activities of bisphenol A, octylphenol and nonylphenol in vitro. Toxicology 2005; 216:197-203.

Y

(**Yamani 2010**) Yamani EL, Brunet D et al. Principes de construction des valeurs limites d'exposition professionnelle françaises et comparaison avec la méthodologie adoptée au niveau européen. Document pour le médecin du travail. 2010; 124:399-412.

(**Yang 2002**) Yang JM, Chen QY and Jiang XZ. Effects of metallic mercury on the perimenstrual symptoms and menstrual outcomes of exposed workers. Am J Ind Med 2002; 42(5):403-409.

(**Yang 2009**) Yang M, Ryu JH, Jeon R, Kang D, Yook Y. Effects of bisphenol A on breast cancer and its risk factors. Arch Toxicol 2009; 83:281-285.

(**Yilmaz 2006**) Yilmaz B, Seyran AD, Sandal S, Aydin M, Colakoglu N, Kocer M, Carpenter DO. Modulatory effects of Aroclors 1221 and 1254 on bone turnover and vertebral histology in intact and ovariectomized rats. Toxicol Lett 2006; 166:276-284.

(**Yilmaz 2006b**) Yilmaz B, Canpolat S, Sandal S, Akpolat N, Kutlu S, Ilhan N, Kelestimur H. Paint thinner exposure inhibits testosterone synthesis and secretion in a reversible manner in the rat. Reprod Toxicol. 2006; 22(4):791-6.

(**Ying 2006**) Ying F, Gong Y, Han XD. Effect of nonylphenol on testosterone secretion of rat leydig cells in vitro. Zhonghua Nan Ke Xue. 2006; 12(4):300-2, 307.

(**York 2010**) York RG, Kennedy GL JR, Olsen GW, Butenhoff JL. Male reproductive system parameters in a two-generation reproduction study of ammonium perfluorooctanoate in rats and human relevance. Toxicology 2010; 271:64-72.

(**Yu 1996**) Yu SY, Mizinga KM, Nonavinakere VK, Soliman KF. Decreased endurance to cold water swimming and delayed sexual maturity in the rat following neonatal lead exposure. Toxicol Lett 1996; 85:135-141.

Z

(**Zen 2004**) Zeng X, Jin T, Buchet JP, et al. Impact of cadmium exposure on male sex hormones: A population-based study in China. Environ Res 2004: 338-344.

(**Zenick 1982**) Zenick H, Hastings L, Goldsmith M, et al. Chronic cadmium exposure: Relation to male reproductive toxicity and subsequent fetal outcome. J Toxicol Environ Health 1982; 9:377-387.

(**Zhang 2006**) Zhang YH, Zheng LX, Chen BH. Phthalate exposure and human semen quality in Shanghai : a cross-sectional study. Biomed Environ Sci 2006;19:205-209.

(**Zhang 2008**) Zhang X, Wang Y, Zhao Y, Chen X. Experimental study on the estrogen-like effect of mercuric chloride. Biometals. 2008; 21(2):143-50.

(**Zhao 1997**) Zhao SF, Zhang XC, Zhang LF, Zhou SS, Zhan F et coll. The evaluation of developmental toxicity of chemicals exposed occupationally using whole embryo culture. Int J Dev Biol 1997; 41:275-282.

(**Zhao 2010a**) Zhao B, Chu Y, Hardy DO, Li XK, Ge RS. Inhibition of 3beta- and 17betahydroxysteroid dehydrogenase activities in rat Leydig cells by perfluorooctane acid. J Ster Biochem Mol Biol 2010a; 118:13-17.

(**Zhao 2010b**) Zhao Y, Tan YS, Haslam SZ, Yang C. Perfluorooctanoic acid effects on steroid hormone and growth factor levels mediate stimulation of peripubertal mammary gland development in C57Bl/6 mice. Toxicol Sci 2010; 115:214-224.

(**Zhou 2001**) Zhou Q, Clarke L, Nie R, Carnes K, Lai LW, Lien YH, et al. 2001. Estrogen action and male fertility: roles of the sodium/hydrogen exchanger-3 and fluid reabsorption in reproduction tract function. Proc Natl Acad Sci USA 98:14132-14137.

(**Zhu 2006**) Zhu JL, Hjollund NH, Andersen AM, Olsen J. Occupational exposure to pesticides and pregnancy outcomes in gardeners and farmers: a study within the Danish National Birth Cohort. J Occup Environ Med. 2006; 48(4):347-52.

(**Zhang 2009**) Zhang Y, Lin L, Cao Y, Chen B, Zheng L, et coll. Phthalate Levels and Low Birth Weight: A Nested Case-Control Study of Chinese Newborns. J Pediatr 2009; 155:500-504.