

Perturbateurs endocriniens et risques professionnels

L'hypothèse des perturbateurs endocriniens est née d'observations faites depuis plusieurs années dans l'environnement : anomalies de la reproduction chez les poissons ou les mollusques (changement de sexe de poissons en rivière polluée...) ou modifications de la productivité des écosystèmes. Ces observations ont soulevé le problème des effets à long terme pouvant perturber les régulations endocrines. Parallèlement, depuis assez longtemps, avaient également été décrits des effets sur la santé humaine, en particulier une baisse de la qualité du sperme dans certaines régions agricoles. Ce sont principalement les effets sur la reproduction et sur l'axe thyroïdien qui ont été étudiés. Les études sur les autres organes du système endocrinien (surrénales, parathyroïdes, pancréas...) sont extrêmement limitées. Ce dossier a pour objectif de présenter une synthèse des connaissances relatives aux effets des perturbateurs endocriniens lors d'expositions professionnelles.

Introduction [1, 2]

La question de l'interaction de certains xénobiotiques avec les réseaux complexes endocriniens est abordée sous différents noms en France : disrupteurs endocriniens, perturbateurs endocriniens (PE) ou modulateurs endocriniens. Elle a conduit au développement des recherches dans ce domaine et a fait l'objet de nombreuses publications dans des revues scientifiques. Cependant, il n'existe que peu d'études spécifiques sur d'éventuels effets des PE chez les travailleurs exposés.

Les PE sont des molécules chimiques d'origine naturelle ou artificielle qui peuvent interférer avec la synthèse, le stockage, le transport, le métabolisme, la fixation, l'action ou l'élimination des hormones naturelles. Ces substances sont susceptibles de modifier le fonctionnement d'une partie du système endocrinien et d'entraîner des conséquences sur la reproduction et le comportement. Leurs effets peuvent également se manifester dans la descendance des sujets exposés.

Le système endocrinien est un système complexe, mettant en jeu de nombreux organes : pancréas, surrénales, testicules, ovaires, thyroïde et parathyroïdes. Chacun d'eux sécrète des hormones qui diffusent dans l'organisme par la circulation sanguine. Le fonctionnement du système endocrinien, soumis à une stricte régulation interne, est indispensable au maintien des équilibres biologiques nécessaires à la vie.

Les PE peuvent agir en simulant l'effet des hormones naturelles ou en le bloquant, même pour de faibles expositions. Initialement, ces effets ont été suspectés par des études environnementales (effets sur le comportement sexuel de certains animaux, effets sur la fonction de reproduction). En revanche, il n'est actuellement pas démontré que les mécanismes d'actions des PE sont les mêmes à fortes et à faibles doses.

Il faut signaler que les effets des PE sont difficiles à étudier en milieu professionnel en raison notamment des expositions multiples, des marqueurs d'effets peu accessibles en pratique courante, des biomarqueurs d'exposition trop peu souvent disponibles. A ce jour, il persiste de grandes inconnues sur le rôle de l'exposition professionnelle dans ce domaine.

Différentes études se sont intéressées aux effets des PE en milieu professionnel. On peut les classer en deux catégories : celles réalisées dans différents secteurs industriels ou à certains postes de travail et celles consacrées à des produits ou familles de produits chimiques.

Effets chez l'homme [1, 3]

Les substances suspectées d'avoir une action sur les hormones se répartissent en plusieurs classes :

- hormones naturelles (phytoestrogènes) possédant une activité estro- et/ou antiestrogénique, hormones

F. PILLIÈRE

Département Etudes et assistance médicales, INRS, Centre de Paris

INRS

Documents pour le Médecin du Travail N° 92 4^e trimestre 2002

337

émises dans les rejets (urines) ;

- hormones synthétiques, comme les estrogènes médicamenteux (diéthylstilbestrol), les stéroïdes médicamenteux (pilules contraceptives) ;

- substances à action estrogénique, ou xénoestrogènes : pesticides organochlorés tels le dichlorodiphényl-trichloroéthane (DDT) ou la dieldrine, le dibromochloropropane (DBCP), des plastifiants (bisphénol A, phtalates), les produits de dégradation de certains antioxydants comme les alkylphénols, les dioxines et apparentés (chlorodibenzofuranes, polychlorobiphényles ou PCBs) ainsi que d'autres substances dont des composés organo-métalliques (tributylétain) ou des métaux lourds, voire des solvants.

Cependant, les effets potentiels des PE sur la santé humaine sont sujets à controverses. En dehors du diéthylstilbestrol (à l'origine d'altérations du système immunitaire chez l'homme pour des situations d'exposition non professionnelles) ou de certains pesticides (DBCP) et de situations accidentelles (riz contaminé par du DBCP), une relation causale entre exposition à une substance spécifique et effets néfastes sur la santé humaine via un mécanisme de perturbation endocrinienne n'a pas encore été établie.

Les mécanismes d'action sont variés : pour les xénoestrogènes, une liaison directe aux récepteurs des estrogènes a pu être mise en évidence ainsi qu'une inhibition compétitive des récepteurs (dérivés des dioxines) et une interférence avec le métabolisme des estrogènes (hydrocarbures polycycliques aromatiques ou HPA) ; une toxicité liée à une similitude de structure avec des hormones stéroïdes avec une fixation sur les récepteurs aux estrogènes a également pu être mise en évidence (PCBs, chlordercane, par exemple). Certaines substances peuvent bloquer l'action des hormones androgènes ou accélérer leur dégradation comme le p,p'-DDE (p,p'-dichlorodiphényldichloroéthylène), métabolite du DDT.

Mettre en évidence le rôle de faibles doses de PE dans des populations exposées de façon prolongée (population générale) n'est pas une chose aisée, ce d'autant que les conséquences potentielles de ces effets sur le système endocrinien peuvent être assez variées. Quelques observations liées à des expositions particulières permettent toutefois d'évoquer le problème chez l'homme sans en établir complètement la réalité.

Les principaux effets décrits chez l'homme sont des effets sur la reproduction, mais d'autres effets peuvent être observés :

- altérations des fonctions de reproduction masculine : anomalies du sperme (de la qualité et de la quantité) ; les mécanismes d'action incriminés peuvent être une altération du contrôle neuroendocrinien au niveau testiculaire (avec des effets sur la synthèse et la sécrétion de la testostérone) ou au niveau du système nerveux central et de l'axe pituitaire (avec des effets sur les

gonadotrophines) comme pour le plomb [4] ;

- malformations du système reproducteur : cryptorchidie (malposition testiculaire), hypospadias (malformation de l'urèthre), hypoplasie testiculaire, kyste épidiymaire ;

- inversion du sex-ratio : naissance d'un plus grand nombre de filles que de garçons ;

- troubles de la fonction reproductrice féminine à type d'anomalies de la différenciation sexuelle, de la fonction ovarienne, de la fertilité, de l'implantation et de la gestation ;

- augmentation de la fréquence de certaines tumeurs : cancers testiculaires ou du sein, endométriose ;

- altérations du système immunitaire ;

- perturbations de la fonction thyroïdienne : altération du niveau des hormones thyroïdiennes.

L'analyse des différentes études publiées devrait permettre d'identifier des éléments pouvant faire suspecter de tels effets dans certains groupes professionnels.

Risques professionnels

Les informations sont principalement issues des données de la littérature internationale publiées entre 1980 et 2002 à partir de l'interrogation des bases de données (Medline, Toxline, Dart-Etic, Risksworld's).

Il faut souligner que les expositions professionnelles tout comme celles de la population générale, sont le plus souvent multiples. Elles ont cependant ceci de particulier d'être souvent des expositions à fortes doses pour lesquelles il n'est pas démontré que les mécanismes d'action sont les mêmes qu'à faible dose.

SOURCES D'EXPOSITION AUX PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

En milieu professionnel, les sources d'exposition aux PE sont nombreuses car il s'agit de produits très disparates (pesticides, solvants, métaux, médicaments...). De nombreux secteurs professionnels sont concernés, tant au niveau de la production que de l'utilisation.

Les PE sont également présents dans l'environnement soit de façon naturelle soit secondairement à une pollution et l'alimentation est un des vecteurs essentiels dans l'exposition de l'homme à de telles substances. Alimentation, pollution de l'eau ou de l'air, médicaments (contraception orale, traitement hormonal substitutif), produits industriels (plastiques) sont autant de sources d'exposition ubiquitaires, d'où la difficulté de définir les populations exposées.

ÉTUDES EN FONCTION DES SECTEURS OU DES POSTES DE TRAVAIL

Il n'existe que peu d'études spécifiques sur d'éventuels effets des PE. Quelques-unes réalisées dans divers secteurs professionnels (études rétrospectives exposés-non exposés ou cas-témoins) sur l'association exposition professionnelle et effets potentiels sur le système endocrinien ont cependant été retrouvées. Dans la plupart d'entre elles, les mécanismes d'action n'ont pas été étudiés (absence de dosages hormonaux, notamment), ce qui ne permet pas d'affirmer qu'il s'agit d'un mécanisme de perturbation endocrinienne.

Il faut garder à l'esprit que des études négatives en milieu professionnel ne présagent en rien des résultats avec ces mêmes produits dans la population générale. Inversement, des résultats positifs pour des expositions professionnelles souvent fortes ne permettent pas de conclure simplement en terme de risque pour la population générale. En effet, les mécanismes d'action des PE ne sont pas clairement élucidés : il n'est par exemple pas évident que les mécanismes d'action mis en cause à faibles doses (population générale) et à fortes doses (exposition professionnelle), ainsi que les cibles d'action des PE, soient les mêmes. La prudence s'impose donc quant à l'extrapolation à la population générale des résultats des études menées en milieu professionnel.

Salariés de l'industrie pharmaceutique [5] (tableau I)

Ils sont concernés puisque potentiellement exposés à des médicaments à action hormonale (hormones stéroïdiennes, corticostéroïdes).

→ Secteur de la production d'hormones stéroïdiennes

Plusieurs rapports de cas ou études rétrospectives exposés-non exposés sont disponibles :

- gynécomastie et baisse de la libido chez 2 salariés exposés au diéthylstilbestrol (Scarff, 1942, cité par Huyart [5]) ;

- augmentation de la fréquence des douleurs testiculaires et des troubles de la libido chez 22 salariés affectés à la fabrication de l'acétoxyprogestérone (hormone progestative) comparés à des témoins. Parmi ces 22, 7 présentaient une baisse des 17-cétostéroïdes urinaires. Selon les auteurs, ces effets, réversibles après amélioration des conditions de travail, seraient liés au blocage périodique de l'hormone luthéinisante par les hormones progestatives (Suciu, 1973, cité par Huyart [5]) ;

- 5 cas de gynécomastie avec ou sans troubles de la libido et 1 cas de galactorrhée parmi 25 salariés hommes lors de la fabrication des estrogènes de synthèse ; 12 syndromes intermenstruels parmi les 30

femmes également exposées à la fabrication des estrogènes de synthèse. Les taux d'éthinil-estradiol sanguins étaient plus élevés chez les plus exposés, c'est à dire à la production et au contrôle de qualité (Harrington, 1978, cité par Huyart [5]) ;

- gynécomasties et irrégularités du cycle menstruel, rapidement réversibles à l'arrêt de l'exposition, chez des salariés exposés à la fabrication de contraceptifs oraux (éthynilestradiol et mestranol) (Willems, 1981, cité par Degen [6]) ;

- augmentation statistiquement significative (SS) de la fréquence des gynécomasties (8 cas), des nodules mammaires (7 cas) et des écoulements mammaires (3 cas) ainsi qu'une baisse du nombre des spermatozoïdes et de la quantité de sperme notées chez 22 hommes exposés aux estrogènes synthétiques et à la progestérone. Des irrégularités du cycle menstruel chez 5 des 6 femmes exposées de façon identique ont également été observées. Dans cette même étude, des taux bas (SS) d'estrogènes naturels comparés aux témoins et des taux positifs de noréthindrone étaient retrouvés chez 11 des salariés exposés, mais sans modification des taux de FSH (hormone de stimulation folliculaire), LH (hormone luthéinisante), prolactine et testostérone par rapport aux témoins (Mills, 1984, cité par Huyart [5]).

- chez des salariés exposés aux estroprogestatifs (éthynilestradiol, levonorgestrol et médroxyprogestérone) lors de la fabrication de comprimés et d'ampoules, augmentation des taux d'estrogènes retrouvé dans les deux sexes et baisse des taux de testostérone chez les hommes (Shamy, 1996, cité par Huyart [5]).

→ Secteur de la fabrication de corticostéroïdes

Des effets évocateurs d'anomalies des surrénales sont rapportés chez des salariés de ce secteur :

- dépression de l'axe corticotrope chez 12 salariés employés à la fabrication de bétaméthasone, avec nausées et vomissements chez un salarié, test anormal au Synacthène® chez 8 des 12 salariés ayant eu ce test. Une amélioration des effets est notée parallèlement à l'amélioration des conditions de travail (Newton, 1978, cité par Huyart [5]) ;

- symptômes évocateurs d'un syndrome de Cushing avec hypertension artérielle et troubles digestifs dans une unité de production de corticostéroïdes, sans relation avec les taux de 17-hydroxy-corticostéroïdes urinaires mais avec un recul des symptômes après amélioration des conditions de travail (Moroni, 1988, cité par Huyart [5]).

Agriculteurs manipulant des pesticides [2, 7]

De nombreuses études ont été réalisées dans ce secteur : elles se sont intéressées principalement aux can-

TABLEAU I

Etudes chez des travailleurs de l'industrie pharmaceutique (auteurs cités par Huyart [5] et Degen [6]).

	Nature de l'exposition	Nombre de salariés	Symptômes	Dosages hormonaux	Commentaires	Références
Production d'hormones stéroïdiennes	DIÉTHYLSTILBESTROL	rapport de cas : 2 cas	gynécomasties(2), ↳ libido (2)	non précisé	non précisé	Scarff, 1942 [5]
	FABRICATION D'ACÉTOXYPROGESTÉRONE (HORMONE PROGESTATIVE)	E/NE* : 22 exposés	douleurs testiculaires (SS*), troubles de la libido (SS)	↳ 17 céstostéroïdes urinaires chez 7/22 salariés ayant eu un bilan	disparition des symptômes avec l'arrêt de l'exposition	Suciu, 1973 [5]
	FABRICATION D'ESTROGÈNES DE SYNTHÈSE	rapport de cas : 25 hommes exposés 30 femmes exposées	5 gynécomasties ± troubles de la libido, 1 galactorrhée 12 syndromes intermenstruels	↗ éthynilestradiol sanguin chez les plus exposés	relation dose/effet	Harrington, 1978 [5]
	FABRICATION DE CONTRACEPTIFS ORAUX (ÉTHYNIESTRADIOL, MESTRANOL)	non précisé	gynécomasties, irrégularités du cycle menstruel	non précisé	symptômes réversibles à l'arrêt de l'exposition	Willems, 1981 [6]
	ESTROGÈNES SYNTHÉTIQUES ET PROGESTÉRONE	E/NE : 22 exposés 6 exposées	8 gynécomasties (SS), 7 nodules et 3 écoulements mammaires (SS), anomalies du sperme (NS*) 5 irrégularités du cycle menstruel	↳ estrogènes naturels sanguins (SS) pas de modification des taux de LH, FSH, prolactine, testostérone	non précisé	Mills, 1984 [5]
	FABRICATION DE COMPRIMÉS ET D'AMPOULES D'ÉTHYNIESTRADIOL, LEVONORGESTROL, MEDROXYPROGESTÉRONE	E/NE : 18 hommes exposés 56 femmes exposées (ménopausées)	non précisé	↗ estrogènes sanguins dans les 2 sexes (SS) ↳ testostérone sanguine chez les hommes (SS) pas de modification de FSH, LH, testostérone sanguine	non précisé	Shamy, 1996 [5]
Fabrication de cortico-stéroïdes	FABRICATION DE BÉTAMÉTHASONE	rapport de cas : 12 exposés	nausées et vomissements (1 cas)	test anormal au Synacthène® chez 8/12 salariés	amélioration des symptômes après amélioration des conditions de travail	Newton, 1978, [5]
	PRODUCTION DE CORTICOSTÉROÏDES	non précisé	syndrome de cushing avec hypertension artérielle et troubles digestifs (1 cas)	non précisé	↳ des symptômes avec l'amélioration des conditions de travail, pas de relation dose/effet	Moroni, 1988, [5]

* SS : statistiquement significatif ; NS : non statistiquement significatif ; E/NE : exposés/non exposés

NB : pour tous les résultats indiqués, l'intervalle de confiance est de 95 %

cers hormono-dépendants et aux effets des pesticides sur la fertilité masculine.

→ **Cancers hormono-dépendants** (tableau II)

La plupart des études orientées sur les effets PE des pesticides et notamment les cancers hormono-dépendants concernent, outre les salariés de la fabrication (cf. infra), les agriculteurs et plus particulièrement les applicateurs de pesticides [7].

Chez les agriculteurs(trices) [7] :

- pour les cancers de la prostate, un excès de risque

non significatif par rapport aux témoins est mis en évidence dans plusieurs études : une étude rétrospective avec ratio de mortalité standardisé (Standard Mortality Ratio, SMR) à 1,16, plus d'une dizaine d'études cas-témoins et neuf études de mortalité proportionnelle ; en revanche, cinq études rétrospectives et une méta-analyse sont négatives ;

- pour les cancers du testicule, plusieurs études (deux études rétrospectives, six études cas-témoins, une étude de mortalité proportionnelle) retrouvent un excès de risque non significatif, tandis qu'une seule étude cas-témoins montre un excès de risque signifi-

Etudes chez des agriculteurs et applicateurs de pesticides : cancers hormono-dépendants (rapport IPCS [2] et Buranatrevdh [7]).

TABLEAU II

Population étudiée	Type d'effets étudiés	Type d'études	Résultats statistiques
Agriculteurs	CANCERS DE LA PROSTATE	1 méta-analyse (8 pays industrialisés) : négative 1 étude rétrospective : positive (NS) 5 études rétrospectives : négatives 10/10 études cas-témoins : positives (NS) 9/9 études de mortalité proportionnelle : positives	risque relatif combiné = 1,09 (1,06-1,11) (NS*) ratio de mortalité standardisé = 1,16 (NS)
	CANCERS DU TESTICULE	1 méta-analyse (8 pays industrialisés) : négative 2 études rétrospectives : positives (NS) 1 étude cas-témoins : positive (SS*) 357 cancers 6 études cas-témoins : positives (NS) 6 études cas-témoins : négatives 1 étude de mortalité proportionnelle : positive (NS) 1 étude de mortalité proportionnelle : négative	risque relatif combiné = 0,88 (0,79-1,03) (NS) ratio d'incidence standardisé = 109 (87-134) risque relatif = 1,35 (0,94-1,93) odd ratio = 6,27 (1,83-21,5)
	CANCERS DU SEIN (agricultrices)	1 méta-analyse (8 pays industrialisés) : négative 1 étude rétrospective : négative 1 étude de mortalité proportionnelle : négative	risque relatif combiné = 1,02 (0,87-1,18)
	CANCERS DE L'ENDOMETRE	1 étude rétrospective : positive (NS) 1 étude prospective : positive (NS) 1 étude de mortalité proportionnelle : positive (NS)	
	CANCERS DE L'OVAIRE	1 étude rétrospective : positive (SS) 1 étude rétrospective : négative 1 étude prospective : négative	ratio de mortalité standardisé = 1 120 (136-4 047)
	CANCERS DE LA THYROÏDE (2 sexes)	1 étude rétrospective : positive (NS) 1 étude de mortalité proportionnelle : positive (NS)	
Applicateurs de pesticides	CANCERS DE LA PROSTATE	1 étude rétrospective (> 250 acres d'herbicides) : positive (SS) ; 1148 cancers 1 étude rétrospective : positive (NS) 2 études rétrospectives : négatives 3 études cas-témoins : positives (NS) 1 étude cas-témoins : négative 1 étude cas-témoins (insecticides) : négative 1 étude cas-témoins (herbicides) : positive (NS) 1 étude de mortalité proportionnelle : positive (NS) (insecticides - herbicides)	risque relatif = 2,23 (1,30-3,84)
	CANCERS DU TESTICULE	2 études rétrospectives : positives (NS) 1 étude cas-témoins (herbicides) : positive (NS) 2 études cas-témoins : négatives	
	CANCERS DE L'OVAIRE	1 étude cas-témoins (herbicides) : positive (statistiquement significative) ; 60 cas	odd ratio = 4,38 (1,9-10,07)

* SS : statistiquement significatif ; NS : non statistiquement significatif
NB : pour tous les résultats indiqués, l'intervalle de confiance est de 95 %

tif sur 357 cas de cancers de la prostate (Mills, 1984, cité par Buranatrevdh [7]). Par ailleurs, une méta-analyse, six études cas-témoins et une étude de mortalité proportionnelle sont négatives.

- les études ne montrent pas d'excès de risque pour le cancer du sein par rapport aux témoins (une méta-analyse, une étude rétrospective, une étude de mortalité proportionnelle) ;

- un excès de risque non statistiquement significatif (une étude rétrospective et une étude prospective, une étude de mortalité proportionnelle) est noté pour les cancers de l'endomètre ;

- pour les cancers de l'ovaire, une étude rétrospective met en évidence un excès de risque statistiquement significatif (Aronson, 1994, cité par Buranatrevdh [7]), tandis qu'une étude rétrospective et une étude prospective sont négatives ;

- pour les cancers de la thyroïde, une étude rétrospective et une étude de mortalité proportionnelle retrouvent un excès de risque non statistiquement significatif.

Chez les applicateurs de pesticides, considérés comme les plus exposés [7] :

- pour les cancers de la prostate, une association



statistiquement significative avec l'exposition aux herbicides est observée dans une étude rétrospective de mortalité chez des agriculteurs (1 148 cas) avec une relation dose-effet, appréciée sur la surface traitée (Morrison, 1994, cité par Buranatrevedh [7]). Quatre études cas-témoins, une étude de mortalité proportionnelle et une étude rétrospective de mortalité (sur 40 cas de cancers) chez des pilotes applicateurs de pesticides montrent une association non statistiquement significative entre application de pesticides et cancer de la prostate (Cantor, 1991, cité par Buranatrevedh [7]), tandis que deux études rétrospectives et deux études cas-témoins sont négatives ;

- pour le cancer du testicule, plusieurs études (deux études rétrospectives, une étude cas-témoins avec exposition aux herbicides) retrouvent une association non statistiquement significative avec l'exposition, tandis que deux études cas-témoins (sur 271 et 259 cas) ne retrouvent pas d'association ;

- pour les cancers ovariens, une étude cas-témoins (60 cas de mésothéliomes primitifs de l'ovaire) retrouve une association positive statistiquement significative avec l'exposition aux herbicides (Donna, 1984, cité par Buranatrevedh [7]).

Les auteurs concluent à la lumière de ces études que les agriculteurs et les applicateurs de pesticides semblent avoir une plus forte incidence de certains cancers hormonaux (prostate surtout), mais constatent que dans aucune de ces études il n'a été possible d'identifier clairement les pesticides en cause et les niveaux d'exposition. Le rôle de certains organochlorés et des triazines, dont le mécanisme d'action n'est pas connu, dans l'apparition de cancers hormono-dépendants comme celui de la prostate a été évoqué. Des investigations complémentaires sont nécessaires [7].

→ Etude de la fécondité chez des agriculteurs [8]

Plusieurs auteurs se sont intéressés aux effets des pesticides sur la fécondité et la fertilité : les résultats de ces études sont souvent contradictoires. Les paramètres étudiés pour évaluer la fécondité sont le plus souvent le délai avant conception (TTP : Time To Pregnancy). Dans certains groupes professionnels, la fertilité et la fécondité sont réduites, mais dans aucune de ces études il n'a été possible de façon formelle de définir si le mécanisme impliqué était de type perturbateur endocrinien ou lié à une augmentation des avortements précoces dus à d'autres facteurs telle une toxicité directe du pesticide. Des études mécanistiques pour caractériser cette association entre exposition à certains pesticides et effets sur la fertilité sont nécessaires.

L'étude rétrospective chez des agriculteurs de l'est de la France (Alsace) conduite en 1996 par le Centre d'étude et de conservation du sperme (CÉCOS) de Strasbourg en collaboration avec la Mutualité sociale agricole (MSA) (1 326 vigneron et autres travailleurs agri-

coles) mérite d'être citée (Thonneau [9]). L'objectif était de déterminer si des facteurs professionnels pouvaient être à l'origine des difficultés pour les couples à avoir des enfants. Dans cette étude, aucun effet des pesticides sur la fertilité (appréciée sur le délai avant conception des femmes d'agriculteurs) n'est noté. Ces résultats ont été confirmés dans deux études de méthodologie similaire réalisées au Danemark en 1995-96 [9]. Parallèlement, dans la même région, une étude prospective conduite en collaboration avec des médecins conseils de la MSA visait à identifier l'influence des pesticides sur la qualité du sperme. La méthodologie consistait en un recueil de deux éjaculations avant la saison des traitements par pesticides et deux après. Le trop faible nombre de sujets ayant pu être inclus dans l'étude n'a pas permis de conclure à un éventuel effet des pesticides sur le sperme.

ÉTUDES EN FONCTION DES PRODUITS CHIMIQUES OU DES FAMILLES DE PRODUITS CHIMIQUES

Pesticides

→ Effets perturbateurs de certains pesticides (tableau III)

- Les organochlorés analogues du DDT, dont l'utilisation est interdite en Occident depuis 1970, mais dont la rémanence est longue, sont des inducteurs puissants de l'activité mono-oxygénase microsomale hépatique et accélèrent la dégradation des androgènes endogènes. C'est le métabolite du DDT, le pp'-DDE qui a une action antiandrogénique. Ces organochlorés analogues du DDT peuvent être responsables d'effets sur la reproduction masculine et en particulier d'oligospermie (Kelce, 1995, cité par Degen [6]).

- Le 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP) est le plus connu. En 1977, chez des ouvriers de bananeraies, ce nématocide, maintenant interdit presque partout, a entraîné une baisse de la quantité de sperme (azoo- et oligospermie), une baisse de la fertilité, une augmentation du taux de FSH et du ratio testostérone/gonadotrophines avec une relation dose-effet. Ces anomalies étaient parfois réversibles. Les taux de LH et de testostérone étaient le plus souvent non modifiés. Il agirait par le biais d'une baisse de l'inhibine, facteur intratubulaire séminifère, dont la sécrétion est régulée par un rétrocontrôle négatif de la FSH. Une augmentation des avortements spontanés et une modification du sex-ratio (excès de filles) ont également été notées (Whorton, 1977, cité par Figa-Talamanca [4]).

- La vinclozoline, un fongicide aux propriétés antiandrogéniques a entraîné les mêmes effets que le DBCP, soit une augmentation du taux de FSH, chez des formateurs (Zaber, 1995, cité par Figa-Talamanca [4]).

- Le chlordécone (Kepone®), insecticide organochlo-

Etudes chez des travailleurs exposés à des pesticides [4, 6, 8].

TABLEAU III

Nature du produit	Populations exposées	Symptômes / effets	Dosages hormonaux	Références
■ PESTICIDES ORGANOCHLORÉS				
DDT (insecticide)	utilisateurs de DDT	oligospermie	non précisé	Kelce, 1995, cité par Degen [6]
Lindane (insecticide)	ouvriers de la production	non précisé	↗ LH	Cocco [8]
Chlordécone (insecticide)	ouvriers de la fabrication	↘ nombre de spermatozoïdes ↘ mobilité des spermatozoïdes	non précisé	Willems, 1981, cité par Degen [6]
■ CARBAMATES ET THIOCARBAMATES				
Mancozèbe (fongicide)		goitrogène	non précisé	Cocco [8]
■ PESTICIDES ORGANOPHOSPHORÉS				
Diméthoate, méthamidiphos (insecticides)		↘ nombre et viabilité des spermatozoïdes	non précisé	Cocco [8]
■ AUTRES PESTICIDES				
Vinclozoline (fongicide)	formulateurs	oligospermie	↗ FSH	Zaber, 1995, cité par Figa-Talamanca [4]
Dibromochloropropane (DBCP) (nématocide)	ouvriers de bananeraies, de la fabrication de pesticides, fermiers	↗ anomalies du sperme (azoo- ou oligospermie) ↘ fertilité masculine ↗ avortements spontanés anomalie du sex-ratio	↗ FSH ↗ testostérone/gonadotrophine LH et testostérone sanguines souvent normales anomalies parfois réversibles, relation dose/effet	Whorton, 1977, cité par Figa-Talamanca [4]
Captan, 2,4-D, glyphosate (herbicides)		↘ fertilité	non précisé	Cocco [8]

Pesticides et cancers hormono-dépendants (auteurs cités par Buranatredh, 2001 [7]).

TABLEAU IV

Nature du produit	Types de cancers	Populations exposées / type d'étude	Références
HERBICIDES DE LA FAMILLE DES PHÉNOXY (2,4-D ; 2,4,5-T)	■ cancer de la prostate	2 études rétrospectives : positives (NS*) ; SMR* = 104 (1 - 576) 1 étude rétrospective : négative 1 étude prospective : positive avec le 2,4-D / 2,4,5-T (sur 2 cas observés)	Bond, 1988 [7]
	■ cancer du testicule	2 études rétrospectives : positives (NS) ; SMR = 462 (6 - 2 569) et 236 (64 - 605)	Bond, 1988 [7]
FAMILLE DES PHÉNOXY	■ cancer de l'ovaire	1 étude rétrospective : positive (NS) ; RR* = 132 (78 - 208)	Lyngé, 1985 [7] Bond, 1988 [7]
CHLOROPHÉNOXY / CHLOROPHÉNOL	■ cancer de la thyroïde	1 étude rétrospective : positive (NS) ; SMR = 367 (100 - 940) ; 13 482 salariés	Saracci, 1991 [7]
HERBICIDES DE LA FAMILLE DES CHLOROPHÉNOXY OU CHLOROPHÉNOL	■ cancer du sein chez l'homme	2 études rétrospectives : négatives 1 étude rétrospective : positive (NS) ; SMR = 345 (42 - 1 246)	Saracci, 1991 [7]
TRIAZINE (HERBICIDE)	■ cancer de l'ovaire	1 étude cas-témoins : positive (NS) ; odd ratio = 2,8 (0,9 - 8,4)	Donna, 1989 [7]

* NS : non statistiquement significatif ; SMR : ratio de mortalité standardisé ; RR : risque relatif
NB : pour tous les résultats indiqués, l'intervalle de confiance est de 95 %

ré à activité estrogénique par liaison aux récepteurs des estrogènes, a entraîné chez les salariés exposés lors de sa fabrication une baisse du nombre des spermatozoïdes et de leur mobilité (Willems, 1981, cité par Degen [6]).

- D'autres organochlorés, souvent à l'origine de modifications du sex ratio, tel le lindane (à l'origine d'une augmentation de la LH), mais également des carbamates et thiocarbamates tel le mancozèbe (avec des effets goitrogènes), des organophosphorés tel le

diméthoate (avec une action sur les spermatozoïdes) ont également été étudiés (Cocco [8]). Une diminution de la fertilité a été rapporté avec certains herbicides (Captan, 2,4-D, glyphosate) (Cocco [8]).

→ Pesticides et cancers hormono-dépendants [7] (tableau IV)

Plusieurs études ont recherché une association éventuelle entre l'exposition à certains pesticides connus



pour leurs effets PE et l'apparition de cancers hormono-dépendants. Les herbicides tels le 2,4-D de la famille des phénoxy et les insecticides tels le DDT ont été particulièrement étudiés.

Herbicides de la famille des phénoxy (chlorophénoxy, chlorophénols...)

Une association non statistiquement significative est retrouvée entre exposition aux herbicides phénoxy et cancers de la prostate dans deux études rétrospectives sur trois, tandis qu'une étude prospective (avec le 2,4-D et 2,4,5-T) est positive sur seulement deux cas observés (Bond, 1988, cité par Buranatrevedh [7]).

Pour les cancers des testicules, deux études (sur deux) rétrospectives montrent une association non statistiquement significative avec l'exposition aux herbicides phénoxy. Pour le cancer de l'ovaire, une étude rétrospective note une association non statistiquement significative avec l'exposition aux herbicides phénoxy (Lynge, 1985, et Bond, 1988, cités par Buranatrevedh [7]).

Un excès de cancer de la thyroïde non statistiquement significatif chez des salariés (13 482 salariés de 10 pays) exposés aux chlorophénols et aux herbicides chlorophénoxy est noté par rapport à 3 951 sujets témoins dans une étude rétrospective de mortalité (Saracci, 1991, cité par Buranatrevedh [7]).

Pour le cancer du sein, cette même association non statistiquement significative est retrouvée chez l'homme avec les herbicides chlorophénoxy et chlorophénols dans une étude rétrospective sur trois (Saracci, 1991, cité par Buranatrevedh [7]).

Triazine (herbicide)

Une association non statistiquement significative entre cancers de l'ovaire et exposition à la triazine est observée dans une étude cas-témoins (Donna, 1989, cité par Buranatrevedh [7]).

Il est à noter que de nombreux pesticides ayant des effets sur la reproduction masculine ont été interdits (DDT, carbaryl, chlordécone) mais certains existent encore dans les pays en voie de développement, où les conditions d'utilisation laissent encore souvent à désirer.

Fréquemment, les études épidémiologiques actuelles manquent de puissance et de données sur le degré d'exposition [4].

Métaux (tableau V)

→ Effets sur la reproduction masculine

Les études sur le rôle possible de l'exposition professionnelle à des métaux sur la reproduction masculine se sont principalement focalisées sur les effets du plomb, mais également du mercure, du cadmium, du chrome et du manganèse, voire sur les fumées de soudage (Figa-Talamanca [4]).

Plomb

Parmi une quinzaine d'études chez des salariés exposés lors de la récupération de batteries au plomb ou dans les fonderies de plomb, treize retrouvent une corrélation entre exposition au plomb et effets sur la reproduction masculine (3 000 sujets). Des anomalies des taux hormonaux (baisse de la testostérone et augmentation de la LH et de la FSH) sont observées, mais aucune de ces études ne mentionne clairement d'altération de l'axe hypothalamo-hypophyse-testiculaire. Certaines études montrent une relation entre la plombémie, le taux de plomb dans le sperme et les anomalies morphologiques des spermatozoïdes. D'autres auteurs montrent chez les salariés ayant un taux de plombémie supérieur à 400 µg/l, un risque accru de réduction de la concentration de sperme, de la qualité du sperme (oligoasthénospermie) et une baisse de la fertilité. Ces effets semblent liés à la durée de l'exposition (Alexander, 1996, cité par Figa-Talamanca [4]).

Manganèse

Des effets sur la fertilité sont notés dans une étude (100 sujets) chez des fondeurs exposés de façon chronique à des poussières de manganèse (au niveau de la VME), tandis qu'une autre étude est négative. En revanche, lors d'intoxications aiguës, une baisse de la libido et des anomalies endocriniennes sont observées (Lauwerys, 1985, cité par Figa-Talamanca [4]).

Mercure

En dehors des données lors d'expositions aiguës, plusieurs études (trois sur six) chez des salariés (450 sujets) de l'industrie du chlore exposés au mercure inorganique retrouvent une corrélation entre taux de mercure et baisse du taux de testostérone totale sérique, mais pas d'effet sur la fertilité (Barregard, 1994, cité par Figa-Talamanca [4]).

Cadmium

Il n'a pas été noté de relation évidente entre exposition au cadmium et effets sur la fertilité ou la qualité du sperme dans trois études (180 sujets) chez des salariés de la métallurgie et de l'industrie électrique (Telisman, 1997, cité par Figa-Talamanca [4]).

Chrome

Aucune corrélation entre les taux de chrome sanguin ou urinaire et la diminution de la qualité du sperme n'est retrouvée dans une étude chez soixante soudeurs par procédé TIG (tungstène-inert gas) spécifiquement exposés à ce métal (Bonde, 1992, cité par Figa-Talamanca [4]).

Fumées de soudage et poussières de métal

Plusieurs études notent des effets sur la fertilité ou la qualité du sperme à type de baisse de la mobilité ou augmentation du nombre de spermatozoïdes anormaux chez les salariés exposés à des fumées métal-

Etudes chez des travailleurs exposés à des métaux.

TABLEAU V

Nature du produit	Populations exposées	Symptômes / effets	Dosages hormonaux	Références
■ Effets sur la reproduction masculine (auteurs cités par Figa-Talamanca [4])				
PLOMB	<u>Métallurgie, fonderie</u> 13 études positives sur 3 000 sujets, 2 études négatives	↘ qualité sperme dans 13/15 études avec parfois une relation dose/effet	↘ testostérone sanguine ↗ LH et FSH	Alexander, 1996 [4]
MANGANÈSE	<u>Fondeurs</u> 1 étude positive (100 sujets), niveau d'exposition = VME, 1 étude négative	↘ fertilité	non précisé	Lauwerys, 1995 [4]
MERCURE (Hg)	<u>Industrie du chlore</u> 3 études positives (450 sujets), 3 études négatives	fertilité : pas d'effet	↘ testostérone totale sérique (corrélée au taux de Hg sanguin)	Barregard, 1994 [4]
CADIUM	<u>Métallurgie, industrie électrique</u> 3 études négatives (180 sujets)	fertilité : pas d'effet clair, qualité du sperme : pas d'effet clair	non précisé	Telisman, 1997 [4]
CHROME	<u>Soudeurs TIG</u> 1 étude positive (60 sujets)	↘ fertilité (effet probable), ↘ qualité du sperme	non précisé, pas de relation avec le niveau d'imprégnation	Bonde, 1992 [4]
■ Effets sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (auteurs cités par Baccarelli [10])				
PLOMB	<u>Fabrication d'étain</u> 1 étude (76 salariés) <u>Secteur non défini</u> 1 étude (25 salariés/25 témoins)	non précisé	↗ prolactinémie chez les plus imprégnés (> 400 µg/l) ↘ FSH ; ↘ LH ; ↘ cortisolémie chez E/NE, ↗ TSH chez les plus exposés	Govoni, 1987 [10] Gustafson, 1989 [10]
MANGANÈSE	<u>Fonderie fer-manganèse</u> (14 salariés/14 témoins), niveau d'exposition = VME	non précisé	↗ prolactinémie chez E/NE ↗ cortisolémie chez E/NE	Alessio, 1994 [10]
■ Effets sur la thyroïde (auteurs cités par Baccarelli [10])				
COBALT	<u>Fabrication de porcelaine</u> (25 salariés/48 témoins), niveau d'exposition = VME/2	pas de symptôme clinique	↗ T4 libre/T3 libre	Christensen, 1994 [10]
MERCURE	<u>Industrie du chlore</u> (41 salariés/41 témoins)	non précisé	↗ T4 libre/T3 libre et ↘ T3 libre inversement liées à l'exposition cumulée au Hg, testostérone libre sérique, prolactinémie, TSH et cortisolurie normales	Barregard, 1994 [10]
CYANURES	<u>Cableries, galvanoplastie</u> (35 salariés/35 témoins)	non précisé	↘ T3 et ↘ T4 sanguines ↗ TSH chez les E/NE avec une relation dose/effet	Banerjee, 1997 [10]
■ Effets sur le cortex surrénalien (auteurs cités par Baccarelli [10])				
PLOMB	<u>Secteur non précisé</u> 27 salariés exposés/27 témoins	↗ catécholamines plasmatiques chez les E/NE*, liée à la dose	non précisé	Chang, 1996 [10]

* E/NE : exposés/non exposés

liques de cadmium, plomb, nickel ou manganèse (Bonde, 1990, cité par Figa-Talamanca [4]).

D'après les auteurs, l'exposition professionnelle semble être associée à des effets sur la reproduction chez l'homme pour certains métaux comme le plomb, le manganèse et le mercure tandis que l'association est moins claire avec le chrome et le cadmium. Il reste dans ces études plusieurs questions à clarifier comme le choix de l'indicateur témoin des effets sur la reproduction, l'existence d'une contamination du liquide séminal et les mécanismes d'action des métaux, qui à ce jour ne sont pas clairement élucidés. Certains métaux pourraient agir via une toxicité directe sur les cellules cibles comme les spermatozoïdes ou via un mécanisme de perturbation endocrinienne, voire par les deux mécanismes en même temps. Il faut également tenir compte des difficultés liées aux expositions professionnelles le plus souvent multiples.

→ Effets sur l'axe hypothalamo-hypophysaire **Plomb**

Dans une étude chez des salariés modérément exposés au plomb dans de petites entreprises d'étain (plombémies voisines de 380 µg/l), tout en restant dans la fourchette des valeurs normales, la prolactinémie moyenne des salariés ayant une plombémie supérieure à 400 µg/l est significativement plus élevée (+ 47 %) que celle des salariés dont la plombémie est inférieure à 400 µg/l (Govoni, 1987, cité par Baccarelli [10]). Dans une autre étude et pour des expositions semblables (plombémie de l'ordre de 400 µg/l), une baisse de la FSH sans anomalie de la testostérone libre plasmatique, une baisse de la LH et du cortisol plasmatiques et une augmentation de la TSH chez les plus exposés est notée chez les vingt cinq exposés par rapport aux vingt cinq non exposés tout en restant dans la fourchette des valeurs normales (Gustafson, 1989, cité par Baccarelli [10]).

Manganèse

Une augmentation de la prolactinémie et de la cortisolémie est également notée chez quatorze travailleurs d'une fonderie fer-manganèse par rapport aux témoins (quatorze). Les niveaux de manganèse étaient de l'ordre de la VME, avec des effets apparaissant pour des manganuries de 0,4 µg/l, soit du niveau de celles de la population générale (Alessio, 1989, cité par Baccarelli [10]).

→ Effets sur la thyroïde

Cobalt

Chez vingt cinq femmes (comparées à quarante huit témoins) travaillant dans une fabrique de porcelaine danoise et exposées à un colorant bleu à base de cobalt, on observe une augmentation du ratio T4 libre/T3 libre. Les niveaux d'exposition dans cette

étude transversale étaient de l'ordre de la moitié de la VME (Christensen, 1994, cité par Baccarelli [10]).

Mercure

Des effets identiques à ceux décrits pour le cobalt, baisse de la T3 libre liée à l'exposition cumulée au mercure et augmentation de la T4 libre, sont notés chez quarante et un salariés de l'industrie du chlore exposés au mercure inorganique comparés au même nombre de témoins (étude transversale). En revanche, les autres paramètres de la fonction endocrine, testostérone libre sérique, cortisolurie, TSH et prolactinémie n'étaient pas modifiés (Barregard, 1994, cité par Baccarelli [10]).

Cyanures

Dans une câblerie (étude transversale), chez trente cinq salariés de la galvanoplastie exposés aux cyanures, une baisse de la T4 et de la T3 et une élévation de la TSH ont été observées par rapport aux trente cinq témoins, avec une corrélation positive entre taux de TSH et taux de thiocyanates sanguins (Banerjee, 1997, cité par Baccarelli [10]).

→ Effets sur le cortex surrénalien

Plomb

Une augmentation du taux des catécholamines plasmatiques et des chiffres de la tension artérielle (corrélée avec les niveaux de plombémie) est notée dans une étude transversale chez vingt sept salariés exposés au plomb depuis plus de six ans (Chang, 1996, cité par Baccarelli [10]).

Solvants (tableau VI)

→ Effets sur la reproduction

Seules quelques études se sont intéressées aux effets des solvants sur la reproduction masculine alors que la plupart des études concernent les effets sur la grossesse (Figa-Talamanca [4]).

2-Bromopropane

Utilisé comme solvant de substitution des fréons, dans l'industrie électronique, il a été à l'origine d'altération du sperme (azoo- et oligospermies, mobilité réduite des spermatozoïdes) dans une première étude chez six salariés sur huit ; dans une 2^e étude, une augmentation des gonadotrophines et une aménorrhée sont retrouvées chez seize salariées sur vingt cinq (Kim, 1996, cité par Figa-Talamanca [4]).

Disulfure de carbone

Chez 800 salariés de l'industrie de la viscose exposés à des concentrations supérieures à 10 ppm (VME), des anomalies du sperme ou une baisse de la libido

Etudes chez des travailleurs exposés à des solvants.

TABLEAU VI

Nature du produit	Populations exposées	Symptômes / effets	Dosages hormonaux	Références
■ Effets sur la reproduction (auteurs cités par Figa-Talamanca [4])				
2-BROMOPROPANE	<u>Industrie électronique</u> 2 études positives (33 salarié(e)s)	anomalies du sperme chez 6/8 salariés (oligo-, azoospermie, mobilité ↘) aménorrhées chez 16/25 salariées	↗ FSH chez 16/25	Kim, 1996 [4]
DISULFURE DE CARBONE	<u>Industrie de la viscose</u> 3 études positives, niveau d'exposition > ou = VME, 3 études négatives (800 salariés)	anomalies du sperme ↘ libido	non précisé	Vanhoorne, 1994 [4]
	2 études positives (173 salariés)	oligoasthénospermie	↘ 17-cétostéroïdes urinaires	Martin, 1986 [11]
ETHERS DE GLYCOLS	<u>Peinture, chimie</u> plusieurs études positives, 1 étude négative (1 900 salariés)	anomalies du sperme, réversibles le plus souvent	non précisé	Figa-Talamanca, 2001 [4]
TRICHLOROÉTHYLÈNE	<u>Industrie électronique</u> 2 études positives, niveau d'exposition = 1/2 VME, 1 étude négative (98 salariés)	anomalies qualitative et quantitative du sperme avec une relation dose/effet	non précisé	Chia, 1996 [4]
TÉTACHLOROÉTHYLÈNE	<u>Nettoyage à sec</u> 1 étude positive (probable) (34 salariés)	↗ délai avant conception chez les femmes de salariés exposés anomalie de la qualité du sperme	non précisé	Eskenazi, 1991 [4]
TRINITROTOLUÈNE	<u>Industrie des explosifs</u> 1 étude positive, niveau d'exposition = VME (25 salariés)	anomalie de la qualité du sperme	non précisé	Liu, 1995 [4]
■ Effets sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (auteurs cités par Baccarelli [10])				
STYRÈNE	<u>Industrie des plastiques</u> (46 salariés/30 témoins) niveau d'exposition = 1/2 VME	non précisé	↗ prolactinémie chez les E/NE*	Bergamashi, 1997 [10]
TÉTACHLOROÉTHYLÈNE	<u>Salariées des pressings</u> (60 salariés/30 témoins) niveau d'exposition = 1/3 VME	non précisé	↗ prolactinémie chez les E/NE, sans relation dose/effet	Ferroni, 1997 [10]
TOLUÈNE	<u>Rotogravure</u> (20 salariés/44 témoins)	non précisé	↘ testostérone sanguine ↘ gonadotrophines sériques	Svensson, 1997 [10]
■ Effet sur la thyroïde (auteur cité par Baccarelli [10])				
THIOURÉE	<u>Industrie textile</u> : rapport de cas (237 salariés)	non précisé	hypothyroïdisme (16 cas)	Roberts, 1990 [10]
■ Effets sur le cortex surrénalien (auteurs cités par Baccarelli [10])				
DISULFURE DE CARBONE	<u>Industrie non précisée</u> (90 salariées/50 témoins) niveau d'exposition = VME/2	non précisé	↘ adrénaline urinaire ↘ dopamine plasmatique chez les E/NE ↘ dopamine β-hydroxylase sérique	Stanosz, 1994 [10]
TOLUÈNE	<u>Industrie des adhésifs</u> (10 salariés/10 témoins)	non précisé	↘ dopamine β-hydroxylase sérique, dose dépendante	Smargiassi, 1996 [10]
TRICHLOROÉTHYLÈNE	<u>Industrie électronique</u> (85 salariés)	non précisé	↗ DHEA (corrélée à la durée d'exposition) ↘ FSH sérique ↘ testostérone sérique	Chia, 1997 [10]

* E/NE : exposés/non exposés

sont observées dans trois études sur six (Vanhoorne, 1994, cité par Figa-Talamanca [4]). Des anomalies du spermogramme (oligoasthénospermie) et une baisse des 17-cétostéroïdes sont rapportées dans deux études italiennes chez des salariés (effectifs de 33 et 140) exposés de façon chronique au disulfure de carbone (Lancranjan, 1969 et 1972, cité par Martin [11]).

Ethers de glycol

Dans quelques études, des effets sur la reproduction masculine (testiculaires principalement), le plus souvent réversibles pour des expositions faibles ou courtes, sont observés chez des peintres, des salariés de la chimie et des semi conducteurs. Le méthyl (n° CAS : 109-86-4) et l'éthylglycol (n° CAS : 110-80-5) et leurs acétates (n° CAS : 110-49-6 et 111-15-9) ainsi que le diéthylène-glycol-diméthyl-éther (DEGDME, n° CAS : 111-96-6) sont classés toxiques pour la reproduction catégorie 2, R60 (peut altérer la fertilité) et R61 (risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant). L'isomère bêta du méthoxypropanol (n° CAS : 1589-47-5) et son acétate (n° CAS : 70657-70-4) sont classés toxiques pour la reproduction catégorie 2, R61 par la CEE (Figa-Talamanca [4]).

Trichloroéthylène (TCE) et tétrachloroéthylène (aussi appelé perchloroéthylène, ou PER)

Chez 98 salariés exposés au trichloroéthylène (à la moitié de la VME), dans l'industrie électronique, une augmentation des altérations de la mobilité et de la morphologie des spermatozoïdes est retrouvée, avec une relation dose-effet (Chia, 1996, cité par Figa-Talamanca [4]). Une augmentation du délai avant conception chez des femmes de salariés du nettoyage à sec exposés au PER ainsi que des anomalies de la qualité du sperme en terme de morphologie et de mobilité sont notées dans une étude portant sur trente quatre sujets (Eskenazi, 1991, cité par Figa-Talamanca [4]).

Trinitrotoluène (TNT)

Chez vingt cinq salariés exposés au TNT à des concentrations de l'ordre de la VME, quantifiées par des dosages sanguins de TNT, dans l'industrie des explosifs, une altération de la mobilité et de la morphologie des spermatozoïdes a été retrouvée (Liu, 1995, cité par Figa-Talamanca [4]).

Pour les auteurs, ces données suggèrent que l'exposition au 2-bromopropane et au disulfure de carbone ont des effets adverses sur la reproduction masculine, tandis qu'avec les autres solvants (TCE, PER, TNT) les résultats ne sont pas concluants.

Styrène

Chez des salariés de l'industrie des plastiques renforcés à la fibre de verre, exposés à du styrène à des

concentrations de l'ordre de la moitié de la VME (métabolites urinaires du styrène - acide mandélique et acide phénylglyoxylique - à la moitié du niveau de l'indicateur biologique d'exposition de l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists - ACGIH) des prolactinémies élevées sont retrouvées chez 30 % (quatorze) des quarante six sujets exposés contre 7 % (deux) des trente témoins. Cet effet pourrait être lié à une baisse de l'activité de la dopamine bêta-hydroxylase plasmatique (retrouvée chez les plus exposés) (Bergamaschi, 1997, cité par Baccarelli [10]).

Tétrachloroéthylène (PER)

Une prolactinémie élevée est également observée chez soixante salariées de pressings exposées à des niveaux de l'ordre du tiers de la VME (PER sanguin au tiers du niveau de l'indicateur biologique d'exposition de l'ACGIH) comparées à trente témoins ; aucune relation dose effet n'est retrouvée (Ferroni, 1997, cité par Baccarelli [10]).

Toluène

Une baisse de la testostérone sanguine et des gonadotrophines sériques est notée chez vingt salariés de la rotogravure exposés au toluène comparés à quarante quatre témoins (Svensson 1997, cité par Baccarelli [10]).

→ Effets sur la thyroïde

Thiourée

Seize cas d'hypothyroïdisme sont retrouvés dans une étude prospective parmi 237 salariés des deux sexes exposés dans l'industrie textile notamment à de la thiourée (substance de structure chimique similaire à la thyroïde peroxydase). L'absence de comparaison à un groupe témoin est à noter (Roberts, 1990, cité par Baccarelli [10]).

→ Effets sur le cortex surrénalien

Disulfure de carbone

Chez quatre vingt dix femmes exposées chroniquement au disulfure de carbone (à la moitié de la VME), comparées à cinquante témoins, une baisse de l'excrétion de l'adrénaline urinaire, de la dopamine plasmatique et de l'activité de la dopamine bêta-hydroxylase sérique est notée (Stanosz, 1994, cité par Baccarelli [10]).

Toluène

Dans l'industrie des adhésifs, une baisse de l'activité dopamine bêta-hydroxylase sérique inversement proportionnelle au niveau d'imprégnation (mesuré sur l'acide hippurique urinaire) est observée chez dix salariés exposés au toluène comparés à dix témoins (Smargiassi, 1996, cité par Baccarelli [10]).

Trichloroéthylène

Une augmentation du DHEA (sulfate de déhy-

droépiandrostérone), corrélée à la durée de l'exposition, associée à une baisse de la FSH et de la testostérone sériques est observée dans une étude parmi 85 salariés de sexe masculin exposés au trichloroéthylène dans l'industrie électronique (Chia, 1997, cité par Baccarelli [10]).

Xénestrogènes, autres que pesticides, métaux et solvants (tableau VII)

Quelques auteurs se sont intéressés aux effets sur l'appareil endocrinien de molécules à action estrogénique (ou xénestrogènes).

Acide diaminostilbène-disulfonique (DAS)

Chez des salariés employés à la fabrication du DAS, utilisé comme intermédiaire de synthèse d'un agent de blanchiment pour le papier ou dans les détergents, ont été observés dans une première étude une baisse de la libido et un taux bas de testostérone plasmatique chez 37 % des salariés de sexe masculin, parmi quarante trois exposés (Quinn, 1990, cité par Grajewski [12]). Dans une deuxième étude (trente six sujets exposés ou anciennement exposés, vingt deux témoins) une baisse statistiquement significative de la testostérone plasmatique totale chez les exposés et anciennement exposés, corrélée avec la durée d'exposition est notée. Les taux

de FSH, LH, prolactine et d'estradiol sanguins n'étaient pas significativement différents entre exposés et témoins (Grajewski [12]).

Diéthylhexylphtalate (DEHP)

Une étude cas-témoins chez 148 sujets porteurs d'un cancer du testicule, comparés à 314 témoins sains, retrouve un excès de risque de séminomes (multiplié par 6) chez des salariés de l'industrie des plastiques fabriquant du polychlorure de vinyle (PVC) et principalement exposés au DEHP. Aucun dosage hormonal n'a été réalisé. Pour les auteurs, ces résultats méritent d'être évalués, notamment l'hypothèse du rôle des PE dans l'apparition de ces cancers (Ohlson [13]).

Dioxines

Une baisse de la quantité de sperme et du rapport testostérone/gonadotrophine ainsi qu'une augmentation de la LH et de la FSH statistiquement significative sont observées dans une étude chez 248 salariés anciennement exposés aux dioxines. L'exposition était appréciée sur les taux sériques de trichlorodibenzodioxines (TCDDs), ajustés sur la demi-vie du produit. Une modification du sex-ratio (excès de filles) a également été notée. Les dioxines pourraient augmenter l'activité des UDP-glucuronyltransférases hépatiques qui régulent la clairance de l'hormone thyroïdienne T4. Des modifications immunologiques à

Etudes chez des travailleurs exposés à des xénestrogènes (autres que pesticides, métaux, solvants).

TABLEAU VII

Nature du produit	Populations exposées	Symptômes / effets	Dosages hormonaux	Références
ACIDE DIAMINOSTILBÈNE-DISULFONIQUE (DAS)	Fabrication du DAS (43 salariés) Fabrication du DAS (36 exposés/22 témoins)	↘ libido non précisé	↘ testostérone sérique (chez 37 % des sujets) ↘ testostérone totale plasmatique (SS*) chez les E/NE*, avec une relation dose et durée d'exposition/effet, pas de modification de la FSH, LH, estradiol et prolactine sanguine	Grajewski, 1996 [12]
DIÉTHYLHEXYLPHTALATE (DEHP)	Industrie plastique (PVC) : étude cas-témoins (148 cas/314 témoins)	↗ risque de séminome chez les exposés au DEHP (SS)	non réalisés	Ohlson, 2000, [13]
DIOXINES	Secteur non précisé (248 salariés exposés/572 témoins), exposition appréciée sur le dosage du TCDD sanguin	↘ quantité du sperme, anomalies du sex-ratio (↗ filles)	↘ testostérone/ gonadotrophine chez les E/NE ↗ LH et ↗ FSH	Egeland, 1994, cité par Figa-Talamanca [4]
PCBs (polychlorobiphényles)	Fabrication de PCBs (238 salariés) 35 salariés/89 témoins	↗ volume de la thyroïde ↗ thyroïdites auto-immunes chez les exposés	↗ acide anti-péroxydase et anti-thyroglobuline, taux de TSH et de thyroxine non modifiés non précisé	Bahn, 1980, et Langer, 1998, cités par Baccarelli [10]

* SS : statistiquement significatif ; E/NE : exposés/non exposés

type d'anomalies des sous-populations lymphocytaires (immunosuppression avec baisse des lymphocytes T-helpers) ont été retrouvées dans certaines études chez des salariés exposés aux polychlorodibenzofurannes (PCDFs) et polychlorodibenzodioxines (PCDDs) (Egeland, 1994, cité par Figa-Talamanca [4], et rapport IPCS [2]).

Polychlorobiphényles (PCBs)

Chez 238 salariés d'une entreprise de fabrication de polychlorobiphényles, une augmentation du volume de la thyroïde et des anticorps anti-péroxydase et anti-thyroglobuline est notée chez les femmes exposées comparées à 572 témoins, tandis que les taux de TSH et de thyroxine étaient comparables (étude transversale). Dans une autre étude transversale, chez trente cinq salariés exposés aux PCBs, une fréquence accrue de thyroïdites auto-immunes a été notée par rapport à 89 témoins (Bahn, 1980, et Langer, 1998, cité par Baccarelli [10]).

Commentaires

Toutes ces études concernant les effets sur le système endocrinien de produits ou familles de produits tendent à montrer un possible effet disrupteur endocrinien de certains métaux, pesticides ou solvants, sans toutefois que des mécanismes d'action puissent être clairement élucidés. A noter qu'aucune étude en milieu professionnel n'a porté sur les effets neurocomportementaux possibles chez les travailleurs sous l'angle d'un mécanisme de perturbation endocrinienne. L'absence d'éléments épidémiologiques décisifs pour confirmer l'impact de ces molécules dans l'espèce humaine, et notamment chez les salariés exposés, rend nécessaire le développement d'études dans ce domaine. Seule une évaluation précise des produits en cause et des niveaux d'exposition associée à un choix pertinent des marqueurs d'effets sur le système endocrinien permettront de confirmer des hypothèses, voire au mieux de caractériser des relations dose-effet ou d'établir des doses sans effet.

Étiquetage, évaluation des risques, information [3]

Une stratégie communautaire concernant les perturbateurs endocriniens (identifiés comme une série de substances suspectées d'influer sur le système hormonal des hommes et des animaux) est mise en œuvre depuis décembre 1999, avec un premier rapport sur l'avancement des travaux publié en 2001 (communica-

tion de la Commission au Conseil et au Parlement européen, 14 juin 2001, COM(2001) 262 final) (1).

L'une des principales actions à court terme, a été l'établissement d'une liste des substances devant faire l'objet d'une évaluation afin de déterminer leur rôle dans la perturbation endocrinienne. Cette liste comprenant 553 substances artificielles et neuf hormones de synthèse ou naturelles a été dressée courant 2000. La Commission européenne, après examen, a retenu 66 d'entre elles, constituant ainsi une liste prioritaire. Ces dernières devraient faire l'objet d'études approfondies quant à leurs effets sur le système endocrinien. Parmi elles, on retrouve de nombreux PE (bisphénol A, phtalates, dérivés bromés, nonylphénol...), ce qui témoigne de la préoccupation des autorités européennes dans ce domaine.

Pour l'action à moyen terme, la Commission européenne et certains Etats membres participent au groupe d'étude de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) sur l'essai et l'évaluation des PE en vue de mettre au point des méthodes d'essai reconnues afin d'identifier et évaluer ceux-ci ; ces méthodes devraient être disponibles fin 2002 en ce qui concerne la santé humaine. Parallèlement, les lignes directrices d'essai (OCDE 416 : étude de la toxicité pour la reproduction sur deux générations, et OCDE 414 : étude de la tératogénicité) ont été adoptées en janvier 2001 et comprennent des ajouts ayant trait à la détection des substances entraînant un dérèglement des hormones sexuelles. Quant à la ligne directrice OCDE 407 (étude de la toxicité subaiguë sur 28 jours), elle est en cours de validation et des paramètres d'étude ont été ajoutés : dosage des hormones thyroïdiennes, comptage et examen morphologique du sperme, sacrifice des femelles durant l'estrus, pesée et examen histologique de certains organes tels que vésicules séminales, prostate, thyroïde, glandes mammaires, ovaires, vagin... Ces méthodes sont nécessaires si l'on veut entreprendre une action législative globale visant à protéger les hommes et l'environnement contre les dangers potentiels des PE. Pour l'action à moyen terme et au titre du 5^e programme cadre communautaire de recherche et de développement (1999-2002), la recherche sur les PE a été classée en tête des priorités lors des dernières révisions des programmes de travail, avec un appel ciblé de propositions de recherche portant sur les effets des PE sur la santé et l'environnement. Un budget assorti a été octroyé pour cette action.

Enfin, à plus long terme et en ce qui concerne l'action législative, la Commission a adopté le Livre blanc sur la stratégie pour la future politique dans le domaine des substances chimiques. Un cadre réglementaire unique permet d'obtenir des informations équivalentes sur les dangers des substances commercialisées avant et après septembre 1981 (substances existantes et nou-



velles) et sur les utilisations. Il y a dorénavant un transfert des responsabilités des autorités compétentes vers les industriels en ce qui concerne l'évaluation des risques des substances chimiques dans un souci de davantage de transparence. Cette stratégie prévoit une procédure d'autorisation spécifique avec un contrôle rigoureux pour les substances extrêmement préoccupantes, à savoir les cancérigènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction, et les polluants organiques persistants. La question des PE y est expressément abordée. Etant donné que les problèmes de santé associés à l'exposition aux PE sont des cancers (seins, testicules, prostate...) ou des troubles de la reproduction (baisse de la qualité et quantité de sperme...), il est probable que de nombreuses substances figurant sur la liste des PE seront soumises à cette procédure d'autorisation, car ces effets justifieront le classement des dites substances comme cancérigène ou toxique pour la reproduction. Ce Livre blanc met en évidence les besoins de recherche sur les PE, notamment en matière de mise au point de méthodes d'essai et de méthodes de modélisation QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship), de dépistage et de recherche sur les effets des faibles doses, ainsi que sur l'exposition à long terme et l'exposition à des mélanges de substances chimiques.

Etant donné les grandes incertitudes sur les effets potentiels des PE, notamment dans les populations professionnellement exposées, il est indispensable que des actions préventives se mettent en place.

L'INRS participe à la réflexion sur la validation des protocoles d'essais des tests et sur les stratégies d'utilisation de ces tests : l'objectif est de permettre l'évaluation des effets PE lors de l'étude des dossiers des substances nouvelles et anciennes.

Dans le cadre de l'évaluation des risques, de la classification et de l'étiquetage des substances existantes, un groupe d'experts nationaux s'est réuni en 2002 à l'initiative de l'INRS et a apporté ses compétences dans le domaine de la mutagénicité, de la cancérogénicité et de la toxicité pour la reproduction incluant notamment les effets perturbateurs endocriniens. Au cours de ces réunions, plusieurs des dossiers étudiés (issus des listes prioritaires des substances existantes du règlement européen 793/93) pour lesquels des problèmes d'étiquetage se posaient, concernaient des substances à activité de perturbation endocrinienne fortement suspectée : bisphénol A (plastifiant), nonylphénol, OBDPO (un dérivé polybromé).

L'INRS participe également aux réunions du groupe « classification-étiquetage » des substances dangereuses au niveau européen, au cours desquelles des propositions d'étiquetage et de classification sont faites.

Témoignant également de ces préoccupations, l'INRS a publié en 2000, et largement diffusé, un

document faisant le point des connaissances sur les perturbateurs endocriniens destiné à l'information tant des spécialistes de la prévention des risques professionnels que des entreprises [3] (2).

Conclusions [1, 14, 15]

Il existe de nombreuses incertitudes en ce qui concerne les mécanismes d'action, la réalité et l'ampleur du phénomène « perturbateurs endocriniens » chez l'homme. La confirmation des effets évoqués pourrait avoir un retentissement important en matière de risque professionnel mais aussi de santé publique. A ce jour, il n'est pas possible de conclure avec certitude que l'exposition professionnelle aux PE constitue un risque majeur pour la reproduction chez l'homme même si l'exposition à des substances à action de « perturbation endocrinienne » comme le DBCP et le DDT sont reconnues depuis longtemps comme facteur d'infertilité chez l'homme.

Afin de confirmer les hypothèses émises, divers besoins apparaissent dans le domaine de la recherche expérimentale et appliquée. Il s'agit de mettre en place et de valider des méthodes et de développer une stratégie permettant de déceler rapidement les molécules suspectes. Il existe également des lacunes dans la connaissance des mécanismes d'action, des niveaux de doses actives, ainsi que dans la caractérisation des doses sans effet et des relations dose-effet.

Ainsi qu'il a déjà été dit, les sources d'exposition sont multiples et ubiquitaires ; l'individu peut être soumis à de faibles quantités de polluants durant toute une vie : il en résulte des difficultés pour estimer les doses absorbées. Afin d'améliorer l'appréciation de ce paramètre, il serait nécessaire de disposer de biomarqueurs d'exposition. D'autre part, la mise au point de marqueurs d'effet plus faciles à utiliser en pratique courante que le spermogramme (par exemple) est également à envisager.

L'absence d'éléments épidémiologiques décisifs pour confirmer l'impact de ces molécules dans l'espèce humaine rend nécessaire le développement d'études dans ce domaine. La méthodologie n'en sera certainement pas simple car les divers indicateurs utilisables sont difficiles à observer, peu commodes à utiliser en pratique courante et sujets à de nombreux biais. Par exemple, pour l'étude de la stérilité masculine et féminine, différents indices peuvent être utilisés : taux de naissances vivantes par couple, spermogramme, étude du cycle ovarien, dosage hormonaux. Par ailleurs, les phénomènes impliqués étant multifactoriels, les effets non spécifiques, le délai de latence long, il est difficile de déterminer un lien de causalité entre exposition professionnelle et effet disrupteur endocrinien.

(2) Publié initialement dans la revue *Travail et Sécurité*, ce document « Le point des connaissances sur... Les perturbateurs endocriniens » est disponible à l'INRS en tiré à part (INRS ED 5008) et est accessible sur le site Internet de l'INRS : www.inrs.fr

INRS

Documents
pour le médecin
du travail
N° 92
4^e trimestre 2002

351

Dans cette perspective, les populations de travailleurs exposés (notamment ceux directement exposés à la fabrication de xénoestrogènes ou d'autres perturbateurs endocriniens potentiels comme les hormones synthétiques) peuvent apparaître comme des « populations sentinelles ». Toutefois, cette idée est à nuancer dans la mesure où les mécanismes d'action des PE ainsi que les organes cibles de ces derniers peuvent varier en fonction des niveaux d'exposition qui sont tout à fait différents entre population professionnellement exposée et population générale. En effet, certains PE potentiels peuvent être sans effet quand ils sont testés à faible dose individuellement, alors que testés en combinaison ils seraient toxiques aux mêmes doses. Une grande prudence s'impose donc face à une extrapolation trop rapide des résultats d'une population vers une autre.

Un rapport publié en 2001 sur le sujet [2] concluait : « Notre compréhension des effets des perturbateurs endocriniens sur la faune sauvage et l'homme est incomplète. La certitude qu'à fortes doses les perturbateurs endocriniens ont un impact sur l'homme et la faune sauvage rend nécessaire la vigilance sur ce possible mécanisme de toxicité ».

Remerciements

L'auteur remercie, pour son aide à la recherche documentaire, A. Bijaoui, chargée d'études documentaires, INRS, Centre de Paris.

Une veille scientifique

Confronté à l'abondance et à la dispersion des informations sur les perturbateurs endocriniens, l'INRS a mis en place une veille bibliographique. Une multitude de revues traitent des études sur ce sujet, de nombreuses bases de données recensent les principales publications, françaises et étrangères.

L'INRS a conçu un système d'interrogation des bases de données en fonction de leur pertinence et organisé un système d'interrogations régulières. Les résultats de ces interrogations nécessitent un travail ultérieur de dépouillement, d'analyse des articles les plus pertinents et de synthèse des informations recueillies. Un réseau de veille scientifique pour l'analyse de ces données est en cours d'organisation.

Bibliographie

- [1] BURDORF A., NIEUWENHUIJSEN M.J. - Endocrine disrupting chemicals and human reproduction: fact or fiction? *The Annals of Occupational Hygiene*, 1999, **43** (7), pp. 435-437.
- [2] International Programme on Chemical Safety (IPCS) 2001 (Expert group on behalf of the World Health Organization, the International Labour Organization, and the United Nations Environment Programme). Global assessment of the state of the science of endocrine disruptors. (<http://ehp.niehs.nih.gov/who/>)
- [3] FALCY M., MUR J.M., PILLIÈRE F., DORNIER G. ET COLL. - Les perturbateurs endocriniens. Le point des connaissances sur... Paris, INRS, 2000, ED 5008, 4 p.
- [4] FIGA-TALAMANCA I., TRAINA M.E., URBANI E. - Occupational exposures to metals, solvents and pesticides: recent evidence on male reproductive effects and biological markers. *Occupational Medicine*, 2001, **51** (3), pp. 174-188.
- [5] HUYART A., DIMERMAN S., LAUZIER F. - La prévention du risque toxique lié à la fabrication des médicaments. Axes de réflexion élaborés à partir de la pratique observée dans six entreprises. *Documents pour le Médecin du Travail*, 1998, **75**, pp. 231-249.
- [6] DEGEN G.H., BOLT H.M. - Endocrine disruptors: update on xenoestrogens. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 2000, **73** (7), pp. 433-441.
- [7] BURANATREVEDH S., ROY D. - Occupational exposure to endocrine-disrupting pesticides and the potential for developing hormonal cancers. *Journal of Environmental Health*, 2001, **64** (3), pp. 17-29.
- [8] COCCO P. - On the rumors about the silent spring. Review of the scientific evidence linking occupational and environmental pesticide exposure to endocrine disruption health effects. *Cademas de Saude Publica*, 2002, **18** (2), pp. 379-402.
- [9] THONNEAU P., LARSEN S.B., ABELL A., CLAVERT A. ET COLL. - Time to pregnancy and paternal exposure to pesticides in preliminary results from Danish and French studies. *Asclepius. Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 1999, **25** (suppl. 1), pp. 62-63, discussion pp. 76-78.
- [10] BACCARELLI A., PESATORI A.C., BERTAZZI P.A. - Occupational and environmental agents as endocrine disruptors: experimental and human evidence. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2000, **23** (11), pp. 771-781.
- [11] MARTIN C., MUR J.M. - Travail et stérilité, état des connaissances épidémiologiques. *Cahiers de Notes Documentaires-Hygiène et Sécurité du Travail*, 1986, **122**, pp. 45-57.
- [12] GRAJEWSKI B., WHELAN E.A., SCHNORR T.M., MOURADIAN R. ET COLL. - Evaluation of reproductive function among men occupationally exposed to a stilbene derivative. *American Journal of Industrial Medicine*, 1996, **29** (1), pp. 49-57 et 59-65.
- [13] OHLSON C.G., HARDELL L. - Testicular cancer and occupational exposures with a focus on xenoestrogens in polyvinyl chloride plastics. *Chemosphere*, 2000, **40** (9-11), pp. 1277-1282.
- [14] CRISP T.M., CLEGG E.D., COOPER R.L., WOOD W.P. - Environmental endocrine disruption: an effects assessment and analysis. *Environmental Health Perspectives*, 1998, **106** (suppl. 1), pp. 11-56.
- [15] MOLINE J.M., GOLDEN A.L., BAR-CHANA N., SMITH E. ET COLL. - Exposure to hazardous substances and male reproductive health: a research framework. *Environmental Health Perspectives*, 2000, **108** (9), pp. 803-813.

