

17

Fertilité et fécondabilité

La fertilité est la capacité biologique à se reproduire. Elle se distingue de la fécondité, celle-ci étant une notion démographique faisant référence à la présence ou absence de conceptions abouties (naissances) et fortement influencée par la contraception. Chez l'homme, la fertilité peut être estimée par l'examen quantitatif et qualitatif du sperme ainsi que par l'évaluation du bilan sanguin des hormones de la reproduction. Chez la femme, la fertilité est estimée par le rythme ovulatoire et par l'évaluation du bilan sanguin des hormones de la reproduction. Les procédures chez l'homme, basées principalement sur l'examen du sperme, rendent compte directement du bon ou mauvais fonctionnement de la spermatogenèse. En revanche, l'étude du rythme ovarien chez la femme n'est qu'un indicateur imprécis de la réserve ovarienne. De ce fait, l'étude du bilan hormonal et la réalisation d'examens complémentaires, tels que l'échographie ovarienne, sont nécessaires à une estimation de la fertilité.

Le processus qui aboutit à une conception est la résultante de la fertilité de chacun des partenaires. La fertilité du couple, dénommée fécondabilité, peut être estimée également de manière indirecte en mesurant le délai nécessaire à concevoir (DNC), c'est-à-dire le temps qui sépare l'arrêt d'une contraception d'une conception lorsque celle-ci est désirée.

Contexte général

L'infertilité a des origines multiples. À des facteurs génétiques et hormonaux constitutionnels, s'ajoutent des causes anatomiques et infectieuses, mais dans 10 à 20 % des cas, l'infertilité est d'origine inconnue.

L'infertilité est fréquente. On estime que dans les pays industrialisés un couple sur 7 consultera au cours de sa vie reproductive pour infécondité. Mais cet indicateur au cours du temps ne constitue pas un indicateur approprié de la prévalence et de l'évolution séculaire de l'infertilité. L'augmentation de l'offre de soins, couplée au développement de la procréation médicalement assistée, a favorisé le développement des consultations pour infécondité du couple.

La problématique « pesticides-fertilité » s'inscrit dans un contexte caractérisé par le besoin d'identifier des facteurs de risque d'infertilité modifiables

mais aussi par la médiatisation du déclin séculaire de la qualité du sperme. De nombreux travaux ont suggéré l'existence d'un déclin séculaire de la qualité du sperme chez l'homme au cours de la seconde moitié du XX^e siècle (Carlsen et coll., 1992 ; Auger et coll., 1995 ; Jégou et coll., 1999). Bien que cela reste de nos jours controversé, plusieurs hypothèses ont été émises qui pourraient rendre compte de ce déclin. La plupart de ces travaux sont basés sur l'observation des caractéristiques séminales d'hommes consultant pour infécondité du couple ou de sous-groupes d'hommes fertiles sélectionnés (c'est-à-dire : donneurs de sperme). Il est donc possible que le déclin séculaire de la qualité séminale reflète des changements dans l'accès aux traitements pour infertilité (en lien avec l'évolution de la procréation médicalement assistée) ou un biais de sélection des patients au cours du temps. Toutefois, des hypothèses biologiques ont été avancées en lien avec la dispersion de substances chimiques dans l'environnement susceptibles de porter atteinte à la fonction de reproduction (Sharpe et Skakkebaek, 1993). Parmi elles, figurent des reprotoxiques mais aussi ce qui est convenu d'appeler des perturbateurs endocriniens, c'est-à-dire des substances présentant des propriétés hormonales. Les pesticides, de par leur toxicité intrinsèque (en lien avec leur fonction destinée à lutter contre des nuisances biologiques) et leur emploi universel tant dans un contexte professionnel que domestique, ont retenu fortement l'attention comme hypothèse explicative, au moins partielle, du déclin séculaire de la qualité séminale.

L'étude de la fertilité en population générale, c'est-à-dire hors population consultant pour infécondité du couple, n'est pas aisée. Chez l'homme, l'examen des caractéristiques séminales requiert un prélèvement de sperme par masturbation. Chez la femme, l'examen de la fonction ovarienne nécessite de nombreux examens cliniques, radiologiques et biologiques. Ces contraintes ne facilitent pas la participation à des études épidémiologiques permettant d'étudier l'impact de facteurs environnementaux sur la fertilité. Une approche alternative est celle d'estimer le délai nécessaire à concevoir, recueilli par interrogatoire auprès de l'un ou l'autre des partenaires d'un couple.

L'étude de la fertilité en population consultant pour infécondité du couple représente une approche plus simple. Mais elle pose la question de la représentativité du groupe témoin. Ce dernier est habituellement constitué des mêmes couples en sélectionnant le partenaire (masculin ou féminin selon que l'on s'intéresse à l'un ou l'autre) qui ne présenterait pas d'anomalies biologiques.

Le contact, et donc l'exposition, à des pesticides peut se produire directement dans le cadre de leurs fabrications ou de leurs utilisations, professionnelle ou domestique, mais aussi indirectement par l'air ou la consommation des eaux et denrées alimentaires. Selon les circonstances, ce sont soit des sous-populations dans un cadre professionnel soit les populations générales qui seront concernées. Cette distinction est importante d'un point de vue de la recherche épidémiologique dans la mesure où les premières (populations professionnelles) sont a priori plus exposées en termes d'intensité que les secondes.

L'une des grandes difficultés à laquelle la démarche épidémiologique à visée étiologique doit faire face au regard des pesticides est la grande diversité de matières actives et des familles chimiques employées. Qui plus est, l'exposition des populations ou sous-populations est rarement limitée à une matière active ou à une seule famille chimique ce qui complexifie l'interprétation des résultats épidémiologiques.

Ci-dessous seront présentés les principaux résultats des études épidémiologiques (descriptives ou à visée étiologique) classés en fonction du genre (fertilité masculine ou féminine) puis de la spécificité des expositions aux pesticides. Ces études sont parfois descriptives, souvent transversales (comparant à un temps *t* des exposés à des non exposés) ou comparant des sujets avant et après une période d'exposition.

Exposition aux pesticides et fertilité masculine

Exposition à des matières actives

D'une manière générale, les études pouvant apporter des informations pertinentes et spécifiques à une matière active donnée, proviennent d'expositions professionnelles ayant eu lieu dans des usines de production ou au cours de certaines activités agricoles particulières ayant recours majoritairement à une matière active.

Cas du DBCP

La prise de conscience que des expositions à des pesticides, mais aussi à des substances chimiques en général, peuvent affecter la fertilité masculine provient des conséquences dramatiques de l'usage, dans les années 1970, du dibromochloropropane (DBCP). Ce nématocide fut employé à grande échelle dans des cultures en zones tropicales et sous-tropicales, principalement en Amérique centrale, aux Caraïbes (à la notable exception des Antilles françaises) et en Asie du Sud-Est. Les effets spermatotoxiques du DBCP furent mis en évidence chez le rat au début des années 1960 sans que cela n'entraîne aucune alerte concernant les risques pour les utilisateurs (Torkelson et coll., 1961). Les premières conséquences chez l'homme furent observées en 1977 chez des travailleurs d'une usine de fabrication du DBCP en Californie (Whorton et coll., 1977). La grande majorité d'entre eux, jeunes et en âge de se reproduire, constatèrent qu'ils n'arrivaient pas à avoir d'enfant. Des examens du sperme ont montré chez la plupart une faible concentration en spermatozoïdes avec un nombre inversement proportionnel aux nombres d'années de travail passées dans l'usine. Ces altérations spermatiques s'accompagnaient de concentrations plasmatiques élevées en gonadotrophines : hormone folliculo-stimulante (FSH) et hormone lutéinisante (LH) (Whorton et

coll., 1979a), deux hormones qui régulent la spermatogenèse. Ces observations furent confirmées dans des études ultérieures aux États-Unis (Whorton, 1981) mais aussi dans de nombreux autres pays (Caraïbe anglo-saxonne, Costa Rica, Hawaï, Israël, Mexique, Philippines) parmi des employés d'usine de production ou des travailleurs agricoles en cultures bananières et d'ananas (Potashnik et coll., 1978 ; Glass et coll., 1979 ; Thrupp, 1991 ; Slutsky et coll., 1999). On estime que plusieurs centaines de milliers de travailleurs agricoles de par le monde ont pu être ainsi victimes de l'utilisation de ce pesticide (Slutsky et coll., 1999). La toxicité du DBCP est en grande partie expliquée par ses effets sur les spermatogonies, cellules souches testiculaires, entraînant des conséquences irréversibles sur la spermatogenèse.

Dibromure d'éthylène

Au cours de la même période où le scandale du DBCP se révéla, l'attention fut portée sur quelques autres pesticides. Le dibromure d'éthylène (1,2-dibromoéthane), un fumigant halogéné, remplaça le DBCP dans diverses cultures sous-tropicales et tropicales. Des études épidémiologiques réalisées chez les applicateurs de ce pesticide ont pu mettre en évidence des atteintes de la spermatogenèse (diminution du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes et du pourcentage des spermatozoïdes morphologiquement normaux) (Wong et coll., 1979 ; Ter Haar, 1980 ; Takahashi et coll., 1981 ; Ratcliffe et coll., 1987 ; Schrader et coll., 1988). Cependant, ces études n'ont pas été informatives sur les éventuelles conséquences sur la fécondité des applicateurs ou sur la réversibilité des effets. Des effets spermatiques ont été observés après administration par voie orale de dibromure d'éthylène à des lapins, taureaux et béliers (Amir, 1991 ; Williams et coll., 1991).

Chlordécone

Aux États-Unis, l'exposition des ouvriers d'une usine de production du chlordécone à Hopewell (Virginie), un insecticide organochloré, a entraîné des effets sur certains paramètres de la qualité séminale (mobilité spermatique en particulier) sans entraîner des conséquences sur la fécondité (Cohn et coll., 1978). Contrairement au DBCP, les effets se sont avérés être réversibles au cours du temps suite à l'arrêt de l'exposition. Une étude récente réalisée aux Antilles parmi des ouvriers agricoles ayant employé le chlordécone dans les cultures bananières n'a pas montré d'associations entre les concentrations plasmatiques en chlordécone des ouvriers agricoles et leur fertilité estimée par l'examen des paramètres spermatiques et les concentrations circulantes en hormones de la reproduction (Multigner et coll., 2006). Cette absence d'association est expliquée par le fait que les concentrations sanguines en chlordécone (de l'ordre du µg/l) étaient largement inférieures à la concentration seuil (de l'ordre du mg/l) nécessaire à l'apparition de troubles testiculaires (Cohn et coll., 1978).

Carbaryl

Le carbaryl, un insecticide appartenant à la famille chimique des carbamates, connu également sous la dénomination commerciale de Sevin, a été largement employé dans de nombreuses activités agricoles (principalement cultures fruitières et céréalières) et non agricoles (entretien des parcs, jardins et pelouses). Une étude réalisée aux États-Unis parmi des ouvriers travaillant dans une usine de production de carbaryl a montré que les sujets exposés, comparés à un groupe témoin non exposé, ne présentaient pas de différences significatives dans leurs paramètres spermatiques ou hormonaux (Whorton et coll., 1979b). Seule une proportion plus élevée de sujets exposés comparés au groupe témoin présentaient des concentrations en spermatozoïdes inférieures, et à la limite de la signification statistique, à 20 millions/ml (correspondant au seuil de normalité selon les critères de l'OMS). La même équipe a poursuivi ces investigations en se focalisant sur les anomalies morphologiques des spermatozoïdes (Wyrobek et coll., 1981). Les sujets exposés présentaient une proportion plus élevée d'anomalies morphologiques de la tête des spermatozoïdes. Cette observation a été réitérée chez les anciens employés (ayant cessé d'être exposés depuis 6 ans), suggérant un effet peu ou pas réversible. Une étude réalisée en population générale parmi des hommes consultants pour infécondité du couple aux États-Unis (potentiellement exposés à de nombreux pesticides) a montré des associations significatives entre les concentrations croissantes de métabolites urinaires du carbaryl (carbaryl-naphtol) et des atteintes de l'intégrité de l'ADN des spermatozoïdes (mises en évidence par le test des Comètes) (Meeker et coll., 2004a) ainsi qu'avec un nombre et une mobilité réduite de spermatozoïdes (Meeker et coll., 2004b). Cette équipe a étudié ensuite, chez la même population, les relations entre les concentrations urinaires en 1-naphtol, un métabolite urinaire du carbaryl, et les concentrations circulantes en plusieurs hormones de la reproduction (FSH, LH, inhibine B, testostérone) et en SHBG (*Sex Hormone-Binding Globulin*) (Meeker et coll., 2006). Une association négative et significative a été retrouvée avec la testostérone.

Deux études réalisées en Chine dans une usine de production du carbaryl, ont montré que les spermatozoïdes de sujets exposés, comparés à des non exposés (travaillant dans l'usine et hors de l'usine), présentaient une plus forte proportion de fragmentation de l'ADN et d'aberrations chromosomiques ainsi qu'une mobilité réduite (Tan et coll., 2005 ; Xia et coll., 2005). La toxicité spermatique du carbaryl a été également constatée chez le rongeur suite à des expositions par voie orale (Pant et coll., 1995 et 1996).

2,4-D

En Argentine, une étude a comparé des agriculteurs exposés à l'herbicide 2,4-D à des sujets non exposés (Lerda et Rizzi, 1991). Les auteurs ont observé une proportion plus élevée de spermatozoïdes morphologiquement anormaux

et peu ou pas mobiles chez les sujets exposés. Le suivi au cours du temps a montré que les anomalies morphologiques des spermatozoïdes perduraient, contrairement à celles de la mobilité. Une étude canadienne a montré par la suite que le 2,4-D se retrouvait effectivement présent dans le liquide séminal chez des agriculteurs applicateurs de ce pesticide (Arbuckle et coll., 1999). Des études expérimentales chez la souris ont montré des atteintes de la morphologie des spermatozoïdes (Amer et Aly, 2001) et une génotoxicité modérée des cellules germinales mâles (Madrigal-Bujaidar et coll., 2001).

Fenvalérate

Les effets du fenvalérate sur la qualité séminale d'ouvriers travaillant dans des usines de production de cet insecticide pyréthrinoïde ont fait l'objet de plusieurs investigations en Chine. La concentration séminale en spermatozoïdes ainsi que leur mobilité tout comme l'intégrité de l'ADN (évaluée par le test des comètes et la technique Tunel) ont été retrouvées significativement diminuées chez des sujets exposés comparés à deux groupes témoins, l'un travaillant dans l'usine et l'autre à l'extérieur de l'usine (Tan et coll., 2002 ; Bian et coll., 2004 ; Lifeng et coll., 2006). De même, une plus grande proportion d'aberrations chromosomiques (estimées par la technique du Fish) a été retrouvée dans les spermatozoïdes des sujets exposés comparés à ceux provenant des groupes témoins internes et externes à l'usine (Xia et coll., 2004). Plusieurs études toxicologiques réalisées chez les rongeurs soutiennent la toxicité testiculaire du fenvalérate (Arena et coll., 2008 ; Zhang et coll., 2009, 2010a et b).

Molinate

Une étude réalisée aux États-Unis parmi des ouvriers travaillant dans des usines de production de molinate, un herbicide de la famille des thiocarbamates, n'a pas montré d'effets significatifs sur la qualité séminale ou sur les concentrations en hormones de la reproduction en fonction du degré d'exposition (Tomenson et coll., 1999).

Carbofuran

Une observation mexicaine a rapporté des caractéristiques séminales en dessous des normes de l'OMS concernant le nombre, la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes ainsi qu'une proportion relativement élevée de spermatozoïdes avec des noyaux binucléés et des spermatides multinucléées chez deux agriculteurs exposés professionnellement au carbofuran, un insecticide de type carbamate (anticholinestérase) (Gallegos-Avila et coll., 2010). Bien qu'il soit difficile, en l'absence d'autres informations, d'imputer au carbofuran les effets constatés, on remarquera que des données expérimentales acquises chez des rongeurs soutiennent l'existence d'une toxicité spermatique (Pant et coll., 1995 ; Yousef et coll., 1995 ; Chauhan et coll., 2000).

Paraquat et Malathion

Une étude en Malaisie s'est intéressée aux répercussions sur la qualité séminale de l'usage simultané de paraquat, un herbicide de type ammonium quaternaire, et du malathion, un insecticide organophosphoré (Hossain et coll., 2010). Des agriculteurs exposés à ces deux matières actives, et comparés à des agriculteurs non utilisateurs de ces produits, présentaient de manière significative un volume séminal réduit ainsi qu'une plus faible concentration et mobilité des spermatozoïdes. Ces observations sont cohérentes avec des données expérimentales chez le rongeur où des effets spermatiques ont été observées suite à une exposition par voie orale de malathion (Choudary et coll., 2008 ; Uzun et coll., 2009) ou intra-péritonéale de paraquat (Rios et coll., 1995).

En résumé, des observations effectuées chez des hommes, exposés professionnellement de manière spécifique à des pesticides, ont montré que certaines matières actives entraînent des effets spermatiques/testiculaires à des niveaux d'exposition élevés. C'est le cas notoire du dibromochloropropane, mais aussi du dibromure d'éthylène, chlordécone, carbaryl, fenvalérate, et dans une moindre mesure du 2,4-D, carbofuran, paraquat et malathion. Ces observations sont conformes aux données expérimentales disponibles chez l'animal. Les conséquences sur la fécondité effective des hommes ont été rarement étudiées. Dans le cas du dibromochloropropane, son usage a entraîné de graves conséquences sur la fécondité des hommes. En revanche, aucun effet sur la fécondité n'a été rapporté concernant l'exposition au chlordécone.

Expositions à des familles chimiques

Certaines des études décrites ci-dessous ont été réalisées parmi des populations exposées professionnellement et où, sauf exception, on peut considérer que la famille chimique étudiée représentait la principale catégorie d'exposition en termes de fréquences et d'intensité. D'autres ont été réalisées en population générale, souvent parmi des sous-populations d'hommes consultants pour infécondité du couple. Dans ce cas, l'exposition à ces familles chimiques est vraisemblablement non spécifique et les éventuels effets observés pourraient être dus à d'autres produits.

L'usage des pesticides étant fortement influencé par la nature des activités agricoles et des nuisances qu'elles subissent, les études ont été regroupées par zones géographiques à l'échelle des pays.

Organochlorés

Plusieurs études réalisées aux États-Unis se sont intéressées aux relations entre les expositions à des insecticides organochlorés et la qualité séminale. Une

première étude réalisée auprès d'hommes fertiles et infertiles (présentant une oligospermie ou une azoospermie idiopathique) n'a pas montré de différence dans les concentrations séminales de DDE (principal métabolite du DDT) entre ces deux groupes (Bush et coll., 1986). Une étude portant sur un faible nombre d'hommes consultant pour infécondité a montré que ceux ayant moins de 50 % de spermatozoïdes mobiles avaient une concentration plasmatique moyenne en DDE supérieure aux sujets ayant une mobilité spermatique considérée comme normale (plus de 50 % de spermatozoïdes mobiles) (Hauser et coll., 2002). La même équipe a ensuite publié des travaux portant sur des effectifs plus élevés et montré l'absence d'association entre les niveaux circulants en DDE et l'atteinte de l'intégrité de l'ADN des spermatozoïdes (Hauser et coll., 2003a) mais aussi avec l'ensemble des paramètres conventionnels du sperme (Hauser et coll., 2003b). Une autre étude réalisée chez des hommes consultant pour infécondité a montré que les concentrations circulantes en DDE étaient associées significativement à un risque augmenté de présenter des caractéristiques séminales en dessous des normes de l'OMS (en particulier concernant la concentration la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes) (Messaros et coll., 2009).

Au Canada, les concentrations circulantes en plusieurs pesticides organochlorés (DDT, DDE, oxychlordan, hexachlorobenzène) ont été mesurées chez des hommes à l'occasion du premier trimestre de grossesse de leurs conjointes (Cole et coll., 2006). Aucune association n'a été retrouvée avec la fécondabilité estimée par le DNC correspondant à cette grossesse. Une absence d'association avec le DNC a également été constatée en lien avec l'exposition au DDT en comparant des couples dont l'homme avait été applicateur de DDT en Sardaigne à des couples non exposés (Cocco et coll., 2005).

Une étude a été réalisée chez des hommes résidant au Chiapas (Mexique), une région endémique pour la Malaria, et où les applications de DDT ont eu lieu jusqu'en 2000 (De Jager et coll., 2006). Les niveaux d'expositions, estimées par la mesure du DDE dans le sang, étaient élevés, atteignant en moyenne 45 µg par g de lipides (approximativement 315 µg/l). Plusieurs paramètres spermatiques (mobilité, morphologie normale) ont été retrouvés inversement corrélés avec les concentrations plasmatiques en DDE.

Une équipe suédoise s'est intéressée chez des pêcheurs aux relations existantes entre les concentrations circulantes en DDE et leur fertilité évaluée par l'étude du sperme et des concentrations circulantes en hormones de la reproduction. Avec une concentration moyenne dans le sang en DDE de 240 ng par gramme de lipides (approximativement 1,5 µg/l), aucune association n'a été retrouvée avec les différents paramètres de la qualité séminale ou les concentrations circulantes en hormones (Rignell-Hydbom et coll., 2004). En revanche, une tendance, mais non significative, a été retrouvée avec les atteintes de l'intégrité de l'ADN des spermatozoïdes (Rignell-Hydbom et coll., 2005a). Une fréquence plus élevée de spermatozoïdes porteurs d'un

chromosome Y a été retrouvée positivement corrélée avec les concentrations plasmatiques en DDE, laissant suggérer un impact sur le sex-ratio (Tiido et coll., 2005). Par ailleurs, aucune association n'a été retrouvée avec les concentrations séminales en PSA, fructose, α -glucosidase et zinc, ces derniers reflétant l'activité des glandes sexuelles accessoires et de l'épididyme (Rignell-Hydbom et coll., 2005b).

Une étude européenne transversale réalisée simultanément parmi des populations Inuits du Groenland, suédoises (pêcheurs), polonaises et ukrainiennes, n'a pas retrouvé de relations entre les niveaux circulants de DDE et l'intégrité de la chromatine des spermatozoïdes (Spanò et coll., 2005). En revanche, une interaction significative a été retrouvée entre le degré d'intégrité de la chromatine et le nombre de répétitions de type CAG présentes dans le gène codant pour le récepteur aux androgènes (Giwerzman et coll., 2007). L'index mesurant la fragmentation de l'ADN était 40 % plus élevé chez les sujets fortement exposés au DDE et porteurs d'un nombre de répétitions CAG inférieur à 21. Ces mêmes équipes ont observé chez les sujets provenant des populations les plus exposées au DDE (Inuits et suédoises) une association positive entre les concentrations circulantes en DDE et le pourcentage de spermatozoïdes porteurs de chromosomes Y (Tiido et coll., 2006). De même, les concentrations en DDE (en particulier chez la population Inuit) ont été retrouvées positivement associées à une moindre mobilité des spermatozoïdes (Toft et coll., 2006). En revanche, aucune association n'a été retrouvée en lien avec le fonctionnement des glandes sexuelles accessoires (concentrations séminales en PSA, fructose, α -glucosidase et zinc) (Elzanaty et coll., 2006) ou avec l'intégrité de l'ADN des spermatozoïdes (Stronati et coll., 2006). Des travaux portant cette fois-ci sur le délai nécessaire à concevoir ont montré la présence d'une association positive entre les concentrations plasmatiques croissantes en DDE et un délai allongé mais uniquement chez les Inuits (Axmon et coll., 2006).

Une étude écologique norvégienne a comparé des hommes résidant dans le sud de la Norvège à des hommes résidant dans le nord, tous issus de la population générale (Haugen et coll., 2011). Les concentrations plasmatiques en DDE étaient plus élevées chez les hommes résidant dans le sud que dans le nord. Aucune différence dans les paramètres séminaux n'a été constatée en fonction de la région de résidence. Cependant, les hommes résidant dans le sud présentaient des concentrations circulantes plus élevées en testostérone et plus faibles en FSH.

En Belgique, et parmi une population d'hommes consultant pour infécondité, des hommes présentant un spermogramme normal (témoins) ont été comparés à des hommes présentant un ou plusieurs paramètres spermatiques en dessous des normes de l'OMS (cas) (Charlier et Foidart, 2005). Aucune différence n'a été constatée dans les concentrations en DDE dans le sang entre les témoins et les cas. Par ailleurs, les auteurs ont pu obtenir du sang des mères chez un effectif

réduit de témoins et de cas. Les mères des cas présentaient des concentrations circulantes de DDE plus élevées que les mères des témoins, ce qui a permis aux auteurs de suggérer un effet délétère du DDE au cours du développement intra-utérin et se manifestant à l'âge adulte sur la qualité séminale.

Une étude turque a comparé les niveaux d'expositions à divers organochlorés mesurés dans du tissu adipeux prélevé chez des hommes infertiles et des hommes féconds (Cok et coll., 2010). Aucune différence n'a été constatée pour les trois isomères (a, b et g) de l'hexachlorohexane, hexachlorobenzène, endosulfan, DDE et DDT.

Deux études ont été réalisées en Afrique du sud parmi des populations résidant dans une région endémique au Malaria dans la province du Limpopo (Aneck-Hahn et coll., 2007 ; de Jager et coll., 2009). Les niveaux moyens d'expositions au DDE, estimées par la mesure dans le sang, étaient très élevés (215 µg par g de lipides en moyenne correspondant à 1 260 µg/l). Des corrélations inverses et significatives ont été retrouvées entre les concentrations circulantes en DDE, le nombre total de spermatozoïdes par éjaculat et le pourcentage de spermatozoïdes mobiles (analysés par le système automatique Casa). Par ailleurs, un risque augmenté et significatif de présenter une concentration en spermatozoïdes inférieure à 20.10⁶/ml ou un pourcentage de spermatozoïdes mobiles inférieur à 50 % a été associé à des concentrations croissantes de DDE dans le sang (OR de 1,001 et 1,003 par µg/g de lipides respectivement).

Organophosphorés

Trois études réalisées en Chine se sont intéressées aux conséquences des expositions à des insecticides organophosphorés, en particulier l'éthyl-parathion, le méthyl-parathion et le méthamidophos sur la qualité séminale et les concentrations circulantes en hormones de la reproduction (Padungtod et coll., 1998, 1999a et coll., 2000). Des ouvriers d'une usine de fabrication de pesticides ont été comparés à des témoins, des travailleurs provenant d'une industrie textile. L'exposition à ces pesticides a été retrouvée associée à une augmentation de la fréquence des aneuploïdies du sperme (chromosome 18), à une diminution de la concentration et de la mobilité des spermatozoïdes et à une augmentation des concentrations circulantes en LH. Également en Chine, une étude réalisée parmi des hommes récemment mariés a montré que ceux ayant les concentrations urinaires les plus élevées en certains métabolites de type dialkylphosphates (diméthylphosphates) présentaient également les paramètres séminaux (concentration et mobilité spermatisques) les plus faibles (Perry et coll., 2011).

Plusieurs études mexicaines se sont intéressées aux conséquences des expositions aux organophosphorés sur les paramètres qualitatifs et quantitatifs du sperme. Une étude portant sur des individus exposés à des insecticides

organophosphorés, principalement méthyl-parathion, métamidophos et diméthoate (mais aussi à l'endosulfan, un pesticide organochloré), a montré une fréquence plus élevée d'aneuploïdie des spermatozoïdes au cours d'une saison d'épandage comparé à la période précédant la saison d'épandage (Recio et coll., 2001). Une étude similaire a montré que les individus présentant la qualité séminale la plus faible (en particulier le nombre total de spermatozoïdes par éjaculat) étaient ceux qui présentaient les concentrations urinaires en dialkylphosphates les plus élevées (Recio-Vega et coll., 2008). Une autre étude réalisée parmi des hommes exposés principalement à des insecticides organophosphorés, mais aussi à divers fongicides, herbicides et insecticides organochlorés, a montré une association positive entre les concentrations urinaires en dialkylphosphates et le pourcentage d'altérations de la structure de la chromatine des spermatozoïdes (Sánchez-Peña et coll., 2004). En revanche, aucune association n'a été observée avec les paramètres conventionnels de la qualité du sperme. Une étude *in vitro* réalisée en incubant des spermatozoïdes de volontaires en présence de divers organophosphorés (méthyl-parathion, chlorpyrifos, diazinon) ou de leurs métabolites (méthyl-paraoxon, chlorpyrifos-oxon, diazoxon) a montré que les métabolites altéraient plus intensément la structure de la chromatine que les molécules mères (Salazar-Arredondo et coll., 2008). Deux études mexicaines ont porté sur l'impact des expositions aux pesticides organophosphorés, estimés par le dosage de métabolites urinaires de type dialkylphosphates (DMP, DMTP, DMDTP, DEP, DETP, DEDTP), sur le profil hormonal circulant (FSH, LH, prolactine, testostérone, œstradiol, et inhibine B pour une seule de ces études) chez des travailleurs du secteur agricole (légumes et floriculture). La première étude a montré des associations négatives et significatives entre les concentrations urinaires en DMTP et la LH et la FH, entre celles en DMDTP et la FSH et entre celles en DEP et l'œstradiol (Recio et coll., 2005). La seconde étude, réalisée par la même équipe, a également retrouvé des associations négatives significatives mais cette fois-ci entre le DEP et la FHS et l'inhibine B et entre le DMP et l'inhibine B (Blanco-Munoz et coll., 2010). Une étude péruvienne a comparé la qualité séminale d'applicateurs de pesticides organophosphorés à des hommes non exposés (Yucra et coll., 2006). Les résultats ont montré une diminution du volume séminal, de la mobilité et du pourcentage des formes normales des spermatozoïdes ainsi que de la concentration plasmatique en LH et testostérone chez les applicateurs comparés aux non exposés. Cette même équipe a montré ultérieurement que les concentrations urinaires en dialkylphosphates étaient positivement corrélées à un plus faible volume séminal (Yucra et coll., 2008).

Au Vénézuëla, une étude a comparé des hommes exposés à des insecticides inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (organophosphorés et carbamates) à des hommes non exposés. Le groupe exposé présentait une plus faible concentration et une moindre mobilité des spermatozoïdes (Mármol-Maneiro et coll., 2003).

Les conséquences des expositions à des organophosphorés et carbamates inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sur la fertilité des ouvriers agricoles de la culture de la banane ont été étudiées aux Antilles françaises (Multigner et coll., 2008). Des ouvriers agricoles, exposés principalement au cadusaphos, éthoprophos, isazophos, pyrimiphos-éthyl, terbufos et aldicarbe, ont été comparés à des hommes salariés non exposés professionnellement aux pesticides. Aucune association n'a été retrouvée entre l'exposition et les paramètres spermatiques ou les concentrations plasmatiques en hormones de la reproduction (FSH, LH, testostérone et inhibine B). Seuls les sujets exposés pendant plus de 14 années (médiane de la durée d'exposition) présentaient un risque plus élevé, mais à la limite de la signification, d'avoir un nombre total de spermatozoïdes par éjaculat inférieur à 40 millions comparés aux non exposés.

Aux États-Unis, des études réalisées parmi des hommes issus de la population générale consultant pour infécondité ont montré des associations positives et significatives entre leurs concentrations urinaires en 3,5,6-trichloro-2-pyridinol (TCYP, un métabolite du chlorpyrifos) et des atteintes de l'intégrité de l'ADN des spermatozoïdes déterminées par le test des Comètes (Meeker et coll., 2004a). Ces études ont également montré des associations positives, à la limite de la signification statistique, avec un faible nombre de spermatozoïdes ou de pourcentage de spermatozoïdes mobiles (Meeker et coll., 2004b). La même équipe, toujours chez des hommes consultants pour infécondité, a étudié les relations entre les concentrations urinaires en TCYP et les concentrations circulantes en plusieurs hormones de la reproduction (FSH, LH, inhibine B, testostérone) et en SHBG (Meeker et coll., 2006). Une association négative et significative a été retrouvée avec la testostérone.

Deux études ont exploré l'influence des variants portés par le gène codant la paraoxonase (PON1), une enzyme intervenant dans l'hydrolyse des organophosphorés, sur les effets des expositions aux organophosphorés sur la qualité séminale (Padungtod et coll., 1999b ; Pérez-Herrera et coll., 2008). Bien que limités par des effectifs très faibles, ces travaux suggèrent l'existence d'interactions avec des variants situés en position 192 de l'enzyme.

Pyréthri-noïdes

Une étude américaine s'est intéressée aux effets des insecticides pyréthri-noïdes sur la fertilité chez des hommes issus de la population générale consultant pour infécondité (Meeker et coll., 2008). Des concentrations élevées en métabolites urinaires (acides 3-phénoxybenzoïque, cis- et trans-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane carboxylique) ont été retrouvées associées à une plus faible qualité séminale (concentration, mobilité et morphologie des spermatozoïdes) ainsi qu'à une diminution de l'intégrité de l'ADN des spermatozoïdes. Cette équipe a ensuite montré chez cette même population que les concentrations urinaires en métabolites étaient positivement associées

à une augmentation des concentrations circulantes en FSH et à une diminution de l'inhibine B (marqueur de la spermatogenèse) (Meeker et coll., 2009).

En Chine, des études réalisées parmi des hommes consultant pour infécondité ont montré une corrélation significative et inverse entre les concentrations urinaires en métabolites (acide 3-phénoxybenzoïque) et la concentration en spermatozoïdes (Xia et coll., 2008 ; Ji et coll., 2011). De même, une corrélation significative mais positive a été retrouvée entre les concentrations urinaires en métabolites et le taux de fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes (Ji et coll., 2011).

Chlorophénates

Des travaux réalisés au Canada (Colombie Britannique) se sont intéressés aux conséquences des expositions aux fongicides de la famille des chlorophénates sur la fertilité des hommes travaillant dans le secteur du bois (scieries en particulier) (Heacock et coll., 1998). L'une des particularités de ces fongicides était d'être contaminés par des dioxines. Des données sur la vie reproductive chez 26 487 hommes ayant travaillé dans des scieries entre 1955 et 1988 ont pu être recueillies. Fondée sur le nombre de naissances, une fécondité réduite fut constatée dans une première analyse chez les travailleurs exposés aux chlorophénates comparés à ceux qui ne l'étaient pas. Cependant, en tenant compte du nombre d'années d'exposition permettant le calcul d'un score d'exposition cumulée, aucun lien n'a été observé avec la fécondité.

En résumé, seules quelques familles chimiques de pesticides (principalement organochlorés et organophosphorés, et dans une moindre mesure pyréthri-noïdes et chlorophénates) ont fait l'objet d'études.

Parmi les organochlorés, c'est principalement le DDT et son métabolite persistant le DDE qui ont été étudiés. Les travaux réalisés parmi des populations exposées professionnellement au DDT ou résidentes dans des zones où l'usage de ce dernier fut important (Mexique, Afrique du Sud) tendent à montrer des associations entre l'exposition et la dégradation de divers paramètres spermatiques. En revanche, les études menées en populations générales aboutissent à des résultats contradictoires. Seules celles réalisées parmi les populations Inuits, forts consommateurs de denrées animales contaminées (situés au sommet de la chaîne trophique) par le DDE montrent assez fréquemment des associations avec des atteintes spermatiques ou un délai nécessaire à concevoir allongé.

Concernant les organophosphorés, les travaux menés parmi des ouvriers en usine de production ou des agriculteurs exposés professionnellement,

principalement en Amérique Centrale et du Sud, convergent en montrant des atteintes des caractéristiques sur sperme. Seule une étude réalisée parmi des ouvriers agricoles de la banane en Guadeloupe ne montrent pas d'associations. Une telle disparité pourrait être due à la diversité de matières actives employées mais également à des différences dans les moyens de protection, individuels ou collectifs, utilisés. Plusieurs études menées en population générale, principalement parmi des hommes consultant pour infécondité du couple, suggèrent des associations entre certains métabolites communs à plusieurs organophosphorés, ou spécifiques à quelques uns (chlorpyrifos) et des modifications de certains paramètres du sperme et/ou hormonaux.

Les études s'adressant aux pyréthriinoïdes, réalisées exclusivement en population consultant pour infécondité, tendent à montrer des associations avec des atteintes spermatiques.

Expositions à de multiples pesticides

La plupart des activités professionnelles en contact avec des pesticides sont confrontées à une exposition à de multiples matières actives et familles chimiques. Cela est particulièrement vrai pour les activités agricoles ayant recours, au cours d'une période de culture, à des herbicides, fongicides et insecticides. Les matières actives, ainsi que la fréquence et l'intensité d'usage, sont également très variables en fonction des cultures et des conditions climatiques. L'exposition à de multiples pesticides est également une caractéristique des populations générales, ce qui est expliqué par la diversité des sources d'exposition (air, eau, alimentation). Comme pour les familles chimiques, les différentes études ont été regroupées par aires géographiques.

Études en Europe

En Autriche, une proportion plus élevée d'agriculteurs en contact avec des pesticides a été retrouvée chez des couples inféconds pour infertilité de l'homme que chez des couples inféconds pour des causes féminines (Strohmer et coll., 1993).

Le programme européen Asclepios, destiné à étudier l'impact des expositions professionnelles sur la fonction de reproduction masculine, a fourni de nombreuses informations concernant les pesticides. Une approche longitudinale au Danemark parmi des agriculteurs exposés ou non exposés aux pesticides, a étudié la qualité séminale avant et après une saison d'utilisation de pesticides (Larsen et coll., 1998a et 1999a). La concentration en spermatozoïdes a été retrouvée plus faible après la saison d'utilisation de pesticides, mais cette diminution était présente aussi bien chez les agriculteurs exposés que chez les non exposés et sans différence marquante entre les deux groupes. Une autre étude a

été réalisée auprès de travailleurs dans des serres (floriculture) danoises exposés aux pesticides (Abell et coll., 2000a). Trois groupes d'exposition (élevée, intermédiaire et faible) ont été constitués sur la base de jugements d'experts tenant compte de l'usage de pesticides, de leurs formulations et durée d'utilisation. La concentration en spermatozoïdes ainsi que le pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux ont été retrouvés plus faibles chez le groupe à exposition élevée comparé à celui d'exposition faible. Les concentrations en spermatozoïdes étaient 40 % inférieures chez les sujets ayant été exposés plus de 10 ans comparés à ceux qui avaient été exposés moins de 5 ans. Aucune différence n'a été observée concernant la concentration circulante en hormones (FSH, LH). En Finlande, des travaux réalisés chez des agriculteurs en bonne santé, avant et après une saison d'exposition à des fongicides, n'ont pas montré d'effets de l'exposition sur la fréquence d'aneuploïdie des spermatozoïdes (Härkönen et coll., 1999). Finalement, une étude réalisée conjointement au Danemark parmi des agriculteurs (en champs ouverts et en serres) et en France chez des viticulteurs en Alsace a porté sur l'influence des expositions aux pesticides sur la fécondabilité des couples (Thonneau et coll., 1999). Des travailleurs français en milieu rural (agriculteurs exposés et salariés non exposés), des agriculteurs danois (exposés aux pesticides et non exposés) et des travailleurs danois exposés en serres ont fait l'objet de cette étude. Le ratio de fécondabilité, estimée par le DNC, n'a pas été retrouvé significativement différent entre les sujets exposés et non exposés aussi bien en France qu'au Danemark.

En 1994, une étude danoise a rapporté chez des agriculteurs travaillant dans l'agriculture biologique une meilleure qualité séminale (concentration et nombre total de spermatozoïdes par éjaculat) comparés à des travailleurs exerçant dans les secteurs de l'imprimerie, de l'électricité et des métaux (Abell et coll., 1994). Cette observation préliminaire est à l'origine de l'hypothèse selon laquelle les travailleurs agricoles en agriculture biologique (n'employant pas de pesticides homologués) auraient des meilleurs indicateurs de fertilité que ceux travaillant dans l'agriculture conventionnelle et exposés aux pesticides. Divers travaux ont été ainsi entrepris au Danemark pour confirmer ou réfuter cette hypothèse. Une première étude a comparé la qualité séminale chez des agriculteurs du secteur conventionnel à des agriculteurs en agriculture biologique avant une saison de traitements (Larsen et coll., 1999b). Après prise en compte de divers facteurs de confusion, le nombre de spermatozoïdes (concentration et nombre total par éjaculat), leur mobilité ainsi que la structure de la chromatine des spermatozoïdes ne différaient pas entre les deux groupes. Une proportion plus faible de spermatozoïdes morphologiquement normaux a été retrouvée chez les agriculteurs conventionnels, mais ce résultat n'a pu être confirmé sur un deuxième prélèvement de sperme. Concernant les hormones de la reproduction, une modeste augmentation de l'inhibine B et du ratio testostérone/SHBG a été observée chez les hommes travaillant dans l'agriculture biologique. Ces mêmes auteurs se sont ensuite intéressés à l'influence d'une alimentation réputée ne pas être contaminée par des résidus de pesticides

(alimentation issue de l'agriculture biologique) *versus* une alimentation conventionnelle sur la qualité séminale (Juhler et coll., 1999). Trois groupes d'exposition ont été constitués, basés sur le pourcentage de fruits et légumes issus de l'agriculture biologique (nul, moyen, élevé). Par ailleurs, l'ingestion de 40 pesticides a été estimée sur la base de la fréquence de consommation des denrées alimentaires et de leur teneur moyenne en pesticides provenant du plan de surveillance danois des denrées alimentaires. Parmi les 14 paramètres séminaux étudiés, seul le pourcentage de spermatozoïdes normaux est apparu plus faible chez les non consommateurs de fruits et légumes issus de l'agriculture biologique. Concernant l'estimation de l'ingestion de 40 pesticides, seuls cinq (azinphos-méthyl, carbaryl, chlorfenson, fenitrothion et tetradifon) ont été inversement corrélés avec le pourcentage de spermatozoïdes vivants. Aucune corrélation n'a été retrouvée entre chacun des 40 pesticides étudiés et la concentration, mobilité ou morphologie des spermatozoïdes. Outre les caractéristiques séminales, la fertilité estimée par la mesure du DNC a été évaluée chez des agriculteurs conventionnels et des agriculteurs en agriculture biologique (Larsen et coll., 1998b). La fécondabilité des agriculteurs conventionnels a été retrouvée similaire à ceux travaillant en agriculture biologique et le ratio de fécondabilité entre eux ne différait pas de 1.

Aux Pays-Bas, une étude comparant des hommes fertiles à des hommes infertiles a identifié un risque augmenté de présenter une oligospermie lorsque les hommes déclaraient être exposés aux pesticides (Wong et coll., 2003). La fécondabilité des couples dont l'homme travaillait dans l'arboriculture fruitière a fait l'objet d'une étude (de Cock et coll., 1994). Une plus faible fécondabilité a été retrouvée associée à l'application des pesticides dans le groupe de forte exposition (vitesse faible d'application, estimée en nombre d'hectares par heure) et à une période de recherche de conception située entre mars et novembre (correspondant à la période d'épandage). Plus récemment, une nouvelle étude a porté sur la fécondabilité de travailleurs en serres exposés aux pesticides (Bretveld et coll., 2008a). En comparaison à un groupe témoin non exposé, un ratio de fécondabilité exposé/non exposé a été retrouvé diminué de manière significative pour les premières grossesses du couple.

En France, une étude a été réalisée parmi des hommes consultant pour infécondité du couple, couplée à une estimation de l'exposition professionnelle à des pesticides par questionnaire (De Fleurian et coll., 2009). L'exposition à des pesticides a été retrouvée associée à un risque augmenté, à la limite de la signification statistique, de présenter des paramètres séminaux en dessous des normes de référence de l'OMS.

En Italie, deux études ont comparé la fertilité de travailleurs exposés aux pesticides à celle d'hommes non exposés travaillant dans des secteurs administratifs (Petrelli et Figà-Talamanca, 2001 ; Petrelli et coll., 2001). L'étude du délai nécessaire à concevoir requis pour les premières grossesses du couple a montré un risque de délai accru non significatif pour des travailleurs en

serres moyennement exposés et significatif pour ceux fortement exposés. En revanche, aucune modification du délai nécessaire à concevoir n'a été constatée chez des agriculteurs disposant d'une licence d'application de pesticides. Dans la région de Vénétie, aucune différence de l'indice de fécondité (rapport entre le nombre de naissances vivantes durant une année et le nombre de femmes en âge de procréer) n'a pu être observée en fonction des zones classées par intensité d'usage de pesticides (faible, moyenne, élevée).

Une étude finlandaise s'est adressée aux travailleurs en serres exposés aux pesticides (Sallmen et coll., 2003). La fécondabilité des couples a été retrouvée diminuée de manière non significative chez ceux dont l'homme déclarait l'absence de moyens de protection efficaces et ce quelle que soit l'intensité d'exposition. En considérant les principales familles chimiques employées, ceux qui déclaraient l'usage de pyréthrinoïdes présentaient une diminution significative de la fécondabilité alors que pour ceux qui utilisaient des organophosphorés, la diminution de fécondabilité n'était pas significative.

Études en Amérique du Nord

En Ontario (Canada), une étude de fécondabilité de couples agriculteurs n'a pas montré de lien entre l'emploi de pesticides et le délai nécessaire à concevoir (Curtis et coll., 1999). Pour certaines matières actives (dicamba, glyphosate, 2,4-D) ou familles chimiques (organophosphorés, thiocarbamates), une diminution non significative de la fécondabilité a été observée uniquement lorsque la femme était exposée et quelle que soit l'exposition du conjoint. Une autre étude canadienne n'a pas observé de différence dans la fréquence d'aneuploïdies des spermatozoïdes entre des hommes exposés à des pesticides, sans autre précision, et des hommes non exposés (Smith et coll., 2004).

Une étude américaine avait initialement montré des différences régionales dans les paramètres du sperme d'hommes féconds et observé une moindre qualité séminale parmi les hommes résidant dans des zones rurales comparés à ceux résidant dans des zones urbaines (Swan et coll., 2003a). Les auteurs ont voulu par la suite vérifier l'hypothèse selon laquelle cette différence dans la qualité séminale pouvait être expliquée par une différence d'exposition aux pesticides (Swan et coll., 2003b). Pour ce faire, des hommes ayant des paramètres séminaux normaux (témoins) ont été comparés à des hommes présentant une concentration et des pourcentages de spermatozoïdes mobiles en dessous des valeurs normales de référence (cas). L'exposition aux pesticides a été estimée par la mesure de la concentration de métabolites de 8 pesticides dans les urines. Parmi les hommes résidant dans des zones rurales du Missouri (cas et témoins), les concentrations urinaires en métabolites provenant de l'alachlore, diazinon et atrazine étaient positivement et significativement associées à un risque accru d'être un cas. En revanche, chez les hommes résidant dans des zones urbaines du Minnesota (cas et témoins), aucune association n'a été constatée.

Aux États-Unis, des dosages de 24 métabolites urinaires d'organophosphorés ou de pyréthriinoïdes ont été réalisés chez des hommes ayant également fourni un prélèvement de sperme. Selon les auteurs, des résultats préliminaires suggèrent une relation entre les sujets les plus exposés et une plus faible concentration en spermatozoïdes (Perry et coll., 2007).

Études en Amérique du Sud

Une étude réalisée en Argentine parmi des hommes, partenaires de couples consultant de manière consécutive pour infécondité, s'est intéressée à l'impact de l'utilisation professionnelle de pesticides sur la qualité séminale (Oliva et coll., 2001). L'exposition à des pesticides a été retrouvée significativement associée à une plus forte proportion de paramètres séminaux en dessous des normes de l'OMS ainsi qu'à une concentration circulante en œstradiol plus élevée. Ces effets étaient plus marqués chez les hommes consultant pour infertilité primaire que chez ceux consultant pour infertilité secondaire.

Études en Asie

Une étude indienne a comparé l'histoire reproductive d'un millier de couples dont l'homme était exposé aux pesticides dans des champs de coton à un millier de couples dont l'homme n'était pas exposé (Rupa et coll., 1991). Une plus forte proportion d'infécondité a été retrouvée chez les couples dont l'homme était exposé comparés aux non exposés.

Au Vietnam, une étude cas-témoins basée sur la qualité séminale a été réalisée chez des agriculteurs travaillant dans la culture du riz (Tuc et coll., 2007). Les cas étaient définis par la présence de paramètres séminaux en dessous des valeurs de référence de l'OMS. Les cas, après ajustement sur l'âge et la consommation de tabac et alcool, étaient plus fréquemment associés à un lieu de résidence à proximité des rizières, à la durée d'activité professionnelle dans les rizières, à l'absence d'équipements de protection lors de l'application de pesticides ainsi qu'à l'absence de formation à l'usage des pesticides.

La combinaison d'expositions à deux familles d'insecticides, organophosphorés et pyréthriinoïdes, a fait l'objet d'une étude au Japon. Des applicateurs de ces familles chimiques ont été comparés à des hommes non exposés au cours d'une période d'épandage (été) et de non épandage (hiver) (Kamijima et coll., 2004). L'activité cholinestérasique érythrocytaire a été retrouvée plus faible chez les applicateurs et inversement proportionnelle à la fréquence d'exposition. La concentration sérique en testostérone a été retrouvée plus élevée chez les applicateurs que chez les non exposés, mais uniquement en hiver. Parmi les différents paramètres spermatiques, la proportion de spermatozoïdes peu ou pas mobiles a été retrouvée plus élevée chez les applicateurs, mais uniquement pendant l'été.

En résumé, les nombreuses études portant sur l'exposition aux pesticides sans distinction précise sur les matières actives ou familles chimiques sont assez contradictoires. Il est difficile d'en tirer des conclusions définitives tellement la variété de pesticides est grande sans oublier la diversité d'intensité d'exposition, voies d'expositions ou moyens de protection et qui sont généralement peu ou mal renseignés.

Exposition aux pesticides et fertilité féminine

Les études portant sur l'impact des pesticides sur la fertilité féminine sont bien moins nombreuses que celles portant sur le versant masculin. Plusieurs raisons peuvent être avancées. Dans le secteur professionnel, les tâches exposant aux pesticides, en particulier l'épandage, sont principalement dévolues aux hommes. Par ailleurs, comme indiqué plus haut, la fertilité féminine sous l'angle biologique est plus difficile à évaluer que la fertilité masculine.

En Ontario (Canada), une étude de fécondabilité de couples agriculteurs a montré que l'exposition féminine à certaines matières actives (dicamba, glyphosate, 2,4-D) ou familles chimiques (organophosphorés, thiocarbamates), entraînait une augmentation non significative du délai nécessaire à concevoir (Curtis et coll., 1999).

Aux États-Unis, des femmes infertiles ont été comparées à des femmes fertiles provenant du même centre médical (Greenlee et coll., 2003). Le fait de préparer et d'appliquer des pesticides au cours des deux années précédant la recherche d'une conception a été identifié comme un facteur de risque significatif d'infertilité. L'emploi de fongicides était également associé à un risque accru mais non significatif. En Californie, une étude réalisée parmi 289 agricultrices n'a pas montré d'association entre le délai nécessaire à concevoir et la concentration maternelle circulante en DDE ou en DDT (Harley et coll., 2008). Cependant, le fait d'employer des pesticides professionnellement ou dans un cadre domestique ainsi que le fait de résider à proximité d'un champ agricole apparaissaient significativement associés à une plus faible fécondabilité. En France, une étude récente portant sur 394 femmes enceintes (cohorte Pélagie) a montré que les concentrations en DDE dans le sang du cordon des enfants étaient significativement associées à un délai nécessaire à concevoir allongé (Chevrier et coll., 2013). Dans le cadre de la cohorte AHS, les femmes ayant employé des pesticides, et en particulier des pesticides perturbateurs endocriniens (atrazine, lindane, mancozèbe et manèbe) présentaient un risque augmenté d'avoir des cycles menstruels longs ou des absences de cycles (Farr et coll., 2004). À l'inverse, une étude réalisée parmi des femmes asiatiques résidant dans la région de San Francisco aux États-Unis a montré que les concentrations croissantes sanguines en DDE étaient associées à des cycles menstruels courts (Windham et coll., 2005).

Une étude réalisée en Colombie s'est intéressée à l'estimation rétrospective du DNC correspondant à la première grossesse chez 2 592 femmes résidant dans 5 régions différentes du pays (Sanin et coll., 2009). Par une approche écolo-gique, les auteurs ont voulu vérifier s'il existait une association entre le DNC et l'usage du glyphosate épandu par voie aérienne pour lutter contre les cultures illicites (cocaïne) dans chacune des régions correspondantes. Les auteurs n'ont pas retrouvé d'associations consistantes entre la fécondabilité des femmes et l'épandage aérien de glyphosate. Toujours en Colombie, une autre étude a rapporté une diminution significative de la fécondabilité, estimée par la mesure du DNC, chez des femmes travaillant dans le secteur de la floriculture (Idrovo et coll., 2005). Cependant, l'exposition étant multiple (herbicides, fongicides, insecticides, nématicides, acaricides), il n'a pas été possible de relier les effets observés à une matière active ou à une catégorie chimique particulière.

Au Danemark, une étude réalisée sur la période 1995-2004 parmi les femmes consultant le système hospitalier danois n'a pas montré de différence d'incidence de consultation pour infertilité (et qu'on initié un traitement pour infertilité) entre celles qui déclaraient travailler dans l'horticulture et celles qui travaillaient dans d'autres secteurs d'activité (Hougaard et coll., 2009). Au Pays Bas, une étude a montré une augmentation non significative du DNC chez des femmes primo-gravides et travaillant dans la floriculture en serres (Bretveld et coll., 2008b). Dans le cadre d'une étude européenne transversale réalisée simultanément parmi des populations Inuits du Groenland, suédoises (pêcheurs), polonaises et ukrainiennes, une association entre les concentrations circulantes croissantes en DDE mesurées chez les conjointes et un délai nécessaire à concevoir allongé a été constatée uniquement chez les Inuits (Axmon et coll., 2006). Plusieurs études en Europe se sont intéressées à la fécondabilité de femmes travaillant dans des serres, principalement dédiées à la floriculture. Au Danemark, une fécondabilité diminuée, à la limite de la signification statistique, a été retrouvée chez celles qui appliquaient des pesticides (Abell et coll., 2000b). Un résultat similaire a été observé aux Pays-Bas, mais cette fois-ci lorsque l'analyse portait sur les primipares (Bretveld et coll., 2006). En Italie, aucune modification de la fécondabilité n'a été retrouvée associée à l'usage de pesticides (Lauria et coll., 2006).

Une étude chinoise réalisée parmi des femmes récemment mariées, travaillant dans l'industrie textile et sans enfants, a montré une association significative entre des concentrations croissantes circulantes en DDT et le risque d'avoir un cycle menstruel court (<21 jours) (Ouyang et coll., 2005) (OR=2,78 ; IC 95 % [1,07-7,14]).

En résumé, peu d'études s'intéressent à l'impact d'une exposition à des pesticides sur la fertilité féminine. Quelques effets sur la longueur du cycle mens-truel ont été rapportés chez des femmes exposées, en particulier au DDT, ainsi que sur le délai nécessaire à concevoir, mais les résultats des études ne sont pas convergents.

En conclusion, la mise en évidence d'effets néfastes de certaines matières actives sur la fertilité a été possible du fait d'une exposition relativement spécifique et intense. C'est le cas notoire du dibromochloropropane, dont l'emploi dans diverses régions du globe, en particulier en zone tropicale et sous-tropicale, a entraîné des dizaines de milliers de cas d'infertilité permanente ou temporaire. D'autres matières actives, principalement le dibromure d'éthylène, la chlordécone, le carbyl, le fenvalérate, et dans une moindre mesure le 2,4-D, carbofuran, le paraquat et le malathion ont été associées à des atteintes spermatiques, réversibles ou non réversibles. Ces observations ont été corroborées dans la plupart des cas par des données expérimentales chez l'animal. La plupart de ces pesticides ne sont plus employés de nos jours. Néanmoins, certains d'entre eux (chlordécone, dibromochloropropane) continuent à être présents dans l'environnement (sols, nappes aquifères).

Dans la plupart des circonstances, l'exposition à des pesticides est multiple, ce qui complexifie l'identification des matières actives éventuellement mises en cause. Des travaux se sont focalisés sur l'emploi de matières actives regroupées au sein d'une famille chimique donnée, principalement les organochlorés et les organophosphorés. Dans le cas des organochlorés, les études ont porté presque exclusivement sur le DDT et son métabolite le DDE. En revanche, pour les organophosphorés, la très grande diversité des matières actives étudiées rend difficile l'établissement d'un lien précis entre l'une d'entre elles et des atteintes de la fertilité. Néanmoins, d'une manière générale, dans le cas d'expositions élevées lors de circonstances professionnelles, les études tendent à montrer des associations avec des atteintes des caractéristiques spermatiques ou avec un allongement du délai nécessaire à concevoir. À l'opposé, pour les quelques études réalisées parmi des populations consultant pour infécondité, les résultats sont insuffisamment informatifs et ne permettent pas de conclure.

La majorité des études analysant l'impact d'exposition aux pesticides sur la fertilité se sont déroulées parmi des populations exposées (dans un contexte d'usage professionnel ou domestique), à une très grande diversité de matières actives et de familles chimiques. Quels que soient la région géographique ou le type d'activité agricole, les conclusions ne sont pas homogènes. Il existe autant d'études suggérant une association que d'études n'en montrant pas. Les travaux menés parmi des populations ayant recours à l'agriculture biologique sont également contradictoires. Il est donc difficile de trancher : les observations montrant des associations positives avec des troubles de la fertilité reflètent-elles une réalité ou sont-elles la conséquence de fluctuations d'échantillonnages ? À ce stade, un point critique mérite d'être mentionné c'est celui de la mesure d'exposition. L'exposition est souvent établie par questionnaire aboutissant à des classements dichotomiques (exposés, non-exposés) ou par classes (faible, moyenne, élevée) assez imprécis et qui n'intègrent pas les mesures de protection individuelle ou collective. Les mesures biologiques (internes) d'exposition se trouvent confrontées à la validité d'une

simple mesure dans une matrice biologique à un instant t. Le développement d'outils performants capables d'estimer objectivement les expositions apparait nécessaire. Signalons finalement le peu d'études s'intéressant à l'impact des expositions aux pesticides sur la fertilité féminine et l'absence de conclusions consistantes.

BIBLIOGRAPHIE

ABELL A, ERNST E, BONDE JP. High sperm density among members of organic farmers' association. *Lancet* 1994, **343** : 1498

ABELL A, ERNST E, BONDE JP. Semen quality and sexual hormones in greenhouse workers. *Scand J Work Environ Health* 2000a, **26** : 492-500

ABELL A, JUUL S, BONDE JP. Time to pregnancy among female greenhouse workers. *Scand J Work Environ Health* 2000b, **26** : 131-136

AMER SM, ALY FA. Genotoxic effect of 2,4-dichlorophenoxy acetic acid and its metabolite 2,4-dichlorophenol in mouse. *Mutat Res* 2001, **494** : 1-12

AMIR D. The spermicidal effect of ethylene dibromide in bulls and rams. *Mol Reprod Dev* 1991, **28** : 99-109

ANECK-HAHN NH, SCHULENBURG GW, BORNMAN MS, FARIAS P, DE JC. Impaired semen quality associated with environmental DDT exposure in young men living in a malaria area in the Limpopo Province, South Africa. *J Androl* 2007, **28** : 423-434

ARBUCKLE TE, SCHRADER SM, COLE D, HALL JC, BANCEJ CM, et coll. 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid residues in semen of Ontario farmers. *Reprod Toxicol* 1999, **13** : 421-429

ARENA AC, FERNANDEZ CD, PORTO EM, BISSACOT DZ, PEREIRA OC, KEMPINAS WG. Fenvalerate, a pyrethroid insecticide, adversely affects sperm production and storage in male rats. *J Toxicol Environ Health A* 2008, **71** : 1550-1558

AUGER J, KUNSTMANN JM, CZYGLIK F, JOUANNET P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N Engl J Med* 1995, **332** : 281-285

AXMON A, THULSTRUP AM, RIGNELL-HYDBOM A, PEDERSEN HS, ZVYEZDAY V, et coll. 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

BIAN Q, XU LC, WANG SL, XIA YK, TAN LF, et coll. Study on the relation between occupational fenvalerate exposure and spermatozoa DNA damage of pesticide factory workers. *Occup Environ Med* 2004, **61** : 999-1005

BLANCO-MUNOZ J, MORALES M, LACASANA M, AGUILAR-GARDUNO C, BASSOL S, CEBRIAN ME. Exposure to organophosphate pesticides and male hormone profiles in floriculturist of the state of Morelos, Mexico. *Human Reprod* 2010, **25** : 1787-1795

- BRETVELD R, ZIELHUIS GA, ROELEVELD N. Time to pregnancy among female greenhouse workers. *Scand J Work Environ Health* 2006, **32** : 359-367
- BRETVELD R, KIK S, HOOIVELD M, VAN R, I, ZIELHUIS G, et coll. Time-to-pregnancy among male greenhouse workers. *Occup Environ Med* 2008a, **65** : 185-190
- BRETVELD R, HOOIVELD M, ZIELHUIS G, PELLEGRINO A, VAN ROOIJ I, ROELEVELD N. Reproductive disorders among male and female greenhouse workers. *Reprod Toxicol* 2008b, **25** : 107-114
- BUSH B, BENNETT AH, SNOW JT. Polychlorobiphenyl congeners, p,p'-DDE, and sperm function in humans. *Arch Environ Contam Toxicol* 1986, **15** : 333-341
- CARLSEN E, GIWERCMAN A, KEIDING N, SKAKKEBAEK NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* 1992, **305** : 609-613
- CHARLIER CJ, FOIDART JM. Comparative study of dichlorodiphenyldichloroethylene in blood and semen of two young male populations: lack of relationship to infertility, but evidence of high exposure of the mothers. *Reprod Toxicol* 2005, **20** : 215-220
- CHAUHAN LK, PANT N, GUPTA SK, SRIVASTAVA SP. Induction of chromosome aberrations, micronucleus formation and sperm abnormalities in mouse following carbofuran exposure. *Mutat Res* 2000, **465** : 123-129
- CHEVRIER C, WAREMBOURG C, GAUDREAU E, MONFORT C, LE BLANC A, et coll. Organochlorine pesticides, polychlorinated biphenyls, seafood consumption, and time to pregnancy. *Epidemiology* 2013, **24** : 251-260
- CHOUDHARY N, GOYAL R, JOSHI SC. Effect of malathion on reproductive system of male rats. *J Environ Biol* 2008, **29** : 259-262
- COCCO P, FADDA D, IBBA A, MELIS M, TOCCO MG, et coll. Reproductive outcomes in DDT applicators. *Environ Res* 2005, **98** : 120-126
- COHN WJ, BOYLAN JJ, BLANKE RV, FARISS MW, HOWELL JR, et coll. Treatment of chlordecone (Kepone) toxicity with cholestyramine. Results of a controlled clinical trial. *N Engl J Med* 1978, **298** : 243-248
- COK I, DURMAZ TC, DURMAZ E, SATIROGLU MH, KABUKCU C. Determination of organochlorine pesticide and polychlorinated biphenyl levels in adipose tissue of infertile men. *Environ Monit Assess* 2010, **162** : 301-309
- COLE DC, WAINMAN B, SANIN LH, WEBER JP, MUGGAH H, et coll. Environmental contaminant levels and fecundability among non-smoking couples. *Reprod Toxicol* 2006, **22** : 13-19
- CURTIS KM, SAVITZ DA, WEINBERG CR, ARBUCKLE TE. The effect of pesticide exposure on time to pregnancy. *Epidemiology* 1999, **10** : 112-117
- DE COCK J, WESTVEER K, HEEDERIK D, TE VE, VAN KR. Time to pregnancy and occupational exposure to pesticides in fruit growers in The Netherlands. *Occup Environ Med* 1994, **51** : 693-699
- DE FLEURIAN G, PERRIN J, ECOCHARD R, DANTONY E, LANTEAUME A, et coll. Occupational exposures obtained by questionnaire in clinical practice and their association with semen quality. *J Androl* 2009, **30** : 566-579

DE JAGER C, ANECK-HAHN NH, BORNMAN MS, FARIAS P, LETER G, et coll. Sperm chromatin integrity in DDT-exposed young men living in a malaria area in the Limpopo Province, South Africa. *Hum Reprod* 2009, **24** : 2429-2438

DE JAGER C, FARIAS P, BARRAZA-VILLARREAL A, AVILA MH, AYOTTE P, et coll. Reduced seminal parameters associated with environmental DDT exposure and p,p'-DDE concentrations in men in Chiapas, Mexico: a cross-sectional study. *J Androl* 2006, **27** : 16-27

ELZANATY S, RIGNELL-HYDBOM A, JONSSON BA, PEDERSEN HS, LUDWICKI JK, et coll. Association between exposure to persistent organohalogen pollutants and epididymal and accessory sex gland function: multicentre study in Inuit and European populations. *Reprod Toxicol* 2006, **22** : 765-773

FARR SL, COOPER GS, CAI J, SAVITZ DA, SANDLER DP. Pesticide use and menstrual cycle characteristics among premenopausal women in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol* 2004, **160** : 1194-1204

GALLEGOS-AVILA G, ANCER-RODRIGUEZ J, NIDERHAUSER-GARCIA A, ORTEGA-MARTINEZ M, JARAMILLO-RANGEL G. Multinucleation of spermatozoa and spermatids in infertile men chronically exposed to carbofuran. *Reprod Toxicol* 2010, **29** : 458-460

GIWERCMAN A, RYLANDER L, RIGNELL-HYDBOM A, JONSSON BA, PEDERSEN HS, et coll. Androgen receptor gene CAG repeat length as a modifier of the association between persistent organohalogen pollutant exposure markers and semen characteristics. *Pharmacogenet Genomics* 2007, **17** : 391-401

GLASS RI, LYNESS RN, MENGLE DC, POWELL KE, KAHN E. Sperm count depression in pesticide applicators exposed to dibromochloropropane. *Am J Epidemiol* 1979, **109** : 346-351

GREENLEE AR, ARBUCKLE TE, CHYOU PH. Risk factors for female infertility in an agricultural region. *Epidemiology* 2003, **14** : 429-436

HÄRKÖNEN K, VIITANEN T, LARSEN SB, BONDE JP, LAHDETIE J. Aneuploidy in sperm and exposure to fungicides and lifestyle factors. ASCLEPIOS. A European Concerted Action on Occupational Hazards to Male Reproductive Capability. *Environ Mol Mutagen* 1999, **34** : 39-46

HARLEY KG, MARKS AR, BRADMAN A, BARR DB, ESKENAZI B. DDT exposure, work in agriculture, and time to pregnancy among farmworkers in California. *J Occup Environ Med* 2008, **50** : 1335-1342

HAUGEN TB, TEFRE T, MALM G, JONSSON BA, RYLANDER L, et coll. Differences in serum levels of CB-153 and p,p'-DDE, and reproductive parameters between men living south and north in Norway. *Reprod Toxicol* 2011, **32** : 261-267

HAUSER R, ALTSHUL L, CHEN Z, RYAN L, OVERSTREET J, et coll. Environmental organochlorines and semen quality: results of a pilot study. *Environ Health Perspect* 2002, **110** : 229-233

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* 2003b, **111** : 1505-1511

HAUSER R, SINGH NP, CHEN Z, POTHIER L, ALTSHUL L. Lack of an association between environmental exposure to polychlorinated biphenyls and p,p'-DDE and DNA damage in human sperm measured using the neutral comet assay. *Hum Reprod* 2003a, **18** : 2525-2533

HEACOCK H, HOGG R, MARION SA, HERSHLER R, TESCHKE K, et coll. Fertility among a cohort of male sawmill workers exposed to chlorophenate fungicides. *Epidemiology* 1998, **9** : 56-60

HOSSAIN F, ALI O, D'SOUZA UJ, NAING DK. Effects of pesticide use on semen quality among farmers in rural areas of Sabah, Malaysia. *J Occup Health* 2010, **52** : 353-360

HOUGAARD KS, HANNERZ H, FEVEILE H, BONDE JP, BURR H. Infertility among women working in horticulture. A follow-up study in the Danish Occupational Hospitalization Register. *Fertil Steril* 2009, **91** : 1385-1387

IDROVO AJ, SANIN LH, COLE D, CHAVARRO J, CACERES H, NARVAEZ J, RESTREPO M. Time to first pregnancy among women working in agricultural production. *Int Arch Occup Environ Health* 2005, **78** : 493-500

JÉGOU B, AUGER J, MULTIGNER L, PINEAU C, THONNEAU P, et coll. The saga of the sperm count decrease in humans and wild and farm animals. In : *The Male Gamete: From Basic Science to Clinical Applications*. GAGNON C (ed.). Vienna, IL: Cache River Press, 1999: 445-454

JI G, XIA Y, GU A, SHI X, LONG Y, et coll. Effects of non-occupational environmental exposure to pyrethroids on semen quality and sperm DNA integrity in Chinese men. *Reprod Toxicol* 2011, **31** : 171-176

JUHLER RK, LARSEN SB, MEYER O, JENSEN ND, SPANO M, et coll. Human semen quality in relation to dietary pesticide exposure and organic diet. *Arch Environ Contam Toxicol* 1999, **37** : 415-423

KAMIJIMA M, HIBI H, GOTOH M, TAKI K, SAITO I, et coll. A survey of semen indices in insecticide sprayers. *J Occup Health* 2004, **46** : 109-118

LARSEN SB, GIWERCMAN A, SPANO M, BONDE JP. A longitudinal study of semen quality in pesticide spraying Danish farmers. The ASCLEPIOS Study Group. *Reprod Toxicol* 1998a, **12** : 581-589

LARSEN SB, GIWERCMAN A, SPANO M, BONDE JP. Seminal characteristics following exposure to pesticides among agricultural workers. Asclepios. *Scand J Work Environ Health* 1999a, **25 (Suppl 1)** : 74-75

LARSEN SB, JOFFE M, BONDE JP. Time to pregnancy and exposure to pesticides in Danish farmers. ASCLEPIOS Study Group. *Occup Environ Med* 1998b, **55** : 278-283

LARSEN SB, SPANO M, GIWERCMAN A, BONDE JP. Semen quality and sex hormones among organic and traditional Danish farmers. ASCLEPIOS Study Group. *Occup Environ Med* 1999b, **56** : 139-144

LARIA L, SETTIMI L, SPINELLI A, FIGA-TALAMANCA I. Exposure to pesticides and time to pregnancy among female greenhouse workers. *Reprod Toxicol* 2006, **22** : 425-430

LERDA D, RIZZI R. Study of reproductive function in persons occupationally exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D). *Mutat Res* 1991, **262** : 47-50

LIFENG T, SHOULIN W, JUNMIN J, XUEZHAO S, YANNAN L, et coll. Effects of fenvalerate exposure on semen quality among occupational workers. *Contraception* 2006, **73** : 92-96

MADRIGAL-BUJAI DAR E, HERNÁNDEZ-CERUELOS A, CHAMORRO G. Induction of sister chromatid exchanges by 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in somatic and germ cells of mice exposed in vivo. *Food Chem Toxicol* 2001, **39** : 941-946

MARMOL-MANEIRO L, FERNANDEZ-D'POOL J, SANCHEZ BJ, SIRIT Y. Seminal profile in workers exposed to cholinesterase inhibitor insecticides. *Invest Clin* 2003, **44** : 105-117

MEEKER JD, SINGH NP, RYAN L, DUTY SM, BARR DB, et coll. Urinary levels of insecticide metabolites and DNA damage in human sperm. *Hum Reprod* 2004a, **19** : 2573-2580

MEEKER JD, RYAN L, BARR DB, HERRICK RF, BENNETT DH, et coll. The relationship of urinary metabolites of carbaryl/naphthalene and chlorpyrifos with human semen quality. *Environ Health Perspect* 2004b, **112** : 1665-1670

MEEKER JD, RYAN L, BARR DB, HAUSER R. Exposure to nonpersistent insecticides and male reproductive hormones. *Epidemiology* 2006, **17** : 61-68

MEEKER JD, BARR DB, HAUSER R. Human semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary metabolites of pyrethroid insecticides. *Hum Reprod* 2008, **23** : 1932-1940

MEEKER JD, BARR DB, HAUSER R. Pyrethroid insecticide metabolites are associated with serum hormone levels in adult men. *Reprod Toxicol* 2009, **27** : 155-160

MESSAROS BM, ROSSANO MG, LIU G, DIAMOND MP, FRIDERICI K, et coll. Negative effects of serum p,p'-DDE on sperm parameters and modification by genetic polymorphisms. *Environ Res* 2009, **109** : 457-464

MULTIGNER L, KADHEL P, HUC-TERKI F, THOME JP, JANKY E, AUGER J. Exposure to chlordecone and male fertility in Guadeloupe (French West Indies). *Epidemiology* 2006, **17** : S372

MULTIGNER L, KADHEL P, PASCAL M, HUC-TERKI F, KERCRET H, et coll. Parallel assessment of male reproductive function in workers and wild rats exposed to pesticides in banana plantations in Guadeloupe. *Environ Health* 2008, **7** : 40

OLIVA A, SPIRA A, MULTIGNER L. Contribution of environmental factors to the risk of male infertility. *Hum Reprod* 2001, **16** : 1768-1776

OUYANG F, PERRY MJ, VENNERS SA, CHEN C, WANG B, et coll. Serum DDT, age at menarche, and abnormal menstrual cycle length. *Occup Environ Med* 2005, **62** : 878-884

PADUNGTO D C, LASLEY BL, CHRISTIANI DC, RYAN LM, XU X. Reproductive hormone profile among pesticide factory workers. *J Occup Environ Med* 1998, **40** : 1038-1047

PADUNGTOD C, HASSOLD TJ, MILLIE E, RYAN LM, SAVITZ DA, et coll. Sperm aneuploidy among Chinese pesticide factory workers: scoring by the FISH method. *Am J Ind Med* 1999a, **36** : 230-238

PADUNGTOD C, NIU T, WANG Z, SAVITZ DA, CHRISTIANI DC, et coll. Paraoxonase polymorphism and its effect on male reproductive outcomes among Chinese pesticide factory workers. *Am J Ind Med* 1999b, **36** : 379-387

PADUNGTOD C, SAVITZ DA, OVERSTREET JW, CHRISTIANI DC, RYAN LM, et coll. Occupational pesticide exposure and semen quality among Chinese workers. *J Occup Environ Med* 2000, **42** : 982-992

PANT N, PRASAD AK, SRIVASTAVA SC, SHANKAR R, SRIVASTAVA SP. Effect of oral administration of carbofuran on male reproductive system of rat. *Hum Exp Toxicol* 1995, **14** : 889-894

PANT N, SHANKAR R, SRIVASTAVA SP. Spermatotoxic effects of carbaryl in rats. *Hum Exp Toxicol* 1996, **15** : 736-738

PANT N, SRIVASTAVA SC, PRASAD AK, SHANKAR R, SRIVASTAVA SP. Effects of carbaryl on the rat's male reproductive system. *Vet Hum Toxicol* 1995, **37** : 421-425

PEREZ-HERRERA N, POLANCO-MINAYA H, SALAZAR-ARREDONDO E, SOLIS-HEREDIA MJ, HERNANDEZ-OCHOA I, et coll. PONIQ192R genetic polymorphism modifies organophosphorous pesticide effects on semen quality and DNA integrity in agricultural workers from southern Mexico. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008, **230** : 261-268

PERRY MJ, VENNERS SA, BARR DB, XU X. Environmental pyrethroid and organophosphorous insecticide exposures and sperm concentration. *Reprod Toxicol* 2007, **23** : 113-118

PERRY MJ, VENNERS SA, CHEN X, LIU X, TANG G, et coll. Organophosphorous pesticide exposures and sperm quality. *Reprod Toxicol* 2011, **31** : 75-79

PETRELLI G, FIGA-TALAMANCA I. Reduction in fertility in male greenhouse workers exposed to pesticides. *Eur J Epidemiol* 2001, **17** : 675-677

PETRELLI G, LAURIA L, FIGA-TALAMANCA I. Occupational exposure and male fertility. Results of an Italian multicenter study in an exposed population. *Med Lav* 2001, **92** : 307-313

POTASHNIK G, BEN-ADERET N, ISRAELI R, YANAI-INBAR I, SOBER I. Suppressive effect of 1,2-dibromo-3-chloropropane on human spermatogenesis. *Fertil Steril* 1978, **30** : 444-447

RATCLIFFE JM, SCHRADER SM, STEENLAND K, CLAPP DE, TURNER T, et coll. Semen quality in papaya workers with long term exposure to ethylene dibromide. *Br J Ind Med* 1987, **44** : 317-326

RECIO R, ROBBINS WA, BORJA-ABURTO V, MORAN-MARTINEZ J, FROINES JR, et coll. Organophosphorous pesticide exposure increases the frequency of sperm sex null aneuploidy. *Environ Health Perspect* 2001, **109** : 1237-1240

RECIO R, OCAMPO-GOMEZ G, MORAN-MARTINEZ J, BORJA-ABURTO V, LOPEZ-CERVANTES M, URIBE M, TORRES-SANCHEZ L, CEBRIAN M. Pesticide exposure alters follicle-stimulating hormone levels in Mexican agricultural workers. *Environ Health Perspect* 2005, **113** : 1160-1163

RECIO-VEGA R, OCAMPO-GOMEZ G, BORJA-ABURTO VH, MORAN-MARTINEZ J, CEBRIAN-GARCIA ME. Organophosphorus pesticide exposure decreases sperm quality: association between sperm parameters and urinary pesticide levels. *J Appl Toxicol* 2008, **28** : 674-680

RIGNELL-HYDBOM A, RYLANDER L, ELZANATY S, GIWERCMAN A, LINDH CH, et coll. Exposure to persistent organochlorine pollutants and seminal levels of markers of epididymal and accessory sex gland functions in Swedish men. *Hum Reprod* 2005b, **20** : 1910-1914

RIGNELL-HYDBOM A, RYLANDER L, GIWERCMAN A, JONSSON BA, LINDH C, et coll. Exposure to PCBs and p,p'-DDE and human sperm chromatin integrity. *Environ Health Perspect* 2005a, **113** : 175-179

RIGNELL-HYDBOM A, RYLANDER L, GIWERCMAN A, JONSSON BA, NILSSON-EHLE P, et coll. Exposure to CB-153 and p,p'-DDE and male reproductive function. *Hum Reprod* 2004, **19** : 2066-2075

RIOS AC, SALVADORI DM, OLIVEIRA SV, RIBEIRO LR. The action of the herbicide paraquat on somatic and germ cells of mice. *Mutat Res* 1995, **328** : 113-118

RUPA DS, REDDY PP, REDDI OS. Reproductive performance in population exposed to pesticides in cotton fields in India. *Environ Res* 1991, **55** : 123-128

SALAZAR-ARREDONDO E, DE JS-H, ROJAS-GARCIA E, HERNANDEZ-OCHOA I, QUINTANILLA-VEGA B. Sperm chromatin alteration and DNA damage by methyl-parathion, chlorpyrifos and diazinon and their oxon metabolites in human spermatozoa. *Reprod Toxicol* 2008, **25** : 455-460

SALLMEN M, LIESIVUORI J, TASKINEN H, LINDBOHM ML, ANTTILA A, et coll. Time to pregnancy among the wives of Finnish greenhouse workers. *Scand J Work Environ Health* 2003, **29** : 85-93

SANCHEZ-PENA LC, REYES BE, LOPEZ-CARRILLO L, RECIO R, MORAN-MARTINEZ J, et coll. Organophosphorous pesticide exposure alters sperm chromatin structure in Mexican agricultural workers. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004, **196** : 108-113

SANIN LH, CARRASQUILLA G, SOLOMON KR, COLE DC, MARSHALL EJP. Regional differences in time to pregnancy among fertile women from five Colombian regions with different use of glyphosate. *J Toxicol Environ Health, Part A* 2009, **72** : 949-960

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** : 191-198

SHARPE RM, SKAKKEBAEK NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993, **341** : 1392-1395

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** : 116-122

SMITH JL, GARRY VF, RADEMAKER AW, MARTIN RH. Human sperm aneuploidy after exposure to pesticides. *Mol Reprod Dev* 2004, **67** : 353-359

SPANO M, TOFT G, HAGMAR L, ELEUTERI P, RESCIA M, et coll. Exposure to PCB and p, p'-DDE in European and Inuit populations: impact on human sperm chromatin integrity. *Hum Reprod* 2005, **20** : 3488-3499

STROHMER H, BOLDIZSAR A, PLOCKINGER B, FELDNER-BUSZTIN M, FEICHTINGER W. Agricultural work and male infertility. *Am J Ind Med* 1993, **24** : 587-592

STRONATI A, MANICARDI GC, CECATI M, BORDICCHIA M, FERRANTE L, et coll. Relationships between sperm DNA fragmentation, sperm apoptotic markers and serum levels of CB-153 and p,p'-DDE in European and Inuit populations. *Reproduction* 2006, **132** : 949-958

SWAN SH, BRAZIL C, DROBNIS EZ, LIU F, KRUSE RL, et coll. Geographic differences in semen quality of fertile U.S. males. *Environ Health Perspect* 2003a, **111** : 414-420

SWAN SH, KRUSE RL, LIU F, BARR DB, DROBNIS EZ, et coll. Semen quality in relation to biomarkers of pesticide exposure. *Environ Health Perspect* 2003b, **111** : 1478-1484

TAKAHASHI W, WONG L, ROGERS BJ, HALE RW. Depression of sperm counts among agricultural workers exposed to dibromochloropropane and ethylene dibromide. *Bull Environ Contam Toxicol* 1981, **27** : 551-558

TAN LF, SUN XZ, LI YN, JI JM, WANG QL, et coll. Effects of carbaryl production exposure on the sperm and semen quality of occupational male workers. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi* 2005, **23** : 87-90

TAN LF, WANG SL, SUN XZ, LI YN, WANG QL, et coll. Effects of fenvalerate exposure on the semen quality of occupational workers. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2002, **8** : 273-276

TER HAAR G. An investigation of possible sterility and health effects from exposure to ethylene dibromide. In : Banbury Report 5--Ethylene Dichloride: A Potential Health Risk? AMES B, INFANTE P, REITZ R (eds). Cold Spring Harbor, NY: Banbury report. Vol. 5. Cold Spring Harbor Laboratory, 1980 : 167-188

THONNEAU P, ABELL A, LARSEN SB, BONDE JP, JOFFE M, et coll. Effects of pesticide exposure on time to pregnancy: results of a multicenter study in France and Denmark. ASCLEPIOS Study Group. *Am J Epidemiol* 1999, **150** : 157-163

THRUPP LA. Sterilization of workers from pesticide exposure: the causes and consequences of DBCP-induced damage in Costa Rica and beyond. *Int J Health Serv* 1991, **21** : 731-757

TIIDO T, RIGNELL-HYDBOM A, JONSSON B, GIWERCMAN YL, RYLANDER L, et coll. Exposure to persistent organochlorine pollutants associates with human sperm Y:X chromosome ratio. *Hum Reprod* 2005, **20** : 1903-1909

TIIDO T, RIGNELL-HYDBOM A, JONSSON BA, GIWERCMAN YL, PEDERSEN HS, et coll. Impact of PCB and p,p'-DDE contaminants on human sperm Y:X chromosome ratio: studies in three European populations and the Inuit population in Greenland. *Environ Health Perspect* 2006, **114** : 718-724

TOFT G, RIGNELL-HYDBOM A, TYRKIEL E, SHVETS M, GIWERCMAN A, et coll. Semen quality and exposure to persistent organochlorine pollutants. *Epidemiology* 2006, **17** : 450-458

TOMENSON JA, TAVES DR, COCKETT AT, MCCUSKER J, BARRAJ L, et coll. An assessment of fertility in male workers exposed to molinate. *J Occup Environ Med* 1999, **41** : 771-787

TORKELSON TR, SADEK SE, ROWE VK, KODAMA JK, ANDERSON HH, et coll. Toxicologic investigations of 1,2-dibromo-3-chloropropane. *Toxicol Appl Pharmacol* 1961, **3** : 545-559

TUC VP, WANGSUPHACHART V, TASANAPRADIT P, FUNGLADDA W, VAN TP, et coll. Impacts of pesticide use on semen characteristics among rice farmers in Kienxuong District, Thai Binh Province, Vietnam. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2007, **38** : 569-575

UZUN FG, KALENDER S, DURAK D, DEMIR F, KALENDER Y. Malathion-induced testicular toxicity in male rats and the protective effect of vitamins C and E. *Food Chem Toxicol* 2009, **47** : 1903-1908

WHORTON D, KRAUSS RM, MARSHALL S, MILBY TH. Infertility in male pesticide workers. *Lancet* 1977, **2** : 1259-1261

WHORTON D, MILBY TH, KRAUSS RM, STUBBS HA. Testicular function in DBCP exposed pesticide workers. *J Occup Med* 1979a, **21** : 161-166

WHORTON M. The effects of the occupation on male reproductive function. In : Human Fertility Factors. SPIRA A, JOUANNET E (eds). Vol. 103. Inserm, Paris, 1981 : 339-350

WHORTON MD, MILBY TH, STUBBS HA, AVASHIA BH, HULL EQ. Testicular function among carbaryl-exposed employees. *J Toxicol Environ Health* 1979b, **5** : 929-941

WILLIAMS J, GLADEN BC, TURNER TW, SCHRADER SM, CHAPIN RE. The effects of ethylene dibromide on semen quality and fertility in the rabbit: evaluation of a model for human seminal characteristics. *Fundam Appl Toxicol* 1991, **16** : 687-700

WINDHAM GC, LEE D, MITCHELL P, ANDERSON M, PETREAS M, LASLEY B. Exposure to organochlorine compounds and effects on ovarian function. *Epidemiology* 2005, **16** : 182-190

WONG O, UTIDJIAN HM, KARTEN VS. Retrospective evaluation of reproductive performance of workers exposed to ethylene dibromide (EDB). *J Occup Med* 1979, **21** : 98-102

WONG WY, ZIELHUIS GA, THOMAS CM, MERKUS HM, STEEGERS-THEUNISSEN RP. New evidence of the influence of exogenous and endogenous factors on sperm count in man. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003, **110** : 49-54

WYROBEK AJ, WATCHMAKER G, GORDON L, WONG K, MOORE D, et coll. Sperm shape abnormalities in carbaryl-exposed employees. *Environ Health Perspect* 1981, **40** : 255-265

XIA Y, BIAN Q, XU L, CHENG S, SONG L, et coll. Genotoxic effects on human spermatozoa among pesticide factory workers exposed to fenvalerate. *Toxicology* 2004, **203** : 49-60

XIA Y, CHENG S, BIAN Q, XU L, COLLINS MD, et coll. Genotoxic effects on spermatozoa of carbaryl-exposed workers. *Toxicol Sci* 2005, **85** : 615-623

- XIA Y, HAN Y, WU B, WANG S, GU A, et coll. The relation between urinary metabolite of pyrethroid insecticides and semen quality in humans. *Fertil Steril* 2008, **89** : 1743-1750
- YOUSEF MI, SALEM MH, IBRAHIM HZ, HELMI S, SEEHY MA, et coll. Toxic effects of carbofuran and glyphosate on semen characteristics in rabbits. *J Environ Sci Health B* 1995, **30** : 513-534
- YUCRA S, GASCO M, RUBIO J, GONZALES GF. Semen quality in Peruvian pesticide applicators: association between urinary organophosphate metabolites and semen parameters. *Environ Health* 2008, **7** : 59
- YUCRA S, RUBIO J, GASCO M, GONZALES C, STEENLAND K, et coll. Semen quality and reproductive sex hormone levels in Peruvian pesticide sprayers. *Int J Occup Environ Health* 2006, **12** : 355-361
- ZHANG H, WANG H, JI YL, NING H, YU T et coll. Lactational fenvalerate exposure permanently impairs testicular development and spermatogenesis in mice. *Toxicol Lett* 2009, **191** : 47-56
- ZHANG H, WANG H, JI YL, ZHANG Y, YU T et coll. Maternal fenvalerate exposure during pregnancy persistently impairs testicular development and spermatogenesis in male offspring. *Food Chem Toxicol* 2010a, **48** : 1160-1169
- ZHANG H, WANG H, WANG Q, ZHAO XF, LIU P et coll. Pubertal and early adult exposure to fenvalerate disrupts steroidogenesis and spermatogenesis in mice at adulthood. *J Appl Toxicol* 2010b, **30** : 369-377