



Reçu le :
15 décembre 2009
Accepté le :
27 janvier 2010

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Pollutions environnementales et effets sur la reproduction : un regard sur le passé

Environmental pollutions and effects on reproduction:
A glance at the past

D. Oberson^{a*}, D. Lafon^b

^a *Toxibio-Consultant, 14, chemin de la Plaine, 64230 Lescar, France*

^b *INRS, 30, rue Olivier-Noyer, 75014 Paris, France*

Summary

Purpose of the study. The impact of pollution on reproduction is the object of frequent questioning since the end of the 20th century. Nevertheless, for half a century, numerous episodes of pollution already had had human reproduction as target. The objective of this article is to recall some of the most striking episodes.

Method. An analysis of the literature was performed to look for the episodes of pollution that have affected the sphere of reproduction and to select the most illustrative ones, considering circumstances of exposure or types of effects.

Results and discussion. Agent Orange during the Vietnam War, the Seveso accident, the Yusho and Yu-Cheng syndromes, mercury poisoning in Minamata, the Bhopal accident, Ontario lakes and Baltic Sea pollutions, pollution of agricultural lands and pollution from incinerators are examples presented here. These few observations illustrate the variety of possible situations: industrial accident, act of war, direct or indirect contamination of the food chain through agriculture or through water pollution, air pollution, soil pollution caused by former industrial sites. The observed effects are variable: malformation, death in utero, hypotrophy, modification of the sex ratio, decrease of fertility, impairment of spermatogenesis.

Conclusion. These studies show the importance of the impact of the environment on the various stages of human development, starting from conception.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Pollution, Environment, Reproduction

Résumé

Objectif. L'impact de la pollution sur la reproduction fait l'objet d'interrogations fréquentes depuis la fin du xx^e siècle. Pourtant, depuis un demi-siècle, de nombreux épisodes de pollution avaient déjà eu comme cible la reproduction humaine. L'objectif de cet article est de se rappeler quelques-uns des épisodes les plus frappants.

Méthode. Une analyse de la littérature a été réalisée afin de rechercher les épisodes de pollution ayant atteint la sphère de la reproduction et d'en sélectionner quelques-uns des plus illustratifs, en ce qui concerne les circonstances d'exposition ou les types d'effets.

Résultats. L'agent orange durant la guerre du Vietnam, l'accident de Seveso, les syndromes de Yusho et de Yu-Cheng, les intoxications au mercure à Minamata, l'accident de Bhopal, les pollutions des lacs de l'Ontario et de la mer Baltique, les pollutions des zones agricoles et celles créées par les incinérateurs ont été retenus et présentés. Ces quelques observations illustrent la diversité des situations possibles : accident industriel, acte de guerre, contamination directe ou indirecte de la chaîne alimentaire par l'agriculture par pollution des eaux, pollution de l'air, sol pollué par d'anciens sites industriels. Les effets observés sont variables : malformation, décès in utero, hypotrophie, modification du sex-ratio, diminution de la fertilité, atteinte du développement des spermatozoïdes.

Conclusion. Ces études montrent l'importance de l'impact de l'environnement sur les diverses étapes du développement de l'homme et ce, dès sa conception.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Pollution, Environnement, Reproduction

* Auteur correspondant.
e-mail : oberson.geneste@free.fr

Les pollutions environnementales font l'objet d'une attention particulière des pouvoirs publics et des populations depuis une vingtaine d'années. Des efforts intenses sont déployés par le ministère en charge de l'environnement pour traiter les sols industriels pollués, diminuer les pollutions issues du monde agricole, protéger les nappes phréatiques et les cours d'eau, réduire les émissions polluantes des incinérateurs ou de diverses industries et substituer des additifs dangereux. Ces efforts sont particulièrement illustrés par les plans santé-environnement qui se succèdent [1]. Parallèlement, l'impact des produits chimiques sur l'homme via l'environnement fait l'objet de préoccupations et soulève un certain nombre de questionnements en particulier vis-à-vis des effets à long terme. Le milieu industriel et le ministère en charge du travail s'inquiètent à juste titre des risques de cancer et met particulièrement l'accent sur ce dernier. Le milieu environnemental se préoccupe davantage des effets sur la reproduction. Les perturbateurs endocriniens suscitant de nombreuses recherches, le Programme national de recherche sur les perturbateurs endocriniens (PNRPE) a été créé en 2005, renouvelé en 2008. Le ministère en charge de la santé a lancé fin 2008 une série d'actions afin de mieux cerner les effets des substances chimiques vis-à-vis des femmes enceintes.

Dans les milieux scientifiques, est apparu récemment le concept de syndrome de dysgénésie testiculaire, terme employé pour désigner l'augmentation concomitante de l'incidence de cancers des testicules, de malformations de la sphère génitale (hypospadias, cryptorchidie) et de diminution de la qualité du sperme. Une perturbation du développement testiculaire durant la vie intra-utérine est soupçonnée.

Tous ces faits justifient le questionnement de la communauté scientifique autour de l'impact des substances chimiques lors d'exposition durant la grossesse ou la période néonatale.

Ces préoccupations sont relativement récentes en toxicologie. Il a fallu en effet un épisode particulièrement douloureux survenu dans les années 1960 à propos d'un médicament, la thalidomide, antiémétique prescrit aux femmes enceintes au début de la grossesse, responsable de près de 12 000 cas de phocomélie chez les enfants. Cet épisode permit la prise de conscience que l'exposition de l'embryon ou du fœtus durant la grossesse pouvait entraîner des effets spécifiques, parfois dramatiques. Depuis, des méthodes d'évaluation de ces risques ont été développées, des tests de toxicologie sur animaux normalisés. Cependant, l'impact des produits chimiques sur la reproduction est encore rarement étudié. Plus de 90 % des produits chimiques nouvellement mis sur le marché ne font l'objet d'aucun test vis-à-vis de la reproduction [2]. Pourtant l'histoire d'un certain nombre de pollutions montre la sensibilité particulière de la femme enceinte et des enfants exposés in utero.

Pour reprendre la phrase d'un grand historien chinois, Sima Qiang (v. 145–86 avant J.C.) « ceux qui n'oublient pas le passé

sont les maîtres de l'avenir », il a semblé utile de se pencher sur ce passé et de reprendre l'histoire d'un certain nombre de pollutions, qui ont eu un impact sur la reproduction. Peut-être aideront-elles à mieux faire face à l'avenir. Cet article ne se veut pas un recueil exhaustif de toutes les publications s'y rapportant mais plutôt une illustration, par quelques exemples, de différentes circonstances ayant impacté la reproduction.

L'agent orange durant la guerre du Vietnam (1961–1971)

L'environnement a connu l'une de ses plus fortes pollutions, frappant des milliers d'hommes et de femmes, il y a déjà plus de 40 ans. Des millions de litres de défoliants, dont le trop célèbre agent orange (le nom vient de la bande de couleur peinte sur le fût de 200 L) ont été déversés au Vietnam de 1961 à 1971 par l'armée américaine dans le but de détruire les récoltes et la végétation, afin d'affamer les Viêt-Congs et de dégager de toutes végétations les cibles militaires gênantes pour les bombardements. L'agent orange n'est autre que la combinaison de deux herbicides le acide dichloro-phénoxyacétique (2,4-D) et le acide trichlorophénoxyacétique (2,4,5-T). La fabrication du second herbicide génère un produit dérivé le tétrachlorodibenzo-p-dioxine (2,3,7,8-TCDD), mieux connu sous le nom de dioxine.

Initialement considéré par l'armée américaine comme sans danger pour l'espèce humaine, des effets malformatifs ont été démontrés chez l'animal dès 1969. Les conséquences à plus long terme sur la population civile ont été désastreuses et le sont encore aujourd'hui en raison de la contamination persistante des sols et de la chaîne alimentaire.

On recense en effet des zones encore fortement contaminées (*Hot spots*) dans la vallée d' A luoi. En 1999, la contamination des sols atteignait jusqu'à 15 pg/g de TCDD, alors que des taux voisins de 80 pg/g ont été retrouvés dans les poissons ou les volailles. Les analyses de sang prélevés sur la population locale ont révélé jusqu'à 41 pg/g de lipides de TCDD parmi des hommes de plus de 25 ans vivant dans la commune de A So. Dans cette même commune, on retrouve dans le lait maternel les taux de TCDD les plus importants de la vallée, de 6 à 20 pg/g de lipide [3]. Si on se rapporte à la dose journalière tolérée (TDI) de 1 à 4 pg/g I-TEQ/kg recommandée par l'OMS en 1998, tous les enfants allaités de la vallée ont reçu en 1999 des doses de dix à 100 fois supérieures à celles que l'on considère tolérables. Les campagnes de mesure réalisées en 2001 ne font que confirmer la contamination massive de toutes ces populations d'adultes et d'enfants. Bien que certaines zones, en particulier les abords de l'ancien aéroport militaire de A Sho, aient été évacuées, le danger est toujours présent.

Une méta-analyse, regroupant les études épidémiologiques publiées de 1966 à 2002, a récemment fait le point sur

l'augmentation des anomalies congénitales consécutives à l'exposition in utero à l'agent orange [4]. Sur la base des 22 études retenues, dont 13 vietnamiennes, le risque relatif (RR) de malformations congénitales associées à l'exposition de l'agent orange était de 1,95 (IC 95 % : 1,59–2,39), avec une hétérogénéité importante entre les études. Les études vietnamiennes ont montré un risque bien plus élevé (RR : 3,00 ; IC 95 % : 2,19–4,12) que les études non vietnamiennes (RR : 1,29 ; IC 95 % : 1,04–1,59). Par ailleurs, les analyses de sous-groupes ont permis de constater une amplification de l'association avec le degré d'exposition à l'agent orange, basé sur l'intensité et la durée d'exposition aux dioxines des populations touchées. À titre d'exemple, dans une étude sur un faible effectif de 30 femmes exposées localement, le taux de malformations a pu atteindre jusqu'à deux tiers des enfants dont la mère ou les parents avaient été exposés à l'agent orange [5].

Dans les études menées ultérieurement sur la descendance des vétérans américains et australiens de la guerre du Vietnam, une augmentation du taux de la mortinatalité est également retrouvée, ainsi qu'une fréquence accrue de malformations touchant principalement le système nerveux central, le squelette et le système cardiovasculaire [6,7].

Aux États-Unis, des anomalies du sperme ont été mises en évidence uniquement chez les vétérans ayant servi au Vietnam Ranch Hand [8].

Il existe de nombreuses publications ayant rapporté d'autres effets sur la reproduction et le développement (diminution de la taille des testicules, augmentation du risque d'avortement spontané, etc.) mais l'évaluation de ces études reste délicate, le plus souvent en raison du manque de précision concernant la sélection des sujets [9].

L'accident de Seveso (Italie, 1976)

C'est l'explosion d'un réacteur d'une usine de fabrication de pesticides (trichlorophénol) à Seveso en Lombardie, qui remit sur la sellette en 1976 cette même molécule, la 2,3,7,8-TCDD qui hérita à cette occasion de son nom de baptême : la dioxine de Seveso. On estime à plusieurs dizaines de milliers les personnes ayant été exposées à ce nuage chimique composé d'environ trois tonnes de matières organiques, dont quelques kilogrammes de 2,3,7,8-TCDD et dispersé dans l'atmosphère sur une zone estimée à 18 km².

Dans les cinq semaines qui ont suivi l'accident, des zones de contamination ont été définies à partir des concentrations de TCDD présentes dans les sols. Dans la zone A, où la concentration de TCDD dépassait 50 µg/m², les 730 habitants ont été évacués. Dans les zones B (concentrations comprises entre 5 et 50 µg/m²) et R (concentrations inférieures à 5 µg/m²), des consignes strictes en matière d'hygiène ont été transmises respectivement aux 4700 et 31 800 résidents. Étant donné la forte stabilité des dioxines dans le sol

(demi-vie estimée à plus de dix ans), toutes les personnes résidant dans ces zones au moment de l'accident, de même que les nouveau-nés et les nouveaux résidents sur une période de dix ans ont été considérés comme étant exposés. De nombreux cas de chloracné (acné due au chlore) ont été répertoriés, plus de 20 % parmi les enfants de la zone A présentant des concentrations sériques de TCDD variant 828 à 56 000 ng/g lipides [10].

Concernant les effets sur la reproduction, il semblerait que les futurs pères soient particulièrement touchés par cette contamination, le plus souvent bien des années après avoir été fortement exposés. Une première étude a mis en évidence la naissance d'un excès de filles (48 filles pour 26 garçons) pour la période allant d'avril 1977 à décembre 1984 dans la zone A la plus touchée par l'explosion de Seveso [11]. Quelques années plus tard, la même équipe a recensé les naissances sur une période plus longue (d'avril 1977 à décembre 1996) toujours dans la région contaminée de Seveso, tout en disposant des taux sériques de TCDD des parents. Un lien significatif entre l'exposition des pères et le rapport de masculinité a été retrouvé pour des concentrations inférieures à 20 pg TEQ/g de poids corporel. La plus forte probabilité de donner naissance à une fille (sex-ratio de 0,38, IC 95 % : 0,30–0,47) a été observée lorsque les pères étaient âgés de moins de 19 ans lors de l'exposition, alors que la contamination de la mère ne semble pas avoir eu de conséquence sur ce paramètre [12]. Ces résultats ont suscité de nombreuses hypothèses quant à l'impact hormonal de ces molécules sur les taux de gonadotrophines ou des stéroïdes sexuels au moment de la conception, d'autres évoquent un rapport avec la durée de transit des spermatozoïdes dans l'épididyme. Seule certitude, la TCDD est capable d'avoir des effets très prolongés, particulièrement chez le garçon exposé avant la puberté.

Par ailleurs, la dioxine a été impliquée dans l'étiologie de l'endométriase chez l'animal et certains avaient suggéré que l'exposition des femmes à Seveso était comparable aux doses induisant expérimentalement une endométriase chez les singes rhésus. L'endométriase est une importante cause de stérilité [13]. Vingt ans après, une étude de cohorte historique a été engagée auprès de 601 résidentes de la région de Seveso, âgées de moins de 30 ans en 1976 [14]. Les auteurs ont pu observer un doublement du risque non significatif (RR : 2,1 IC 90 % 0,30–4,5) de développer la maladie chez les femmes ayant des taux sériques de TCDD supérieurs à 100 ppt¹ par comparaison à celles présentant des taux inférieurs à 20 ppt. Aucune relation dose–effet claire n'a pu être observée. Les auteurs signalent cependant que des erreurs de classification des cas ont pu sous-estimer ce risque.

Plus récemment, des travaux préliminaires réalisés à partir de la cohorte de Seveso évoquent de plus grandes difficultés à concevoir un enfant chez les femmes présentant les taux sériques de TCDD les plus élevés [15].

¹Partie par trillion (10⁻¹²).

Les malformations congénitales ne semblent pas avoir augmenté après l'accident de Seveso [16]. Si les auteurs mettent en cause la taille de l'échantillon, 26 naissances dans la zone A, la plus fortement contaminée, ils n'écartent pas le biais induit par l'augmentation du taux d'avortements spontanés et provoqués (les femmes ayant subi une forte pression pour avorter). D'après les registres d'admissions hospitalières, il semblerait en effet que les taux d'avortements spontanés aient augmenté au cours du quatrième trimestre de 1976 (21,3 % dans les villes les plus exposées de Cesano et Seveso, comparativement au taux de 13,9 % enregistré dans les autres villes avoisinantes [$p < 0,05$]). Ces données sont néanmoins insuffisamment précises pour conclure avec certitude. Depuis cet accident, les états européens se sont dotés d'une politique commune en matière de prévention des risques industriels majeurs, en créant le 24 juin 1982, la directive dite Seveso.

Les syndromes de Yusho (Japon, 1968) et de Yu-cheng (1979, Taiwan)

Au Japon en 1968, puis à Taiwan en 1979, deux épisodes d'intoxication massive et collective ont touché au total environ 4000 personnes ayant consommé de l'huile de riz contaminée par des polychlorobiphényles (PCB) et des dibenzofurannes polychlorés (PCDF).

Dans ces régions du monde où le riz est l'aliment de base, les taux mesurés de 800 à 1000 ppm de PCB et de 5 à 10 ppm de PCDF dans les huiles de riz ont permis d'estimer la charge corporelle des populations contaminées à environ 5 µg/kg, celle des populations non exposées étant évaluée autour de 0,080 µg/kg de poids corporel.

Les manifestations aiguës se sont traduites chez la plupart des personnes contaminées par de nombreux cas de chloracné, de la fatigue, un amaigrissement, des maux de tête, des vertiges et un œdème avec signes d'atteinte nerveuse des membres inférieurs, symptômes ayant conduit à la dénomination des « maladies de Yusho et de Yu-cheng ».

Concernant l'exposition fœtale, les premiers résultats ont fait état de deux cas d'enfants mort-nés sur 13 parmi les bébés Yusho et de huit sur 39 parmi les bébés Yu-cheng. À Taiwan, il est né environ 500 bébés entre 1979 et 1986, contaminés aux PCB/PCDF par transfert placentaire au cours de leur vie fœtale. Les intoxications ont toutes deux été associées à une importante augmentation des enfants de faible poids à la naissance. Un quart d'entre eux présentaient une hyperpigmentation des gencives, de la peau, des ongles et des dents, qui a régressé au cours des deux à cinq mois qui ont suivi la naissance. Les retards de la croissance intra-utérine et anomalies congénitales provoqués par ces intoxications seraient consécutifs, selon certains auteurs, à des anomalies globales de l'ectoderme [10]. Le suivi des enfants de Yu-cheng a également révélé des déficits auditifs et de graves retards

mentaux, aucune étude n'ayant été réalisée sur les enfants de Yusho.

Quelques 40 ans après l'intoxication, l'équipe de Tsukimori vient de publier une étude constatant un lien majeur entre l'exposition de femmes enceintes entre 1968 et 1977 au Japon et des effets néfastes sur la grossesse [17]. Pendant cette période, et par comparaison aux dix années ayant précédé la contamination aux PCDF, le risque d'avortement spontané a été multiplié par deux, alors que les naissances prématurées et le taux d'avortements provoqués ont été multipliés par cinq. Ces effets se sont atténués dans le temps, puisque les paramètres examinés au cours des deux périodes, allant de 1978 à 1987 et de 1988 à 2003, étaient semblables à ceux observés avant 1968.

En revanche, le rapport des sexes, sous influence des hormones sexuelles n'a pas été modifié parmi les enfants nés de parents exposés entre 1968 et 1977 à l'huile de riz contaminée dans les régions de Fukuoka et Nagasaki, régions les plus touchées par la contamination de Yusho [18]. À l'inverse, d'autres travaux concernant cette fois la contamination de Yu-cheng ont permis d'observer, chez les hommes contaminés avant l'âge de 20 ans, une probabilité significativement réduite de donner naissance à un enfant de sexe masculin (OR : 0,65, IC : 0,45–0,93) [19]. Cependant, l'exposition des mères et/ou des pères alors âgés de plus de 20 ans en 1979 n'a eu aucune conséquence sur le rapport des genres à la naissance.

Les effets de cette intoxication sur la fertilité masculine ont encore été retrouvés parmi les garçons nés de mères exposées aux PCB/PCDF au cours de leur grossesse et se sont traduits par une diminution de la qualité du sperme après la puberté [20].

Les intoxications au mercure à Minamata (Japon, 1950) et en Iraq (1960, 1970)

La contamination environnementale par le mercure est essentiellement industrielle (centrales thermiques au charbon), agricole, voire domestique ; les éruptions volcaniques y participent également.

Des épisodes d'intoxications graves au mercure sont survenus à Minamata au Japon dans les années 1950 (méthyle mercure). La contamination par une usine l'utilisant comme catalyseur pour la synthèse de l'acétaldéhyde a débuté en 1932. Environ 400 tonnes de mercure ont été rejetées dans la mer entre 1932 et 1966. C'est vers les années 1950 qu'apparaissent les premiers symptômes, liés en particulier à l'atteinte du système nerveux. Plusieurs milliers de personnes furent intoxiquées, les familles de pêcheurs étant les plus lourdement touchées. On dénombra 900 décès de 1949 à 1965, en raison notamment de la consommation de poissons contaminés (5 à 20 ppm). De graves lésions cérébrales ont été décrites chez 22 nouveau-nés dont les mères avaient ingéré du

poisson contaminé par le méthyle mercure pendant la grossesse [21].

D'autres cas d'intoxications graves ont été décrits par le passé, notamment en Iraq, à la suite de la consommation de céréales contaminées par le mercure. Mille personnes ont été atteintes lors d'un premier épisode en 1960, puis plus de 6000 dans les années 1970 où 460 morts ont été dénombrés [22]. Des retards importants sur le développement psychomoteur ont à nouveau été décrits parmi les enfants exposés in utero lors des deux épisodes d'intoxication [23].

Toutes ces études ont mis en évidence la vulnérabilité particulière de l'embryon et du fœtus à ce neurotoxique [24]. Son activité antimitotique fait du méthyle mercure une substance particulièrement préjudiciable au développement du cerveau de l'embryon ou du fœtus, où la plupart des neurones se forment avant la naissance.

Dans des conditions bien moins dramatiques, des travaux récents réalisés dans le Massachusetts ont montré à partir d'une cohorte de 341 mères consommatrices de poissons pendant leur grossesse, que les taux les plus élevés de mercure sanguin (5,5 ng/g lipides) étaient associés aux plus faibles scores cognitifs réalisés sur leur enfant de trois ans [25]. La question sous-jacente à tous ces travaux (bien d'autres ont été réalisés) est de savoir si la consommation de poisson pendant la grossesse, connue pour réduire le risque de la baisse de croissance intra-utérine, favoriserait la durée de gestation, réduirait la prévalence de l'hypertension, en raison essentiellement de la présence d'oméga-3, ne serait pas contrebalancée par la présence dans ces mêmes poissons de polluants comme le méthyle mercure, les plus gros étant les plus contaminés ?

Enfin, une étude réalisée sur une cohorte de 1024 femmes enceintes et consommatrices de poissons vient de mettre en évidence que le taux de méthyle mercure (ici dosé à partir des cheveux) était en moyenne plus élevé chez les femmes accouchant avant 35 semaines de gestation ($> 0,55 \mu\text{g/g}$), par comparaison au taux de celles accouchant à terme [26]. Seuls d'autres travaux pourront permettre d'argumenter sur les effets, entres autres, du méthyle mercure sur les naissances prématurées.

L'accident de Bhopal (Inde, 1984)

En 1984, l'explosion d'une usine de pesticides a dégagé 40 tonnes d'isocyanate de méthyle dans l'atmosphère de la ville de Bhopal, tuant entre 16 000 et 30 000 personnes, dont 8000 la première nuit. C'est la plus grande catastrophe industrielle du xx^e siècle.

Compte tenu de la forte toxicité aiguë, les effets sur la reproduction se sont limités à une étude portant sur 638 femmes enceintes et résidant à moins de 1 km du site [27]. Les auteurs rapportent un certain nombre de symptômes consécutifs à l'exposition à l'isocyanate de méthyle décrits

par ces femmes : toux, sensation d'oppression, fatigue, troubles de la vision et perte d'appétit. Sur les 638 femmes, 49,4 % d'entre elles n'ont pas donné naissance à un enfant viable. À la naissance, la plupart des bébés étaient faibles et souffraient de difficultés respiratoires. Néanmoins, aucun excès de malformations n'a été rapporté. Un taux de mortalité néonatale de 12,1 % a été observé au cours du premier mois, alors qu'il se situait au cours des deux années précédentes autour de 3 %. Les taux de mortalité se sont par la suite révélés comparables à ceux observés dans la population générale indienne.

Bien que les résultats de cette étude ne soient pas contestables, des lacunes soulignées par les auteurs en limitent l'interprétation. Le taux d'avortements spontanés au sein de cette population locale ou même nationale n'est pas connu. Par ailleurs, le statut socioéconomique particulièrement faible de ces femmes aurait nécessité une attention particulière vis-à-vis des grossesses précoces, qui n'ont pas été vérifiées. Si cette étude révèle néanmoins objectivement une toxicité fœtale, l'absence de données précises sur la sévérité de la toxicité maternelle ne permet pas de distinguer un effet sélectif sur le fœtus, de celui secondaire à l'état de santé des mères. Il n'est enfin pas exclu que le contexte particulièrement désastreux aussi bien sur le plan social, économique ou écologique puisse être directement ou indirectement à l'origine des effets observés sur la reproduction.

L'Union européenne a néanmoins adopté une classification reprotoxique, catégorie 3, c'est-à-dire substance préoccupante pour l'homme en raison d'effets toxiques possibles sur le développement.

Les pollutions des lacs de l'Ontario aux États-Unis, de la Baltique en Suède

Les polychlorobiphényles (PCB) ont longtemps été très utilisés dans de nombreux procédés industriels en tant que plastifiants, revêtements de surface, adhésifs, diluants pour pesticides, les peintures ou encore comme fluides diélectriques dans les transformateurs et les condensateurs, et leur production aurait atteint dans les années 1970 environ un million de tonnes. Leur stabilité physique et chimique fait qu'ils persistent dans l'environnement en cas de dissémination. Ainsi, malgré l'interdiction de certains qui date de plus de 30 ans, ils contaminent toujours l'environnement et sont en particulier très présents dans la chaîne alimentaire.

Cette pollution a atteint la région des grands lacs, notamment ceux de l'Ontario à la frontière du Canada et des États-Unis ; les fermes industrielles et l'utilisation de fertilisants en sont quelques-unes des raisons. La pollution environnementale a contaminé la chaîne alimentaire aquatique où la concentration en PCB des poissons est deux fois plus importante que celle des autres grands lacs. Les populations locales, adeptes de la pêche sportive, consomment ainsi du poisson contaminé et sont alors exposées à un mélange complexe de produits

chimiques comme les PCB, les PCDD/PCDF, mais aussi des pesticides (DTT) ou du mercure [28].

Ces populations font régulièrement l'objet d'études en particulier dans le domaine de la reproduction. En 2000, Buck et al. ont publié une enquête par questionnaire sur 575 femmes pratiquant la pêche, ou épouse de pêcheurs, et ayant abandonné toute contraception dans l'intention de procréer. Les ratios de fécondabilité (FR), estimés grâce à l'analyse du délai nécessaire à concevoir (DNC) par un modèle de Cox discret, ont permis d'observer une baisse de fécondité 0,73 (IC 95 % : 0,54–0,98) en relation avec la consommation de poisson contaminé par les mères [29]. Ces résultats sur la fertilité sont à rapprocher de ceux de Mendola et al. qui ont mis en évidence une corrélation inverse entre la consommation de poisson du lac (plus d'un repas de poisson par mois) et la durée du cycle menstruel (–1,03 jours) à partir d'une étude portant sur 2223 femmes interrogées par téléphone en 1993 [30]. Il s'agit ici d'une corrélation avec la consommation de poisson et non pas d'une corrélation directe avec les taux de PCB, de PCDD ou PCDF.

En revanche, dans une autre étude rétrospective portant sur 2977 épouses et compagnes de pêcheurs à la ligne appartenant à la même cohorte des pêcheurs à la ligne de l'État de New York, les auteurs n'ont pu établir aucune corrélation parmi les 1234 grossesses, entre la consommation paternelle de poisson contaminé et le DNC. Dans une seconde étude prospective, sous forme d'enquêtes répétées, il n'y a pas eu de relation entre la consommation paternelle et le DNC [31,32]. Des études similaires ont été réalisées, toujours parmi les populations de pêcheurs également consommateurs de poisson contaminé, mais en mer Baltique qui représente un écosystème hautement sensible à la pollution dans la mesure où il y a peu d'échange d'eau avec son voisin, l'océan Atlantique ; l'eau de mer contaminée peut ainsi stagner pendant 25 à 30 ans.

À partir d'un questionnaire rétrospectif adressé à 399 épouses de pêcheurs suédois de la Baltique et à 992 femmes de pêcheurs de la côte Ouest, la probabilité d'être enceinte dans l'année était significativement diminuée pour les épouses des pêcheurs de la Baltique, OR : 0,66 (IC 95 % : 0,49–0,89) [Axmon et al., 1998 [33]]. D'autres travaux, réalisés par la même équipe, ont ultérieurement retrouvé un taux plus faible de fécondité, mais uniquement parmi les femmes de la Baltique grandes consommatrices de tabac (plus de dix cigarettes par jour) ; une telle différence n'a pas pu être observée chez les fumeuses modérées ou non fumeuses. Dans ce contexte, aucune association positive avec la consommation de poisson contaminé n'a pu être établie [33]. Certains auteurs formulent l'hypothèse selon laquelle les bienfaits du poisson contrebalanceraient les effets néfastes des PCB.

Les auteurs de ces études ont voulu évaluer l'exposition réelle aux PCB en procédant à des dosages sanguins de CB-153, biomarqueur de l'exposition totale aux PCB. Ils ont regroupé les informations sur le délai à concevoir, les avortements

spontanés, les taux sériques de CB-153 (au moment de la conception) de 121 femmes ou 165 sœurs de pêcheurs, toutes consommatrices de poisson [34]. Les femmes, présentant les taux de CB-153 classés dans les groupes fortement et moyennement exposés, ne présentaient pas une augmentation du délai à concevoir. Les auteurs ont alors conclu que les taux sanguins de PCB recueillis à partir de la cohorte de la Baltique, bien que supérieurs aux taux normalement observés dans la population générale suédoise, n'étaient pas suffisants pour entraîner des troubles sur la fertilité.

La recherche des effets des polluants organochlorés persistant dans l'environnement sur la fertilité a de nouveau été examinée à partir d'un protocole comparable à celui de l'étude précédente, tout en s'adressant à des populations géographiquement réparties entre la Suède, la Pologne, l'Ukraine ou le Groenland. Des dosages sanguins de CB-153 et de 1,1-dichloro-2,2-bis (p-chlorophényl)éthylène (DDE), métabolite du 1,1,1-trichloro-2,2-bis(4-chlorophényl)éthane (DTT) ont été réalisés sur 778 hommes et 1505 femmes par ailleurs interrogés par questionnaire sur leur fertilité (délai de conception) [35]. L'exposition des hommes ou des femmes aux polluants organochlorés n'a pas été associée à un effet sur le délai de conception aussi bien parmi les sujets de Varsovie (Pologne), Kharkiv (Ukraine) ou les pêcheurs de la Baltique (Suède). En revanche, une association entre les taux sanguins de CB-153 et de DDE et le délai à concevoir a pu être positivement corrélée parmi les hommes et femmes de l'étude résidant au Groenland. Étant donné la forte corrélation intra-individuelle entre le CB-153 et le DDE, le risque n'a pas pu être associé à l'un ou l'autre, voire à l'association des deux biomarqueurs. Cette étude apporte toutefois un élément sérieux quant à la suspicion des effets de l'absorption des composés organochlorés sur la fertilité chez l'humain.

Enfin, parmi la cohorte des pêcheurs de la Baltique aucune corrélation sérieuse n'a pu être établie entre les taux sanguins de CB-154/p,p'-DDE et la motilité spermatique ou différents marqueurs de la fonction épидидymaire et des glandes sexuelles (dosage de PSA, d' α -glucosidase neutre, un marqueur spécifique de la sécrétion en pathologie séminale, taux de fructose et de zinc) [36,37].

En Suède, chez les pêcheurs de Baltique pour lesquels on observait une diminution de la fertilité, on retrouvait également une augmentation significative du risque d'avoir des enfants de moins de 3 kg (OR : 1,44 ; IC 95 % : 1,18–1,76) [38]. Dans une seconde étude, Rylander et al. ont dosé dans le sang le 2,2',4,4,5,5'-hexachlorobiphényl (CB-153) comme marqueur des PCB chez les mères de 57 enfants de petits poids de naissance (1,5 à 2,750 kg) et chez 135 témoins (poids de naissance de 3,250 à 4,5 kg) [39]. Au-delà d'un seuil de CB-153 de 300 ng TEQ/g de matières grasses, la probabilité d'avoir un enfant de faible poids était multipliée par deux (OR : 2,1 ; IC 95 % : 1,0–4,7). Cette validation par le taux de CB-153 de l'exposition estimée sur le type de poisson consommé par les mères est en faveur d'un possible rôle étiologique

des hydrocarbures aromatiques polycycliques halogénés (HAPH).

Les pollutions autour des zones agricoles

C'est en recherchant les causes de la baisse incontestable de la qualité et du taux de spermatozoïdes du sperme chez l'homme au cours des 30 à 50 dernières années, qu'une étude américaine a involontairement découvert la possible implication des produits chimiques agricoles [40]. Alors que les auteurs s'attendaient à avoir des scores plus faibles chez les hommes résidents dans les grandes métropoles polluées de New York et Los Angeles, c'est dans des villes situées dans des zones rurales que les taux de spermatozoïdes se sont révélés les plus faibles, en particulier dans la ville de Columbia. Cette ville, située dans le Missouri, se trouve également être dans un État où plus de la moitié des terres sont vouées à l'agriculture. Si cette étude ne permet pas à elle seule de définir un lien de causalité, elle marque le début de recherches aujourd'hui très actives.

Il semblerait en effet que les lieux de résidence à proximité de zones agricoles soient une source importante de contamination environnementale. La migration de ces molécules fait que des concentrations mesurables de pesticides peuvent être détectées à plusieurs centaines de mètres des sites traités. Plusieurs études épidémiologiques suggèrent que les faibles expositions aux pesticides issus de l'agriculture peuvent augmenter le risque de malformations. Si quelques-unes sont ici brièvement rapportées, soulignons que l'évaluation de l'exposition elle-même reste le point sensible et critiquable de toutes ces études. Elle est le plus souvent fondée sur des indicateurs généraux régionaux d'utilisation des pesticides ou la proximité d'activité agricole [41] ou sur des autorapports d'utilisation de pesticides souvent sujets à des erreurs d'appréciation des mères sur leurs expositions aux pesticides.

En Espagne, une étude écologique a montré un lien significatif entre les quantités de pesticides employées (toutes matières actives confondues) et la survenue de cryptorchidies évaluée par le taux d'interventions chirurgicales de cette affection [42]. Une autre rapporte en Sicile, une augmentation significative de la prévalence d'hypospadias (ouverture de l'urètre le long du corps du pénis) dans les zones agricoles les plus impactées par les pesticides [43]. Une méta-analyse récente, qui rapporte une augmentation marginale du risque d'hypospadias avec l'exposition professionnelle des mères (OR : 1,36, IC : 0,4–1,77) ou des pères (OR = 1,19, IC : 1,00–1,41), souligne la probable sous-évaluation de l'exposition indirecte et résidentielle aux pesticides, qui vient atténuer la puissance de la plupart des études [44]. Outre l'appareil reproducteur masculin, d'autres analyses regroupant les données de deux études cas-témoins ont mis en évidence une augmentation du risque du défaut de fermeture du tube neural chez les

femmes résidant jusqu'à 1000 mètres de zones agricoles en milieu rural entre 1987 et 1991 [45].

Une vaste enquête réalisée sur des familles agricoles de l'Ontario (Canada) évoque un effet possible de deux pesticides, la cyanazine (de la famille des triazines) et le dicamba (Acide 3,6-dichloro-2-méthoxybenzoïque), sur l'apparition d'anomalies congénitales [46]. C'est l'exposition au cours de la période précédant la conception qui serait à l'origine des anomalies observées uniquement chez les garçons. Point important à souligner, seuls 53 % des maris et 5,9 % des femmes des couples sélectionnés dans l'étude étaient des exploitants agricoles.

Dans le cadre d'une étude épidémiologique effectuée dans les états grands producteurs de blé des États-Unis, les herbicides phénoxy (phytohormones herbicides) utilisés par pulvérisation à plus de 85 % dans ce type de culture, ici le 2,4-D et le l'acide 4-chloro-2-méthylphénoxy acétique (MCPA), seraient responsables d'un risque accru de malformations congénitales (circulatoires, respiratoires et musculo-squelettiques) chez les enfants de ces états par rapport à des populations d'enfants nés dans des états ayant une faible surface agricole cultivée en blé [41]. C'est le risque de mort congénitale qui s'est révélé le plus élevé parmi les garçons habitant les états producteurs de blé (OR : 2,66 ; IC95 %, 1,52–4,65). Les auteurs ont également pu observer une augmentation du risque de malformations circulatoires et respiratoires (OR : 1,75 ; IC95 %, 1,09–2,80) lorsque les enfants ont été conçus entre les mois d'avril et juin, période d'application des pesticides. Il est rappelé dans cette étude que le groupe « témoin » a été constitué à partir d'enfants vivant dans des zones ayant une faible surface agricole cultivée en blé (< 8,6 % d'acres), mais néanmoins agricoles, donc pas nécessairement exempte de traitement par d'autres classes de pesticides. Pour mémoire, les herbicides chlorophénoxy ici incriminés, le 2,4-D, le 2,4,5-T et le MCPA, ont été classés par le CIRC dans le Groupe IIB (produits pouvant être cancérogènes pour les humains).

Pollution locale : héritage d'anciennes activités industrielles (Taiwan, 2004)

Les anciens sites industriels peuvent également être responsables d'une contamination de la population locale. C'est le cas d'une usine de production de pentachlorophénols (PCP) dans le sud ouest de Taiwan. La biopersistance des PCDD/F et PCB a de nouveau été démontrée chez 28 femmes enceintes résidant en 2004 à proximité du site fermé depuis 1982 [47]. Les auteurs ont pu observer une augmentation significative des taux de PCDD (7,48 versus 5,13 pg-TEQ/g lipides) et PCB (6,70 versus 3,74 pg-TEQ/g lipides) chez les femmes vivant depuis plus de trois ans à proximité de l'ancien site industriel, par rapport à celles nouvellement arrivées. Outre le fait que le temps de résidence soit positivement corrélé à l'augmentation des taux sanguins de ces substances, les auteurs ont

également trouvé une corrélation positive avec la consommation de poisson et les habitudes tabagiques des femmes enceintes. Il se trouve, concernant la consommation de poisson, que ces populations sont souvent impliquées dans l'aquaculture ou la pêche, où l'eau de mer ou des lacs constituent un véritable réservoir d'eau contaminant poissons et crustacés, consommés par les populations locales. Les mécanismes précis de pollution de l'environnement doivent être affinés. La consommation de poissons qui seraient eux-mêmes contaminés par l'eau polluée est une des pistes.

Les incinérateurs et les dioxines

Les dioxines étant des molécules très stables d'un point de vue physico-chimique, elles subsistent dans les rejets gazeux des incinérateurs et font aujourd'hui l'objet d'une réglementation stricte. Néanmoins, l'impact des fumées sur l'état de santé des populations vivant aux alentours des incinérateurs a donné matière à de nombreuses études et publications, et le sujet reste très sensible.

Par le passé, des épisodes de pollution atmosphérique à la dioxine ont été décrits. En France, il est arrivé à plusieurs reprises, que des taux importants de dioxine aient pu justifier la fermeture de certains incinérateurs [48].

La présence de PCDD/PCDF (68 % des émissions), mais aussi de PCB, notamment en cas d'incinération de déchets industriels spéciaux, font l'objet d'interrogations.

Un certain nombre d'études épidémiologiques ont concerné des effets sur la reproduction.

Certaines concernent la gémellité, qui serait augmentée dans les populations vivant autour des incinérateurs, d'autres une augmentation du ratio des sexes en faveur des filles, alors que naturellement il naît plus de garçons que de filles [49]. Dans tous les cas, ces observations font l'objet de critiques méthodologiques ou de discussions sur des biais possibles. Leurs résultats sont à traiter avec prudence.

D'autres publications rapportent également une augmentation d'anomalies congénitales ; les fentes faciales sont parmi les anomalies les plus fréquemment évoquées. Une cohorte française du Sud-est, comparant 194 communes de moins de 50 000 habitants exposées à 70 incinérateurs entre 1988 et 1997 avec 2678 communes non exposées, signale une augmentation significative de ces fentes (RR : 1,30 ; IC : 1,06–1,59) [50]. Dans le contexte un peu différent d'une installation de combustion chimique en Hollande, le passage du taux de fentes faciales de 2,4 à 7,1 pour 1000 naissances a conduit les auteurs de l'étude à évoquer la forte possibilité d'une relation de cause à effet [51].

En Angleterre, une augmentation significative du taux de malformations létales (spina bifida : OR : 1,17, IC : 1,07–1,28) ; malformations cardiaques (OR : 1,12, IC : 1,03–1,22) a été observée autour des incinérateurs, alors qu'une autre étude japonaise du même type ne révèle aucune association

positive entre les cas de mort fœtale ou de néo-mortalité et la proximité des incinérateurs [52,53]. Une étude plus récente du Nord de l'Italie n'a pas mis en évidence d'excès de risque d'avortements spontanés ou d'anomalies congénitales chez des femmes vivant entre 2003 et 2006 à proximité d'un incinérateur [54].

Discussion

Ces quelques études, citées uniquement à titre d'exemple, et ne traduisant pas l'exhaustivité des données publiées, illustrent assez bien la diversité des situations possibles. Accidents industriels (Bhopal, Seveso), actes de guerre (agent orange au Vietnam), contamination de la chaîne alimentaire par l'agriculture directe (mercure en Iraq, pesticides) ou indirecte par pollution des eaux (pollution des lacs en Ontario), pollution de l'air (incinérateurs), sites pollués par d'anciens sites industriels sont quelques-uns des cas relatés. Les effets observés sont variables : malformations, décès in utero, hypotrophies, modification du sex-ratio, diminution de la fertilité, atteinte du développement des spermatozoïdes. Dans bien des cas, il est difficile de démontrer avec certitude ces effets. Ces diverses anomalies du développement sont spontanément fréquentes dans les populations : par exemple, 2 à 4 % de malformations congénitales dans les populations occidentales, 15 à 25 % d'avortements précoces parmi les grossesses diagnostiquées. Démontrer une augmentation de l'incidence nécessite un taux d'incidence due à la pollution très élevé. Cela nécessite également de pouvoir disposer d'instruments de mesure déjà existants concernant ces effets ; par exemple, des registres de malformations dans la région, un enregistrement systématique des décès in utero. Ces systèmes de mesure sont absents de nombreuses régions dans le monde. L'exemple de Bhopal est assez illustratif.

Dans bien des cas également les mesures d'exposition sont difficiles à obtenir. Les évaluations des expositions sont empiriques, souvent rétrospectives. L'exemple de Seveso montre pourtant toute la richesse de ces données. Par ailleurs, souvent les expositions sont multiples (pesticides dans l'agriculture) ; l'accent est alors mis sur quelques substances, comme par exemple le 2, 3, 7, 8-TDD à Seveso, ou le PCDF dans les accidents de Yushan et de Yu-men, avec le risque d'écarter d'autres substances également dangereuses.

Dans le domaine environnemental, les expositions se concentrent, en dehors des épisodes accidentels, principalement autour des faibles doses, et il est souvent difficile d'établir un lien fort entre l'exposition de la population touchée et des effets sur la reproduction.

La recherche dispose néanmoins d'outils variés dont certains sont inattendus. C'est le cas, par exemple, de l'aspiration folliculaire introduite dans la technique de fécondation in vitro (FIV) et qui constitue une opportunité de doser l'exposition de contaminants, qui se trouvent directement dans le

microenvironnement des gamètes femelles. La présence de polluants environnementaux, de pesticides comme le DDT, d'hexachlorobenzène ou encore de PCB a été recherchée dans les fluides folliculaires de femmes inscrites dans des programmes de FIV. Aujourd'hui, aucune corrélation significative n'a pu être démontrée avec le taux de réussite des FIV. Cependant, certains congénères comme le CB 47, où des taux de 0,1 à 254 ng/g lipides ont pu être dosés dans les liquides folliculaires, sont déjà fortement suspectés d'interférer avec le taux de grossesses ou la qualité des embryons congelés. Les PCBs 101 et 158 pourraient négativement agir sur la fertilisation des oocytes et le DDT (0,9 à 486 ng/g lipides) sur le nombre d'oocytes diploïdes [55].

Conclusion

La plupart des effets de la pollution environnementale sur la reproduction chez l'humain ont été consécutifs à des accidents d'origine industrielle. Ces études, trop souvent incomplètes et non conclusives, ont le mérite de montrer l'importance de l'impact de l'environnement sur les diverses étapes du développement de l'être humain, et ce dès sa conception. Dans un contexte, qu'on souhaite pour le futur moins dramatique, seule la mise en œuvre d'enquêtes épidémiologiques nombreuses et importantes, émanant d'organismes de recherche indépendants, permettront peut-être de surmonter les difficultés que constitue ce challenge. Difficile parce que les expositions sont multiples et complexes, parce que les effets de faibles doses sont souvent longs à apparaître, parce que la reproduction se doit d'explorer des fonctions complexes qui s'étendent du début de la vie embryonnaire jusqu'à la ménopause pour la femme, parfois aussi sur plusieurs générations et enfin aussi parce que ces études sont onéreuses.

Références

- [1] Lafon L, Lafon D. Deuxième plan national santé-environnement : 2009–2013. *Arch Mal Prof Env* 2009;70:655–65.
- [2] Lafon D. Produits toxiques pour la reproduction en milieu professionnel : définition, évaluation des dangers, classification. *Gynecol Obstet Fertil* 2006;34:950–4.
- [3] Dwernychuk LW. Dioxin hot spot in Vietnam. *Chemosphere* 2005;60(7):998–9.
- [4] Ngo AD, Taylor R, Roberts CL, et al. Association between agent orange and birth defects: systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2006;35(5):1220–30.
- [5] Le TN, Johansson A. Impact of chemical warfare with agent orange on women's reproductive lives in Vietnam: a pilot study. *Reprod Health Matters* 2001;9(18):156–64.
- [6] Field B, Kerr C. Reproductive behavior and consistent patterns of abnormalities in offspring of Vietnam veterans. *J Med Genet* 1998;25:819–26.
- [7] Erickson J, Mulinare J, McClain P, et al. Vietnam veterans' risks for fathering babies with birth defects. *JAMA* 1984;252:903–12.

- [8] De stefano F, Annett JL, Kresnow M, et al. Semen characteristics of Vietnam veterans. *Reprod Toxicol* 1989;3:165–73.
- [9] Yonemoto J. The Effects of Dioxin on Reproduction and Development. *Ind Health* 2000;38:259–68.
- [10] World health organization. International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol. 69. Polychlorinated dibenzo-para-dioxins and polychlorinated dibenzofurans. Lyon: IARC; 1997. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol69/volume69.pdf>
- [11] Mocarelli P, Brambilla P, Gerthoux PM, et al. Change in sex ratio with exposure to dioxin. *Lancet* 1996;348:409–10.
- [12] Mocarelli P, Gerthoux PM, Ferrari E, et al. Paternal concentration of dioxin and sex ratio of offspring. *Lancet* 2000;355:1858–63.
- [13] Inserm, 2000. Dioxines dans l'environnement. Quels risques pour la santé ? Les éditions Inserm. <http://ist.inserm.fr/basis-presse/DP/DP2000/24octobre2000.pdf>.
- [14] Eskenazi B, Mocarelli P, Warner M, et al. Serum dioxin concentrations and endometriosis: a cohort study in Seveso, Italy. *Environ Health Perspect* 2002;110(7):629–34.
- [15] Eskenazi B, Warner M, Marks A, et al. Dioxin exposure and time to pregnancy in Seveso. *Epidemiology* 2007;18(5):S165–6.
- [16] Mastroiacovo P, Spagnolo A, Marni E, et al. Birth defects in the seveso area after TCDD contamination. *JAMA* 1988;259(11):1668–72.
- [17] Tsukimori K, Tokunaga S, Shibata S, et al. Long-term effects of polychlorinated biphenyls and dioxins on pregnancy outcomes in women affected by the Yusho incident. *Environ Health Perspect* 2008;116:626–30.
- [18] Yoshimuraa T, Kanekoa S, Hayabuch H. Sex ratio in offspring of those affected by dioxin and dioxin-like compounds: the Yusho, Seveso, and Yucheng incidents. *Occup Environ Med* 2001;58:540–1.
- [19] del Rio Gomez, Marshall, Tsai BSc. et al. Number of boys born to men exposed to polychlorinated biphenyls. *Lancet* 2002;360:143–4.
- [20] Guo YL, Lambert GH, Hsu CC, et al. Yucheng: health effects of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *Int Arch Occup Environ Health* 2004;77(3):153–8.
- [21] ATSDR (1999) - Toxicological profiles for mercury. Agency for toxic substances and disease. registry, Atlanta, GA: U.S department of Health and Human Services, Public health services. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxproz.html>.
- [22] PNUE. Programme des nations unies pour le développement. Substances chimiques. Évaluation mondiale du mercure. Genève, Suisse, décembre 2002, version française publiée en 2005, 306 p.
- [23] Snyder R, Seelinger D. Methylmercury poisoning: Clinical follow-up and sensory nerve conduction studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976;39:701–4.
- [24] Rodier PM. Environmental causes of central nervous system maldevelopment. *Pediatrics* 2004;113(4):1076–93.
- [25] Oken E, Radesky JS, Wrigh RO, et al. Maternal fish intake during pregnancy, blood mercury levels, and child cognition at age 3 years in a US cohort. *Am J Epidemiol* 2008;167(10):1171–81.
- [26] Xue F, Holzman C, Rahbar MH, et al. Maternal fish consumption, mercury levels, and risk of preterm delivery. *Environ Health Perspect* 2007;115(1):42–7.
- [27] Varma DR, Guest I. The Bhopal accident and methyl isocyanate toxicity. *J Toxicol Environ Health* 1993;40:513–29.
- [28] Mendola P, Buck GM, John E. Vena, Maria Zielezny, and Lowell E. Sever. Consumption of PCB-contaminated sport fish and risk of spontaneous fetal death. *Environ Health Perspect* 1995;103(5):498–502.

- [29] Buck GM, Vena JE, Schisterman EF, et al. Parental consumption of contaminated sport fish from Lake Ontario and predicted fecundability. *Epidemiology* 2000;11:388-93.
- [30] Mendola P, Buck GM, Sever LE, et al. Consumption of PCB contaminated freshwater fish and shortened menstrual cycle length. *Am J Epidemiol* 1997;146:955-60.
- [31] Buck GM, Sever LE, Mendola P, et al. Consumption of contaminated sport fish from Lake Ontario and time-to-pregnancy. *Am J Epidemiol* 1997;146(11):949-54.
- [32] Buck GM, Mendola P, Vena JE, et al. Paternal Lake Ontario fish consumption and risk of conception delay, New York State Angler cohort. *Environ Res* 1999;80(2):S13-8.
- [33] Axmon A, Rylander L, Strömberg U, et al. Time to pregnancy and infertility among women with a high intake of fish contaminated with persistent organochlorine compounds. *Scand J Work Environ Health* 2000;26(3). 199.206.
- [34] Axmon A, Rylander L, Stromberg U, et al. Polychlorinated biphenyls in serum and time to pregnancy. *Environ Res* 2004;96:186-95.
- [35] Axmon A, Thulstrup AM, Rignell-Hydbom A, et al. 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;21:657-65.
- [36] Rignell-Hydbom A, Rylander L, Giwercman A, et al. Exposure to CB-153 and p,p'-DDE and male reproductive function. *Hum Reprod* 2004;9:2066-75.
- [37] Rignell-hydbom A, Rylander L, Elzanaty S, et al. Exposure to persistent organochlorine pollutants and seminal levels of markers of epididymal and accessory sex gland functions in Swedish men. *Hum Reprod* 2005;7:1910-4.
- [38] Rylander L, Strömberg U, Hagmar L. Decreased birthweight among infants born to women with a high dietary intake of fish contaminated with persistent organochlorine compounds. *Scand J Work Environ Health* 1995;21(5):368-75.
- [39] Rylander L, Strömberg U, Dyremark E, et al. Polychlorinated biphenyls in blood plasma among Swedish female fish consumers in relation to low birth weight. *Am J Epidemiol* 1998;147(5):493-502.
- [40] Swan SH, Brazil C, Drobnis EZ, et al. Geographic differences in semen quality of fertile U.S. males. *Environ Health Perspect* 2003;111(4):414-20.
- [41] Schreinemachers DM. Birth malformations and other adverse perinatal outcomes in four U.S. wheat-producing states. *Environ Health Perspect* 2003;111(9):1259-64.
- [42] García-Rodríguez J, García-Martín M, Noguera-Ocaña M, et al. Exposure to pesticides and cryptorchidism: geographical evidence of a possible association. *Environ Health Perspect* 1996;104(10):1090-5.
- [43] Carbone P, Giordano F, Nori F, et al. Cryptorchidism and hypospadias in the Sicilian district of Ragusa and the use of pesticides. *Reprod Toxicol* 2006;22:8-12.
- [44] Rocheleau CM, Romitti PA, Dennis LK. Pesticides and hypospadias: A meta-analysis. *J Pediatr Urol* 2009;5:17-24.
- [45] Rull RP, Ritz B, Shaw GM. Neural tube defects and maternal residential proximity to agricultural pesticide applications. *Am J Epidemiol* 2006;163:743-53.
- [46] Weselak M, Arbuckle TE, Wigle DT, et al. Pre- and post-conception pesticide exposure and the risk of birth defects in an Ontario farm population. *Reprod Toxicol* 2008;25(4):472-80.
- [47] Chen JW, Wang SL, Yu HY, et al. Body burden of dioxins and dioxin-like polychlorinated biphenyls in pregnant women residing in a contaminated area. *Chemosphere* 2006;65:1667-77.
- [48] IAURIF. Institut d'aménagement et d'urbanisme de la région d'Île-de-France : l'incinération des déchets en Île-de-France : considérations environnementales et sanitaires, 2005.
- [49] SFSP, Société française de santé publique. L'incinération des déchets et la santé publique : bilan des connaissances récentes et évaluation du risque. 1999. Collect. Santé et Société, n° 7.
- [50] Cordier S, Chevrier C, Robert-Gnansia E, et al. Risk of congenital anomalies in the vicinity of municipal solid waste incinerators. *Occup Environ Med* 2004;61:8-15.
- [51] Ten Tusscher GW, Stam GA, Koppe JG. Open chemical combustions resulting in a local increased incidence of orofacial clefts. *Chemosphere* 2000;40(9-11):1263-70.
- [52] Dummer TJB, Dickinson HO, Parker L. Adverse pregnancy outcomes around incinerators and crematoriums in Cumbria, north west England, 1956-93. *J Epidemiol Community Health* 2003;57:456-61.
- [53] Tango T, Fujita T, Tanihata M, et al. Risk of adverse reproductive outcomes associated with proximity to municipal solid waste incinerators with high dioxin emission levels in Japan. *J Epidemiol* 2004;14(3):83-93.
- [54] Vinceti M, Malagoli C, Teggi S, et al. Adverse pregnancy outcomes in a population exposed to the emissions of a municipal waste incinerator. *Sci Total Environ* 2008;407:116-21.
- [55] Jirsova S, Masata J, Jech L, Zvarova J. Effect of polychlorinated biphenyls (PCBs) and 1,1,1-trichloro-2,2-bis (4-chlorophenyl)-ethane (DDT) in follicular fluid on the results of in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) programs. Article in press. *Fertility and Sterility*. Vol. -, No. -, - 2009 doi:10.1016/j.fertnstert.2008.12.063 Copyright © 2009 American Society for Reproductive Medicine, Published by Elsevier Inc.