

LA FERTILITÉ MASCULINE MENACÉE PAR LA PRÉSENCE DE PERTURBATEURS ENDOCRINIENS DANS L'ENVIRONNEMENT?

L. DEWALQUE (1), C. CHARLIER (2, 3)

RESUME : Les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques interférant avec le système hormonal. Ces polluants, présents dans l'environnement, peuvent entraîner l'apparition de maladies chez l'Homme. Dans cet article, nous nous intéressons à ces produits chimiques à effets perturbateurs endocriniens susceptibles d'entraîner une diminution de la qualité du sperme et un syndrome de dysgénésie testiculaire, deux pathologies impliquées dans le déclin de la fertilité masculine. La question de l'influence environnementale sur cette pathologie complexe qu'est l'hypofertilité masculine prend ici tout son sens.

MOTS-CLÉS : *Perturbateurs endocriniens - Qualité du sperme - Fertilité - Syndrome de dysgénésie testiculaire*

La pollution de l'environnement par des substances chimiques s'est accentuée au cours des dernières décennies. Conçues pour répondre aux besoins croissants, notamment de l'agriculture, de l'industrie, de la recherche scientifique et de la médecine, ces molécules chimiques, qui ont permis d'améliorer le développement économique de nos sociétés, ont été produites à grande échelle, ce qui a conduit nécessairement à leur libération dans l'environnement.

Ainsi, cette évolution a, logiquement, amené au développement de la toxicologie environnementale, dont l'objectif est d'étudier l'impact des polluants chimiques sur l'environnement et, secondairement, sur la santé de l'être humain. Parmi ces polluants chimiques, certains peuvent être classés dans la catégorie des perturbateurs endocriniens (PEs).

L'International Programme on Chemical Safety de l'Organisation Mondiale de la Santé (1), a proposé une définition des PEs :

- un PE est une substance exogène ou un mélange de substances altérant les fonctions du système endocrinien et, en conséquence, entraînant des effets nocifs dans un organisme intact,

MASCULINE FERTILITY THREATENED BY THE PRESENCE OF ENDOCRINE DISRUPTORS IN ENVIRONMENT ?

SUMMARY : Endocrine disruptors are chemical substances interfering with the hormonal system. These pollutants, present in environment, can lead to diseases in human being. In this article, we take an interest to some endocrine disrupting substances linked to decrease in sperm quality and testicular dysgenesis syndrome, two pathologies involve in masculine fertility decline. The role of environment in complex diseases as male hypofertility is questioned.

KEYWORDS : *Endocrine disruptors - Sperm quality - Fertility - Testicular dysgenesis syndrome*

dans sa progéniture ou dans des (sous-) populations;

- un PE potentiel est une substance exogène ou un mélange de substances qui possèdent des propriétés dont on pourrait s'attendre à ce qu'elles amènent à une perturbation endocrinienne dans un organisme intact, dans sa progéniture ou dans des (sous-)populations.

De nombreux essais permettent de déterminer si une substance est perturbatrice endocrinienne. Brièvement, il existe (2) :

- des techniques *in vitro* permettant d'objectiver le mécanisme d'action du produit (test de liaison au récepteur, test de transduction du signal, test d'inhibition d'enzymes, test de prolifération cellulaire, test de synthèse hormonale,...);

- des techniques *in vivo* utilisées pour mettre en évidence l'effet d'une substance sur un organisme (essai d'utéroprotection, essai sur la reproduction et l'exposition durant le développement, essai sur plusieurs générations,...);

- des techniques *in silico*. Il s'agit de modélisations mathématiques permettant de prédire le profil toxicologique d'une substance;

- des technologies de génomique, protéomique et métabolomique ainsi que l'imagerie cellulaire.

Les PEs sont un groupe hautement hétérogène de produits avec un poids moléculaire inférieur à 1.000 Da, dans lequel on retrouve des substances synthétiques, des substances et hormones naturelles, des médicaments, des métaux lourds

(1) Chercheur, Service de Toxicologie Clinique, Médico-légale, Environnementale et en Entreprise, CHU de Liège.

(2) Professeur, Chef de Service, Service de Toxicologie Clinique, Médico-légale, Environnementale et en Entreprise, CHU de Liège.

(3) Centre Interfacultaire de Recherche du Médicament, Département de Pharmacie, Université de Liège.

et leurs produits de dégradation (les molécules d'une masse atomique supérieure à 1.000 Da ne traversent pas les barrières membranaires).

La présence de ces substances dans l'environnement et l'exposition de la population à celles-ci sont liées à leur persistance, à leur volume de production et aux réglementations en vigueur. Un exemple est celui du dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), interdit en Europe et toujours utilisé dans certains pays d'Afrique pour lutter contre le paludisme (3). Les personnes en contact étroit avec ces produits (agriculteurs ou ouvriers d'industrie) sont plus à risque d'être exposés.

La contamination de l'environnement peut être la conséquence soit d'une libération du produit au départ du site d'utilisation [libération de tributylétain, un «anti-salissant» contenu dans la peinture des coques des bateaux (4), contamination de la nourriture par du bisphénol A (BPA) (5)], soit d'un rejet depuis le lieu de production [incinérateurs de déchets ménagers avec production de dioxines dans l'atmosphère (6)] ou soit encore d'un relargage accidentel [contamination du lac Apopka par des pesticides organochlorés (7), contamination de la population de Seveso Italie en 1976 par la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (6)].

Lorsqu'ils sont présents dans l'environnement, les PEs peuvent pénétrer dans l'organisme de différentes façons : par voie digestive (consommation d'eau ou d'aliments contaminés (8)), par voie pulmonaire (respiration d'air pollué (8)) ou par voie dermique (application de cosmétiques (9)). Une autre voie de contamination est l'exposition du fœtus et du nouveau-né aux PEs par la mère via le cordon ombilical et l'allaitement (10, 11). Plus encore que le mode de transmission, c'est le moment d'exposition aux PEs qui est déterminant, notamment pendant le stade fœtal et néonatal, où la différenciation sexuelle et la programmation du système endocrinien ont lieu. Il s'agit d'une période de grande vulnérabilité à des stimuli hormonaux exogènes. Les conséquences de ces expositions pourraient n'apparaître qu'après plusieurs années.

Les mécanismes d'action des PEs sont variés et complexes. Les PEs peuvent interagir directement avec les récepteurs situés dans le noyau (récepteurs aux œstrogènes, aux androgènes,...) en tant qu'antagoniste, agoniste, agoniste inverse ou agoniste partiel. Ils peuvent aussi se combiner à des récepteurs orphelins (c'est-à-dire, des récepteurs dont le rôle n'est pas connu comme le récepteur aux hydrocarbures aromatiques – AhR), mais aussi à des récepteurs membra-

naires [récepteur œstrogénique membranaire, récepteurs aux neurotransmetteurs (sérotonine, histamine,...)]. Les PEs peuvent interférer avec la production, le stockage, le métabolisme, le transport et l'excrétion d'hormones naturelles et influencer, par ailleurs, la production des seconds messagers (AMPc). Des mécanismes épigénétiques (méthylation de l'ADN) ont également été décrits avec, pour conséquence, des modifications de l'expression de certains gènes (10, 11).

Parmi les effets toxiques observés chez l'Homme exposé aux PEs, la reprotoxicité est souvent évoquée, dans la mesure où des interactions avec les hormones sexuelles sont fréquentes. Si cette reprotoxicité semble corroborée par la disponibilité de preuves chez l'animal, l'extrapolation à l'Homme n'est pas encore acceptée par tous (11).

Parmi ces pathologies de la reproduction, on note, chez la femme, le retard de croissance intra-utérin (12), la puberté précoce (13), le syndrome des ovaires polykystiques (13), les troubles du cycle ovarien (14), l'endométriose (15), les affections mammaires bénignes ou malignes (9, 16), les adénocarcinomes vaginaux (17), les léiomyomes utérins (16) et les troubles de la lactation (16).

Chez l'homme, on peut citer le retard de croissance intra-utérin (18), la puberté précoce ou tardive (13), l'hypertrophie de la prostate (19) et le syndrome de dysgénésie testiculaire, comprenant cryptorchidie (absence d'un ou deux testicules dans le scrotum), hypospadias (ouverture de l'urètre sur la face inférieure du pénis), diminution de la qualité du sperme et cancer du testicule (20).

Le syndrome de dysgénésie testiculaire et une diminution de la qualité du sperme entraînent des troubles de la fertilité chez l'homme.

SYNDROME DE DYSGÉNÉSIE TESTICULAIRE

Des observations épidémiologiques, ont permis d'émettre l'hypothèse d'un facteur commun – d'origine génétique ou environnementale – à la diminution de la qualité du sperme, à la présence d'anomalies du tractus urogénital mâle (cryptorchidie et hypospadias) et au cancer des cellules germinales du testicule (21). Le mécanisme physiopathologique du syndrome de dysgénésie testiculaire se manifesterait, au stade prénatal, par une altération fonctionnelle des cellules de Leydig et de Sertoli, avec une insuffisance androgénique secondaire et une anomalie du développement des cellules germinales. Diffé-

rentes études *in vivo* ont apporté la preuve que ce syndrome pouvait être induit par l'exposition au stade fœtal à des PE possédant des propriétés œstrogéniques ou anti-androgéniques (pesticides, phtalates, bisphénol A ou BPA,...) (22).

DIMINUTION DE LA QUALITÉ DU SPERME ET TROUBLES DE LA FERTILITÉ

L'infertilité est définie comme l'incapacité à développer une grossesse après un an de rapports sexuels non protégés. Elle concerne environ 15% des couples. Les hommes sont la cause unique de cette infertilité dans 20% des cas et considérés comme un facteur contributif dans 30-40% des cas (23). Une réduction de la fertilité apparaîtra si la qualité du sperme est diminuée, ce qui se mesurera par un abaissement du nombre ou de la mobilité des spermatozoïdes, mais aussi par l'existence de formes anormales de ces gamètes (1).

Les nombreuses études réalisées à ce jour ont tenté d'étudier l'évolution dans le temps de la qualité du sperme (24) sans qu'il ne soit possible de démontrer que celle-ci ait diminué significativement dans l'ensemble du monde alors que des diminutions existent en fonction des zones géographiques (25).

De nombreux facteurs peuvent, bien entendu, avoir une influence sur le nombre de spermatozoïdes : tout d'abord, des caractéristiques individuelles (ethnicité, âge, maladies, médication, style de vie, tabagisme, activité sexuelle, stress, activité socioprofessionnelle, chaleur,...), mais aussi les conditions de réalisation de l'étude (saison, méthode de prélèvement ou technique analytique) (1, 26). Cependant, ces facteurs confondants ne suffisent pas, à eux seuls, à expliquer les différences observées entre zones géographiques et il faut donc bien admettre la réalité d'une composante environnementale (27).

Cette influence environnementale peut s'exercer par une toxicité directe des PE sur la spermatogenèse à l'âge adulte ou par une toxicité *in utero* ou en phase prépubère entraînant une hypofertilité à l'âge de procréer.

Des preuves d'effets reprotoxiques chez l'homme existent pour plusieurs substances chimiques aux propriétés perturbatrices endocriniennes.

Dans le vaste groupe des PE, certains sont désignés comme polluants organiques persistants (POPs). Il s'agit de composés présents en grande quantité dans l'environnement en raison de leur forte rémanence. Fortement liposolubles,

ces produits vont se concentrer dans la chaîne alimentaire, et une fois résorbés chez l'Homme, dans les tissus adipeux. Parmi les POPs, on trouve les pesticides organochlorés (POCs), les polychlorodibenzo-p-dioxines (PCDDs), les polychlorodibenzo-furanes (PCDFs), les polychlorobiphényles (PCBs), les polybromodiphényl-éthers (PBDEs) et les acides perfluoroalkyles (PFAAs).

PESTICIDES ORGANOCHLORÉS

L'emploi des POCs a été banni en Europe mais ils restent encore utilisés en Afrique pour lutter contre la malaria (3). Le p,p'-dichlorodiphényldichloroéthylène (p,p'-DDE), un métabolite du DDT, possède des propriétés anti-androgéniques (28). Malgré l'interdiction d'utilisation, la population continue d'y être exposée via la consommation d'aliments contaminés en provenance du marché mondial. Un lien entre les concentrations sériques en p,p'-DDE et la diminution de la qualité du sperme a été établi par différents auteurs (3, 29). Pour certains, c'est l'exposition *in utero* à ce produit qui serait en relation avec la diminution de la qualité du sperme à l'âge adulte (30).

POLYCHLOROBIPHÉNYLES, POLYCHLORODIBENZO-P-DIOXINES ET POLYCHLORODIBENZO-FURANES

Les PCBs, dont il existe 209 congénères, étaient largement utilisés comme isolants électriques dans les transformateurs avant d'être réglementés. Lors de la dégradation des PCBs, on ne peut éviter la production de PCDDs (75 congénères) et PCDFs (135 congénères). Ces résidus sont donc produits dans les incinérateurs de déchets ménagers, dans la métallurgie, au cours du processus de fabrication de composés chlorés, dans le blanchissement de la pâte à papier et par les émissions de gaz des voitures. Les PCBs, PCDDs et PCDFs agiraient via le récepteur AhR dont l'activation entraînerait différents effets, dont des altérations de l'équilibre hormonal (10, 11).

Dans plusieurs études, il existe une association inverse entre les niveaux en PCBs dans le sérum ou le liquide séminal et la qualité du sperme. Ces associations ont été retrouvées quelle que soit la gamme de concentrations en PCBs, suggérant qu'il n'y aurait pas d'effet seuil à cette toxicité (31, 32).

Il en va de même pour les produits de dégradation (PCDDs, PCDFs) pour lesquels il existe également une relation inverse entre le niveau d'exposition et la qualité du sperme (6, 33).

ACIDES PERFLUOROALKYLES

Les PFAAs sont des résidus de dégradation des composés polyfluorés utilisés comme surfactants dans de nombreux produits industriels ou domestiques. Présents dans les carpettes, les textiles, le papier,... les PFAAs les plus fréquemment observés sont l'acide perfluorooctanoïque (PFOA), l'acide perfluorooctane sulfonique (PFOS) et l'acide perfluorohexane sulfonique (PFHxS) (34). Sous l'influence des PFAAs, les taux sériques des hormones sexuelles seraient modifiés (35).

Une récente étude, réalisée chez 105 Danois issus de la population générale, a montré que les concentrations sériques des PFOS, PFOA et PFHxS pouvaient être relativement élevées. Cette étude a aussi montré que le nombre de spermatozoïdes était diminué proportionnellement aux taux sériques de PFOS et PFOA (36).

POLYBROMODIPHÉNYLÉTHERS

Les PBDEs (209 congénères), utilisés pour ignifuger les plastiques, les matériaux électroniques et les textiles, sont aussi des perturbateurs endocriniens (37).

Une association inverse entre les concentrations en PBDEs et la qualité du sperme a été établie par certains auteurs (38, 39).

PESTICIDES NON PERSISTANTS

Les pesticides non persistants comprennent différentes classes de molécules telles que les organophosphates, les carbamates, les pyréthroïdes, les triazines, les acétanilides,... Ces substances, développées pour remplacer les pesticides persistants (organochlorés) lorsque ceux-ci furent interdits, sont utilisées en grandes quantités. L'exposition humaine se fait par la consommation d'aliments contaminés ou par l'inhalation ou le contact dermique avec des pesticides présents dans l'environnement extérieur ou à l'intérieur des maisons (11).

Plusieurs études épidémiologiques, réalisées sur base de questionnaires ou par la mesure des polluants dans l'environnement, ont mis en évidence une diminution de la qualité du sperme chez des agriculteurs qui recouraient à l'utilisation de ces pesticides (40, 41).

Dans la population générale, d'autres études ont été effectuées pour apprécier, d'une part, la qualité du sperme, et d'autre part, la présence de biomarqueurs urinaires spécifiques de l'exposition à certains pesticides. Des associations positives entre la diminution de la qualité du sperme et la présence de ces biomarqueurs ont été obser-

vées pour l'alachlore, le diazinon, l'atrazine, le carbaryl et le chlorpyrifos (11, 42-44), qui présentent des propriétés perturbatrices endocriniennes (11). Pour le carbaryl, cependant, la lésion biochimique pourrait être différente et résulter d'un mécanisme de stress oxydatif avec production de «Reactive Oxygen Species» entraînant une lipopéroxydation membranaire et des dommages sur les spermatozoïdes (44). Enfin, une relation a été établie entre la baisse de la qualité du sperme résultant de dommages à l'ADN des spermatozoïdes et la présence de métabolites urinaires de pesticides pyréthroïdes (45).

PHTALATES

Les diesters de l'acide phtalique (phtalates) sont des produits utilisés dans la fabrication des plastiques. Largement répandus, on les retrouve dans des objets aussi divers que jouets, contenants de nourritures, emballages, poches de transfusion, cosmétiques et médicaments (46-48). Ces molécules sont rapidement métabolisées en monoesters phtaliques et excrétées dans l'urine sous forme libre ou conjuguée. La mesure urinaire des monoesters de phtalate permet d'évaluer l'exposition de la population aux composés parents, qui est importante. L'étude NHANES 1999-2000 a montré que, dans plus de 75% de la population générale, on trouvait dans l'urine du monoéthyl phtalate, du mono-2-éthylhexyl phtalate, du monobenzyl phtalate et du mono-n-butyl phtalate (49). Les phtalates possèdent des propriétés anti-androgéniques (11).

Une association négative a été décrite entre la qualité du sperme et les concentrations urinaires de certains phtalates (50, 51). Par ailleurs, dans l'étude de Duty et al., la présence du monoéthyl phtalate urinaire était associée à des dommages au niveau de l'ADN des spermatozoïdes (52). De la même façon, Hauser et al. ont montré que l'exposition simultanée à des phtalates et des PCBs présente des effets néfastes synergiques sur la qualité du sperme; ceux-ci s'expliquent par un effet direct des phtalates, mais aussi par l'action inhibitrice des PCBs sur l'UDP-glucuronyl transférase, ralentissant ainsi l'élimination urinaire des phtalates (53). Cet exemple montre la nécessité de prendre en considération les effets potentiellement additifs et synergiques des mélanges de produits PEs.

BISPHÉNOLE A

Le BPA est utilisé dans la production de polycarbonates et de résines époxy. On peut le retrouver dans les lunettes de soleil, les disques optiques compacts (CDs), les biberons, les bou-

teilles, les boîtes de conserve, ... Cette substance est produite à plusieurs millions de tonnes par an. Le BPA est un PE possédant des propriétés œstrogéniques (54).

Une étude récente a montré que les taux de BPA urinaire pourraient être associés avec la diminution de la qualité du sperme et des dommages à l'ADN des spermatozoïdes (55).

PARABÈNES

Les parabènes sont des conservateurs antimicrobiens largement utilisés dans les aliments, les cosmétiques et les produits pharmaceutiques. Ces molécules possèdent des propriétés œstrogéniques et anti-androgéniques. Les parabènes peuvent être retrouvés fréquemment dans l'urine, témoignant d'une exposition importante de la population. L'absorption à travers la peau est la principale voie d'entrée de ces produits dans l'organisme (cosmétiques) (56). Le n-butylparabène est associé avec des dommages à l'ADN au niveau des spermatozoïdes (57).

CONCLUSION

Certaines études, chez l'animal et chez l'Homme, constituent des éléments de preuve de l'influence des PEs sur la qualité du sperme, mais il n'y a pas unanimité sur ce sujet. Aussi, de nouvelles études épidémiologiques sont nécessaires pour mieux comprendre les risques encourus par l'Homme, en tenant compte des considérations suivantes :

- la recherche dans les milieux biologiques d'une substance chimique ne donne pas une vue globale sur l'exposition subie par la population puisque de nombreux polluants sont présents simultanément dans l'environnement. Or, diverses études ont montré qu'une exposition conjointe à plusieurs substances pouvait avoir des effets variables : additifs, synergiques, voire antagonistes (58, 59);

- la difficulté de distinguer si l'effet observé est la conséquence d'une exposition durant le développement fœtal ou à la maturité (dommage à l'ADN des spermatozoïdes, ...). L'impact des PEs est dépendant de l'âge auquel le patient est exposé, c'est ce qu'on appelle la fenêtre de vulnérabilité. Une exposition durant la période fœtale ou postnatale, que ce soit par voie placentaire, par le lait maternel ou par une autre voie, peut avoir des conséquences sur la qualité du sperme, visibles seulement à partir de l'adolescence (toxicité à long terme);

- la variabilité de rémanence des PEs est importante. Dans le cas des POPs, on peut plus

facilement estimer l'exposition quantitative des individus au stade fœtal ou au début de la vie car ces substances présentent de longues demi-vies dans l'organisme. A l'inverse, la définition du risque attaché aux substances rapidement éliminées de l'organisme représente un défi méthodologique;

- l'absence de relation linéaire entre la dose et la réponse (effets nocifs parfois à très faible dose) rend très difficile l'établissement de doses limites sans effets néfastes observés (No Observed Adverse Effect Limit, NOAELs) qui serviront à définir des doses journalières acceptables (DJA) (60).

Le risque pour l'Homme de développer des maladies est lié à divers paramètres dont l'influence est aujourd'hui bien établie, comme les facteurs génétiques ou le style de vie; cependant, l'incidence de maladies complexes ne peut s'expliquer si l'on ne prend pas en considération les nombreux facteurs environnementaux qui, à des moments divers de notre vie, peuvent moduler les réponses de notre organisme.

BIBLIOGRAPHIE

1. World Health Organisation.— International Programme on Chemical Safety (WHO - IPCS). Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors. — <http://www.who.int/pcs> – Consultation du 3 avril 2012.
2. Quignot N, Barouki R, Lemazurier E.— Perturbation endocrinienne et évaluation du risque pour la reproduction humaine : entre défis scientifiques d'aujourd'hui et enjeux de demain. *ERS*, 2011, **10**, 454-468.
3. Aneck-Hahn NH, Schulenburg GW, Bornman MS, et al.— 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.
4. Bryan GW, Gibbs PE, Hummerstone LG, et al.— The decline of the gastropod *Nucella lapillus* around southwest England : evidence for the effect of tributyltin from anti-fouling paints. *J Marine Biol Assoc*, 1986, **66**, 611-640.
5. Kubwabo C, Kosarac I, Stewart B, et al.— Migration of bisphenol A from plastic baby bottles, baby bottle liners and reusable polycarbonate drinking bottles. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*, 2009, **26**, 928-937.
6. Mocarelli P, Gerthoux PM, Patterson Jr DG, et al.— Dioxin exposure, from infancy through puberty, produces endocrine disruption and affects human semen quality. *Environ Health Perspect*, 2008, **116**, 70-77.
7. Guillette LJ Jr, Gross TS, Masson GR, et al.— Developmental abnormalities of the gonad and abnormal sex hormone concentrations in juvenile alligators from contaminated and control lakes in Florida. *Environ Health Perspect*, 1994, **102**, 680-688.
8. Scheen AJ, Giet D.— Rôle de l'environnement dans les maladies complexes : pollution atmosphérique et contamination alimentaire. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 226-233.

9. Darbre PD.— Environmental oestrogens, cosmetics and breast cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2006, **20**, 121-143.
10. Manning T.— Endocrine-disrupting chemicals : a review of the state of the science. *Australas J Ecotoxicol*, 2005, **11**, 1-52.
11. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC et al.— Endocrine-disrupting chemicals : an endocrine society scientific statement. *Endocr Rev*, 2009, **30**, 293-342.
12. van den Hazel P, Zuurbier M, Babisch W, et al.— Today's epidemics in children : possible relations to environmental pollution and suggested preventive measures. *Acta Paediatr Suppl*, 2006, **453**, 18-25.
13. Buck LGM, Gray Jr LE, Marcus M, et al.— Environmental factors and puberty timing : expert panel research needs. *Pediatrics*, 2008, **121**, 192-207.
14. Ibáñez L, Potau N, Ferrer A, et al.— Reduced ovulation rate in adolescent girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, **87**, 3391-3393.
15. Rier SE, Foster WG.— Environmental dioxins and endometriosis. *Toxicol Sci*, 2002, **70**, 161-170.
16. McLachlan JA, Simpson E, Martin M.— Endocrine disrupters and female reproductive health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2006, **20**, 63-75.
17. Li S, Hursting SD, Davis BJ, et al.— Environmental exposure, DNA methylation and gene regulation : lessons from diethylstilbestrol-induced cancers. *Ann NY Acad Sci*, 2003, **983**, 161-169.
18. Toppari J, Kaleva M, Virtanen HE.— Trends in the incidence of cryptorchidism and hypospadias, and methodological limitations of registry-based data. *Hum Reprod Update*, 2001, **7**, 282-286.
19. Maffini M, Rubin B, Sonnenschein C, et al.— Endocrine disruptors and reproductive health : the case of bisphenol-A. *Mol Cell Endocrinol*, 2006, **254-255**, 179-186.
20. Sharpe RM.— Pathways of endocrine disruption during male sexual differentiation and masculinisation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2006, **20**, 91-110.
21. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, et al.— Testicular dysgenesis syndrome : an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod*, 2001, **16**, 972-978.
22. Virtanen HE, Rajpert-De Meyts E, Main KM, et al.— Testicular dysgenesis syndrome and the development and occurrence of male reproductive disorders. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2005, **207**, 501-505.
23. Adamson GD, Baker VL.— Subfertility : causes, treatment and outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2003, **17**, 169-185.
24. Swan SH, Elkin EP, Fenster L.— Have sperm densities declined? A reanalysis of global trend data. *Environ Health Perspect*, 1997, **105**, 1228-1232.
25. Jørgensen N, Carlsen E, Nermoen I, et al.— East-West gradient in semen quality in the Nordic-Baltic area : a study of men from the general population in Denmark, Norway, Estonia and Finland. *Hum Reprod*, 2002, **17**, 2199-2208.
26. Phillips KP, Tanphaichitr N.— Human exposure to endocrine disrupters and semen quality. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 2008, **11**, 188-220.
27. Swan SH.— Intrauterine exposure to diethylstilbestrol: longterm effects in humans. *APMIS*, 2000, **108**, 793-804.
28. Kelce WR, Stone CR, Laws SC, et al.— Persistent DDT metabolite p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature*, 1995, **375**, 581-585.
29. Toft G, Rignell-Hydbom A, Tyrkiel E, et al.— Semen quality and exposure to persistent organochlorine pollutants. *Epidemiology*, 2006, **17**, 450-458.
30. 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.
31. Hauser R, Chen Z, Pothier L, et al.— The relationship between human semen parameters and environmental exposure to polychlorinated biphenyls and p,p'-DDE. *Environ Health Perspect*, 2003, **111**, 1505-1511.
32. Hsu PC, Huang W, Yao WJ, et al.— Sperm changes in men exposed to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *JAMA*, 2003, **289**, 2943-2944.
33. Comhaire FH, Mahmoud AM, Schoonjans F.— Sperm quality, birth rates and the environment in Flanders (Belgium). *Reprod Toxicol*, 2007, **23**, 133-137.
34. Olsen GW, Burris JM, Ehresman DJ, et al.— Half-life of serum elimination of perfluorooctanesulfonate, perfluorohexanesulfonate, and perfluorooctanoate in retired fluorochemical production workers. *Environ Health Perspect*, 2007, **115**, 1298-1305.
35. Jensen AA, Leffers H.— Emerging endocrine disrupters: perfluoroalkylated substances. *Int J Androl*, 2008, **31**, 161-169.
36. Joensen UN, Bossi R, Leffers H, et al.— Do perfluoroalkyl compounds impair human semen quality? *Environ Health Perspect*, 2009, **117**, 923-927.
37. Darnerud PO.— Brominated flame retardants as possible endocrine disrupters. *Int J Androl*, 2008, **31**, 152-160.
38. Abdelouahab N, Ainmelk Y, Takser L.— Polybrominated diphenyl ethers and sperm quality. *Reprod Toxicol*, 2011, **31**, 546-550.
39. Akutsu K, Takatori S, Nozawa S, et al.— Polybrominated diphenyl ethers in human serum and sperm quality. *Bull Environ Contam Toxicol*, 2008, **80**, 345-350.
40. Kamijima M, Hibi H, Gotoh M, et al.— A survey of semen indices in insecticide sprayers. *J Occup Health*, 2004, **46**, 109-118.
41. Lifeng T, Shoulin W, Junmin J, et al.— Effects of fenvalerate exposure on semen quality among occupational workers. *Contraception*, 2006, **73**, 92-96.
42. Swan SH, Kruse RL, Liu F, et al.— Semen quality in relation to biomarkers of pesticide exposure. *Environ Health Perspect*, 2003, **111**, 1478-1484.
43. Swan SH.— Semen quality in fertile US men in relation to geographical area and pesticide exposure. *Int J Androl*, 2006, **29**, 62-68.
44. Meeker JD, Ryan L, Barr DB, et al.— The relationship of urinary metabolites of carbaryl/naphthalene and chlorpyrifos with human semen quality. *Environ Health Perspect*, 2004, **112**, 1665-1670.
45. 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.

46. Koo HJ, Lee BM.— Estimated exposure to phthalates in cosmetics and risk assessment. *J Toxicol Environ Health A*, 2004, **67**, 1901-1914.
47. Schettler T.— Human exposure to phthalates via consumer products. *Int J Androl*, 2006, **29**, 134-139.
48. Hernández-Díaz S, Mitchell AA, Kelley KE, et al.— Medications as a potential source of exposure to phthalates in the U.S. population. *Environ Health Perspect*, 2009, **117**, 185-189.
49. Silva MJ, Barr DB, Reidy JA, et al.— Urinary levels of seven phthalate metabolites in the U.S. population from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2000. *Environ Health Perspect*, 2004, **112**, 331-338.
50. Fredricsson B, Moller L, Pousette A, et al.— Human sperm motility is affected by plasticizers and diesel particle extracts. *Pharmacol Toxicol*, 1993, **72**, 128-133.
51. Rozati R, Reddy PP, Reddanna P, et al.— Role of environmental estrogens in the deterioration of male factor fertility. *Fertil Steril*, 2002, **78**, 1187-1194.
52. Duty SM, Singh NP, Silva MJ, et al.— The relationship between environmental exposures to phthalates and DNA damage in human sperm using the neutral comet assay. *Environ Health Perspect*, 2003, **111**, 1164-1169.
53. Hauser R, Williams P, Altshul L, et al.— Evidence of interaction between polychlorinated biphenyls and phthalates in relation to human sperm motility. *Environ Health Perspect*, 2005, **113**, 425-430.
54. Ineris.— Le bisphénol A, mise à jour juin 2010 – www.ineris.fr – consultation du 3 avril 2012.
55. Meeker JD, Ehrlich S, Toth TL, et al.— Semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary bisphenol A among men from an infertility clinic. *Reprod Toxicol*, 2010, **30**, 532-539.
56. Darbre PD, Harvey PW.— Paraben esters : review of recent studies of endocrine toxicity, absorption, esterase and human exposure, and discussion of potential human health risks. *J Appl Toxicol*, 2008, **28**, 561-578.
57. Meeker JD, Yang T, Ye X, et al.— Urinary Concentrations of Parabens and Serum Hormone Levels, Semen Quality Parameters, and Sperm DNA Damage. *Environ Health Perspect*, 2011, **119**, 252-257.
58. Silva E, Rajapakse N, Kortenkamp A.— Something from “nothing” - eight weak estrogenic chemicals combined at concentrations below NOECs produce significant mixture effects. *Environ Sci Technol*, 2002, **36**, 1751-1756.
59. Kamrin MA.— The “low dose” hypothesis : validity and implications for human risk. *Int J Toxicol*, 2007, **26**, 13-23.
60. Eustache F, Mondon F, Canivenc-Lavier MC, et al.— Chronic dietary exposure to a low-dose mixture of genistein and vinclozolin modifies the reproductive axis, testis transcriptome, and fertility. *Environ Health Perspect*, 2009, **117**, 1272-1279.

Les demandes de tirés à part sont à adresser à Mr L. Dewalque, Service de Toxicologie Clinique, Médico-Légale, de l'Environnement et en Entreprise CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : lucas.dewalque@ulg.ac.be