

5

Études épidémiologiques des effets sur la reproduction et le développement

Les études épidémiologiques rapportées dans ce chapitre portent uniquement sur les effets des éthers de glycol sur la reproduction et le développement. En effet, aucune étude épidémiologique n'a été publiée depuis l'expertise de 1999 sur les effets des éthers de glycol sur les cancers. Seront successivement présentées : les études évaluant les effets sur la fertilité masculine, les atteintes de la fertilité chez la femme, les effets sur les avortements spontanés lors d'une exposition maternelle et les risques de malformations congénitales.

Effet des éthers de glycol sur la reproduction

La toxicité des éthers de glycol sur la reproduction humaine (effets testiculaires chez l'homme, effet sur la fertilité chez la femme) a fait l'objet de plusieurs études épidémiologiques depuis l'expertise de 1999 (Inserm, 1999). Ces études sont décrites et leurs résultats résumés dans le tableau 5.I.

Fonctions testiculaires et altération de la fertilité chez l'homme

Sur les bases d'un ensemble de résultats, l'expertise collective de 1999 avait conclu en faveur de l'existence d'un lien entre infertilité masculine (diminution de la concentration du sperme, difficulté à concevoir) et exposition professionnelle à l'EGEE, l'EGME et leurs acétates, et peut-être à d'autres éthers de glycol.

Depuis 1999, une étude du risque d'altération de la fertilité chez l'homme a été conduite à Taïwan dans une usine de fabrication de stratifiés plaqués cuivre. Quarante sept hommes directement exposés à l'EGME ont été comparés à 93 hommes indirectement exposés (Shih et coll., 2000). Au niveau des postes de travail, les expositions moyennes étaient de 3,98 ppm

Tableau 5.1 : Études épidémiologiques sur la reproduction (résultats des études publiées depuis 1999)

| Référence Pays Type d'étude | Population (secteur, effectifs) | Exposition prédominante (Période d'exposition) Mesure | Résultats |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Shih et coll., 2000 Taïwan Transversale | Fabrication de stratifiés plaqués de cuivre 47 hommes directement exposés 93 indirectement exposés | EGME (année 1999) Conc. atmosphérique : 3,98 ppm Conc. urinaire MAA : 19,95 mg/g créat Conc. atmosphérique : < 0,28 ppm Conc. urinaire MAA : 1,26 mg/g créat | Analyse de sperme chez 14 sujets volontaires exposés et 13 indirectement exposés Aucune différence sur le volume de l'éjaculat, le nombre de spermatozoïdes ou leur morphologie. pH plus bas (7,08) chez les exposés par rapport au groupe de comparaison (7,51 p < 0,005) |
| Chen et coll., 2002 Taïwan Cohorte retrospective | Semi-conducteurs 88 femmes secteur fabrication (188 grossesses exposées) 85 femmes hors-fabrication (104 grossesses non exposées) | Évaluation qualitative Exposition aux éthers de l'éthylène glycol présents dans cette industrie (période : 1990-1997) Autres produits renseignés : arsenic, fluorure d'hydrogène, isopropanol, composés phosphorés, radiofréquences | Secteur de travail RF* IC 95 % 1,00 0,77 0,45-1,32 0,59 0,37-0,94 Aucun autre secteur ou produit n'est associé à une fécondabilité réduite NB : 4 femmes qui avaient déclaré fumer ou consommer de l'alcool ont été exclues |
| Hsieh et coll., 2005 Taïwan Transversale | Semi-conducteurs 473 femmes secteur fabrication 133 femmes hors-fabrication | Évaluation qualitative Exposition aux éthers de l'éthylène glycol présents dans cette industrie (période : 1990-1997) Autres produits renseignés : arsenic, fluorure d'hydrogène, isopropanol, composés phosphorés, radiofréquences | Les caractéristiques des cycles menstruels ont été recueillies par questionnaire Risque augmenté de cycles longs (> 35 jours) dans les secteurs photolithographie et diffusion Risque augmenté de cycles longs (> 35 jours) chez les femmes exposées aux EG et à l'isopropanol (OR = 5,0 [1,7-14]) et chez celles exposées au fluorure d'hydrogène, à l'isopropanol et aux composés phosphorés (OR = 3,5 [1,1-11]) Ajustement sur âge, niveau d'études, consommation de tabac, horaires et années de travail, contraception, gravidité, score de stress, indice de masse corporelle, histoire obstétricale |

* Rapport de fécondabilité (RF) ajusté sur âge, horaires et années de travail, contraception, gravidité, score psychiatrique, rapports sexuels.
créat : créatine ; conc : concentration ; EG : éthers de glycol.

(concentration atmosphérique) et 19,95 mg/g de créatinine (dosage d'acide méthoxyacétique urinaire) dans le groupe exposé, et inférieures à 0,28 ppm et 1,26 mg/g de créatinine respectivement dans le groupe indirectement exposé. Quatorze sujets exposés et 13 indirectement exposés ont accepté un prélèvement de sperme. Aucune différence sur le volume de l'éjaculat, le nombre de spermatozoïdes ou leur morphologie n'a été observée entre les deux groupes. Le pH était plus bas (7,08) chez les exposés par rapport au groupe de comparaison (7,51 ; $p < 0,005$). Le faible nombre de sujets rend l'interprétation de ces résultats extrêmement limitée et n'apporte pas d'information supplémentaire tendant à modifier les conclusions de l'expertise précédente.

Deux études épidémiologiques destinées à évaluer les conséquences des expositions professionnelles aux éthers de glycol sur la fertilité masculine ont été réalisées par l'unité 625 de l'Inserm auprès de 240 volontaires, agents de la Ville de Paris et de la RATP (Multigner et coll., 2004). Les participants ont fait l'objet d'un examen médical détaillé et leur fertilité a été évaluée par l'analyse des caractéristiques du sperme et la mesure des hormones de la reproduction dans le sang. Les expositions récentes aux éthers de glycol ont été déterminées par le dosage des métabolites urinaires en fin de poste de travail hebdomadaire. Les expositions antérieures aux éthers de glycol ont été estimées à l'aide d'un questionnaire portant sur les préparations chimiques employées au cours des 15 à 20 dernières années. La consultation de plus de 4 000 fiches de données de sécurité a permis d'estimer avec précision la répartition des éthers de glycols dans les préparations chimiques mises à disposition des agents au cours des années. Alors qu'en 1990 les éthers de glycol reprotoxiques étaient présents dans plus de 60 % des préparations à base d'éthers de glycol, ce pourcentage est descendu à 3 % à partir de 1995. Cette évolution favorable a été confirmée par les très faibles concentrations de métabolites urinaires observées chez les volontaires au moment de la réalisation de ces études. D'ailleurs, les expositions actuellement constatées ne sont pas associées à des modifications de la fertilité des volontaires. En revanche, l'exposition professionnelle antérieure, en particulier avant 1995, est associée à un risque augmenté de présenter un plus faible nombre de spermatozoïdes et un plus faible pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux. Ces effets testiculaires sont cohérents avec les observations toxicologiques des éthers de glycol reprotoxiques. Les spermatocytes pachytènes de la lignée germinale constituent la cible préférentielle des éthers de glycol. Cela se traduit par un arrêt ou une diminution de la spermatogenèse. Les données expérimentales montrent que lorsque l'exposition cesse, la spermatogenèse reprend progressivement. Ces observations confirment l'absence d'effets néfastes sur les cellules souches, les spermatogonies. Face à des expositions prolongées au cours du temps et tenant compte de la fragilité intrinsèque de la spermatogenèse chez l'homme, il est concevable que le processus de récupération soit particulièrement lent. En absence

d'exposition notoire de nos jours, les effets observés dans ces deux études épidémiologiques pourraient s'expliquer par des séquelles résiduelles d'expositions antérieures.

Fonction ovarienne et altération de la fertilité chez la femme

Les évidences concernant les études sur la fertilité féminine avaient été jugées non concluantes (Inserm, 1999). Toutefois, dans l'industrie des semi-conducteurs aux États-Unis, des anomalies de la durée ou de la régularité des cycles menstruels ainsi qu'une diminution de la fertilité avaient été rapportées chez des femmes travaillant dans les secteurs les plus exposés aux éthers de glycol.

Dans une entreprise de fabrication de semi-conducteurs à Taïwan (Chen et coll., 2002), 720 femmes (sur 842) ont accepté de participer à un entretien. Cent soixante treize d'entre elles ont déclaré avoir eu une grossesse pendant leur emploi entre 1990 et 1997 : 88 appartenaient au secteur de la fabrication (188 grossesses) et 85 étaient hors-fabrication (104 grossesses). Outre une exposition aux éthers de l'éthylène glycol, les femmes travaillant dans le secteur de la fabrication étaient également potentiellement exposées à l'arsenic, au fluorure d'hydrogène, à l'isopropanol, à des composés phosphorés et aux radiofréquences. Le rapport de fécondabilité (RF) (F : probabilité de conception au cours d'un cycle) entre exposées et non-exposées a été ajusté sur l'âge, les horaires et années de travail, la contraception, la gravidité, un score de stress et la fréquence des rapports sexuels. Quatre femmes qui avaient déclaré fumer ou consommer de l'alcool ont été exclues. Le rapport de fécondabilité était légèrement diminué (RF = 0,77 ; IC 95 % [0,45-1,32]) dans le secteur de la photolithographie (dans lequel les éthers de glycol sont les plus utilisés) et chez les femmes considérées exposées aux éthers de glycol (RF = 0,59 ; IC 95 % [0,37-0,94]) en comparaison avec les femmes hors secteur de fabrication. Aucun autre secteur ou produit n'était associé à une fécondabilité réduite.

Dans la même entreprise de l'industrie des semi-conducteurs, une enquête transversale sur les cycles menstruels a été conduite en 1997 chez 606 employées sur les 842 présentes : 473 dans le secteur fabrication ; 133 hors-fabrication (Hsieh et coll., 2005). Cette enquête visait à corroborer les résultats précédents sur le délai nécessaire à concevoir (Chen et coll., 2002). Les paramètres mesurés étaient : la longueur du cycle, la variabilité dans la longueur du cycle, la durée des saignements, l'importance des saignements, l'existence de syndromes prémenstruels. Les seules différences observées portent sur le risque de cycles longs (> 35 jours). Ce risque est augmenté pour les femmes travaillant dans les secteurs de la photolithographie et la diffusion. On observe une augmentation du risque de cycle long chez les femmes exposées aux éthers de glycol et à l'isopropanol (OR = 5,0 ; IC 95 %

[1,7-14]) et chez celles exposées au fluorure d'hydrogène, à l'isopropanol et aux composés phosphorés (OR = 3,5 ; IC 95 % [1,1-11]). En l'absence de mesures quantitatives d'exposition, les auteurs discutent de la difficulté d'attribuer ces observations aux seuls éthers de glycol, puisque l'isopropanol en particulier est associé également à un risque augmenté.

Pour mémoire, il faut citer une étude conduite en Chine chez 32 employées d'une entreprise de fabrication de plaques photoréticulables exposées majoritairement à l'EGEE ($m_g^{10} = 121$ mg/g de créatinine) et 20 sujets non exposés ($m_g = 2,7$ mg/g de créatinine). Des menstruations irrégulières sans autre précision ont été rapportées par 14,2 % des exposées et 25 % des témoins (Wang et coll. 2004).

Les deux études conduites à Taïwan apportent des éléments nouveaux à la littérature concernant les effets des éthers de glycol sur la fertilité féminine. La première étude confirme les observations antérieures dans l'industrie des semi-conducteurs aux États-Unis. En revanche, les observations en faveur d'une association avec des cycles longs sont en contradiction avec l'étude SHS (Gold et coll., 1995) ; cette dernière montrait une augmentation du risque de cycles courts (< 24 jours) lorsque des perturbations des cycles menstruels dans les mêmes secteurs de travail étaient constatées.

Effets des éthers de glycol sur le développement

Les effets des éthers de glycol sur le développement concernent le risque d'avortements spontanés et le risque de malformations, en particulier, le risque d'anomalies du tube neural et des fentes orales. Les études correspondantes sont présentées dans le tableau 5.II.

Risque d'avortements spontanés

L'expertise collective de 1999 avait conclu que les deux études américaines conduites dans l'industrie des semi-conducteurs (la *SHS study* et l'étude IBM) étaient concordantes pour montrer un effet dose-dépendant de l'exposition aux éthers de l'éthylène glycol sur le risque d'avortements spontanés.

Le *Health and safety executive* britannique a conduit une enquête dans l'industrie des semi-conducteurs sur le modèle de celles qui ont été réalisées aux États-Unis dans les années 1990 (Elliott et coll., 1999). Deux mille deux cent sept femmes ayant travaillé dans l'une des huit entreprises participantes entre 1987 et 1993 ont été interrogées sur leurs grossesses, y compris sur les

10. Moyenne géométrique

Tableau 5.II : Études épidémiologiques sur le développement (résultats des études publiées depuis 1999)

| Référence Pays Type d'étude | Population (secteur, effectifs) | Exposition prédominante (Période d'exposition) Mesure | Résultats |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Elliott et coll., 1999 Grande-Bretagne Cas-témoins nichée dans une cohorte | Semi-conducteurs 36 cas (1 avortement spontané) et 80 témoins (1 naissance) parmi 326 femmes éligibles (antécédents d'avortements spontanés exclus) | Évaluation qualitative par un hygiéniste industriel (période 1987-1993) Exposition aux éthers de l'éthylène glycol pour 2 cas et 10 témoins (12,5 %) | $OR_{Fab/Niab} = 0,64$; IC 95 % [0,27-1,51] $OR_{EGE} = 0,46$; IC 95 % [0,10-2,11] Appariement cas-témoins sur compagnie et âge à la conception Ajustement sur tabac, alcool, charge de travail, stress |
| Lorenté et coll., 2000 Europe Cas-témoins | 100 cas (fentes orales) 751 témoins (même population que Cordier et coll., 1997) | Interview de la mère, puis évaluation des expositions par hygiénistes industriels (période 1989-1992) | $OR = 1,7$; IC 95 % [0,9-3,3] pour les fentes labio-palatines Ajustement sur âge maternel, centre, catégorie socio-professionnelle, résidence rurale, origine géographique, autres expositions professionnelles |
| Cordier et coll., 2001 République Slovaque Cas-témoins | 196 cas (malformations) 196 témoins (naissances vivantes) | Interview de la mère, puis évaluation des expositions par hygiénistes industriels (période 1995-1996) 15 femmes potentiellement exposées (essentiellement EGEE et EGBE) | $OR = 2,3$; IC 95 % [0,7-7,0] (toutes malformations) Excès non significatif pour tous les sous-groupes sauf digestifs et musculo-squelettiques Ajustement sur âge maternel, résidence rurale, catégorie socio-professionnelle |
| Brender et coll., 2002 États-Unis/Mexique Cas-témoins | 184 cas (anomalies de fermeture du tube neural) 225 témoins (naissances vivantes) | Interview, puis évaluation des expositions par l'investigateur principal (période 1995-2000) 7 mères de cas exposées aux EG 24 pères de cas et 38 témoins (18,5 %) Expositions surtout dans métiers de santé et de nettoyage | $OR = \infty$; IC 95 % [1,8- ∞] $OR = 0,7$; IC 95 % [0,4-1,3] Ajustement sur âge, niveau d'études, indice de masse corporelle, ou revenus (père) |
| Chevrier et coll., 2004 France Cas-témoins | 240 cas (fentes orales) 236 témoins (enfants même âge, sexe et origine) | Interview de la mère, puis évaluation des expositions par hygiénistes indus- triels (période 1998- 2001) | $OR = 1,65$; IC 95 % [1,1-2,6] pour les solvants oxygénés avec une indication de relation dose-réponse Exposition aux éthers de glycol indissociable de l'exposition aux alcools aliphatiques, esters, aldéhydes ou cétones Ajustement sur âge, centre et origine |

EG : éthers de glycol ; EGE : éthers de l'éthylène glycol ; Fab/Niab : secteur fabrication/secteur hors fabrication.

avortements spontanés. À partir de cette cohorte, une étude cas-témoins a été construite : les cas étaient les femmes ayant eu un premier avortement spontané au cours de la période (les femmes ayant des antécédents d'avortements spontanés ont été exclues) (N = 36) ; au moins deux témoins par cas étaient choisis parmi les femmes ayant eu une naissance vivante, sans antécédent d'avortement spontané, appariées sur le site et l'âge de la mère à la conception (± 3 mois) (N = 80). Une évaluation qualitative des expositions a été conduite par un hygiéniste industriel à l'aveugle du statut cas-témoins. Deux cas et 10 témoins ont été déclarés exposés aux éthers de glycol. Aucune différence significative n'a été observée entre cas et témoins, ni en ce qui concerne le secteur de travail ($OR_{\text{Fab/Nfab}}^{11} = 0,64$; IC 95 % [0,27-1,51]), ni en ce qui concerne l'exposition aux éthers de glycol (OR = 0,46 ; IC 95 % [0,10-2,11]).

Très peu de détails sont donnés sur les éthers de glycol utilisés et les niveaux mesurés sur les lieux de travail. La restriction de la population aux femmes n'ayant eu aucun antécédent d'avortement spontané, et l'analyse cas-témoins dans la cohorte ont probablement considérablement réduit la puissance de cette étude. Elle n'est pas en contradiction avec des études américaines antérieures.

Risque de malformations congénitales

Un syndrome malformatif comprenant des signes de dysmorphie faciale et de retard mental a été décrit au Mexique chez les enfants de femmes fortement exposées à un mélange d'EGME (85 %) et d'éthylène glycol pendant la grossesse (Saavedra et coll., 1997). Deux études cas-témoins conduites, l'une en Europe et l'autre aux États-Unis, avaient donné des résultats contradictoires (Inserm, 1999). En effet, l'étude californienne n'avait pas montré de lien entre l'exposition, professionnelle ou domestique, aux éthers de glycol et le risque d'anomalies de fermeture du tube neural (Shaw et coll., 1999). En revanche, l'étude conduite en Europe de l'Ouest (Cordier et coll., 1997) avait mis en évidence une augmentation de risque – anomalies du tube neural, fentes orales et malformations multiples – associée à l'exposition professionnelle aux éthers de glycol durant le premier trimestre de la grossesse. Les tâches entraînant une exposition étaient principalement les tâches de nettoyage, de coiffure et le métier d'aide soignante. Les éthers de glycol impliqués étaient principalement l'EGBE et le DEGBE, et dans une moindre mesure l'EGEE, le DEGEE, l'EGnPE et le DEGME (Inserm, 1999) et le PGME.

11. Fab/Nfab : secteur fabrication/secteur hors fabrication.

Études cas-témoins

L'analyse des résultats de cette première enquête cas-témoins a été approfondie plus particulièrement pour un sous-groupe de malformations, celui des fentes orales (Lorente et coll., 2000). Dans cette analyse, l'exposition professionnelle aux éthers de glycol a été étudiée simultanément aux autres expositions professionnelles identifiées. Elle permet de préciser la relation trouvée dans l'analyse précédente : une association plus spécifiquement avec les fentes labiopalatines, non statistiquement significative après prise en compte des autres expositions à risque dans cette étude (aldéhydes aliphatiques) (OR = 1,7 ; IC 95 % [0,9-3,3]).

Faisant suite à l'étude conduite dans 4 pays d'Europe de l'Ouest, une étude suivant un protocole semblable a été mise en place en Slovaquie entre 1995 et 1996 (Cordier et coll., 2001). Cent quatre vingt seize cas de malformations congénitales majeures (65 % des cas éligibles) ont été identifiés dans l'une des 26 maternités participantes et appariés à un témoin par cas né sans malformation dans la même maternité. Les caractéristiques médicales et sociodémographiques de la famille étaient déterminées par un questionnaire à la mère. Les évaluations des expositions professionnelles aux éthers de glycol en particulier ont été faites sous la responsabilité du même chercheur que dans la première étude en contact étroit avec une équipe locale. Quinze femmes (10 cas et 5 témoins) ont été considérées exposées aux éthers de glycol (principalement l'EGEE et l'EGBE). Le risque global de malformations est augmenté de façon non statistiquement significative (OR = 2,3 ; IC 95 % [0,7-7]) et dans chaque sous-groupe de malformations sauf les malformations musculosquelettiques et digestives. La restriction au groupe de femmes les plus exposées augmente légèrement les risques.

La parution de ces deux études (Cordier et coll., 1997 ; Cordier et coll., 2001) a donné lieu à une publication de Maldonado et coll. (2003). Cette publication met en cause la méthodologie de ces deux études et de celle de Shaw et coll. (1999) qui n'avait pas mis en évidence d'association. La première critique est fondée sur des études de sensibilité simulant différents scénarios d'erreurs ayant pu affecter l'identification des cas, des témoins, la mesure de l'exposition et la prise en compte des facteurs de confusion. Ces simulations tendent à diminuer les excès de risque observés dans les études de Cordier et coll. (1997 et 2001) et à augmenter les estimations de risque obtenues dans l'étude de Shaw et coll. (1999) pour conclure à l'absence d'évidence dans un sens ou dans l'autre. Il faut signaler que toute étude épidémiologique peut être soumise à ce type d'analyse et ses résultats remis en cause. Dans ce cas précis, Maldonado et coll. (2003) ont fait l'hypothèse que les erreurs affectant les deux études « positives » et l'étude « négative » étaient inverses, ce qui est peu vraisemblable pour à la fois une même exposition (les éthers de glycol), un même type de pathologie (malformations congénitales) et un type d'étude identique (cas-témoins). L'autre critique met en cause la plausibilité biologique de l'association trouvée car la térato-

généricité des éthers de glycol le plus souvent présents dans les métiers des femmes des études européennes n'a pas été démontrée chez l'animal. Cette affirmation est exacte pour le PGME et l'EGBE mais les auteurs négligent la présence de l'EGEE et du DEGME, dont le caractère tératogène est indiscutable, parmi les éthers de glycol présents dans les deux études positives.

Une étude cas-témoins sur les anomalies du tube neural (ATN) a été menée dans une population de femmes américaines d'origine mexicaine vivant dans une ville frontalière (Brender et coll., 2002). Les taux d'ATN sont particulièrement élevés dans cette population et ne semblent pas entièrement expliqués par les facteurs nutritionnels. Cent quatre vingt quatre cas d'ATN ont été comparés à 225 enfants normaux tirés au sort parmi les enfants nés dans la même région au cours de la même période. Les informations médicales, personnelles et les expositions professionnelles de la mère et du père ont été obtenues après un entretien avec la mère. Différents secteurs (santé, nettoyage...) ou expositions à risque (solvants, éthers de glycol...) ont été définis a priori et les expositions maternelle et paternelle ont été définies par l'un des investigateurs sans connaissance du statut cas ou témoin. Sept mères de cas ont été considérées exposées aux éthers de glycol et aucune mère de témoin (OR = ∞ ; IC 95 % [1,8- ∞]). Les seuls secteurs ou autres expositions maternelles associés à un risque accru sont « avoir occupé un emploi de nettoyage » (OR = 9,5 ; IC 95 % [1,1-82,2]) et « avoir travaillé dans le secteur de la santé » (OR = 3,0 ; IC 95 % [1,0-9,0]). Il n'y a pas de lien entre le risque d'ATN et l'exposition paternelle aux éthers de glycol (OR = 0,7 ; IC 95 % [0,4-1,3]), ni avec aucune autre exposition paternelle ou secteur professionnel testés.

Les résultats préliminaires d'une étude cas-témoins sur les fentes orales conduite en France à partir de 7 services de chirurgie maxillo-faciale ont été présentés en 2004 (Chevrier et coll., 2004). Deux cent quarante enfants atteints de fente orale ont été comparés à 236 témoins d'autres services, appariés sur le sexe, l'âge et l'origine ethnique. Les expositions professionnelles aux solvants pendant la grossesse ont été étudiées ; 17 % des mères de témoins ont été déclarées exposées aux éthers de glycol. Cette exposition était le plus souvent indissociable d'une exposition simultanée à d'autres types de solvants dits oxygénés comme les alcools aliphatiques ou les esters, les aldéhydes ou les cétones. Globalement, le risque associé aux éthers de glycol était de OR = 1,78 (IC 95 % [1,1-3,0]) avec une indication de relation dose-réponse pour chacun des sous-groupes de fentes orales. À partir de ces mêmes données, les auteurs ont mis en évidence un rôle protecteur d'un génotype de l'alcool déshydrogénase 1C (ADH1C, polymorphisme Ile349Val) sur le risque de fente orale (Chevrier et coll., 2005). Ce génotype est responsable d'une activité ADH déficiente et dans ce cas, la transformation en métabolites toxiques est donc diminuée.

L'interprétation des études cas-témoins en population générale est rendue difficile par la présence simultanée de nombreux autres solvants dans la

composition des produits utilisés dans les métiers exposés aux éthers de glycol. La variabilité des compositions et les obstacles à l'obtention de ces informations rendent de plus l'identification des éthers de glycol présents dans ces études très hypothétique. Enfin, à part l'étude de Shaw et coll. (1999), les éthers de glycol, évalués indépendamment des co-expositions (sans doute variables d'une étude à l'autre), sont associés à un excès de risque de certaines malformations : anomalies du tube neural (Cordier et coll., 1997 et 2001 ; Brender et coll., 2002) ou fentes orales (Lorente et coll., 2000 ; Cordier et coll., 2001 ; Chevrier et coll., 2004).

Autres études

Dans la population de femmes mexicaines fortement exposées à l'EGME (Saavedra et coll., 1997) et déjà citée dans l'expertise précédente, une équipe de chercheurs texans (El Zein et coll., 2002) a recherché les anomalies cliniques et cytogénétiques chez 41 enfants de 28 femmes employées entre 1970 et 1977 dans une compagnie fabriquant des transistors. Parmi les 41 enfants (âgés de 10 à 28 ans au moment de l'étude), 6 avaient été exposés *in utero* et 35 sont nés alors que leur mère n'avait pas été exposée pendant la grossesse. Les 6 enfants exposés *in utero* présentaient divers degrés de retard mental et de dysmorphie. Vingt neuf des 35 non exposés *in utero* ne montraient aucune anomalie ; les autres présentaient des signes légers et différents des exposés (doigts palmés, anomalies génitales), sauf 2 qui montraient des signes similaires aux exposés bien que beaucoup moins prononcés. Pour les analyses cytogénétiques (lymphocytes), chaque enfant exposé *in utero* a été apparié à 2 enfants non exposés *in utero*, de même sexe et de même âge (± 5 ans) ; cependant, les auteurs n'indiquent pas si ces enfants étaient ou non porteurs de malformations. Deux types d'analyse ont été conduites : une analyse conventionnelle (cytogénétique) et une analyse moléculaire (FISH). Les deux types d'analyse mettent en évidence une fréquence plus élevée d'aberrations chromosomiques et de cassures chez les exposés *in utero* comparés aux non-exposés. Tous les sujets exposés présentaient de façon exclusive une fréquence importante d'anomalies polyploïdes. La persistance de ces anomalies cytogénétiques chez les sujets exposés *in utero* pourrait être expliquée par un retard de la division cellulaire ou une atteinte des mécanismes de réparation. Ces observations suggèrent un mécanisme cytogénétique pour les anomalies observées.

Il n'est pas invraisemblable que les expositions fortes à l'EGME telles qu'elles étaient présentes dans l'entreprise mexicaine décrite dans les publications de Saavedra et coll. (1997) et El Zein et coll. (2002) aient provoqué des atteintes chez les enfants exposés *in utero*. Les syndromes malformatifs décrits sont assez proches du syndrome d'alcoolisation fœtal.

Différents mécanismes peuvent être évoqués pour expliquer le risque de malformation dans ces études. La mise en évidence de l'association d'un polymorphisme de l'ADH dans le risque de fente orale rend possible

l'implication de substances métabolisées par l'ADH dans les phénomènes malformatifs (éthanol, éthers de l'éthylène glycol, 1PG2ME). La responsabilité de l'acétaldéhyde est probable pour les effets de l'éthanol ; pour les éthers de glycol, la responsabilité des aldéhydes est seulement plausible. Un mécanisme génotoxique ne peut être écarté, même s'il n'y a pas de données expérimentales *in vivo* en sa faveur, mais d'autres mécanismes cytotoxiques sont possibles. Même si l'EGME n'est pas mutagène, on a montré que les métabolites aldéhydiques de la série éthylénique sont mutagènes (MALD) ou clastogènes (MALD, EALD, BALD).

En conclusion, le nombre de publications récentes provenant des pays asiatiques démontre la persistance de l'exposition à des éthers de glycol comme l'EGME dans ces pays, alors que des données d'exposition récentes en France indiquent que l'exposition y a considérablement diminué.

Les études conduites en France sur la fertilité masculine mettent en évidence un effet lié à des expositions anciennes aux éthers de glycol mais aucun lien avec l'exposition récente, suggérant la persistance d'un effet toxique résiduel des éthers de glycol les plus toxiques utilisés jusque dans les années 1995. Les nouvelles études portant sur les atteintes de la fertilité féminine n'apportent pas d'informations déterminantes permettant de conclure à l'existence d'un risque accru. La publication britannique rapportant une absence d'augmentation du risque d'avortements spontanés dans l'industrie des semi-conducteurs ne remet pas en cause les observations faites précédemment aux États-Unis d'une association dose-dépendante avec l'exposition aux éthers de glycol présents, en raison d'un certain nombre de faiblesses méthodologiques. Trois nouvelles études sur le risque de malformations congénitales, essentiellement des études cas-témoins en population générale, concluent à un accroissement de risque de fentes orales ou d'anomalies du tube neural en lien avec l'exposition aux éthers de glycol. L'existence d'une association entre ces malformations congénitales et certains éthers de glycol tératogènes chez l'animal ne peut être exclue.

BIBLIOGRAPHIE

BRENDER J, SUAREZ L, HENDRICKS K, BAETZ RA, LARSEN R. Parental occupation and neural tube defect-affected pregnancies among mexican americans. *J Occup Environ Med* 2002, **77** : 650-656

CHEN PC, HSIEH GY, WANG JD, CHENG TJ. Prolonged time to pregnancy in female workers exposed to ethylene glycol ethers in semiconductor manufacturing. *Epidemiology* 2002, **13** : 191-196

CHEVRIER C, BAHUAU M, FRANCANNET C, ROBERT-GNANSIA E, PERRET C, CORDIER S. Oral clefts, maternal exposure to solvents and CYP2E1 polymorphism. *Epidemiology* 2004, **15** : S184-185

CHEVRIER C, PERRET C, BAHUAU M, NELVA A, HERMAN C, et coll. Interaction between the ADH1C polymorphism and maternal alcohol intake in the risk of non-syndromic oral clefts : an evaluation of the contribution of child and maternal genotypes. *Birth Defects Research (Part A)* 2005, **73** : 114-122

CORDIER S, BERGERET A, GOUJARD J, HA MC, AYME S, BIANCHI F, et coll. Congenital malformations and maternal exposure to glycol ethers. *Epidemiology* 1997, **8** : 355-363

CORDIER S, SZABOVA E, FEVOTTE J, BERGERET A, PLACKOCA S, MANDEREAU L. Congenital malformations and maternal exposures to glycol ethers in the Slovak Republic. *Epidemiology* 2001, **12** : 592-593

ELLIOTT RC, JONES JR, MCELVENNY DM, PENNINGTON MJ, NORTHAGE C, et coll. Spontaneous abortion in the British semiconductor industry : an HSE investigation. *Am J Ind Med* 1999, **36** : 557-572

EL ZEIN RA, ABDEL-RAHMAN SZ, MORRIS DL, LEGATOR MS. Exposure to ethylene glycol monomethyl ether: clinical and cytogenetic findings. *Arch Environ Health* 2002, **57** : 371-376

GOLD EB, ESKENAZI B, HAMMOND SK, LASLEY BL, SAMUELS SJ, et coll. Prospectively assessed menstrual cycle characteristics in female wafer-fabrication and nonfabrication semiconductor employees. *Am J Ind Med* 1995, **28** : 799-815

HSIEH GY, WANG JD, CHENG TJ, CHEN PC. Prolonged menstrual cycles in female workers exposed to ethylene glycol ethers in the semiconductor industry. *Occup Environ Med* 2005, **8** : 510-516

INSERM. Ethers de Glycol : Quels risques pour la santé ? Collection Expertise collective Inserm, Éditions Inserm, Paris, 1999

LORENTE C, CORDIER S, BERGERET A, DE WALLE HEK, GOUJARD J, et coll. Maternal occupational risk factors for oral clefts. *Scand J Work Environ Health* 2000, **26** : 137-145

MALDONADO G, DELZELL E, TYL RW, SEVER LE. Occupational exposure to glycol ethers and human congenital malformations. *Int Arch Occup Environ Health* 2003, **76** : 405-423

MULTIGNER L, BEN BRIK E, BESSIS JM, AUGER J, ARNAUD I, et coll. Impact des expositions aux éthers de glycol sur la fertilité masculine : agents de la Ville de Paris et agents de la RATP. Journées scientifiques de l'INVS, Paris, 2004

SAAVEDRA D, ARTEAGA M, TENA M. Industrial contamination with glycol ethers resulting in teratogenic damage. *Ann N Y Acad Sci* 1997, **837** : 126-137

SHAW GM, VELIE EM, KATZ EA, MORLAND KB, SCHAFFER DM, NELSON V. Maternal occupational and hobby chemical exposures as risk factors for neural tube defects. *Epidemiology* 1999, **10** : 124-129

SHIH TS, HSIEH AT, LIAO GD, CHEN YH, LIOU SH. Haematological and spermatotoxic effects of ethylene glycol monomethyl ether in copper clad laminate factories. *Occup Environ Med* 2000, **57** : 348-352

WANG RS, SUDA M, GAO X, WANG B, NAKAJIMA T, HONMA T. Health effects of exposure to ethylene glycol monoethyl ether in female workers. *Ind Health* 2004, **42** : 447-451