

Article original

Pathologies endocriniennes observées chez l'Homme en rapport avec l'exposition aux pesticides organochlorés

Endocrine disruption in man after exposure to organochlorine pesticides

Corinne Charlier*

Service de Toxicologie clinique, médico-légale, de l'environnement et en entreprise CHU-B35, 4000 Liège, Belgique

Résumé – Objectif : Notre objectif est d'évaluer l'influence des pesticides organochlorés sanguins sur le développement de pathologies hormonodépendantes chez l'Homme. **Méthodes :** La relation entre d'une part le cancer du sein et l'endométriase chez la femme, l'hypofertilité chez l'homme et la puberté précoce chez la fillette et d'autre part les pesticides organochlorés sanguins, dosés par GC-MS, est investiguée. **Résultats :** Le risque pour la femme de développer une tumeur mammaire est apprécié par trois études cas/témoins. L'augmentation du risque (Odds ratio) associé aux présences de DDT est de 5,36 et d'hexachlorobenzène de 8,68. Pour le PCB 153, l'Odds ratio est de 1,8. Pour les femmes atteintes d'endométriase, aucun résultat significatif n'est établi. Des quantités de pesticides organochlorés et PCBs statistiquement supérieures aux valeurs moyennes de la population générale sont retrouvées dans le sang des mères dont les fils sont hypofertiles. Enfin, les pesticides organochlorés sanguins dans trois groupes de fillettes présentant une puberté précoce (fillettes belges, immigrantes non adoptées et adoptées) montrent une différence fortement significative avec des valeurs de p,p'-DDE beaucoup plus élevées pour les fillettes étrangères adoptées ou non que chez les fillettes belges. **Conclusion :** Les différentes études épidémiologiques sont en faveur d'une influence des pesticides organochlorés sur l'incidence de pathologies hormonodépendantes.

Mots clés : Pesticides organochlorés, risque chronique, environnement, disrupteurs hormonaux

Abstract – Our study was dedicated to evaluation of influence of organochlorine pesticides residues in blood on endocrine disruption. As endocrine pathology, we specially investigated breast cancer, endometriosis, hypofertility in man and precocious puberty in young girls. **Results:** The breast cancer risk has been evaluated through 3 case-control studies. The Odds ratio for DDT exposure is 5,36 and for HCB, OR is 8,68. For PCB 153, OR is 1,8. About endometriosis, no significant result can be established. About man hypofertility, we evaluated that their mothers had increased organochlorine residues blood concentrations. Finally, we demonstrated that young girls with precocious puberty were contaminated with DDT when they were coming from countries using this product. **Conclusion:** Different epidemiological studies were published with demonstration of significant correlation between blood pollutants concentrations and pathology incidences.

Key words: Organochlorines, chronic exposure, environment, hormone disruptors

Cet article fait suite à une communication orale présentée au Congrès mixte international SFTA-SMTCA-STC (Essaouira, Maroc, 16-18 octobre 2008)

Reçu le 3 novembre 2008, accepté après modifications le 3 avril 2009

Publication en ligne le 3 juin 2009

1 Introduction

L'histoire des pesticides commence vers 1874 par la synthèse des organochlorés et se poursuit depuis lors avec la synthèse des organophosphorés (1950), des carbamates (1970) et des pyrèthrinoides (1975) [1]. Le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) a été synthétisé pour la première fois par

Othmer Zeidler, étudiant préparant sa thèse de doctorat. Fabriqué par F. Mayo puis par Geigy Co., ce dérivé organochloré a d'abord intéressé l'armée, puis l'agriculture. Dès la fin de la 2^{ème} guerre mondiale, des effets nocifs du produit ont été évoqués [1]. Une diminution des populations de grives, d'aigles chauves, d'orfraies et de mammifères consommateurs de poissons fut constatée à partir des années 50 et dénoncée par Rachel Carson dans son célèbre appel du « Silent

* Correspondance : Corinne Charlier, c.charlier@chu.ulg.ac.be

Spring » (1962). Bien qu'il soit interdit en Occident depuis les années 70, le DDT a été tellement utilisé et présente une rémanence si longue qu'une contamination ubiquitaire existe encore de nos jours. De plus, ce produit qui continue à être synthétisé aux USA est vendu aux pays en voie de développement pour lutter contre les moustiques. L'hexachlorobenzène (HCB), un autre organochloré, est aussi interdit sous nos latitudes, mais pourtant fréquemment utilisé dans d'autres pays. Aujourd'hui, les organochlorés ont encore des effets dramatiques sur la faune. La diminution de la population des phoques dans la mer de Wadden pourrait être due à la forte contamination en organochlorés des poissons dont ces phoques se nourrissent [2]. Les pesticides organochlorés (DDT, DDE) entraînent des perturbations d'ordre métabolique chez certaines espèces d'oiseaux, en Grande-Bretagne, le faucon pèlerin et dans les grands lacs nord américains, les oiseaux piscivores (reproduction menacée et taux élevé de malformations) [3].

Les mécanismes biochimiques responsables de la toxicité à long terme des polluants, dont certains peuvent agir en synergie, sont encore mal connus. On admet que de nombreux pesticides, particulièrement les organochlorés, perturbent la fonction endocrinienne, provoquant des anomalies responsables d'un déséquilibre hormonal. Ces substances sont désignées sous le terme de « disrupteurs hormonaux ». Plusieurs études ont montré que sous l'influence de résidus de pesticides présents dans l'environnement, les capacités de reproduction sont affectées chez les espèces animales les plus exposées disposant, comme l'Homme, d'un faible potentiel biotique. Le DDT est une substance mimétique des estrogènes, susceptible de réagir avec les récepteurs de ces hormones et d'induire des effets de type estrogénique [4, 5]. Le DDT est également responsable d'altérations de la reproduction, notamment chez les poissons et les reptiles par perte ou altération des caractères sexuels mâles. L'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique chez les poissons exposés aux pesticides peut aussi être altéré. La synthèse des hormones thyroïdiennes et/ou gamétogénèse sont diminuées chez des poissons téléostéens exposés au malathion et à l'hexachlorocyclohexane [6]. On a également mis en évidence des altérations de la synthèse des stéroïdes sexuels modifiant le développement des poissons : féminisation des mâles de la famille des Poecilidés [7]. Ces diverses manifestations toxiques au sein de la faune exposée aux pesticides amènent évidemment à s'interroger sur les conséquences éventuelles pour l'Homme exposé à ces molécules.

2 Pesticides organochlorés et cancer du sein

Plusieurs études ont été consacrées à l'influence des résidus de pesticides organochlorés et des PCBs sur l'apparition d'une tumeur mammaire chez la femme. Tout produit manifestant des propriétés estrogéniques est susceptible d'accroître le risque de développement de cancer du sein. Les pesticides organochlorés sont capables non seulement d'agir comme agonistes du récepteur à l'estradiol, mais aussi, pour le DDE, de détourner le métabolisme du 17- β -estradiol vers le 17- β -OH estrone à propriétés estrogéniques marquées [8]. Une concentration plasmatique plus élevée en p,p'-DDE a été relevée chez

des patientes atteintes de cancer du sein par rapport à des contrôles [9], surtout si la tumeur mammaire est hormono-dépendante [10]. Par contre, dans une méta-analyse publiée en 1997, Hunter [11] conclut à l'absence de preuve permettant de relier l'exposition aux résidus de pesticides organochlorés et le développement d'un cancer du sein.

Trois études cas/témoins – les deux premières se rapportant aux pesticides organochlorés, la troisième aux dérivés PCBs – ont été effectuées sur une large population de femmes souffrant d'une tumeur mammaire, comparée à un groupe témoin de patientes des Services de Gynécologie du CHU, consultant pour un frottis cervico-vaginal de routine, par ailleurs normal.

Pour les deux études relatives aux dérivés organochlorés, la présence des dérivés du DDT et de l'hexachlorobenzène dans le sang de ces femmes (tumeurs du sein et groupe normal) est fréquente. Les autres résidus de pesticides organochlorés sont rarement retrouvés. Dans la première étude (Occupational and Environmental Medicine, 2003), la prévalence du cancer du sein est apparue beaucoup plus importante chez les femmes qui présentaient un taux élevé de résidus de pesticides organochlorés dans leur sang [12]. L'augmentation du risque (exprimé par l'Odds ratio) dû à la présence de dérivés du DDT est de 5,36 (intervalle de confiance : 1,89 à 15,19) et celle associée à la présence d'hexachlorobenzène est de 8,68 (intervalle de confiance : 2,83 à 26,62). Un autre travail (Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, 2003) [13], comprenant un plus grand nombre d'individus et intégrant dans l'approche statistique divers facteurs de risque et/ou de protection (grossesses, allaitement, antécédents familiaux de cancer du sein, hormonothérapie substitutive) confirme le risque élevé et significatif de la relation entre p,p'-DDE ou HCB sanguins et cancer du sein. Dans une exploitation statistique multivariée, où interviennent les concentrations sériques des polluants et les facteurs de biais évoqués ci-dessus, le risque de tumeur mammaire associé à la présence de p,p'-DDE est de 1,24 (intervalle de confiance : 1,15 à 1,34). Pour l'hexachlorobenzène, un Odds ratio de 1,53 (intervalle de confiance : 1,23 à 1,90) est obtenu. L'approche statistique, où le DDE et l'HCB sont traités comme des variables binaires (présence ou absence, sur base du seuil de quantification), confirme les résultats obtenus.

Enfin, dans la troisième étude réalisée chez des femmes atteintes de tumeur mammaire et chez des femmes apparemment saines, on a recherché le risque de développer un cancer du sein en fonction de la concentration dans le sang des 7 congénères de PCB. Sur un échantillon de 100 femmes malades comparées à 100 témoins [14], le résidu PCB 153 est le plus souvent retrouvé, seul ou associé aux PCBs 52, 101 et 138. Les concentrations sanguines des congénères 101 et 153 sont significativement supérieures chez les patientes. En ne retenant que les malades (60 individus) pour lesquelles des informations détaillées sont disponibles (grossesse, allaitement au sein, ménopause, antécédents familiaux de cancer du sein), on observe que les congénères 138 et 153 sont présents à une concentration sanguine significativement supérieure par rapport aux contrôles. La somme des 7 congénères est également légèrement supérieure ($p = 0,012$). Après application d'une régression logistique multivariée, intégrant les principaux facteurs de biais, seule l'association entre l'appartenance au groupe malade et la concentration sérique du PCB 153 reste

significative ($p < 0,0001$). Le PCB 153, congénère non coplanaire puisque substitué en *ortho*, est estrogénique, et également inducteur des cytochromes P450 des familles 2B et 3A.

3 Pesticides organochlorés et puberté précoce

Tout d'abord, des facteurs alimentaires et socio-économiques sont évoqués pour expliquer la fréquence anormalement élevée de signes pubertaires chez des fillettes de 8 ou 9 ans en provenance de pays en voie de développement [15,16]. Cependant, bon nombre de ces fillettes n'étaient, à leur arrivée en Europe, ni en retard de taille ni en retard de poids. D'autre part, ces pubertés précoces concernaient aussi bien des enfants non adoptés, ayant migré vers l'occident avec leur famille, et pour lesquels on peut penser que les habitudes alimentaires ont été moins modifiées. Les tissus hormono-sensibles, exposés avant la puberté à des substances à activité estrogénique comme les pesticides, réagissent par un rétrocontrôle négatif à cette stimulation intempestive expliquant l'apparition de puberté précoce chez la fillette. Sur cette base, on a effectué la recherche et le dosage des pesticides organochlorés sur des échantillons de sang récoltés chez des fillettes précocement pubères réparties en 3 groupes (fillettes belges et immigrantes, enfants adoptés). La comparaison des concentrations sanguines moyennes de p,p'-DDE dans les 3 groupes de sujets révèle une différence fortement significative entre les fillettes étrangères adoptées ou non et les fillettes belges [17]. L'influence du p,p'-DDE dans le développement d'une puberté précoce s'appuie sur l'hypothèse émise par Kulin et Reiter en 1976 [18] et Murras et coll. en 1991 [19] confirmée par d'autres [20]. Chez ces enfants soumis aux xénoestrogènes (pesticides) dont l'usage reste intensif dans leur pays et qui entraînent un rétrocontrôle négatif, le « sevrage brutal » en pesticides (perturbateurs endocriniens) agirait comme un déclencheur du processus de maturation hypothalamo-hypophyso-gonadique.

4 Pesticides organochlorés et endométrieuse

L'endométrieuse est une affection gynécologique qui atteint 10 à 15 % de la population féminine en âge de procréer. Cette pathologie, qui se caractérise par la présence de tissu endométrial (glandes et stroma) en dehors de la cavité utérine, est une cause importante de douleurs pelviennes chroniques et de stérilité. Elle se localise principalement au niveau du péritoine, des ovaires et du cul de sac de Douglas.

Il existe trois formes cliniques de l'endométrieuse [21] :

- l'endométrieuse péritonéale superficielle classée en lésions typiques ou atypiques selon les aspects macroscopique et de vascularisation stromale ;
- l'endométrieuse ovarienne présente sous forme de kystes qui adhèrent au péritoine de la fossette ovarienne et à d'autres organes adjacents ;
- l'endométrieuse sous-péritonéale profonde caractérisée par des lésions localisées au niveau de la paroi vaginale postérieure, des ligaments utérosacrés, de la paroi vésicale et

de la face antérieure du rectum ou de la jonction recto-sigmoïdienne.

Dysménorrhée, douleurs pelviennes chroniques, dyspareunie, dyschésie et infertilité sont les principaux symptômes.

L'étiologie de l'endométrieuse reste indéfinie, même si l'hypothèse proposée par Sampson en 1927, à savoir implantation des débris menstruels suite au reflux tubulaire reste, à l'heure actuelle, admise [22].

L'administration chronique de TCDD (2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxin) au singe Rhésus entraîne un accroissement, dose dépendant, de l'incidence et de la sévérité de l'endométrieuse. En effet, une étude a été menée sur 3 groupes de singes Rhésus, nourris pendant une durée de 4 ans avec une administration contenant 0 ppt de TCDD, 5 ppt de TCDD et 25 ppt de TCDD.

Après 10 ans d'exposition à ces composés organochlorés, l'endométrieuse était plus fréquente chez les singes exposés au TCDD et la sévérité de la pathologie était dépendante de la dose reçue [23].

Par contre, d'autres études ont infirmé cette association. Une étude cas-contrôles réalisée par Lebel chez des femmes souffrant d'endométrieuse et des femmes exemptes de ces lésions fournit des résultats qui portent à croire qu'il n'y a pas de lien entre les concentrations plasmatiques des composés organochlorés et l'endométrieuse dans la population canadienne [24].

Dans une étude japonaise cas-contrôles, les concentrations sanguines de 8 composés « dioxin-like » (PCDDs), 10 dérivés furanespolychlorés (PCDFs), 4 PCBs coplanaires, 36 PCBs non coplanaires et 13 pesticides organochlorés plus métabolites ont été mesurées. Aucune association significative d'endométrieuse et présence de ces composés dans le sang n'a été mise en évidence. Mais il convient de faire remarquer qu'un biais de classement existe dans cette étude puisque le groupe de femmes contrôles comprenaient des femmes atteintes d'endométrieuse de stade I [25].

Dans notre étude, comprenant 85 femmes dont 44 présentaient des lésions d'endométrieuse confirmées par analyse histologique, les résultats obtenus ne permettent pas de mettre en évidence une relation significative entre la présence dans le sang de résidus de pesticides organochlorés et l'incidence ou la gravité des lésions endométriales.

5 Pesticides organochlorés et hypofertilité

Chez l'Homme, diverses substances présentes dans l'environnement (métaux lourds, dibromochloropropane...) sont capables d'altérer la spermatogenèse [26–28]. Des études épidémiologiques, notamment celle d'Auger et coll. [29] ont établi que le nombre de spermatozoïdes présents dans l'éjaculat diminuait au cours des années. Skakkebaek n'hésite pas à attribuer cette chute de la fertilité masculine à l'influence, peut-être même *in utero*, de substances dérégulatrices hormonales [30].

Sur 2 groupes de sujets, 73 hommes fertiles (témoins) et 82 hommes à fertilité réduite (cas) nous n'avons trouvé aucune différence de concentration sanguine en résidus de pesticides organochlorés. De plus, aucun résidu de pesticide organochloré n'a été détecté dans les échantillons de sperme

récoltés. Par contre, une concentration significativement supérieure ($p < 0,001$) en pp'-DDE a été observée dans les 23 échantillons sanguins prélevés chez les mères des hommes hypofertiles ($11 \pm 7,40$ ppb) par rapport aux 19 prélèvements sanguins effectués chez les mères du groupe témoin ($3,45 \pm 2,00$ ppb) [31].

Ces résultats préliminaires, à confirmer sur une plus large population, corroborent l'hypothèse d'une perturbation de la maturation sexuelle masculine *in utero*. L'influence des produits chimiques disrupteurs endocriniens pendant le développement fœtal chez l'Homme est souvent sous-estimée et pourtant vraisemblablement importante. Des investigations complémentaires sont à mettre en œuvre.

6 Conclusion

Si l'usage intensif et la forte rémanence des produits chimiques polluants, particulièrement les pesticides organochlorés, rendent illusoire et impossible la non-contamination de notre environnement et de nombreuses espèces animales dont l'Homme, on peut cependant évaluer le niveau de la pollution, le surveiller et proposer des mesures d'assainissement. Des biomarqueurs d'exposition existent ou l'identification et le dosage des résidus de pesticides dans diverses matrices (eaux, sols, liquides biologiques – sang, lait maternel) sont aujourd'hui réalisables. L'utilité de rechercher, et peut-être d'établir une corrélation entre le degré de contamination de la population générale par les produits chimiques les plus rémanents (pesticides organochlorés par exemple) et l'apparition de pathologies liées à leurs propriétés de perturbateurs hormonaux, devient chaque jour de plus en plus impératif.

Remerciements. L'auteur remercie le Fonds d'Investissements pour la Recherche Scientifique du Conseil Médical du CHU de Liège, qui a financé une partie de ce travail (FIRS 4773).

Références

- Hall R. In : Silent Spring revisited, G. Marcu, R. Hollingworth, W. Durham (Eds.). Am. Chem. Soc., Washington DC, 1987: 85-111.
- Reijnders PJH. Organochlorine and heavy metal residues in harbour seals from the Wadden Sea and their possible effects on reproduction. Neth J Sea Res. 1980; 14: 30-65.
- Hays H, Risebrough RW. Pollutant concentrations in abnormal terns from Long Island Sound. Auk. 1972; 89: 19-35.
- Korach KS, Sarver P, Chae K, McLachlan JA, McKinney JD. Estrogen receptor-binding activity of polychlorinated hydroxy-biphenyls : conformationally restricted structural probes. Mol Pharmacol. 1988; 33: 120-126.
- Soto AM, Chung KL, Sonnensheim C. The pesticides endosulfan, toxaphene, and dieldrin have estrogenic effects on human estrogen-sensitive cells. Environ Health Perspect. 1994; 102: 380-383.
- Singh S, Singh TP. Impact of malathion and hexachlorocyclohexane on plasma profiles of three sex hormones during different phases of the reproductive cycle in *Clarias batrachus*. Pestic Biochem Physiol. 1987; 27: 301-308.
- Davis WP, Bortone SA. Effects of kraft mill effluent on the sexuality of fishes: an environmental early warning? In : Colborn T, Clement C (Eds.). Chemically-induced alterations in sexual and functional development: the wildlife/human connection, volume XXI. Advances Modern Environ Toxicol. 1992: 113-127.
- Bradlow HL, Davis DL, Lin G, Sepkovic D, Tiwari R. Effects of pesticides on the ratio of 16 α /2-hydroxyestrone: a biologic marker of breast cancer risk. Environ Health Perspect. 1995; 103: 147-150.
- Djordjevic MV, Hoffmann D, Fan J, Prokopczyk B, Citron ML, Stellman SD. Assessment of chlorinated pesticides and polychlorinated biphenyls in adipose breast tissue using a supercritical fluid extraction method. Carcinogenesis. 1994; 15: 2581-2585.
- Dewailly E, Dodin S, Verreault R, Ayotte P, Sauvé L, Morin J, Brisson J. High organochlorine body burden in women with estrogen receptor-positive breast cancer. J Natl Cancer Inst. 1994; 86: 232-234.
- Hunter DJ, Hankinson SE, Laden F, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Speizer FE, Wolff MS. Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer. N Engl J Med. 1997; 337: 1253-1258.
- Charlier C, Albert A, Herman P, Hamoir E, Gaspard U, Meurisse M, Plomteux G. Breast cancer and serum organochlorine residues. Occup Environ Med. 2003; 76: 348-351.
- Charlier C, Pitance F, Plomteux G. PCB residues in a breast cancer patients population. Bull Environ Contam Toxicol. 2003; 71: 887-891.
- Charlier C, Albert A, Zhang L, Dubois N, Plomteux G. Polychlorinated biphenyls contamination in women with breast cancer. Clin Chim Acta 2004; 347: 177-181.
- Baron S, Battin J, David A. Puberté précoce chez des enfants adoptés de pays étrangers. Arch Pediatr. 2000; 7: 809-816.
- Proos LA, Hofvander Y, Tuvemo T. Menarcheal age and growth pattern of Indian girls adopted in Sweden. Acta Paediatrica Scand. 1991; 80: 852-858.
- Krstevska-Konstantinova M, Charlier C, Craen M, Du Caju M, Heinrichs M, de Beaufort C, Plomteux G, Bourguignon JP. Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. Human Reprod. 2001; 16: 1020-1026.
- Kulin HE, Reiter EO. Gonadotropin and testosterone measurements after estrogen administration to adult men, prepubertal and pubertal boys and en with hypogonadotropism: evidence for maturation of positive feedback in the male. Pediatr Res. 1976; 10: 46-51.
- Mauras N, Rogol AD, Veldhuis JD. Estrogenic modulation of the GRH-stimulated secretory activity of the gonadotrope and lactotrope in prepubertal females with Turner's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1991; 73: 1202-1209.
- Atanassova N, McKinnell C, Turner KJ, Walker M, Fisher JS, Morley M, Millar MR, Groome NP, Sharpe RM. Comparative effects of neonatal exposure of male rats to potent and weak (environmental) estrogens on spermatogenesis at puberty and the relationship to adult testis size and fertility: evidence for stimulatory effects of low estrogen levels. Endocrinology. 2000; 141: 3898-3907.
- Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. Fertil Steril. 1997; 68: 585-596.
- Nisolle M. L'endométriose: de la recherche à la pratique clinique. Bulletin et Mémoires de l'Académie Royale de Médecine de Belgique. 2007; 162: 263-274.

23. Rier S, Martin D, Bowman R, Dmowski W, Becker J. Endometriosis in rhesus monkeys (*Masaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundam Appl Toxicol.* 1993; 21: 433-441.
24. Lebel G, Dodin S, Ayotte P, Marcoux S, Ferron L, Dewailly E. Organochlorine exposure and the risk of endometriosis. *Fertil Steril.* 1998; 69(2): 221-228.
25. Tsukino H, Hanaoka T, Sasakib H, Motoyamab H, Hiroshimab M, Tanakab T, Kabutoc M, Turner d W, Patterson Jr. d. DG, Needhamd L, Tsugane S. Fish intake and serum levels of organochlorines among Japanese women. *Sci Total Environ.* 2006; 359: 90-100.
26. Mattison DR. The mechanisms of action of reproductive toxins. *Am J Int Med.* 1983; 4: 65-69.
27. Potashnik G, Yanai-Inbar I. Dibromochloropropane: an 8-year reevaluation of testicular function and reproductive performance. *Fertil Steril.* 1987; 47: 317-322.
28. Gilfillan SC. Lead poisoning and the fall of Rome. *J Occup Med.* 1965; 7: 53-57.
29. Auger, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *New England J Med.* 1995; 332: 281-285.
30. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, Giwercman A, Grandjean P, Guillette LJ Jr, Jégou B, Jensen TK, Jouannet P, Keiding N, Leffers H, McLachlan JA, Meyer O, Müller J, Rajpert-De Meyts E, Scheike T, Sharpe R, Sumpter J, Skakkebaek R. Male reproductive health and environmental chemicals with estrogenic effects. Ministry of Environment and energy, Denmark, 1995.
31. Charlier C, 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.