

# 11

## Etudes épidémiologiques

Les études rapportées dans cette section portent sur deux aspects des effets toxiques potentiels des éthers de glycol : les effets sur la reproduction et le développement d'une part, les effets cancérigènes d'autre part. C'est le premier aspect qui a fait l'objet du plus grand nombre de travaux. Seront présentées successivement les études évaluant les effets sur la fertilité masculine (y compris les difficultés à concevoir et les interruptions spontanées de grossesse lors d'une exposition paternelle) ; les effets sur les anomalies menstruelles et les atteintes de la fertilité chez la femme ; les effets sur les avortements spontanés lors d'une exposition maternelle ; et enfin les effets sur les malformations congénitales.

### Effets des éthers de glycol sur la reproduction

La toxicité des éthers de glycol sur la reproduction humaine (effets testiculaires, chez l'homme, anomalies menstruelles chez la femme, effets sur la fertilité) a fait l'objet de plusieurs études épidémiologiques.

#### Fonctions testiculaires et altération de la fertilité chez l'homme (tableau 11.1)

Deux études ont été conduites par le NIOSH (*National Institute for Occupational Safety and Health*) aux Etats-Unis pour évaluer la qualité du sperme dans des groupes professionnellement exposés. La première a comparé 73 peintres dans un chantier naval à 40 administratifs ou dessinateurs, non exposés aux solvants de peinture (Welch et coll., 1988). L'exposition était principalement à EGEE (2,6 ppm en moyenne [0-21,5]) et dans une moindre mesure à EGME (0,8 ppm en moyenne [0-5,6]) ainsi qu'à de nombreux autres solvants, métaux et autres produits. Cette exposition a été confirmée par le dosage des métabolites acides dans l'urine (résultats des dosages non précisés). Les taux de participation étaient de 50 % chez les peintres exposés et 32 % chez les non-exposés. Les comparaisons entre les deux groupes, tenant compte de l'âge, de la consommation de tabac et du temps d'abstinence, ont montré une diminution de la concentration du sperme chez les exposés

**Tableau 11.I : Etudes épidémiologiques sur les fonctions testiculaires et la fertilité masculine**

Référence	Type d'étude	Population	Exposition prédominante/Mesure	Résultats		
Welch et coll. (1988)	Transversale	Chantier naval 73 peintres (exposés) 40 non exposés	EGEE (TWA Max 21,5 ppm, TWA moyenne : 2,6 ppm) EGME (TWA Max 5,6 ppm, TWA moyenne : 0,8 ppm) Confirmation par métabolites urinaires	↘ concentration sperme : 66.10 <sup>6</sup> /cc vs 79.10 <sup>6</sup> /cc (p = 0,10) 13,5 % < 20.10 <sup>6</sup> /cc vs 5 % (p = 0,12) Ajustement sur âge, tabac et abstinence Nombreuses expositions présentes		
Ratcliffe et coll. (1989)	Transversale	Fonderie 37 exposés 39 non exposés	EGEE (0-24 ppm ; moy = 6,6 ppm). Confirmation par métabolites urinaires	↘ nombre de spermatozoïdes par éjaculat 113.10 <sup>6</sup> vs 154.10 <sup>6</sup> (p = 0,05) Pas de différence significative sur la concentration : 44.10 <sup>6</sup> /cc vs 53.10 <sup>6</sup> /cc (ns) Quelques formes anormales plus fréquentes chez les exposés Faible taux de participation		
Samuels et coll. (1995)	Transversale	SHS <sup>1</sup> Study 241 hommes (165 naissances) dans la fabrication de semi-conducteurs 447 hommes (300 naissances) même industrie, hors fabrication	Cf tableau 11.II	Difficulté à concevoir (≥ 1 an) : RR = 1,20 (IC 95 % [0,83-1,74]) Pas de différence dans le taux de naissance		
Correa et coll. (1996)	Transversale	IBM Study 2 entreprises semi-conducteurs 375 employés de fabrication + épouses (589 grossesses)	Cf tableau 11.II	Exposition paternelle	Diff. à concevoir RR (IC 95 %)	Avortements spont. OR (IC 95 %)
				Nulle	1,0	1,0
				Faible	1,2 (0,6-2,7)	0,8 (0,4-1,5)
				Moyenne	1,6 (0,8-3,5)	1,1 (0,6-2,0)
				Elevée	1,7 (0,7-4,3)	0,7 (0,3-1,6)
					Ajustement sur année de conception, niveau d'éducation, antécédents d'avortements, entreprise	
Veulemans et coll. (1993)	Cas-Témoins	1 019 cas diagnostiqués pour infertilité ou sub-fertilité 475 témoins normaux	Mesure des métabolites urinaires EAA et MAA EAA + surtout pour les métiers relatifs à l'utilisation de peintures	EAA + : 39 cas (in(sub)fertilité), 6 témoins OR = 3,11 p = 0,004 MAA + : 1 cas, 2 témoins		

<sup>1</sup> : Semi-conductor Health Study ; OR : odds ratio ; RR : risque relatif ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 % ; TWA : *time-weighted average*.

(66 millions/cc vs 79 millions/cc  $p = 0,10$ ) et une augmentation du pourcentage d'oligospermies (concentrations  $< 20$  millions/cc) : 13,5 % vs 5 % ( $p = 0,12$ ).

La seconde étude (Ratcliffe et coll., 1989) a été conduite chez les ouvriers d'une fonderie. Trente-sept sujets engagés dans la fabrication de pièces métalliques (50 % des éligibles) exposés principalement à EGEE (6,6 ppm en moyenne [0-24 ppm]) et à l'éthanol ont été comparés à 39 ouvriers de fabrication (26 % des participants potentiels) non exposés *a priori* à EGEE. L'exposition a été confirmée par la présence de métabolites urinaires (jusqu'à 85 mg/g créatinine en moyenne sur certains postes). Le nombre moyen de spermatozoïdes par éjaculat était significativement plus faible chez les exposés (113 millions vs 154 millions  $p = 0,05$ ). Ni les moyennes de la concentration de sperme (45 millions/cc vs 53 millions/cc), ni les paramètres de viabilité et de mobilité et vitesse ne différaient de façon statistiquement significative entre exposés et non-exposés. Les comparaisons ont pris en compte un certain nombre de covariables telles que l'âge des sujets ou la durée d'abstinence.

La portée des résultats de ces deux études est diminuée par les faibles taux de participation (toutefois pas inhabituels dans ce type d'étude), en particulier dans la constitution des groupes de référence, bien que les différences entre groupes de comparaison sur des paramètres importants (âge, durée d'abstinence, tabac) aient été prises en compte dans l'analyse. De nombreuses autres expositions à des produits chimiques sont présentes dans les deux milieux de travail et l'attribution des effets observés aux seuls éthers de glycol est difficile. L'analyse conjointe des résultats de ces deux études utilisant les mêmes laboratoires accroît la puissance des comparaisons statistiques et confirme les effets observés précédemment sur le nombre et la concentration du sperme, mais ne montre pas d'effet sur les paramètres de viabilité et de motilité ou sur la morphologie (Schrader et coll., 1996).

Dans une étude destinée à évaluer le risque d'avortement spontané et l'état de santé global des employés d'une usine de semi-conducteurs, Pastides et coll. (1988) ont, entre autres, évalué le risque d'avortement spontané chez les épouses de 121 employés de la fabrication ou hors fabrication. Le faible nombre d'avortements spontanés rapportés (4 pour 48 grossesses) ne permet pas une comparaison entre secteurs d'activité.

Deux études de grande envergure ont été conduites en parallèle aux Etats-Unis dans l'industrie des semi-conducteurs, dans le but d'examiner la fertilité et les issues de grossesse des employées de ces industries (ou des épouses des hommes employés) en relation avec les nombreuses expositions présentes, parmi lesquelles les éthers de glycol (voir tableau 11.II).

La première (Semi-Conductor Health Study - SHS) a regroupé 14 entreprises de fabrication de semi-conducteurs aux Etats-Unis (soit environ 20 % des effectifs de cette industrie) et au total environ 8 700 femmes et 1 500 hommes ont été contactés au cours de l'une ou l'autre des différentes composantes de

**Tableau 11.II : Expositions dans la fabrication des semi-conducteurs (salles blanches)**

Référence	Photolithographie <sup>1</sup>	Décapage acide	Diffusion <sup>2</sup>
Pastides et coll. (1988)	Ethers de glycol Xylène, toluène	Ethers de glycol Acide hydrofluorique Acide hydrochlorique	Arsenic, phosphine, bore
Schenker et coll. (1995) SHS study 1986-1989	EGME, EGEE, EGMEA, EGEEA (0,7 ppm), PGMEA Xylène, n-butylacétate	Ethers de glycol, fluorure	Arsenic, antimoine, bore, phosphore
Swan et coll. (1995) SHS study 1986-1989	Ethers de glycol (70 % d'exposés)	Ethers de glycol (43 % d'exposés)	Ethers de glycol (18 % d'exposés)
Correa et coll. (1996) IBM study 1980-1989	EGEEA, DEGDME, PGMEA Xylène, n-butylacétate	?	?

<sup>1</sup> : utilisation de résines photosensibles ; <sup>2</sup> : utilisation de dopants – inclut TFI (*thin film and ion implantation*).

l'étude. Pour l'étude de la fertilité (Samuels et coll., 1995), 688 hommes ont été déclarés éligibles : mariés, sans antécédent de stérilisation chirurgicale, ayant travaillé au moins six mois dans l'industrie depuis 1984 sans changer de secteur (fabrication ou non). Le pourcentage d'hommes rapportant des difficultés à concevoir un enfant ( $\geq 1$  an) était légèrement plus élevé chez les 241 ouvriers de la fabrication que chez les 441 autres travaillant hors de la fabrication RR = 1,20 IC95 % [0,83-1,74], plus particulièrement dans le secteur diffusion (RR = 1,79 IC95 % [1,09-2,94]). Aucune différence n'a été observée entre les taux de fertilité (Rapport de Fertilité FR = 0,98 [0,80-1,19]). Les comparaisons ont été faites en tenant compte de plusieurs facteurs de confusion potentiels : parité, ethnie, niveau d'éducation, âge et consommation de tabac de la mère, année de conception, nombre d'années depuis la dernière naissance, nombre de mois de travail de fabrication, entreprise.

La seconde étude a été conduite dans deux usines d'IBM en 1989 (Correa et coll., 1996). Mille deux cent quatre-vingt-quinze hommes parmi les 2 318 éligibles (56 %) ont accepté de participer à l'étude sur la fertilité masculine. Leurs épouses ont été interrogées à domicile ou par téléphone sur leurs grossesses depuis 1980 : 375 d'entre elles ont rapporté 589 grossesses alors que leur époux était employé en Salle Blanche. Le classement du niveau d'exposition aux éthers de glycol au cours des périodes critiques pour les problèmes étudiés a été établi en fonction des postes occupés : photosensibles seulement = exposition forte ; photosensibles et autres = exposition moyenne ; diffusion = exposition faible ; fabrication sans éthers de glycol = exposition nulle. Le risque d'avoir eu des difficultés à concevoir un enfant ( $\geq 1$  an) était plus élevé lorsque le père était exposé aux éthers de glycol (OR = 1,6 [0,8-3,0]) et augmentait avec le niveau d'exposition bien que cette tendance ne soit pas statistiquement significative. Le pourcentage

d'avortements spontanés rapportés était de 14,3 %. Il n'y a pas d'évidence d'un accroissement du risque d'avortement spontané avec le niveau d'exposition estimé aux éthers de glycol (RR = 0,7 [0,3-1,6] dans la catégorie fortement exposée). Toutes les comparaisons ont pris en compte l'année de conception, l'âge maternel, le niveau d'éducation, les antécédents d'avortements et l'usine.

Une étude cas-témoins conduite dans une clinique belge spécialisée dans les problèmes d'infertilité (Veulemans et coll., 1993) a comparé 1 019 hommes ayant eu un diagnostic d'infertilité ou de subfertilité entre 1985 et 1990 à 475 hommes admis dans la même clinique mais reconnus normalement fertiles au cours de la même période. Les répartitions par âge, catégorie socioprofessionnelle, consommation d'alcool, de tabac et durée d'abstinence étaient semblables dans les deux groupes. Un bref questionnaire professionnel leur était posé et un prélèvement urinaire était effectué en vue du dosage de l'acide éthoxyacétique (EAA) et de l'acide méthoxyacétique (MAA). Les dosages d'EAA étaient positifs pour 39 cas et 6 témoins (OR = 3,1 p = 0,004) et une forte corrélation négative était observée entre le pourcentage d'exposés (EAA +) et la concentration du sperme ; pour MAA, seuls 1 cas et 2 témoins étaient positifs. S'agissant d'une étude en population générale, on observe donc qu'à cette période et dans cette région de Belgique les sujets EAA positifs avaient été principalement en contact avec les produits de peinture (20/45), les produits dégraissants et de nettoyage (15/45), les carburants (12/45), les colles (11/15), ces classes d'exposition n'étant pas exclusives. Compte tenu du fait que les prélèvements d'urine étaient faits indépendamment du moment de l'exposition, le pourcentage de sujets positifs ne reflète cependant pas exactement le pourcentage de sujets exposés en population générale, et sous-estime également le pourcentage des sujets exposés parmi les consultants, quel que soit le résultat de leur spermogramme.

### **Anomalies menstruelles et altérations de la fertilité (tableau 11.III)**

Dans l'étude SHS, 402 salariées âgées de 18 à 44 ans et « à risque de devenir enceinte » (65 % des éligibles) ont été suivies pendant six mois au cours desquels les événements marquants de la vie génitale (menstruations, rapports sexuels, contraception) étaient enregistrés par la femme, et un prélèvement quotidien d'urine était effectué en vue du dosage de l'HCG (Gold et coll., 1995). La durée moyenne des cycles ne différait pas entre employées du secteur de la fabrication et autres « hors fabrication ». À l'intérieur du secteur de la fabrication, les femmes travaillant dans le département TFII (*thin film and ion implantation*) avaient une durée moyenne de cycle significativement plus élevée. C'est dans les secteurs photo et TFII, que les femmes présentaient le plus de cycles irréguliers. La fréquence de cycles courts (< 24 jours) était significativement plus élevée dans les secteurs photo (RR = 1,83) et chez les

Tableau 11.III : Anomalies menstruelles et fertilité chez la femme

Référence	Type d'étude	Population/méthodes	Exposition	Résultats	Commentaires		
Gold et coll. (1995)	Prospective	SHS study (7 usines) Fab. semi-conducteurs 152 salariées 18-44 ans secteur fab (65 % éligibles) 250 salariées « non fab »	Voir tableau 11.II	Longueur moyenne du cycle (j)	Cycle court (< 24 j)	irrégularités des cycles dans le groupe photolitho ajustement sur âge, groupe ethnique, niv. d'éducation, revenus, indice de masse corporelle, consommation de café	
			Fabrication	32,5	RR (IC 95 %)		
			Photolithographie	30,3	1,41 (0,9-2,1)		
			Décapage	30,6	1,83 (0,9-2,9)		
			Diffusion	31,5	1,48 (0,7-2,7)		
			TFII*	34,8	1,06 (0,4-2,3)		
			Superviseurs	33,4	0,79 (0,3-2,0)		
			Non fabrication	32,5	2,46 (1,2-3,6)		
Eskenazi et coll. (1995)	Prospective	SHS study pendant 6 mois : enregistrement quotidien des saignements, contraception, rapports sexuels	Voir tableau 11.II	Ratio de fécondabilité	Grossesses cliniques	ajustement sur « risque » de grossesse, utilisation récente de contraceptifs oraux, âge maternel	
			Secteur de fabrication	Toutes grossesses	0,67		
			Photolitho + décapage	1,02	0,22**		
			Diffusion + TFII*	0,61	0,84		
			Superviseurs	0,86			
			Dosage quotidien d'HCG	Non fabrication	1,0		1,0
			Suivi des grossesses	Expo à	FR (IC 95 %)		
				Ethers de glycol	0,37 (0,1-1,2)		
Fluorure	0,93 (0,5-1,8)						
	Aucune	1,0		associations plus fortes avec les grossesses clini- quement reconnues (morts fœtales précoces détectées par HCG sont exclues)			

\* : TFII : thin film and ion implantation ; \*\* : p &lt; 0,05 ; FR : rapport de fécondabilité.

Tableau 11.III : Anomalies menstruelles et fertilité chez la femme (suite)

Référence	Type d'étude	Population/méthodes	Exposition	Résultats	Commentaires		
Correa et coll. (1996)	Transversale	IBM study - 2 entreprises 378 employées > 6 mois depuis 1980 présentes en 1989 Grossesses depuis 1980 (N = 561) et difficulté à concevoir (> 1 an)	Cf tableau 11.II	Exposition possible aux éthers de glycol	Difficulté à concevoir	Ajustement sur âge mater- nel, année de conception, niveau d'éducation, antécé- dents de fausses couches, entreprise	
			Evaluation des exposi- tions au cours de la période critique à partir des postes		RR (IC 95 %)		
Gray et coll. (1996)	Prospective	IBM study 148 femmes Dosage quotidien d'HCG (675 cycles)	Cf tableau 11.II	Taux de conception (pour 100 cycles)	OR (IC 95 %)		
			Fabrication				
			Exposition	13,6	0,9 (0,2-3,2)		
			Pas d'exposition	11,6	0,5 (0,2-1,0)		
			Hors fabrication	15,9	1,0		
Chia et coll. (1997)	Transversale	Fab écrans à cristaux liquides 52 employées salle blanche 55 employées de fabrication non exposées aux solvants	EGEEA TWA 0,51 ppm (0,15-3,0) Excrétion urinaire : 0,16 mg/g de créatinine r (air, urine) = 0,81 (p < 0,001)	Aucune différence significative sur moyenne de : - durée des cycles - durée des menstruations		Pas (?) de contact cutané Ajustement sur âge, niveau d'éducation, utilisation de contraceptifs, âge à la puberté, gravidité, groupe ethnique Manque de puissance et analyse sommaire	

\* : p < 0,05 ; TWA : *time-weighted average*.

superviseurs (RR = 2,46). La détection des avortements spontanés précoces par le dosage des HCG urinaires a permis d'estimer le taux de fécondabilité des sujets (nombre de conceptions/nombre de cycles « à risque ») et le rapport de fécondabilité (FR) entre les différents groupes d'exposition (Eskenazi et coll., 1995). Une baisse de fécondabilité par rapport au groupe hors fabrication a été observée surtout dans le secteur diffusion (FR = 0,61). Elle était plus prononcée lorsque seules les grossesses cliniquement reconnues étaient considérées (FR = 0,22), pouvant suggérer un effet toxique à la fois sur les taux de conception et sur le développement ultérieur. Le rapport de fécondabilité était diminué chez les femmes exposées aux éthers de glycol (FR = 0,37 [0,1-1,2]).

Dans l'étude IBM, les problèmes de fertilité chez la femme ont été mesurés de la même façon que dans l'enquête sur l'infertilité masculine, en interrogeant les femmes sur les difficultés à concevoir (Correa et coll., 1996). Trois cent soixante-dix-huit employées ayant rapporté 561 grossesses depuis 1980 ont été classées en fonction de leur exposition possible aux éthers de glycol (de la même façon que décrit précédemment pour les employés masculins d'IBM). Le risque de diminution de la fertilité augmentait avec le niveau d'exposition aux éthers de glycol, et était multiplié par 5 dans le groupe le plus fortement exposé. Différents facteurs pouvant influencer ces résultats (âge, niveau d'éducation, antécédents d'avortement spontané, année de conception et usine) ont été pris en compte. Dans une partie prospective, les taux de conception ont été estimés chez 148 femmes et comparés par groupe d'exposition (Gray et coll., 1996). Dans ce petit échantillon, il n'y a pas d'évidence d'altération en relation avec l'exposition aux éthers de glycol.

Une étude a été conduite à Singapour dans une fabrication d'écrans à cristaux liquides (Chia et coll., 1997) chez 52 employées des salles blanches exposées entre autres à EGEEA et 57 employées d'autres secteurs de la fabrication n'entraînant pas d'exposition à des produits « toxiques pour la reproduction ». L'exposition était mesurée dans l'atmosphère et par dosage de l'EGEEA dans les urines, les deux mesures montrant une très bonne corrélation ( $r = 0,81$ ). Les comparaisons des durées moyennes des cycles et des menstruations n'ont pas montré de différence entre les deux groupes. Aucune femme n'a rapporté de cycle court ( $< 14$  jours). Trente-cinq pour cent des femmes exposées et 20 % des non exposées ( $p < 0,10$ ) ont rapporté des cycles supérieurs à 35 jours. Les irrégularités dans les cycles n'ont pas été évaluées.

## Effets des éthers de glycol sur le développement

Les effets des éthers de glycol sur le développement concernent le risque d'avortements spontanés (foetotoxicité) et le risque de malformations (tératogénicité).

## Risque d'avortements spontanés

L'étude de Pastides (tableau 11.IV) parue en 1988 a attiré l'attention sur les expositions professionnelles présentes dans un secteur industriel employant une forte proportion de main-d'œuvre féminine : l'industrie des semi-conducteurs. Au cours de cette étude dans une entreprise du Massachusetts, 134 femmes du secteur de fabrication, actuellement ou anciennement employées (67 dans le département de photolithographie, 67 dans le département diffusion) ont été comparées à 337 femmes hors fabrication. L'historique des grossesses et des postes occupés était obtenu par un entretien sur le lieu de travail ou par téléphone. Un accroissement du risque d'avortement spontané a été observé dans le département de photolithographie (RR = 1,75 IC95 % [0,8-3,3]) et dans le département de diffusion (RR = 2,18 [1,1-3,6]). Parmi l'ensemble des expositions professionnelles présentes (tableau 11.II), ce sont les éthers de glycol qui ont été mis en cause, compte tenu de leurs effets connus chez l'animal. Pourtant, c'est dans le département diffusion où les éthers de glycol sont *a priori* moins utilisés que l'excès de risque est le plus fort. Cette étude a suscité un bon nombre d'études subséquentes dans le secteur de l'électronique.

L'étude d'Huel et coll. (1990) a porté sur les femmes ayant reçu des compensations pour maladie professionnelle dans une entreprise d'assemblage de composants électroniques. Cette étude, qui montre un risque d'avortement accru sur une population très sélectionnée, n'est toutefois pas vraiment pertinente à l'évaluation des risques liés aux éthers de glycol, puisqu'ils sont *a priori* peu utilisés dans ce secteur (éthers de glycol cités : 2PGME, 2PG1ME, EGBE ; autres solvants : chlorofluorocarbones, isopropanol, acétone, xylène, toluène, alcool).

En Californie, 1 105 femmes (15-49 ans) résidant dans la région de San José et ayant eu au moins une grossesse entre 1980 et 1985 ont été recensées (Lipscomb et coll., 1991). Les emplois occupés pendant la grossesse et les trois mois précédents ont été obtenus directement auprès des femmes. Le risque d'avortement spontané n'était pas globalement augmenté lorsque les femmes avaient occupé un emploi dans l'industrie de l'électronique (RR = 1,10 [0,3-3,7]). En revanche, un risque accru de petit poids de naissance a été observé à la fois dans le secteur de la production et dans le secteur de l'assemblage.

Shusterman et coll. (1993) ont conduit une étude cas-témoins à partir de 11 hôpitaux du comté de Santa Clara en Californie. Trois cent trois cas d'avortements spontanés ont été comparés à 645 naissances vivantes admises dans le même hôpital sur la même période. Un questionnaire spécialisé permettait de préciser les emplois éventuels dans le secteur de l'électronique. Aucune augmentation du risque d'avortement spontané n'a été observée ni dans l'industrie de l'électronique dans son ensemble, ni dans chacune des branches de la fabrication des semi-conducteurs (OR = 0,86), de la manufacture de circuits imprimés (OR = 0,53) ou de l'assemblage (OR = 1,10). C'est

**Tableau 11.IV : Emploi dans l'industrie de la microélectronique et issues de grossesses (classification des expositions par secteur)**

Référence	Type d'étude	Population Issue de grossesse étudiée	Groupes de comparaison	Résultats	Commentaires
Pastides et coll. (1988)	Transversale	Fabrication de semi-conducteurs (1 usine dans le Massachussets) Avortements spontanés (< 29 semaines)	Photolitho : 67 femmes (16 grossesses) Diffusion : 67 femmes (18 grossesses) Hors fabrication 337 femmes non exposées (398 grossesses)	RR (IC 95 %) d'avortement spontané 1,75 (0,8-3,3)  2,18 (1,1-3,6)  Conceptions après 1965 Photolitho : RR = 1,42 (0,6-2,7) Diffusion : RR = 1,77 (0,9-2,9)	Comparaisons ajustées sur âge maternel, gravidité, tabac, alcool, café Pas de différence sur autres issues de grossesse Avant l'emploi, fréquence d'avortement semblable entre les groupes
Huel et coll. (1990)	Transversale	Assemblage de composants de télécommunications (1 entreprise Nouveau-Mexique) Avortement spontané (au moins 1)	90 anciennes employées ayant reçu des compensations professionnelles 90 amies ou parentes appariées sur le groupe ethnique, l'âge, le nombre de grossesses avant le début d'emploi dans la microélectronique	Avant emploi OR = 0,9 (ns) Après le début de l'emploi OR = 5,6 (p < 0,01)	Problèmes de sélection des groupes de comparaison Faible nombre de grossesses incluses dans l'analyse
Lipscomb et coll. (1991)	Transversale	Femmes (15-49 ans) ayant eu une grossesse entre 1980 et 1985 (San José, Ca) Avortement spontané (< 20 s) (méd confirmé) Petit poids de naissance (< 2500 g)	1 105 femmes 103 avortements spontanés 30 petits poids de naissance	Emploi dans l'industrie de l'électronique OR (IC 95 %) = 1,10 (0,3 - 3,7) Production OR (IC 95 %) = 4,72 (1,4 - 15,5) Assemblage OR (IC 95 %) = 6,48 (1,9 -21,9)	Ajustement sur âge maternel, antécédents d'avortement spontané, groupe ethnique Ajustement sur faible gain de poids pendant la grossesse et consommation de tabac
Shusterman et coll. (1993)	Cas-témoins	11 hôpitaux de Santa Clara, Ca (juin 86-fevrier 87) Avortement spontané hospitalisé (< 20 semaines)	303 cas 645 témoins parmi les naissances vivantes dans le même hôpital	OR (IC 95 %) Fabrication semi-cond. 0,86 (0,4-1,6) Photolithographie 0,74 (0,3-1,9) Décapage acide 0,65 (0,2-2,2) Diffusion 1,70 (0,4-7,3) « Epitaxy » 0,60 (0,1-2,7) Tri 0,82 (0,31-2,1) Manuf de circuits impr. 0,53 (0-4,2) Assemblage 1,10 (0,6-2,2) Ind. de l'électronique 0,94 (0,6-1,5) (tous secteurs)	Evaluation des expositions professionnelles par questionnaire à la mère et expertise Prise en compte de la charge physique de travail, des antécédents d'avortement spontané
Pinney et coll. (1996)	Transversale	Fabrication de semi-conducteurs (1 entreprise Sud-Est, USA) Avortements spontanés (< 20 s) et mort-nés (confirmation médicale)	720 employées présentes en octobre 1988 ayant eu au moins 1 grossesse → 454 grossesses pendant l'emploi	AS % OR (IC 95 %) Fabrication (N = 189) 12,2 1,62 (0,8-3,4) Photolithographie 8,5 Diffusion 6,7 Autres 17,1 NFC (N = 74) 16,2 2,00 (0,9-4,7) NFNC (N = 191) 13,1 1,00	Nombreuses validations du recueil Ajustement sur âge maternel, alcool et statut de salarié.

NFC : hors secteur fabrication, mais exposition aux produits chimiques ; NFNC : hors secteur fabrication, sans exposition aux produits chimiques ; AS : avortements spontané.

dans le département diffusion que le risque est le plus élevé (OR = 1,7 [0,4-7,3]). L'analyse, à partir de la même étude, des relations entre avortements spontanés et exposition aux solvants n'a pas mis en évidence d'excès de risque associé à l'exposition aux éthers de glycol (OR = 0,87 [0,5-1,7]) (Windham et coll., 1991).

Pinney et coll. (1996) ont à leur tour investigué le risque d'avortements spontanés chez les femmes travaillant à la fabrication de semi-conducteurs. Sept cent vingt femmes travaillant en 1988 dans une entreprise du Sud-Est des Etats-Unis ont été interrogées sur leurs grossesses : 454 grossesses ont eu lieu alors que les femmes étaient employées dans l'industrie. Par rapport aux femmes ayant travaillé hors du secteur de fabrication et non exposées à des produits chimiques, les employées de la fabrication ont un risque globalement augmenté (OR = 1,62 [0,8-3,4]) mais les secteurs de la photolithographie ou de la diffusion ne sont pas ceux où des risques élevés sont observés. Les femmes soumises à une exposition chimique en dehors du secteur de la fabrication ont également un risque augmenté d'avortements spontanés.

Les études de plus grande envergure suscitées par les observations de Pastides (1988) ont été conduites en parallèle, mais indépendamment, par des chercheurs de plusieurs universités de Californie (SHS study ; Schenker et coll., 1995) ou de Baltimore (IBM study). Ces deux études avaient pour objectif *a priori* de tester l'hypothèse d'une augmentation du risque d'avortements spontanés chez les femmes employées dans le secteur de fabrication des semi-conducteurs, et éventuellement d'identifier les tâches ou les expositions contribuant à cette augmentation. Les deux études avaient à la fois une composante rétrospective et prospective. L'ensemble des expositions présentes est décrit dans le tableau 11.II. Ce tableau permet de situer les départements dans lesquels le risque d'exposition aux éthers de glycol est le plus élevé, les types d'éthers de glycol utilisés et les autres expositions présentes.

Dans l'étude SHS (tableau 11.V), plus de 6 000 femmes ont été interrogées sur leurs grossesses entre 1986 et 1989 (Schenker et coll., 1995). Leur secteur de travail pendant la période critique ainsi que leur niveau d'exposition potentiel aux éthers de l'éthylène glycol (EG) et aux éthers du propylène glycol (PG) ont été définis à partir des réponses au questionnaire, complétées par les évaluations des ingénieurs en hygiène industrielle des différents sites. Les résultats mettent en évidence un risque accru d'avortements spontanés dans la fabrication, et plus particulièrement dans le département de photolithogravure où les éthers de glycol sont très présents. Le risque augmente avec le niveau d'exposition aux EG, mais la tendance n'est pas claire pour l'exposition aux PG. Il faut noter que des tendances sont également observées pour d'autres expositions présentes : autres substances présentes dans les résines photosensibles (xylène, nbutylacétate), substances utilisées pour le décapage des résines après photoréticulation, solvants de nettoyage (acétone, alcool isopropyl) ou stress. Dans la partie prospective, 403 femmes ont été suivies quotidiennement, au moyen de dosages urinaires d'HCG, pour déterminer les

conceptions et les avortements spontanés précoces, non cliniquement décelés. En comparaison avec le secteur hors fabrication, tous les départements de la fabrication sont associés à un risque élevé.

Chez les employées d'IBM (tableau 11.V), un accroissement du risque d'avortement spontané en fonction de l'exposition aux éthers de glycol a été observé à la fois dans la partie rétrospective (OR = 2,8 pour l'exposition la plus forte) (Correa et coll., 1996) et dans la partie prospective (OR = 2,5 chez les exposées aux éthers de glycol) (Gray et coll., 1996).

### **Risques de malformations congénitales**

Un rapport de 1990 (Bolt et Golka, 1990) fait état de l'observation de deux enfants porteurs d'hypospadias, nés d'une mère exposée professionnellement à EGMEA pendant sa grossesse, environ 4 heures par jour, dans les années 1980-1983. Aucune histoire familiale n'était rapportée. La prévalence d'un hypospadias à la naissance varie de 1 pour 300 naissances à 1 pour 1 800 suivant sa gravité et le risque de récurrence est d'environ 1 pour 24. La naissance de deux enfants porteurs d'hypospadias est donc un événement rare, mais cette observation isolée ne peut rester qu'anecdotique dans l'évaluation du potentiel tératogène d'EGMEA.

Dans une publication de 1997, Saavedra et coll. décrivent un syndrome malformatif particulier comportant des anomalies faciales (implantation anormale des cheveux ; fentes palpébrales ; épicanthus, et hypertélorisme ; mâchoires proéminentes ; nez large surtout à la base ; et plus rarement fentes palatines et petites oreilles), des réductions des membres et des retards mentaux, chez 44 sujets nés entre 1971 et 1977 parmi 134 patients atteints de malformations et toujours suivis au service médical de Matamoros au Mexique. Les auteurs affirment que ces patients présentent des caractéristiques qui les distinguent du syndrome d'alcoolisme foetal. Tous les caryotypes étaient normaux et 5 d'entre eux avaient un autre membre de la famille atteint de malformation. Les auteurs attribuent ces malformations à l'exposition professionnelle des mères à un mélange d'EGME et d'éthylène glycol pendant leur grossesse, alors qu'elles étaient employées dans une usine de fabrication de condensateurs de la région qui avait fonctionné entre 1970 et 1977, sans équipements de protection, individuels ou collectifs.

Une étude cas-témoins multicentrique a été conduite entre 1989 et 1992 à partir de six registres de malformations dans quatre pays Européens (France, Italie, Pays-Bas, Écosse) : 984 cas de malformations majeures ont été comparés à 1 134 témoins nés sans malformations dans les mêmes maternités, au cours de la même période (Cordier et coll., 1997). Un entretien avec la mère évaluait un certain nombre de caractéristiques médicales et sociodémographiques, habitudes de vie, ainsi qu'une description détaillée de la profession pendant la grossesse et les produits utilisés. Des experts ont ensuite évalué la possibilité d'une exposition aux éthers de glycol pendant le premier trimestre

**Tableau 11.V : Etudes dans l'industrie des semi-conducteurs et avortements spontanés (Indice d'exposition aux éthers de glycol)**

Référence	Type d'étude	Population Issue de grossesse étudiée	Groupes de comparaison	Résultats	Commentaires
Schenker et coll. (1995)	Rétrospective	SHS, 14 entreprises de semi-conducteurs (USA) (20 % des effectifs US)  Employées ayant eu une grossesse entre 86 et 89 h Evaluation exposition par secteur et visite de sites (1 <sup>er</sup> trimestre de grossesse) Avortements spontanés (85 % vérifiés)	6 088 femmes 904 grossesses 1 grossesse par femme) Fabrication vs non fabrication	Secteurs d'activité Non fabrication 1,0 (1,0-2,1) Fabrication 1,45 (1,2-2,4) Masking 1,69 (1,0-2,3) Photolitho 1,53 (1,4-3,3) Etching 2,15 (0,8-2,0) Dopefilm 1,28 (0,5-2,7) Supervision 1,21  Niveau d'exposition RR (IC 95 %) Ethers de l'EG 0 1,0 1 1,50 (1,0-2,3) (p = 0,004) 2 1,25 (0,4-3,7) (tendance) 3 2,67 (1,3-5,4) Ethers du PG 0 1,0 1 1,63 (0,9-2,8) (p = 0,18) 2 1,16 (0,3-4,3)	Ajustement sur âge, tabac et antécédent d'avortement spontané       Tendances significatives également avec expositions : xylène, nbutylacétate, fluorure, acétone, alcool isopropyl et stress
	Prospective	Employées actuelles dans 7 grosses entreprises Dosage quotidien des HCG Avortements spontanés précoces	2 639 femmes dont 703 déclaraient vouloir concevoir 403 suivies plus d'1 mois	Fabrication 1,39 (0,8-2,2) Masking 1,47 (0,9-2,5) Dopefilm 1,57 (0,9-2,9) Supervision 1,47 (0,6-3,6)	
Correa et coll. (1996)	Rétrospective	IBM study – 2 entreprises Employées > 6 mois depuis 1980, présentes début 1989 Avortements spontanés	378 femmes rapportant 561 grossesses	Exposition possible RR (IC 95 %) Nulle 1,0 Faible 1,0 (0,6-1,7) Moyenne 1,4 (0,8-2,6) Forte 2,8 (1,4-5,6)	Ajustement sur l'année de conception, l'âge de la mère, antécédents d'avortement spontané, nombre d'années de scolarité, entreprise
Gray et coll. (1996)	Prospective	IBM study Dosage quotidien HCG Avortements spontanés précoces	148 femmes (675 cycles)	OR (IC 95 %) Fabrication Exposition éthers 2,5 (0,8-8,5) Sans exposition 1,7 (0,7-4,3) Hors fabrication 1,0	

EG : éthylène glycol ; PG : propylène glycol.

de la grossesse à partir de la description de l'emploi sans connaissance du statut cas-témoins. Le risque global (toutes malformations) associé à l'exposition aux éthers de glycol était 1,44 [IC95 % 1,1-1,9]. Le risque était augmenté dans plusieurs groupes de malformations, statistiquement significatif pour les anomalies du tube neural (OR = 1,94 [1,2-3,2]), les anomalies multiples (OR = 2,0 [1,2-3,2]) et les fentes orales (OR = 1,97 [1,2-3,3]). Dans ce dernier groupe une relation dose-effet était observée entre divers indices d'intensité d'exposition aux éthers de glycol et le risque de fente labiale isolée. C'est surtout dans les métiers de service que les experts ont attribué une exposition possible : femmes de ménage, cuisinières et serveuses, coiffeuses et esthéticiennes, aides-soignantes, vendeuses et quelques métiers de production. Les éthers de glycol le plus souvent présents à cette époque dans les produits de nettoyage et cosmétiques étaient principalement EGBE et DEGBE et dans une moindre mesure EGEE, DEGEE, EGnPE et DEGME (J. Févotte, communication personnelle).

Shaw et coll. (1999) ont conduit une étude semblable en Californie, spécifiquement sur les anomalies du tube neural. Cinq cent trente huit cas identifiés par le registre de Californie entre 1989 et 1991 ont été comparés à 539 témoins tirés au sort, nés dans la même région. L'exposition professionnelle et domestique à 74 produits chimiques a été évaluée par un expert en hygiène industrielle d'après la description donnée par la mère de ses emplois pendant la grossesse et de ses activités en dehors du travail. L'exposition aux éthers de glycol n'était pas associée à une augmentation du risque d'anomalies du tube neural (OR = 0,93 [0,7-1,3]), alors que le pourcentage de femmes potentiellement exposées (24 %) est très semblable à celui observé dans l'étude européenne (21 %).

## Effets sur les cancers

Peu d'études sont disponibles sur les effets cancérigènes éventuels des éthers de glycol chez l'homme. Deux études, l'une sur les leucémies aiguës myéloïdes, l'autre sur les cancers du testicule, concernent des types de cancer plausibles compte tenu des effets observés par ailleurs. Une autre étude présente les résultats d'une recherche, sans hypothèse *a priori*, sur les risques professionnels de cancer de l'estomac.

Cent quatre vingt dix huit cas de leucémie aiguë myéloïde (LAM) diagnostiqués entre 1991 et 1993 dans huit services d'hématologie en France ont été comparés à 198 témoins hospitalisés au même endroit, appariés sur le sexe, l'âge et le lieu de résidence (Hours et coll., 1996). Les expositions professionnelles aux éthers de glycol, au benzène et autres expositions potentiellement dangereuses (hydrocarbures polycycliques aromatiques, amiante) ont été évaluées par un expert à partir des entretiens avec les sujets. Une association entre exposition au benzène et risque de LAM a été observée, mais aucun des

risques associés à l'exposition aux différents groupes d'éthers de glycol n'était statistiquement significatif. L'étude souffrait d'un manque de puissance statistique, mais peu d'odds ratios étaient supérieurs à 1 de toute façon.

Une étude a été conduite dans la Royal Navy britannique sur les facteurs de risque professionnels de cancer du testicule (Ryder et coll., 1997). Cent dix cas diagnostiqués entre 1976 et 1994 ont été identifiés à partir des registres militaires d'hospitalisation et d'arrêts maladie. Quatre témoins ont été appariés à chaque cas sur la date de naissance ( $\pm 2$  ans) et la durée de service (au moment du diagnostic du cas), par tirage au sort à partir des listes du personnel. Les différentes affectations ont été obtenues auprès de l'administration, ainsi que les doses cumulées d'exposition aux radiations. C'est dans le secteur aviation que le risque de cancer du testicule était particulièrement élevé (OR = 1,90 [1,0-3,5]), en comparaison avec les autres branches (service général, sous-marins, « marines »), et plus particulièrement les mécaniciens (OR = 2,3 [1,2-4,5]). Une cause possible de cet excès, proposée par les auteurs, est le contact régulier avec les carburants d'avion (AVCAT) contenant 0,15 % d'EGME puis de DEGME plus récemment.

À Montréal (Canada), les risques professionnels de cancer de l'estomac chez les hommes ont été recherchés à l'aide d'une étude cas-témoins comparant 250 cas à 2 280 témoins atteints d'autres cancers et 533 témoins de population générale (Parent et coll., 1998). L'évaluation des expositions professionnelles réalisée par expertise dans cette enquête dès les années quatre-vingt, a servi de modèle aux études qui ont suivi. Seuls 3 % des sujets ont été déclarés exposés aux éthers de glycol (principalement mécaniciens auto, gardiens d'immeuble, peintres). Le risque de cancer de l'estomac associé à l'exposition aux éthers de glycol était de 2,3 (IC95 % [1,2-4,5]) lorsque l'exposition était faible (« *non substantial* ») et de 2,1 [0,2-18] lorsque l'exposition était plus forte, mais seulement 1 cas était exposé dans cette dernière situation. Les expositions rapportées sont anciennes, à une époque où les éthers de glycol étaient peu utilisés, et cette étude est malheureusement peu informative pour ces expositions.

**En conclusion**, on constate une qualité inégale des études et des effets souvent difficiles à attribuer aux seuls éthers de glycol en raison des coexpositions à d'autres solvants. Cependant, un ensemble de résultats concordants est en faveur de l'existence d'un lien entre infertilité masculine (diminution de la concentration du sperme, oligospermie, difficulté à concevoir un enfant) et exposition professionnelle à l'EGEE, l'EGME, et peut-être à l'un des autres éthers de glycol présents dans l'industrie des semi-conducteurs (DEGDME, 2PG1MEA).

Chez des femmes travaillant dans les secteurs les plus exposés aux éthers de glycol, des études ont rapporté des anomalies de la durée ou de la régularité des cycles menstruels ainsi qu'une diminution de la fertilité (taux de fécondabilité abaissé ou difficulté à concevoir un enfant)

Les composantes historiques et prospectives des deux études américaines menées dans l'industrie des semi-conducteurs sont concordantes pour montrer un effet de l'exposition aux éthers de glycol présents dans l'industrie sur le risque d'avortements spontanés. Le risque augmente avec le niveau d'exposition aux dérivés éthyléniques. Les études sur les malformations (anomalies multiples, anomalies du tube neural, fentes orales) sont encore peu nombreuses et contradictoires.

Enfin, les quelques études épidémiologiques conduites sur la relation entre exposition aux éthers de glycol et différents types de cancer chez l'homme (leucémies aiguës myéloïdes, cancer de l'estomac, cancer du testicule) n'apportent pas de résultats convaincants sur un effet cancérigène potentiel de ces solvants.

## BIBLIOGRAPHIE

BOLT HM, GOLKA K. Maternal exposure to ethylene glycol monomethyl ether acetate and hypospadias in offspring : a case report. *Br J Ind Med* 1990, **47** : 352-353

CHIA SE, FOO SC, KHOO NY, JEYARATNAM J. Menstrual patterns of workers exposed to low levels of 2-ethoxyethylacetate (EGEEA). *Am J Ind Med* 1997, **31** : 148-152

CORDIER S, BERGERET A, GOUJARD J, HA MC, AYME S et coll. Congenital malformation and maternal occupational exposure to glycol ethers. Occupational Exposure and Congenital Malformations Working Group. *Epidemiology* 1997, **8** : 355-363

CORREA A, GRAY RH, COHEN R, ROTHMAN N, SHAH F et coll. Ethylene glycol ethers and risks of spontaneous abortion and subfertility. *Am J Epidemiol* 1996, **143** : 707-717

ESKENAZI B, GOLD EB, SAMUELS SJ, WIGHT S, LASLEY BL et coll. Prospective assessment of fecundability of female semiconductor workers. *Am J Ind Med* 1995, **28** : 817-831

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

GRAY RH, CORREA A, HAKIM RR, COHEN R, CORN M et coll. Ethylene glycol ethers and reproductive health in semiconductor workers. *Occup Hyg* 1996, **2** : 331-338

HOURS M, DANANCHE B, CAILLAT-VALLET C, FEVOTTE J, PHILIPPE J et coll. Glycol ethers and myeloid acute leukemia : a multicenter case-control study. *Occup Hyg* 1996, **2** : 405-410

HUEL G, MERGLER D, BOWLER R. Evidence for adverse reproductive outcomes among women microelectronic assembly workers. *Br J Ind Med* 1990, **47** : 400-404

LIPSCOMB JA, FENSTER L, WRENSCH M, SHUSTERMAN D, SWAN S. Pregnancy outcomes in women potentially exposed to occupational solvents and women working in the electronics industry. *J Occup Med* 1991, **33** : 597-604

PARENT ME, SIEMIATYCKI J, FRITSCHI L. Occupational exposures and gastric cancer. *Epidemiology* 1998, **9** : 48-55

- PASTIDES H, CALABRESE EJ, HOSMER DW JR, HARRIS DR JR. Spontaneous abortion and general illness symptoms among semiconductor manufacturers. *J Occup Med* 1988, **30** : 543-551
- PINNEY SM, LEMASTERS GK. Spontaneous abortions and stillbirths in semiconductor employees. *Occup Hyg* 1996, **2** : 387-401
- RATCLIFFE JM, SCHRADER SM, CLAPP DE, HALPERIN WE, TURNER TW, HORNING RW. Semen quality in workers exposed to 2-ethoxyethanol. *Br J Ind Med* 1989, **46** : 399-406
- RYDER SJ, CRAWFORD PI, PETHYBRIDGE RJ. Is testicular cancer an occupational disease ? A case-control study of Royal Navy personnel. *J Royal Naval Med Serv* 1997, **83** : 130-146
- SAAVEDRA D, ARTEAGA M, TENA M. Industrial contamination with glycol ethers resulting in teratogenic damage. *Ann N Y Acad Sci* 1997, **837** : 126-137
- SAMUELS SJ, MCCURDY SA, POCEKAY D, HAMMOND SK, MISSELL LV, SCHENKER MB. Fertility history of currently employed male semiconductor workers. *Am J Ind Med* 1995, **28** : 873-882
- SCHENKER MB, GOLD EB, BEAUMONT JJ, ESKENAZI B, HAMMOND SK et coll. Association of spontaneous abortion and other reproductive effects with work in the semiconductor industry. *Am J Ind Med* 1995, **28** : 639-659
- SCHRADER SM, TURNER TW, RATCLIFFE JM, WELCH LS, SIMON SD. Combining reproductive studies of men exposed to 2-ethoxyethanol to increase statistical power. *Occup Hyg* 1996, **2** : 411-415
- 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
- SHUSTERMAN D, WINDHAM GC, FENSTER L. Employment in electronics manufacturing and risk of spontaneous abortion. *J Occup Med* 1993, **35** : 381-386
- SWAN SH, BEAUMONT JJ, HAMMOND SK, VONBEHREN J, GREEN RS, HALLOCK MF et coll. Historical cohort study of spontaneous abortion among fabrication workers in the Semiconductor Health Study : agent-level analysis. *Am J Ind Med* 1995, **28** : 751-769
- VEULEMANS H, STEENO O, MASSCHELEIN R, GROESENEKEN D. Exposure to ethylene glycol ethers and spermatogenic disorders in man : a case-control study. *Br J Ind Med* 1993, **50** : 71-78
- WELCH LS, SCHRADER SM, TURNER TW, CULLEN MR. Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters : II. Male reproduction. *Am J Ind Med* 1988, **14** : 509-526
- WINDHAM GC, SHUSTERMAN D, SWAN SH, FENSTER L, ESKENAZI B. Exposure to organic solvents and adverse pregnancy outcome. *Am J Ind Med* 1991, **20** : 241-259