



**HAL**  
open science

# Méta-analyse sur l'association entre exposition professionnelle aux solvants et paramètres du sperme

Oana Ianos

► **To cite this version:**

Oana Ianos. Méta-analyse sur l'association entre exposition professionnelle aux solvants et paramètres du sperme. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-01939055

**HAL Id: dumas-01939055**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01939055>**

Submitted on 29 Nov 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**Faculté  
de Médecine**

Aix-Marseille Université

**Méta-analyse sur l'association entre exposition professionnelle  
aux solvants et paramètres du sperme**

**T H È S E A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE**

**Le 16 Avril 2018**

**Par Madame Oana IANOS**

**Née le 22 janvier 1989 à Ramnicu Valcea (ROUMANIE)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE DU TRAVAIL

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Madame le Professeur LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale**

**Président**

**Monsieur le Professeur SAMBUC Roland**

**Assesseur**

**Madame le Docteur (MCU-PH) SARI-MINODIER Irène**

**Directeur**

**Madame le Docteur (MCU-PH) PERRIN Jeanne**

**Co-Directeur**





Faculté  
de Médecine

Aix-Marseille Université

**Méta-analyse sur l'association entre exposition professionnelle  
aux solvants et paramètres du sperme**

**T H È S E A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE**

**Le 16 Avril 2018**

**Par Madame Oana IANOS**

**Née le 22 janvier 1989 à Ramnicu Valcea (ROUMANIE)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE DU TRAVAIL

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Madame le Professeur LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale**

**Président**

**Monsieur le Professeur SAMBUC Roland**

**Assesseur**

**Madame le Docteur (MCU-PH) SARI-MINODIER Irène**

**Directeur**

**Madame le Docteur (MCU-PH) PERRIN Jeanne**

**Co-Directeur**

# AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

**Président** : Yvon BERLAND

## FACULTE DE MEDECINE

**Doyen** : Georges LEONETTI

**Vice-Doyen aux Affaires Générales** : Patrick DESSI  
**Vice-Doyen aux Professions Paramédicales** : Philippe BERBIS

**Asseseurs :**

- \* aux Etudes : Jean-Michel VITON
- \* à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- \* aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- \* aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- \* à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- \* pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- \* aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

**Chargés de mission :**

- \* 1<sup>er</sup> cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- \* 2<sup>ème</sup> cycle : Marie-Aleth RICHARD
- \* 3<sup>ème</sup> cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- \* Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- \* DU-DIU : Véronique VITTON
- \* Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- \* Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- \* Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- \* Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- \* Relations Internationales : Philippe PAROLA
- \* Etudiants : Arthur ESQUER

**Chef des services généraux** : \* Déborah ROCCHICCIOLI

**Chefs de service :**

- \* Communication : Laetitia DELOUIS
- \* Examens : Caroline MOUTTET
- \* Logistique : Joëlle FRAVEGA
- \* Maintenance : Philippe KOCK
- \* Scolarité : Christine GAUTHIER

### DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND  
M. André ALI CHERIF  
M. Jean-François PELLISSIER

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FIGARELLA Jacques
	ALDIGHERI René		FONTES Michel
	ALESSANDRINI Pierre		FRANCOIS Georges
	ALLIEZ Bernard		FUENTES Pierre
	AQUARON Robert		GABRIEL Bernard
	ARGEME Maxime		GALINIER Louis
	ASSADOURIAN Robert		GALLAIS Hervé
	AUFFRAY Jean-Pierre		GAMERRE Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GARCIN Michel
	AZORIN Jean-Michel		GARNIER Jean-Marc
	BAILLE Yves		GAUTHIER André
	BARDOT Jacques		GERARD Raymond
	BARDOT André		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERARD Pierre		GIUDICELLI Roger
	BERGOIN Maurice		GIUDICELLI Sébastien
	BERNARD Dominique		GOUDARD Alain
	BERNARD Jean-Louis		GOUIN François
	BERNARD Pierre-Marie		GRISOLI François
	BERTRAND Edmond		GROULIER Pierre
	BISSET Jean-Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BLANC Bernard		HASSOUN Jacques
	BLANC Jean-Louis		HEIM Marc
	BOLLINI Gérard		HOUEL Jean
	BONGRAND Pierre		HUGUET Jean-François
	BONNEAU Henri		JAQUET Philippe
	BONNOIT Jean		JAMMES Yves
	BORY Michel		JOUBE Paulette
	BOTTA Alain		JUHAN Claude
	BOURGEADE Augustin		JUIN Pierre
	BOUVENOT Gilles		KAPHAN Gérard
	BOUYALA Jean-Marie		KASBARIAN Michel
	BREMOND Georges		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BRICOT René		LACHARD Jean
	BRUNET Christian		LAFFARGUE Pierre
	BUREAU Henri		LAUGIER René
	CAMBOULIVES Jean		LEVY Samuel
	CANNONI Maurice		LOUCHET Edmond
	CARTOUZOU Guy		LOUIS René
			LUCIANI Jean-Marie
	CHAMLIAN Albert		MAGALON Guy
	CHARREL Michel		MAGNAN Jacques
	CHAUVEL Patrick		MALLAN- MANCINI Josette
	CHOUX Maurice		MALMEJAC Claude
	CIANFARANI François		MATTEI Jean François
	CLEMENT Robert		MERCIER Claude
	COMBALBERT André		METGE Paul
	CONTE-DEVOLX Bernard		MICHOTEY Georges
	CORRIOL Jacques		MILLET Yves
	COULANGE Christian		MIRANDA François
	DALMAS Henri		MONFORT Gérard
	DE MICO Philippe		MONGES André
	DELARQUE Alain		MONGIN Maurice
	DEVIN Robert		MONTIES Jean-Raoul
	DEVRED Philippe		NAZARIAN Serge
	DJIANE Pierre		NICOLI René
	DONNET Vincent		NOIRCLERC Michel
	DUCASSOU Jacques		OLMER Michel
	DUFOUR Michel		OREHEK Jean
	DUMON Henri		PAPY Jean-Jacques
	FARNARIER Georges		PAULIN Raymond
	FAVRE Roger		PELOUX Yves
	FIECHI Marius		PENAUD Antony

MM PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jean-Claude  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SERMENT Gérard  
SERRATRICE Georges  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

## PROFESSEURS HONORIS CAUSA

### 1967

MM. les Professeurs  
DADI (Italie)  
CID DOS SANTOS (Portugal)

### 1974

MM. les Professeurs  
MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)  
T.A. LAMBO (Suisse)

### 1975

MM. les Professeurs  
O. SWENSON (U.S.A.)  
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

### 1976

MM. les Professeurs  
P. FRANCHIMONT (Belgique)  
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

### 1977

MM. les Professeurs  
C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)  
C.GIBBS (U.S.A.)  
J. DACIE (Grande-Bretagne)

### 1978

M. le Président  
F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

### 1980

MM. les Professeurs  
A. MARGULIS (U.S.A.)  
R.D. ADAMS (U.S.A.)

### 1981

MM. les Professeurs  
H. RAPPAPORT (U.S.A.)  
M. SCHOU (Danemark)  
M. AMENT (U.S.A.)  
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)  
S. REFSUM (Norvège)

### 1982

M. le Professeur  
W.H. HENDREN (U.S.A.)

### 1985

MM. les Professeurs  
S. MASSRY (U.S.A.)  
KLINSMANN (R.D.A.)

### 1986

MM. les Professeurs  
E. MIHICH (U.S.A.)  
T. MUNSAT (U.S.A.)  
LIANA BOLIS (Suisse)  
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

### 1987

M. le Professeur  
P.J. DYCK (U.S.A.)

### 1988

MM. les Professeurs  
R. BERGUER (U.S.A.)  
W.K. ENGEL (U.S.A.)  
V. ASKANAS (U.S.A.)  
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)  
A. DAVIGNON (Canada)  
A. BETTARELLO (Brésil)

### 1989

M. le Professeur  
P. MUSTACCHI (U.S.A.)



<b>1990</b>	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
<b>1991</b>	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
<b>1992</b>	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
<b>1994</b>	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
<b>1995</b>	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
<b>1997</b>	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
<b>1998</b>	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
<b>1999</b>	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
<b>2000</b>	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
<b>2001</b>	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
<b>2002</b>	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
<b>2003</b>	
M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
<b>2004</b>	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
<b>2005</b>	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
<b>2006</b>	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
<b>2007</b>	
M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

## EMERITAT

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

### 2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

**2016**

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

**2017**

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2018

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	COLLART Frédéric	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COSTELLO Régis	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COURBIERE Blandine	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COWEN Didier	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	CRAVELLO Ludovic	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CUISSET Thomas	GUYSS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CURVALE Georges	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	HOFFART Louis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	D'ERCOLE Claude	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'JOURNO Xavier	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	DEHARO Jean-Claude	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DELPERO Jean-Robert	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	KARSENTY Gilles
BARTOLI Michel	<i>DESSEIN Alain Surnombre</i>	KERBAUL François
<i>BARTOLIN Robert Surnombre</i>	DESSI Patrick	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	<i>ENJALBERT Alain Surnombre</i>	<i>LE TREUT Yves-Patrice Surnombre</i>
BLAISE Didier	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLIN Olivier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLONDEL Benjamin	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONELLO Laurent	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONNET Jean-Louis	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
BOUBLI Léon	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOYER Laurent	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BREGEON Fabienne		<i>MARANINCHI Dominique Surnombre</i>
BRETELLE Florence	FUENTES Stéphane	<i>MARTIN Claude Surnombre</i>
BROUQUI Philippe	GABERT Jean	MATONTI Frédéric
BRUDER Nicolas	GAINNIER Marc	MEGE Jean-Louis
BRUE Thierry	GARCIA Stéphane	MERROT Thierry
BRUNET Philippe	GARIBOLDI Vlad	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BURTEY Stéphane	GAUDART Jean	MEYER/DUTOUR Anne
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICCALEF/ROLL Joëlle
CASANOVA Dominique	GENTILE Stéphanie	MICHEL Fabrice
CASTINETTI Frédéric	GERBEAUX Patrick	MICHEL Gérard
CECCALDI Mathieu	GEROLAMI/SANTANDREA René	MICHELET Pierre
CHABOT Jean-Michel	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILH Mathieu
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MONCLA Anne
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOULIN Guy
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	MOUTARDIER Vincent
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHAUMOITRE Kathia	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHINOT Olivier	<i>GRILLO Jean-Marie Surnombre</i>	OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine  
PAGANELLI Franck  
PANUEL Michel  
PAPAZIAN Laurent  
PAROLA Philippe  
PARRATTE Sébastien  
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure  
PELLETIER Jean  
PETIT Philippe  
PHAM Thao  
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique  
PIQUET Philippe  
PIRRO Nicolas  
POINSO François  
RACCAH Denis  
RAOULT Didier  
REGIS Jean  
REYNAUD/GAUBERT Martine  
REYNAUD Rachel  
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth  
*RIDINGS Bernard Surnombre*

ROCHE Pierre-Hugues  
ROCH Antoine  
ROCHWERGER Richard  
ROLL Patrice  
ROSSI Dominique  
ROSSI Pascal  
ROUDIER Jean  
SALAS Sébastien  
*SAMBUC Roland Surnombre*  
SARLES Jacques  
SARLES/PHILIP Nicole  
SCAVARDA Didier  
SCHLEINITZ Nicolas  
SEBAG Frédéric  
SEITZ Jean-François  
SIELEZNEFF Igor  
SIMON Nicolas  
STEIN Andréas  
TAIEB David  
THIRION Xavier  
THOMAS Pascal

THUNY Franck  
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès  
TRIGLIA Jean-Michel  
TROPIANO Patrick  
TSIMARATOS Michel  
TURRINI Olivier  
VALERO René  
VAROQUAUX Arthur Damien  
VELLY Lionel  
VEY Norbert  
VIDAL Vincent  
VIENS Patrice  
VILLANI Patrick  
VITON Jean-Michel  
VITTON Véronique  
VIEHWEGER Heide Elke  
VIVIER Eric  
XERRI Luc

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES**

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

BRANDENBURGER Chantal

### **PRAG**

TANTI-HARDOUIN Nicolas

### **PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS**

ADNOT Sébastien  
FILIPPI Simon

### **PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL**

BURKHART Gary

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent ( <i>disponibilité</i> )	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil	FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FROMNOT Julien	OUDIN Claire
BARTOLI Christophe	GABORIT Bénédicte	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	GASTALDI Marguerite	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GELSI/BOYER Véronique	PERRIN Jeanne
BERBIS Julie	GIUSIANO Bernard	RANQUE Stéphane
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	REY Marc
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	ROBERT Philippe
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SABATIER Renaud
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SARI-MINODIER Irène
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BOULAMERY Audrey	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SAVEANU Alexandru
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIDON Catherine	SECQ Véronique
BUFFAT Christophe	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CARRON Romain	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	VALLI Marc
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	VION-DURY Jean
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DAUMAS Aurélie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LOOSVELD Marie	
DEL VOLGO/GORI Marie-José	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVEZE Arnaud ( <i>Disponibilité</i> )	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline		STEINBERG Jean-Guillaume
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
COLSON Sébastien	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
BONNET Pierre-André  
CALVET-MONTREDON Céline  
GUIDA Pierre  
JANCZEWSKI Aurélie

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**  
**PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
*LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
KERBAUL François (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
*MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre*  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
MICHELET Pierre (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)  
GUYE Maxime (PU-PH)  
*MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre*  
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

*CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
GAUDART Jean (PU-PH)  
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)  
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
*ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre*  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
BONELLO Laurent (PU PH)  
BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
CUISSSET Thomas (PU-PH)  
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
HABIB Gilbert (PU-PH)  
PAGANELLI Franck (PU-PH)  
THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
*LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre*  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

**CHIRURGIE GENERALE 5302**

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)  
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
CURVALE Georges (PU-PH)  
FLECHER Xavier (PU-PH)  
PARRATTE Sébastien (PU-PH)  
ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
CHINOT Olivier (PU-PH)  
COWEN Didier (PU-PH)  
DUFFAUD Florence (PU-PH)  
GONCALVES Anthony (PU-PH)  
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
MARANINCHI Dominique (PU-PH) *Surnombre*  
SALAS Sébastien (PU-PH)  
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
DODDOLI Christophe (PU-PH)  
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
MACE Loïc (PU-PH)  
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)  
GRISOLI Dominique (MCU-PH)  
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
AMABILE Philippe (PU-PH)  
BARTOLI Michel (PU-PH)  
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU-PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) *Surnombre*  
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) *disponibilité*  
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
BOYER Laurent (PU-PH)  
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)  
GENTILE Stéphanie (PU-PH)  
SAMBUC Roland (PU-PH) *Surnombre*  
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)  
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
SEBAG Frédéric (PU-PH)  
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
BIRNBAUM David (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

GUYSS Jean-Michel (PU-PH)  
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
LAUNAY Franck (PU-PH)  
MERRROT Thierry (PU-PH)  
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,**

**RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)  
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)  
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)  
SEITZ Jean-François (PU-PH)  
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
KRAHN Martin (PU-PH)  
LEVY Nicolas (PU-PH)  
MONCLA Anne (PU-PH)  
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)  
TOGA Caroline (MCU-PH)  
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
BOUBLI Léon (PU-PH)  
BRETTELLE Florence (PU-PH)  
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
COURBIERE Blandine (PU-PH)  
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
D'ERCOLE Claude (PU-PH)



BERBIS Julie (MCU-PH)  
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)  
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

#### **IMMUNOLOGIE 4703**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
OLIVE Daniel (PU-PH)  
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
ROBERT Philippe (MCU-PH)  
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

#### **MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
PAROLA Philippe (PU-PH)  
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

#### **MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
DISDIER Patrick (PU-PH)  
DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
*FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre*  
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
ROSSI Pascal (PU-PH)  
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)  
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)  
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)  
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)  
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

#### **NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)  
RACCAH Denis (PU-PH)  
VALERO René (PU-PH)

*ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité*  
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

#### **ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)  
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

#### **OPHTALMOLOGIE 5502**

DENIS Danièle (PU-PH)  
HOFFART Louis (PU-PH)  
MATONTI Frédéric (PU-PH)  
*RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre*

#### **HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

BLAISE Didier (PU-PH)  
COSTELLO Régis (PU-PH)  
CHIARONI Jacques (PU-PH)  
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

#### **MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

LEONETTI Georges (PU-PH)  
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)  
TUCHANT-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

#### **MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
VITON Jean-Michel (PU-PH)

#### **MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)  
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

#### **NEPHROLOGIE 5203**

*BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre*  
BRUNET Philippe (PU-PH)  
BURTEY Stéphanne (PU-PH)  
DUSSOL Bertrand (PU-PH)  
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)  
MOAL Valérie (PU-PH)

#### **NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)  
FUENTES Stéphane (PU-PH)  
REGIS Jean (PU-PH)  
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)  
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)  
GRAILLON Thomas (MCU PH)

#### **NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)  
AUDOIN Bertrand (PU-PH)  
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)  
CECCALDI Mathieu (PU-PH)  
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)  
FELICIAN Olivier (PU-PH)  
PELLETIER Jean (PU-PH)

#### **PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)  
POINSO François (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)  
FAKHRY Nicolas (PU-PH)  
GIOVANNI Antoine (PU-PH)  
LAVIELLE Jean-Pierre (PU-PH)  
NICOLLAS Richard (PU-PH)  
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

DESSEIN Alain (PU-PH) Surnombre

CASSAGNE Carole (MCU-PH)  
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)  
MARY Charles (MCU-PH)  
RANQUE Stéphane (MCU-PH)  
TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)  
CHAMBOST Hervé (PU-PH)  
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)  
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)  
MICHEL Gérard (PU-PH)  
MILH Mathieu (PU-PH)  
REYNAUD Rachel (PU-PH)  
SARLES Jacques (PU-PH)  
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)  
FABRE Alexandre (MCU-PH)  
OUDIN Claire (MCU-PH)  
OVAERT Caroline (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

BAILLY Daniel (PU-PH)  
LANCON Christophe (PU-PH)  
NAUDIN Jean (PU-PH)

**CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)  
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)  
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)  
GIRARD Nadine (PU-PH)  
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)  
JACQUIER Alexis (PU-PH)  
MOULIN Guy (PU-PH)  
PANUEL Michel (PU-PH)  
PETIT Philippe (PU-PH)  
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)  
VIDAL Vincent (PU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

GAINNIER Marc (PU-PH)  
GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

**RHUMATOLOGIE 5001**

GUIS Sandrine (PU-PH)  
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)  
PHAM Thao (PU-PH)  
ROUDIER Jean (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)  
FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre  
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)  
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)  
VALLI Marc (MCU-PH)

**PHILOSOPHIE 17**

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

**PHYSIOLOGIE 4402**

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)  
BREGÉON Fabienne (PU-PH)  
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)  
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)  
BONINI Francesca (MCU-PH)  
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)  
DADOIN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)  
DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)  
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)  
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)  
REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018  
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)  
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)  
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

ASTOUL Philippe (PU-PH)  
BARLESI Fabrice (PU-PH)  
CHANEZ Pascal (PU-PH)  
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre  
GREILLIER Laurent (PU-PH)  
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

AMBROSI Pierre (PU-PH)  
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre  
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**UROLOGIE 5204**

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
KARSENTY Gilles (PU-PH)  
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
ROSSI Dominique (PU-PH)

## REMERCIEMENTS

Je souhaiterais avant tout remercier mes 2 directrices de thèse, Mesdames le Docteur Irène SARI-MINODIER et le Docteur Jeanne PERRIN pour leurs compétences et pour les conseils fournis tout au long de la réalisation de cette thèse, ils m'ont beaucoup appris. Leurs suggestions ainsi que leurs remarques indispensables m'ont permis d'accomplir ce projet et je suis reconnaissante d'avoir eu l'occasion de travailler ensemble.

J'exprime tous mes remerciements aux membres de mon jury:

Madame le Professeur Marie-Pascale LEUCHER-MICHEL qui a accepté de présider le jury,

Monsieur le Professeur Roland SAMBUC qui a accepté de juger cette thèse,

Mesdames le Docteur Irène SARI-MINODIER et le Docteur Jeanne PERRIN.

Je remercie également Monsieur Anderson LOUNDOU et Madame Virginie VILLES pour les contributions apportées dans la rédaction de ce travail.

Merci à l'ensemble de l'équipe du laboratoire de Biologie de la reproduction de l'hôpital la Conception de m'avoir accueillie dans leur service durant mon premier stage d'internat. Je remercie aussi tous les membres du Centre de Consultation de Pathologie Professionnelle de l'hôpital la Timone pour leur gentillesse ainsi que pour leur compréhension en me laissant du temps libre nécessaire à la finalisation de ma thèse.

Mes remerciements seraient incomplets si je ne mentionnais pas les personnes qui occupent une place spéciale dans mon cœur.

Je tiens énormément à dire un grand MERCI à ma famille : mes parents, ma sœur et tous mes proches de mon pays natal. Malgré la distance qui nous sépare et l'éloignement depuis des années, je sais que vous êtes toujours là pour moi dans les bons et mauvais moments. Vous me motivez lorsque j'en ai besoin. Vos conseils, votre soutien et votre amour m'éclairent le chemin et m'encouragent pendant mes périodes de doute. Grâce à vous je suis devenue la personne que je suis aujourd'hui. Merci de m'avoir transmis de vraies valeurs. Merci de m'avoir donné des solides racines. Merci d'être ma famille. Je vous aime.

Une pensée spéciale à tous mes chers amis que je ne nomme pas ici mais ils vont se reconnaître. Je vous remercie pour votre soutien et pour le temps que vous m'avez consacré (je mentionne ici mes amies qui ont pris le temps de lire cette thèse, ça m'a beaucoup aidé). Merci pour tous les moments simples devenus inoubliables. Merci d'être là dans les périodes difficiles et tout simplement merci ! Je suis heureuse d'être votre amie.

## SOMMAIRE

INTRODUCTION AU TRAVAIL DE THESE .....	3
INTRODUCTION .....	4
MATERIELS ET METHODES .....	5
Stratégie de recherche .....	5
Critères d'inclusion et d'exclusion.....	5
Extraction de données.....	6
Paramètres de sperme analysés dans la méta-analyse.....	6
Analyse statistique .....	6
RESULTATS .....	7
Sélection des études.....	7
Caractéristiques des études.....	10
Analyse groupée de l'effet des expositions professionnelles sur les paramètres du sperme .....	10
DISCUSSION .....	11
Critères de sélection des études et caractérisation de l'exposition aux solvants...	11
Diminution du volume de l'éjaculat .....	13
Diminution de la concentration des spermatozoïdes .....	14
Absence d'impact sur la morphologie, la vitalité et la mobilité des spermatozoïdes ..	15
Limites.....	16
CONCLUSION.....	17
REFERENCES .....	18
ANNEXES .....	23
Figure 1 PRISMA 2009 flow diagramme du procès de sélection des articles .....	23
Figure 2 Forest plot et funnel plot des études sur le volume de l'éjaculat des travailleurs exposés aux solvants.....	24

Figure 3 Forest plot et funnel plot des études sur la concentration des spermatozoïdes des travailleurs exposés aux solvants.....	25
Figure 4 Forest plot et funnel plot sur les formes anormales de la morphologie des spermatozoïdes des travailleurs exposés aux solvants.....	26
Figure 5 Forest plot et funnel plot sur la viabilité des spermatozoïdes des travailleurs exposés aux solvants.....	27
Figure 6 Forest plot et funnel plot sur la motilité des spermatozoïdes des travailleurs exposés aux solvants.....	28
ABREVIATIONS.....	29

## **INTRODUCTION AU TRAVAIL DE THESE**

Au début des études d'internat, j'ai eu l'occasion d'effectuer le premier stage au sein du Laboratoire de Biologie de la Reproduction à l'hôpital la Conception. En tant qu'interne en médecine du travail, j'ai été emmenée à réaliser des entretiens auprès d'hommes qui consultaient pour infertilité; ainsi, une partie essentielle de l'interrogatoire portait sur les facteurs de risque reprotoxiques y compris les expositions professionnelles potentielles et susceptibles d'avoir un impact sur l'infertilité.

C'est dans ce contexte que ce travail m'a été confié ; il est basé sur une problématique d'actualité portant sur l'évaluation du risque d'altération du sperme en relation avec l'exposition professionnelle aux solvants.

Pendant ce travail, nous avons collaboré avec le Laboratoire de Santé Publique dans le cadre de la Faculté de Médecine d'Aix-Marseille Université.

L'article a été soumis dans la revue Journal of Occupational and Environmental Medicine.

## INTRODUCTION

Parmi les facteurs de risque incriminés pour affecter la fonction reproductrice masculine se trouvent les risques professionnels qui peuvent inclure diverses expositions chimiques (1).

L'exposition aux solvants est l'une des expositions professionnelles les plus fréquentes; ces substances, notamment les solvants organiques, sont largement utilisées dans une grande variété d'activités industrielles (peinture, industrie de plastiques renforcés, électronique, industrie des semi-conducteurs, nettoyage à sec, industrie du textile et du cuir) mais aussi en laboratoire (pharmaceutique, chimique, biologique ou des analyses médicales) et dans le secteur des services (soins, nettoyage, cosmétologie) (2).

Dans l'industrie des matières plastiques, les solvants les plus fréquemment utilisés sont le styrène et le chlorure de méthylène (3). Dans les secteurs de la peinture et de l'impression, les peintures contiennent divers solvants, notamment le toluène, le xylène, l'éthylbenzène, le n-décane, l'hexane et les éthers de glycol (EG) (3,4). Les principaux solvants présents dans le secteur de l'électronique et de l'industrie des semi-conducteurs sont les EG. Cependant, d'autres solvants, tels que le xylène, l'acétate de n-butyle, l'acétone, l'alcool iso-propylique et le méthanol sont également présents (3,5). Dans l'industrie du nettoyage à sec, le principal solvant utilisé est le perchloréthylène (PCE) (3); l'industrie du textile et du cuir emploie divers types de solvants pétroliers aliphatiques et aromatiques autres que le benzène et les solvants chlorés. Les activités de laboratoire peuvent exposer à différents solvants, y compris le benzène, le toluène, le xylène, le chloroforme, le chlorure de méthylène, le formaldéhyde, l'isopropanol ou le chloroforme. Le secteur des soins utilise des produits de stérilisation dont certains contiennent du toluène ou xylène (6).

Certaines études transversales de type exposé / non exposé (7–10) ou cas-témoins (11,12) ont décrit différents types de solvants qui affectent les paramètres du sperme. D'autres études exposés / non exposés n'ont trouvé aucune association significative entre l'altération des paramètres spermatiques et l'exposition professionnelle à ces agents, bien que d'autres effets aient été observés (génétoxicité, diminution de la libido) (13–15). Face aux données contradictoires sur



cette problématique, nous avons réalisé une revue de la littérature sur les études conduites en milieu de travail afin de conduire une méta-analyse permettant d'évaluer le risque d'altération du sperme en relation avec l'exposition professionnelle aux solvants. A notre connaissance, aucune méta-analyse n'a été conduite précédemment sur ce sujet.

## **MATERIELS ET METHODES**

### **Stratégie de recherche**

Nous avons effectué une recherche bibliographique d'articles concernant les paramètres du sperme chez les travailleurs exposés aux solvants. La méthodologie que nous avons utilisée suit les recommandations Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analyses (PRISMA) (<http://www.prisma-statement.org>).

Les publications éligibles ont été identifiées par une recherche spécifique dans la base de données PubMed à l'aide des termes Medical Subject Headings (MESH): «solvants», «occupational exposure», «semen analysis», «infertility, male» et «hydrocarbures», avec le filtre «humain». Nous avons examiné les listes de références bibliographiques d'articles pertinents afin d'identifier d'autres références. Nous n'avons aucune limite de date de publication et la recherche a été effectuée jusqu'au 30 juin 2017.

### **Critères d'inclusion et d'exclusion**

Nous avons retenu tous les articles avec résumé, publiés dans des revues scientifiques référencées en anglais ou en français, qui analysaient la relation entre l'exposition professionnelle aux solvants et les paramètres du sperme.

Parmi ceux-ci, nous avons inclus dans la méta-analyse les études analysant les paramètres du sperme chez les hommes classés comme professionnellement exposés par rapport à ceux non exposés (témoins). Nous avons exclu les études répondant aux critères suivants:

- (i) Les études cas-témoins qui ont analysé l'exposition professionnelle aux solvants chez les patients infertiles par rapport à ceux fertiles, ou qui ont analysé les paramètres du sperme chez des patients infertiles exposés ou non aux solvants;

- (ii) Les articles qui répondaient aux critères d'inclusion mais ne fournissaient pas les données nécessaires pour la méta-analyse et / ou la méthodologie de l'analyse du sperme; et
- (iii) Les articles différents mais basées sur la même étude.

### **Extraction de données**

Pour chaque étude répondant aux critères d'inclusion, les données suivantes ont été extraites: premier auteur, pays, année de publication, solvant (s) incriminé (s), effectif de la population incluse (travailleurs exposés versus non exposés), domaine d'activité, mesure d'exposition (concentration atmosphérique et / ou biomonitoring), moyenne et écart type [standard deviation (SD)] des paramètres du sperme analysés dans chaque groupe. Nous avons contacté les auteurs d'articles qui n'ont pas fourni toutes les données de sperme afin d'essayer de les obtenir.

### **Paramètres de sperme analysés dans la méta-analyse**

Les études disponibles ont abordé la problématique des anomalies du sperme en analysant 5 paramètres: le volume de l'éjaculat, la concentration de spermatozoïdes, la morphologie, la viabilité et la motilité spermatique.

Chaque paramètre a été analysé séparément. Etant donné que la morphologie et la motilité des spermatozoïdes étaient exprimées avec différentes unités et classifications, nous avons pris en compte pour chaque paramètre l'unité utilisée dans la majorité des études: le pourcentage de formes anormales pour la morphologie et le pourcentage de la motilité progressive des spermatozoïdes.

### **Analyse statistique**

La méta-analyse a été réalisée à l'aide du logiciel STATA statistical software, version 13.1 (Copyright 1985-2013 StataCorp LLC, Texas, États-Unis) en utilisant la commande metan.

Les résultats sont exprimés sous la forme d'une différence moyenne standardisée (DMS), calculée comme la différence entre les moyennes des deux groupes (exposés et non exposés) et divisée par l'écart-type (SD). La DMS a été calculée avec des intervalles de confiance à 95% (IC) pour chaque étude. Parmi les différentes méthodes utilisées pour combiner les résultats de différentes études dans une méta-analyse, l'une des plus utilisées repose sur un modèle à deux hypothèses. L'un d'entre eux est le modèle à effets fixes qui suppose le poids de chaque étude

par l'inverse de sa variance (intra-études) (16). Dans le modèle aux effets aléatoires (17), chaque étude est pondérée par l'inverse de sa variance, y compris la variance originale (à l'intérieur des études) et la variance entre les études. En utilisant le test statistique  $I^2$ , nous avons évalué l'hétérogénéité car elle représente le pourcentage de variance dû aux facteurs entre les études plutôt qu'à l'erreur d'échantillonnage (18). Nous avons appliqué un modèle à effets aléatoires car nous avons estimé les valeurs de  $I^2 > 50\%$  comme représentatives d'une grande hétérogénéité (19). La DMS avec l'IC correspondant pour chaque étude et l'estimation globale regroupée de l'effet aléatoire ont été montrées dans les forest plots générés. Nous avons utilisé des funnel plots pour vérifier l'existence de biais de publication, le cas échéant (20).

## RESULTATS

### Sélection des études

La recherche bibliographique a trouvé un total de 75 articles. Parmi ceux-ci, comme présenté dans la Figure 1, 14 études (7,8,10,12,21–30) ont été initialement sélectionnées car elles remplissaient les critères d'inclusion. Nous avons inclus 7 autres articles (13–15,31–34) à partir des références citées dans les articles pertinents obtenus par la stratégie de recherche. Nous avons ensuite exclu 14 articles pour les raisons suivantes:

- Cinq études cas-témoins (12,23–26);
- Huit études répondant aux critères d'inclusion mais aucune donnée nécessaire pour la méta-analyse disponible et / ou la méthodologie de l'analyse du sperme (7,8,10,13–15,21,22); et
- Un doublon (28).

Enfin, nous avons inclus 7 études publiées entre 1988 et 2010 (27,29–34) (Tableau 1).

**Tableau 1 Caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse**

Etude (premier auteur, année, pays)	Solvants	Mesure de l'exposition	Populations (n)	Activité professionnelle	Analyse du sperme				
					P (si différence significative entre les exposés et les non exposés)	Moyenne $\pm$ SD, médiane [range]	Volume (ml)	Concentration (millions/ml)	Formes anormales(%)
Welch 1988 USA (31)	2-méthoxyéthanol (2-ME) 2-éthoxyéthanol (2-EE)	Concentrations atmosphériques de 2-ME et 2-EE Dosage urinaire de métabolite(s) (acide méthyoxycétique pour 2-ME et éthoxyacétique pour 2-EE)	Exposé (73)	Peintres dans un grand chantier naval	2.52 $\pm$ 1.2	66.5 $\pm$ 40.3	ND	67.9 $\pm$ 13.6	34.5 $\pm$ 15.2
			Non exposé (40)	Commis et dessinateurs marins dans le même chantier	2.88 $\pm$ 1.3	78.6 $\pm$ 53.9	ND	62.3 $\pm$ 16.3	33.4 $\pm$ 16.1
Ratcliffe 1989 USA (32)	2-EE	Concentration atmosphérique de 2-EE Dosage urinaire des métabolite(s) (acide éthoxyacétique) Dosage sanguine 2-EE	Exposé (37)	Travailleurs dans le département d'investissement dans une usine de moulage de métaux	2.8 $\pm$ 1.3	48.5 $\pm$ 30.2	ND	71.5 $\pm$ 10.1	43.9 $\pm$ 10.5
			Non exposé (38)	D'autres travailleurs dans l'usine	3.1 $\pm$ 1.4	60.2 $\pm$ 37.0	ND	71.2 $\pm$ 9.1	40.4 $\pm$ 12.3
Eskenazi 1991 USA (30)	Perchloroéthylène (PCE)	Niveaux d'air expiré PCE	Exposé (34)	Nettoyeurs à sec	2.7 $\pm$ 1.3	84.7 $\pm$ 76.1	42.1 $\pm$ 11.9	ND	61.8 $\pm$ 18.5
			Non exposé (48)	Travailleurs de blanchisserie	3.0 $\pm$ 1.7	87.0 $\pm$ 87.1	44.4 $\pm$ 11.5	ND	66.0 $\pm$ 17.0
De Celis 2000 Mexique (29)	Ethylbenzène Benzène Toluène Xylène	Concentrations atmosphériques de solvants	Exposé (48)	Travailleurs dans la zone de production d'une usine de caoutchouc	2.5 $\pm$ .4 2.5 [0.7-5.7]	13 $\pm$ 38*** 12.5 [0-155]	Formes normales (%): 32 $\pm$ 10*** 30 [16-57]	85 $\pm$ 9 88 [44-98]	20 $\pm$ 24*** 37 [0-78]
			Non exposé (42)	Travailleurs dans les bureaux administratifs	2.5 $\pm$ 0.9 2.6 [1.0-5.0]	60 $\pm$ 57*** 66 [8-270]	Formes normales (%): 42 $\pm$ 11*** 43 [28-67]	90 $\pm$ 5 90 [73-96]	52 $\pm$ 19*** 62 [10-87]

**Tableau 1 Caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse (suite)**

Etude (premier auteur, année, pays)	Solvants	Mesure de l'exposition	Populations (n)	Activité professionnelle	Analyse du sperme					
					P (si différence significative entre les exposés et les non exposés)	Volume (ml)	Concentration (millions/ml)	Formes anormales(%)	Viabilité (%)	Motilité progressive (%)
Chang 2004 Taiwan (33)	N,N-diméthylformamide (DMF)	Concentration atmosphérique de DMF Dosage urinaire de métabolite(s) (N-méthylformamide)	Exposé (12)	Travailleurs exposés dans une usine de cuir synthétique	2.3±1.0	106.2±95.0	49.6±15.2	ND	49.6±15.1*	
			Non exposé (8)	Travailleurs d'une autre usine de fabrication non exposée au DMF	2.4±0.7	120.4±73.2	45.4±9.0	ND	64.2±12.7*	
Xiao 2001 Chine (27)	Benzène Toluène Xylène	Concentrations atmosphériques de solvants Concentrations sanguines et spermatiques de solvants	Exposé (24)	Travailleurs exposés (fabrication de chaussures, peinture au pistolet ou fabrication de peinture)	2.34±1.47	85.84±75.88	ND	58.95±15.6	ND	
			Non exposé (37)	Travailleurs non exposés (managers)	2.90±0.95	82.26±45.58	ND	72.63±6.98	ND	
Ma 2010 Chine (34)	Disulfure de carbone (CS <sub>2</sub> )	Concentrations atmosphériques de CS <sub>2</sub>	Exposé (44)	Travailleurs exposés des départements de la filature et de la pulpe de coton d'une usine de textile	2.9±1.2** *	68.0±40.0**	19.8±6.1***	65.6±11.9** *	ND	
			Non exposé (34)	Travailleurs non exposés dans la même usine	4.2±1.1** *	90.8±26.5**	12.5±3.3***	85.6±7.6***	ND	

ND: Non disponible; \* p<0.05; \*\* p<0.005; \*\*\* p<0.001 (entre les exposés et le non exposés).

### **Caractéristiques des études**

Un total de 272 hommes témoins exposés et 247 hommes témoins non exposés fournissant un échantillon de sperme ont été inclus. Le plus petit nombre d'hommes par étude était de 20, et le plus élevé était de 113. Trois études ont été menées en Chine / Taiwan (27,33,34), 3 aux États-Unis (30–32) et 1 au Mexique (29).

Pour l'analyse de la morphologie des spermatozoïdes, le pourcentage de formes anormales a été fourni dans 3 études sur les 7 sélectionnées; nous avons inclus dans la méta-analyse seulement 2 études (33,34) utilisant la classification de la morphologie des spermatozoïdes de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la troisième étude (30) ayant utilisé une autre classification pour déterminer le taux de formes anormales (35). Pour l'analyse de la motilité des spermatozoïdes, nous avons inclus 5 études qui ont fourni le pourcentage de motilité progressive (29–33) et pour l'analyse de la vitalité du sperme, les 5 études qui ont donné le pourcentage de spermatozoïdes vivants (27,29,31,32,34) (Tableau 1).

### **Analyse groupée de l'effet des expositions professionnelles sur les paramètres du sperme**

Le tableau 1 montre les caractéristiques de la population, le type de solvant incriminé, les méthodes de mesure de l'exposition et l'analyse du sperme. Trois études sur sept ont montré une altération significative d'un ou plusieurs paramètres du sperme chez les hommes exposés par rapport aux témoins: le volume de l'éjaculat chez les travailleurs exposés au disulfure de carbone ( $CS_2$ ) (34), la concentration et la morphologie des spermatozoïdes chez les travailleurs exposés aux solvants aromatiques et au  $CS_2$  (29,34), la viabilité des spermatozoïdes chez les travailleurs exposés au  $CS_2$  (34) et la motilité des spermatozoïdes chez les travailleurs exposés aux solvants aromatiques et au N, N-diméthylformamide (DMF) (29,33).

Une seule étude (29) a calculé les Odds Ratios (OR) pour quantifier le risque d'altération des paramètres du sperme chez les hommes exposés par rapport aux témoins; ils présentaient un risque statistiquement plus élevé d'altération de la concentration [OR (IC 95%) = 14.13 (3.60, 78.72)], de la morphologie [OR = 27.82,  $p < 0.001$ ] et de la motilité des spermatozoïdes [OR (IC 95%) = 9.67 (3.11, 32.91)]. Dans les autres études, les résultats ont montré une altération (statistiquement significative ou non) d'au moins un paramètre du sperme chez les hommes exposés

par rapport aux témoins. Le volume de l'éjaculat n'a pas été altéré dans une étude sur les solvants aromatiques (29), la concentration dans une étude sur les solvants aromatiques (27), la morphologie dans 2 études sur les EG et le PCE (30,31), la viabilité et la motilité dans 2 études sur les EG (31,32).

L'analyse statistique a montré des résultats hétérogènes (indice d'hétérogénéité  $I^2 > 50\%$ ); par conséquent, nous avons utilisé un modèle à effet aléatoire plutôt qu'à effet fixe. Nous avons observé chez les hommes exposés versus témoins une diminution significative du volume de l'éjaculat [DMS (IC 95%) = -0.35 (-0.63, -0.07)] (Figure 2) et de la concentration des spermatozoïdes [DMS (IC 95%) = -0.36 (-0.64, -0.08)] (Figure 3). Les indices d'hétérogénéité  $I^2$  étaient de 57,1% ( $p=0,030$ ) pour le volume de l'éjaculat et de 58,6% ( $p=0,024$ ) pour la concentration des spermatozoïdes.

La morphologie, la viabilité et la motilité des spermatozoïdes n'étaient pas significativement réduites: DMS (IC 95%) = 1.06 (-0.15, 2.27) pour le pourcentage de formes anormales des spermatozoïdes (Figure 4), DMS (IC 95%) = -0.67 (-1.48, 0.13) pour le pourcentage de spermatozoïdes vivants (Figure 5) et DMS (IC 95%) = -0.44 (-1.10, 0.23) pour le pourcentage de spermatozoïdes mobiles (Figure 6). Les indices d'hétérogénéité  $I^2$  étaient de 81,6% pour la morphologie, de 93,3% pour la viabilité et de 89,1% pour la motilité ( $p=0,02$  pour la morphologie des spermatozoïdes et  $p<0,001$  pour la viabilité et la motilité des spermatozoïdes).

## DISCUSSION

À notre connaissance, il s'agit de la première méta-analyse sur l'impact de l'exposition professionnelle aux solvants sur les paramètres du sperme. Nous avons montré que l'exposition professionnelle aux solvants était associée à une altération significative du volume de l'éjaculat et de la concentration des spermatozoïdes chez les travailleurs exposés par rapport aux non exposés.

### **Critères de sélection des études et caractérisation de l'exposition aux solvants**

Un point fort du processus de sélection dans notre méta-analyse est que nous avons inclus des études comparant les paramètres du sperme chez des travailleurs exposés versus non exposés. Nous avons éliminé les études comparant les

données d'analyse du sperme chez les hommes fertiles versus infertiles, classés comme exposés et non exposés en fonction de leur travail et leurs expositions professionnelles recueillies par des questionnaires. En effet, dans ces études, il est difficile de décrire les expositions et de définir correctement des sujets exposés et non exposés, notamment pour une exposition aussi large que celle des solvants. Nous avons donc préféré ne sélectionner que des études menées sur le lieu de travail, pour être sûrs que les sujets exposés sont réellement exposés aux solvants et que les contrôles ne le sont pas.

Mais de telles études, avec un recueil du sperme, sont rares car difficiles à conduire. Donc seulement 7 études ont pu être incluses dans la méta-analyse, limitant ainsi la puissance statistique.

Néanmoins, le design homogène des études sélectionnées a assuré une évaluation détaillée du niveau d'exposition aux solvants par les mesures des concentrations atmosphériques et / ou du biomonitoring. Dans l'étude de Welch et al. (31), les peintres d'un grand chantier naval ont été exposés au 2-méthoxyéthanol (2-ME) et au 2-éthoxyéthanol (2-EE) par aérosol et contact avec la peau. L'enquête d'hygiène industrielle évaluant les concentrations atmosphériques et l'analyse des métabolites urinaires [l'acide méthoxyacétique (MAA) pour le 2-ME et l'acide éthoxyacétique (EAA) pour le 2-EE] ont montré que les peintres étaient exposés aux EG, tandis que les contrôles non (31). De plus, environ la moitié des participants était considérée comme exposée au plomb, une toxine reproductive connue. Dans l'étude de Ratcliffe (32) menée dans une entreprise de moulage de métaux, l'exposition au 2-EE a été quantifiée par une mesure des concentrations atmosphériques de 2-EE et complétée par le dosage urinaire du EAA et le dosage sanguin de 2-EE, ce dernier donnant des résultats inférieurs à la limite de détection (32). D'autres expositions reprotoxiques ont été signalées par des travailleurs du groupe témoin et certains des exposés au 2-EE, telles que les fumées et les poussières de métaux, d'autres solvants (PCE par exemple) ou la chaleur et les vibrations.

Pour l'exposition au PCE, Eskenazi et al. (30) ont examiné les relations entre les paramètres du sperme et les niveaux d'air expiré de ce solvant en utilisant un indice d'exposition basé sur les tâches au cours des 3 derniers mois (période de spermatogenèse), chez les nettoyeurs à sec et les travailleurs de blanchisserie (contrôles) (30). Les nettoyeurs à sec ont exhalé des niveaux plus élevés de PCE par



rapport aux travailleurs de blanchisserie, mais ces derniers ont rapporté travailler dans des conditions plus chaudes.

Pour les solvants aromatiques, De Celis et al. (29) ont utilisé une surveillance continue de toutes les zones de travail dans une usine de caoutchouc pendant la journée de travail, ce qui a révélé des niveaux significatifs d'éthylbenzène, de benzène, de toluène et de xylène. Dans l'étude de Xiao (27), la concentration de benzène, de toluène et de xylène dans les lieux de travail (fabrication de chaussures, peinture au pistolet, fabrication de peinture) dépassait la concentration maximale admissible (CMA) en Chine. Les auteurs ont également mesuré ces 3 solvants dans le sang et le sperme des sujets; ils ont été détectés chez les travailleurs exposés (pas tous) et n'ont pas été retrouvés dans le groupe témoin.

Dans l'étude de Chang (33) menée dans une usine de fabrication de cuir synthétique à Taïwan, la concentration atmosphérique de DMF et le dosage urinaire du N-méthylformamide (NMF) (un métabolite du DMF) ont été mesurés pour chaque participant. Aucun des témoins n'avait de DMF détectable dans l'air des zones de travail ni de NMF dans les urines. Chez les sujets exposés, la motilité des spermatozoïdes était négativement liée au NMF urinaire, mais pas liée à la concentration atmosphérique de DMF.

Ma et al. (34) ont recruté des travailleurs des départements de la filature et de la pulpe de coton d'une usine de textile en Chine et ont fait référence à des zones de monitoring de la concentration atmosphérique de CS<sub>2</sub> au cours des 3 dernières années, connus pour être plus élevés que la CMA en Chine.

### **Diminution du volume de l'éjaculat**

La méta-analyse a révélé une diminution significative du volume de l'éjaculat par rapport à l'exposition aux solvants. Cependant, une réduction statistiquement significative du volume a été montrée dans une seule étude (44 hommes exposés à CS<sub>2</sub> versus 34 témoins) sur les 7 études incluses dans la méta-analyse (34). Selon le Règlement relatif à la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges [(CE) n° 1272/2008], CS<sub>2</sub> est suspecte de nuire à la fertilité et au fœtus (catégorie 2) (36).

Comme indiqué dans la littérature, le mécanisme d'action de CS<sub>2</sub> sur le volume de l'éjaculat pourrait être une atteinte de la libido et des fonctions sexuelles par une perturbation hormonale (altérations de la gonadotrophine et de la testostérone)

(15,37–40) ce qui pourrait avoir un impact sur l'éjaculation. Chez les travailleurs exposés au DMF, la perturbation hormonale pourrait également être impliquée dans la diminution du volume de l'éjaculat (41). Pour les autres types de solvants inclus dans la méta-analyse, aucun mécanisme d'action connu ne peut être associé à une diminution du volume de l'éjaculat.

### **Diminution de la concentration des spermatozoïdes**

De même, alors que la méta-analyse a montré une altération significative de la concentration en spermatozoïdes, seulement 2 études incluses (dans la méta-analyse) ont révélé un résultat significatif: 44 hommes exposés à CS<sub>2</sub> contre 34 témoins (34) et 48 travailleurs exposés aux solvants aromatiques contre 42 témoins (29). Selon la littérature, le mécanisme d'action de CS<sub>2</sub> sur la concentration des spermatozoïdes pourrait être une perturbation hormonale (altérations de la gonadotrophine et de la testostérone) (15,37–40) et l'induction de l'apoptose dans les cellules germinales immatures, ce qui pourrait avoir un impact sur la spermatogenèse (42,43).

Pour les solvants aromatiques, les mécanismes d'action potentiels sur la concentration varient en fonction du type de solvant. Selon la classification européenne, le toluène est suspecté de nuire au fœtus, mais pas à la fertilité (36). Une seule étude réalisée sur des animaux in vivo a décrit une altération de la spermatogenèse (44); ces résultats indiquent que le toluène n'affecte pas directement les cellules spermatogènes dans le testicule, mais peut agir sur les spermatozoïdes dans l'épididyme chez le rat. Aucune donnée n'est disponible chez l'homme sur l'impact du toluène sur les paramètres du sperme. Deux études suédoises (45,46) ont montré des modifications de testostérone, de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) après exposition au toluène; des concentrations d'exposition augmentées étaient significativement associées à une diminution des concentrations plasmatiques de LH et de testostérone. Conformément à la classification européenne, le benzène peut provoquer des anomalies génétiques (mutagène sur les cellules germinales, catégorie 1B) et des cancers (catégorie 1A) (36), mais il n'est pas considéré comme toxique pour la reproduction. Néanmoins, plusieurs publications menées chez des hommes exposés au benzène ont décrit une altération des paramètres du sperme et du noyau du spermatozoïde (9,10,47,48). D'après la littérature, le mécanisme

d'action pourrait impliquer des dommages sur l'ADN dans les cellules germinales immatures (48–50) et une cytotoxicité via des métabolites critiques et des radicaux libres (51,52). Le xylène et l'éthylbenzène ne sont pas classés comme toxiques pour la reproduction en raison du manque de données fiables.

Dans une autre étude, non incluse dans la méta-analyse, Multigner et al. (21) ont également décrit une diminution significative de la concentration de spermatozoïdes chez les travailleurs exposés aux EG. Ils soupçonnaient que le mécanisme d'action était lié au MAA, le principal métabolite des EG, qui pourrait être toxique pour la synthèse de l'ADN et le cytochrome C oxydase.

Un déclin statistiquement significatif de la concentration de spermatozoïdes a également été décrit chez les travailleurs exposés au styrène dans l'industrie des plastiques renforcés (8). Inversement, aucune différence dans la concentration spermatique entre les groupes des exposés et non exposés n'a été trouvée dans d'autres études (7,14).

### **Absence d'impact sur la morphologie, la vitalité et la mobilité des spermatozoïdes**

La méta-analyse n'a montré aucun impact significatif de l'exposition professionnelle aux solvants sur la morphologie, la viabilité et la motilité des spermatozoïdes. Pour l'analyse de la morphologie des spermatozoïdes, les 7 études sélectionnées étaient très hétérogènes; par conséquent, nous avons pu inclure seulement 2 études avec la même méthodologie (33,34). En effet, 3 études n'ont pas analysé la morphologie des spermatozoïdes (27,31,32), une étude a exprimé la morphologie des spermatozoïdes par le pourcentage de formes normales (29), et 3 études ont exprimé la morphologie des spermatozoïdes par le pourcentage de formes anormales (30,33,34) mais seules 2 ont utilisé la même classification OMS (33,34). Bien que ces 2 études aient montré une tendance ou une augmentation significative des formes anormales des spermatozoïdes chez les hommes exposés [CS<sub>2</sub> pour Ma et al. (34) et DMF pour Chang et al. (33)], la méta-analyse manquait probablement de puissance pour détecter une variation significative de la morphologie spermatique entre les hommes exposés et non exposés.

L'absence d'impact significatif sur la motilité et la vitalité des spermatozoïdes suite l'exposition professionnelle aux solvants analysés dans les 7 études sélectionnées dans notre méta-analyse pourrait être expliquée par les différents mécanismes

d'action attendus des EG (31,32), des solvants aromatiques (27,29,30) et DMF (33). En effet, pour les expositions aux EG, conformément aux études de Welch et al. (31) et Ratcliffe et al. (32), une autre étude, non incluse dans notre méta-analyse en raison d'un manque de données sur le SD non fournies par les auteurs, n'a montré aucune différence dans la motilité progressive des spermatozoïdes ou la viabilité entre les groupes exposés et témoins (21). Le principal mécanisme d'action reprotoxique des EG est la toxicité sur l'épithélium germinal du testicule chez l'animal (53–56). Ce mécanisme devrait avoir un impact particulier sur la concentration des spermatozoïdes, mais pas sur la motilité et la vitalité. Inversement, pour les solvants aromatiques et le DMF, l'impact sur la motilité devrait être en relation avec leur mécanisme d'action reprotoxique. En effet, parmi les solvants aromatiques, les métabolites benzéniques et les radicaux libres peuvent générer une peroxydation lipidique qui modifie la membrane plasmique des spermatozoïdes et peut diminuer la motilité des spermatozoïdes (57). Le toluène pourrait induire une altération physico-chimique du plasma séminal, ce qui peut également modifier la motilité des spermatozoïdes (58). Le DMF pourrait altérer la fonction mitochondriale, qui est un facteur très important de la motilité des spermatozoïdes (59).

### **Limites**

Une limite de notre étude est l'hétérogénéité que nous avons observée dans notre méta-analyse. Elle peut être liée aux différents types de solvants auxquels les travailleurs ont été exposés professionnellement dans les études que nous avons sélectionnées: 2-ME et 2-EE (31,32), PCE (30), hydrocarbures aromatiques (27,29), DMF (33) et CS<sub>2</sub> (34). En effet, l'impact sur les paramètres du sperme peut varier en fonction de la nature du solvant.

Un autre facteur de confusion possible aurait pu être la méthodologie utilisée pour l'analyse du sperme. Dans toutes les études sélectionnées, l'analyse du sperme a été réalisée selon les critères de l'OMS. Entre 1988 (la plus ancienne étude incluse dans la méta-analyse) et 2010 (la plus récente), les seuils de normalité ont été révisés en 1992, 1999 et 2010 (60). Par conséquent, les différentes études n'ont pas utilisé les mêmes définitions de la normalité des paramètres du sperme, mais cela n'a pas influencé nos résultats. En effet, la méta-analyse était basée sur des données numériques et non qualitatives (oligospermie, asthénospermie ou tératospermie).

## **CONCLUSION**

Cette méta-analyse objective un effet délétère de l'exposition professionnelle aux solvants sur les paramètres spermatiques, illustré par une diminution significative du volume de l'éjaculat et de la concentration des spermatozoïdes. Ce résultat souligne l'information à délivrer aux acteurs de l'entreprise afin de prévenir efficacement ce type d'exposition chez les hommes en âge de procréer.

## REFERENCES

1. Bonde JP. Male reproductive organs are at risk from environmental hazards. *Asian J Androl*. 2010 Mar;12(2):152–6.
2. Hooiveld M, Haveman W, Roskes K, Bretveld R, Burstyn I, Roeleveld N. Adverse reproductive outcomes among male painters with occupational exposure to organic solvents. *Occup Environ Med*. 2006 Aug;63(8):538–44.
3. Occupational exposure to organic solvents. In: Netherlands Hcot. The Hague. 2008.
4. Multigner L, Droz P-O, Dutertre H, Garnier R, Labat L, Kirchner S, et al. Ethers de Glycol. Synthèse des connaissances sur les expositions de la population française générale et professionnelle. AFSSET; 2008 p. 133.
5. Swan SH, Beaumont JJ, Hammond SK, VonBehren J, Green RS, Hallock MF, et al. Historical cohort study of spontaneous abortion among fabrication workers in the Semiconductor Health Study: agent-level analysis. *Am J Ind Med*. 1995 Dec;28(6):751–69.
6. Ahlborg G, Hemminki K. Reproductive effects of chemical exposures in health professions. *J Occup Environ Med*. 1995 Aug;37(8):957–61.
7. Jelnes JE. Semen quality in workers producing reinforced plastic. *Reprod Toxicol Elmsford N*. 1988;2(3-4):209–12.
8. Kolstad HA, Bonde JP, Spano M, Giwercman A, Zschesche W, Kaae D, et al. Change in semen quality and sperm chromatin structure following occupational styrene exposure. ASCLEPIOS. *Int Arch Occup Environ Health*. 1999 May;72(3):135–41.
9. Lemasters GK, Olsen DM, Yiin JH, Lockey JE, Shukla R, Selevan SG, et al. Male reproductive effects of solvent and fuel exposure during aircraft maintenance. *Reprod Toxicol Elmsford N*. 1999 Jun;13(3):155–66.
10. Katukam V, Kulakarni M, Syed R, Alharbi K, Naik J. Effect of benzene exposure on fertility of male workers employed in bulk drug industries. *Genet Test Mol Biomark*. 2012 Jun;16(6):592–7.
11. 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 Jan;50(1):71–8.
12. Cherry N, Labrèche F, Collins J, Tulandi T. Occupational exposure to solvents and male infertility. *Occup Environ Med*. 2001 Oct;58(10):635–40.
13. Cook RR, Bodner KM, Kolesar RC, Uhlmann CS, VanPeenen PF, Dickson GS, et al. A cross-sectional study of ethylene glycol monomethyl ether process employees. *Arch Environ Health*. 1982 Dec;37(6):346–51.

14. Rasmussen K, Sabroe S, Wohler M, Ingerslev HJ, Kappel B, Nielsen J. A genotoxic study of metal workers exposed to trichloroethylene. Sperm parameters and chromosome aberrations in lymphocytes. *Int Arch Occup Environ Health*. 1988;60(6):419–23.
15. Vanhoorne M, Comhaire F, De Bacquer D. Epidemiological study of the effects of carbon disulfide on male sexuality and reproduction. *Arch Environ Health*. 1994 Aug;49(4):273–8.
16. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst*. 1959 Apr;22(4):719–48.
17. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986 Sep;7(3):177–88.
18. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003 Sep 6;327(7414):557–60.
19. Vassos E, Collier DA, Fazel S. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies of violence and aggression. *Mol Psychiatry*. 2014 Apr;19(4):471–7.
20. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Res Synth Methods*. 2010 Apr;1(2):97–111.
21. Multigner L, Ben Brik E, Arnaud I, Haguenoer JM, Jouannet P, Auger J, et al. Glycol ethers and semen quality: a cross-sectional study among male workers in the Paris Municipality. *Occup Environ Med*. 2007 Jul;64(7):467–73.
22. Migliore L, Naccarati A, Zanello A, Scarpato R, Bramanti L, Mariani M. Assessment of sperm DNA integrity in workers exposed to styrene. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2002 Nov;17(11):2912–8.
23. Oliva A, Spira A, Multigner L. Contribution of environmental factors to the risk of male infertility. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2001 Aug;16(8):1768–76.
24. De Fleurian G, Perrin J, Ecochard R, Dantony E, Lanteaume A, Achard V, et al. Occupational exposures obtained by questionnaire in clinical practice and their association with semen quality. *J Androl*. 2009 Oct;30(5):566–79.
25. Kurinczuk JJ, Clarke M. Case-control study of leatherwork and male infertility. *Occup Environ Med*. 2001 Apr;58(4):217–24.
26. Tielemans E, Burdorf A, te Velde ER, Weber RF, van Kooij RJ, Veulemans H, et al. Occupationally related exposures and reduced semen quality: a case-control study. *Fertil Steril*. 1999 Apr;71(4):690–6.
27. Xiao G, Pan C, Cai Y, Lin H, Fu Z. Effect of benzene, toluene, xylene on the semen quality and the function of accessory gonad of exposed workers. *Ind Health*. 2001 Apr;39(2):206–10.

28. Xiao G, Pan C, Cai Y, Lin H, Fu Z. Effect of benzene, toluene, xylene on the semen quality of exposed workers. *Chin Med J (Engl)*. 1999 Aug;112(8):709–12.
29. De Celis R, Feria-Velasco A, González-Unzaga M, Torres-Calleja J, Pedrón-Nuevo N. Semen quality of workers occupationally exposed to hydrocarbons. *Fertil Steril*. 2000 Feb;73(2):221–8.
30. Eskenazi B, Wyrobek AJ, Fenster L, Katz DF, Sadler M, Lee J, et al. A study of the effect of perchloroethylene exposure on semen quality in dry cleaning workers. *Am J Ind Med*. 1991;20(5):575–91.
31. 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(5):509–26.
32. Ratcliffe JM, Schrader SM, Clapp DE, Halperin WE, Turner TW, Hornung RW. Semen quality in workers exposed to 2-ethoxyethanol. *Br J Ind Med*. 1989 Jun;46(6):399–406.
33. Chang H-Y, Shih T-S, Guo YL, Tsai C-Y, Hsu P-C. Sperm function in workers exposed to N,N-dimethylformamide in the synthetic leather industry. *Fertil Steril*. 2004 Jun;81(6):1589–94.
34. Ma J-Y, Ji J-J, Qing Ding null, Liu W-D, Wang S-Q, Ning Wang null, et al. The effects of carbon disulfide on male sexual function and semen quality. *Toxicol Ind Health*. 2010 Jul;26(6):375–82.
35. Wyrobek AJ, Gordon L, Watchmaker G, Moore D. Human sperm morphology testing: description of reliable method and its statistical power. In: *Indicators of Genotoxic Exposure*. New York: Cold Springs Harbor Laboratory; 1982. p. 527–41. (Banbury Report).
36. Regulation (CE) n° 1272/2008 of the European parliament and of the council of 16 December 2008, on classification, labelling and packaging of substances and mixtures.
37. Takebayashi T, Omae K, Ishizuka C, Nomiyama T, Sakurai H. Cross sectional observation of the effects of carbon disulphide on the nervous system, endocrine system, and subjective symptoms in rayon manufacturing workers. *Occup Environ Med*. 1998 Jul;55(7):473–9.
38. Takebayashi T, Nishiwaki Y, Nomiyama T, Uemura T, Yamauchi T, Tanaka S, et al. Lack of relationship between occupational exposure to carbon disulfide and endocrine dysfunction: a six-year cohort study of the Japanese rayon workers. *J Occup Health*. 2003 Mar;45(2):111–8.
39. Wägar G, Tolonen M, Stenman UH, Helpiö E. Endocrinologic studies in men exposed occupationally to carbon disulfide. *J Toxicol Environ Health*. 1981 Apr;7(3-4):363–71.

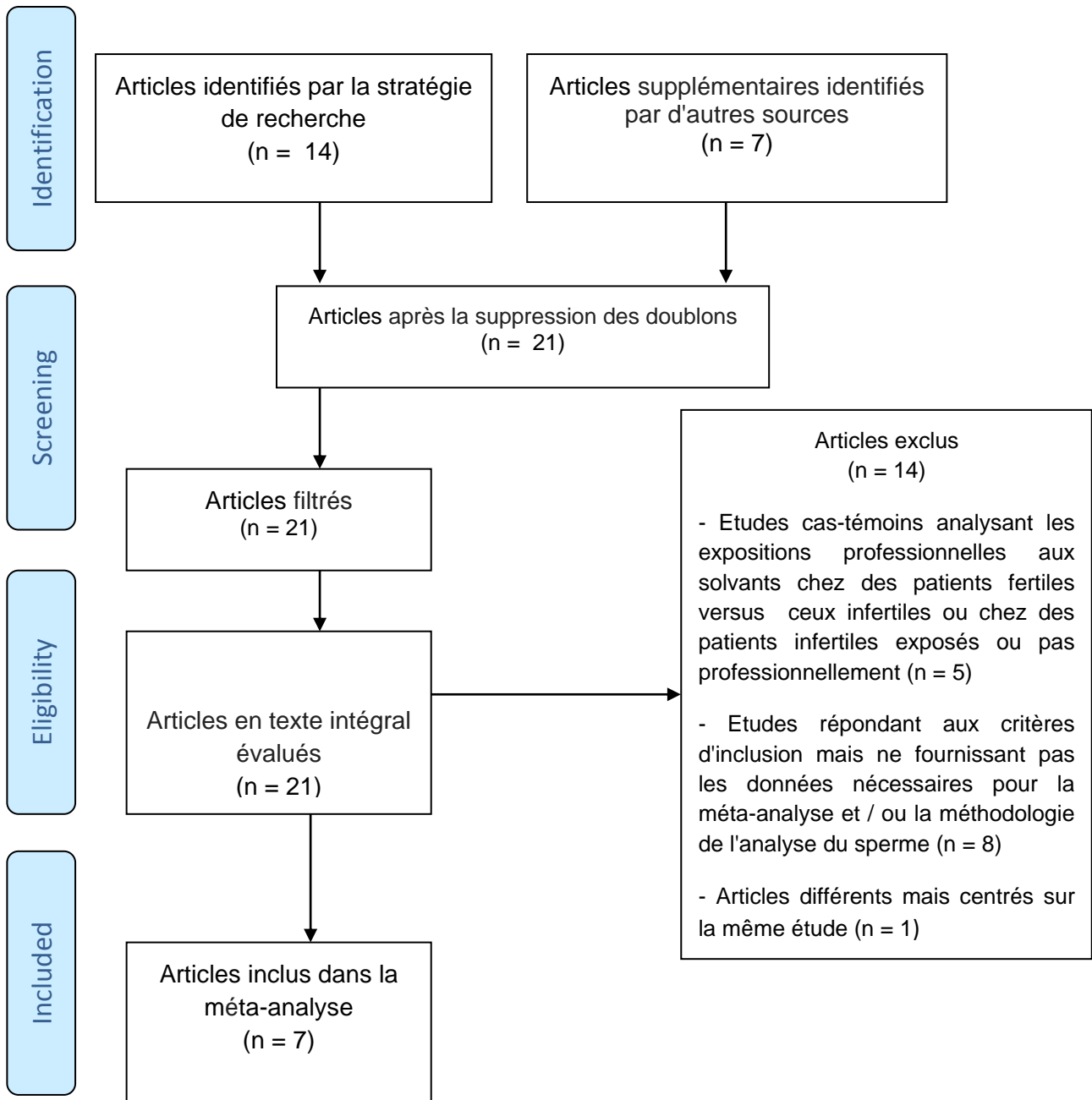


40. Cirila AM, Bertazzi PA, Tomasini M, Villa A, Graziano C, Invernizzi R, et al. Study of endocrinological functions and sexual behaviour in carbon disulphide workers. *Med Lav.* 1978 Apr;69(2):118–29.
41. Zhang X, Qian Y, Sun X-L, Wang M, Zheng B. Effects of N,N-dimethylformamide reproductive endocrine of male workers. *Zhongguo Zhiye Yixue.* 2005;32:10–2.
42. Stephan H, Polzar B, Rauch F, Zanotti S, Ulke C, Mannherz HG. Distribution of deoxyribonuclease I (DNase I) and p53 in rat testis and their correlation with apoptosis. *Histochem Cell Biol.* 1996 Oct;106(4):383–93.
43. Billig H, Furuta I, Rivier C, Tapanainen J, Parvinen M, Hsueh AJ. Apoptosis in testis germ cells: developmental changes in gonadotropin dependence and localization to selective tubule stages. *Endocrinology.* 1995 Jan;136(1):5–12.
44. Ono A, Kawashima K, Sekita K, Hirose A, Ogawa Y, Saito M, et al. Toluene inhalation induced epididymal sperm dysfunction in rats. *Toxicology.* 1999 Dec 6;139(3):193–205.
45. Svensson BG, Nise G, Erfurth EM, Nilsson A, Skerfving S. Hormone status in occupational toluene exposure. *Am J Ind Med.* 1992;22(1):99–107.
46. Svensson BG, Nise G, Erfurth EM, Olsson H. Neuroendocrine effects in printing workers exposed to toluene. *Br J Ind Med.* 1992 Jun;49(6):402–8.
47. Xing C, Marchetti F, Li G, Weldon RH, Kurtovich E, Young S, et al. Benzene exposure near the U.S. permissible limit is associated with sperm aneuploidy. *Environ Health Perspect.* 2010 Jun;118(6):833–9.
48. Song B, Cai Z, Li X, Deng L, Zhang Q, Zheng L. Detection of sperm DNA damage in workers exposed to benzene by modified single cell gel electrophoresis. *Journal of Reproduction and Contraception.* 2005;16(3):131–6.
49. Liu S, Zheng L, Deng L, Tang G, Zhang Q. [Detection of numerical chromosome aberrations in sperm of workers exposed to benzene series by two-color fluorescence in situ hybridization]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2000 Jan;34(1):17–9.
50. Marchetti F, Eskenazi B, Weldon RH, Li G, Zhang L, Rappaport SM, et al. Occupational exposure to benzene and chromosomal structural aberrations in the sperm of Chinese men. *Environ Health Perspect.* 2012 Feb;120(2):229–34.
51. Kolachana P, Subrahmanyam VV, Meyer KB, Zhang L, Smith MT. Benzene and its phenolic metabolites produce oxidative DNA damage in HL60 cells in vitro and in the bone marrow in vivo. *Cancer Res.* 1993 Mar 1;53(5):1023–6.
52. Smith MT. Mechanistic studies of benzene toxicity -- implications for risk assessment. *Adv Exp Med Biol.* 1996;387:259–66.
53. Foster PM, Creasy DM, Foster JR, Gray TJ. Testicular toxicity produced by ethylene glycol monomethyl and monoethyl ethers in the rat. *Environ Health Perspect.* 1984 Aug;57:207–17.

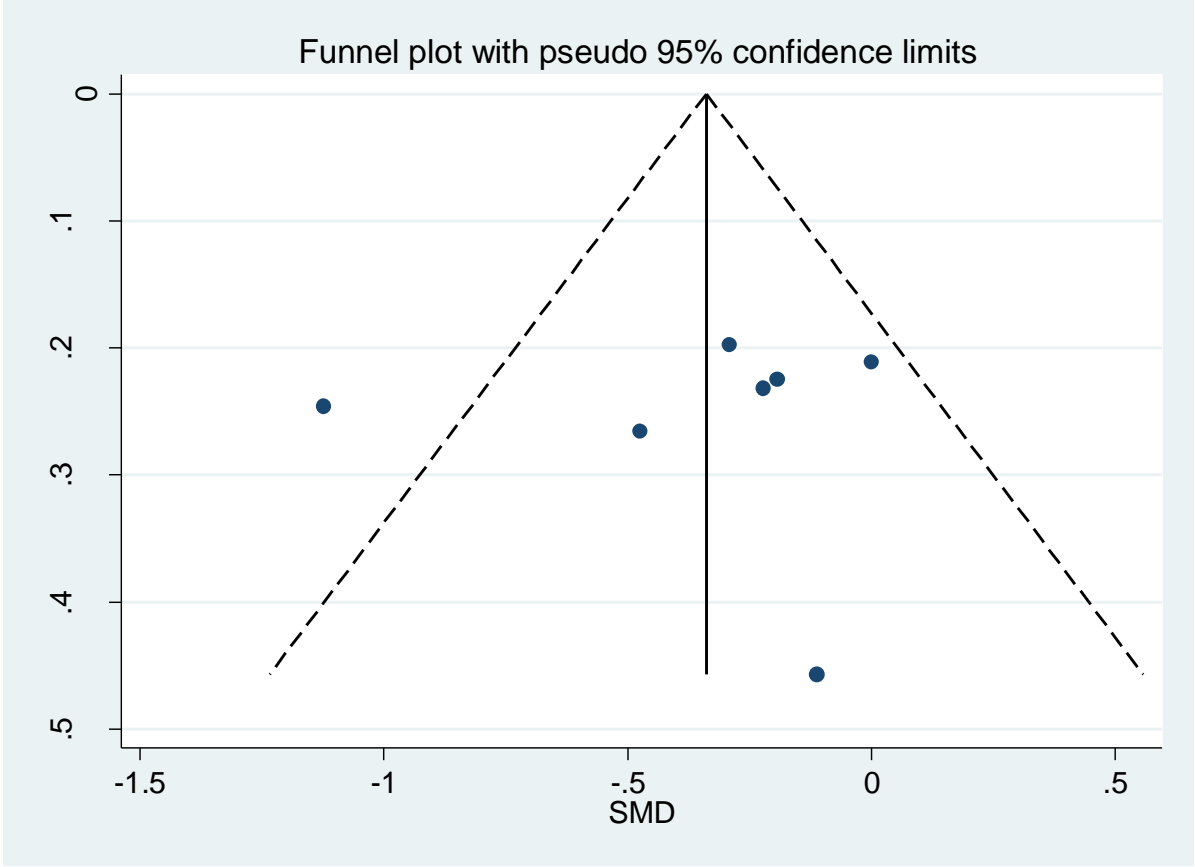
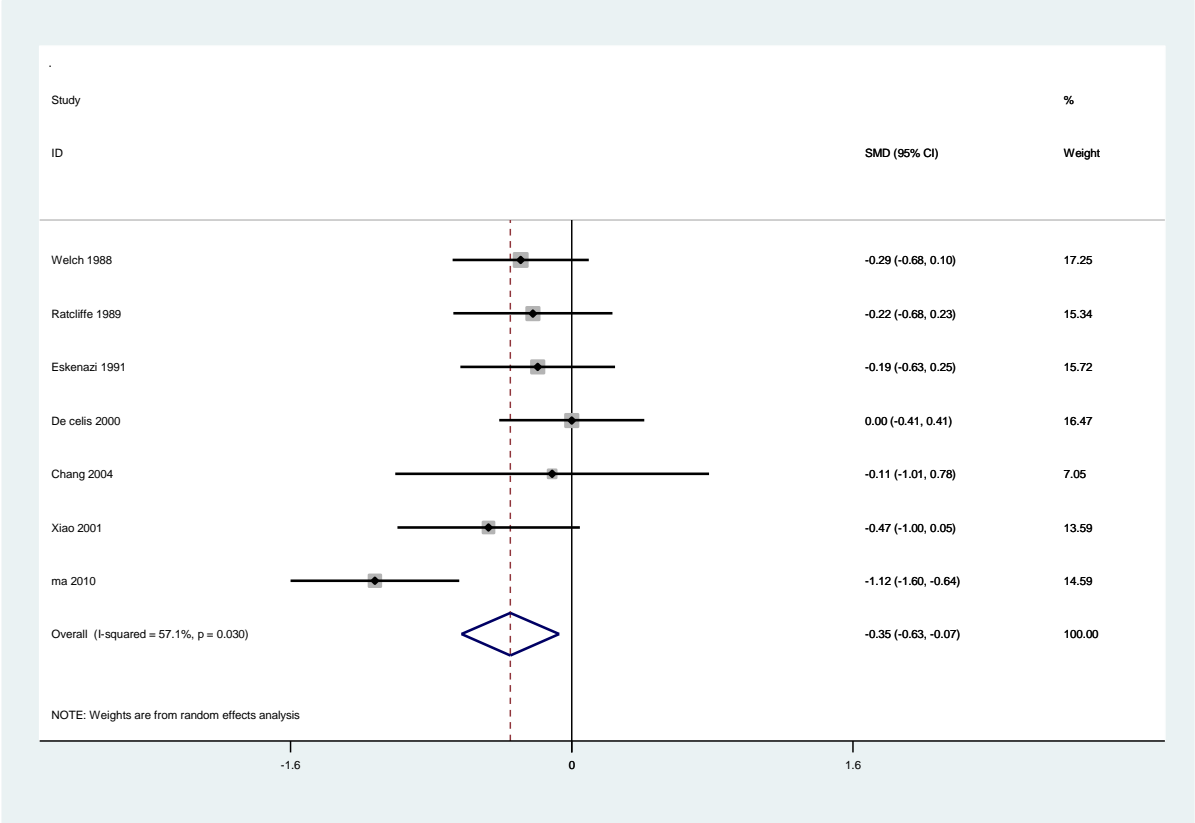
54. Zenick H, Blackburn K, Hope E, Baldwin D. An evaluation of the copulatory, endocrinologic, and spermatotoxic effects of carbon disulfide in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1984 Apr;73(2):275–83.
55. Barbee SJ, Terrill JB, DeSousa DJ, Conaway CC. Subchronic inhalation toxicology of ethylene glycol monoethyl ether in the rat and rabbit. *Environ Health Perspect.* 1984 Aug;57:157–63.
56. Cheever KL, Weigel WW, Richards DE, Lal JB, Plotnick HB. Testicular effects of bis(2-methoxyethyl) ether in the adult male rat. *Toxicol Ind Health.* 1989 Dec;5(6):1099–109.
57. Shen Y, Shen HM, Shi CY, Ong CN. Benzene metabolites enhance reactive oxygen species generation in HL60 human leukemia cells. *Hum Exp Toxicol.* 1996 May;15(5):422–7.
58. Mendeluk GR, Munuce MJ, Carizza C, Sardi M, Bregni C. Sperm motility and ATP content in seminal hyperviscosity. *Arch Androl.* 1997 Dec;39(3):223–7.
59. Macleod J, Gold RZ. The male factor in fertility and infertility. III. An analysis of motile activity in the spermatozoa of 1000 fertile men and 1000 men in infertile marriage. *Fertil Steril.* 1951 Jun;2(3):187–204.
60. Esteves SC. Clinical relevance of routine semen analysis and controversies surrounding the 2010 World Health Organization criteria for semen examination. *Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol.* 2014 Aug;40(4):443–53.

## ANNEXES

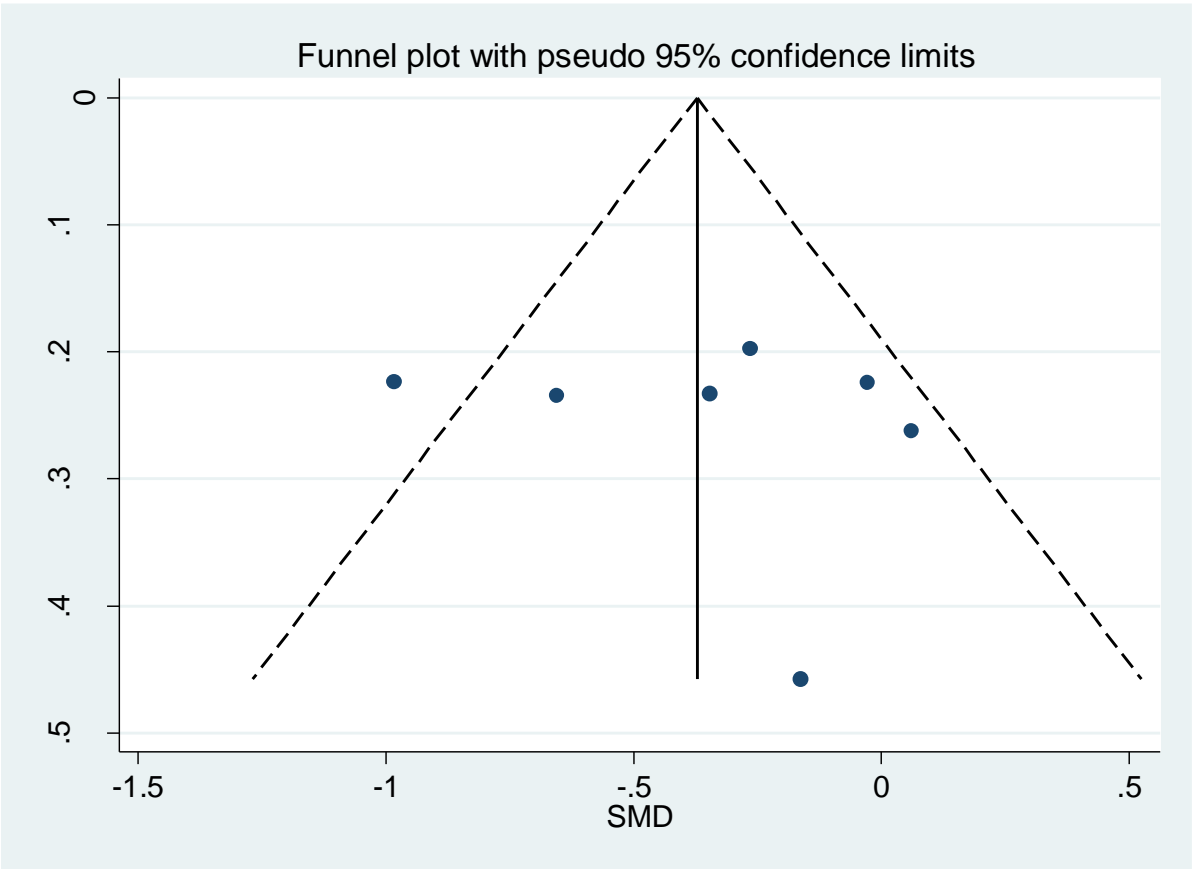
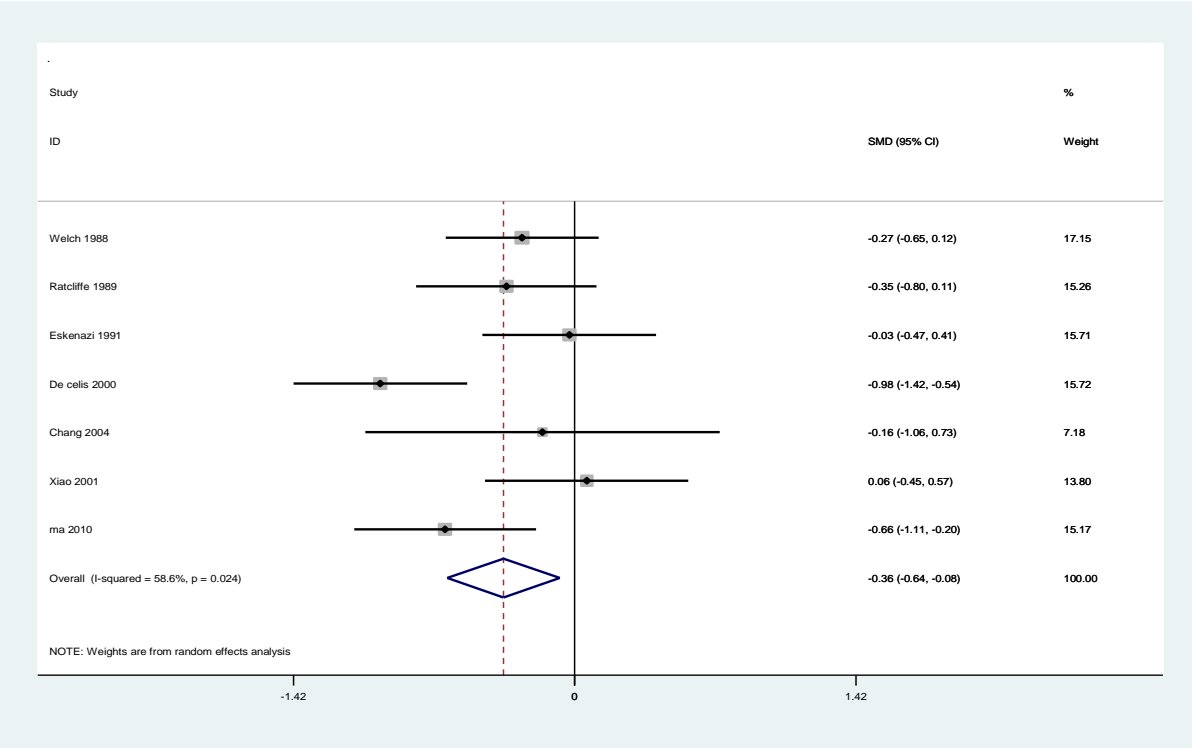
Figure 1 PRISMA 2009 flow diagramme du procès de sélection des articles



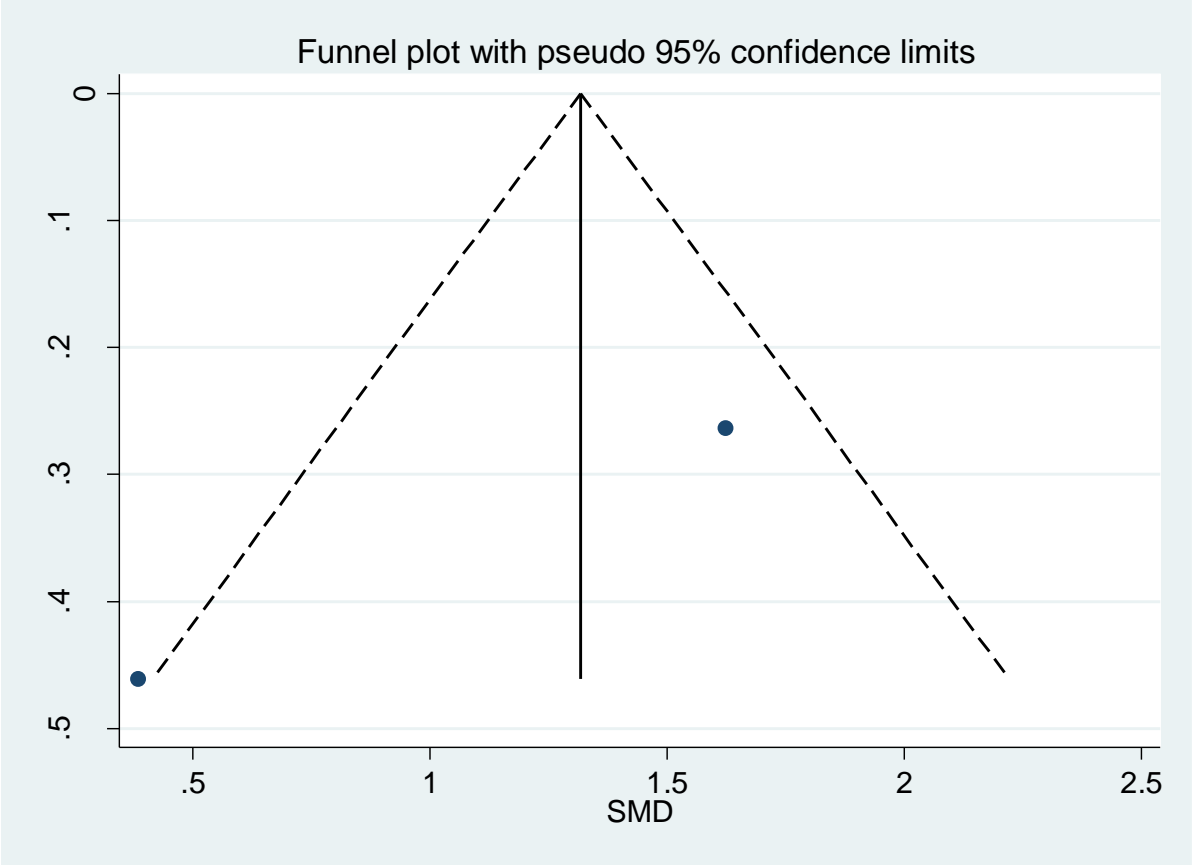
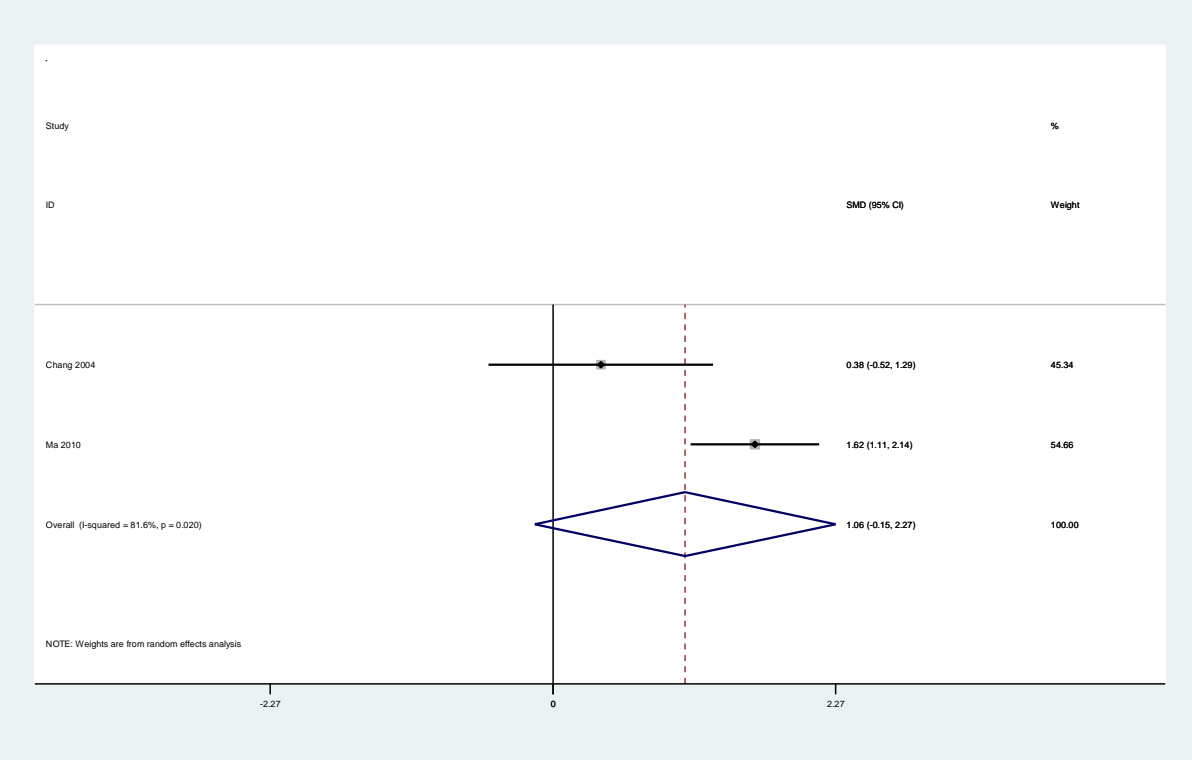
**Figure 2 Forest plot et funnel plot des études sur le volume de l'éjaculat des travailleurs exposés aux solvants**



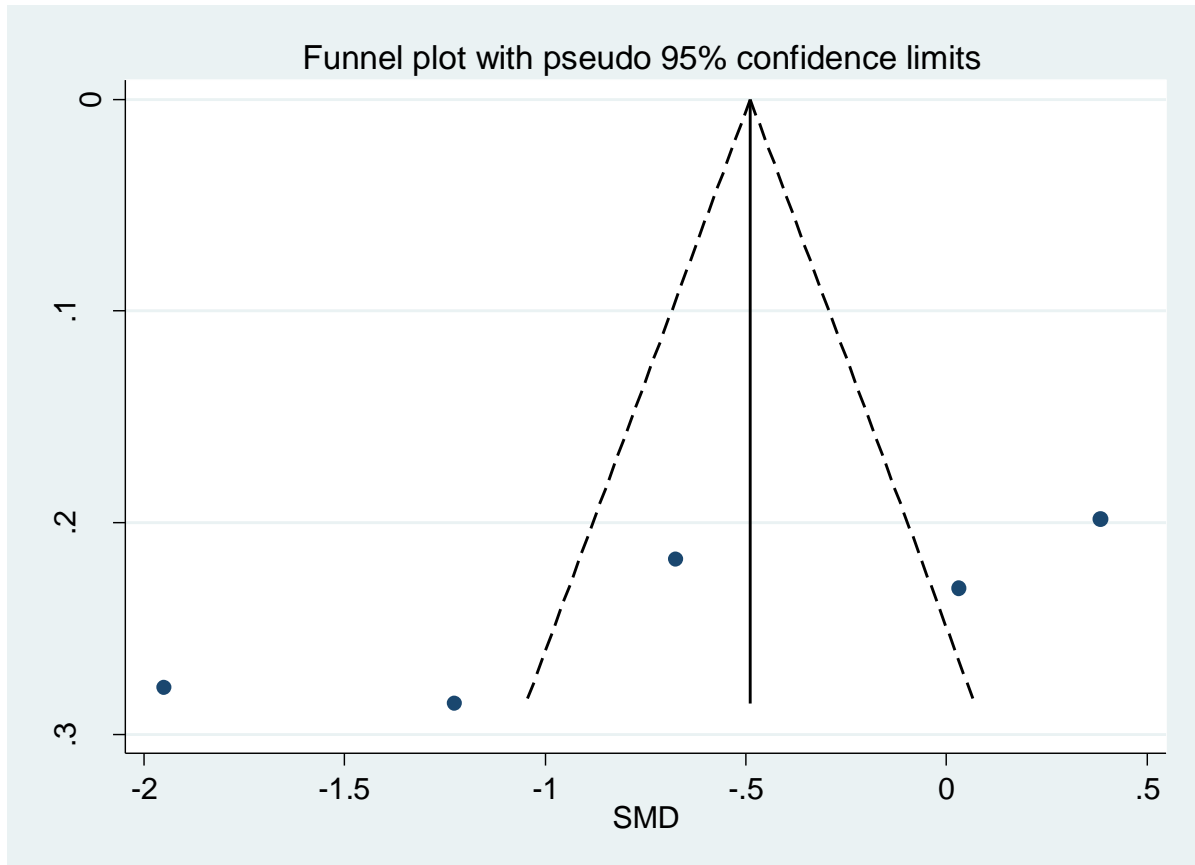
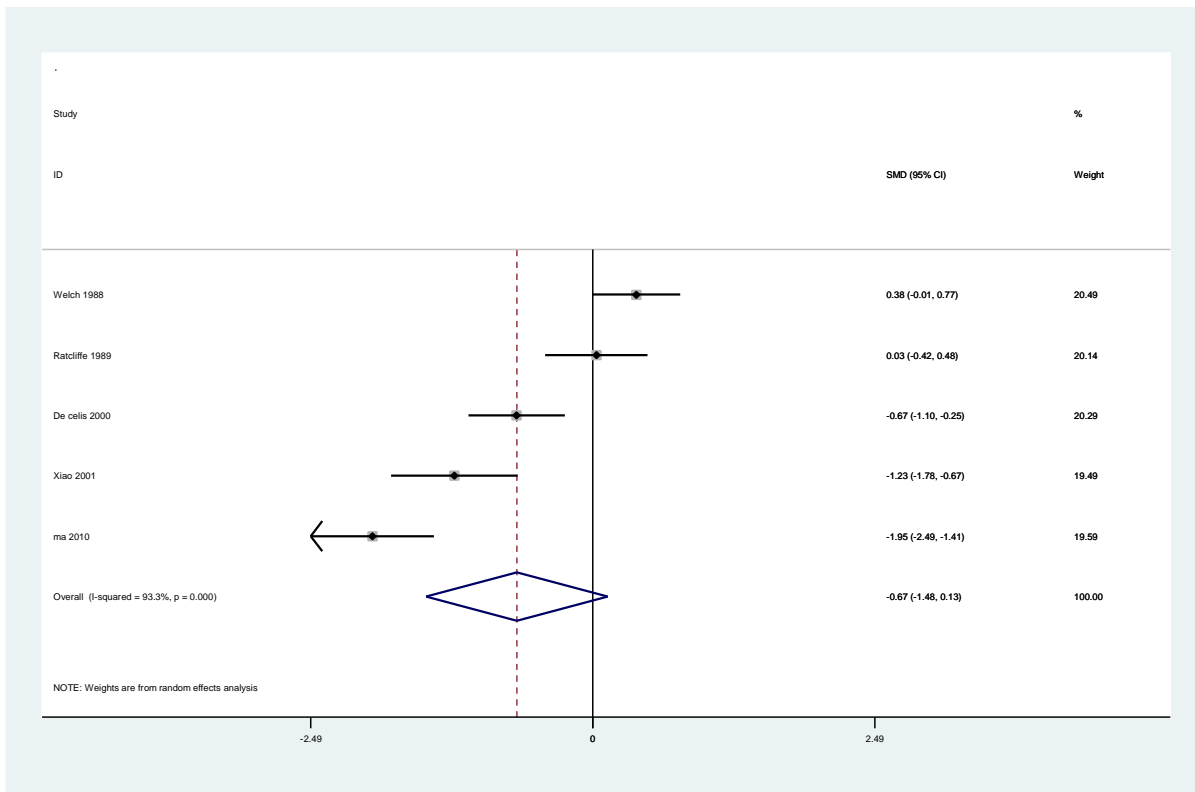
**Figure 3 Forest plot et funnel plot des études sur la concentration des spermatozoïdes des travailleurs exposés aux solvants**



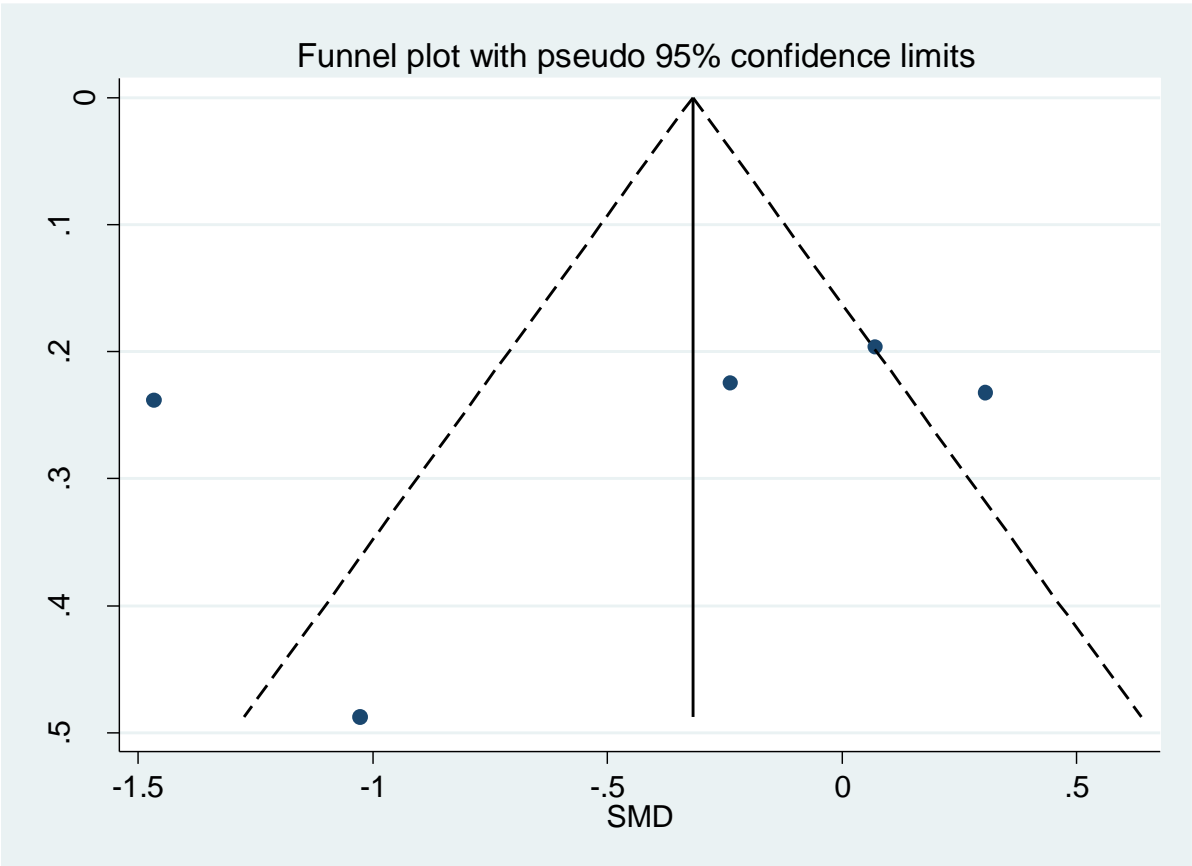
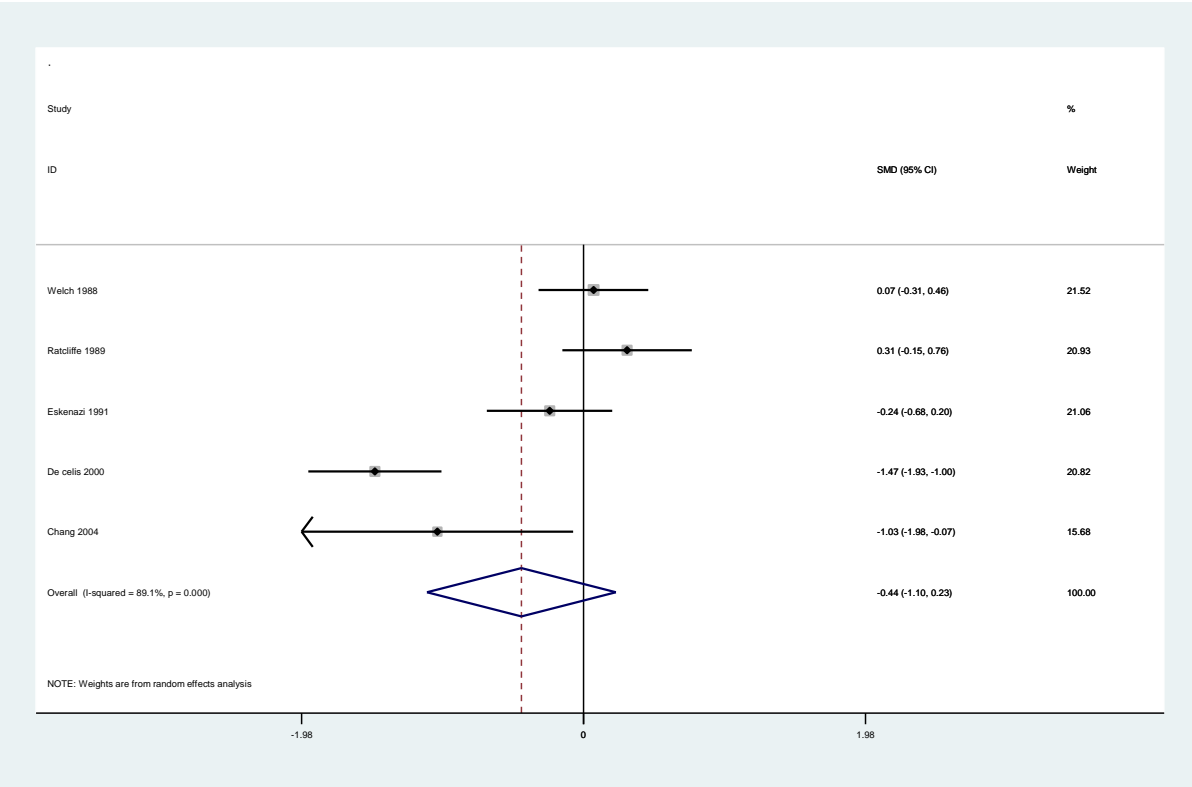
**Figure 4 Forest plot et funnel plot sur les formes anormales de la morphologie des spermatozoïdes des travailleurs exposés aux solvants**



**Figure 5 Forest plot et funnel plot sur la viabilité des spermatozoïdes des travailleurs exposés aux solvants**



**Figure 6 Forest plot et funnel plot sur la motilité des spermatozoïdes des travailleurs exposés aux solvants**





## ABREVIATIONS

ADN:	acide désoxyribonucléique
CMA :	concentration maximale admissible
CREER:	Couple Reproduction Enfants: Environnement et Risques
CS <sub>2</sub> :	disulphure de carbone
DMF:	N, N-diméthylformamide
DMS:	Différence moyenne standardisée (anglais: SMD, Standard Mean Deviation)
EAA:	acide éthoxyacétique
EE:	éthoxyéthanol
EG:	éthers de glycols
FSH:	hormone folliculo-stimulante
IC:	intervalle de confiance
LH:	hormone lutéinisante
MAA:	acide méthoxyacétique
MESH:	Medical Subject Headings
ME:	méthoxyéthanol
ND:	non disponible
NMF:	N-méthylformamide
OMS:	Organisation Mondiale de la Santé
OR:	Odds ratio
PCE:	perchloréthylène
PRISMA:	Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analyses
SD:	Standard Deviation

## SERMENT D'HIPPOCRATE

**Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.**

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

**J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.**

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

**Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera**. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

**Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés**. **Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers** et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

**Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission**. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

**J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.**

**Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.**



## RESUME

**Objectif** : Parmi les expositions professionnelles à des toxiques chimiques, l'exposition aux solvants est parmi les plus fréquentes. Plusieurs études mettent en évidence l'impact des solvants sur la spermatogenèse mais les données sont souvent contradictoires. Nous avons conduit une méta-analyse pour évaluer le risque d'altération des paramètres spermatiques en rapport avec l'exposition professionnelle à différents types de solvants.

**Méthodes** : A partir de la base de données PubMed, nous avons sélectionné les études analysant les spermogrammes de sujets exposés professionnellement aux solvants, comparativement à des témoins non exposés. La méta-analyse a été réalisée à l'aide du logiciel STATA statistical software à partir des effectifs des populations (exposées et non exposées) et de la distribution (moyenne et écart type) des différents paramètres spermatiques analysés. Les résultats sont exprimés en différence moyenne standardisée (DMS), associée à son intervalle de confiance à 95% (IC 95%).

**Résultats** : Sept études ont été incluses dans la méta-analyse : 272 travailleurs exposés et 247 non exposés au glycol éthers, perchloréthylène, hydrocarbures aromatiques, N, N-diméthylformamide et disulfure de carbone. La méta-analyse révèle chez les travailleurs exposés aux solvants comparativement aux témoins non exposés une diminution significative du volume de l'éjaculat [DMS = -0,35 (-0,63 ; -0,07)] et de la concentration en spermatozoïdes [DMS = -0,36 (-0,64 ; -0,08)]. La morphologie, la mobilité et la vitalité des spermatozoïdes apparaissent également diminuées mais de façon non statistiquement significative.

**Conclusion** : Il s'agit de la première méta-analyse sur cette question. Elle porte sur un faible nombre d'études disponibles. Cette méta-analyse démontre un effet délétère de l'exposition professionnelle aux solvants sur les paramètres spermatiques, avec une diminution significative du volume et de la concentration. Ces résultats soulignent l'importance de la prise en compte et de la prévention des risques reprotoxiques sur la fertilité masculine en milieu de travail.

**Mots-clés** : glycol éthers; perchloréthylène; hydrocarbures aromatiques; N,N-diméthylformamide; disulfure de carbone; fertilité masculine.

## ABSTRACT

**Objectives** : Solvent exposure is among the most common occupational exposures to chemical toxicants. Several studies have described adverse effects of solvents on semen parameters, but the data are often contradictory. We conducted a meta-analysis to evaluate the risk of alteration in semen parameters related to occupational exposure to solvents.

**Methods** : From the PubMed database, we selected studies analysing the semen of subjects occupationally exposed to solvents, compared to unexposed controls. Using the STATA statistical software, the meta-analysis was performed from the two types of population included (exposed and unexposed) employing the distribution of the various semen parameters analysed. The results are expressed as a standardized mean difference (SMD), associated with its 95% confidence interval (95% CI).

**Results** : Seven studies were included in the study: 272 workers exposed and 247 workers unexposed workers to glycol ethers, perchloroethylene, aromatic hydrocarbons, N, N-dimethylformamide and carbon disulfide. The meta-analysis revealed a significant decrease in ejaculated volume [SMD = -0.35 (-0.63; -0.07)] and sperm concentration [SMD = -0.36 (-0.64, -0.08)] in workers exposed to solvents compared to in unexposed controls. The sperm morphology, viability and motility also appeared to be lower in exposed workers but not significantly.

**Conclusion** : In the first meta-analysis on this topic, we demonstrated a significant decrease in ejaculate volume and sperm concentration in workers occupationally exposed to solvents, compared with unexposed workers. These results highlight the importance of taking into account and preventing reprotoxic risks to male fertility in the workplace.

**Keywords** : glycol ethers; perchloroethylene; aromatic hydrocarbons; N, N-dimethylformamide; carbon disulfide; male fertility.