



HAL
open science

Perturbateurs endocriniens et stérilité masculine

Aline Remy

► **To cite this version:**

Aline Remy. Perturbateurs endocriniens et stérilité masculine. Sciences pharmaceutiques. 2011. hal-01739038

HAL Id: hal-01739038

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01739038>

Submitted on 20 Mar 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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ-NANCY 1

2011

N°

FACULTE DE PHARMACIE

**PERTURBATEURS ENDOCRINIENS
ET STERILITE MASCULINE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 26 septembre 2011

Pour obtenir

le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

par **Aline REMY**
née le 20 août 1984 à Nancy (54)

Membres du jury

Président :	M. Bertrand RIHN,	Professeur à la Faculté de Pharmacie à Nancy
Juges :	M. Pierre LABRUDE,	Professeur à la Faculté de Pharmacie à Nancy
	Mme. Christine PERDICAKIS,	Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie à Nancy
	M. Olivier JOUBERT,	Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie à Nancy
	M. François BOOB,	Docteur en Pharmacie

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2010-2011

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Référent de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement
Pharmaceutique Hospitalier :**

Jean-Michel SIMON

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Marie-Madeleine GALTEAU

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Yves JOUZEAU	80	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
PROFESSEURS DES UNIVERSITES		
Gilles AULAGNER	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Jean-Claude BLOCK	87	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Max HENRY	87	<i>Botanique, Mycologie</i>
Pierre LABRUDE	86	<i>Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Louis MERLIN	87	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>
MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>
MAITRES DE CONFÉRENCES		
Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Mariette BEAUD	87	<i>Biologie cellulaire</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>

Roudayna DIAB	85	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Frédéric JORAND	87	Santé publique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Blandine MOREAU	86	Pharmacognosie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

*Discipline du Conseil National des Universités :

80ème et 85ème : Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81ème et 86ème : Sciences du médicament et des autres produits de santé

82ème et 87ème : Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32ème : Chimie organique, minérale, industrielle

11ème : Langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS :

A mon Directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Bertrand RIHN,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la direction de cette thèse, je vous adresse mes remerciements pour votre aide. Veuillez trouver ici, l'expression de mon respect et de ma gratitude.

A Mon Jury,

Monsieur Pierre LABRUDE,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. J'espère que vous apprécierez ce travail. Qu'il soit la preuve de toute ma reconnaissance.

Madame Christine PERDICAKIS,

Je suis honorée de votre participation à ce jury. Je vous remercie pour votre soutien, votre enthousiasme et votre précieuse aide.

Monsieur Olivier JOUBERT,

Merci pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail en acceptant de le juger. Soyez assuré de ma sincère et respectueuse considération.

Monsieur François BOOB,

Merci de m'avoir fait l'honneur de faire partie de ce jury et de m'avoir accordé votre confiance, soutenu, initié dans mon art et tant appris durant toutes ces années. Merci d'être toujours disponible, à mon écoute pour me faire partager votre expérience et vos précieux conseils. Pour tout cela, je vous exprime ici ma profonde et sincère gratitude. Et je ne doute pas de la pérennité de notre amitié professionnelle.

A mes parents,

Pour tout l'amour et le soutien que vous m'avez apportés tout au long de ces années. Pour votre disponibilité, vos judicieux conseils, je ne vous remercierai jamais assez. Trouvez en cette thèse le témoignage de mon amour et de ma profonde reconnaissance.

A ma sœur Fannie et mon frère Benjamin,

Vous comptez beaucoup pour moi. Merci de votre soutien et je vous souhaite le meilleur pour l'avenir. Sans oublier Greg, un beau frère attachant.

A ma grand mère, Mamie Schirmeck, une grande mère surprenante et hors du commun. Je te dédie ce travail.

A toute ma famille et aux quelques pharmaciens qui la composent...

A mes amies, Amélie, Anne, Aurélie, Bénédicte, Émilie, Florence, Laure, Pauline et Sulina, sans qui ses six années n'auraient pas été les mêmes. Pour tous nos fous rires, nos soirées et nos moments partagés. Votre amitié m'est précieuse et je ne doute pas qu'elle résiste au temps et à la distance.

A mes amis de toujours, Samira et Jean-Philippe. Que notre amitié reste comme au premier jour.

A Fernanda, une amie comme on aimerait tous avoir.

A toute l'équipe de la Pharmacie des Arcades, Florence M (« Flo »), Florence P, Anne Laure, Anne, Patricia (« Patou ») , Joëlle (« Djojo »), Francine (« Fran-Fran »), Alexandrine (« Alex ») et à Mr Didier Canard (« Did »). Merci pour votre soutien inconditionnel, votre gentillesse, vos précieux conseils, votre dynamisme, votre sensibilité et votre compétence. Sans vous, je n'en serais pas là. Vous resterez plus que de simples collègues. Merci pour tout.

A toute l'équipe de la Pharmacie des Bijoux et en particulier Corinne et Thibault pour leur accueil et bons moments passés. Merci de m'avoir enseigné tant de choses dans la bonne humeur.

A toute l'équipe des Deux Alpes et en particulier Manu, Élise et Delphine. Pour les moments inoubliables passés ensemble, vous êtes devenus comme une deuxième famille. J'espère que cette complicité durera encore longtemps. Un grand merci, tout particulièrement à Pierre, pour son humour, sa joie de vivre, sa gentillesse, son savoir et son soutien. Je souhaite que notre collaboration professionnelle ainsi que notre amitié perdurent. A Danièle, pour son chaleureux accueil et à Karine, une collègue formidable.

A Adrien, Anne-Claire, Benoît, Blandine, Carole, Damien, Jawse, Juliette, Kenny, Marco, Marie-Jeanne, Marlo, Math, Max, Nico, Pierre, Simon ...et tout ceux qui m'ont soutenue durant ces années. Merci pour tous ces souvenirs que nous avons construits ensemble et pour les nombreux à venir. Vous resterez dans mon cœur.

A l'équipe de Saulxures, en particulier Maurice, Martine, Sarah, Céline, « Chouech », Lucie, Jeremy, Lauranne et Anne, pour tous nos moments passés autour d'une même passion...et ceux à venir.

A mon binôme Guillaume pour ces nombreuses heures de TP passées ensemble, tu as su les rendre un peu moins longues...

A tous ceux qui comptent pour moi....

TABLE DES MATIERES.

TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	5
TABLE DES TABLEAUX.....	8
TABLE DES ANNEXES.....	9
LISTE DES ABBREVIATIONS UTILISEES.....	10
GLOSSAIRE.....	15
INTRODUCTION.....	17

Partie 1: Bilan épidémiologique de la fertilité masculine.....

1. Bilan de la santé reproductive des animaux sauvages.....	19
11. Chez les invertébrés.....	19
12. Chez les vertébrés.....	20
2. Bilan de la santé reproductive humaine.....	22
21. Constat de la fertilité des couples.....	22
22. Causes de la baisse de la fertilité des couples.....	23
221. <i>Age de conception du couple</i>	23
222. <i>Facteurs de stérilité masculine</i>	23
23. Évolution géographique et temporelle de l'infertilité masculine.....	27
231. <i>La qualité séminale</i>	27
2311. <i>Méta-analyse de Carlsen et al.</i>	29
2312. <i>Facteurs influençant la qualité séminale</i>	32
232. <i>Cryptorchidie et hypospadias</i>	34
233. <i>Cancer des testicules</i>	36
3. La fertilité masculine : réellement en danger ?.....	37

Partie 2: Effets des perturbateurs endocriniens sur la santé reproductive masculine.....

1. Notion de perturbateurs endocriniens.....	41
11. Définition.....	41

12. Découverte.....	41
13. Qui sont les perturbateurs endocriniens ?.....	42
14. Caractères toxiques pour l'homme.....	43
141. Les voies d'expositions.....	44
142 Populations vulnérables.....	44
143. Effets des perturbateurs endocriniens sur notre santé.....	46
2. Physiologie de l'appareil reproducteur masculin.....	48
21. Embryologie de l'appareil sexuel masculin.....	48
211. Facteurs de détermination du sexe.....	48
212. Formation des gonades chez le fœtus.....	50
213. Apparitions des voies génitales.....	52
214. Apparition des organes génitaux externes.....	53
22. Physiologie de l'appareil reproducteur masculin et mécanismes associés.....	54
221. Le testicule humain.....	54
222. De la gamétogénèse à la spermatogénèse.....	56
223. Régulation de la gamétogénèse.....	58
224. Stéroïdogénèse.....	58
225. Régulation de la stéroïdogénèse dans la cellule de Leydig.....	60
3. Le Syndrome de Dysgénésie Testiculaire (SDT).....	60
31. Anomalies génitales.....	62
311 .Diminution de la production spermatique.....	62
312. Cryptorchidie.....	62
313. Hypospadias.....	62
314. Cancer des testicules.....	63
32. Le Syndrome de Dysgénésie Testiculaire (SDT).....	64
321. Mécanisme du SDT.....	64
322. Variation de l'expression du SDT.....	65
323. Variations géo-temporelles.....	66
324. Causes du SDT.....	67
3241. Influence des œstrogènes endogènes.....	68
3242. L'hypothèse œstrogène.....	69
3243. L'hypothèse anti-androgène.....	70
3244. Effets transgénérationnels sur la santé de l'enfant de sexe masculin....	70

Partie 3: Molécules mises en cause	71
1 Perturbateurs endocriniens industriels et agricoles.....	71
11. Les pesticides.....	71
111. Généralités.....	71
112. Cas particulier de la chlordécone.....	74
12 Perturbateurs endocriniens de notre quotidien.....	76
121. Les « parabens ».....	76
122. Les phtalates.....	79
123. Le bisphénol A.....	83
124. Les retardateurs de flamme.....	85
2 Molécules pharmaceutiques : problème de la pilule contraceptive.....	87
21. Généralités.....	87
22. Origine de la pollution.....	88
23. Exemple du problème des stéroïdes et de la pilule contraceptive.....	89
24. Caractère dangereux pour l'homme.....	91
3. Phyto-œstrogènes.....	91

Partie 4: Mécanisme d'action des perturbateurs endocriniens	97
1. Mécanisme d'action « hormonal ».....	97
11. Mécanisme d'action général.....	97
111. Cibles de perturbateurs endocriniens.....	97
112. Action directe sur les NHR.....	99
1121. Action sur les récepteurs androgéniques.....	99
1122. Action sur les récepteurs œstrogéniques.....	99
113. Autres mécanismes d'action.....	100
1131. Action sur la synthèse et le métabolisme des hormones sexuelles.....	100
1132. Action sur le transport des stéroïdes sexuels.....	101
1133. Action sur les systèmes endocriniens.....	101
11331. Axe hypothalamo-hypophysaire-gonade.....	102
11332. Axe hypothalamo-hypophyse-surrénal.....	103
11333. Axe hypothalamo-hypophyse-thyroïde.....	104

12. Mécanismes d'actions particuliers.....	104
121. Mécanisme d'action supposé d'un anti androgénique : La vinclozoline.....	104
122. Mécanisme d'action supposé du diethylstilbestrol.....	107
2. Mécanisme d'action « génomique » des perturbateurs endocriniens.....	108
21. Définition de l'épigénétique.....	108
22. Méthylation de l'ADN.....	109
23. Reprogrammation épigénétique lors du développement embryonnaire des cellules somatiques et des futurs spermatozoïdes.....	110
24. Perturbateurs endocriniens et épigénétisme.....	110
CONCLUSION	112
BIBLIOGRAPHIE	115
ANNEXES	126

TABLE DES ILLUSTRATIONS.

<u>Figure 1</u> : Régression linéaire de l'évolution entre 1938 et 1990 de la densité spermatique réalisée après analyses de 61 publications par Carlsen <i>en al.</i> (Toppari J <i>et al</i> , 1996).....	29
<u>Figure 2</u> : Principales sources des perturbateurs endocriniens confirmés ou potentiels (Multigner L <i>et al</i> , 2006).....	43
<u>Figure 3</u> : Période de vulnérabilité à l'exposition aux perturbateurs endocriniens (2).....	45
<u>Figure 4</u> : Principales cibles des perturbateurs endocriniens sur l'homéostasie du corps (Barbier G, 2011).....	47
<u>Figure 5</u> : Schéma de la différenciation sexuelle dans le sens masculin par action des hormones stéroïdiennes endogènes (Sharpe RM <i>et al</i> , 2006).....	49
<u>Figure 6</u> : Embryon de quatre semaines (3).....	50
<u>Figure 7</u> : Embryon à la cinquième semaine (3).....	51
<u>Figure 8</u> : Schéma de transformation des crêtes génitales en testicules à la septième semaine (3).....	52
<u>Figure 9</u> : Voies génitales différenciées homme troisième mois (3).....	53
<u>Figure 10</u> : Différenciation des organes sexuels externes. A : Stade indifférencié, B : Stade différencié masculin (Encha-Razavi F <i>et al</i> , 2008).....	54
<u>Figure 11</u> : L'appareil reproducteur masculin (3).....	55

<u>Figure 12</u> : Structure schématique de l'épithélium germinal (3).....	56
<u>Figure 13</u> : Schéma de la spermatogénèse (3).....	57
<u>Figure 14</u> : Schéma de la stéroïdogénèse selon C.Thibault et M C.Levasseur (4)	59
<u>Figure 15</u> : Évolution du nombre de spermatozoïdes et des anomalies de l'appareil de reproduction masculin au cours des dernières décennies (Sharpe RM <i>et al</i> , 2004).....	61
<u>Figure 16</u> : Les différents types d'hypospadias selon la classification de Duckett, basée sur la position du méat urinaire (Skakkebaek NE <i>et al</i> , 2001).....	63
<u>Figure 17</u> : Représentation schématique du SDT (Skakkebaek NE <i>et al</i> , 2001)...	64
<u>Figure 18</u> : Représentation schématique des différentes formes du SDT allant de la plus sévère avec trois voire quatre symptômes à la plus bénigne avec un voire deux symptômes ainsi que des relations existant entre tous les symptômes (Skakkebaek NE <i>et al</i> , 2001).....	65
<u>Figure 19</u> : Incidence du cancer des testicules en Europe suivant un gradient est/ouest (Delbès G <i>et al</i> , 2005).....	66
<u>Figure 20</u> : Schéma montrant les différentes prévalences pour la cryptorchidie et l'hypospadias entre le Danemark et la Finlande durant ces vingt dernières années () Delbès G <i>et al</i> , 2005.....	67
<u>Figure 21</u> : Structure schématique de la chlordécone (Bonvallot N <i>et al</i> , 200...)	74
<u>Figure 22</u> : Structure chimique de base des parabènes (Pellet AL <i>et al</i> , 2011)....	77
<u>Figure 23</u> : Structure de base des phtalates (Pellet AL <i>et al</i> , 2011).....	80

<u>Figure 24</u> : Comparaison structurale de l'œstradiol (en bleu) et d'un dérivé phtalate (en rouge) : (d'après Pierre-Alain Carrupt, Section des sciences pharmaceutiques UNI-GE/UNIL, selon Doelker, 2006).....	81
<u>Figure 25</u> : Structure chimique du Bisphénol A (Pellet AL <i>et al</i> , 2011).....	85
<u>Figure 26</u> : Structure chimique des principales familles de retardateurs de flamme (Pellet AL <i>et al</i> , 2011).....	86
<u>Figure 27</u> : Différents sites d'action potentielle des perturbateurs endocriniens et des hormones stéroïdiennes au sein d'une cellule (Nataf S, 2009).....	98
<u>Figure 28</u> : Interactions entre l'axe hypothalamo-hypophyse-gonade et les autres systèmes endocriniens (WHO, 2002).....	102
<u>Figure 29</u> : Schéma des principaux échanges de l'axe hypothalamo-hypophyse-gonade (WHO, 2002).....	102
<u>Figure 30</u> : Illustration schématique de l'action des anti-androgènes sur les cellules germinales masculines (Kelce WR <i>et al</i> , 1999).....	105
<u>Figure 31</u> : Exemple d'un mécanisme de régulation épigénétique : la méthylation de l'îlot CpG dans la région promotrice d'un gène empêche la fixation du complexe ligand-récepteur donc la transcription (Multigner L, 2005).....	109

TABLE DES TABLEAUX.

<u>Tableau 1.</u> Impacts de perturbateurs endocriniens avérés sur la santé reproductive de la faune sauvage (Barbier G, 2011).	22
<u>Tableau 2.</u> Valeurs normales des paramètres séminaux chez un homme adulte selon l'OMS (1).....	28
<u>Tableau 3:</u> Résumé des résultats d'analyses rétrospectives des caractéristiques séminales de ces dernières décennies en Europe (WHO, 2002).....	30
<u>Tableau 4:</u> Facteurs influençant la qualité séminale dans les études épidémiologiques...	33
<u>Tableau 5:</u> Ensemble des études suggérant l'existence d'un déclin séculaire de la concentration spermatique (Multigner L <i>et al</i> , 2008).....	38
<u>Tableau 6:</u> Ensemble des publications ne suggérant pas de déclin séculaire de la concentration spermatique (Multigner L <i>et al</i> , 2008).....	38
<u>Tableau 7:</u> Les Perturbateurs Organiques Persistants interdits par la convention de Stockholm de 2001 et la convention de Genève de 2009 (5 et 7).....	73

TABLE DES ANNEXES.

<u>Annexe 1</u> : Classification des pesticides selon leurs actions connues, probables ou suspectées de perturbations des systèmes hormonaux (Groshart et Okkerman 2000) (5)	127
<u>Annexe 2</u> : Structure des principales classes de phyto-œstrogènes (Antignac Lanberca JP, 2008).....	129
<u>Annexe 3</u> : Niveaux et mécanismes d'action des pesticides et molécules industrielles perturbateurs endocriniens sur l'organisme (10).....	130

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES.

-A -

ABP: Albumin Binding Protein.

ACTH: AdrenoCorticoTropin Hormone.

AFP: Alpha-FœtoProtein.

AMH: Hormone Anti-Mullerienne.

AMP: Assistance Médicale à la Procréation.

AR: Androgen Receptor.

-B -

BDMP: Birth Detect Monitoring Program.

BP: Binding Protein.

-C -

CIS: Cancer In Situ.

CpG : déoxyCytidine phosphate deoxyGuanosine.

CRH: Corticotropin-Releasing Hormone.

-D -

DDT: DichloroDiphénylTrichloroéthane.

DES: DiEthylstibeStrol.

DHT: DiHydroTestostérone.

-E -

EPA: Environmental Protection Agency.

ER: Estrogen Receptor.

ERE: Estrogen Responsive Element.

ESHRE: European Society of Human Reproduction and Embryology.

-F -

FIV: Fécondation In Vitro.

FSH: Hormone Folliculo Stimulante.

-G -

GnRH: Gonadotropin Releasing Hormone ou Gonadolibérine.

-H-

HCG: Hormone Cortico-Gonadique.

HRE: Hormone Response Element.

-I -

ICSI: Intra Cytoplasmique Sperm Injection.

INSL 3: INSulin Like factor 3.

IPCS: International Programme on Chemical Safety.

-L -

LDL: Low Density Lipoprotein.

-M -

MACDP: Metropolitan Atlanta Congenital Defects Programm.

MEC: Measured Environmental Concentration.

MXC: Methoxychlor (CAS: 72-43-5).

-O -

OCDE: Organisation de Coopération et Développement Économique.

OMS ou WHO: Organisation Mondiale de la Santé ou World Health Organisation.

OPECST : Office Parlementaire d'Évaluation des Choix Scientifiques et Technologiques.

-P-

PCB: PolyChloroBiphényle (CAS : 1336-36-3).

PDia3 : Protein Disulfide-Isomerase a3.

PE: Perturbateurs Endocriniens.

PEC : Predicted Environmental Concentration.

PGCs : Précurseurs des Cellules Germinales

PNEC: Predicted No Effect Concentration.

PNUE: Programme des Nations Unies pour l'Environnement.

POPs: Perturbateurs endocriniens Organiques Persistants.

PR: Progestagen Receptor.

-S -

SERM: Selected Estrogen Receptor Modulator.

SHBG: Sex Hormone Binding Globulin.

SOD : SuperOxyde Dismutase.

-T -

TBT: TriButyléTain.

TDF: Testis Determining Factor.

TDS: Syndrome de Dysgénésie Testiculaire (SDT).

TEC: Transfert d'Embryons Congelés.

THS : Thyroïd Stimulating Hormone.

TRH: Thyrotropin-Releasing Hormone ou hormone thyroïdienne.

T3 : Triiodothyronine.

T4 : Thyroxine.

-U-

UPR : Unfolded Protein Response.

USEPA: United State Environmental Protection Agency.

GLOSSAIRE.

Activines: Hormones qui influencent la sécrétion de FSH.

Andropause : Baisse liée à l'âge du taux sérique de testostérone chez les hommes à partir de la cinquantaine.

Azoospermie : Absence totale de spermatozoïdes dans le sperme.

Colliculus seminalis : Lieu d'abouchement des deux canaux éjaculateurs et de l'utricule prostatique, cavité en cul-de-sac suite à la disparition du canal de Müller.

Cryptorchidie: Absence du testicule dans sa bourse, d'un coté ou des deux cotés à la fois.

Dysgénésie : Anomalie du développement d'un organe durant la période intra-utérine.

Gubernaculum testis : Ligament qui fixe le testicule au scrotum.

Hypospadias: Malformation du fœtus masculin qui se manifeste par l'ouverture de l'urètre sur la face inférieure du pénis au lieu de son extrémité.

Incidence : Nombre de nouveaux cas d'une maladie dans une population déterminée et durant un laps de temps donné.

Inhibine: Hormone qui inhibe la sécrétion de FSH.

Méconium : Premières selles de l'enfant, pendant les jours qui suivent la naissance.

Oligozoospermie : Présence de spermatozoïdes en quantité anormalement faible (moins de $20 \cdot 10^6$ spermatozoïdes par millilitre de sperme).

Orchidopéxie: Intervention chirurgicale visant à fixer le testicule à l'intérieur du scrotum.

Orchite : Vient du latin *orchitis*, lui-même issu du grec ὄρχις, testicule. C'est une inflammation chronique ou aiguë des testicules, qui font partie de l'appareil génital masculin des mammifères.

Phyto-alexine : Substance antibiotique de défense produite par les plantes lorsqu'elles sont attaquées par un champignon ou une bactérie.

Prévalence : Nombre de cas d'une maladie ou d'événements dans une population donnée sans distinction entre les nouveaux cas et anciens.

Reprotoxique : Se dit d'une substance toxique pour la reproduction.

Séminome : Variétés de tumeurs malignes des testicules survenant essentiellement chez l'homme jeune (30 ans).

Utérotrophique : Permet la prolifération des cellules de l'endomètre.

Varicocèle : Dilatation variqueuse des veines du cordon spermatique.

Vasectomie : Méthode de contraception qui consiste à sectionner ou bloquer chirurgicalement les canaux déférents qui transportent les spermatozoïdes.

INTRODUCTION.

Au cours de ces dernières années, les inquiétudes face à la dégradation de notre environnement liée aux progrès de la science et des risques encourus pour la santé des êtres vivants sont au cœur des préoccupations médiatiques, politiques et scientifiques. En se basant sur l'article 1^{er} de la Charte de l'environnement de mars 2005 selon lequel « *Chacun a le droit de vivre dans un environnement équilibré et respectueux de la santé* » ainsi que sur le principe que « *la nation garantit à tous, notamment à l'enfant et à la mère [...] la protection de la santé* » du préambule de la Constitution du 27 octobre 1947, Roselyne Bachelot, alors ministre de la santé, place la problématique des perturbateurs endocriniens et de la santé reproductive humaine au rang de « ses priorités » (Barbier G, 2011).

Actuellement, en France, 12 à 15% des couples soit 50 000 à 60 000 couples par an, sont infertiles (Wallerand H *et al*, 2001). Dans la moitié des cas, ce sont les hommes qui en sont responsables. Un homme des années 2000 produit deux fois moins de spermatozoïdes que son propre père soit une diminution de 2% par an. On constate aussi une augmentation des cas de non descente testiculaire, des cancers des testicules et des malformations congénitales de l'appareil reproducteur masculin (Salma R *et al*, 2006). Dans ce contexte, les scientifiques cherchent à déterminer la part de responsabilité revenant aux évolutions démographiques, aux techniques médicales de diagnostic, au mode de vie, à la génétique et aux facteurs environnementaux.

Parallèlement à ce constat, de mêmes perturbations semblent altérer la reproduction des animaux sauvages lorsqu'ils sont soumis à l'influence d'une molécule présente dans leur environnement. C'est le cas de changements de sexe observés chez les alligators de Floride dans le lac Apopka soumis à l'influence des PolyChloroBiphenyles (PCB ; CAS : 1336-36-3), ou encore des gastéropodes de nos côtes bretonnes en contact avec le tributylétain (TBT ; CAS : 688-73-3) contenu dans les peintures antirouilles des bateaux (AFFSET, 2006).

Et si tous ces phénomènes étaient liés ?

Cette question a commencé à être soulevée au début des années 1990. Les scientifiques, au vu des observations de la faune sauvage soupçonnent certains facteurs environnementaux d'être à

l'origine des pathologies reproductives de l'homme et donc d'altérer la fertilité masculine. De nombreuses molécules de notre environnement mises sur le marché par l'industrie chimique comme, par exemple, les pesticides (le DichloroDiphénylTrichloréthane DDT ; CAS : 3416-05-5), les conservateurs des cosmétiques (les « parabens ») ou des molécules utilisées dans notre vie quotidienne (les phtalates, les retardateurs de flammes, le bisphénol A (CAS : 80-05-7) auraient des effets œstrogène-mimétiques et provoqueraient de lourdes conséquences sur la santé des êtres vivants à long terme. On les appelle « Perturbateurs Endocriniens » et selon l'Organisation de Coopération et Développement Économique (OCDE), leur production chimique depuis les années 90 ne cesse d'augmenter et cela jusqu'en 2020 au moins. Ce serait plus de 85000 substances mises sur le marché dont nous ne connaissons aucun effet sur la santé. Or si ces soupçons se confirment, c'est notre mode de vie tout entier qu'il faudra remettre en question. Les industriels pour leur part, refusent l'idée d'une quelconque nocivité pour la santé humaine en affirmant qu'une exposition à des doses environnementales est inoffensive. Une suspicion suffisamment grave pour que scientifiques et politiques mettent les problèmes de stérilités masculines liés aux perturbateurs endocriniens au centre de leurs priorités avec « Le Grenelle de l'environnement » (AFFSET, 2008).

Dans une première partie, nous allons faire le bilan de l'évolution de la fertilité masculine au fil des années et sa répartition géographique. Puis nous évoquerons les causes possibles et la part de responsabilité revenant aux perturbateurs endocriniens. Dans une seconde partie, nous définirons ce qu'est un perturbateur endocrinien, puis, après un bref rappel de physiologie et d'embryologie, nous évoquerons le mécanisme de perturbation des systèmes physiologiques. Dans une troisième partie, nous aborderons les principales classes de perturbateurs endocriniens, en détaillant les molécules qui sont au cœur de l'actualité. Finalement, dans une dernière partie, nous étudierons leur mode d'action et nous en détaillerons deux, pour exemple en conclusion.

Partie 1 : Bilan épidémiologique de la fertilité masculine.

Dans une première partie, nous allons faire le bilan de la santé reproductive des animaux. Parallèlement, dans une seconde, nous établirons celui de l'homme d'après les études épidémiologiques et enfin, nous étudierons la part de responsabilité éventuelle des perturbateurs endocriniens.

1. Bilan de la santé reproductive des animaux sauvages.

Le point de départ du soupçon d'un quelconque impact d'une molécule présente dans l'environnement sur la santé reproductive des êtres vivants est l'observation croissante d'anomalies de la reproduction chez les animaux sauvages, notamment lors de catastrophes chimiques industrielles. Elles se traduisent par des changements de sexe, des diminutions de la qualité séminale, des malformations congénitales, une diminution de la viabilité et une modification du sexe ratio de la progéniture avec une tendance à la féminisation. Ces effets sont attribués à l'activité mimétique des œstrogènes endogènes que pourraient avoir certaines molécules. Cependant, souvent, on ne connaît pas de mécanisme précis attribué à une molécule. Il semble que ce soit l'influence d'un cocktail de molécules (au moins dix) qui aurait les plus lourdes conséquences. On sait, aussi aujourd'hui, que les animaux sauvages sont plus vulnérables que l'Homme et les animaux de laboratoire aux molécules de l'environnement, de par leurs sources de nourriture (plus l'espèce sera haute dans la chaîne alimentaire, plus elle sera exposée) ou du niveau de contamination de leurs habitats (les animaux aquatiques seront plus exposés que les animaux terrestres). Nous allons en voir quelques exemples (Toppari J *et al*, 1996).

1.1. Chez les invertébrés.

Des hermaphrodismes voir des changements de sexes (appelés « Intersex ») chez les gastéropodes marins (*Nucella lapillus*) soumis au TBT présent dans les peintures antirouilles des bateaux ont été rapportés dans différentes régions du monde, à la fin des années 70. Une dose extrêmement faible, de l'ordre de 1ng/L d'eau, suffit pour induire un hermaphrodisme et

des doses sept à huit fois supérieures provoquent des changements de sexes et des stérilités. On ne connaît pas le mécanisme exact qui en est responsable, cependant, on sait que le TBT a des effets anti-œstrogéniques. Le risque potentiel des perturbateurs endocriniens reste cependant difficile à extrapoler à l'ensemble des invertébrés compte-tenu de la grande variabilité du système endocrinien d'une espèce à une autre. Aucune conclusion ne peut être tirée pour l'Homme car de physiologie beaucoup trop éloignée, seules des constatations peuvent être faites (Toppari J *et al*, 1996).

12. Chez les vertébrés.

Rachel Carlson incrimine le DDT comme responsable du déclin de l'aigle américain dans les années 60. Suite à cela, elle publie un livre intitulé « Silent Hill » en 1962 qui créa un véritable bouleversement aux États-Unis et qui conduisit à l'interdiction du DDT. Ce fut le point de départ de la prise de conscience populaire de l'impact sur l'environnement de l'activité humaine et surtout sur la reproduction des êtres vivants (Barbier G, 2011).

En 1980, un incident industriel sur le lac Apopka, en Floride, provoqua le déversement dans les eaux de dicofol (un acaricide ; CAS : 115-32-2), de DDT et d'acide sulfurique (CAS: 7664-93-9). Trois ans plus tard, le Pr. Lou Guilette, zoologue américain, remarque un déclin de la population d'alligators. Des dysfonctionnements hormonaux tels que des taux d'œstrogènes circulant chez les femelles deux fois supérieurs à la normale, des cellules anormales dans les testicules d'alligators mâles, des micro-pénis et des concentrations sanguines identiques de testostérone entre mâles et femelles ont été rapportés. Les scientifiques supposent que ces anomalies expliqueraient le déclin de la population de certaines espèces et que ce sont les molécules chimiques déversées accidentellement qui en seraient la cause. Elles mimeraient l'effet des œstrogènes endogènes (Toppari J *et al*, 1996 et AFSSET, 2006).

La féminisation des populations de mouettes dans plusieurs zones le long des côtes pacifiques des États-Unis a été associée à une contamination aux DDT et DDE (CAS : 82413-20-5). Fry *et al* ont montré que le DDT avait une capacité à induire une féminisation. Ils en ont injecté dans des œufs de goéland et ont observé une modification du sexe ratio des naissances dans le sens femelle par surmortalité des mâles et la féminisation de leur appareil reproducteur. Un

amincissement de la coque des œufs des oiseaux de proie ainsi qu'une altération des gonades en présence de DDT ont aussi été observés, entraînant un grave déclin de la population (Toppari J *et al*, 1996).

Chez les poissons, les chercheurs ont montré que le PCB provoquait une production de vitellogénine (VTG) par des poissons mâles alors que normalement c'est une hormone fabriquée par les ovaires. Cela entraîne des modifications de synthèse de testostérone ainsi que des modifications de l'utilisation et de la dégradation des stéroïdes dans l'organisme entraînant des changements de sexe, des infertilités et donc, une baisse des populations (Toppari J *et al*, 1996).

Chez les mammifères, en particulier les panthères, mis en présence de PCB et de DDE, une diminution de la qualité spermatique traduite par une diminution du nombre de spermatozoïdes et une augmentation des anomalies morphologiques semblent être avérées. Par conséquent, leur nombre est en net déclin (WHO, 2002). L'incidence de la cryptorchidie uni ou bilatérale a aussi nettement augmenté chez les ours mâles à la naissance depuis 1975. En 1985, les chercheurs considéraient que huit ours mâles sur neuf étaient concernés par ce phénomène. Ces anomalies sont à mettre en relation avec les taux élevés de DDT et DDE retrouvés dans les tissus des mères, contaminées par la nourriture (Toppari J *et al*, 1996).

Les anomalies de la reproduction chez les animaux ont surtout été remarquées et étudiées lors de catastrophes industrielles de déversement de produits chimiques dans l'environnement. Rapidement, en mettant en relation les taux anormalement élevés d'œstrogènes sanguins chez les animaux malades et les concentrations de molécules chimiques dans l'environnement, les scientifiques ont supposé l'influence œstrogénique de ces dernières. Pour les poissons, reptiles ou autres oiseaux, aucune conclusion ne peut être extrapolée à l'Homme, de par la variabilité de chaque système endocrinien. Ces études sont plutôt considérées comme « sentinelles » pour surveiller l'exposition humaine. Seules les perturbations étudiées chez les mammifères peuvent permettre de mieux comprendre l'évolution de l'infertilité humaine. Et ces observations de la faune sauvage ont aussi permis de mieux connaître la problématique avec, par exemple la mise en évidence de périodes critiques d'exposition ainsi que la détermination

de marqueurs d'exposition et de féminisation comme la diminution de la distance ano-génitale.

Voici une synthèse des effets constatés sur la faune sauvage de certaines substances présentes dans l'environnement (Tableau 1).

	Effet	Produit	Corrélation Expo-effet	Effet sur la population	Effet expérimental
Mollusques	Imposex	TBT	+	+	+
Rapaces	Fragilisation des coquilles	DDE	+	+	+
Poissons	Féminisation	Effluents	+	+	+
Loutres/visons	Troubles reproduction	PCB	+	+	+
Phoques	Troubles repro et syst immunitaire	PCB	+	+	+
Alligators	Démasculinisation	DDE	+	+	+
Batraciens	Hermaphrodisme	Atrazine	+	+	+
Ours polaire	Démasculinisation	PCB	+	+	+

Tableau 1. Impacts de perturbateurs endocriniens avérés sur la santé reproductive de la faune sauvage (Barbier G, 2011)

2. Bilan de la santé reproductive humaine.

21. Constat de la fertilité des couples.

L'infertilité est « *la difficulté ou l'incapacité d'un couple à concevoir un enfant* ». L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) la définit par « *l'absence de grossesse chez les couples en âge de procréer (femme âgée de 18 à 45 ans) au bout de 24 mois de rapports sexuels réguliers non protégés* ». Dans 80% des cas, il suffit de six mois pour voir le désir de grossesse aboutir. Pour les 20% des cas restants, on parle d'hypofertilité avec un couple sur deux qui obtiendra une grossesse dans les 36 mois. Seul 5% des couples sont dits infertiles. Dans le monde, on estime qu'il y a 80 millions de personnes infertiles représentant un couple sur dix (Brzakowskia M *et al*, 2009).

En France, la prévalence de l'infertilité atteint 15% et on considère qu'un couple sur six consulte au moins une fois dans sa vie pour des problèmes de stérilité. En 2006, il y a eu 119 000 recours aux techniques d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) comprenant

les inséminations, les fécondations *in vitro* (FIV), les injections intra-cytoplasmiques de spermatozoïdes (ICSI) et les transferts d'embryons congelés (TEC) et ce nombre ne cesse d'augmenter (Brzakowskia M *et al*, 2009).

22. Causes de la baisse de la fertilité des couples.

221. Age de conception du couple.

Lors d'un congrès de l'European Society of Human Reproduction (ESHRE) à Barcelone en 2008, les scientifiques ont cherché à comprendre pourquoi la fertilité des couples diminuait au fil des ans. Le phénomène marquant de ces dernières années est l'augmentation de l'âge aussi bien chez l'homme que chez la femme du désir d'enfant. L'âge moyen de la première naissance pour une femme était de 26,7 ans en 1977 et est passé à 29,5 ans en 2000. Or on sait qu'après 35 ans, la fertilité de la femme décline fortement. Le déclin de la fertilité des hommes avec l'âge est une question encore mal comprise. Cependant, de nouvelles données laissent à penser qu'un âge supérieur à 35 ans provoquerait une augmentation du nombre de fausses couches et qu'un âge supérieur à 45 ans diminuerait nettement les chances d'avoir un enfant. Il est établi que l'âge est responsable d'une altération de la spermatogénèse (Brzakowskia M *et al*, 2009).

222. Facteurs de stérilité masculine.

Dans un peu plus de 50% des infertilités des couples c'est l'homme qui est responsable de l'absence de grossesse. Les causes sont multiples et parfois, associées chez un même individu. Dans un cas sur deux, elles se traduisent par des anomalies quantitatives et qualitatives du sperme. Dans les autres cas, il s'agit d'anomalies génito-urinaires telles que les cryptorchidies, les hypospadias et les cancers testiculaires (Brzakowskia M *et al*, 2009).

On distingue quatre mécanismes différents de stérilité masculine provoqués par des facteurs variables. Parfois, un même facteur peut induire différents mécanismes chez un même individu.

→ **Les infertilités d'origine mécanique** : Il s'agit de troubles érectiles et éjaculatoires, qui empêchent de mener à terme un rapport sexuel amenant à la fécondation.

•L'impuissance : Elle est souvent d'origine psychologique même si des facteurs favorisants sont connus tels que le diabète, l'hypertension artérielle, le tabagisme, l'alcoolisme, les antécédents de chirurgie pelvienne, les antihypertenseurs ou encore les antidépresseurs.

•L'hypospadias : Il s'agit d'une anomalie de la fermeture de la gouttière urogénitale à la face inférieure du pénis. C'est l'anomalie mécanique congénitale la plus fréquente du pénis avec une incidence de 1 à 8/1000 naissances de garçons. Il résulte de causes génétiques, hormonales et/ou environnementales.

•L'éjaculation rétrograde : Elle résulte d'une « fausse route » lors de l'éjaculation. Le liquide spermatique au lieu de sortir via le méat urétral au bout de la verge, va être renvoyé en arrière dans la vessie. Elle est souvent due à un blocage de l'urètre ou à un dysfonctionnement du sphincter de la vessie. Les principales causes sont les neuropathies dégénératives dues au diabète ou les α -bloquants (Schlosser J *et al*, 2007).

→**Les infertilités d'origine obstructive**: Elles résultent de la présence d'un obstacle dans le tractus génital alors que la production de spermatozoïdes et des hormones est normale. Elles induisent des azoospermies le plus souvent de causes infectieuses mais peuvent aussi être d'origine génétique.

•L'azoospermie obstructive infectieuse : Le point de départ est souvent une infection prostatique qui s'étend vers l'épididyme entraînant une inflammation des canaux déférents. Elle est le plus souvent asymptomatique et est découverte de façon fortuite lors de bilan d'infertilité. Le principal germe responsable est le *Chlamydiae trachomatis*.

•L'azoospermie obstructive malformative : Elle se traduit par une absence congénitale des canaux déférents et représente 25% des azoospermies obstructives. On la rencontre le plus souvent chez les sujets atteints de mucoviscidose et elle résulte d'une mutation génétique du gène *CFTR* (Ravel C *et al*, 2009).

→**Les Infertilités d'origine non obstructive** : On les appelle aussi infertilités « sécrétoires ». Elles sont dues à une atteinte de la spermatogénèse, traduites par des oligozoospermies voire des azoospermies. Il y a perturbation de l'axe hypothalamo-hypophysaire avec le plus souvent, une FSH augmentée et une inhibine diminuée.

• Les Infertilités non obstructives non idiopathiques :

-Antécédents de maladies testiculaires : Toute pathologie testiculaire peut engendrer des anomalies de la spermatogénèse. On distingue les torsions testiculaires, les cancers testiculaires, les orchites et les cryptorchidies comme faisant partie de cet ensemble. Les causes sont génétiques, endocriniennes et/ou immunitaires.

-Cause vasculaire : Il s'agit de varices intra-scrotales regroupées sous le nom de varicocèle, causées par un reflux sanguin de la veine rénale vers la veine spermatique par insuffisance valvulaire. L'augmentation de la température intra-testiculaire conduit à une perturbation de la spermatogénèse avec des oligozoospermies et des azoospermies.

-Causes endocriniennes : Il y a perturbation de l'axe hypothalamo-hypophysaire régulateur de la fonction sexuelle masculine. Les causes sont tumorales, environnementales ou génétiques.

• Les infertilités non obstructives idiopathiques :

Elles regroupent toutes les infertilités d'origine génétique. Le plus souvent, elles sont la conséquence d'anomalies des chromosomes sexuels. Le syndrome le plus fréquent est le syndrome de Klinefelter (47, XXY) se traduisant par des oligospermies sévères voire des azoospermies. La deuxième cause la plus fréquente d'infertilité non obstructive idiopathique est l'existence de micro délétions sur le chromosome Y (Ravel C *et al*, 2009).

→Les infertilités d'origine environnementale :

Elles résultent d'anomalies fonctionnelles des cellules de Leydig et de Sertoli conduisant à des anomalies endocrines (insuffisance androgénique) et exocrine (perturbation de la spermatogénèse).

• Les infertilités liées au mode de vie :

Le tabagisme, l'alcool et les drogues diminuent la qualité spermatique. L'exposition régulière à la chaleur, aux radiations ou à des molécules toxiques dans la vie professionnelle la diminue également. En outre, tout facteur métabolique, hormonal ou neurologique modifiant la sécrétion de GnRH au niveau de l'hypothalamus va perturber la fertilité. Cela explique que le stress, les carences affectives, les problèmes socio-économiques aient une incidence sur cette dernière.

•Les infertilités liées aux médicaments :

Il est établi que certains médicaments ont une incidence directe (par toxicité directe sur les spermatozoïdes) ou indirecte (par perturbation des axes endocriniens de contrôle) sur la fertilité. S'ils sont utilisés transitoirement, la perturbation est réversible le plus souvent. Certains cytotoxiques ou la radiothérapie utilisée dans les traitements des cancers ont une toxicité irréversible obligeant la cryopréservation des gamètes.

•Les infertilités liées aux perturbateurs endocriniens :

Le développement de l'industrie chimique exposerait la population à des substances chimiques à des effets œstrogéniques ou anti-androgéniques. On sait depuis longtemps que les expositions de certaines professions aux pesticides (agriculteurs) ou aux éthers de glycol (peintres) diminuent la fertilité masculine. Cependant, on considère que ces molécules auraient des effets sur la fertilité de la population générale à des doses environnementales (Ravel C *et al*, 2009).

23. Évolution géographique et temporelle de l'infertilité masculine.

231. La qualité séminale.

L'évaluation de la qualité séminale passe par la détermination du taux d'hormones circulantes et/ou l'évaluation des paramètres séminaux. Pour plus de reproductibilité et de facilité, on préférera ces derniers car ils permettent de comparer les études faites chez les animaux de laboratoires et chez les hommes même si, on sait que la production de spermatozoïdes est de loin plus efficace chez les animaux et que de petites perturbations ont un moins grand potentiel d'induire des déficits fonctionnels. Ainsi, les deux marqueurs les plus importants pour mesurer la fertilité masculine sont le nombre total de spermatozoïdes et leur pourcentage de mobilité allant de paire avec des anomalies morphologiques. Le nombre total de spermatozoïdes est le plus usité car le plus facile à déterminer. Il reflète précisément la qualité de la spermatogenèse, le nombre et la taille des cellules de Sertoli étant également déterminants. Or, tout facteur altérant la multiplication et la différenciation de ces dernières, pendant le développement, peut altérer le nombre de spermatozoïdes à l'âge adulte et ainsi provoquer une diminution de la fertilité. Le pourcentage de mobilité ainsi que les anomalies morphologiques sont des paramètres plus précis mais plus difficiles à évaluer (WHO, 2002 et Andersen AG *et al*, 2002).

Le tableau ci-dessous regroupe les valeurs considérées comme normales par l'OMS, des paramètres mesurés lors d'un examen du sperme humain.

<u>Analyses Sanguines:</u>	<u>Valeurs Normales:</u>	<u>Valeurs Normales (UI):</u>
-Testostérone	3-15 ng/mL.	10,4-52 nmol/L.
-FSH	2-10 mUI/mL.	37-146 pmol/L.
-Œstradiol	10-40 pg/mL.	
<u>Étude du sperme:</u>	<u>Paramètres analysés:</u>	<u>Valeurs normales ou minimales:</u>
	Vol. spermatique:	Entre 2 et 5 mL
<u>Numération:</u>	Numération/mL:	20 millions ou plus.
	Numération par éjaculat:	40 millions ou plus.
<u>Mobilité:</u>	Mobilité progressive:	50% ou plus.
	Mobilité après 1 heure:	25% ou plus.
	Vitalité: sp. Vivants:	75% ou plus.
<u>Morphologie:</u>	Formes typiques selon DAVID :	30% ou plus.
	Formes typiques selon KRUGER :	14% ou plus.
<u>Divers :</u>	pH spermatique (alcalinité) :	Entre 2,2 et 2,8 unités pH.
	Leucocytes :	moins de 1million par mL.
	Mar-test (auto-Ac-anti spermatozoïde) :	moins de 10%.
<u>Biochimie du sperme:</u>	α -glucosidase :	20 mU ou plus/ éjaculat.
	Zinc :	2,4 μ moles ou plus/éjaculat.
	Ac.citrique :	52 μ moles ou plus/ éjaculat.
	Phosphatase acide :	200 U ou plus/ éjaculat.
	Fructose :	13 μ moles ou plus/ éjaculat.

Tableau 2.: Valeurs normales des paramètres séminaux chez un homme adulte selon l'OMS(1).

Dans les années 50, John Mac Loed, un biologiste américain est le premier à définir une concentration spermatique moyenne chez l'homme. Il estime que la concentration moyenne

est supérieure à 100 millions de spermatozoïdes par millilitre de sperme avec des variations inter et intra-individuelles. Ces résultats permettent d'établir des comparaisons encore aujourd'hui (Barbier G, 2011).

Cependant jusqu'en 1998, il n'existait pas de valeur seuil de concentration spermatique en dessous de laquelle il y a une nette diminution de la fertilité masculine. Bonde *et al*, après avoir effectué différentes études sur des couples essayant de concevoir, a fixé à 40.10^6 /mL la valeur seuil en dessous de laquelle la fertilité masculine est très fortement compromise (WHO, 2002).

2311. Méta-analyse de Carlsen *et al*.

En 1992, Carlsen *et al*, réalisent une étude à partir de 61 articles, sur l'évolution dans le temps de la stérilité masculine incluant plus de 14 000 hommes entre 1938 et 1990.

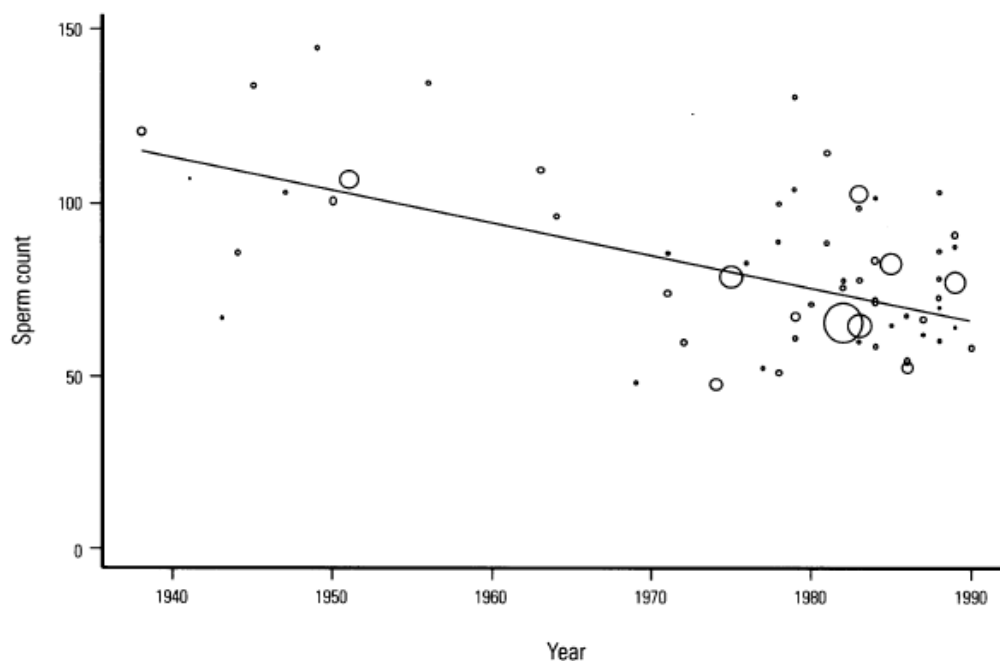


Figure.1 : Régression linéaire de l'évolution entre 1938 et 1990 de la densité spermatique réalisée après analyses de 61 publications par Carlsen *et al*. (Toppari J *et al*, 1996).

Ils concluent que la concentration spermatique d'un homme en bonne santé serait passée de 113.10^6 /mL à 66.10^6 /mL en 50 ans (Fig.1) (Carlsen R *et al*, 1992). Cependant, à l'époque, la fiabilité des résultats a été mise en doute car les études incluent des groupes très hétérogènes

d'hommes de par leurs localisations géographiques, le moment où a eu lieu l'étude, leurs fertilités, leurs âges ou leurs niveaux socio-économiques. De plus, la taille des échantillons d'hommes est très variable d'une étude à une autre ne permettant pas de comparaison fiable. Enfin, les différentes méthodes d'analyse séminale ou de méthodologies statistiques ont pu influencer les résultats finaux.

Swan *et al.* en 1997, analysent de nouveau la méta-analyse de Carlsen *et al* en tenant compte des biais, et ils concluent, malgré tout, à une diminution de la concentration spermatique de l'ordre de 1,5% par an aux USA entre 1938 et 1988. En Europe, entre 1971 et 1990, la baisse est de 3,5% (WHO, 2002).

Forts de ces résultats, différents laboratoires européens ont choisi de mettre en commun leurs publications sur l'analyse de la qualité séminale entre 1970 et 1990 environ. En voici le tableau.

		Period	Number	Main\of the Men	Concentration	of Sperm
1	Paris (France)	1973-92	1,351	Unselected potential donors for AI, fathers	↓	↓
2	Ghent (Belgium)	1977-95	416	Unselected potential donors for AI, unknown	↓	=
3	Turku (Finland)	1967-94	5,481	Infertile couples	=	=
4	Edinburgh (UK)	1984-95	577	Research donors, fathers and unknown	=	↓
5	Toulouse (France)	1977-92	302	Unselected potential donors for AI, fathers	=	=
6	Minnesota (USA)	1970-94	662	Prevasectomy, fathers and unknown	↑	NA
6	New York (USA)	1972-94	400	Prevasectomy, fathers and unknown	↑	NA
6	LA (USA)	1978-94	221	Prevasectomy, unknown	=	NA
7	Seattle (USA)	1972-93	510	Research donors	↑	↑
8	Athens* (Greece)	1977-93	2,385	Infertile couples	↓	NA
9	France**	1989-94	7,714	Partners of women with tubal disease	↓	NA
10	Pisa (Italy)	1970-90	4,518	Infertile couples	↓	NA
11	Sydney (Australia)	1980-95	509	Unselected potential donors for AI, fathers	=	NA
12	Odense (Denmark)	1990-96	1,055	Partners of women with tubal disease	=	NA
13	Münster (Germany)	1977-93	187	Research donors	=	=
14	Jerusalem (Israel)	1980-95	188	Unselected potential donors for AI, unknown	=	NA
15	Southern Sweden	1985-95	718	Infertile	↑	=
16	Canada	1984-96	48,968	Infertile couples	=	NA
17	Copenhagen (Denmark)	1977-95	1,927	Unselected potential donors for AI, unknown	↑	↑
18	Barcelona (Spain)	1960-96	22,759	Infertile	=	NA
19	Slovenia	1983-96	2,343	Partners of women with tubal disease	=	=
20	Magdeburg (Germany)	1974-94	5,149	Infertile couples	↓	NA
21	Hamburg (Germany)	1956-80	36,000	Infertile couples	↓	↓
22	Berlin and Leipzig (Germany)	1985-96	3,821	Infertile couples	↓	↓

Tableau n°3: Résumé des résultats d'analyses rétrospectives des caractéristiques séminales de ces dernières décennies en Europe (WHO, 2002).

Légende : * Résultats provenant de différents laboratoires d'Athènes, ** Résultats provenant de 77 centres, Abréviations : AI : Insémination Artificielle, Unknown : Fertilité inconnue, ↓ : Déclin significatif, ↑ : Augmentation significative, = : Pas de changement significatif, NA : Not Available. Références : 1. Auger *et al*, 1995 ; 2. Van Waelleghem *et al*, 1996 ; 3. Vierula *et al*, 1996 ; 4. Irvine *et al*, 1996 ; 5. Bujan *et al*, 1996 ; 6. Fisch *et al*, 1996 ; 7. Paulsen *et al*, 1996 ; 8. Adamopoulos *et al*, 1996 ; 9. De Mouzon *et al*, 1996 ; 10. Menchini Fabris *et al*,

1996 ; 11. Handelsman, 1997 ; 12. Rasmussen *et al*, 1997 ; 13. Lemcke *et al*, 1997 ; 14. Benschushan *et al*, 1997 ; 15. Berling and Wohner-Hanssen, 1997; 16. Younglai *et al*, 1998; 17. Gyllenberg *et al*, 1999 ; 18. Andolz *et al*, 1999 ; 19. Zorn *et al*, 1999 ; 20. Glöckner *et al*, 1998 ; 21. Licht, 1998 ; 22. Thierfelder *et al*, 1999.

Neuf études incluent des hommes ou des couples infertiles (3, 8, 10, 15, 16,18, 20, 21,22). Le déclin est observé à Athènes (8), Pise (10) et en Allemagne (20, 21,22). Aucun changement n'a lieu dans les autres études et une augmentation est enregistrée en Suède (15). Six études incluent des donneurs de spermes volontaires pour des inséminations artificielles, dont trois d'entre elles (1, 5, 11), portent sur des pères de famille et les trois autres sur des étudiants, dont on ne connaît pas la fertilité. Dans un seul cas (17), nous avons une augmentation de la fertilité, dans deux autres cas (1, 2) une diminution et pour les trois cas restants (14,11 et 5), aucun changement.

Toutes ces études ont été réalisées selon des méthodes standardisées. On peut déjà écarter celles de Ghent (2), Toulouse (5) et Sydney (11), la taille de leurs échantillons étant trop petite (<35 par an). Dans deux villes, Paris et Ghent, un déclin significatif de la fertilité est remarqué, dans trois autres (Toulouse, Sydney et Jérusalem), aucun changement n'a été observé et à Copenhague, une augmentation de la concentration spermatique a été relevée.

On constate, cependant, que toutes ces études ont eu lieu dans des pays au mode de vie, de consommation, aux mœurs et coutumes ainsi qu'aux possibilités d'accessibilité aux services d'aides à la procréation très différentes. La période d'étude doit nous interpellier quant à la lecture des résultats, puisque certaines ont été réalisées sur une vingtaine d'années (Paris, Ghent) alors que d'autres ont eu lieu sur une décennie de plus (Barcelone). Or il faut se rappeler que le comportement des couples désirant être parents a beaucoup changé en 30 ans et d'une manière différente d'un pays à l'autre. D'autre part, la taille des échantillons est très variable, passant de 187 individus à Munich (13) à plus de 48000 individus au Canada (16). Devant ces biais potentiels, la prudence doit être de mise pour tirer des conclusions. Cette analyse ne montre pas un réel déclin de la fertilité masculine au fil des années, mais met en évidence une différence géographique importante de la qualité séminale.

Tous les groupes de chercheurs (Carlsen R *et al*.1992 ; Swan R *et al*.2000) ont constaté une grande différence entre les concentrations spermatiques moyennes d'hommes en bonne santé selon les régions du monde suggérant des variations ethniques donc génétiques et des

variations géographiques (selon le mode de vie d'un pays à l'autre et d'un mode de vie rural à urbain). En effet, la concentration spermatique varie de $131,5 \cdot 10^6 / \text{mL}$ à New-York à $48,5 \cdot 10^6 / \text{mL}$ à Iowa City, $52,7 \cdot 10^6 / \text{mL}$ en Thaïlande et $54,7 \cdot 10^6 / \text{mL}$ au Niger. Les différences suggèrent une diminution de la fertilité en milieu rural (Iowa City) par rapport à New York. Et surtout, il y a une très nette différence entre un pays industrialisé (Etats-Unis) et un pays en développement (Thaïlande) (WHO, 2002).

Pour conclure sur ces deux études, on constate qu'il est très difficile de tirer des conclusions sur l'évolution de la stérilité masculine au cours de ces dernières décennies de part les biais des études épidémiologiques. D'autre part, il est intéressant de remarquer qu'il y a une variabilité géographique et, plus particulièrement ville/ campagne de la fertilité.

2312. Facteurs influençant la qualité séminale.

On peut diviser en deux catégories les facteurs influençant les résultats de ces études et donc de la qualité séminale. On distingue les caractéristiques liées à la population et les méthodologies utilisées pour les études.

FACTEURS CARACTERISTIQUES POPULATION :	LIES DE	AUX LA	FACTEURS METHODOLOGIE DES ETUDES :	LIES A	LA
-Origine géographique et ethnique des hommes : facteurs génétiques et mode de vie.			-Méthode de collecte du sperme.		
-Age : diminution physiologique de la fertilité avec l'âge.			-Méthode d'analyse du sperme.		
-Antécédents médicaux et médicamenteux : facteurs individuels.			-Nombre d'éjaculats.		
-Habitudes alimentaires, vestimentaires et tabagisme, Stress, Activité sexuelle, Exposition excessive à la chaleur : facteur mode de vie.			-Délai d'abstinence sexuelle.		
			-Variabilités liées aux manipulateurs.		
			-Variabilités saisonnières.		
			-Méthodes statistiques.		
			-Nombre d'individus par groupe d'étude.		

Tableau 4: Facteurs influençant la qualité séminale dans les études épidémiologiques.

Ceci constitue toutes sortes de sources d'erreurs lors de l'interprétation des études rétrospectives évoquées.

La variabilité méthodologique se résume principalement à la taille des échantillons étudiés et au choix des populations (hommes ayant des enfants, hommes donnant volontairement leur sperme, hommes infertiles, hommes de couple à la fertilité incertaine...). C'est le cas lors de l'étude de Carlsen R *et al* (1992), cependant, Swan E *et al*, en analysant une nouvelle fois les données tout en prenant en compte les biais méthodologiques, arrivent tout de même à la conclusion d'un déclin de la fertilité.

La variabilité liée aux populations est, quant à elle, plus difficile à quantifier. Au vu des variations temporelles et géographiques, on pourrait plutôt imputer les perturbations à la

génétique plutôt qu'à des substances présentes dans l'environnement. Depuis une cinquantaine années, on assiste à une augmentation des délétions sur certaines zones du chromosome Y, caractères transmis de génération en génération. On pourrait penser que leurs existences varient selon l'origine ethnique, modifient l'aptitude du spermatozoïde à former un zygote après injection dans l'ovocyte et altèrent le développement embryonnaire ultérieur. Cette variabilité génétique pourrait expliquer les différences majeures de concentrations existant entre populations aux origines différentes. Pour exemple, une très faible valeur moyenne du nombre de spermatozoïdes est retrouvée chez les hommes fertiles d'Asie du Sud Est ou d'Afrique. Cependant, Mandon *et al* en 2002 prouvent que ces délétions n'ont aucune conséquence pour la fertilité et que ce serait de petites mutations qui en seraient la cause. D'autre part, les scientifiques ont remarqué que les frères fertiles d'hommes infertiles avaient une qualité séminale ainsi qu'un nombre total de spermatozoïdes bien inférieurs à la moyenne, et qu'il y avait une influence familiale et génétique importante pour la concentration spermatique, le volume testiculaire et le nombre total de spermatozoïdes (WHO, 2002).

L'influence du mode de vie et surtout de la génétique semble jouer un rôle indéniable dans l'évolution de la stérilité masculine dans le temps et géographiquement parlant. Ceci n'explique pourtant pas les différences de fertilité retrouvées entre milieu rural et milieu urbain ainsi qu'entre différentes professions et surtout la cause des similitudes d'anomalies retrouvées entre les animaux sauvages et les hommes. Les perturbateurs endocriniens semblent jouer un rôle certain sur la qualité séminale, mais quel est-il vraiment ? Aucune étude, dans l'état actuel des connaissances, ne le prouve.

232. *Cryptorchidie et hypospadias.*

La cryptorchidie et l'hypospadias sont des anomalies de la reproduction, marqueurs de la fertilité. L'évolution de leur prévalence dans l'espace et dans le temps nous renseigne sur celle de la stérilité masculine.

En Angleterre, deux études à grande échelle, utilisant des méthodologies identiques, peuvent être comparées pour évaluer l'évolution de la cryptorchidie dans le temps. L'étude de Scorer (1964) inclut 3500 garçons londoniens examinés à la naissance, à trois mois et à un an et l'étude de John Radcliffe Hospital de Oxford (1992) inclut 7441 garçons. L'incidence de la cryptorchidie est plus élevée chez les prématurés, ayant un poids de naissance inférieur à 2500

grammes par rapport aux enfants nés à terme. Dans les deux études, les résultats sont rapportés séparément pour les deux groupes. Dans la première étude, l'incidence à trois mois est de 1,74% et 0,91% respectivement chez les enfants ayant un poids de naissance inférieur et supérieur à 2500g. Dans la seconde, elle est de 5,2% pour le groupe « prématurés » et 1,61% pour le groupe « enfants nés à terme ». Par comparaison des deux cohortes, on note donc une augmentation très importante de l'incidence de cette malformation entre la fin des années 1950 et la fin des années 1980 (Skakkebaek NE *et al*, 2001).

La prévalence de l'hypospadias semble également augmenter au fil du temps dans plusieurs pays comme l'Angleterre, le Pays de Galles, la Hongrie, la Suède, la Norvège, le Danemark ou encore aux Etats-Unis. En Angleterre et au pays de Galles, le taux d'hypospadias est passé de 7,3 à 16 pour 10 000 naissances entre 1960 et 1980. Au Danemark, dans les années 1970, on a observé une augmentation de l'incidence de l'anomalie passant de 7,2 à 12 pour 10 000 naissances et qui, par la suite continue à augmenter. Une évolution quasi similaire a été retrouvée en Norvège, alors qu'en Suède la prévalence a augmenté plus tôt pour rester stable dans les années 70. Aux États-Unis, une augmentation des cas entre 1968 et 1993, a été rapportée par l'intermédiaire de deux systèmes de surveillance: le « Birth Defects Monitoring Program » (BDMP) et le « Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program » (MACDP). Dans la région d'Atlanta, la prévalence a doublé durant cette période pour les formes peu sévères et a été multipliée par trois à cinq pour les formes modérées à sévères passant de 20,2 cas pour 10 000 naissances en 1970 à 39,7 cas pour 10 000 naissances en 1993 (WHO, 2002).

On a aussi constaté des influences ethniques et géographiques dans la survenue de la cryptorchidie et de l'hypospadias. Selon Heinonen (1977), l'incidence de la cryptorchidie chez les afro-américains est trois fois moindre que chez les blancs. Pour illustrer les différences géographiques, observons deux études de cohortes prospectives réalisées au Danemark et en Finlande, visant à évaluer l'incidence des deux malformations entre 1997 et 2001. Le taux d'incidence de cryptorchidie à la naissance est de 9% au Danemark contre 2,4% en Finlande, et cette différence est toujours visible à l'âge de trois mois (1,9% au Danemark contre 1% en Finlande). Chez les Danois, une nette augmentation a eu lieu depuis les années 1960, et est environ deux fois plus élevée que les valeurs obtenues dans les études de cohortes réalisées dans d'autres pays dans les années 1980 et 1990. Pour l'hypospadias, en Finlande, 0,33% seulement des nouveau-nés de sexe masculin souffrent de cette malformation, et

seulement un cas sévère a été enregistré pendant la période d'étude. Les valeurs sont plus importantes au Danemark (Toppari J *et al*, 2002).

233. *Cancer des testicules.*

Ce cancer est rare et on le retrouve principalement chez les hommes âgés de 25 à 34 ans. Ses conséquences autant sur le plan psychologique qu'en termes de problèmes de fertilité sont très importantes. Son incidence passe de 3,17 cas en 1978 à 4,82 cas pour 100 000 en 2000 en France selon l'I.N.S.E.R.M (Barbier G, 2011). En Europe, entre 1980 et 1990, il a progressé dans douze pays, allant de 6% en Espagne à 1-2% en Norvège. Cependant, la mortalité y étant liée a diminué de 6% à 3% par an du fait de l'amélioration de la prise en charge et de la détection plus précoce (Maudit C *et al*, 2006).

Comme pour l'hypospadias et la cryptorchidie, il existe des variations d'incidence non seulement dans le temps mais également dans l'espace. Dans les pays du Nord de l'Europe (Danemark, Suède, Norvège), par exemple, le cancer des testicules est quatre fois plus fréquent qu'en Finlande. On constate également qu'un occidental aurait trois fois plus de risque qu'un afro-américain de développer ce cancer, suggérant une susceptibilité génétique plus qu'environnementale (Slama R *et al*, 2006). En France, des différences entre régions existent avec un fort taux d'incidence dans l'Est (Alsace-Lorraine) et dans l'Ouest (Bretagne), et un faible en Île de France et dans le Languedoc-Roussillon sans réelles explications (Barbier G, 2011).

La plupart du temps, ce sont des séminomes avec pour origine des cellules germinales intratubulaires atypiques appelées « cellules in situ » (CIS). Ce cancer est extrêmement rare chez les animaux de laboratoires et chez les rongeurs car les tumeurs testiculaires induites par une molécule ont pour origine les cellules de Leydig et non les cellules germinales. Ces modèles animaux ne permettent donc pas d'extrapolation à l'espèce humaine. L'illustration la plus marquante de l'induction chez l'homme de cette maladie est rencontrée chez les enfants de femmes exposés au diétylstilbestrol (DES ; CAS : 56-53-1), médicament aux effets œstrogéniques utilisé dans les années 60 en prévention des fausses couches (Hemminki K *et al*, 2002).

3. La fertilité masculine : réellement en danger ?

Il est clair que depuis 1992, diverses publications montrent une diminution de la fertilité masculine dans l'espace et dans le temps, traduite par la diminution de la concentration spermatique, l'augmentation de l'incidence de l'hypospadias, du cancer testiculaire et de la cryptorchidie. A tort ou à raison, beaucoup de scientifiques considèrent que ces changements sont causés par la dissémination de substances ayant des propriétés hormonales, dans l'environnement. Même si l'implication de certaines molécules à activité œstrogénique a été clairement démontrée (DES) ou suspectée à des doses d'exposition pharmacologique ou professionnelle, il faut supposer, pour valider cette hypothèse, que les perturbateurs endocriniens présents dans l'environnement aient une action sur la reproduction à des doses infimes.

En 2008, Multigner L *et al*, doute de cette possibilité et du déclin de la fertilité allant de paire. Ils mettent en parallèle toutes les publications abordant la problématique des perturbateurs endocriniens et de la stérilité masculine. Ils constatent qu'il y a autant de publications suggérant l'existence d'un déclin des paramètres spermatiques que celles ne suggérant aucun changement. Cette étude a été réalisée rétrospectivement à partir de données obtenues chez des populations d'hommes consultants pour infertilité du couple ou donneurs volontaires donc peu représentatives de la population générale.

Année de publication	Auteurs	Pays	Références
1974	Nelson CM et Bunge RG	États-Unis	Fertil Steril, 25, 503-7
1978	Smith KD et al.	États-Unis	Andrologia, 10, 362-8
1981	Leto S and Frensi FJ	États-Unis	Fertil Steril, 36, 766-70
1983	Bostofte E et al.	Danemark	Int J Fertil, 28, 91-5
1984	Osser S et al.	Suède	Arch Androl, 12, 113-6
1986	Menkveld R et al.	Afrique du Sud	Arch Androl, 17, 143-4
1986	Osegbé D et al.	Nigéria	Eur Urol, 12, 164-8
1989	Bendvold E.	Norvège	Int J Fertil, 34, 401-4
1991	Bendvold E.	Norvège	Arch Androl, 26, 189-94
1995	Auger J et al.	France	N Engl J Med, 332, 281-5
1996	Van Waeleghem K et al.	Belgique	Human Reprod, 11, 325-9
1996	Irvine S et al.	Écosse	BMJ, 312, 467-71
1996	De Mouzon J et al.	France	BMJ, 313, 43
1996	Adamopoulos DA et al.	Grèce	Human Reprod, 11, 1936-41
1996	Vierula M et al.	Finlande	Int J Androl, 19, 11-7
1996	Menchini-Fabris F et al.	Italie	Andrologia, 28, 304
1997	Zheng Y et al.	Danemark	Int J Epidemiol, 26, 1289-97
1998	Younglai E et al.	Canada	Fertil Steril, 70, 76-80
1998	Bonde J et al.	Danemark	Scand J Work Environ Health, 24, 407-13
1999	Ulstein M et al.	Norvège	Acta Obstet Gynecol Scand, 78, 332-5
1999	Bilotta P et al.	Italie	Minerva Ginecol, 51, 223-31
1999	Gyllenborg J et al.	Danemark	Int J Androl, 22, 28-36
2003	Vicari E et al.	Italie	Arch Ital Urol Androl, 75, 28-34
2005	Lackner J et al.	Autriche	Fertil Steril, 84, 1657-61
2005	Oborna I et al.	Tchécoslovaquie	Ceska Gynekol, 70, 104-7
2007	Sripada S et al.	Écosse	J Androl, 28, 313-9

Tableau 5 : Ensemble des études suggérant l'existence d'un déclin séculaire de la concentration spermatique (Multigner L *et al*, 2008).

Année de publication	Auteurs	Pays	Références
1992	Wittmaack F and Shapiro S	États-Unis	Wis Med J, 91, 477-9
1993	Suominen J et Vierula M	Finlande	BMJ, 306, 1579
1994	Bromwich P et al.	Angleterre	BMJ, 309, 19-22
1995	Olsen GW et al.	États-Unis	Fertile Steril, 63, 887-93
1996	Bujan L et al.	France	BMJ, 312, 471-2
1996	Vierula M et al.	Finlande	Int J Androl, 19, 11-7
1996	Fisch H et Goluboff E	États-Unis	Fertil Steril, 65, 1009-14
1996	Paulsen CA et al.	États-Unis	Fertil Steril, 65, 1015-20
1997	Handelsman D	Australie	Human Reprod, 12, 2701-5
1997	Berling S et Wölner-Hanssen P	Suède	Human Reprod, 12, 1002-5
1997	Becker S et Berhane K	États-Unis	Fertil Steril, 67, 1103-8
1997	Rasmussen P et al.	Danemark	Fertil Steril, 68, 1059-64
1997	Benshushan A et al.	Israël	J Assist Reprod Genet, 14, 347-53
1998	Emanuel E et al.	États-Unis	Urology, 51, 86-8
1999	Andolz P et al.	Espagne	Human Reprod, 14, 731-5
1999	Zorn B et al.	Slovénie	Int J Androl, 22, 178-83
2000	Acacio BD et al.	États-Unis	Fertil Steril, 73, 595-7
2000	Seo JT et al.	Corée	Int J Androl, 23, 194-8
2001	Itoh N et al.	Japon	J Androl, 22, 40-4
2002	Zverina J et al.	Tchécoslovaquie	Sb Lek, 103, 35-47
2002	Costello MF et al.	Australie	J Assist Reprod Genet, 19, 284-90
2003	Marimuthu P et al.	Inde	Asian J Androl, 5, 221-5
2006	Pal PC et al.	Inde	Andrologia, 38, 20-5

Tableau 6 : Ensemble des publications ne suggérant pas de déclin séculaire de la concentration spermatique (Multigner L *et al*, 2008).

Il est à noter également qu'un déclin de la concentration spermatique ne semble pas affecter la fertilité. On estime qu'une concentration de $40 \cdot 10^6$ n'entraîne pas d'allongement du délai de conception (Barbier G, 2011).

En ce qui concerne l'augmentation incontestable de l'incidence du cancer des testicules dans de nombreux pays au fil des décennies, il ne faut pas perdre de vue, selon Multigner *et al*, « qu'un tel phénomène ait déjà été signalé dès les années 1920, dans des régions comme l'Angleterre et le Pays de Galles ». D'autre part, on sait que l'incidence de ce cancer est hétérogène aussi bien sur le plan géographique (plus importante au nord qu'au sud de l'Europe) qu'éthnique comme vu précédemment. Ces variations, déjà mises en évidence à l'époque des premières constatations, s'accommodent mal avec l'hypothèse des perturbateurs endocriniens, censés être répandus dans l'environnement dans la deuxième moitié du XXème siècle. De plus, il n'y a toujours pas d'études épidémiologiques reliant de façon précise, l'influence d'une molécule de l'environnement et la survenue de ce cancer. Des études prospectives sont en cours, mais les résultats ne seront connus que dans quelques années (Multigner L *et al*, 2008).

L'augmentation des anomalies congénitales de l'appareil reproducteur masculin reste difficile à évaluer. La cryptorchidie n'est, par exemple pas toujours recensée dans les registres de malformations congénitales. En effet, l'estimation est faussée à la naissance car, pour certains garçons nés prématurément, la descente testiculaire continue physiologiquement des mois après l'accouchement, excluant ainsi les informations répertoriées dans les registres de malformations congénitales. Or, au fil des années, de plus en plus de prématurés ont vu le jour grâce à l'amélioration des techniques médicales. Les rares études épidémiologiques reliant l'influence de l'exposition prénatale à des substances de type « perturbateur endocrinien » comme le DDT et la survenue d'anomalies congénitales de l'appareil reproducteur masculin, se sont avérées négatives (Ezralty V, 1999).

En dépit de nombreux travaux menés à ce jour, il n'est pas possible d'affirmer catégoriquement une baisse de la fertilité masculine au vu des études épidémiologiques et surtout du rôle joué par les perturbateurs endocriniens. Il n'existe aucune preuve ni de l'un ni de l'autre, seulement des suppositions même si les scientifiques, comprennent déjà les mécanismes reliant les deux. Cela reflète bien la problématique des perturbateurs endocriniens, nous ne connaissons pas l'influence réelle des produits chimiques à des doses environnementales mais nous déduisons, grâce aux effets avérés de certaines molécules à des doses bien supérieures, les conséquences pour la santé reproductive des êtres vivants. Nous sommes face à une question aux suppositions nombreuses et inquiétantes, que la communauté

scientifique tente de résoudre au nom de la protection des populations face à l'influence des molécules utilisées quotidiennement. Pour le reste de notre étude, nous allons cependant envisager de la baisse de la fertilité masculine et de la part, non négligeable de responsabilité des perturbateurs endocriniens.

Partie 2 : Effets des perturbateurs endocriniens sur la santé reproductive masculine.

1. Notion de perturbateurs endocriniens.

11. Définition.

D'après l'Agence américaine de Protection de l'Environnement (l'EPA), les perturbateurs endocriniens sont « *des substances exogènes qui interfèrent avec la synthèse, le transport, la liaison, l'action ou l'élimination des hormones endogènes qui sont responsables du maintien de l'homéostasie, de la reproduction, du développement et/ou du comportement. L'altération des fonctions endocriniennes peut entraîner de graves effets négatifs chez un individu et/ou sa descendance* ». Le terme « perturbateur endocrinien » n'est apparu qu'en 1996 lors d'un colloque scientifique aux Etats-Unis. Auparavant, on les nommait xénohormones, hormones environnementales, analogues hormonaux, toxiques endocrines ou encore agents hormonomimétiques. Il faut bien les distinguer des molécules toxiques pour la reproduction ou « reprotoxiques » qui vont altérer la fertilité par action de toxicité directe sur un organe responsable du bon fonctionnement sexuel alors que les perturbateurs endocriniens vont moduler l'action des hormones endogènes (Maudit C *et al*, 2006).

12. Découverte.

Le premier exemple de substance reconnue comme perturbateur endocrinien est le diéthylstilbestrol (DES). C'est aussi la première fois que l'on a constaté qu'un médicament donné à une mère pouvait avoir un impact sur le futur enfant. C'est un œstrogène de synthèse commercialisé en tant que médicament en France dans les années 1950-1970 pour prévenir des avortements à répétition et des accouchements prématurés. Or, on remarqua, des décennies plus tard, qu'il était capable d'induire un certain nombre d'anomalies génitales chez les enfants de mères sous traitement lors de leur grossesse. On note une augmentation des risques de cancers de l'appareil sexuel et une augmentation des cas de stérilité. Chez le jeune garçon, des diminutions de la qualité séminale, des cas de testicules non descendus et d'hypotrophie testiculaire ont aussi été rapportés. C'est une véritable catastrophe car on sait

aujourd'hui que les troubles créés par l'exposition du DES *in utero* se transmettent de génération en génération (Slama R *et al*, 2006).

13. Qui sont les perturbateurs endocriniens ?

Les perturbateurs endocriniens sont divisés en deux catégories distinctes, selon leur origine **naturelle** ou **synthétique**. Les premiers se divisent en deux catégories. Les phyto-œstrogènes, sont retrouvés dans certains aliments de consommation courante comme le soja, le houblon ou les céréales et les hormones naturelles (les œstrogènes, la progestérone et la testostérone) présentes à l'état physiologique chez les hommes et animaux. Les perturbateurs endocriniens de synthèse sont utilisés dans l'industrie, comme agents de nettoyage ou comme plastifiants, dans l'agriculture, comme pesticides ou autres désherbants, en médecine sous forme de produits pharmaceutiques et dans notre vie de tous les jours dans les cosmétiques, les produits d'entretien et les emballages (Fig.2). La grande différence entre ces deux catégories réside en la forte affinité des perturbateurs endocriniens d'origine synthétique pour les tissus gras. Ils s'accumulent donc dans l'organisme et ceci, avec amplification, tout au long de la chaîne alimentaire contrairement, aux perturbateurs endocriniens d'origine naturelle, qui sont facilement métabolisés et donc plus rapidement éliminés. Les molécules de synthèse sont également plus volatiles, donc plus facilement disséminées dans l'environnement (Maudit C *et al*, 2006).

Une étude réalisée en Angleterre a montré que dans certains cours d'eau, la principale source de perturbateurs endocriniens était les rejets humains avant les rejets industriels. Ils sont d'origine physiologique avec les hormones naturellement présentes dans l'organisme ou font suite à l'absorption de médicaments hormonaux comme la pilule contraceptive (Barbier G, 2011).

<p><i>Produits pharmaceutiques</i> DES (Distilbène), éthinyl-œstradiol (contraceptif), kétokonazole (traitement du pityriasis, pommade)...</p> <p><i>Produits dentaires</i> Bisphénol A</p> <p><i>Produits vétérinaires</i> DES, trenbolones (augmentent la masse musculaire)...</p> <p><i>Produits de combustion</i> Dioxines, furanes, HAP (hydrocarbure aromatique polycyclique)...</p> <p><i>Produits à usage industriel ou domestique</i> Phtalates, bisphénol A, styrène (polystyrène)... Polybromodiphényl éthers (PBDE), polychlorobiphényles, organoétains... Alkylphénols, parabens (conservateurs dans les produits de beauté)... Arsenic, cadmium...</p> <p><i>Produits phytosanitaires</i> Organochlorés (DDT, chlordécone...) Vinchlozoline (retirée en avril 2007), linuron (herbicide)...</p> <p><i>Phytoestrogènes</i> Isoflavones (soja, trèfle)...</p> <p><i>Mycotoxines</i></p>

Figure 2: Principales sources des perturbateurs endocriniens confirmés ou potentiels (Multigner L *et al*, 2006).

14. Caractères toxiques pour l'homme.

Le caractère toxique d'une substance qualifiée de perturbateurs endocriniens est variable selon le type de molécule, la voie d'exposition et contrairement à tous les principes de toxicologie, il semble que la période ainsi que la durée d'exposition soient plus importantes que la dose toxique ingérée.

141. Les voies d'expositions.

Les perturbateurs endocriniens peuvent entrer dans l'organisme surtout par voie digestive mais aussi par voie respiratoire ou transcutanée.

Dans le cas de la **voie digestive**, les perturbateurs endocriniens peuvent être véhiculés par l'eau de boisson comme par exemple, le bisphénol A qui migre du contenant (bouteille d'eau en plastique) au contenu. L'ingestion avec la nourriture, en particulier les fruits et légumes, est la source d'exposition la plus fréquente du fait de la présence, par exemple, de résidus de pesticides, d'engrais, de métaux lourds suite à la pollution des sols. Les molécules toxiques sont digérées via les aliments, puis sont métabolisées par le foie pour aller s'accumuler dans différents organes, surtout dans les tissus riches en graisse.

La **voie respiratoire** constitue la voie de vulnérabilité la plus grande car les perturbateurs endocriniens sont rapidement acheminés vers la circulation générale par l'intermédiaire de l'air inspiré, sans passer préalablement par un système d'épuration comme le foie. C'est la voie d'entrée des pesticides organochlorés et organophosphorés.

La peau constitue une barrière mécanique et imperméable aux molécules. Certains toxiques peuvent tout de même emprunter cette voie surtout s'ils ont un fort caractère lipophile (l'épiderme et le derme étant très riches en graisse). La pénétration à travers la peau est donc accélérée par des formulations huileuses ou additionnées de solvants lipophiles comme en cosmétologie. C'est la principale voie d'entrée des parabènes (Sharpe RM *et al*, 2004 et WHO, 2002).

142 Populations vulnérables.

On distingue trois sortes de populations vulnérables aux perturbateurs endocriniens : les femmes, les jeunes enfants (trois premières années de vie) et le fœtus.

L'organisme **des femmes** comportant plus de tissus adipeux que celui de l'homme, est donc plus propice à la bioaccumulation de substances lipophiles potentiellement toxiques. Les femmes enceintes sont une population à risque car toute substance entrant dans leur organisme expose le fœtus.

Les **enfants en bas âge (moins de trois ans)** seraient plus sensibles que les adultes car ils absorberaient davantage de substances toxiques par kilogramme de poids corporel. Leur

régime alimentaire (riche en graisses notamment avec le lait maternel) ainsi que leur plus faible capacité de métabolisation conduit à une augmentation de l'accumulation des substances dans leur organisme. Il faut aussi prendre en compte qu'à cette période, certains mécanismes de formation de l'appareil sexuel masculin se poursuivent, donc que des signaux hormonaux extérieurs peuvent avoir une influence néfaste sur le développement.

Enfin, **le fœtus** constitue la population la plus vulnérable. Le moment le plus critique s'étend de la troisième à la huitième semaine de gestation correspondant à la formation des gonades et des organes génitaux (Fig.3). Les perturbateurs endocriniens vont atteindre le fœtus par l'intermédiaire du placenta, du sang, du liquide amniotique et du colostrum à la naissance. Des analyses de ces différents tissus prouvent que l'enfant en devenir est continuellement exposé aux perturbateurs endocriniens (Sharpe RM *et al*, 2006).

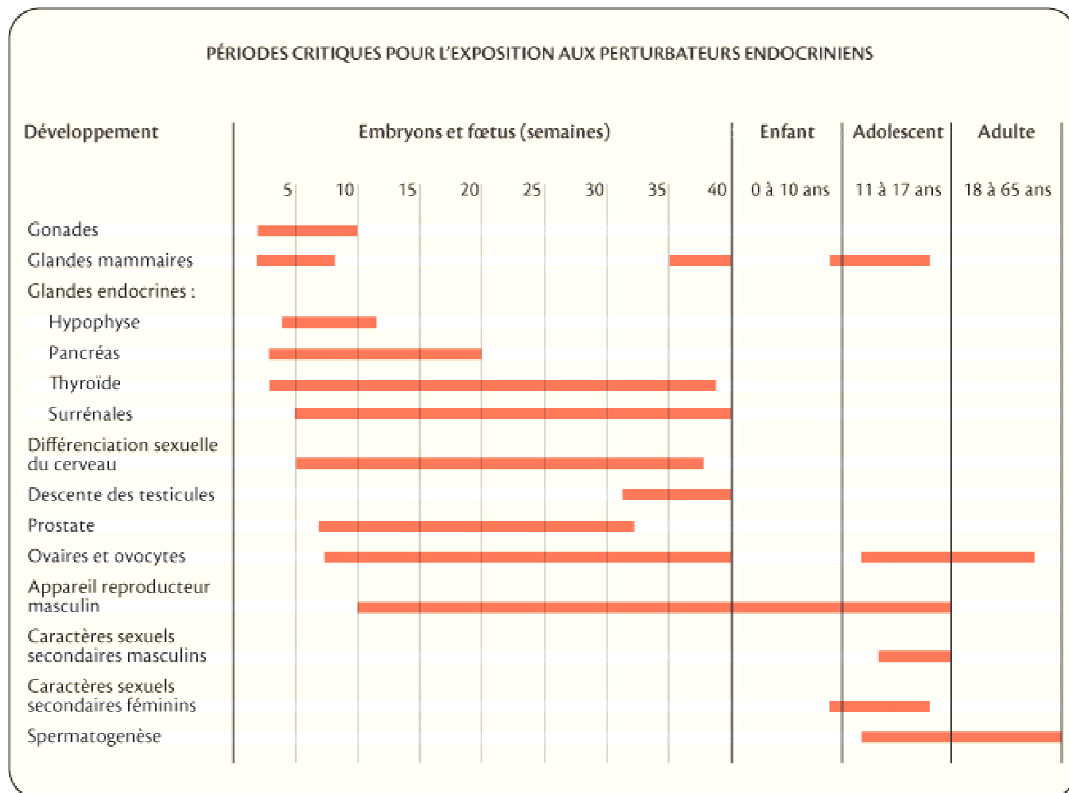


Figure 3 : Période de vulnérabilité à l'exposition de l'homme aux perturbateurs endocriniens (2).

143. Effets des perturbateurs endocriniens sur notre santé.

Les perturbateurs endocriniens sont suspectés d'engendrer un certain nombre d'affections de la santé humaine, sans que parfois de réelles preuves de relation de cause à effet soient établies.

• Altération de la fonction de reproduction.

Chez l'homme, des modifications de la concentration spermatique, de la mobilité des spermatozoïdes ainsi que du sex-ratio (proportion de mâles à la naissance) des populations ont été rapportés. Les perturbateurs endocriniens sont aussi responsables de malformations congénitales du système reproducteur masculin (hypospadias, cryptorchidie).

Chez la femme, des troubles de la fonction reproductrice comme des anomalies de la différenciation sexuelle, de la fonction ovarienne, de la fertilité, de l'implantation de l'embryon et de la gestation seraient provoqués par l'influence des perturbateurs endocriniens.

Ils créeraient des troubles de la maturité sexuelle ainsi qu'un avancement de l'âge de la puberté chez les deux sexes.

• Cancers hormono-dépendants.

Ils sont évoqués comme ayant une responsabilité dans la survenue des tumeurs testiculaires, de la prostate, de la thyroïde et des seins.

• Obésité.

Les perturbateurs endocriniens sont de plus en plus incriminés dans la survenue de l'obésité au vu des études épidémiologiques relatant d'une forte progression ces dernières années. Plusieurs travaux de recherches sont en cours sur ce sujet (Barbier G, 2011).

• Maladies neuro-dégénératives.

Des chercheurs rapportent, dans le rapport pour l'Office Parlementaire d'Évaluation des Choix Scientifiques et Technologiques (OPECST) que « *de nombreuses études lient le déclenchement de la maladie d'Alzheimer avec l'usage des pesticides* » chez les jeunes agriculteurs (Barbier G, 2011).

• Toxicité fœtale.

Dans le cas de l'exposition de femmes enceintes, ils augmenteraient les risques de mortalité intra-utérine et provoqueraient des retards de croissance fœtale.

• Altération de l'homéostasie du corps.

Les perturbateurs endocriniens altéreraient le bon fonctionnement des systèmes endocriniens comme la fonction thyroïdienne, hypothalamique ou surrénalienne et entraîneraient une perturbation du système immunitaire. Des troubles métaboliques et neurologiques sont aussi rapportés (Desgrandchamps V, 2010) (Fig.4).

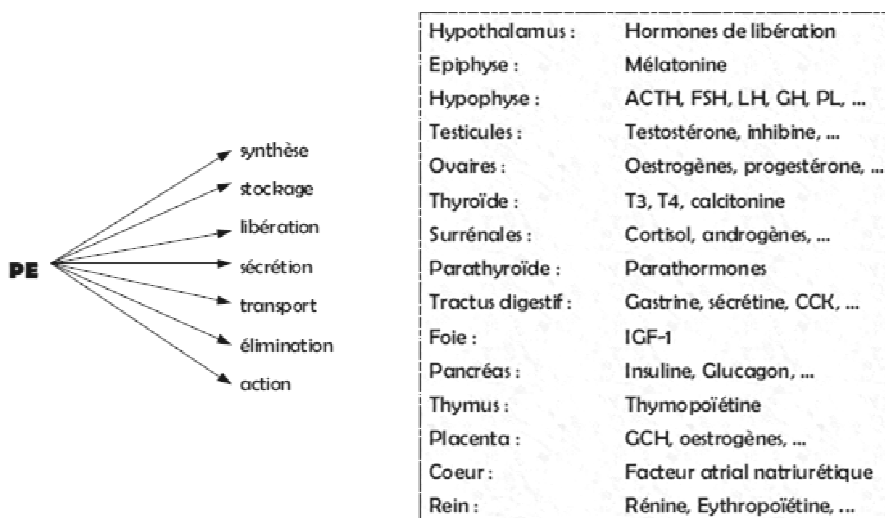


Figure 4: Principales cibles des perturbateurs endocriniens sur l'homéostasie du corps (Barbier G, 2011).

Nous nous intéresserons, bien-sûr, surtout à l'altération de la fonction reproductrice masculine, cependant, les autres mécanismes de perturbation comme l'altération de l'homéostasie ou les cancers testiculaires, peuvent participer à la diminution de la fertilité masculine.

2. Physiologie de l'appareil reproducteur masculin.

Avant d'étudier les affections physiologiques causées par les perturbateurs endocriniens, il est important, pour une bonne compréhension, de rappeler quelques éléments d'embryologie, de physiologie et de fonctionnement de la reproduction. Nous n'aborderons ici que la physiologie sexuelle masculine conformément à notre sujet.

21. Embryologie de l'appareil sexuel masculin.

211. Facteurs de détermination du sexe.

Chez l'homme, les **facteurs génétiques et hormonaux** influent sur la détermination du sexe chez le fœtus au cours du premier trimestre. Le génotype est responsable de l'apparition des caractères sexuels primaires que sont les testicules. On sait depuis longtemps que la détermination du sexe dépend du chromosome Y. Cependant, en 1985, le facteur de déterminisme sexuel (Testis Determining Factor ou TDF) encodé par le gène SRY situé sur le chromosome Y a été découvert. Il provoque l'induction de la différenciation mâle des cellules somatiques de la gonade en cellules de Sertoli (Encha-Razavi R *et al*, 2008). Les facteurs hormonaux permettent l'aiguillage de la différenciation sexuelle dans le sens masculin. La différenciation du tractus génital mâle est beaucoup plus dépendante de la production d'hormones que celui de la femme, ce qui explique pourquoi les perturbateurs endocriniens ont des effets plus marqués chez l'homme que chez la femme. En effet, on sait depuis les travaux d'A. Jost en 1950, que tout individu a un programme de base « féminin » et que la castration hormonale d'un embryon de génotype masculin induit un développement phénotypique féminin. Durant le développement embryonnaire, l'activité hormonale commence dès la sixième semaine avec la sécrétion, par les cellules de Leydig, de testostérone responsable de la différenciation sexuelle des ébauches de l'appareil génital. Vers la septième semaine ; l'Hormone Anti-Müllérienne (AMH), sécrétée par les cordons séminifères et les cellules de Sertoli, induit la régression des canaux de Müller faisant partie

intégrante de l'appareil sexuel féminin. Le stade de la différenciation sexuelle est alors terminé (fig.5).

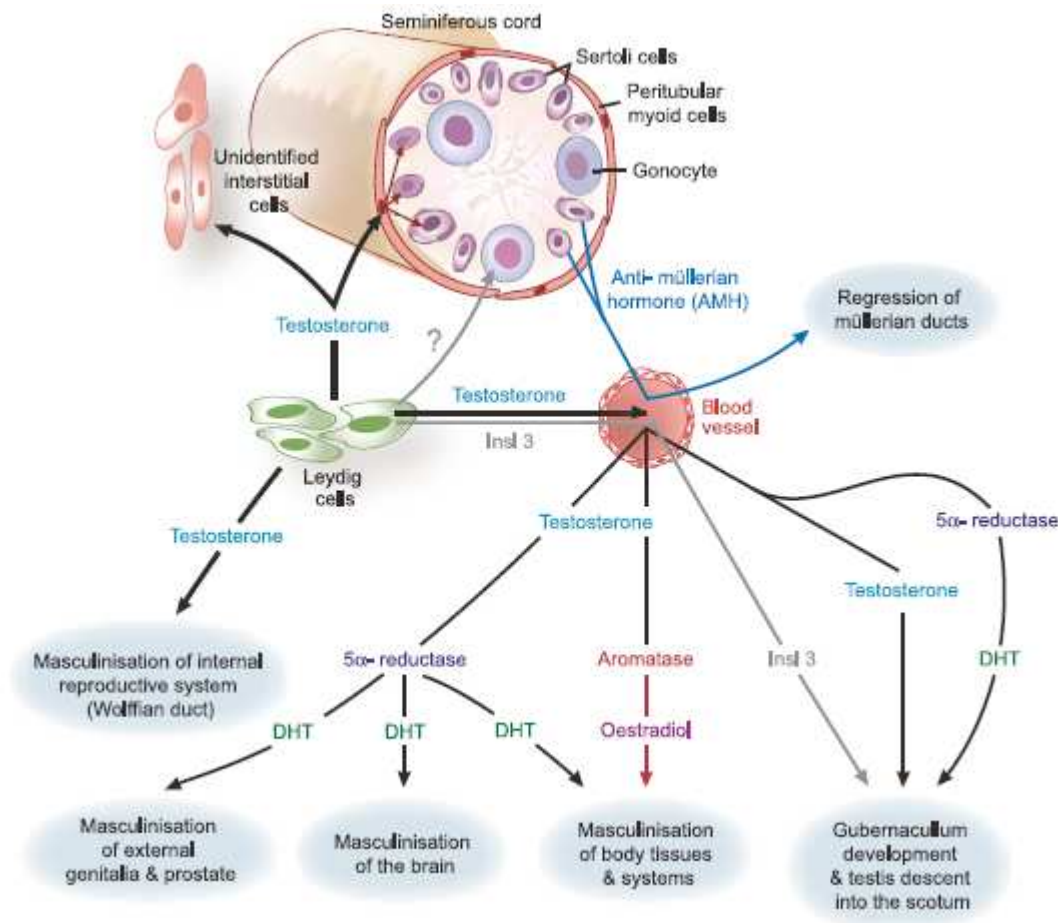


Figure 5: Schéma de la différenciation sexuelle dans le sens masculin par action des hormones stéroïdiennes endogènes (Sharpe RM *et al*, 2006).

Or, il faut tout de même préciser que chez les vertébrés, tout appareil génital se forme à partir d'une ébauche génitale indifférenciée. Cependant, les mécanismes de différenciation peuvent être très variables d'une espèce à une autre. Chez les amphibiens, poissons ou autres reptiles, la différenciation sexuelle est influencée aussi bien par l'environnement que par la génétique. Pour les crocodiles, une température élevée de leur milieu oriente dans le sens mâle et à l'inverse, dans le sens femelle pour les tortues. L'influence des œstrogènes, naturels ou non, et des androgènes engendre un phénotype femelle lorsqu'il y a contact pendant la vie embryonnaire d'animaux vertébrés alors que l'administration d'androgènes à des températures produisant 100% de femelles n'induit pas de masculinisation. Ainsi, chez les animaux vertébrés, les facteurs environnementaux semblent jouer un rôle clef dans la

différenciation sexuelle, autant que le génome et les facteurs hormonaux; il est important de le mentionner car les modèles utilisés pour étudier l'effet des perturbateurs endocriniens chez l'homme sont le plus souvent des modèles animaux vertébrés (Pelliet AL, 2011 et WHO, 2002 et 3).

212. Formation des gonades chez le fœtus.

La différenciation sexuelle se fait par étape successive avec, selon leur chronologie d'apparition, la formation de gonades puis celle des voies génitales et enfin, la mise en place des organes génitaux externes.

La formation de gonades résulte de l'interaction entre les cellules germinales primordiales et les crêtes génitales. Ces dernières, d'origine mésodermique (feuillet primitif), donneront les cellules de Sertoli. Les cellules germinales primordiales sont l'origine commune des spermatozoïdes et des ovules. Elles proviennent de la différenciation de l'ectoderme primaire (épiblaste) du fœtus à la deuxième semaine et sont donc, comme toutes les cellules du corps, diploïdes. A la troisième semaine, elles vont migrer par des mouvements amiboïdes jusque dans la paroi de la vésicule vitelline et se disposer de manière extra embryonnaire (Fig.6).

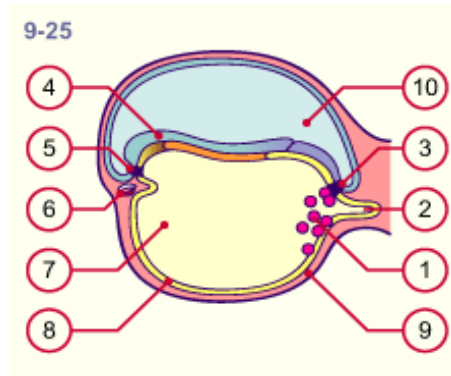


Figure 6: Embryon de quatre semaines (3).

Légende: 1. Cellules germinales primordiales; 2. Allantoïde; 3. Intestin postérieur; 4. Ectoderme; 5. intestin antérieur; 6. Ébauche cardiaque; 7. Vésicule vitelline secondaire; 8. Endoderme; 9. Mésoderme; 10. Cavité amniotique.

Puis, aidées par la flexion crânio-caudale et la plicature latérale de l'embryon, les cellules germinales primordiales vont migrer, entre la quatrième et la sixième semaine, pour coloniser les crêtes génitales. Les cellules germinales primordiales se multiplient tout au long de la migration. A ce stade, l'embryon n'a pas encore de sexe (Fig.7).

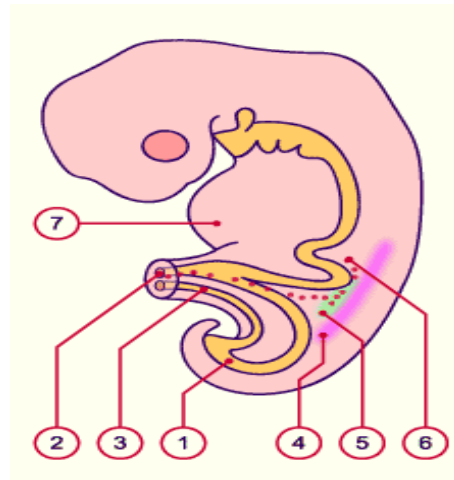


Figure 7: Embryon à la cinquième semaine (3).

Légende:1. Intestin postérieur; 2. Canal vitellin; 3. Allantoïde; 4. Crête néphrotique primitive; 5. Crête génitale; 6. Cellules germinales primordiales; 7. Éminence cardiaque.

A la septième semaine, la différenciation sexuelle commence avec l'activation du « *Testis Determining Factor* » ou TDF. Les cellules des crêtes génitales devenues les cordons primitifs, vont devenir les cellules de Sertoli qui formeront les futurs tubes séminifères à la puberté, eux même en contact avec le conduit néphrotique qui va devenir le canal déférent (Fig.8). La gamétogénèse va commencer avec l'apparition des premiers gamètes. Leur cycle va rester bloqué avant une entrée en deuxième division de méiose, qui se terminera à la puberté. Puis l'Hormone Anti-Müllérienne (AMH), produite par les cellules de Sertoli, va faire régresser les canaux de Müller (organes génitaux de type féminin) et ainsi permettre la différenciation des cellules de Leydig, responsable de la stéroïdogénèse. La testostérone va être sécrétée pendant la vie intra-utérine pour permettre la mise en place testiculaire puis s'arrête à la naissance pour ne reprendre qu'à la puberté avec la formation de spermatozoïdes. Au même moment, une couche de tissu fibreux dense constituant la capsule testiculaire va recouvrir la surface de la gonade et former l'albuginée. Les gonades vont alors s'arrondir, s'individualiser et descendre progressivement dans leur loge définitive que sont les bourses

entre le troisième mois et la fin de la grossesse. Ce processus est régulé par les androgènes et par l'INSuline Like protéine 3 (INSL3) (Encha-Razavi F *et al*, 2008 et 3).

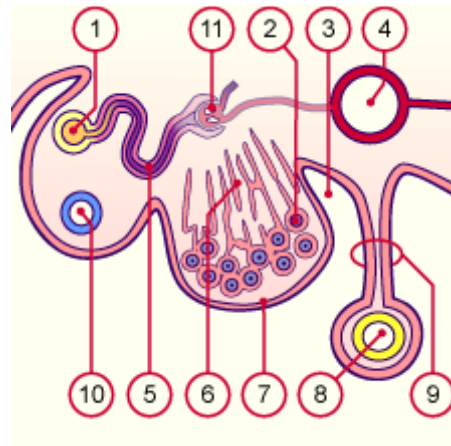


Figure 8: Schéma de transformation des crêtes génitales en testicules à la septième semaine (3).

Légende : 1. Conduit méso-néphrotique (Wolff), 2. Cellules germinales primordiales, 3. Cavité péritonéale, 4. Aorte, 5. Tubule méso-néphrotique, 6. Cordons sexuels, 7. Épithélium cœlomique, 8. Intestin, 9. Mésentère dorsal, 10. Ébauche du conduit para méso-néphrotique (Müller), 11. Régression des néphrons méso-néphrotiques

213. Apparition des voies génitales.

Lors du stade embryonnaire indifférencié chez les mammifères, il y a formation des canaux de Wolff et de Müller. La différenciation sexuelle dans le sens masculin va avoir lieu avec la régression des canaux de Müller sous l'action de l'AMH et le développement ainsi que la différenciation des canaux de Wolff dès la huitième semaine sous l'action de la testostérone produite par les cellules de Leydig.

La partie proximale du canal de Wolff va former l'épididyme, avec sur la partie supérieure (tête de l'épididyme), les projections des canalicules efférents. Sur la partie inférieure, la queue de l'épididyme va former le canal déférent avec le conduit mésonéphrotique. Il s'agit d'un canal musculo-épithélial (*Gubernaculum testis*) servant à la propulsion du sperme pendant l'éjaculation (Fig.9) (3).

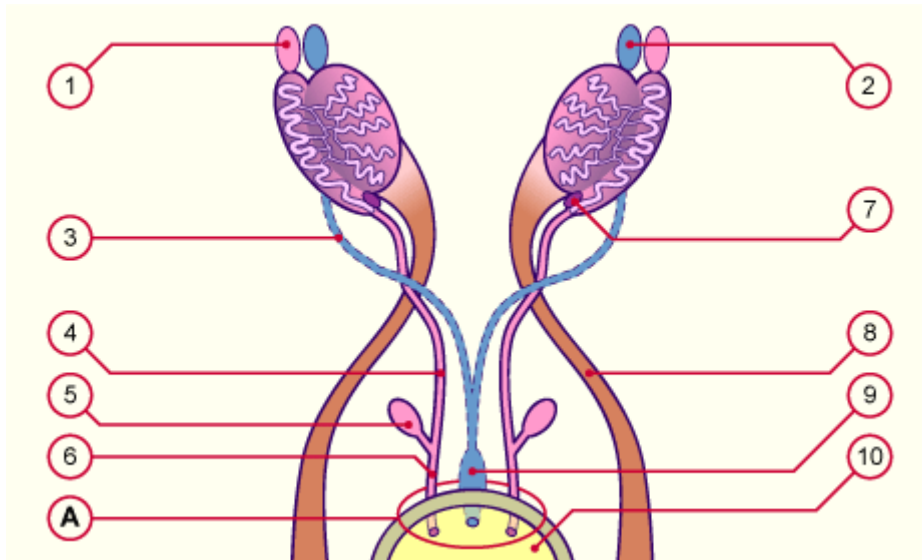


Figure 9: Voies génitales masculines différenciées au troisième mois (3)

Légende : 1. Appendice épididymaire, 2. Appendice testiculaire, 3. Canal de Müller régressé, 4. Canal déférent, 5. Vésicule séminale, 6. Canal éjaculateur, 7. Paradidyme, 8. *Gubernaculum testis*, 9. Utricule prostatique, 10. Face postérieure du sinus urogénital (=> utricule prostatique), A. *Colliculus seminalis (Veru montanum)*

214. Apparition des organes génitaux externes.

Les ébauches uro-génitales se différencient en organes génitaux externes grâce aux androgènes. Jusqu'à la fin de la huitième semaine, le fœtus n'a toujours pas de sexe puis sous l'action de la testostérone et de la DiHydroTestostérone (DHT), son analogue plus puissant, la différenciation s'initie. Le tubercule génital s'allonge et donne le pénis, les replis génitaux fusionnent et forment l'urètre, les bourrelets génitaux se soudent et donnent le scrotum, où se logeront les testicules. L'extrémité du gland va se creuser en son centre pour former l'urètre balanique et en périphérie, il y aura formation d'un prépuce (Fig.10) (Encha-Razavi F *et al*, 2008 et 3).

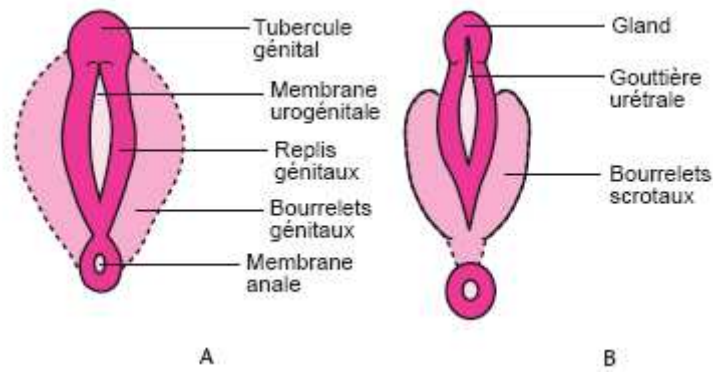


Figure 10: Différenciation des organes sexuels externes.

Légende : A : Stade indifférencié, B : Stade différencié masculin (Encha-Razavi F *et al*, 2008)

22. Physiologie de l'appareil reproducteur masculin et mécanismes associés.

221. Le testicule humain.

L'appareil reproducteur masculin est constitué d'un testicule, lieu de formation des spermatozoïdes, d'un épидидyme, leur lieu de stockage, de deux canaux éjaculateurs et d'un urètre (fig.11). Différentes glandes, telles que la vésicule séminale, la prostate, les glandes de Cowper ou les glandes de Littre, contribuent à l'éjaculat par leurs sécrétions. Le testicule assure la **gamétogénèse**, avec la mise en place dans la vie fœtale et néonatale des cellules germinales qui deviendront spermatozoïdes à la puberté, et la **stéroïdogénèse**, synthèse de stéroïdes et en particulier de testostérone. Cette hormone est responsable de la masculinisation du fœtus avec la formation des caractères sexuels secondaires et de la spermatogénèse chez l'adulte.

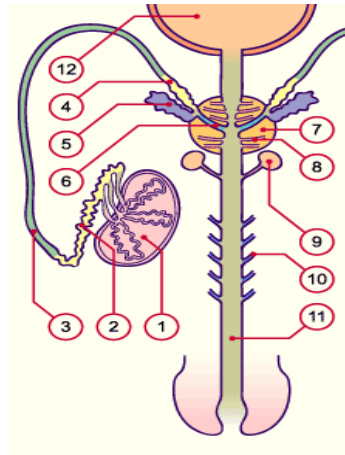


Figure 11. L'appareil reproducteur masculin (3).

Légende:1. Testicule (paire); 2. Canal épидидymaire (paire); 3. Canal déférent (paire); 4. Ampoule du canal déférent (paire); 5. Vésicules séminales (paire); 6. Canal éjaculateur (paire); 7. Prostate (unique); 8. Canaux excréteurs de la prostate (multiples); 9. Glandes de Cowper (paire); 10. Glandes de Littre (multiples); 11. Urètre (unique); 12. Vessie (unique).

On peut distinguer, au sein de l'épithélium germinal recouvrant les parois des tubes séminifères, deux zones bien distinctes. Le **compartiment germinal** (fig.12), lieu de la gamétogénèse, est constitué de cellules germinales, futurs spermatozoïdes et de cellules nourricières, les cellules de Sertoli. Le **compartiment interstitiel**, lieu de la stéroïdogénèse, est constitué de cellules endocrines de Leydig, produisant de la testostérone entre autre, et de deux systèmes d'irrigation, vasculaire et lymphatique (3).

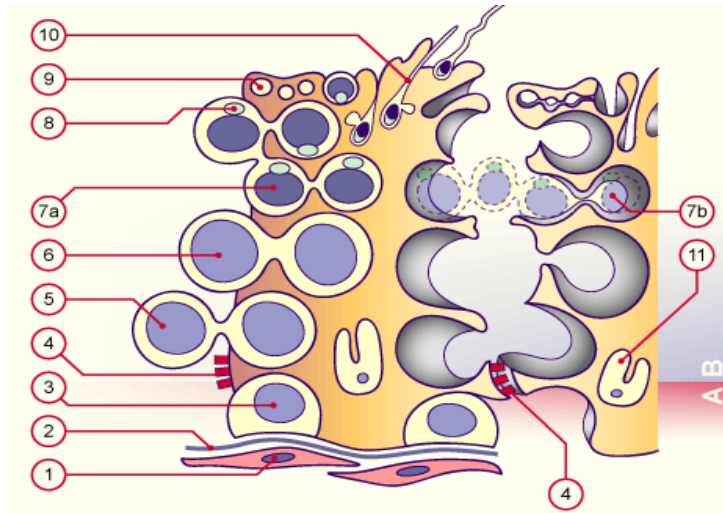


Figure 12: Structure schématique du compartiment germinal (3).

Légende: 1. Cellules peritubulaires; 2. Membrane basale; 3. Spermatogonie; 4. Jonctions serrées; 5. Spermatocyte; 6. Spermatocyte II; 7 a,b. Spermatide; 8. Acrostichète; 9. Corps résiduel; 10. Spermatozoïde; 11. Noyau de la cellule de soutien de Sertoli; A. Zone basale; B. Zone abluminale.

222. De la gamétogénèse à la spermatogénèse.

Les cellules de Sertoli sont responsables de la gamétogénèse. Ce sont les premières cellules à se différencier et se multiplient jusqu'à la puberté pour ne jamais être renouvelées au cours de la vie ce qui, on le comprend aisément, constitue une période de vulnérabilité face aux molécules toxiques de l'environnement comme les perturbateurs endocriniens. Elles englobent les cellules germinales, alors appelées spermatogonies, pour former les cordons séminifères aux alentours du 45^{ème} jour de vie fœtale. Elles ont pour fonction essentielle de former une barrière entre le sang et l'épithélium germinale ayant ainsi un rôle nourricier et protecteur pour les futurs gamètes. Elles sont sous le contrôle de l'hormone Hypophysaire Folliculo-Stimulante (FSH) et elles synthétisent environ soixante protéines différentes dont, l'Albumin Binding Protein (ABP) (une protéine de transport), l'AMH (l'Hormone Anti-Müllérienne), les activines et les inhibines. Ces dernières exercent un rétrocontrôle négatif sur le niveau de sécrétion de la FSH et les activines, un rétrocontrôle positif sur la spermatogénèse.

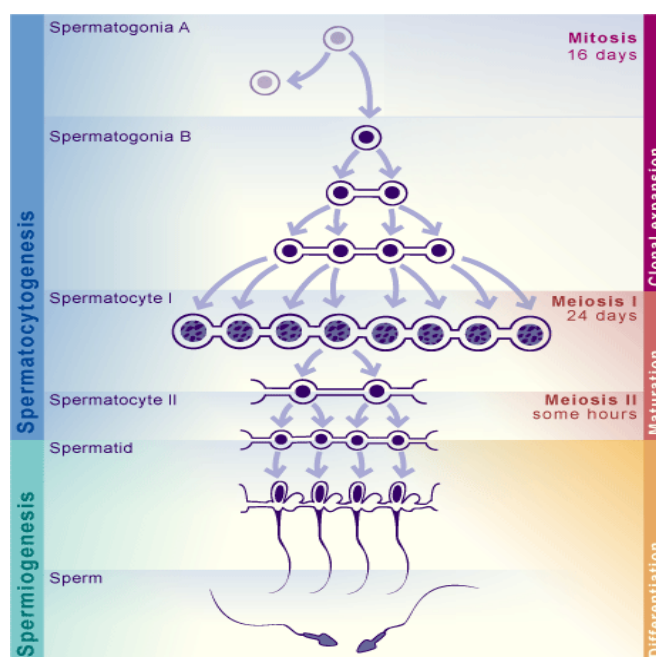


Figure 13: Schéma de la spermatogénèse (3).

La **gamétogénèse** est un processus qui commence chez le fœtus et se termine à la puberté. Les spermatogonies A constituent les cellules embryonnaires et se multiplient par mitose pour assurer le processus d'auto-renouvellement mais aussi pour donner naissance à des spermatogonies B qui, après migration depuis la membrane basale jusqu'à la lumière du tube séminifère, vont subir un processus de maturation. Les spermatogonies vont entrer en méiose pour donner des spermatocytes I possédant la moitié du nombre de chromosomes de la cellule mère. C'est à ce stade que s'arrête la différenciation sexuelle du fœtus et c'est à la puberté seulement, sous l'action de la testostérone, que la spermatogénèse va commencer.

La **spermatogénèse** (Fig.13) commence avec la formation de spermatides résultant d'une deuxième division méiotique des spermatocytes II. C'est une phase prolongée de réarrangement cellulaire au cours de laquelle il y a allongement et différenciation des spermatides en spermatozoïdes matures. Ces derniers sont alors libérés dans la lumière des tubes séminifères. La spermatogénèse est un processus continu, qui va avoir lieu tout au long de la vie, et non suivant un cycle comme le cycle féminin (Jégou B *et al*, 2009 et 3).

223. Régulation de la gamétogénèse.

La spermatogénèse est régulée par l'axe endocrinien hypothalamus-hypophyse-gonade chez tous les mammifères et par les stéroïdes produits par les cellules de Leydig. Les cellules de Sertoli sont sous le contrôle de l'Hormone FolliculoStimulante (FSH) produite par l'hypophyse et de la testostérone ainsi que la DHT synthétisées dans les cellules de Leydig. La stimulation de FSH sur les cellules de Sertoli, va conduire à la sécrétion de protéines de transport fixant les androgènes, d'AMH et de protéines de régulation (activines, inhibines) pour faciliter la mise en place testiculaire et la différenciation des spermatogonies. Un mécanisme de rétro-inhibition existe entre l'hormone lutéinisante (LH), autre hormone hypophysaire et les stéroïdes sexuels produits par les cellules de Leydig. En effet, LH contrôle la production d'androgènes et leurs taux circulants réduisent la production de LH et donc freinent l'activité des cellules de Sertoli. Même si on sait que la FSH et que les androgènes sont indispensables à la production des spermatozoïdes, les gènes cibles qui interviennent dans la spermatogénèse situés dans les cellules de Sertoli restent inconnus. La régulation de la spermatogénèse est un mécanisme complexe peu connu (3).

224. Stéroïdogénèse.

Les cellules de Leydig sont primordiales au bon développement sexuel d'un individu. Elles secrètent une quantité croissante de testostérone, dès la septième semaine pour atteindre un maximum au cours du deuxième trimestre de grossesse. Suite à leurs stimulations par l'hormone Lutéinisante Hypophysaire (LH), la biosynthèse des stéroïdes va commencer. La testostérone va agir, soit directement ou sous forme de dihydrotestosterone (DHT), dérivé plus actif produit par l'action de la 5 α -reductase sur la testostérone. Toutes ces hormones vont se lier à des protéines de transport appelées Binding Protein (BP) pour aller du site de production au site d'action, au niveau des organes cibles. De nombreuses protéines vont en découler et provoquer ainsi la différenciation sexuelle secondaire pendant la période fœtale et la spermatogénèse à la puberté.

La **stéroïdogénèse** des androgènes est un mécanisme de synthèse complexe ayant lieu dans la cellule de Leydig principalement. Le précurseur des androgènes est le cholestérol des lipoprotéines plasmatiques LDL. La synthèse a lieu dans la mitochondrie et consiste en une

cascade de réactions enzymatiques sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonade. La stéroïdogénèse (Fig.14) débute par le clivage du cholestérol (C27) en prégnénolone en (C21) par le cytochrome P450_{scc}. La prégnénolone va migrer dans le réticulum endoplasmique pour être métabolisée en une variété de stéroïdes en C19. Deux voies possibles vont aboutir à la formation de testostérone. La **principale** fait intervenir le cytochrome P450_{c17} encodé par CYP17 sous le contrôle de la LH. Le premier composé intermédiaire est la 17 α -hydroxyprégnénolone puis, après clivage de la chaîne latérale, il y a formation de déhydroépiandrostérone (DHEA). Sous l'action de la 3 β -hydroxydeshydrogénase (3 β -HSD) et d'une isomérase, la DHEA se transforme en testostérone. Par la suite, la testostérone peut donner de la dihydrotestostérone (DHT) grâce à la 5 α -réductase et de l'œstradiol grâce à une aromatisation.

La **voie minoritaire** débute avec la prégnénolone qui devient de la progestérone sous l'action du complexe 3 β -hydroxydeshydrogénase/isomérase. La progestérone va subir successivement l'action de la 17 α -hydroxydeshydrogénase pour donner de l'androstènedione puis de la testostérone (Tostain J *et al*, 2004 et 3).

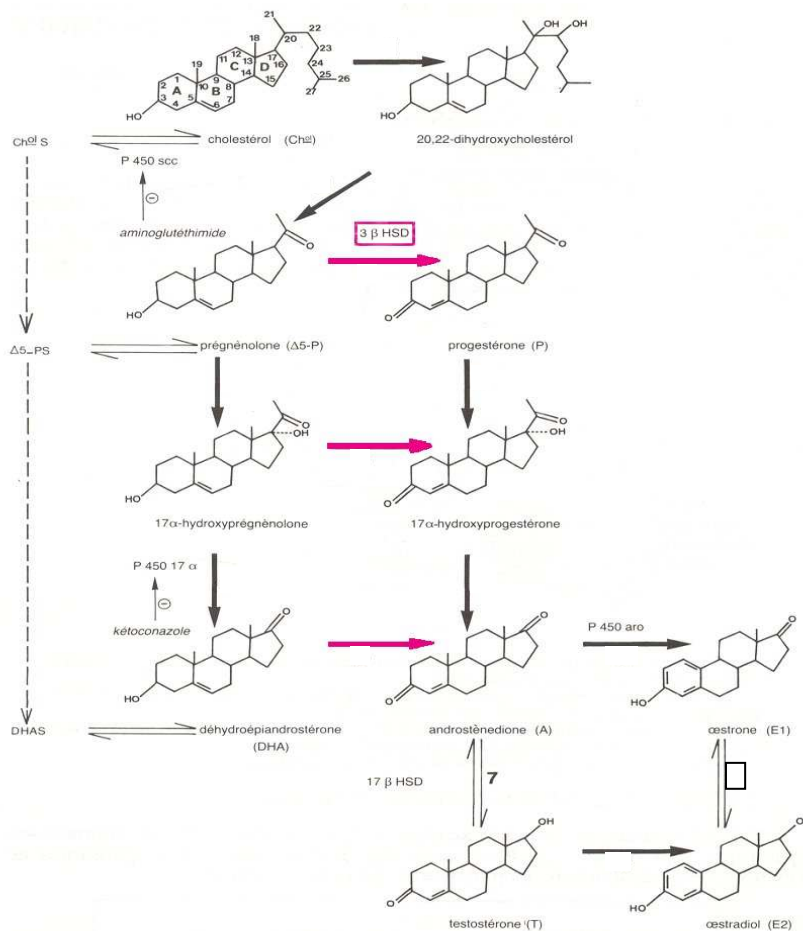


Figure 14: Schéma de la stéroïdogénèse selon C.Thibault et M-C.Levasseur, (4).

225. Régulation de la stéroïdogénèse dans la cellule de Leydig.

Le contrôle de la stéroïdogénèse est sous l'influence de l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonade avec l'action de la LH. Elle intervient dans le transfert du cholestérol du sang aux mitochondries des cellules de Leydig, mais également dans la régulation des systèmes enzymatiques assurant la transformation de la prégnénolone. Pendant la vie fœtale, les cellules de Leydig sont sous l'influence de la l'Hormone Cortico-Gonadique (HCG) produite par le placenta vers la quatorzième semaine. Dans la période néonatale, les gonadotropines amènent les taux de testostérone au niveau de ceux observés lors de la puberté et enfin, durant la puberté, l'augmentation de LH entraîne le début de la spermatogénèse. Avec l'âge, l'atrophie progressive des cellules de Leydig et leur disparition provoquent une diminution de la sécrétion des androgènes expliquant, en partie, le mécanisme de l'andropause (Tostain J *et al*, 2004).

3. Le Syndrome de Dysgénésie Testiculaire (SDT) ;

Comme nous l'avons remarqué dans la première partie de notre étude, nous assistons, au vu des études épidémiologiques, à une augmentation de la stérilité masculine traduite par une diminution qualitative et quantitative du sperme, une augmentation des hypospadias, des cryptorchidies et des cancers des testicules. Différents arguments laissent penser que ces anomalies seraient liées entre elles. En 2001, une étude comparative de l'incidence de trois des quatre altérations est réalisée en Europe et aux États-Unis (fig.13) (Toppari J *et al*, 2001 et Sharpe RM *et al*, 2004).

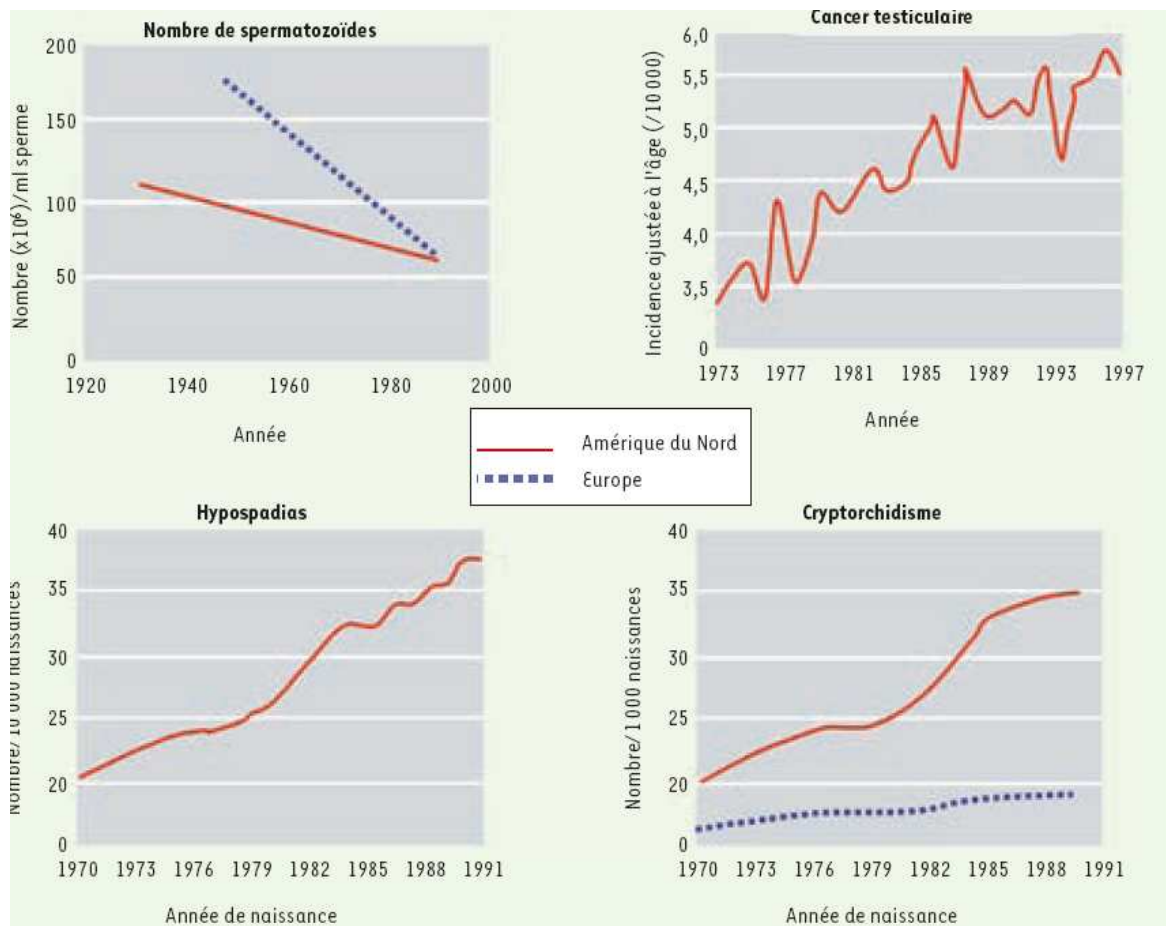


Figure 15: Évolution du nombre de spermatozoïdes et des anomalies de l'appareil de reproduction masculin au cours des dernières décennies (Sharpe RM *et al*, 2004).

Les résultats confirment qu'il y a simultanément une diminution de la concentration spermatique, une augmentation des hypospadias, cryptorchidies et des cancers testiculaires (Toppari *et al*, 1996). Les scientifiques établissent que la cryptorchidie est un facteur de risques des trois autres altérations, que l'hypospadias et l'oligospermie prédisposent au cancer des testicules donc de la diminution de la fertilité. Ainsi, en 2001, Niels et Skakkebaek émettent l'hypothèse que tous ces symptômes seraient les conséquences d'un même syndrome : le Syndrome de Dysgénésie Testiculaire (SDT) (Sharpe RM *et al*, 2004).

Nous allons dans un premier temps, aborder successivement tous ces symptômes puis nous nous intéresserons au SDT.

31. Anomalies génitales.

311. Diminution de la production spermatique.

L'établissement d'une diminution de la production spermatique a surtout été remarqué d'après les données épidémiologiques, comme abordé dans la première partie. Or nous avons vu que c'est pendant la vie fœtale que se met en place le stock de gonocytes qui deviendront des spermatogonies souches à l'âge adulte. La spermatogénèse ne va commencer qu'à la puberté et son contrôle résulte de mécanismes endocriniens complexes largement méconnus. En outre, la réduction expérimentale de gonocytes ainsi que du nombre de cellules de Sertoli pendant la vie fœtale, provoquent une diminution de la production spermatique. Ainsi, la qualité de la production spermatique à l'âge adulte dépend de la gamétogénèse fœtale et surtout de la capacité des gonocytes à se transformer en spermatogonies souches (Sharpe RM *et al*, 2004).

312. Cryptorchidie.

Ce terme puise son étymologie du grec « crypto » et « orchidie » qui signifie respectivement « caché » et « testicule ». Elle est définie comme « *une malformation congénitale dans laquelle les testicules restent dans l'abdomen* » (selon l'Encyclopédie Universalis). Cependant, il ne faut pas la confondre avec l'ectopie testiculaire où le testicule se trouve en situation anormale par migration aberrante contrairement à la cryptorchidie dite « vraie » qui résulte d'un arrêt de migration sur le trajet normal des testicules au niveau abdominal, inguinal ou à l'orifice supérieur du scrotum. La plupart des testicules cryptorchides sont histologiquement normaux à la naissance, mais subissent des altérations de structures s'ils restent en dehors du scrotum après la deuxième année de vie. On sait que la cryptorchidie et l'hypospadias sont le résultat d'anomalies de la production ou de l'action de l'INSL3 ou des androgènes qui régulent la descente transabdominale et transinguinale des testicules. Environ 50% des patients atteints de cryptorchidie unilatérale ainsi que 70% des patients atteints de cryptorchidie bilatérale ont une production de sperme diminuée. Dans 10% des cas, ils développeront un cancer testiculaire à l'âge adulte (Skakkebaek NE *et al*, 2001).

313. Hypospadias.

Il est défini comme « *une malformation des voies urinaires dans laquelle l'urètre s'ouvre sur*

la face inférieure de la verge ou au niveau du scrotum, voir du périnée » (selon le Dictionnaire Grand Larousse illustré). Il résulte d'une anomalie de fermeture de la gouttière urétrale, à la onzième semaine donc d'une absence de canalisation du gland. Il est souvent associé à des malformations de la verge pouvant gêner la miction et l'activité sexuelle.

La classification de Duckett (1998), basée sur la position du méat anatomique (Fig.10) après correction de la courbure de la verge, a été proposée pour évaluer le niveau d'atteinte de chaque patient. (Skakkebaek NE *et al*, 2001).

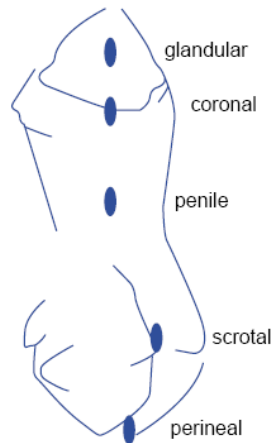


Figure 16: Les différents types d'hypospadias selon la classification de Duckett, basée sur la position du méat urinaire (Skakkebaek NE *et al*, 2001).

On distingue du plus grave au plus bénin l'hypospadias périnéale, scrotale ou balanique (Fig. 16). Le seul traitement est la chirurgie.

314. Cancer des testicules.

Le cancer des testicules comme la diminution de la qualité séminale, ne se manifeste qu'à la puberté contrairement à l'hypospadias et à la cryptorchidie. On suppose que les cellules tumorales appelées « cellules Carcinome In Situ » (CIS) proviennent de gonocytes ou de cellules souches qui ne se seraient pas différenciées correctement en spermatogonies pendant la vie fœtale. En effet, les CIS ont la même morphologie et les mêmes marqueurs immunohistochimiques de surface que les cellules souches (phosphatases alcalines, etc...). Elles resteraient à l'état quiescent jusqu'à la puberté puis se développeraient en engendrant un cancer testiculaire (Skakkebaek NE *et al*, 2001).

32. Le Syndrome de Dysgénésie Testiculaire (SDT).

321. Mécanisme du SDT.

L'hypothèse d'une altération du développement testiculaire par perturbation des deux fonctions principales du testicule, que sont la gamétogénèse et la stéroïdogénèse, est l'origine la plus plausible expliquant le SDT (Fig.17).

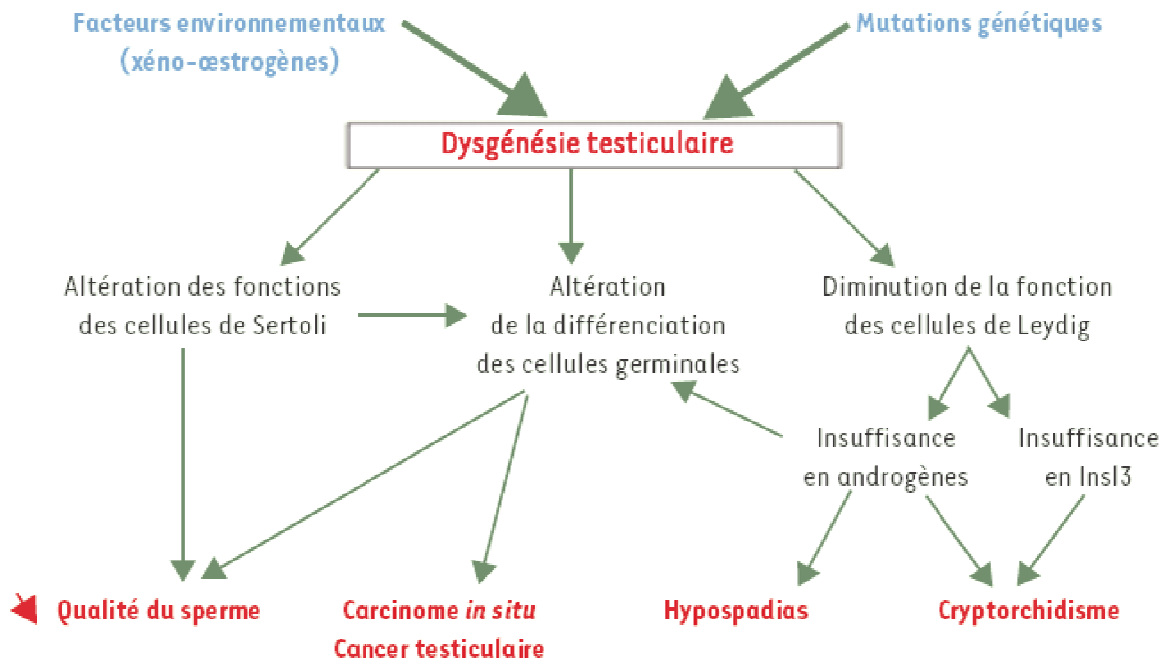


Figure 17: Représentation schématique du SDT (Skakkebaek NE *et al*, 2001).

En effet, Niels et Skakkebaek supposent qu'une altération du fonctionnement des cellules de Leydig, par des facteurs environnementaux (perturbateurs endocriniens) et des facteurs génétiques (mutations), provoquerait un hypospadias et une cryptorchidie. La descente transabdominale et transinguinale des testicules est régulée par la stéroïdogénèse et INSL 3. Or une diminution de l'activité des cellules de Leydig et donc de la sécrétion hormonale pendant le processus de mise en place provoquerait ces malformations. Le cancer des testicules résulterait d'une altération de la différenciation des cellules germinales pendant la vie fœtale. L'insuffisance androgénique provoquerait également des altérations de la différenciation cellulaire donc augmenterait le risque de cancer. La diminution de la qualité spermatique serait expliquée par des dysfonctionnements très variés des mécanismes de contrôle de la spermatogénèse, qui restent largement méconnus et qui impliquent des

régulations endocrines très complexes. L'altération de la différenciation cellulaire contribuerait aussi à la diminution de la qualité spermatique. Or, le stock de gonocytes, futurs spermatogonies souches, se met en place avant la naissance. Chez les rats de laboratoire, la réduction expérimentale du nombre de gonocytes pendant la vie fœtale provoque une diminution de la production spermatique adulte, et la réduction du nombre de cellules de Sertoli pendant la vie périnatale produit la même conséquence. Ceci confirme donc qu'une perturbation des systèmes de régulation lors de la formation du testicule fœtale aurait de lourdes conséquences pour le futur adulte (Skakkebaek NE *et al*, 2001).

322. Variation de l'expression du SDT.

L'expression de ce syndrome peut être de sévérité variable (fig.18). La forme la plus sévère (individu ayant trois ou quatre symptômes) s'apparente à la symptomatique d'un individu atteint d'une maladie génétique au caryotype 45X/46, XY qui provoque une absence totale d'androgènes lors du développement embryonnaire. Il existe une forme très sévère pouvant aller jusqu'au changement de sexe dans moins de 5% des cas. Dans la forme modérée, les individus ne développeront que deux ou trois symptômes (un cancer des testicules et/ou absence de descente testiculaire et/ou une altération de la qualité spermatique). C'est la forme la plus fréquente puisqu'elle représente 20 % des SDT. Enfin, dans la forme peu sévère, seul un voire deux symptômes (altération de la qualité spermatique et/ou cancer des testicules) sont présents (Skakkebaek NE *et al*, 2001).

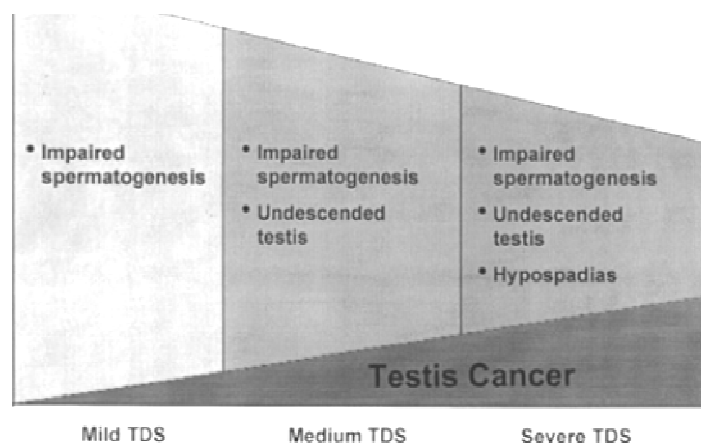


Figure 18: Différentes formes de sévérité du SDT. (Skakkebaek NE *et al*, 2001).

Légende : Mild TDS : Forme peu sévère du Syndrome de Dysgénésie Testiculaire ; Medium TDS : Forme modérée du Syndrome de Dysgénésie Testiculaire ; Sévère TDS : Forme sévère

du Syndrome de Dysgénésie Testiculaire ; Impaired spermatogenesis : altération de la qualité spermatique ; Undescended testis : absence de descente testiculaire ; Hypospadias : hypospadias, Testis Cancer : cancer testiculaire.

323. Variations géo-temporelles.

Au vu des études épidémiologiques, l'incidence de la cryptorchidie et de l'hypospadias aux États-Unis et en Europe au cours de ces vingt dernières années, semble indiquer qu'à l'ouest ces altérations sont plus fréquentes qu'à l'est. Les manifestations du SDT à l'âge adulte (diminution de la qualité spermatique et cancer des testicules) semblent également plus fréquentes. Au Danemark, 18% des jeunes garçons auraient une concentration spermatique de moins de $20.10^6/mL$ et, parallèlement, il y aurait une augmentation des cancers testiculaires sans précédent. Or en Finlande, pays voisin, l'incidence du cancer testiculaire serait la plus basse d'Europe; la concentration spermatique serait l'une des plus hautes pour atteindre $54.10^6/mL$ contre $41.10^6/mL$ au Danemark. Une diminution de la prévalence de la cryptorchidie et de l'hypospadias irait également de pair. Enfin, en Finlande, il y aurait une baisse de l'incidence des cancers testiculaires alors qu'elle serait en hausse au Danemark suivant un gradient Est/Ouest (fig. 19-20) (Richiardi L *et al*, 2004 et Delbès G *et al*, 2005).

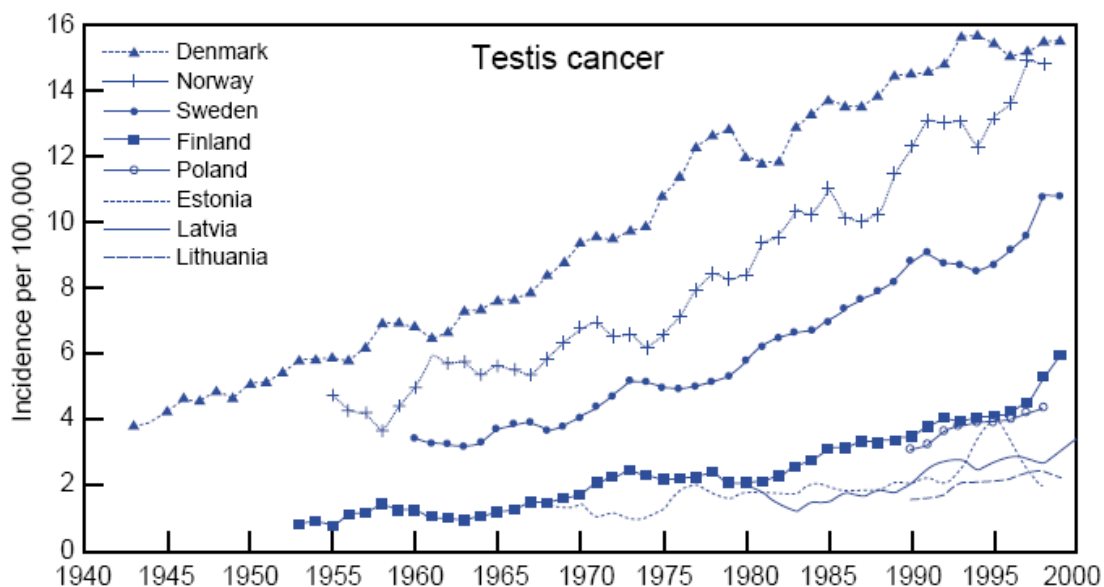


Figure 19: Incidence du cancer des testicules en Europe suivant un gradient est/ouest (Delbès G *et al*, 2005).

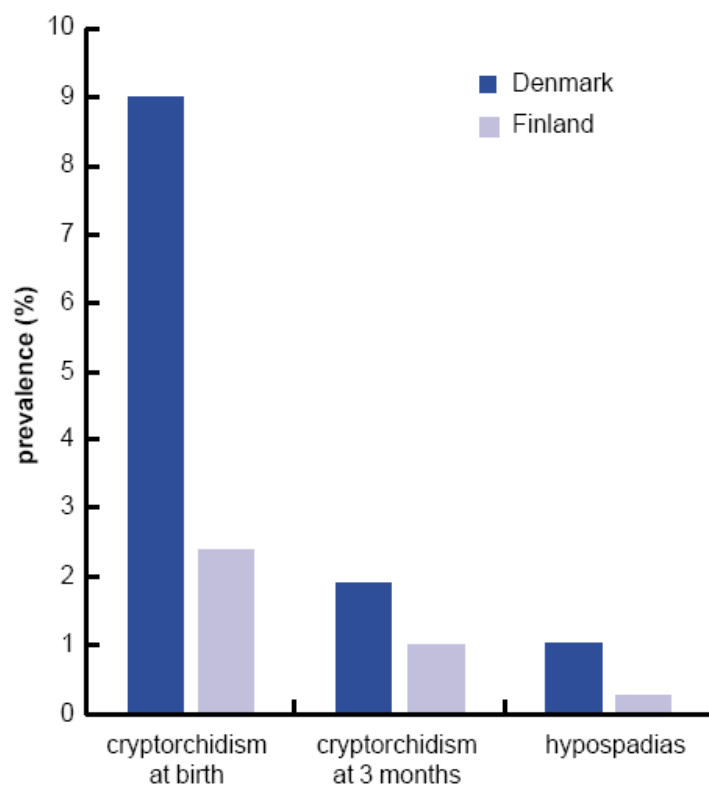


Figure 20: Schéma montrant les différentes prévalences pour la cryptorchidie et l'hypospadias entre le Danemark et la Finlande durant ces vingt dernières années (Delbès G *et al*, 2005).

Une étude sur la migration de couples Finlandais en Suède au cours du vingtième siècle a été réalisée. On constate que les enfants de première génération des immigrants finlandais en Suède avaient le même risque de survenu d'un cancer testiculaire que dans leur pays d'origine. A partir de la deuxième génération, le risque devient le même que pour tous suédois.

Parallèlement, une autre étude épidémiologique visant à étudier l'impact de la génétique pour expliquer les variations géographiques a été réalisée. Elle consiste à définir la différence d'incidence du cancer des testicules dans la population noire et blanche vivant dans une même région des États Unis. Il semblerait que ce cancer soit plus rare dans la population noire (Hemminki K *et al*, 2002). Il ressort donc que les facteurs génétiques semblent jouer un rôle sur la sensibilité individuelle de chaque individu aux perturbateurs endocriniens.

324. Causes du SDT.

Les études épidémiologiques concernant la diminution de la fertilité masculine au cours de

ces dernières décennies évoquent, comme principales causes à ce phénomène, la génétique et l'influence environnementale. C'est sur ces observations épidémiologiques que se sont basés Niels et Skakkebaek pour définir ces deux facteurs comme responsables du SDT. Or aucune cause génétique ne peut expliquer les similitudes des altérations existant entre la fertilité de la faune sauvage et celle de l'homme. Le paragraphe précédent relatant des variations géo-temporelles du SDT renforce aussi cette hypothèse. On peut alors se demander quelle place occupent génétique et perturbateurs endocriniens dans l'origine de ce syndrome.

L'argument clinique essentiel, allant dans le sens des perturbateurs endocriniens, concerne les anomalies observées chez les fils de mères traitées par le DES dans les années 60. On sait maintenant que les phtalates, de structure moléculaire proche des œstrogènes, ont une influence négative sur le développement de l'appareil reproducteur masculin. Une relation a été établie entre l'exposition durant la vie fœtale (par mesure de la concentration de phtalates dans les urines et le lait maternel) et la diminution de la masculinisation du jeune enfant (mesuré par la diminution de la distance ano-génitale, marqueur de la féminisation chez les animaux de laboratoire).

L'argument expérimental incriminant les perturbateurs endocriniens est basé sur l'étude du rôle des récepteurs œstrogéniques lors du développement fœtal. En effet, on sait que les récepteurs des œstrogènes ER α et ER β sont présents dans les premiers stades de différenciation cellulaire dans le testicule fœtal. Chez le rat, ER α est localisé sur la gonade indifférenciée puis sur les cellules de Leydig des rongeurs mais pas dans le testicule humain. ER β est détecté sur les gonocytes mais pas sur les cellules de Leydig ou de Sertoli. Or, si on expose des rats mâles *in utero* ou pendant la période néonatale à des œstrogènes exogènes comme le bisphénol A (CAS : 80-05-7) ou le DES, ils développent des hypospadias, des cryptorchidies et une diminution de la qualité séminale. Si on les expose directement *in utero* à ces substances, ils développent un cancer des testicules (Delbès G *et al*, 2005).

On sait donc aujourd'hui que les perturbateurs endocriniens pourraient jouer un rôle dans le développement du SDT. Cependant les chercheurs penchent plutôt pour une origine mixte perturbateurs endocriniens et facteurs génétiques avec une susceptibilité individuelle propre à chacun.

3241. *Influence des œstrogènes endogènes.*

Nous connaissons très peu le rôle joué par les œstrogènes endogènes dans le développement testiculaire alors que beaucoup d'études rapportent celui des xéno-œstrogènes. Les résultats d'une étude sur des souris mâles invalidées pour les récepteurs aux œstrogènes ER α et ER β ainsi que pour l'aromatase ont été comparés à ceux d'une analyse de patients ayant un déficit en aromatase, et à ceux d'une analyse de patients ayant une mutation du récepteur ER α . Les chercheurs ont observé que l'absence d'œstrogène conduit aussi à des perturbations de la capacité à reproduire. Les souris mâles sans récepteurs œstrogéniques et sans aromatase sont stériles résultant d'une insuffisance de réabsorption de fluide dans l'épididyme et celles sans récepteurs androgéniques présentent des anomalies de la spermatogénèse. Cependant, cette étude ne nous permet pas d'avoir des informations sur le rôle des œstrogènes dans la vie fœtale (Jégou B *et al*, 2009).

Une autre étude a montré que l'inactivation de ER β chez des fœtus de souris provoquait une augmentation de moitié du nombre de gonocytes jusqu'à six jours post-natal par augmentation de l'activité mitotique et une diminution de l'activité apoptotique, sans modification du nombre de cellules de Sertoli. Cependant, l'inactivation des récepteurs α provoque uniquement une augmentation de la testostérone par sur-stimulation des cellules de Leydig par la LH. On observe une augmentation de l'activité des cellules de Leydig avec augmentation de l'expression des ARNm codant pour la testostérone. Aucune modification de la stéroïdogénèse testiculaire n'a été remarquée (Skakkebaek NE *et al*, 2001 et Toppari J *et al*, 1996).

Ces résultats montrent que les œstrogènes endogènes ont un rôle limitatif sur les fonctions et le développement du testicule pendant la vie fœtale et néonatale contrairement à l'âge adulte. Précisons aussi que les récepteurs β semblent plutôt impliqués dans la régulation et le développement des cellules germinales alors que les récepteurs α semblent réguler les cellules de Leydig. Ces observations nous amènent à émettre deux hypothèses sur l'influence des œstrogènes environnementaux sur le fœtus, l'hypothèse œstrogène et l'hypothèse anti-androgène (Skakkebaek NE *et al*, 2001 et Toppari J *et al*, 1996).

3242. *L'hypothèse œstrogène.*

En 1979, Henderson se base sur l'observation des effets du DES sur les fœtus masculins pour

développer cette hypothèse. A des doses de l'ordre de 80 à 200 µg/kg/j prise par voie orale au premier trimestre de grossesse, les fœtus masculins ont développé des symptômes du SDT et plus particulièrement une diminution de la qualité spermatique ainsi qu'une augmentation du risque de développer un cancer des testicules. Cependant, la communauté scientifique est divisée sur ce point car les faibles altérations induites à des doses pharmacologiques laissent penser qu'à des doses environnementales, aucune conséquence ne devrait avoir lieu. De nouvelles études réalisées chez les animaux de laboratoire semblent plutôt orienter le débat vers une hypothèse « anti-androgène » ou plutôt vers un mécanisme d'altération de la balance œstrogènes/anti-androgènes (Delbès G *et al*, 2005 et Slama R *et al*, 2008).

3243. L'hypothèse anti-androgène.

L'origine de cette hypothèse est l'observation du syndrome d'insensibilité complète aux androgènes caractérisé par la formule caryotypique 45X/46 XY. Ces individus présentent des signes de masculinisation incomplète avec des organes génitaux masculins d'apparence féminine. Cette maladie génétique rare est provoquée par l'absence de récepteurs aux androgènes ou par la non réponse des tissus cibles au complexe androgène-récepteur, ce qui empêche la différenciation complète des organes génitaux mâles. La spermatogénèse y est donc absente et le risque de cancérisation des testicules est très élevé (Delbès G *et al*, 2005 et Maudit C *et al*, 2006).

3244. Effets transgénérationnels sur la santé de l'enfant de sexe masculin.

L'effet transgénérationnel du SDT commence tout juste à être étudié. Le suivi de familles des femmes ayant pris du DES pendant leur grossesse a récemment permis de mettre en évidence un effet possible sur la survenue d'hypospadias chez les enfants de femmes exposés *in utero*, c'est-à-dire les petits-enfants de femmes ayant pris le médicament. Il s'agit des premières études concernant l'effet d'une substance sur trois générations (Slama R *et al*, 2008).

Partie 3 : Molécules mises en cause.

Les molécules susceptibles de perturber le système endocrinien sont omniprésentes. On les trouve dans l'industrie, en agriculture, en cosmétique ou tout simplement dans les plantes, à l'état naturel. Une liste de plus de mille molécules considérées comme des perturbateurs endocriniens avérés ou potentiels a même été établie (6). Nous allons, dans un souci de synthèse, n'en évoquer que quelques unes souvent citées dans l'actualité.

1. Perturbateurs endocriniens industriels et agricoles.

11. Les pesticides.

111. Généralités.

La première fois que les pesticides ont montré un impact sur la fonction de reproduction, c'est lors de l'utilisation de DiBromoChloroPropane (DBCP, CAS : 96-12-8) comme nématocide dans les bananeraies dans les années 60 à 80, en Amérique centrale, Asie et Caraïbes. Alors que les scientifiques savaient que ce produit provoquait une diminution de la production de spermatozoïdes, il reçut malgré tout une autorisation de mise sur le marché en 1964 (Desmot L *et al*, 2005). En 1977, les premiers cas d'infertilité sont découverts chez les ouvriers travaillant à sa production. En conséquence, le DBCP a été interdit aux Etats-Unis, cependant, son utilisation dans les pays producteurs de bananes a continué. Ce n'est que quelques années plus tard que l'on mit en évidence une diminution nette de la fertilité des employés agricoles imputée au DBCP. Il a été remplacé par la suite par la chlordécone (CAS : 143-50-0) (Desmot L *et al*, 2005).

En 1996, l'United States Environmental Protection Agency (l'US EPA) établit une liste préliminaire de pesticides associés à des effets de perturbation du système endocrinien chez l'animal et chez l'homme. Quarante composés ont été classés selon trois catégories: perturbateurs endocriniens connus, probables ou suspectés. En 2000, la liste des composés s'allongent à 146 substances considérées comme très persistantes et toxiques (7) (Annexe 1). En 2001, les molécules les plus préoccupantes appelées « Polluants Organiques Persistants » ou POP sont interdites par la convention de Stockholm. Elles sont définies par quatre propriétés. Les POP présentent un ou plusieurs **impacts toxiques prouvés** sur la santé

humaine et l'environnement. Ils sont fortement **rémanents** en résistant aux dégradations biologiques naturelles. Ils s'accumulent dans les tissus vivants (cerveau, foie, tissu adipeux) par un mécanisme de **bioaccumulation**. Leurs quantités s'accroissent tout au long de la chaîne alimentaire et ils vont être transmis à la descendance par le biais du lait ou des œufs. Enfin, de par leurs propriétés de persistance et de bioaccumulation, ces molécules ont tendance à se **déplacer sur de très longues distances** et à se déposer loin de leurs lieux d'émission, typiquement des milieux chauds (à forte activité humaine) vers les milieux froids (en particulier l'Arctique et les Alpes) (8).

A la conférence de Genève en mai 2009, la liste passe de douze à vingt et une substances très polluantes et dangereuses pour l'homme (tableau 7).

Nom de la molécule:	Utilisation:
<u>Conférence de Stockholm 2001</u>	
Aldrine (CAS : 309-00-2).	Insecticide.
Chlordane (CAS : 12789-03-6).	Insecticide.
Diéldrine (CAS : 60-57-1).	Insecticide.
Dioxines (CAS : 9014-42-0).	Déchets industriels.
Endrine (CAS : 72-20-8).	Pesticide.
Furanes (CAS : 110-00-9)	Déchets industriels.
Heptachlore (CAS : 76-44-8)	Pesticide.
Hexachlorobenzène (HCB) (CAS : 9002-61-3).	Fongicide.
Mirex (CAS : 2385-85-5).	Insecticide, retardateur de feu, additif pour plastique.
Biphenyles Polychlorés (CAS : 1336-36-3).	Produits industriels.
Toxaphène (CAS : 8001-35-2).	Insecticide.
DDT (CAS : 3416-05-5).	Insecticide.
<u>Conférence de Genève 2009</u>	
Alpha et Béta-hexachlorocyclohexane (CAS: 319-84-6 et CAS : 89609-19-8).	Insecticide.
Hexa et Heptabromodiphényléther (CAS : 207122-15-4 et 32534-81-9).	Insecticide.
Tétra et Pentabromodiphényléther (CAS : 5436-43-1 et 32534-81-9).	Insecticide.
Chlordécone (CAS : 143-50-0).	Insecticide.
Hexabromodiphényléther (CAS : 207122-15-4).	Insecticide.
Lindane (CAS : 58-89-9).	Insecticide.
Pentachlorobenzène (CAS : 608-93-5).	Produit Industriel.
Acide perfluorooctane sulfonique (CAS : 1763-23-1).	Produit Industriel.
Sels et fluorure de perfluorooctane sulfonique (CAS : 307-35-7).	Produit Industriel.

Tableau 7: Les Perturbateurs endocriniens Organiques Persistants interdits par la convention de Stockholm de 2001 et la convention de Genève de 2009 (5 et 7).

Un résumé de leur mode d'action sera fait dans l'annexe 3.

112. Cas particulier de la Chlordécone.

• Généralités et historique :

La Chlordécone est un insecticide de la famille des organochlorés, plus connue sous le nom de CURLONE[®], KEPONE[®] ou GC-1189[®] utilisée entre 1973 et 1993 dans les Antilles françaises. Elle existe à des dosages très variés : de 0,125 % pour son action sur les fourmis, à 5 % pour la lutte contre le charançon du bananier, à 50 % pour le contrôle du criquet de Floride et à 90 % pour la lutte contre les doryphores (Bonvallet N *et al*, 2009).

Structure chimique :

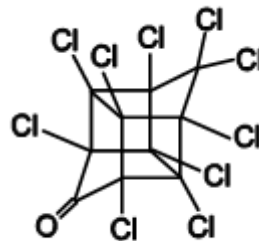


Figure 21: Structure chimique de la chlordécone (Bonvallet N *et al*, 2009).

• Physiopathologie :

De par sa forte rémanence (elle fait partie des POP), plus de dix ans après son interdiction, on la retrouve encore dans les sols, l'eau des rivières notamment certaines sources d'eaux potables, les sédiments mais surtout dans des espèces de la chaîne alimentaire. Les autorités ont fait état d'une « pollution généralisée » à la chlordécone en Martinique et Guadeloupe avec des teneurs dans l'eau de consommation de 0,33 à 0,55 µg/L de chlordécone dans certaines sources martiniquaises. La faune aquatique représente également une source d'exposition importante pour la population antillaise avec des valeurs de contamination élevée chez les poissons de rivières (tilapia), les crustacés et les poissons d'élevage. La Direction des Services Vétérinaires (DSV) en 2002-2003 constate également la « présence de résidus organochlorés dans les viandes de bœuf, porc et mouton ». Une étude sur le niveau de contamination des fruits et légumes rapporte que les légumes racines comme le dachine et la

patate douce concentrent la chlordécone dans leurs tubercules, alors que les légumes aériens semblent épargnés de toutes contaminations (GREPHY, 2004).

Plusieurs études (Hibiscus, Karuprostata, Timoun...) font état d'une contamination de toute la population antillaise, du fœtus en devenir à l'homme adulte, variable selon l'habitude alimentaire, le mode d'approvisionnement et les taux de contamination des aliments. Les populations les plus exposées sont les jeunes enfants âgés de 3 à 5 ans, puis les enfants de moins de 18 mois et enfin les femmes enceintes (Bonvallot *et al*, 2009).

• Manifestations cliniques :

Chez l'homme, les effets rapportés sont surtout lors de contaminations professionnelles chroniques à fortes doses, aucun effet aux doses environnementales n'a été constaté. Des effets neurologiques (tremblements, céphalées, troubles visuels...) ont été remarqués chez les travailleurs de l'usine Hopewell (États-Unis), fabriquant la chlordécone, à des taux sanguins supérieurs à 2 µg/L. Des effets hépatotoxiques sans relation dose dépendante et une diminution de la spermatogénèse (oligospermie et une diminution de la mobilité des spermatozoïdes) lors d'une forte exposition sont aussi constatés. Une récente étude de l'INSERM U625 sur des hommes adultes résidant en Guadeloupe ne montre pas d'association entre une exposition environnementale à la chlordécone et une diminution des paramètres spermatiques ou hormonaux responsables de la stérilité. Les modifications ont seulement été détectées chez les travailleurs victimes d'une forte exposition chronique avec des taux sanguins de l'ordre de 1 µg/mL alors que l'exposition environnementale moyenne déterminée par l'INSERM dans les DOM-TOM est de l'ordre de 0,1 µg/mL (INVS, 2011).

Chez les animaux, la chlordécone provoque des anomalies du développement lors d'une exposition intra-utérine, des anomalies neurologiques et des pathologies tumorales hormonodépendantes (sein, prostate...). Cependant, aucune corrélation d'études faites sur les animaux et sur des hommes n'a été observée. Donc aucune preuve sur la relation de cause à effet chlordécone cancers chez l'homme n'a pu être établie mais, le Centre International de Recherche contre le Cancer (CIRC) a tout de même choisi de la classer comme « cancérogène possible » (INVS, 2011).

• Conduite à tenir : prévention.

Sur la base du « principe de précaution », des mesures ont été prises pour limiter l'exposition des populations comme la surveillance constante des taux de chlordécone dans les aliments et les eaux de consommation, l'interdiction de pêcher dans les zones contaminées et la récupération des stocks restant en 2002. Cependant, la pollution est telle qu'en 2005, 25,5 % des analyses faites sur les légumes racines montraient encore une pollution à la chlordécone. Aujourd'hui, les choses semblent seulement s'améliorer (INVS, 2011).

12 Perturbateurs endocriniens de notre quotidien :

121. Les « parabens »:

•Généralités :

Les « parabens » ou PARAhydroxyBENzoates sont utilisés depuis 1920 comme conservateurs, pour leurs propriétés antifongiques et antibactériennes, dans les cosmétiques, les médicaments et dans l'alimentation industrialisée (pâtisseries, boissons sucrées, confitures, conserves, sirops) sous forme de conservateurs (E216, E218....). Ils sont aussi présents à l'état naturel dans certains aliments tels que les mûres, les fraises, le cassis, les pêches, la vanille (Rousselle C, 2005).

•Structure chimique :

Ce sont des esters de l'acide 4-hydroxybenzoïque (CAS : 99-96-7), présentant un cycle benzénique hydroxylé substitué en para par un groupement ester avec des chaînes alkyles de taille variable. Les plus courants sont le parahydroxybenzoate de méthyle (E218) (CAS : 99-76-3), parahydroxybenzoate d'éthyle (E214) (CAS : 120-47-8), parahydroxybenzoate de propyle (E126) (CAS : 94-13-3), parahydroxybenzoate de butyle (CAS : 94-26-8) et parahydroxybenzoate d'isobutyle (CAS : 4247-02-3) (Pelliet AL *et al*, 2011).

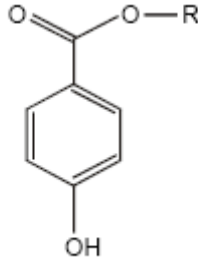


Figure 22: Structure chimique de base des « parabens ». La chaîne R est la chaîne alkyle (méthyle, éthyle, butyle...), (Pelliet AL *et al*, 2011).

En cosmétique, les « parabens » les plus utilisés sont le parahydroxybenzoate de méthyle, éthyle, propyle, butyle ou d'isobutyle. Leur concentration est limitée à 0,4% m/v pour chacun d'entre eux avec un maximum de 0,8% du total des ingrédients selon la directive 76/768/CEE. Dans les médicaments, c'est le parahydroxybenzoate de propyle qui est principalement utilisé. Les doses journalières autorisées sont de 10000 µg/kg/jour pour le mélange parahydroxybenzoate de méthyle et éthyle (Pelliet AL *et al*, 2011).

•Physiopathologie :

L'exposition aux parahydroxybenzoates de méthyle, éthyle, propyle et butyle a été évaluée chez une population âgée de six ans et plus aux États-Unis entre 2005 et 2006. Les parahydroxybenzoates de méthyle et propyle ont été détectés dans plus de 90 % de la population, pour les parahydroxybenzoates d'éthyle, butyle dans un peu moins de 50 %. Il semblerait que ce soient les adolescentes et les femmes adultes qui auraient les concentrations les plus fortes. On estime à 1300 µg/kg/jour le taux moyen de « parabens » absorbés par la population américaine. Il a été démontré qu'après une application topique chez l'homme, le parahydroxybenzoate de butyle est détecté dans le sérum 1 h après et dans l'urine 8 à 12 h après (Pelliet AL *et al*, 2011).

• Symptômes cliniques :

Dans le rapport annuel de l'AFSSAPS sur les perturbateurs endocriniens de 2004, il est rapporté que « *des études in vitro sur des modèles cellulaires ont permis de mettre en évidence les propriétés œstrogéniques des parabens qui pourraient expliquer l'incidence des*

tumeurs cancéreuses du sein ». En 2004, les cinq principaux « parabens » ont été mis en évidence dans la graisse des carcinomes mammaires. L'association de déodorants et d'anti-transpirants avec le rasage des aisselles a été incriminée. Cependant, aucune étude ne le prouve avec certitude. Selon ce même document, l'activité endocrinienne des « parabens » serait d'autant plus grande que la chaîne alkyle est longue (méthyle < éthyle < propyle < butyle), (Rousselle C, 2005).

Une étude chez l'homme montre que sa présence est associée à une altération de l'ADN des spermatozoïdes. Chez les animaux, une diminution dose dépendante de la concentration des spermatides, sans modification du nombre de spermatogonies est observée lors de l'administration du parahydroxybenzoate de butyle ainsi qu'une diminution de la concentration de la testostérone sérique. Devant le trop peu de données disponibles, il n'y a pas d'impact réel confirmé des « parabens » sur la santé reproductive masculine. (Pellet AL *et al*, 2011).

•Conduite à tenir et prévention :

Il est à noter que l'ensemble des données de la littérature, des conclusions de comité d'experts européens et des études fournies par les industriels sur les « parabens » a été examinées et n'a pas démontré à ce jour un risque pour la santé humaine dans les conditions actuelles d'utilisation. L'utilisation des « parabens » est donc poursuivie aux concentrations autorisées en attendant de nouvelles preuves de toxicité (AFSSAPS, 2008).

•« Parabens » et médicaments.

Le 23 mai 2011, le journal « *Le monde* » titre à la une « *Une liste de 400 médicaments contenant des parabènes dans le collimateur* ». Cette publication fait suite au communiqué de l'AFSSAPS intitulé « *Parabènes et médicaments* » visant à répondre aux nombreuses interrogations sur la question. La première fois que la notion de toxicité des « parabens » dans les médicaments a été évoquée est lors de leur découverte en 2004 dans des biopsies de tumeurs du sein par une chercheuse de l'université de Reading, Philippa Dabre. Par la suite, une étude chez l'animal met en évidence des « *effets sur la fertilité masculines possibles* ». L'AFSSAPS a donc identifié 400 médicaments et surveillent plus particulièrement 306

substances contenant du parahydroxybenzoate de propyle. La liste est disponible sur le site internet www.portailmedicaments.resip.fr. On y retrouve, entre autres, la Biafine[®], le Priméran[®], le Gaviscon[®], le Bronchokod[®], le Cicatryl[®], certains dentifrices comme l'Elgydium[®] et certains Ibuprofène[®] génériques. Une étude est en cours sur le sujet. Les premiers résultats verront le jour en novembre 2011. L'agence européenne du médicament attend ces résultats pour statuer sur la question (*Le Monde*, 2011 et AFSSAPS, 2011).

122. Les phtalates.

• Généralités :

Ils sont utilisés comme assouplissants du plastique (jouets, films et barquettes alimentaires, tissus synthétiques) le plus souvent dans le PolyChlorure de Vinyle (PVC, CAS : 9002-86-2), les fluidifiants (cosmétiques), les dispersants (spray, parfum). Ils peuvent également être présents dans l'impression sérigraphique d'un vêtement et dans les dispositifs médicaux, notamment en néonatalogie. Leur particularité est de ne pas se lier de façon covalente aux polymères dont ils confèrent leurs souplesses, donc ils peuvent facilement être relargués dans l'environnement, en particulier lorsqu'ils sont soumis à la chaleur. L'exposition humaine aux phtalates est donc importante en raison de leurs grandes utilisations (Pelliet AL *et al*, 2011).

• Structure chimique :

Les phtalates sont issus de l'estérification de l'acide phtalique par un ou deux alcools (Fig.23). Les plus couramment utilisés sont le DEHP (CAS : 117-81-7), BBP (CAS : 85-68-7), DBP (CAS : 201-557-4), DEP (CAS : 84-66-2) et le DINP (CAS : 58033-90-2).

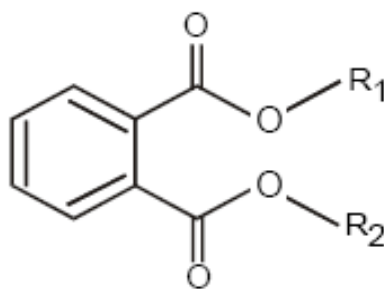


Figure 23: Structure de base des phtalates, R1 et R2 proviennent d'alcools liés par estérification (Pelliet AL *et al*, 2011).

R1, R2 = C₂H₅ : Diéthyl-phtalate (DEP, CAS : 84-66-2);

R1, R2 = C₈H₁₇ : Di (2-éthyl-hexyl)-phtalate (DEHP, CAS : 117-81-7)

R1, R2 = C₄H₉ : Dibutyl-phtalate (DBP, CAS : 201-557-4)

R1, R2 = C₉H₂₀ : Diisononyl-phtalate (DINP, CAS : 58033-90-2)

R1, R2 = C₄H₉, C₇H₇ : Butylbenzyl-phtalate (BBP, CAS : 85-68-7)

Le DEHP possède un potentiel de toxicité plus élevé que les autres phtalates.

•Physiopathologie :

Les principales voies d'exposition sont la voie orale par l'intermédiaire de l'eau, de la nourriture et la voie pulmonaire avec l'inhalation de particules. L'absorption cutanée des phtalates est quasi-inexistante même si elle peut tout de même représenter un site d'entrée possible dans l'organisme. Chez l'adulte, l'ingestion d'aliments contenus dans des barquettes en plastique est la principale voie d'entrée des DEHP, DBP et DIBP alors que chez les enfants, c'est le contact mains bouche et en particulier, lors de la mise en bouche de jouets (OFSP 2006).

Selon le composé, la demi-vie d'élimination d'un phtalate est comprise entre 8 à 48 h. Aucune bioaccumulation n'a été mise en évidence mais l'exposition semble continue devant les multiples sources de contamination. Pour exemple, les phtalates contenus dans les cosmétiques sont facilement éliminés en 24 h, cependant, s'ils sont appliqués tous les jours, le taux sanguin va rester constant et l'exposition sera continue. Les DBP, DEHP, BBP ne sont donc plus autorisés dans les cosmétiques (Pelliet AL *et al*, 2011).

L'effet œstrogénique des phtalates est attribué à leurs similarités de structure avec les œstrogènes naturels comme le montre l'illustration suivante (Fig. 24).

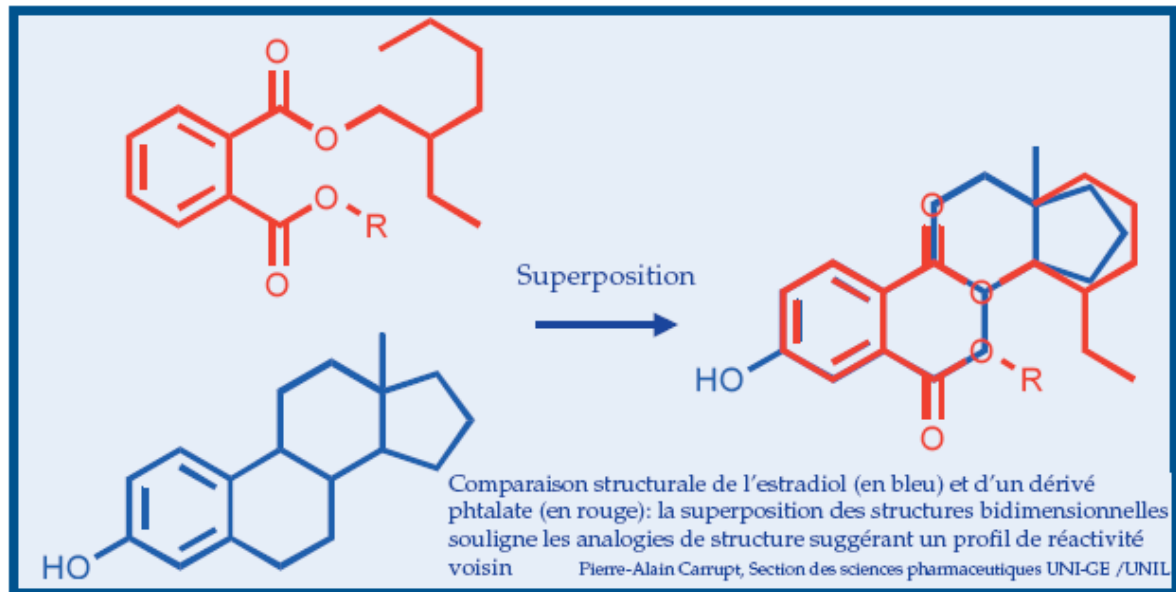


Figure 24 : Comparaison structurale de l'œstradiol (en bleu) et d'un dérivé phtalate (en rouge) : la superposition montre des analogies structurales suggérant une réactivité semblable (d'après Carrupt, Section des sciences pharmaceutiques UNI-GE/UNIL, selon Doelker , 2006)

La dose maximale journalière autorisée a été fixée par les autorités sanitaires respectivement à 50, 10, 150, 500, 150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ pour le DEHP, DBP, DIDP, BBP et le DINP. Or, on considère que l'exposition journalière moyenne d'un adulte est de 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ de DEHP et est légèrement plus faible pour les autres phtalates. En comparant l'exposition des adultes et des enfants par leurs concentrations urinaires en phtalates, on constate que ces derniers sont trois à cinq fois plus exposés que leurs parents. En Allemagne, 1,5 % des enfants présentent une exposition de DEHP supérieure au seuil autorisé et en France, la mesure des teneurs en phtalates dans les urines de femmes venant d'accoucher prouvent une exposition intra-utérine du futur enfant. Les chercheurs ont estimé que l'exposition des enfants de moins de six ans était de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ voir 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ pour le DEHP, en considérant les teneurs contenues dans leurs aliments et en prenant en compte la manipulation des jouets. C'est pour cette raison que les autorités sanitaires ont interdit le DEHP, DBP et le BBP dans la production d'articles pour les enfants et le DINP et le DIDP pour les jouets des enfants de moins de trois ans. Le DEHP a aussi été interdit dans les matériaux au contact d'aliments. L'exposition via les dispositifs

médicaux est une source non négligeable en DEHP car l'estimation faite en 2008 rapportait des valeurs de l'ordre de 3000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ pour les hémodialysés et de 1700 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ pour les nouveaux nés transfusés. L'usage du DEHP dans les dispositifs médicaux destinés aux femmes enceintes ou allaitantes et aux nouveau-nés a donc été interdit depuis (Pellet AL *et al*, 2011).

• Symptômes cliniques.

Les études épidémiologiques ont cherché à étudier l'impact de l'exposition intra-utérine et les conséquences sur la santé reproductive. En 2008, une étude met en relation les taux de métabolites de phtalates dans le sang de femmes à 29 semaines de gestation et une diminution de la distance « anogénitale » chez les nourrissons masculins, marqueur de féminisation chez les animaux de laboratoire. Pour les anomalies congénitales de type hypospadias et cryptorchidie, aucune conclusion sur un quelconque lien avec les phtalates ne peut être observée devant le peu de données existantes. Cependant, on sait qu'ils provoquent des altérations de la qualité séminale et une diminution des concentrations de testostérone (OFSP, 2006). Une grande majorité d'études sur des rats rapporte des altérations des cellules responsables de la reproduction. Il y a agrégation des cellules de Leydig et diminution de la production de testostérone et d'INSL3 durant la vie fœtale. L'inhibition du développement et de la multiplication des cellules de Sertoli a également été rapportée chez l'animal. Le DEHP semble aussi augmenter l'apoptose des cellules germinales (Pellet AL *et al*, 2011).

123. Le bisphénol A (CAS : 80-05-7).

•Généralités.

En 1891, Alexandre Dianin synthétisa pour la première fois le bisphénol A. Dans les années 1930, il est utilisé dans la recherche d'œstrogènes de synthèse, et il est, par la suite, utilisé en médecine avant d'être remplacé par le diéthylstilbestrol (Bruzual-Alfonzo H *et al*, 2011).

•Structure chimique.

Le 4,4-isopropylidènediphénol appelé bisphénol A est un composé chimique utilisé dans la production de matériaux plastiques en polycarbonate et en résines époxy.

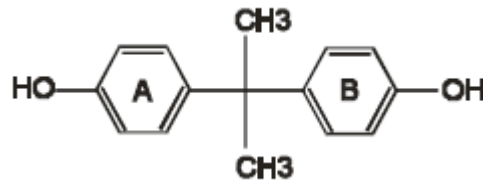


Figure 25: Structure chimique du Bisphénol A (Pelliet AL *et al*, 2011).

Les **polycarbonates** sont nécessaires à la fabrication des récipients alimentaires pour micro-ondes, des biberons en plastique, des CD, des bouteilles d'eau réutilisables ainsi que des dispositifs médicaux. Les **résines d'époxydes** sont utilisées pour couvrir les matériaux métalliques d'usage alimentaire comme les boîtes de conserve, pour la fabrication de bouchons en plastique, les tuyaux d'approvisionnement d'eau ou les amalgames dentaires. Le bisphénol A entre aussi dans la composition du PVC et du papier thermosensible délivré par les caisses enregistreuses (Pelliet AL *et al*, 2011).

•Physiopathologie.

La principale source d'exposition est l'alimentation par migration du contenu en plastique au contenant, lors de l'utilisation d'une bouteille en plastique en polycarbonates ou d'un récipient plastique chauffé au four à micro-ondes. On considère notamment qu'un homme buvant chaque jour de l'eau en bouteille absorbe 0,1 µg/kg/jour de bisphénol A. Selon l'AFSSA, dans un avis publié en janvier 2010, un nourrisson absorberait entre 0,2 et 2

$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ de Bisphénol A contenu dans l'emballage des laits maternisés ou dans les biberons en plastique de polycarbonates. D'autres sources d'exposition comme la manipulation de papiers thermosensibles (tickets de caisse), l'inhalation de particules contaminées ou l'utilisation d'amalgames dentaires utilisant des dérivés de Bisphénol A ont été mises en évidence (AFSSA, 2010).

Après analyse des taux de la molécule dans le sang, l'urine, le lait maternel et d'autres tissus de la population générale, les scientifiques ont observé que plus de 90 % de la population y était exposé. Des concentrations supérieures à $0,5 \mu\text{g}/\text{L}$ ont été mesurées dans le placenta, le liquide amniotique et les tissus fœtaux, ce qui prouve que le bisphénol A passe la barrière placentaire. D'après une étude allemande, ce sont les enfants de trois à cinq ans qui sont le plus fortement imprégnés avec des taux de l'ordre de $3,5 \mu\text{g}/\text{L}$ puis les femmes enceintes avec des concentrations sanguines, le jour de leur accouchement de l'ordre de $2,9 \mu\text{g}/\text{L}$. Actuellement, les scientifiques considèrent que les niveaux d'expositions des adultes comme des enfants, sont inférieurs à la dose tolérable journalière de $50 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ (soit $2,5 \text{ mg}$ par jour pour un adulte de 50 kg). La demi-vie dans l'organisme est de 4 à 6 h, on considère donc qu'au bout de 24 h, la quasi-totalité du bisphénol A est éliminée (AFSSA, 2010).

• Symptômes cliniques.

Chez les animaux de laboratoire, il a été prouvé que le bisphénol A crée des perturbations endocriniennes et métaboliques lorsqu'ils sont exposés au cours de leur développement. Ces effets incluent une diminution de la concentration spermatique, des perturbations des taux d'hormones sexuelles ou des altérations cellulaires des cellules prostatiques et mammaires aboutissant à des cancers (Pellet AL *et al*, 2011). Il est classé comme reprotoxique de catégorie 3 (reprotoxique chez l'animal selon la classification européenne) (AFSSA, 2010).

Les études épidémiologiques ont permis d'évaluer les effets à court et long termes, du bisphénol A sur la santé reproductive masculine. Une étude menée en Chine entre 2004 et 2008, chez des travailleurs fabriquant des produits à base de bisphénol A, a montré une corrélation entre exposition et trouble de la fonction sexuelle : insatisfaction sexuelle ou trouble de l'érection. Néanmoins, ces mêmes troubles ont été observés chez les hommes exposés à des doses environnementales. En 2010, une autre étude indique une corrélation

entre les hommes consultant pour infertilité avec des taux d'hormones modifiés et des niveaux urinaires de bisphénol A supérieurs à la normale. Quelques études ont montré une diminution de la concentration spermatique en association avec des taux urinaires semblables à ceux de la population générale alors que d'autres ne montrent aucun changement. Il n'y a pas non plus de données concernant l'impact sur l'appareil reproducteur masculin d'une exposition fœtale au bisphénol A. Donc les autorités considèrent que l'exposition à des doses environnementales est sans danger pour la population (Pellet AL *et al*, 2011).

• Conduite à tenir : prévention.

Suite à tous ces constats et dans un souci de prévention, la fabrication, l'importation, l'exportation et la mise sur le marché de biberons à base de Bisphénol A ont été interdites en France, le 1 juillet 2010 en attendant de nouvelles données d'innocuité (Pellet AL *et al*, 2011).

124. Les retardateurs de flamme.

• Généralités.

Comme leur nom l'indique, les retardateurs de flamme sont utilisés pour leurs propriétés ignifugeantes. On en distingue deux types agissant soit par voie physique ou chimique. Ces derniers sont incorporés dans de multiples matériaux tels que ceux utilisés dans la fabrication du mobilier, du plastique, des peintures, des textiles ou des appareils électriques à des concentrations de l'ordre de 5 à 20 % m/m (Pellet AL *et al*, 2011).

• Structure chimique.

Les retardateurs de flamme chimiques sont surtout des composés polybromés tels que les polybromodiphényléthers (PBDE), le 1, 2, 5, 6, 9,10-hexabromocyclododécane (HBCD, CAS : 3194-55-6) et le tétrabromobisphénol A (TBBPA, CAS : 79-94-7).

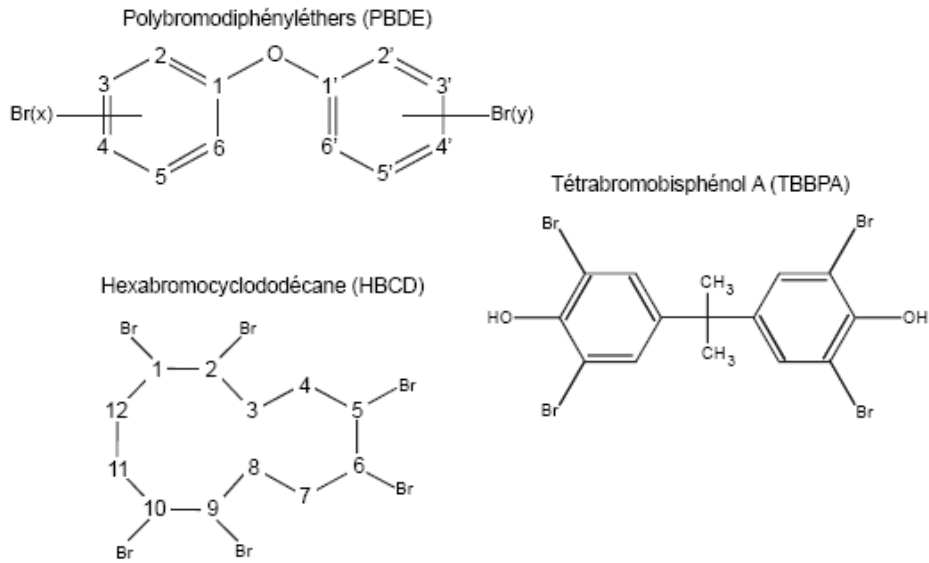


Figure 26: Structure chimique des principales familles de retardateurs de flamme (Pellet AL *et al*, 2011).

Ils ont un fort caractère lipophile et sont bioaccumulables dans les graisses de par leurs propriétés physicochimiques (Pellet *et al*, 2011).

• Voies d'exposition et physiopathologie.

La principale source d'exposition est une alimentation riche en lipides avec en particulier le lait maternel. Mais l'inhalation de particules et le contact cutané de certains plastiques sont d'autres voies d'entrée dans l'organisme surtout pour les jeunes enfants. On estime à 1ng/kg/jour l'exposition moyenne de la population générale. Depuis le début des années 2000, une diminution des taux d'imprégnation des retardateurs de flamme de type PBDE a été retrouvée, du fait de l'interdiction de l'utilisation d'un mélange technique d'octa-BDE et de penta-BDE. Cependant, pour les autres retardateurs de flamme, il ne semble pas y avoir eu de changement depuis quelques années (Pellet AL *et al*, 2011).

Les effets physiologiques ont été étudiés chez le rat. Il semblerait que l'organe cible soit le testicule avec une activation de l'apoptose des cellules de Sertoli causée par certaines molécules et un stress oxydant des spermatozoïdes pour les autres. Cependant, ces effets ont été observés pour des concentrations cent fois supérieures à celles rencontrées dans l'environnement et chez l'homme (Pellet AL *et al*, 2011).

•Symptômes cliniques :

Les études épidémiologiques ne concernent que le PBDE. Une étude de cohorte mère-enfant finlandaise et danoise documente une relation probable entre cryptorchidie et des teneurs de sept composés de la famille des PBDE dans le lait maternel recueilli entre un et trois mois ainsi qu'une augmentation de LH. Une autre étude, californienne cette fois, montre une relation entre des taux sanguins élevés de PBDE et une augmentation du délai pour concevoir. Cependant, les autorités restent prudentes face à ces résultats car très peu d'études donnent des preuves suffisantes et aucune étude n'a été réalisée sur les autres retardateurs de flamme. Il n'y a pas à l'heure actuelle, de valeurs seuil journalière tolérables, même si on sait que les teneurs dans l'environnement et chez l'homme ont augmenté ces dernières années (Pelliet AL *et al*, 2011).

2. Molécules d'intérêt pharmaceutique et problème de la pilule contraceptive.

21. Généralités.

Il est aujourd'hui reconnu grâce aux études menées en 2008 en Europe et aux États-Unis, que certaines substances médicamenteuses pourraient avoir un impact sur l'environnement notamment sur les systèmes endocriniens de la faune et de l'homme, même à très faibles doses. Cependant, l'évaluation des risques sanitaires reste difficile par manque de mesures et par manque de connaissances de leurs effets à faibles doses.

La contamination de l'eau du robinet par les médicaments a été récemment mise en évidence aux États-Unis, en Allemagne et en France. Ainsi, plusieurs classes de médicaments ont été retrouvées comme des analgésiques (paracétamol) et anti-inflammatoires (ibuprofène), des psychotropes (zolpidem, fluoxétine), des bêtabloquants (propranolol), des hormones de synthèse (ethinylœstradiol), des antimycosiques (imidazolés), des hypolipémiants (fénofibrate) et des antiépileptiques (carbamazépine). Les produits pharmaceutiques considérés comme de futurs contaminants possibles de l'eau de boisson sont répertoriés dans la liste Contaminants Candidate List (CLL ou liste des polluants non légiférés à ce jour mais qui devront être considérés dans la future réglementation) par l'Agence américaine de l'environnement (Environmental Protection Agency's ou EPA), mais tous n'ont pas d'activité hormonale. Seuls les traitements hormonaux comme les pilules contraceptives, les traitements

anticancéreux hormono-dépendants, les traitements hormonaux substitutifs et les traitements antimycosiques comme les imidazolés sont soupçonnés d'avoir des effets hormonaux (Belanger P, 2010).

En janvier 2008, l'Académie Nationale française de Pharmacie a considéré la réglementation comme insuffisante face aux conséquences écologiques à long terme des rejets de substances médicamenteuses et de leurs métabolites. Elle a donc émis des recommandations visant à « limiter et contrôler les rejets, a évalué les risques liés aux rejets, et a développé des actions de formation et d'éducation des professionnels: pharmaciens, professionnels de santé, vétérinaires...» (Barbier G, 2011).

Un système de prédiction des effets des molécules pharmaceutiques présentes dans l'environnement a été établi. Il est basé sur la comparaison de la concentration théorique d'un composé dans l'environnement (« Predicted Environmental Concentration » ou PEC) calculée sur des modèles théoriques (EMEA 2001, EMEA 2003/2005 et EUSES 2004) avec la concentration réelle de ce même composé dans l'environnement (« Measured Environmental Concentration » ou MEC) établie par mesures de concentrations sur des échantillons prélevés. Elles sont ensuite comparées à la concentration maximale dépourvue de tout effet (« Predicted No Effect Concentration » ou PNEC). Or si le rapport de MEC ou PEC avec PNEC est ≥ 1 , on considère que la concentration de la substance dans l'environnement est potentiellement dangereuse pour l'homme. Cependant, les chercheurs aimeraient pouvoir mesurer l'impact d'un médicament en amont de sa commercialisation en validant un modèle d'étude théorique se rapprochant le plus de la réalité. Le meilleur modèle d'étude du PEC pour la plupart des médicaments à l'heure actuelle semble l'EMEA 2001, même s'il sous-estime encore très largement le MEC. Les études restent à approfondir en ce sens pour permettre de prédire l'impact des médicaments sur l'environnement et indirectement sur la santé de l'homme (Liebig M, 2006)

22. Origine de la pollution.

En général, les médicaments ingérés par les patients sont excrétés principalement sous forme inactivée (métabolites). Cependant, pour certaines molécules, les produits excrétés peuvent présenter une activité biologique dans l'environnement si la métabolisation n'est pas complète, si la forme active prédomine (cas des traitements hormonaux) ou si les métabolites sont actifs

par eux-mêmes. Ces molécules vont se retrouver dans les eaux usées et seront traitées dans les stations d'épuration, pour ensuite fournir une eau de consommation normalement dépourvue de tout produit néfaste. Les médicaments jetés avec les déchets ménagers constituent une autre voie de pollution avec la contamination des sols et des eaux souterraines en cas d'enfouissement en décharge. Par ailleurs, les hôpitaux sont une source importante de rejets de certains médicaments, d'anesthésiques, de désinfectants et de produits d'aide au diagnostic (produits de contraste iodés très polluants) dans les eaux usées. Par exemple, à l'heure actuelle, il n'y a toujours pas de traitement des eaux usées au CHU de Nancy-Brabois. Outre les phénomènes de dégradation contrôlée dans les stations d'épuration, il existe des phénomènes spontanés de bio- et photo-dégradation ayant lieu dans le milieu naturel. Il a été ainsi observé que le diclofenac est naturellement dégradé à la surface des lacs (Belanger P, 2010).

23. Exemple du problème des stéroïdes et de la pilule contraceptive.

On distingue les stéroïdes naturels œstrogènes (œstradiol, œstrone, œstriol,) et androgènes (testostérone, méthyltestostérone et progestérone) des stéroïdes synthétiques (17 α éthinylestradiol utilisé dans les pilules contraceptives par exemple) fabriqués pour les formulations pharmaceutiques.

Les stéroïdes naturels sont indispensables à notre physiologie alors que les œstrogènes de synthèse sont administrés dans le cadre d'une thérapie substitutive hormonale (femme ménopausée ou ayant subi une ablation des ovaires, de l'utérus) ou d'une contraception (éthinylœstradiol) ou lors de la survenue de certains cancers hormono-dépendants. D'après la quantité d'éthinylœstradiol contenue dans les pilules contraceptives, on estime son excrétion journalière à 35 $\mu\text{g}/\text{jour}/\text{femme}$ (Li Y *et al*, 2002). L'efficacité d'élimination de ces composés lors du traitement d'épuration, dépend d'une part de leurs propriétés intrinsèques (physico-chimiques et de dégradation) mais également de la chaîne de traitements réalisés. On estime alors que leur élimination est de l'ordre de 45 % à 95 % de la substance de départ. Donc, d'après les facteurs de dilution, l'excrétion journalière ainsi que leur dégradation rapide, on considère que les concentrations d'œstrogènes rejetées dans l'environnement sont de l'ordre du ng/L pour les stéroïdes naturels et du $\mu\text{g}/\text{L}$ pour les stéroïdes de synthèse. Une étude italienne le confirme, en 2004, avec des quantités d'œstrogènes (17 β -œstradiol, œstrone,

œstriol et 17 α -éthinyloœstradiol) mesurées dans les effluents à des concentrations inférieures à 30 ng/L en moyenne. Cependant, la différence majeure, entre œstrogènes naturels et synthétiques, est que les uns sont excrétés sous forme de conjugués (sous forme de glucuronate et de sulfate) inactifs, alors que les seconds sont rejetés sous forme de métabolites actifs libres. Les premiers constituent donc un réservoir d'œstrogènes dans l'environnement, capable d'être convertis en stéroïdes actifs par les bactéries ubiquitaires, alors que les œstrogènes synthétiques vont avoir une activité hormonale immédiate et directe sur la faune. Même si les concentrations rencontrées dans l'environnement sont faibles, cela peut être préoccupant de par leur activité endocrine potentielle et de leur capacité de bioaccumulation le long de la chaîne alimentaire et donc pour l'homme (Uyttebroeck N, 2010).

Dans le cadre du programme européen COMmunity Programme of Research on Environmental Hormones and ENdocrine Disruptors (COMPREHEND), l'Institut Suisse de la science et technologie de l'eau (EAWAG) s'est chargé d'étudier les effets d'effluents de stations d'épuration sur des truites « arc en ciel » mâles. Après analyse des eaux, on constate la présence d'œstrogène naturel, synthétique et d'autres substances chimiques « perturbateurs endocriniens avérés ». L'œstradiol endogène, chez les poissons, induit la production de vitellogénine dans le foie. Cette protéine, précurseur des vitellines, atteint les ovocytes des ovaires par la circulation sanguine. Or seuls, les poissons femelles adultes en possèdent en grandes quantités dans leur sang. La communauté scientifique s'est donc alarmée quand des études britanniques ont mis en évidence, au milieu des années 90, de fortes concentrations en vitellogénine dans les poissons mâles. Les animaux étudiés provenaient des cours d'eau situés en aval des stations d'épuration et les chercheurs ont conclu que la synthèse de vitellogénine était liée à la présence de substances œstrogéniques dans l'eau. Les études ont aussi révélé que les poissons mâles de cours d'eau pollués présentaient des gonades mixtes c'est-à-dire des testicules contenant des ovules. Ce phénomène de féminisation a également été observé par la suite dans le Colorado, au Canada et au lac de Thoue en Suisse. On ne peut émettre que des hypothèses sur les effets des œstrogènes, déchets naturels et déchets médicaux, sur l'homme. Cependant, aucun argument n'a démontré, à l'heure actuelle, qu'ils étaient responsables d'une diminution de la densité et de la qualité des spermatozoïdes chez l'homme (Belanger P, 2010).

24. Caractère dangereux pour l'homme.

Deux travaux sur l'impact des résidus de médicaments présents dans l'environnement sont très souvent cités. Le premier, effectué par Joyeux en 2006, a montré qu'un homme au cours de sa vie (70 ans) buvant deux litres d'eau du robinet par jour, absorberait une dose cumulée de substance active inférieure à la dose thérapeutique journalière sauf pour la terbutaline, le 17 β -éthinyloestradiol et le salbutamol. Le second, de Christensen (2008), a mesuré la dose de 17 β -éthinyloestradiol journalière absorbé par un homme via la nourriture et l'eau de boisson. Il l'estime à 0,0632 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Or la production d'œstrogène chez un garçon pré-pubère est de 6 $\mu\text{g}/\text{j}$ et de 45 $\mu\text{g}/\text{j}$ chez un adulte. Ces résultats sont peu concluants mais ils ont permis de mettre en évidence l'absence d'étude de l'impact sur l'environnement des médicaments mis sur le marché. Cependant, depuis 2006, l'évaluation de l'impact sur l'environnement est devenue obligatoire pour l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (Barbier G, 2011).

3. Phyto-œstrogènes :

•Généralités :

Le terme de phyto-œstrogène est apparu en 1940 lors de l'observation d'une étude du « syndrome d'infertilité ovine » apparu chez des brebis australiennes. Il a été remarqué une baisse de la fertilité, des défauts d'implantation embryonnaire, des sécrétions vaginales anormalement abondantes ainsi que des chaleurs persistantes chez les animaux paissant des champs riches en trèfles rouge et blanc à forte concentration d'isoflavones, induisant des perturbations de LH et de progestérone (IFN, 2010).

Les phyto-œstrogènes peuvent être définis au sens large comme un « *ensemble de molécules naturelles issues de plantes ayant la faculté de moduler l'action des œstrogènes au niveau cellulaire et tissulaire* ». L'action pro-œstrogénique des phyto-œstrogènes alimentaires peut être directe ou après métabolisation des molécules dans le tractus digestif. Donc, en s'inspirant de la définition d'un œstrogène d'après Heintz en 1985, la définition des phyto-œstrogènes a été reformulée en « *une molécule capable d'induire un effet utéro-trophique directement ou après métabolisation digestive et ce, après une exposition à des doses* ».

alimentaires plausibles ». Cette définition ne prend pas en compte les composés qui s'avèrent œstrogéniques parce qu'ils influent sur la synthèse, le transport, la métabolisation ou l'élimination des œstrogènes endogènes. Enfin, il faut aussi considérer qu'un phyto-œstrogène a une capacité de bioaccumulation dans le tissu graisseux nettement supérieure aux molécules endogènes (IFN, 2010).

Il existe deux voies d'action pro-œstrogénique des phyto-œstrogènes dans l'organisme, la voie classique appelée « Estrogen Responsive Elements » (ERE) et la voie « Selected Estrogen Receptor Modulator » (SERM). La voie classique regroupe toutes les molécules se liant aux récepteurs œstrogéniques classiques α et β . Il s'ensuit une dimérisation des récepteurs cytoplasmiques, leur adressage nucléaire, leur liaison à des séquences précises de l'ADN (les ERE) et à leur traduction en protéines. Ils peuvent aussi agir par d'autres voies comme des effets anti-protéine tyrosine-kinase, des anti-angiogéniques, anti-ADN topoisomérases, anti-aromatases, anti-5 α -réductases ou pro-apoptotiques, même si ces derniers n'ont lieu qu'à des doses pharmacologiques. Les SERM sont des composés modulant l'information œstrogénique endogène en jouant sur la synthèse, le transport, le métabolisme général et/ou cellulaire ainsi que sur l'élimination des œstrogènes endogènes. Nous nous intéresserons, ici, seulement aux phyto-œstrogènes agissant par voie classique dans un souci de synthèse (AFSSAPS, 2005).

Six familles de quatorze polyphénols représentent l'ensemble des phyto-œstrogènes. Les Isoflavonoïdes avec les **isoflavones** et en particulier la daidzéine (CAS : 108238-40-0) et la génistéine (CAS : 446-95-7) ont une structure proche de l'œstradiol. Ainsi la daidzéine est métabolisée dans le tractus gastro-intestinal en dihydrodaidzéine puis en équol (CAS : 66036-38-2), un métabolite hautement œstrogénique. Les **Isoflavanes**, avec la glabridine (CAS : 59870-68-7), un constituant de différentes espèces de réglisse constitue une autre famille. La troisième est celle des **Coumestanes**, composés polyphénoliques dérivant de la biosynthèse des isoflavonoïdes, jouant le rôle de phytoalexines. Le coumestrol (CAS : 479-13-0) et le 4-méthoxycoumestrol (CAS : 3172-99-4) en se liant aux récepteurs des œstrogènes, ont une activité utéro-trophique. De plus, le coumestrol est le plus actif des phyto-œstrogènes car si l'activité utéro-trophique de l'œstradiol chez la souris est de 100, celle du coumestrol est de 0,16 et celle de la génistéine de 0,005. Viennent ensuite les **Flavonoïdes**, avec surtout la 8-prényl-naringénine (8-PN) présente dans le houblon et la bière. La cinquième famille est représentée par les **Stilbènes** avec le trans-resvératrol (CAS : 501-36-0) que l'on trouve dans

la peau de raisin et dans le vin. Son mode d'action est perçu différemment suivant les auteurs. Certains le considèrent comme agoniste des récepteurs œstrogéniques, d'autres le présentent plutôt comme un antagoniste. *In vitro*, son effet est 7000 fois plus faible que celui de l'œstradiol. Enfin, la dernière classe est représentée par les **Lignanes** dont les entérolignanes, dérivant du métabolisme des lignanes sous l'action de la flore intestinale de l'organisme. Les plus connus des lignanes sont le séco-isolarici-résinol (CAS : 8001-26-1) et le mataïrésinol (CAS : 580-72-3) qui sont métabolisés par la flore intestinale en entérodiol (CAS : 80226-00-2) et entérolactone (CAS : 78473-71-9) (AFSSAPS, 2005).

• Structure chimique (annexe 2).

Toutes ces substances possèdent un ou plusieurs cycles aromatiques, porteur d'au moins un groupe hydroxyle libre ou engagé dans une autre fonction éther, ester, hétéroside sans atomes d'azote comme l'œstradiol (Antignac Lanberca JP, 2008).

• Physiopathologie.

Des propriétés « phyto-œstrogéniques » sont retrouvées dans plus de 600 plantes, mais seules quelques unes contiendraient une quantité de phyto-œstrogènes biodisponibles suffisante pour avoir un impact sur la santé humaine. On les trouve principalement dans l'alimentation avec les fruits (notamment les fruits secs), les légumes, les épices et surtout les graines (lin, céréales). Le soja et ses produits dérivés sont le plus couramment consommés avec les fleurs femelles du houblon contenant un grand nombre de polyphénols œstrogéniques (isoflavones, chalcones, flavones prénylées) retrouvés dans la bière. Les isoflavones sont également retrouvées dans les graines de grenade avec l'œstrone, ou dans les noyaux de datte. Les lignanes ou plus exactement leurs métabolites, les entérolignanes, sont identifiés dans de nombreux fruits, légumes, dans le thé et le café. Dans les parties aériennes de la luzerne et du trèfle, il a été mis en évidence des coumestanes. Différentes espèces de réglisse contiennent des stilbènes, des chalcones, des flavanones prénylées, des isoflavanes de type glabridine responsables de l'effet œstrogénique des extraits de racine. Le raisin, les vins rouges et la rhubarbe sont des espèces contenant des stilbènes. En fonction de leur structure moléculaire, leur degré d'œstrogénicité est différent. Ainsi, on peut les classer d'une manière

décroissante : coumestrol > 8-phényl-naringénine > équol > génistéine > daidzéine > entérodiol > entérolactone (IFN, 2010).

La biodisponibilité des molécules varie selon leurs familles chimiques. Les coumestanes avec le coumestrol ont une activité perturbatrice endocrinienne des plus intenses. Cependant, il semble moins disponible que la daidzéine et la génistéine présentes dans le soja. Le 8-PN, pourtant très œstrogénique, est très peu biodisponible. Les entérolignanes avec l'entérodiol et l'entérolactone sont de biodisponibilité comparable à celle de la daidzéine. Enfin, les isoflavones sont les plus biodisponibles avec plus de 80 % de la dose ingérée présente dans les urines en 48h. L'ensemble de ces composés circulent sous forme conjuguée (glucuronides ou sulfates) rendant difficile l'évaluation de l'impact de chaque molécule sur un tissu particulier (IFN, 2010).

En comparant les apports entre l'Asie et l'Occident, on constate que, contre toute attente, les asiatiques ont une consommation moindre de phyto-œstrogènes que les occidentaux. Cette différence résulte d'un mode de consommation raisonné pour les uns alors qu'excessif pour les autres. En Asie, une alimentation saine et modérée est source d'une bonne santé dans les mœurs populaires alors qu'en Occident, s'alimenter est considéré comme un plaisir. D'autre part, le soja, par exemple, n'est consommé qu'à l'état solide suivant un mode de préparation traditionnel réduisant les quantités de phyto-œstrogènes de la plante en Asie, alors qu'en Occident, il n'est surtout consommé qu'à l'état liquide sans préparation traditionnelle rendant les phyto-œstrogènes nettement plus disponibles. Une flore digestive différente semble aussi jouer un rôle dans l'absorption des molécules. On estime donc à moins de 1 mg/kg/jour d'isoflavones de soja absorbé au Japon et en Chine contre environ quinze fois plus en France (AFSSAPS, 2005).

•Symptômes cliniques.

Les effets sur la santé varient selon l'âge, le sexe, la période d'exposition et la flore bactérienne intestinale. Nous n'aborderons ici, que les effets sur la reproduction masculine bien que les plus nombreux effets observés sont retrouvés chez la femme. Les chercheurs ont constaté qu'une femme venant d'accoucher avait des taux d'isoflavones dans le liquide amniotique, le sang et le sang de cordon de 21,4 mg/L soit dix fois supérieur au taux d'œstrogènes endogènes. En considérant l'hypothèse de Skakebaekk, on pourrait penser que

ces concentrations ont des effets délétères sur la santé du nourrisson. Selon eux on peut s'attendre à une altération des sécrétions de GnRH donc de LH et FSH hypophysaires. En conséquence, on pourrait observer chez les mâles une diminution des sécrétions de testostérone par les cellules de Leydig et d'œstrogènes par les cellules de Sertoli, ceci entraînant un hypo-développement testiculaire, une féminisation du tractus génital, une altération de la descente des testicules (cryptorchidies) et des hypospadias. Or il existe une grande différence d'affinité pour les récepteurs œstrogéniques de 1 pour 1000 pour les isoflavones à 1 pour 10 pour les œstrogènes endogènes. On considère donc qu'il n'y a aucun danger pour le nourrisson dans le cadre d'une alimentation modérée en phyto-œstrogènes lors de la grossesse. A l'inverse, d'autres études prouvent qu'une alimentation végétarienne durant la grossesse augmente de 5 % les risques du fœtus d'avoir un hypospadias. Alors que les auteurs relient cette conséquence à l'influence œstrogénique des phyto-œstrogènes, une étude menée au Danemark et en Suède irait plutôt dans le sens d'une carence alimentaire en poisson et viande ainsi que de la présence de pesticides. En tout état de cause, aucune étude ne prouve de manière absolue l'impact sur le fœtus des phyto-œstrogènes (IFN, avril 2010).

Chez les nourrissons, la problématique est soulevée lorsque ceux-ci sont nourris qu'avec des préparations infantiles à base de soja ou de lait de soja. D'après un rapport américain de 2006, les taux circulants d'isoflavones de soja pourraient atteindre de 3,5 μM à 6,5 μM chez les bébés de quatre mois, contre 0,18 μM à 0,7 μM chez un adulte occidental. Il y aurait une augmentation de LH hypophysaire entraînant une surproduction de testostérone. Chez le singe il est démontré que cette augmentation à l'âge de quatre mois ne modifie pas la fertilité à l'âge adulte. Chez l'homme, peu de données existent, mais selon les auteurs, aucun effet délétère n'est prouvé (IFN, 2010).

Pour les hommes adultes, seule une étude indique une baisse significative de la production spermatique avec la prise de soja chez des adultes obèses. Les chercheurs envisagent un effet anti-LH devenant significatif à cause de l'action conjuguée des isoflavones et de l'œstradiol endogène produit par les tissus adipeux. Par ailleurs on sait depuis 1996, que le soja diminue la qualité spermatique après comparaison des concentrations spermatiques asiatiques et occidentales sans modification de la fertilité. D'autres études sont en cours pour évaluer le réel impact des phyto-œstrogènes sur la santé reproductrice masculine (IFN, 2010).

•Conduite à tenir: prévention.

Face à ces constats, l'AFSSA a estimé qu'une consommation de 1 mg/kg/j de phyto-œstrogènes était la limite pour laquelle il n'existe pas de danger pour l'homme. Même si, dans l'état actuel des connaissances, il ne semble pas y avoir d'effets délétères des phyto-œstrogènes sur la santé, l'AFSSA a choisi de faire des recommandations d'utilisation aussi bien dans l'alimentation qu'en médecine (où ces composés sont utilisés sous forme de compléments alimentaires ayant pour indication les bouffées de chaleurs causées par la ménopause). Ces recommandations sont faites notamment aux femmes présentant des antécédents familiaux ou personnels de cancers du sein et les sujets traités pour des hypothyroïdies. Dans son rapport publié le 9 mars 2005, elle déconseille aussi l'utilisation chez les enfants de moins de trois ans d'aliments ou de compléments alimentaires à base de soja (IFN, 2010).

Partie 4 : Mécanisme d'action des perturbateurs endocriniens.

Les mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens sont complexes et multiples. Ils interfèrent avec les messages hormonaux physiologiques de l'organisme sur les cibles cellulaires et certains comme toute hormone stéroïde peuvent agir sur le génome. Nous allons dans un premier temps, aborder le mode d'action **hormonal** des perturbateurs endocriniens, puis nous évoquerons leur action sur le **génom**e.

1. Mécanisme d'action hormonal:

1.1. Mécanisme d'action général.

1.1.1. Cibles de perturbateurs endocriniens :

Les perturbateurs endocriniens vont interférer, sur le fonctionnement hormonal normal d'un individu, de deux façons. La première est l'**action directe** par fixation aux récepteurs hormonaux, sur le modèle « clef-serrure » remplaçant ainsi, l'hormone endogène. Les réponses provoquées vont être « agonistes » en mimant l'effet de l'hormone endogène, ou « antagonistes » en prenant la place sur les récepteurs de l'hormone endogène, bloquant ainsi son action physiologique. Le deuxième mode d'action est dit « **indirect** ». Les perturbateurs endocriniens vont gêner ou bloquer le mécanisme de production, de transport, de dégradation d'hormones endogènes et ainsi modifier leur taux sérique dans l'organisme. Un nombre infini de sites d'action est donc possible, ce qui rend la problématique des perturbateurs endocriniens si complexe. Il est à noter que la plupart du temps, une substance n'a pas un site d'action unique, mais de multiple.

Premier site d'action potentiel. Les hormones stéroïdiennes sont synthétisées par les cellules de Leydig dans l'épithélium germinale. Certains perturbateurs endocriniens peuvent agir sur les mécanismes de stéroïdogénèse ou d'inter-conversion testostérone-œstradiol ou testostérone-DHT comme, par exemple, les inhibiteurs de cytochrome P450 (WHO, 2002).

Deuxième site d'action potentiel. Puis, les hormones vont être transportées dans le sang, librement ou liées à des protéines de liaison comme la protéine « *Sex Hormone Binding*

Globulin » (SHBG). Certaines substances peuvent modifier les taux plasmatiques des protéines de transport ou déplacer l'hormone liée par un phénomène de compétition. Celui ayant la plus grande affinité avec le récepteur se liera préférentiellement, ce qui va modifier le rapport hormone libre (forme active)/hormone liée (forme inactive) (WHO, 2002).

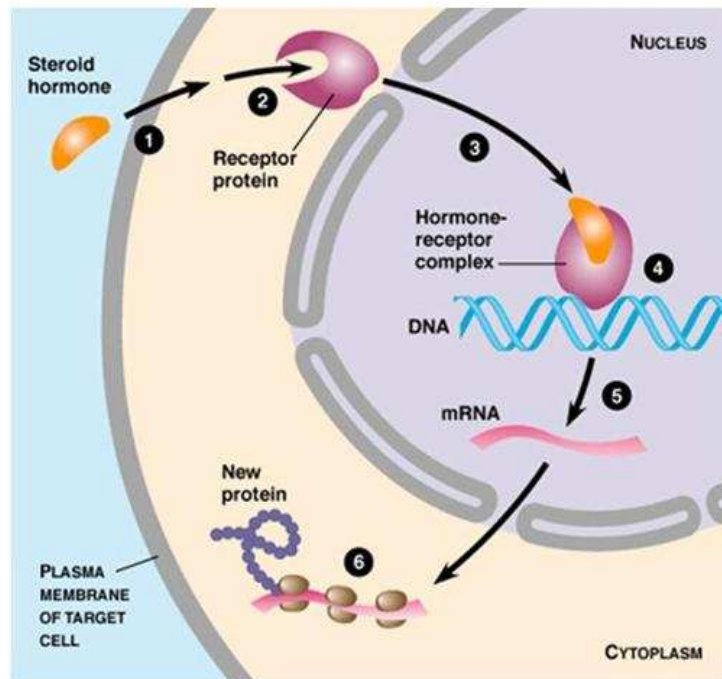


Figure 27: Différents sites d'action potentiel des perturbateurs endocriniens et des hormones stéroïdiennes au sein d'une cellule (Nataf S, 2009).

Troisième site d'action potentiel. Arrivée au niveau de la cellule cible, l'hormone stéroïdienne traverse librement la membrane (Fig. 24 : légende 1) et se lie sur des récepteurs spécifiques intra-cytoplasmiques (Fig. 24. Légende 2). Chaque hormone stéroïde a une spécificité pour son récepteur nucléaire (« *Nuclear Hormone Receptor* » ou NHR). Il y a alors compétition pour la fixation du récepteur entre hormone endogène et perturbateur endocrinien. Ce site d'action semble le plus important.

Quatrième site d'action site d'action potentiel : Le complexe hormone-récepteur pénètre dans le noyau (Fig. 24, légende 3). Puis, il subit des changements de conformation, se dimérise, pour aller se lier à des zones spécifiques de l'ADN, les Hormone Response Element (HRE)

(Fig.24, légende 4). La transcription s'initie grâce à la machinerie enzymatique dont l'ARN polymérase II (Fig 24. Légende 5). Certains perturbateurs endocriniens peuvent gêner voir empêcher la fixation du complexe transcriptionnel à l'ADN. L'ARNm est alors transporté dans le cytoplasme. La synthèse protéique commence grâce aux ribosomes (Fig. 24, légende 6). La protéine synthétisée peut être un facteur de croissance, une enzyme, une hormone ou un composé structural de la cellule. Dans le cas d'un perturbateur endocrinien, la protéine synthétisée sera anormale.

Cinquième site d'action potentiel : Parfois, un perturbateur endocrinien peut perturber la fonction hormonale en modifiant la dégradation (le catabolisme) de l'hormone naturelle et modulant ainsi ses taux sériques (WHO, 2002).

112. Action directe sur les NHR.

Les perturbateurs endocriniens vont agir sur les NHRs androgéniques (AR), œstrogéniques (ER), les récepteurs de la progestérone (PR), les récepteurs des glucocorticoïdes (GR) et les récepteurs des hormones thyroïdiennes (TR). Dans un souci de synthèse, nous n'évoquerons que les deux premiers.

1121. Action sur les récepteurs androgéniques (AR).

Certains fongicides, comme la vinclozoline (CAS : 9002-04-4), certains pesticides organochlorés comme le DDT, certains organophosphorés comme le fénitrothion (CAS : 122-14-5) et le linuron peuvent entrer en compétition avec la testostérone ou le DHT lors de la fixation sur les récepteurs androgéniques. Ils vont avoir un effet anti-androgénique pour la plupart, en occupant le site de fixation de l'androgène endogène sur le récepteur. Nous en développerons, plus loin un exemple (WHO, 2002).

1122. Action sur les récepteurs œstrogéniques.

On peut classer les molécules par affinité pour les ER. De forte affinité, on retrouve le DES, l'œstrone, l'œstradiol et l'œstriol. Il s'en suit les phyto-œstrogènes avec notamment la genisteïne, les organochlorés (DDT, chlordécone) ainsi que le bisphénol A qui ont une affinité

pour les ER moyenne à faible (Lemaire *et al*, 2010). Bien qu'ils se lient aux récepteurs œstrogéniques, ils n'ont pas qu'un seul mécanisme d'action. Prenons l'exemple du méthoxychlore (MXC ; CAS : 72-43-5) pour illustrer nos propos, un pesticide organochloré toujours commercialisé. C'est un agoniste des récepteurs œstrogéniques α (ER α), antagoniste des récepteurs œstrogéniques β (ER β) et un antagoniste des AR. *In vivo*, le MXC a une influence œstrogénique par l'intermédiaire des récepteurs ER α sur les os, le vagin, l'utérus et le cerveau. Il est prouvé qu'il provoque des hyperprolactinémies chez les femmes (WHO, 2002).

113. Autres mécanismes d'action.

1131. Action sur la synthèse et le métabolisme des hormones sexuelles.

Deux enzymes, l'aromatase et la 5 α -réductase, sont la cible fréquente de perturbateurs endocriniens. L'aromatase, enzyme de la famille des cytochromes P450, permet la conversion entre les androgènes et les œstrogènes. Elle est donc très importante pour la détermination du rapport androgènes/œstrogènes dans le corps humain. On la retrouve dans les cellules gonadiques de la femme et on sait maintenant que l'endosulfan (CAS : 115-29-7) inhibe son action alors que le lindane augmente son activité (Nativelle-Serpentini *et al*, 2003).

La 5 α -réductase, présente dans les tissus prostatiques, permet de convertir irréversiblement la testostérone en 5 α -DHT, agoniste androgénique le plus puissant. Le finastéride (Propécia[®], CAS : 98319-26-7), médicament utilisé dans le cancer de la prostate hormono-dépendant et plus récemment utilisé comme traitement de la calvitie chez les hommes, est un bon exemple d'inhibiteur. Une étude menée sur des rats exposés entre le sixième et le vingtième jour de gestation au finastéride par voie orale, montre une diminution de la distance ano-génitale à des doses inférieures à 0,003 mg/kg/j, un hypospadias à des doses de 0,1 mg/kg/j et une atteinte de 100 % des progénitures pour des doses de 100 mg/kg/j. Contrairement à l'effet anti-androgénique provoqué par le flutamide (CAS :52-806-53-8), le finastéride ne provoque pas une féminisation des organes sexuels. Il semblerait que la testostérone compense l'absence de DHT produite et que le blocage des récepteurs androgéniques ait des conséquences bien plus lourdes que l'inhibition de cette enzyme (Andersen AG *et al*, 2002).

1132. Action sur le transport des stéroïdes sexuels.

Les perturbateurs endocriniens peuvent perturber le transport de l'hormone en agissant sur le complexe protéique transporteur-hormone. En effet, les protéines de transport jouent un grand rôle dans la détermination du rapport fraction libre (active)/fraction conjuguée (inactive) dans le sang. Les plus importantes sont l'albumine, l'Alpha-FœtoProtéine (AFP) chez le fœtus ou le nouveau-né et surtout, la SHBG chez l'adulte. Environ 97 % de la testostérone et du 17 β -œstradiol circulent conjugués à la SHBG, seuls 2 à 3 % restent libres donc biologiquement actifs. Ce mécanisme permet un allongement important de la demi-vie des hormones mais aussi, il permet un contrôle indirect du niveau d'hormone active dans l'organisme par la modulation de la production de SHBG, d'AFP ou d'albumine dans le foie (WHO, 2002).

Les perturbateurs endocriniens vont donc interférer soit en entrant en compétition avec l'hormone endogène pour la fixation sur la protéine de transport modifiant ainsi le rapport hormone active/inactive donc l'activité de celle-ci, soit en perturbant le mécanisme de production, de régulation ou de dégradation des protéines de transport. C'est le problème de bon nombre de médicaments ayant une forte affinité avec les protéines, comme les imidazolés par exemple.

1133. Action sur les systèmes endocriniens.

Les effets néfastes des perturbateurs endocriniens s'exercent sur les trois axes endocriniens principaux du corps humain que sont l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonade, l'axe hypothalamo-hypophyse-surrénale et l'axe hypothalamo-hypophyse-thyroïde. Ils sont en interaction les uns avec les autres donc, l'interférence d'une substance sur un axe provoque la transmission de données erronées aux autres systèmes pour aboutir à un message erroné transmis aux tissus cibles. Le schéma suivant (Fig. 28) illustre les interactions existantes de l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonade et des autres systèmes (Maudit C *et al*, 2006, WHO IPCS 2002).

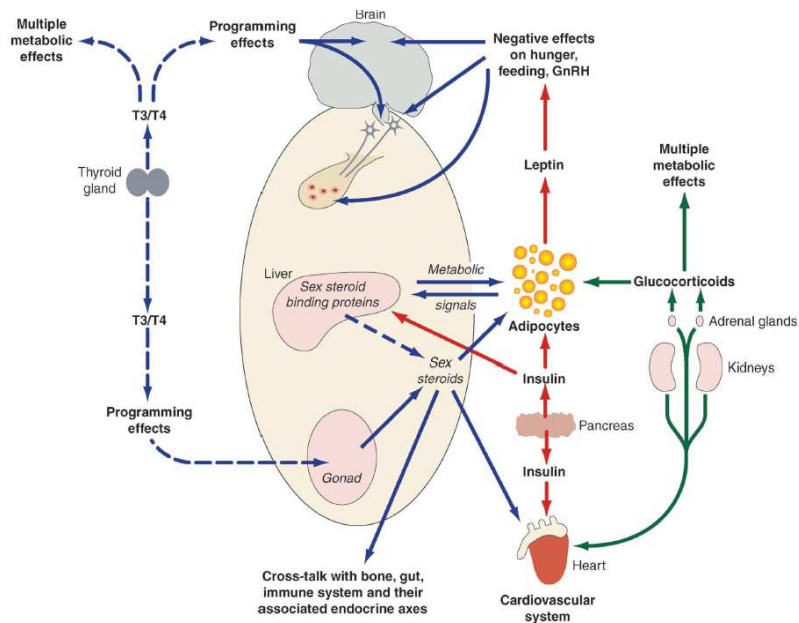


Figure 28: Interactions entre l'axe hypothalamo-hypophyse-gonade et d'autres systèmes endocriniens (WHO, 2002).

11331. Axe hypothalamo-hypophysaire-gonade.

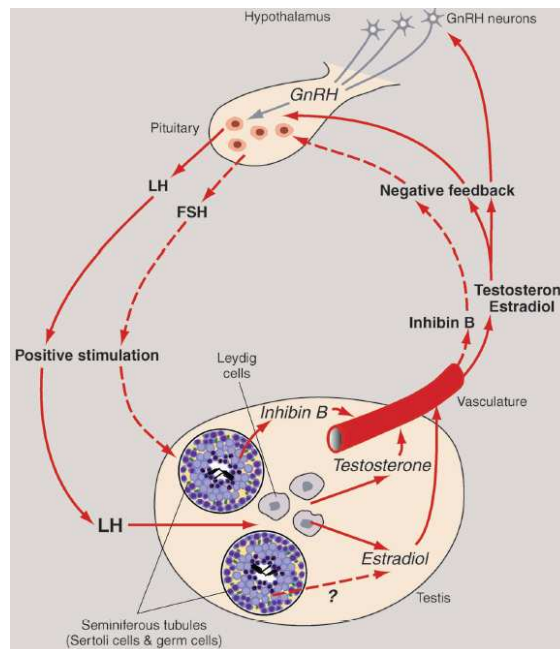


Figure 29: Schéma des principaux échanges de l'axe hypothalamo-hypophyse-gonade (WHO 2002).

La « *Gonadotropin Releasing hormone* » (GnRH) est libérée de manière pulsatile par l'hypothalamus dans le système sanguin. Elle va aller stimuler l'adénohypophyse après transport, qui elle-même va sécréter la LH et la FSH. La LH va venir agir sur les cellules de Leydig provoquant la sécrétion des hormones stéroïdes et la FSH stimule les cellules de Sertoli. En réponse, chez l'homme, il y aura sécrétion de testostérone et de DHT. Ces dernières vont exercer un rétrocontrôle négatif en freinant la sécrétion de GnRH et de LH. Les cellules de Sertoli, après stimulation par la FSH, produisent de l'inhibine B qui va à son tour, provoquer le rétrocontrôle négatif sur la production et la libération de FSH. Or, un perturbateur endocrinien, s'il agit sur cet axe va provoquer une modification de la sensibilité des cellules cibles aux différents messagers. Par exemple, une fréquence de sécrétion anormalement haute de GnRH conduit à une désensibilisation des cibles de la GnRH et donc à une sécrétion de LH et FSH différente. De même, une sécrétion anormale de LH et FSH va provoquer une sécrétion anormale de testostérone et d'inhibine B donc un rétrocontrôle anormal négatif sur l'hypothalamus (Fig.29). Or, à certaines périodes de développement fœtal, ce processus est primordial à la bonne formation de l'appareil sexuel masculin et son dérèglement peut provoquer de lourdes conséquences (WHO, 2002). Même si très peu d'études ont été réalisées sur la modulation neuroendocrinienne de la fonction sexuelle des perturbateurs endocriniens, il a été montré que le 17 α -éthynylestradiol et le nonylphénol (CAS : 68-152-92-1) modifient la fréquence de libération de la GnRH chez le poisson zèbre (*Danio rerio*) (Vosges M, 2010). Ce site d'action est donc à prendre en compte comme hypothétique pour l'homme.

11332. *Axe hypothalamo-hypophyse-surrénal.*

Le mécanisme va être identique à celui de l'axe hypothalamo-hypophyse-gonade avec, pour seule différence, la nature des molécules sécrétées. L'hypothalamus va sécréter de la « *Corticotropin-Releasing Hormone* » (CRH) qui va stimuler la sécrétion d'« *AdrenoCorticoTropin Hormone* » (ACTH) par l'adéno-hypophyse. Après transport dans le sang jusqu'à la surrénale, elle va provoquer la sécrétion de glucocorticoïdes (cortisol et corticostérone) mais surtout de l'androstènedione, précurseur de la testostérone. Un système de rétrocontrôle négatif existe également. Or on sait que les glucocorticoïdes ont un effet de « programmeur » dans le développement humain et une modification de leurs taux provoque une altération de la synchronisation de tous les axes endocriniens (WHO, 2002) Récemment,

il a été mis en évidence que les résidus de corticoïdes à usage médical présents dans les eaux en sortie de station d'épuration ou dans les eaux usées d'origine hospitalière, pouvaient interagir avec les récepteurs des glucocorticoïdes et perturber le système endocrinien, notamment lors de la vie fœtale. Les études sur la nature des molécules mises en cause sont en cours. Les premiers résultats devraient être publiés courant 2012 (PNRPE, 2010).

11333. Axe hypothalamo-hypophyse-thyroïde.

Toujours selon le même schéma, l'hypothalamus sécrète la « *Thyrotropin-Releasing Hormone* » (TRH), ce qui provoque la sécrétion de « *Thyroid Stimulating Hormone* » (TSH) par l'anté-hypophyse. La TSH va ensuite induire la sécrétion de triiodothyronine (T3, CAS : 7013-53-8) et de thyroxine (T4, CAS : 78824-30-3) par la thyroïde. Un rétrocontrôle négatif existe également. Or nous savons que les hormones thyroïdiennes jouent un grand rôle dans la différenciation des tissus et en particulier, les cellules de Sertoli. Les PCB sembleraient antagoniser les effets de T3 et T4 par fixation compétitive sur les récepteurs présents dans les tissus cibles (WHO, 2002).

12. Mécanismes d'action particuliers.

121. Mécanisme d'action supposé d'un anti-androgénique : La vinclozoline.

Nous allons étudier le mécanisme d'action androgènes/anti-androgènes de la vinclozoline sur les cellules germinales fœtales masculines en nous basant sur l'illustration ci contre.

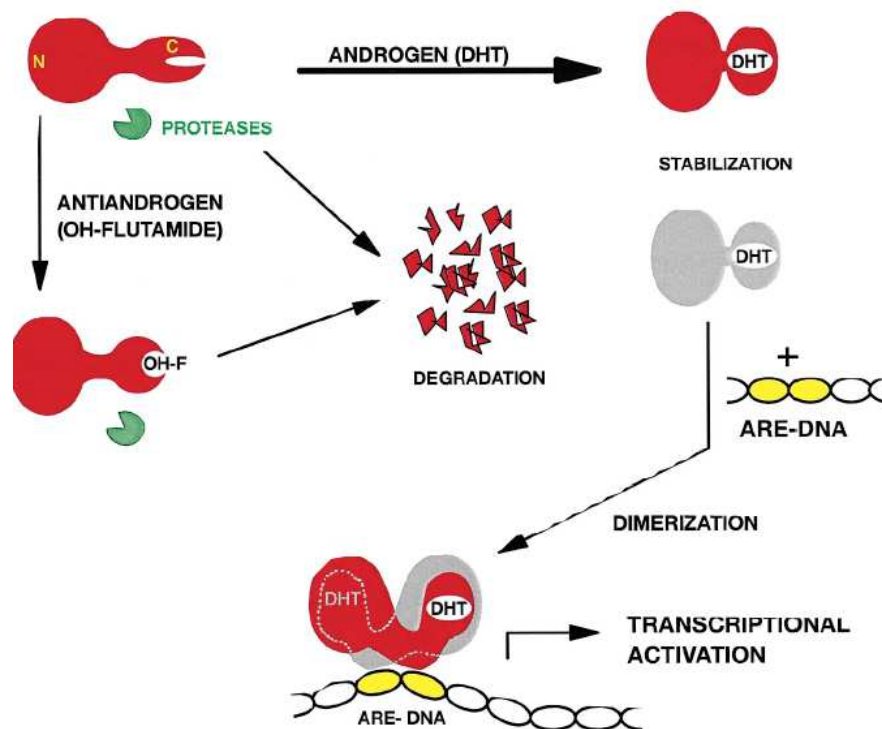


Figure 30: Action des perturbateurs endocriniens agissant comme des anti-androgènes sur les cellules germinales masculines (Kelce WR *et al*, 1997).

La testostérone, présente dans l'organisme, va jouer un rôle primordial dans le développement embryonnaire et dans la différenciation sexuelle. Elle peut agir soit directement ou sous forme de 5-DiHydroTestosterone (DHT) après action de la 5 α -réductase, par fixation sur le récepteur cytoplasmique de la cellule cible. Il s'ensuit un changement de conformation du complexe ligand-récepteur cytoplasmique qui provoque une stabilisation face à la dégradation protéolytique. Remarquons que la DHT a une action beaucoup plus marquée que la testostérone de par sa plus grande affinité avec le récepteur androgénique, mais surtout du fait d'une plus lente dissociation du complexe hormone-récepteur. Deux complexes ainsi formés vont se dimériser et venir se lier au récepteur androgénique. Le complexe dimère-récepteur nucléaire va ensuite interagir avec l'ADN pour activer la transcription et permettre la production de protéines utiles au développement de l'appareil sexuel mâle dans l'embryon.

Ainsi, un perturbateur endocrinien, à activité anti-androgénique, pourra interférer à différents niveaux. Tout d'abord, il y a fixation au récepteur cytoplasmique. Or si le changement conformationnel ne rend pas le complexe récepteur androgénique cytoplasmique-perturbateur

endocrinien stable et il sera dégradé par les protéases (Fig.30). Dans un deuxième temps, les deux complexes nécessaires à la formation du dimère peuvent ne pas être compatibles au niveau conformationnel, dans ce cas le dimère ne se formera pas et donc les deux complexes récepteur cytoplasmique-ligand seront dégradés. Considérons maintenant, que le dimère formé soit de conformation stable mais de formes différentes au complexe H-R, il ne provoque aucune activation de la transcription, là encore, il sera dégradé. Enfin, un autre mécanisme est proposé pour expliquer l'effet anti-androgène: les scientifiques ont remarqué que l'association de deux complexes récepteur cytoplasmique-ligand identiques provoquait une action agoniste alors qu'à l'inverse un dimère formé de deux complexes aux ligands différents va avoir un effet antagoniste.

La vinclozoline (3-(3,5-dichlorophényl)-5-méthyl-5-vinyl-oxazolidine-2,4-dione) est un fongicide à l'activité anti-androgénique avérée. En effet, on sait qu'il est responsable d'altération de la différenciation sexuelle des rats mâles par inhibition d'un gène activé par un récepteur androgénique. Des doses de l'ordre de 50 mg de vinclozoline/kg/jour administrées à une rate durant la gestation, provoquent chez les petits mâles des stérilités et des diminutions de la concentration spermatique. Avec des doses de 12 mg/kg/jour, on observe des hypospadias sévères. Parallèlement, on constate que les individus adultes mâles ne sont aucunement affectés lorsqu'on leur administre 100 mg/kg/jour durant 25 semaines, ce qui prouve bien que l'effet délétère n'a lieu que pendant certaines périodes critiques du développement. Le mécanisme moléculaire responsable de ces effets a été récemment élucidé. Il semblerait que les deux métabolites de la vinclozoline, l'acide 2-([(3,5-dichlorophényl) – carbamoyl]oxy)-2-méthyl-3-buténoïque (M1, CAS : 119209-27-7) et le 3',5'-dichloro-2-hydroxy-2-méthylbut-3-éanolide (M2, CAS : 83792-61-4), soient en compétition sur le récepteur cytoplasmique aux androgènes avec la DHT et donc, bloqueraient la transcription du signal androgénique formé par le dimère DHT-récepteur nucléaire androgénique. De plus, on suggère également la formation de dimère hétérogène avec deux ligands différents et donc une activité anti-androgénique. L'hydroxyflutamide, métabolite actif d'un médicament utilisé dans le cancer métastatique de la prostate, présente une structure similaire à M1 et M2 mais possède une activité anti-androgénique supérieure. En effet, ce dernier a une affinité nettement plus forte pour le récepteur cytoplasmique aux androgènes, cependant le complexe formé est de conformation totalement instable lorsqu'il se complexe et est immédiatement dégradé par les protéases cellulaires (Kelce WR *et al*, 1999).

122. Mécanisme d'action supposé du Diethylstilbestrol.

Le DES, œstrogène synthétique utilisé dans les années 60 par les femmes enceintes, crée des dysfonctionnements hormonaux sur des stéroïdes endogènes et des hormones gonadotropes par action directe sur les récepteurs œstrogéniques. Il semblerait qu'il engendre également, au niveau cellulaire, des lésions oxydatives provoquant des modifications structurales des protéines telles que la création de ponts disulfures, de sulfoxydes de méthionine, de ponts dityrosine ou des carbonylations, ce qui provoque la formation de protéines aux conformations anormales. Dans le but de rétablir l'homéostasie, la cellule déclenche un processus appelé « *Unfolded Protein Response* » ou UPR, visant à réduire le nombre de protéines anormales par une augmentation de la production de molécules « chaperonnes », primordiales à la bonne conformation protéique, une augmentation de la production d'enzymes responsables du réarrangement conformationnel protéique et une synthèse d'une enzyme impliquée dans le métabolisme énergétique de la cellule et de l'ammoniogénèse : la Glutamine synthétase. Cependant, l'UPR ne va permettre un retour à l'homéostasie qu'à court terme. Si l'action du perturbateur endocrinien œstrogénique perdure, le système sera dépassé et l'activation de l'apoptose aura lieu par l'intermédiaire de caspases. C'est ce mécanisme qui va conduire aux lésions irréversibles observées. Récemment, les chercheurs ont mis en évidence que le stress oxydant cellulaire provoqué par le DES induisait une apoptose des spermatozoïdes et spermatocytes pour des doses administrées de 10 mg/kg/jour chez des adultes hamsters mâles par injection sous-cutanée. Plusieurs marqueurs cellulaires confortent cette hypothèse. Dans les cellules soumises au DES à trop long terme, on observe une diminution des taux d'enzymes anti-oxydantes telle que la SuperOxyde Dismutase (SOD) ou la Glutathion peroxidase. On note également une réduction de l'activité des enzymes « SOS » permettant la réparation conformationnelle des protéines comme la « *Protein Disulfide-Isomerase a3* » (PDIa3) qui permet le rajout de groupe carbonyle, une diminution de la synthèse protéique de molécules « chaperonnes » normales et une augmentation de l'activité de la Glutamine synthétase appliquée dans l'UPR. Ce mécanisme cellulaire extrêmement complexe suivant l'exposition au DES, commence seulement à être compris même si des zones d'ombre subsistent encore (Li Y *et al*, 2011).

2. Autres mécanismes d'action sur le génome des perturbateurs endocriniens :

L'absence d'une relation claire entre l'exposition à des molécules environnementales et des effets sur la santé ont poussé Niels et Skakkebaek à supposer que les perturbateurs endocriniens avaient un impact sur la sensibilité génétique d'un individu selon un mécanisme d'épigénétique.

21. Définition de l'épigénétique.

L'expression génique d'un individu n'est pas seulement déterminée par des séquences d'ADN, elle dépend aussi des phénomènes régulateurs de gènes, transmissibles de génération en génération mais qui sont réversibles et sans modification de la séquence nucléotidique. La transmission génétique est donc double c'est-à-dire qu'un individu transmet à sa descendance son génome mais aussi des mécanismes de contrôles spatial et temporel de l'activité génomique. Les mécanismes épigénétiques incluent la méthylation de l'ADN ainsi que la modification de l'acétylation des histones modifiant ainsi la compaction de la chromatine. Généralement, plus un gène est méthylé et moins les histones s'y rattachant sont acétylés et moins il sera exprimé. En effet, chaque lignée cellulaire possède ses propres caractéristiques fonctionnelles contrôlées par des programmes de transcription spécifiques, eux-mêmes modulés par des mécanismes épigénétiques. Chaque type cellulaire est différent et donc certains gènes vont être exprimés et d'autres réprimés de manière transitoire ou permanente pour assurer la bonne action, au bon moment. Des réactions enzymatiques assurent que ces mécanismes de régulation peuvent être reproduits lors de la réplication de l'ADN et donc héréditaires ou effacés à volonté. Ils sont donc réversibles et modulables en tout temps provoquant une adaptation permanente à l'environnement qui nous entoure.

Prenons l'exemple de jumeaux monozygotes pour observer le rôle réel de l'épigénétique dans l'adaptation d'un individu à son environnement. Même avec génome identique, ils présentent cependant des variations morphologiques et des susceptibilités différentes face à certaines maladies. Une étude faite sur 160 paires de jumeaux homozygotes de tout âge montre qu'à un âge précoce, leur profil de méthylation épigénétique est identique. Plus l'âge avance et plus leurs profils de méthylation de l'ADN et d'acétylation des histones varient. Les différences

sont d'autant plus grandes si les jumeaux vivent dans des environnements différents et avec un mode de vie différent (tabac, alcool, activité physique...etc). On peut définir l'épigénétique comme des « épimutations » bien plus fréquentes que les mutations spontanées classiques qui sont responsables, selon Darwin, de l'évolution des espèces. Cette étude montre bien comment l'environnement peut influencer sur notre patrimoine génétique et sur notre phénotype (Multigner , 2005).

22. Méthylation de l'ADN.

L'expression des gènes est régulée par des facteurs de transcription se liant à l'ADN en fonction des besoins cellulaires. Les mécanismes épigénétiques peuvent aussi intervenir en faisant varier la méthylation de l'ADN et l'acétylation des histones modifiant ainsi l'expression des gènes. La transcription d'un gène peut être réprimée par la méthylation des cytosines dans des séquences dinucléotides CpG (désoxyCytidine phosphate désoxyGuanosine) (Fig. 31). Cependant, ces séquences sont très peu représentées dans le génome humain en dehors de courtes régions appelées « îlots CpG » présentes dans les régions promotrices ou dans le premier exon de 60 % des gènes humains. Or, plus le niveau de méthylation est important, plus faible sera la transcription. Ces profils de méthylation, propres à chaque cellule et individu, sont acquis pendant la différenciation cellulaire fœtale et une fois l'état de méthylation des îlots CpG acquis, ils sont transmis lors de la différenciation cellulaire et lors de la transmission d'information entre cellule mère à cellule fille. Ainsi, la modification de la méthylation des cytosines des îlots CpG est responsable du déterminisme cellulaire durant le développement (Multigner L, 2005).

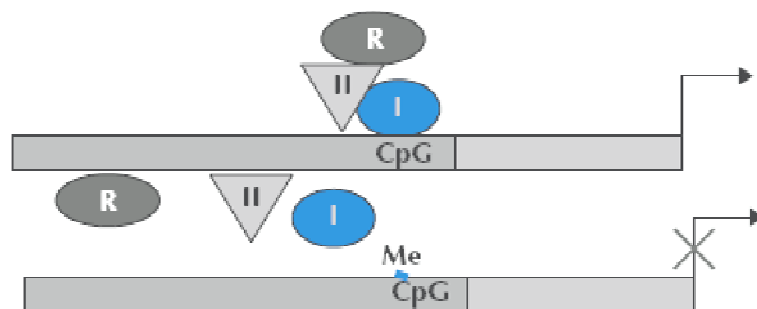


Figure 31: Exemple d'un mécanisme de régulation épigénétique : la méthylation de l'îlot CpG dans la région promotrice d'un gène empêche la fixation du complexe ligand-récepteur donc la transcription réalisée par l'ARN polymérase II (Multigner L., 2005).

23. Reprogrammation épigénétique lors du développement embryonnaire des cellules somatiques et des futurs spermatozoïdes.

Lors de la fécondation, le génome des spermatozoïdes et des ovocytes ainsi que celui des cellules somatiques sont hautement méthylés. Cependant, au début du développement embryonnaire, une vague de déméthylation du génome des gamètes a lieu, à l'exception des marques épigénétiques provenant des parents. Après implantation du zygote, le génome est à nouveau méthylé faisant suite au processus de différenciation cellulaire. C'est le mécanisme de reprogrammation cellulaire.

Ce mécanisme concerne aussi les futurs spermatozoïdes et commence par la déméthylation des Précurseurs des Cellules Germinales (PGCs) pour finir par une nouvelle méthylation des cellules germinales matures. Chez la souris, on a constaté que ce phénomène se poursuit jusqu'au stade spermatocyte I en division méiotique donc après la naissance. Cette reprogrammation au sein des cellules germinales est nécessaire pour rétablir les profils génomiques caractéristiques des deux types de gamètes et indispensable au développement ultérieur de l'embryon (Multigner L, 2005).

24. Perturbateurs endocriniens et épigénétique:

De nombreuses études suggèrent que les perturbateurs endocriniens provoqueraient des modifications des mécanismes épigénétiques altérant durablement l'expression génique pouvant être transmise de génération en génération. Des travaux récents sur des rates gestantes soumises à la vinclozoline, à activité anti-androgénique, ont montré que la population de rats mâles exposés *in utero* développait des altérations de la fonction testiculaire avec réduction de la mobilité et du nombre de spermatozoïdes. Une baisse de la fertilité, transmise de mâle en mâle, a aussi été démontrée sur au moins quatre générations. Ces effets sont corrélés avec des modifications de la méthylation de l'ADN, ce qui suggère que l'épigénétique contribue à la baisse de la fertilité. Ceci souligne les risques encourus par les populations soumises à l'exposition constante des perturbateurs endocriniens.

Des chercheurs ont étudié les motifs de méthylation du promoteur du gène de la lactoferrine sur des souris traitées pendant leur développement avec du DES. En effet, on sait que l'expression permanente de lactoferrine est retrouvée dans les cancers de l'épithélium utérin.

En comparant les profils de méthylation des souris traitées pendant leur développement et des souris traitées à l'âge adulte, on constate que chez ces dernières, aucune persistance de l'expression de la lactoferrine n'avait lieu et donc qu'aucun cancer ne se développait. Cinq îlots CpG sont disponibles à la méthylation dans la région promotrice du gène de la lactoferrine. Or, dans le groupe témoin, seul un site reste non méthylé contre deux pour les souris « œstrogénisées » suite à l'exposition au DES, lors du développement embryonnaire. L'association d'un motif de méthylation altérée et d'une exposition au DES lors de la différenciation des cellules épithéliales rend le processus épigénétique irréversible (Multigner L, 2005).

Les mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens sont extrêmement complexes et nombreux. La plupart du temps, un perturbateur endocrinien a de multiples sites d'action agissant selon un mécanisme « hormonal » et sur le génome. Ce dernier, découvert que depuis quelques années, n'est qu'à ces balbutiements. Cependant, il permettrait d'expliquer les sensibilités individuelles de chaque individu aux perturbateurs endocriniens et les mécanismes de toxicités trans-générationnelles. Des efforts de recherche sont faits en ce sens pour mieux comprendre les mécanismes de toxicité mis en jeu et ainsi permettre de protéger les populations face aux dangers des perturbateurs endocriniens.

CONCLUSION.

La prise de conscience de la présence dans l'environnement de substances pouvant altérer la santé des êtres vivants est née dans les années 90. Les scientifiques constatent des altérations de la santé reproductive des animaux sauvages dans différentes régions du monde. Le point de départ est l'observation de changement de sexe des alligators du lac Apopka en Floride, à la suite d'un accident industriel entraînant le déversement dans les eaux, d'un certain nombre de pesticides aux effets œstrogéniques. D'autres études sur les oiseaux, poissons ou mammifères confirment que des molécules présentes dans l'environnement provoquent des troubles de la reproduction. À la même période, des études épidémiologiques rapportent un déclin de la concentration spermatique passant de 113.10^6 / mL à 66.10^6 / mL en 50 ans, une augmentation des anomalies congénitales de l'appareil reproducteur masculin ainsi que des cancers testiculaires hormono-dépendants, entraînant une baisse de la fertilité. Il semblerait que ce soit la génétique et les facteurs environnementaux (les perturbateurs endocriniens) qui soient les responsables.

Ils sont définis par l'EPA comme « *des substances exogènes qui interfèrent avec la synthèse, le transport, la liaison, l'action ou l'élimination des hormones endogènes qui sont responsables du maintien de l'homéostasie, de la reproduction, du développement et/ou du comportement.* ». Leur découverte, sur le plan clinique, a eu lieu lors de l'utilisation du DES. Il a provoqué des anomalies de l'appareil reproducteur masculin semblables à celles étudiées lors d'observations de la faune sauvage.

Les perturbateurs endocriniens sont présents aussi bien à l'état naturel comme les phyto-œstrogènes, qu'à l'état de synthèse. On les utilise dans l'agriculture avec les pesticides, dans l'industrie, en médecine ou dans la vie de tous les jours, dans nos cosmétiques ou nos produits d'entretien. Leurs caractères toxiques dépendraient surtout de la durée ainsi que de la période d'exposition plutôt que de la dose. On distingue ainsi que la période où le risque est le plus important s'étale de la conception à l'âge d'environ trois ans, correspondant à la mise en place par les systèmes hormonaux endogènes, de la fonction sexuelle de l'individu. Skakkebaek *et al*, en 2001, ont émis l'hypothèse de l'existence d'un « Syndrome de Dysgénésie Testiculaire », selon laquelle les diverses altérations de la santé reproductive masculine font

partie d'une même entité pathologique. Les mutations génétiques et les influences environnementales provoqueraient, pendant la période critique du développement, des altérations des cellules de Sertoli et de Leydig, responsables à long terme d'anomalies de la reproduction masculine.

Les perturbateurs endocriniens sont extrêmement nombreux. Quelques exemples ont fait les gros titres dans les journaux. Il y a quelques années maintenant, le chlordécone entraînait un grave problème sanitaire en Martinique et Guadeloupe. Actuellement, l'utilisation des « parabens », phtalates ou du bisphénol A sont remis en question devant des études récentes relatant de possibles toxicités. Le problème de l'impact de la pilule contraceptive sur l'environnement a récemment vu le jour avec l'observation de changement de sexe de poissons « sentinelles » utilisés pour vérifier la qualité des eaux. Aucune étude sur une molécule en particulier ne prouve un effet perturbateur endocrinien avéré sur l'homme à des doses environnementales très faibles, cependant, les autorités préfèrent les interdire, au nom du « principe de précaution ». Remarquons, que si nous commençons à connaître l'effet d'une molécule sur la santé reproductive humaine, nous ignorons totalement l'effet toxicologique d'un « cocktail » de molécules. Le fait que ces substances soient présentes à de faibles concentrations et dispersées dans l'environnement permet difficilement de connaître les conséquences de chacune individuellement.

Les perturbateurs endocriniens auraient deux mécanismes d'action. Le premier serait « hormonal » par action directe sur le récepteur de l'hormone endogène provoquant une réponse agoniste ou antagoniste, ou par action indirecte par perturbation des mécanismes de production, transport, régulation ou métabolisation de l'hormone endogène. La Vinclozoline et le DES en sont de bons exemples, même si, la plupart du temps une molécule n'a pas qu'un seul mécanisme de perturbations, mais plusieurs associés. Le second mécanisme agit sur l'ADN. Les perturbateurs endocriniens sembleraient influencer sur le contrôle de l'expression des gènes par un mécanisme épigénétique plutôt que par des mutations. Ce mécanisme expliquerait l'effet transgénérationnel observé chez le rat. Ces mécanismes très complexes commencent seulement à être découverts, beaucoup de travaux de recherches sont en cours pour permettre de mieux comprendre et d'évaluer le risque potentiel pour l'homme.

En se basant sur toutes ces données, le gouvernement français dans le rapport Barbier de juillet 2011, considère que *« l'ensemble des données mettant en évidence les dangers et les risques des perturbateurs endocriniens pour l'environnement et la santé humaine sont suffisamment nombreuses et précises pour inciter à l'action. Il convient de développer une politique évolutive de protection de l'environnement et des populations en fonction des résultats scientifiques »*. Cette politique est basée sur trois fondamentaux : savoir, prévenir et interdire.

Un effort de recherche est fait depuis quelques années en France, à travers le plan d'action du Ministère de la santé, du Programme National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens et l'Agence nationale de recherche. A l'étranger, beaucoup de travaux sont également réalisés sur ce sujet. Cependant, il manque une réelle coordination entre les études sur le plan international. Par ailleurs, le gouvernement français souhaiterait que la priorité soit accordée à la mise en place de tests permettant d'identifier les molécules préoccupantes. Dans l'attente, une législation européenne a permis, depuis 1999, *« d'interdire au grand public des produits avérés cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques pour l'homme et les animaux »*. Le problème des résidus médicamenteux dans l'eau, soulevé par l'Académie Nationale de Pharmacie, est étudié. La réduction de l'exposition périnatale représente le deuxième pilier de la politique française actuelle sur ce sujet. Le gouvernement souhaite mettre en place un étiquetage particulier (pictogramme) des produits de consommation courante contenant des substances présentant un gros risque de perturbation des systèmes endocriniens pour informer les mères. Enfin, des mesures d'interdiction vont être mises en place en fonction des produits, usages, des possibilités de substitution et de la balance avantage-risque. L'accélération du retrait des phtalates à courtes chaînes dans les applications médicales à destination des femmes enceintes et des jeunes enfants devraient avoir lieu.

Pour conclure, tous les travaux actuels divisent la communauté scientifique sur la réalité d'un déclin de la fertilité masculine causé par l'impact possible de molécules à des doses environnementales. D'une part, nous avons encore trop peu de données précises sur les niveaux d'exposition de la population générale à ces substances et sur l'amplitude de leurs effets. D'autre part, l'application du principe de précaution à chaque interrogation n'est pas envisageable. De nombreux travaux sont en cours pour mieux cerner le problème et protéger les populations du risque potentiel des effets des molécules sur le corps humain et surtout sur le fondement de la vie, la reproduction.

BIBLIOGRAPHIE.

-A-

Agence Française de Sécurité Sanitaire Alimentaire (AFSSA). Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'analyse critique des résultats d'une étude de toxicité sur le développement du système nerveux ainsi que d'autres données publiées récemment sur les effets toxiques du bisphénol A. Saisine n°2009-SA-0270, 29 Janvier 2010. Disponible sur :http://sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_du_2_mars_2010_relatif_a_des_precisions_suite_a_l_a_vis_de_l_Afssa_du_29_janvier_2010_sur_le_bisphenol_A.pdf (consulté le 2 Mars 2010).

Agence Française Sécurité SANitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Sécurité et bénéfices des phyto-estrogènes apportés par l'alimentation. Recommandations Mars 2005. Disponible sur :http://www.academiemedecine.fr/UserFiles/File/rapports_thematiques/nutrition/AFSSA_s_curit_et_benefices_ds_phyto_estogenes_apport_s_par_l_alimentation_mai_2005pdf.pdf (consulté le 30 novembre 2010).

Agence Française Sécurité SANitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Question/Réponse : Informations sur les produits cosmétiques. Octobre 2008. Disponible sur : <http://www.afssaps.fr/Afssaps-media/Publications/Questions-Reponses-Produits-cosmetiques> (consulté le 15 décembre 2008).

Agence Française Sécurité SANitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Question/Réponse : Médicaments et Parabènes. Point d'Information. Le 23 Mai 2011. Disponible sur : <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Points-d-information/Medicaments-et-Parabenes-Point-d-information> (Consulté le 25 Mai 2011).

Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail (AFSSET). Conférence de presse sur la fertilité humaine. 18 novembre 2008. Disponible sur : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/DP_fertilite_humaine_1811081.pdf (consulté le 10 mai 2011).

Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail (AFSSET). Bulletin de publication de données. In : Brosselin Pauline. Janvier, 2006. Disponible sur : http://www.afsset.fr/upload/bibliotheque/771953541745249614035691288700/11_perturbateurs_systeme_endocrinien.pdf (consulté le 15 décembre 2008).

Amalric L., Bristeau C. Composés perturbateurs endocriniens dans les eaux. Rapport final BEGM/RP 54484 FR, Janvier 2006. Disponible sur: www.brgm.fr/Rapport?code=RP-54484-FR.pdf (consulté le 15 mai 2009).

Andersen AG, Jensen TK, Carlsen E *et al.* High frequency of sub-optimal semen quality in an unselected population of young men. *Hum Reprod.* 2000 Feb; 15(2):366-72. PubMed. PMID: 10655308.

Antignac Lanberca J-P. Application of MS for measuring phytoestrogens in feed and food, Analysis of estrogenic endocrine disruptors in food: state-of the-art and future trends "From specific spectrometric approaches to emerging global "omics approaches", 2008. Disponible sur: http://www.biocop.org/content_pdf/Application_of_MS_cascade_biocop_edc_workshop_JPA_2008.pdf (consulté le 10 Juin 2011).

Antoine JM, Fiori O, Mandelbaum J, Mathieu D'Argent *et al.* La fécondation in vitro avec absence de transfert d'embryon. *Médecine Thérapeutique /médecine de la reproduction.* Janvier-Février 2006, Volume 8, Numéro 1, 26-9.

-B-

Barbier G. Rapport sur les perturbateurs endocriniens, le temps de la précaution. Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques. Session N° 3662 de l'Assemblée Nationale et session N° 765 du Sénat. Le 12 juillet 2011. Disponible sur : <http://www.destinationsante.com/IMG/pdf/r10-7651.pdf> (consulté le 1 Août 2011).

Bay K, Asklund C, Skakkebaek NE *et al.* Testicular dysgenesis syndrome: possible role of endocrine disruptors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006 Mar; 20(1):77-90. Review. PubMed PMID: 16522521.

Bélangier P, Analyse écotoxicologique de l'effluent traité des eaux usées de la ville de Montréal par Canada. Centre universitaire de formation en environnement. Université de Sherbrooke. Juin 2010. Longueuil, Québec, Canada, Disponible sur : http://www.usherbrooke.ca/environnement/fileadmin/sites/environnement/documents/Essais2010/Belanger_P__12-07-2010_.pdf (consulté le 12 Aout 2010).

Birnbaum L.S, Ross P.S Persistent Organic Pollutants in humans and Wildlife. case studies, 2001. Disponible sur: http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/a76785_persistent.pdf (consulté le 10 Septembre 2010).

Bonvallot N, Dor F. Insecticides organochlorés aux Antilles : identification des dangers et valeurs toxicologiques de référence (VTR). « Etat des connaissances ». Institut de veille sanitaire, juin 2004, p52. Disponible sur : http://www.invs.sante.fr/publications/2004/insecticides_antilles/index.html (consulté le 15 Avril 2011).

Bruzual-Alfonzo H, Cops A, Eubelen M *et al.* sous la direction du Prof. M. Penninckx, Travail de méthodologie: Toxicité du Bisphenol A. Université libre de Bruxelles, 2011.

Brzakowskia M, Lourdela E, Cabryb R *et al.* Épidémiologie du couple infertile. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 38 (2009) - Hors-série 1 – F3–F7.

-C-

Carlsen E, Giwercman A, Keiding N *et al.* Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. BMJ. 1992 Sep 12; 305(6854):609-13. Review. PubMed PMID: 1393072; PubMed Central PMCID: PMC1883354.

Comeau D. La prévention de l'infertilité masculine. Le Médecin du Québec. Novembre 2002. Volume 37, numéro 11, Disponible sur : <http://www.fmoq.org/Lists/FMOQDocumentLibrary/fr/Le%20M%C3%A9decin%20du%20Québec/Archives/2000%20-%202009/075-081COMEAU1102.pdf> (consulté le 11 janvier 2009).

-D-

Delbès G, Levacher C, Duquenne C, et al. Le testicule fœtal est-il en danger ?. Médecine/Sciences, 2005, 21 :1083-8.

Desgrandchamps V, Les apports des recherches conduites entre 2006 et 2009. Dossier de presse programme national de recherche sur les perturbateurs endocriniens, Colloque à Renne, 12 avril 2010. Disponible sur :

<http://www.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/PNRPEDOSSIERPRESSE.pdf>
(consulté le 6 Mai 2011).

Desmots S, Brulez C, Lemazurier E. Perturbateurs de la fonction endocrinienne et santé : un point non exhaustif sur les connaissances. Environnement, Risques & Santé. Mai-Juin 2005. Volume 4, Numéro 3, 195-204.

Doelker E., Perturbateurs endocriniens dans l'eau : une pilule facile à avaler ?, Lémanique, Revue de l'association pour la sauvegarde du Léman. Décembre 2006. n°62.

-E-

Encha-Razavi F, Escudier E. De la molécule à la clinique. Embryologie humaine. 2008. Editions Elsevier Masson Paris, 4eme édition, 359p...

Ezralty V. L'hypothèse des perturbateurs endocriniens: sensationnalisme ou science? La presse Médicale. 10 Avril 1999/28/N°14; 758-763.

-G-

Groupe REgional PHYtosanitaire (GREPHY), Fiche de communication Organochlorés, Fiche 1.décembre 2004. Disponible sur :

<http://www.martinique.ecologie.gouv.fr/download/FICHE%201.pdf> (consulté le 8 juin 2011).

-H-

Hemminki K, Li X. Cancer risks in Nordic immigrants and their offspring in Sweden. *Eur J Cancer*. 2002 Dec; 38(18):2428-34. PubMed PMID: 12460788.

-I-

Institut Français pour la Nutrition (IFN). Phyto-œstrogènes et santé : bénéfiques et inconvénients. Avril 2010. Lettre scientifique N 143. Disponible sur : http://www.ifn.asso.fr/publications/lettres/pdf_let-sci-en-ifn-n-143.pdf (consulté le 10 mai 2011).

Institut National de Santé Publique Québec (INSPQ). In : Rhainds M. Les phtalates: Etat des connaissances sur la toxicité et l'exposition de la population générale, Communiqué de veille toxicologique 7 janvier 2004. Disponible sur : <http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/252-Phtalates.pdf> (consulté le 11 décembre 2010).

Institut National de Veille Sanitaire (INVS), Chlordécone aux Antilles : Bilan actualisé des risques sanitaires. Bulletin épidémiologique hebdomadaire 8 février 2011, n°3-4-5. Disponible sur : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/03_04_05/index.htm (consulté le 5 juin 2011).

-J-

Jegou B, Jouannet P, Spisa A. La fertilité est-elle en danger? INSERM. Edition La découverte. 2009. p 228: ISBN-13: 978-2707156389.

-K-

Kelce WR, Wilson EM. Environmental antiandrogens: developmental effects, molecular mechanisms, and clinical implications. *J Mol Med (Berl)*. 1997 Mar;75(3):198-207. Review. PubMed PMID: 9106076.

- L -

Le Monde. De nombreux médicaments recèlent des parabènes. Le 23 Mai 2011. p9.

Le Maire A, Bourguet W, Balaguer P. A structural view of nuclear hormone receptor: endocrine disruptor interactions. *Cell Mol Life Sci*. 2010 Apr;67(8):1219-37. Epub 2010 Jan 9. Review. PubMed PMID: 20063036.

Li Y, Okumura K, Nomura S *et al*. Oxidatively damaged proteins in the early stage of testicular toxicities in male rats by orally administered with a synthetic oestrogen, diethylstilbestrol. *Reprod Toxicol*. 2011 Jan;31(1):26-34. Epub 2010 Nov 10. PubMed PMID: 20932895.

Liebig M, Moltmann JF, Knacker T. Evaluation of measured and predicted environmental concentrations of selected human pharmaceuticals and personal care products. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2006 Mar;13(2):110-9. PubMed PMID: 16612900.

- M -

Mandon-Pépin M, Derbois C, Matsuda F *et al*. Infertilité humaine : des gènes de méiose comme candidats potentiels. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 30 (2002) 817–821.

Mauduit C, Florin A, Amara S *et al*. Long-term effects of environmental endocrine disruptors on male fertility . *Gynecol Obstet Fertil*. 2006 Oct;34(10):978-84. Epub 2006 Sep 25. Review. French. PubMed PMID: 16996771.

McElreavey¹ K, Krausz C, Patrat C, *et al*. Infertilité masculine et les microdélétions du chromosome Y. 2002. Éditions scientifiques et médicales,. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* .Volume 30, N 5, p. 405-412

Multigner L, Kadhel P, Perturbateurs endocriniens : concept ou réalité ? *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*, 2008, Vol.69, n°5/6, p. 710-717.

Multigner L. Delayed effects of pesticides on human health. Environnement, Risques et Santé. Mai-Juin 2005. Volume 4, Number 3, 187-94.

-N-

Nataf S. Le Tissu épithélial. Université de Lyon/ Hospices civils de Lyon. 2009. Cours n°3. Disponible sur : <http://histoblog.viabloga.com/texts/le-tissu-epithelial--cours-n-3--2009-> (Consulté le 10 Juillet 2011).

Nativelle-Serpentini C, Richard S, Séralini GE *et al.* Aromatase activity modulation by lindane and bisphenol-A in human placental JEG-3 and transfected kidney E293 cells. Toxicol In Vitro. 2003 Aug;17(4):413-22. PubMed PMID: 12849724.

-O-

Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP), Fiche d'information: les phtalates. Département fédéral de l'intérieur (DFI), Février 2006.

-P-

Pellier AL, Rondet Grellier C, Expertise collective INSERM reproduction et environnement synthèse, 2011. Disponible sur : www.inserm.fr/.../Synthese_Reproduction_environnement_vers_final.pdf (consulté le 17 Mai 2011).

Plan National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens (PNRPE). Appel à propositions de recherches 2010. Le 20 Décembre 2010. Disponible sur : <http://www.pnrpe.fr> (Consulté le 17 juillet 2011).

-R-

Ravel C, Berthaut I, Siffroi J-P. Infertilités masculines, Endocrinologie-Nutrition. Elsevier Masson, 2009. Doi : 10.1016/S1155-1941(08)50295-2

Rieu D. Actualités sur le soja en nutrition pédiatrique. Archives pédiatriques. (2006).13 534-538.

Richiardi L, Bellocco R, Adami HO, *et al.* Testicular cancer incidence in eight northern European countries: secular and recent trends. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004 Dec;13(12):2157-66. PubMed PMID: 15598775.

Rouiller-Fabre V., Lambrot R., Muczynski V *et al.* Ontogénèse et régulations des fonctions testiculaires chez le fœtus humain, Gynécologie Obstétrique et Fertilité. 2008, 36, 898-907.

Rousselle C, Evaluation du risque de l'utilisation des parabènes dans les cosmétiques, Bulletin des vigilances de l'AFSSAPS, n°30, décembre 2005. Disponible sur : <http://www.hosmat.eu/circulaires/textes05/vigi30.pdf> (consulté le 19 Mars 2009).

-S-

Schlosser J, Nakib I, Carré-Pigeon F *et al.* Infertilité masculine: définition et physiopathologie, EMC, Elsevier Masson, 2007. Doi : 10.1016/S0000-0000(07)30603-7.

Sharpe RM. Pathways of endocrine disruption during male sexual differentiation and masculinization. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2006 Mar; 20(1):91-110. Review. PubMed PMID: 16522522.

Sharpe RM, Irvine DS. How strong is the evidence of a link between environmental chemicals and adverse effects on human reproductive health? BMJ. 2004 Feb 21;328(7437):447-51. Review. PubMed PMID: 14976101; PubMed Central PMCID: PMC344268.

Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod*. 2001 May;16(5):972-8. Review. PubMed PMID: 11331648.

Slama R, Jegou B, Cordier S. Nouvelles avancées dans l'étude de l'influence de l'environnement sur la santé reproductive masculine; *Revue Epidémiologique de Santé Publique*, 2006, 54 : 167-174.

-T-

Toppari J, Kaleva M, Virtanen HE. Trends in the incidence of cryptorchidism and hypospadias, and methodological limitations of registry-based data. *Hum Reprod Update*. 2001 May-Jun;7(3):282-6. Review. PubMed PMID: 11392374.

Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, *et al*. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect*. 1996 Aug;104 Suppl 4:741-803. Review. PubMed PMID: 8880001; PubMed Central PMCID: PMC1469672.

Tostain J. *et al*, Physiologie des androgènes chez l'homme adulte, *Progrès en Urologie* (2004), 14, 639-660.

-U-

Uyttebroeck N, Pollution des rivières par les hormones synthétiques présentes dans la pilule contraceptive. Travail de chimie organique environnementale 2010. Disponible sur : <http://chimiegenerale.org/Travaux2010/Hormones.pdf> (consulté le 2 Janvier 2011).

-V-

Vosges M, Effets neuroendocrines des perturbateurs endocriniens chez le poisson zèbre (*Danio rerio*) : Etude du système à GnRH. Thèse réalisée sous la direction du Professeur Yves Combarnous. Université François Rabelais, Tours. Soutenue le 15 décembre 2010.

-Y-

Yin GG, Kookana RS, Ru YJ. Occurrence and fate of hormone steroids in the environment. Environ Int. 2002 Dec;28(6):545-51. PubMed PMID: 12503920.

-W-

Wagner Mahler K., Kurzenne J.Y. Prise en charge du nouveau-né cryptorchide : un travail d'équipe médico-chirurgical. Médecine Thérapeutique / médecine de la reproduction. Volume 9, Numéro 2, 105-13, Mars-Avril 2007.

Wallerand H, Chabanne E, Bittard H. Infertilité masculine idiopathique et récepteurs aux androgènes. Progrès en Urologie. 2001, 11, 610-620.

World Health Organization (WHO), The International Programm on Chemical Safety (IPCS), Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors, 2002. Disponible sur: http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/ (consulté le 10 septembre 2008).

SITES INTERNET :

1. http://www.fivfrance.com/analyses_medicales/ana01.html (consulté le 16/11/2010).
2. <http://www.sabotage-hormonal.org/spip.php?article10> (consulté le 5/05/2011).
3. <http://www.embryology.ch/> (consulté le 9/09/2010).
4. https://www.formation.enslyon.fr/Formation/Groupes/Formation_Continue/Sciences_de_la_vie/Determinisme_du_sexe_et_clonage/SeanceTP/LamesDifferGonades/BiosyntSteroid.htm.
5. <http://www.chm.pops.int/Convention/ThePOPs/tabid/673/language/fr-CH/Default.aspx> (consulté le 10 10 2010).
6. <http://www.endocrinedisruption.com/endocrine.TEDXList.overview.php> (consulté le 10/03/2011).
7. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/DP_fertilite_humaine_1811081.pdf (consulté le 24/04/2011).
8. <http://www.pops.int/documents/background/assessreport/fr/ritterfr.pdf> (consulté le 01/05/2010).
9. http://www.europa.eu/legislation_summaries/consumers/consumer_safety/132033_fr.htm (consulté le 03/03/2009).
10. <http://www.ourstolenfuture.org/Basics/chemlist.htm> (consulté le 2/05/2011).

ANNEXES :

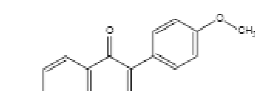
Annexe 1 : Classification des pesticides selon leurs actions connues, probables ou suspectées de perturbations des systèmes hormonaux (Groshart et Okkerman 2000) (5).

Substances actives ou métabolites	Classification selon Groshart et Okkerman (2000) *	Classification US EPA+		
		Connu	Probable	Suspecté
2,4,5-T			■	
2,4-D	2		■	
2,4-Mcpa	2			
Acétochlore	1			
Alachlore	1		■	
Aldicarbe				■
Aldrine	2		■	
Aminotriazole	1		■	
Atrazine	1	■		
Bénomyl			■	
Carbaryl				■
Carbendazime	2			
Chlordane	1	■		
Chlordane (cis- and trans-)	1			
Cyperméthrine				■
DDT		■		
DDT (technical) - clofénotane	1			
Diazinon	2			
Dibromochloropropane (DBCP)		■		
Dibromoéthane (EDB)	3			
Dicofol	2	■		
Dieldrine	2	■		
Diméthoate	2			
Diuron	2			
Endosulfan	2	■		
Endosulfan (alpha)	2			
Endosulfan (beta)	2			
Endrine	2		■	

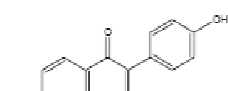
Estervalerate				■
Fenthion	3			
Fentine Acetate	1			
Fenvalerate				■
Gamma-HCH (Lindane)	1	■		
Heptachlore	2		■	
Hexachlorobenzène (HCB)	1		■	
Iprodione	2			
Kepone (Chlordécone)	1			
Linuron	1			
Malathion	2			■
Mancozèbe			■	
Manèbe	1		■	
Métam-sodium	1			
Méthomyl				■
Méthoxychlore		■		
Methylbromide (bromomethane)	2			
Métrame			■	
Métribuzine				■
Mirex	1		■	
Nitroféne	1			■
Oxychlordane	2			
Oxyde de bis (tributylétain)	1			
p,p'-DDT	1			
Parathion éthyl	2		■	
Parathion méthyl	2		■	
Pentachlorophenol (PCP)			■	
Peméthrine				■
Photomirex	2			
Prochloraze	2			
Propanil	2			
Simazine	2			
Tetrachloro DDT	1			
Thirame	1			
Toxaphène - Camphéchloré	1	■		
Triadiméfon	2			
Tributylétain		■		
Trifluraline			■	
Triphénylétain	1			
Vinchlorzoline	1		■	
Zinèbe	1		■	
Zirame	2			■

Annexe 2 : Structure des principales classes de phyto-œstrogènes (Antignac Lanberca JP, 2008).

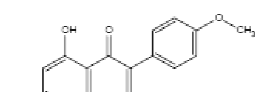
Isoflavones



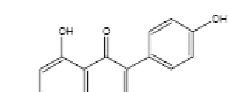
Formononetin – C₁₆H₁₂O₄
405-72-3 [CAS Number]
Mw=260.2641 – Mi=260.07356



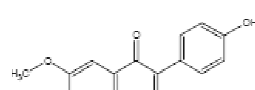
Daidzein – C₁₅H₁₀O₄
406-66-0 [CAS Number]
Mw=254.2375 – Mi=254.05791



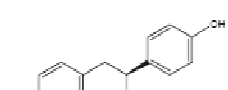
Biochanin A – C₁₆H₁₂O₅
491-90-5 [CAS Number]
Mw=284.2635 – Mi=284.060475



Genistein – C₁₅H₁₀O₅
446-72-0 [CAS Number]
Mw=270.2369 – Mi=270.052025

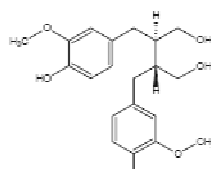


Glycitein – C₁₆H₁₂O₅
40957-03-3 [CAS Number]
Mw=284.2635 – Mi=284.060475

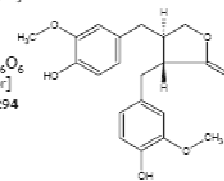


Equol – C₁₅H₁₄O₃
531-95-3 [CAS Number]
Mw=242.2699 – Mi=242.094295

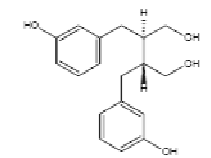
Lignans



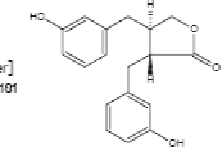
Secoisolariciresinol – C₂₀H₂₂O₆
29300-59-0 [CAS Number]
Mw=362.4160 – Mi=362.17294



Matairesinol – C₂₀H₂₂O₆
500-72-3 [CAS Number]
Mw=350.392039 – Mi=350.14164

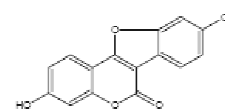


Enterodiol – C₁₈H₂₀O₄
80226-00-2 [CAS Number]
Mw=302.3649 – Mi=302.15101



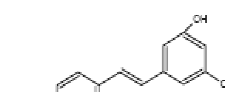
Enterolactone – C₁₈H₁₈O₄
70473-71-9 [CAS Number]
Mw=290.3331 – Mi=290.12051

Coumestans



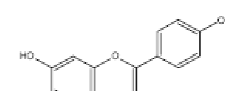
Coumestrol – C₁₅H₈O₅
479-13-0 [CAS Number]
Mw=268.221 – Mi=268.037175

Stilbens



Resveratrol – C₁₄H₈O₃
501-31-0 [CAS Number]
Mw=228.2433 – Mi=228.078645

Flavones



Apigenin – C₁₅H₁₀O₅
520-36-5 [CAS Number]
Mw=270.2369 – Mi=270.052025

Annexe 3: Niveaux et mécanismes d'action des pesticides et molécules industrielles perturbateurs endocriniens sur l'organisme (10).

LES PESTICIDES:

<u>Composé:</u>	<u>Système hormonal touché:</u>	<u>Mécanisme:</u>	<u>Références:</u>
Les Carbamates:			
Carbaryl	Œstrogène et Progestérone	?	Klotz et al. 1997
Les Organochlorés:			
Aldrine	Œstrogène	Se lie aux récepteurs aux œstrogènes en compétition avec l'œstradiol	Jorgenson 2001
Chlordane	Testostérone et Progestérone	?	Willingham et al.2000.
Endosulfane	Œstrogène	?	Soto et al. 1994
Képone (chlordecone)	Œstrogène	Affinités avec les récepteurs aux androgènes et aux œstrogènes	Waller et al. 1996. Soto et al. 1994.
Mirex	Activité anti-androgène, inhibe la production de LH et a une action potentielle sur la thyroïde.	?	Chen et al, 1986 Chernoff et al, 1976
Lindane	Œstrogènes/ Androgènes	Inhibe la liaison du ligand aux récepteurs des androgènes et des œstrogènes.	Danzo 1997.
DDT	Œstrogène	Liaison aux récepteurs aux œstrogènes avec à la fois, des activités de mimétisme et d'antagonisme, modifie également la métabolisation des l'hormone et modifie les niveaux des récepteurs hormonaux.	Soto et al.1994. Lascombe et al, 2000. Rajapakse et al, 2001.
Dithiocarbamates:			
Mancozèbe	Thyroïde	Inhibiteurs de la peroxydase de la thyroïde	Hurley et al, 1998
Thirame	Action sur l'axe hypothalamo-hypophysaire avec dépression du pic de LH, action sur la thyroïde avec dépression du pic de LH (baisse de T4 et augmentation de la TSH)	?	Stoker et al, 1993.

Zinèbe	Thyroïde	Un métabolite inhibe la synthèse de l'hormone thyroïdienne	Toppari et al, 1995
Zirame	Thyroïde	Inhibe la iodure peroxydase	Marinovich et al. 1997.
Linuron, Diuron et dérivés:			
Linuron	Androgènes	Antagonistes des récepteurs aux androgènes.	Waller et al. 1996. Lambright et al.2000 Grey et al, 1999.
ETU	Thyroïde	Inhibiteur de la peroxydase de la thyroïde.	Hurley et al, 1998
Les Organophosphorés:			
Malathion	Thyroïde	Importante baisse des hormones thyroïdiennes dans le sang avec, peut être, un effet direct sur la glande thyroïde.	Akhtar et al. 1996.
Les Pyréthrinoïdes:			
Alléthrine	Œstrogène	?	Aller et al, 1999.
Karaté	Thyroïde	Diminution des hormones thyroïdes dans le sang, effets directs sur la thyroïde	Akhtar et al, 1996.
Perméthrine	Estrogénique	?	Aller et al, 1999.
Tarstar	Thyroïde	Diminution des hormones thyroïdiennes dans le sang, effets directs sur la thyroïde	Akhtar et al, 1996.
Les Triazines			
Atrazine	Action sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (dépression du pic de LH), métabolisme du pic de la testostérone.	Inhibe la liaison du ligand aux récepteurs des androgènes et aux récepteurs des œstrogènes.	Danzo 1997.
Amitrol	Thyroïde	Inhibe la synthèse des hormones thyroïdiennes	Hurley et al. 1998.

LES MOLECULES INDUSTRIELLES:

<u>Composé:</u>	<u>Système hormonal touché:</u>	<u>Mécanisme:</u>	<u>Références:</u>
Les Parabens:			
Parabens	Œstrogène	Agoniste des récepteurs œstrogéniques	Darbre PD 2006.
Les Phtalates:			
BBP	Œstrogène	Inhibe la liaison aux récepteurs des Œstrogènes	Jobling et al., 1995.
DBP	Œstrogène et Androgène	Inhibe la liaison aux récepteurs des Œstrogènes et anti-androgènes	Jobling et al., 1995. Harris et al., 1997. Grey et al. 1999.
DEHP	Œstrogène et Androgène	Inhibe la liaison aux récepteurs des Œstrogènes et anti-androgènes	Jobling et al., 1995. Harris et al., 1997. Grey et al. 1999. Moore et al., 2001.
DEP	Œstrogène	?	Harris et al., 1997.
Le Bisphénol A:			
Bisphénol A	Œstrogène	Se lie aux récepteurs des Œstrogènes	Fischer et al., 1999. Anderson et al., 1999. Rajapakse et al., 2001
Les Retardateurs de Flamme:			
PBDE	Thyroïde	Inhibe la liaison hormone thyroïdienne-récepteur	Erikson et al. 2001
Les métaux lourds:			
Arsenic	Glucocorticoïdes	Inhibition sélective de la transcription de l'ADN normalement stimulée par le complexe glucocorticoïdes-récepteurs.	Kaltreider et al.2001.
Cadmium	Œstrogène	Interaction avec l'hormone naturelle sur le récepteur œstrogénique.	Stoica et al. 2000 Johnson et al., 2003.
Plomb	Système reproducteur	?	Hanas et al., 1999.

Mercure	Système reproducteur et Thyroïde	?	Facemire et al. 1995.
Éthers de Glycols:			
Éthers de Glycol	NC	NC	NC
Les dioxines:			
Dioxine	Œstrogène	Action anti-œstrogénique par liaison avec le récepteur œstrogénique	Krishnan et sécurité 1993. Klinge et al.1999.
Alkylphenoléthoxylates:			
Nonylphénol, Octylphénol	Œstrogène	Agonistes récepteurs aux œstrogènes	Soto et al., 1991 Soto et al. 1995 Danzo 1997 Lascombe et al., 2000
Les PCB:			
PCB	Œstrogène/Androgène Thyroïde	Antagonisme des récepteurs aux œstrogènes et agonistes des récepteurs androgéniques. Se lie à la protéine de transport de l'hormone thyroïdienne	Grey et al., 1999 Cheek et al., 1999 Zoeller et al.2000 Korach et al. 1988
Divers:			
BHA	Œstrogène	Se lie aux récepteurs œstrogéniques	Jobling et al. 1999.
Benzophénone	Œstrogène	Se lie aux récepteurs œstrogéniques	Schlumpf et al.2001
Bisphénol F	Œstrogène	Se lie aux récepteurs œstrogéniques	Perez et al., 1998.
Benzopyrène	Androgène	Anti-Androgène par antagonisme des récepteurs	Thomas 1990.
Résorcinol	Thyroïde	?	Lindsay et al;1999
Dimères et Trimères de styrène	Œstrogène	Agoniste des récepteurs œstrogéniques	Ohyama et al. 2001.

NC: Non Communiqué

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 26 septembre 2011

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par **Aline REMY**

Sujet : Les perturbateurs endocriniens et la stérilité masculine.

Jury :

Président : Pr. B. RIHN
Directeur : Pr. B. RIHN

Juges : Pr. P. LABRUDE
Mme. C. PERDIAKIS
M. O. JOUBERT
M. F. BOOB

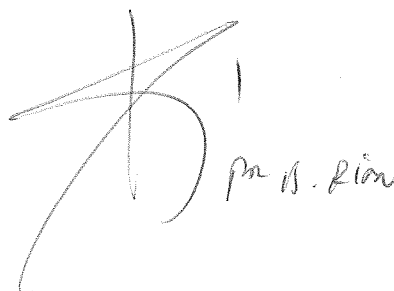
Vu,

Nancy, le 05/09/11

Le Président du Jury

Le Directeur de Thèse

M. B. Rihn M.



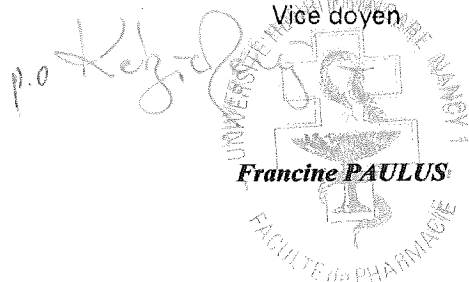
Vu et approuvé,

Nancy, le 05.09.2011

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Francine KEDZIEREWICZ
Vice doyen

Francine PAULUS

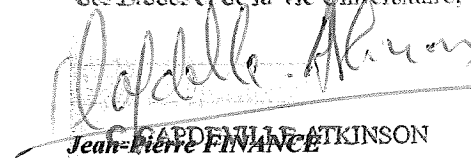


Vu,

Nancy, le 13-9-2011

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Pour le Président
et par Délégation,
La Vice-Présidente du Conseil
des Etudes et de la Vie Universitaire,



Jean-Pierre FINANCE

N° d'enregistrement : 3721

N° d'identification :

TITRE

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET STERILITE MASCULINE

Thèse soutenue le 26 septembre 2011

Par Aline REMY

RESUME :

Actuellement en France, un couple sur six va consulter au moins une fois dans sa vie pour des problèmes de stérilité. Or, on a constaté qu'un homme des années 2000 produisait 50% de spermatozoïdes en moins que son propre père. On observe également une augmentation des cancers des testicules, des malformations congénitales et des non-descentes testiculaires. Parallèlement, les scientifiques ont observé une féminisation de la nature. Et si tous ces phénomènes étaient liés?

Niels et Skakkebaek émettent l'hypothèse du « Syndrome de Dysgénésie Testiculaire » en 2001, selon laquelle toutes les altérations de la santé reproductive masculine auraient la même origine. Des influences de l'environnement sur l'organisme pendant les périodes critiques du développement et des mutations génétiques provoqueraient des altérations des cellules de Sertoli et de Leydig, responsables d'anomalies de la reproduction masculine. Les principaux responsables seraient des molécules, omniprésentes dans notre environnement quotidien, appelées « perturbateurs endocriniens ». Les plus connus sont les phtalates, « parabens », pesticides (Chlordécone), bisphénol A, les phytoœstrogènes (Soja) ou encore certains médicaments (Diethylstilbestrol ou la pilule contraceptive). Ils auraient deux mécanismes d'action. Le premier serait « hormonal » (cas du diethylstilbestrol et de la vinclozoline) et le second agirait sur le génome, par un mécanisme épigénétique.

Bien qu'aucune étude ne prouve leurs effets sur l'homme à des doses environnementales, les recherches continuent. En l'attente des résultats, les autorités préfèrent appliquer le « principe de précaution » afin de protéger les populations du risque potentiel des effets des molécules présentes dans l'environnement sur le corps humain et plus particulièrement sur le fondement même de la vie, la reproduction.

MOTS CLES : Perturbateurs Endocriniens, Syndrome de dysgénésie testiculaire, Stérilité masculine, Pesticides, Hypospadias, Cryptorchidie, Qualité séminale, Phtalates, Bisphénol A, Chlordécone, Phytoœstrogène, Diethylstilbestrol, Vinclozoline.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Professeur Bertrand RIHN		Expérimentale <input type="checkbox"/>
		Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
		Thème <input checked="" type="checkbox"/>

Thèmes
1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle