



HAL
open science

Perturbateurs endocriniens environnementaux et fertilité

L. Gaspari, F. Paris, M.-O. Soyer-Gobillard, N. Kalfa, C. Sultan, S. Hamamah

► **To cite this version:**

L. Gaspari, F. Paris, M.-O. Soyer-Gobillard, N. Kalfa, C. Sultan, et al.. Perturbateurs endocriniens environnementaux et fertilité. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 2021, 10.1016/j.gofs.2021.09.009 . hal-03648512

HAL Id: hal-03648512

<https://hal.umontpellier.fr/hal-03648512v1>

Submitted on 22 Jul 2024

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Perturbateurs endocriniens environnementaux et fertilité

Environmental endocrine disruptors and fertility

Laura Gaspari, MD¹⁻³, **Françoise Paris**, MD, PhD, Pr¹⁻³, **Marie-Odile Soyer-Gobillard**, PhD^{4,5}, **Nicolas Kalfa**, MD, PhD, Pr^{2,6,7}, **Charles Sultan** MD, PhD, Pr¹,
Samir Hamamah, PhD, Pr^{3,8#}

1. CHU Montpellier, Univ Montpellier, Unité d'Endocrinologie-Gynécologie Pédiatrique, Service de Pédiatrie, Montpellier, France
2. CHU Montpellier, Univ Montpellier, Centre de Référence Maladies Rares du Développement Génital, Constitutif Sud, Hôpital Lapeyronie, Montpellier, France
3. Univ Montpellier, INSERM 1203, Développement Embryonnaire Fertilité Environnement, Montpellier, France.
4. Univ Sorbonne, CNRS, Paris, France
5. Association Hhorages-France, F-Asnières-sur-Oise, France
6. CHU Montpellier, Univ Montpellier, Département de Chirurgie Viscérale et Urologique Pédiatrique, Hôpital Lapeyronie, Montpellier, France
7. Univ Montpellier, Institut Debrest de Santé Publique IDESP, UMR INSERM, Montpellier, France
8. CHU Montpellier, Univ Montpellier, Département de Biologie de la Reproduction, Biologie de la Reproduction/DPI et CECOS, Montpellier, France.

Correspondance :

Service de Biologie de la Reproduction/DPI, Hôpital Arnaud de Villeneuve, 34295 Montpellier, Cedex 5. Tel : + 33 4 67 33 64 04. Fax : + 33 4 67 33 62 90.

s-hamamah@chu-montpellier.fr

1

2 **Introduction**

3 Depuis une vingtaine d'années, les effets des perturbateurs endocriniens environnementaux
4 (PEE), sur la santé humaine, préoccupent le monde scientifique et médical.

5 En dépit des alertes des scientifiques, des médecins et des économistes mondiaux, la
6 situation ne cesse de se détériorer contribuant à l'augmentation régulière de l'incidence des
7 maladies chroniques et des troubles de la fertilité. Ceci impose une réflexion éthique
8 incontournable.

9 L'impact de PEE sur la santé en général et sur la santé reproductrice en particulier, a été
10 étudié par:

11 1) Les observations animales : Les zoologistes nous alertent depuis une trentaine d'années
12 sur la dévirilisation des nombreuses espèces animales (1). Chez la grenouille, le poisson,
13 l'alligator, jusqu'à l'ours polaire, les malformations génitales chez les mâles ont été
14 associées à des concentrations élevées des pesticides dans leur organisme.

15 2) Les études épidémiologiques : Plusieurs études ont rapporté une augmentation de
16 l'incidence des malformations génitales chez le nouveau-né masculin (hypospadias,
17 cryptorchidie, micropenis). Les études danoises ont clairement démontré un lien entre la
18 prévalence de la cryptorchidie et l'intensité de l'activité agricole (Danemark vs Finlande)
19 (2). La réduction de la spermatogenèse de l'ordre de 50% est venue renforcer
20 l'hypothèse d'une agression du testicule fœtale par les PEE (3).

21 3) Les données expérimentales : des travaux réalisées chez l'animal ou sur des lignées
22 cellulaires ont conforté le rôle de PEE sur l'équilibre hormonal (4). Ils ont remis en cause
23 le principe de Paracelse ou la dose fait le poison, pointé l'effet cocktail et élargi le spectre
24 d'action moléculaire de ces PEE.

25 4) Le traitement in vivo par le Distilbène (DES), estrogène de synthèse, doué d'une action
26 anti-androgène, prescrit à des milliers de femmes enceintes, a constitué un modèle
27 privilégié pour l'analyse des conséquences cliniques à l'âge adulte d'une contamination
28 fœtale (5). Le DES a constitué de facto un modèle d'étude de l'action des PEE chez
29 l'Homme.

30

31 En effet, les PEE sont, selon la définition proposée par l'Organisation mondiale de la santé en
32 2002, des substances chimiques, qui altèrent les fonctions du système endocrinien et de ce

1 fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de
2 (sous)- populations. Ils peuvent être des substances naturelles telles que les phyto-
3 œstrogènes, ou des substances résultant de l'activité humaine est conçues pour être utilisées
4 dans l'industrie, l'agriculture ou dans des produits de consommation.

5 Actuellement, il n'existe pas de liste exhaustive des PEE, mais parmi ceux-ci les plus connus
6 sont : les pesticides, les alkyphénols, BHT, bisphénol A (BPA), les ignifuges bromés (PBDE),
7 le mercure, les parabènes, les phtalates, les composés perfluorés, le triclosan, le plomb, le
8 cadmium, le téflon. Ces molécules entrent dans la composition de très nombreux produits
9 d'usage courant, telles que l'alimentation, les cosmétiques, cigarettes...

10 L'activité humaine, alimentaire, professionnelle, habitational amplifie la contamination par
11 les PEE sur la santé qui échappent aux principes de toxicologie classique ou la dose fait le
12 poison. ils peuvent présenter une action synergique et amplificatrice (effet cocktail) et
13 s'accumuler dans le tissu adipeux pendant des années pour certains entre eux.

14 Quid des effets des PEE sur le fonctionnement hormonal ? On sait depuis peu que les PEE
15 peuvent (6):

- 16 1. Se lier au récepteur hormonal (effet agoniste) où s'opposer à la liaison d'une
17 hormone endogène à son récepteur (effet antagoniste) ou encore modifier
18 l'expression d'un récepteur hormonal
- 19 2. Interagir avec les voies de signalisation dans la transduction du message hormonal,
20 modifier la synthèse hormonale, interagir avec le transporteur de l'hormone
21 endogène, moduler la clairance de l'hormone endogène et modifier la distribution de
22 l'hormone dans les cellules cibles
- 23 3. Enduire des altérations épigénétiques
- 24 4. Réguler la différenciation et la croissance cellulaire.

25

26 L'objectif de cette revue, est d'analyser les données actuelles relatives à l'impact des PEE sur
27 la fertilité. Nous aborderons, de plus, les méthodes d'évaluation de la contamination par les
28 PEE et les nouveaux outils moléculaires, tels que les miRNA, susceptibles de devenir des
29 marqueurs d'exposition et à long terme, des outils thérapeutiques.

30

31 **Impact des PEE sur la fertilité masculine**

1 Il y a une vingtaine d'années, un groupe danois (Pr Skakkebaek) a émis l'hypothèse que le
2 cancer du testicule de l'homme jeune, que les anomalies de la différenciation sexuelle (la
3 cryptorchidie, l'hypospadias et le micropenis) et que l'altération de la spermatogénèse,
4 seraient les conséquences d'un même mécanisme de contamination par les PEE pendant la
5 vie fœtale (7) (Fig. 1). L'hypothèse de l'hyperestrogénie s'est progressivement confortée par
6 (i) de nombreux travaux (8, 9), (ii) de plusieurs analyses épidémiologiques et (iii) de
7 l'observation d'une réduction de la spermatogénèse chez un patient exposé au DES pendant
8 la vie intra-utérine (10). En effet, l'action sur le testicule fœtal semble être l'une des
9 principales cibles des PEE est en outre à l'origine de l'infertilité masculine à travers le concept
10 du syndrome de dysgénésie testiculaire chimio-induit (fig. 1) et impactant respectivement la
11 fonction endocrinienne de la cellule du Leydig fœtale (fig. 2) et la fonction Sertolienne (fig.
12 3).

13 • Anomalies congénitales du développement génito-sexuel (DSD)

14 Ces dernières années, plusieurs équipes ont rapporté une augmentation de la prévalence des
15 malformations génitales du nouveau-né masculin après une contamination professionnelle ou
16 habitationnelle des parents exposés aux PEE. Les données relatives au développement d'une
17 cryptorchidie sont particulièrement éloquentes (2, 11). Il y a une dizaine d'années, lors d'un
18 étude cas-témoin, nous avons observé que l'incidence des DSD chez le nouveau-né était plus
19 élevée chez des enfants d'agriculteurs (OR 4,41) laissant supposer que la contamination
20 fœtale mettrait en cause l'usage des pesticides (12). Simultanément, nous avons pu
21 rapporter l'incidence la plus élevée au monde de micropenis chez les nouveau-nés de la
22 région nord-ouest du Brésil, dont les parents utilisaient des pesticides (DDT), à la fois à
23 usage domestique et agricole (13). On sait maintenant que les malformations génitales du
24 garçon après une contamination fœtale par les PEE s'inscrivent dans le contexte de
25 syndrome de dysgénésie testiculaire, qui fera le lit au développement du carcinome in situ
26 du testicule et à la réduction considérable de la spermatogénèse chez l'homme jeune (7). On
27 peut considérer ces malformations génitales comme des marqueurs précoces de l'agression
28 fœtale du testicule par les PEE.

29 Pour la plupart des équipes, la responsabilité d'une contamination fœtale par la pollution
30 chimique environnementale est discutée pour rendre compte de l'augmentation de la
31 prévalence de l'hypospadias qui est apparue comme le prototype d'une contamination fœtale
32 par les PEE présentant une action anti-androgène. En ralentissant ou inhibant la fermeture
33 des replis labiaux, androgène-dépendante, les PEE induisent une dévirilisation, déjà rapporté
34 chez l'animal. De la même façon, l'existence d'une cryptorchidie et/ou d'un micropenis

1 s'inscrit dans le même mécanisme. Plus récemment, dans un étude prospective
2 multicentrique, nous avons pu confirmer que l'incidence de l'hypospadias s'observait
3 particulièrement lors de contamination prénatale par la profession du père (i.e. agriculteur),
4 de la mère (i.e. coiffeuse, esthéticienne, femme de ménage ...) et/ou par la proximité d'un
5 hot spot de PEE (i.e. incinérateurs, ...) (14).

6 • Impacts des PEE sur la spermatogénèse

7 Parmi les nombreuses analyses rapportant une altération du spermogramme, plusieurs
8 d'entre elles contribuent de façon significative à démontrer le lien entre le PEE et la qualité
9 du sperme à l'âge adulte. Parmi les PEE incrimines, on retrouve le DDT, le bisphenol A, les
10 phtalates, ... (15-17). La production et la qualité du sperme sont régulées par de multiples
11 mécanismes, qui peuvent être altérés par une action cellulaire, moléculaire ou métabolique
12 d'un PEE (18). Parmi les impacts des PEE sur le testicule, il a été rapporté une augmentation
13 de l'apoptose des spermatocytes secondaire due à une altération de la cellule de Sertoli et
14 ou à une up-régulation de protéines apoptotiques (19). Toute réduction de la testostérone va
15 réduire l'effet transcriptionnel des androgènes sur la spermatogénèse. Il est vraisemblable
16 que les PEE sont capables de réduire la production d'ATP et d'impacter ainsi la mobilité des
17 spermatozoïdes (20). Enfin, les PEE peuvent également induire une aneuploïdie des
18 spermatozoïdes, susceptible d'être transmise aux générations suivantes (21). A titre
19 d'exemple, les données expérimentales démontrent que la contamination par le bisphénol A
20 entraîne une altération quantitative et qualitative de sperme (22). D'autres études font état
21 d'une altération de l'intégrité de l'ADN et celui de l'acrosome, d'une atteinte de l'intégrité des
22 tubes séminifères et d'un arrêt de la mitose au stade spermatogonie et une augmentation de
23 l'apoptose des cellules germinales (23). L'ensemble de ces résultats plaident fortement en
24 faveur des conséquences cellulaires et moléculaires de l'action des PEE dans la régulation de
25 la spermatogénèse.

26

27 **Impact des PEE sur la fertilité féminine**

28 Les PEE peuvent affecter la santé reproductrice chez la femme de façon transitoire ou
29 définitive. Mais à la différence de ce qui est observé chez l'homme, la situation clinique est
30 plus préoccupante dans la mesure où le pool ovocytaire (le nombre de ovocytes mature de la
31 ménarche à la ménopause) se limite à 300-400 ovules sur plus de sept millions pendant la
32 vie intra utérine. Cette perte folliculaire est due au phénomène d'atrésie folliculaire.

33 • PEE et folliculogénèse

1 Chez la femme, l'ovogenèse est soumise à une régulation locale type paracrine, autocrine et
2 endocrine qui sont impliqués dans le développement d'un ovocyte fécondable, marqueur de
3 la santé reproductrice. Parallèlement, l'ovaire obéit aussi à une régulation hypothalamus-
4 hypophyse-ovarienne. Au sein de l'ovaire, chaque étape de la folliculogénèse (primordial,
5 primaire, secondaire, pré-antral, pré-ovulatoire et ovulatoire) est une véritable cible
6 potentielle de l'actions des PEE (fig. 4). Toutes atteintes de l'un des étapes de régulations
7 de la folliculogénèse altère la fonction ovarienne. Parmi les PEE qui impact la folliculogénèse,
8 les métaux lourds (cadmium, mercure, plomb, zinc, arsenic) sont à prendre en considération
9 dans la physiopathologie d'une altération de la fertilité de la femme. Ces métaux lourds sont
10 capables d'altérer l'expression de gènes cibles en modulant les mécanismes épigénétiques et
11 l'expression de micro-RNA (24-26).

12 • PEE et pathologies gynécologiques-endocriniennes

13 Au-delà de leur impact sur la réduction directe du pool folliculaire, les PEE sont susceptibles
14 de jouer un rôle dans la mise en place de la puberté, dans les troubles du cycle menstruel,
15 dans les troubles de l'implantation lors de la fécondation in vitro et dans la réduction du taux
16 d'implantation après transfert embryonnaire (27-30). D'autres travaux ont confirmé le rôle
17 d'une hyper-œstrogénie fœtale sur l'activation précoce de l'axe gonadotrope (31).

18 Parmi les pathologies gynécologiques le plus fréquentes chez les jeunes femmes et
19 susceptibles d'avoir véritables répercussions sur leur fertilité, il y a le syndrome des ovaires
20 micro-polykystiques (SOMPK) et l'endométriose. Dans le domaine du SOMPK, les
21 conséquences d'une contamination fœtale par la nicotine ont été analysées (32) et
22 récemment plusieurs équipes ont mis en évidence des concentrations plus élevées de
23 bisphénol A, mais pas de phtalates, chez des adolescentes avec SOMPK (33, 34).

24 L'endométriose est une affection œstrogène-dépendante dont les mécanismes
25 physiopathologiques restent cependant encore discutés. Depuis quelques années, le rôle des
26 PEE, comme les dioxines, le bisphénol A, les phtalates, ont été discutés comme facteur
27 favorisant le développement de l'endométriose (35). Un travail récent rapporte pour la
28 première fois une association significative entre un taux élevé de 11 pesticides avec la
29 présence d'endométriose (36).

30 • La prévention face aux impacts de PEE

31 A travers ces données récentes, il apparait de plus en plus nécessaire de protéger la santé
32 de la femme en âge de procréer et à fortiori de la femme enceinte. Une politique
33 d'information sur la prévention des risques environnementaux domestiques, alimentaire,

1 atmosphériques, professionnels, habitationnels, représente un défi majeur pour les années à
2 venir. Un exemple évident est justement le tabagisme gestationnel dont les conséquences
3 importantes sur la fertilité de jeunes filles pourrait être évitées avec une bonne politique
4 d'information à partir de l'adolescence (37, 38).

5

6 **Exposition aux PEE : un risque pour les générations futures ?**

7 Il y a quelques années, en traitant des rats gestants par un pesticides anti-androgéniques,
8 Skinner était un des premiers à rapporter que l'impact sur les rats était observé non
9 seulement lors de la première portée, mais surtout qu'il perdurait jusqu'à la 5^{ème} génération
10 (39, 40). Depuis, nombreux travaux ont confirmé l'effet multi et trans-générationnel de
11 l'impact des PEE. Cette transmission trans-générationnelle a été reliée à des mécanismes
12 épigénétiques (méthylation, acétylation, phosphorylation, ubiquitination, rôle clé des
13 microRNAs). Il existe malheureusement peu de données relatives à cette effet multi- et
14 trans-générationnel chez l'homme. Cependant, nous disposons du modèle clinique de
15 l'impact du DES sur plusieurs générations.

16 Dans un travail épidémiologique récent, nous avons observé une fréquence de 4%
17 d'hypospadias chez les nouveau-nés dont les mères ont été traitées par DES pendant leur
18 grossesse. Elle est de 8.4% chez les nouveau-nés de la 2^{ème} génération, suggérant un effet
19 multi-générationnel (41).

20 Nous avons également pu analyser 11 garçons qui présentaient un DSD à testostérone
21 normal, évoquent une insensibilité partielle aux androgènes. Devant l'absence d'anomalie
22 moléculaires connues, ces DSD peuvent évoquer une transmission multi-générationnelle de
23 l'effet du DES : dans les 11 cas, la grand-mère avait été traité par DES pendant la grossesse
24 (42). Récemment, nous avons rapporté la première observation d'adénocarcinome à cellules
25 claires du col de l'utérus survenu chez une fillette de 8 ans, dont la grand-mère avait été
26 traitée par le DES pendant sa grossesse (43). Enfin, nous venons de publier un travail qui
27 évoque le rôle du DES dans le développement de l'endométriose à travers une famille très
28 informative et ce sur 3, voir 4, générations (44). Ces données renforcent l'hypothèse d'un
29 risque de transmission multi et trans-générationnelle des PEE chez l'Homme.

30

31 **Méthodes d'évaluation de l'impact des PEE :**

1 L'une des problématiques essentielles qui a émergé lors de la découverte du rôle potentiel
2 des PEE fut d'évaluer leurs concentrations dans l'organisme. Des méthodes physico-
3 chimiques telles que la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de
4 masse (CPG-SM) est devenue rapidement une méthode de référence pour caractériser la
5 présence et la concentration de PEE (45). Cependant, il est aussi apparu très vite que le
6 nombre des produits chimiques à évaluer (50,000-100,000) était tel que il n'était pas
7 raisonnable d'en faire une méthode d'application régulière.

8 Une autre approche cellulaire a consisté à tester le PEE sur des lignées cellulaires stables,
9 transfectées par le récepteur des estrogènes, androgènes, de PPAR gamma à travers
10 l'activation ou la réduction de l'activité transcriptionnelle du récepteur correspondant (4, 46).
11 Cette méthode est régulièrement utilisée à ce jour. On peut également faire appel aux
12 dosages de PEE dans urines ou mieux encore, dans le cheveux, qui représente un bon outil
13 d'évaluation du screening des PEE (47-49).

14 Depuis quelques années, nombreuses équipes dans le monde travaillent sur les modifications
15 de l'expression des microARNs sous l'effet de l'exposition aux PEE génétiques (50-56).

16

17 **MicroARNs et impact des PEE sur la fertilité**

18 • Les microARNs : généralités

19 Les microARNs appartiennent à la famille des « petits ARN » et correspondent à de petites
20 séquences d'ARN simple brin non codantes, composés de dix-neuf à vingt-cinq nucléotides.
21 Ces microARNs ne codent pas pour des protéines mais régulent l'expression des gènes (57).
22 Ce type de régulations post-transcriptionnelles qui consiste à inhiber l'expression de certains
23 gènes en interférant avec l'ARN messenger (ARNm) correspondant, est appelée l'«
24 interférence ARN». En particulier, chez les mammifères, les microARNs sont habituellement
25 complémentaires d'une petite séquence dans la région 3' non traduite (UTR) de leurs ARNm
26 cibles. Cette régulation post-transcriptionnelle aboutit à la dégradation des ARNm cibles ou à
27 l'inhibition de leur traduction protéique (57, 58). Les microARNs sont programmés pour
28 réduire au silence plus de la moitié des gènes chez les mammifères. Dans l'espèce humaine,
29 les microARNs contrôlent l'expression d'environ un tiers des ARNm (59). Certains microARNs
30 sont spécifiques d'un tissu, quand d'autres sont exprimés dans plusieurs et ils jouent un rôle
31 crucial dans la régulation de nombreux processus biologiques. L'expression des microARNs
32 est en outre elle-même régulée, résultant des variations spécifiques et dynamiques de
33 l'expression des différents ARNm cibles, par exemple lors du développement embryonnaire

1 précocement. Il est à noter, que la plupart des microARNs sont intracellulaires et sont impliqués
2 dans la régulation de plusieurs processus biologiques, notamment au sein du follicule
3 ovarien. Ces microARNs sont donc impliqués dans la régulation de différentes fonctions telles
4 que la prolifération et l'apoptose des cellules folliculaires, la production d'hormones
5 stéroïdiennes ou encore la maturation ovocytaire.

6 Un certain nombre de microARNs, localisés dans le compartiment intracellulaire, sont
7 également sécrétés dans le milieu extracellulaire et sont donc détectés dans les fluides
8 biologiques. Ces microARNs extracellulaires ou circulants sont retrouvés sous la forme de
9 différents types de structures : exosomes ou autres microvésicules, ils peuvent aussi être
10 véhiculés par des lipoprotéines, ce qui leur confère une certaine stabilité, puisqu'ils sont par
11 ce confinement protégés des ribonucléases (ARNases). Plusieurs études ont montré
12 l'implication des microARNs dans la régulation de l'expression de nombreux gènes chez
13 l'homme. Le dysfonctionnement des microARNs s'avère donc être responsable du
14 développement de certaines maladies cardiovasculaires, de certains cancers, du de
15 règlement du métabolisme ou encore de l'infertilité (60).

16 • MicroARNs et fertilité féminine

17 Récemment, nombreux travaux ont démontré que certains microARNs jouent un rôle majeur
18 dans le dialogue cumulo-ovocytaire et dans la folliculogénèse (61, 62, 63 , 64 , 65).

19 En effet, dans l'espèce humaine, ils ont été identifiés à la fois dans l'ovocyte (66), dans les
20 cellules du cumulus (65) et dans les cellules de la granulosa (64). Ceux-ci sont donc
21 impliqués dans la régulation de différentes fonctions, comme la prolifération et l'apoptose
22 des cellules folliculaires (61, 62, 63 , 64 , 65), la production d'hormones stéroïdiennes (61,
23 67 , 68) ou encore la maturation ovocytaire (69 , 70). Parmi les microARNs qui ont été
24 identifiés, une étude sur le miR-93 a montré qu'il ciblerait l'ARNm codant pour la protéine
25 Lhx8 (71), indispensable pour la transition du stade primordial au stade primaire de la
26 folliculogénèse (72). Une surexpression du miR-93 pourrait perturber le bon déroulement de
27 la croissance folliculaire.

28 De la même manière, des différences d'expression sériques des microARNs ont également
29 été identifiées chez des patientes souffrant de l'insuffisance ovarienne prématurée (IOP), et
30 notamment une diminution significative de l'expression de miR-22-3p (73) et une forte
31 augmentation de l'expression de miR-23a (63), ou chez les patientes ayant un SOMP (74).

32 • MicroARNs et fertilité masculine

1 Les microARNs ont joué un rôle important dans certaine infertilité masculine. En particulier,
2 le sperme contient une population stable de microARNs, qui sont liés à la spermatogénèse,
3 soulignant le rôle fondamental de ces molécules dans la régulations de la fertilité masculine
4 (75). Salas-Huetos et al. ont identifié 221 microARNs qui sont systématiquement présents
5 dans le sperme des hommes fertiles, dont le hsa-miR-34b-3p qui contrôle la spermatogénèse
6 à travers la régulation de la signalisation E2F-pRB pendant la méiose et le hsa-miR-191-5p
7 qui régule la différenciation du spermatozoïde. D'autres auteurs, ont rapporté la présence de
8 microARNs spécifiquement altérés chez des hommes qui présentaient une trouble de la
9 fertilité. Ainsi, Lian et al. ont mis en évidence une surexpression de 151 microARNs et la
10 sous-expression de 19 autres dans le tissu testiculaire de patients porteurs d'une
11 azoospermie non obstructive (76). De la même manière, des différences d'expression des
12 microARNs ont également été identifiées dans le sperme chez des patientes souffrant
13 d'infertilité idiopathique et asthenoteratozoospermie (75, 77, 78). En particulier, chez ces
14 derniers l'augmentation de l'expression du hsa-miR-27a qui induit la répression de Cysteine-
15 Rich Secretory Protein2 (*CRISP2*), un gène impliqué dans la mobilité des spermatozoïdes,
16 dans la réaction acrosomique et dans la fusion entre spermatozoïdes et ovocyte (79). Ainsi,
17 les spermatozoïdes dépourvus de *CRISP2* présentent une mobilité faible associée à une
18 morphologie anormale (79). Par ailleurs, le hsa-miR-34c, impliqué dans la spermatogénèse,
19 est apparu comme un marqueur de la qualité des spermatozoïdes (80).

20

21 **Conclusions**

22 Dans le monde, l'infertilité touche environ 80 millions de personnes. En France comme dans
23 les pays occidentaux, 15 % des couples en âge de procréer consultent pour une difficulté à
24 concevoir. L'étiologie de l'infertilité est multifactorielle : génétiques, hormonales
25 constitutionnelles, anatomiques ou infectieuses. Cependant, dans 10 à 20 % des cas,
26 l'origine de l'infertilité reste inexpliquée et le rôle des PEE est de plus en plus mis en cause
27 comme facteur de risque.

28 La mise en évidence de l'importance des microARNs dans la régulation de la fertilité, ouvre
29 de nouvelles perspectives dans la compréhension du mécanisme modulant la réponse
30 cellulaire à l'exposition foetale et post-natale aux PEE. Les microARNs pourront être des
31 marqueurs de mesure de l'impact des PEE sur la santé en général et sur la santé
32 reproductrice en particulier.

1 L'implication des microARNs dans la reproduction humaine et dans l'infertilité est à l'origine
2 de nombreuses études qui ont connu au cours de ces dernières années, un grand essor.
3 Plusieurs centaines de microARNs ont été déjà identifiés dans certaines pathologies
4 gynécologiques (cancer de sein, cancer de l'ovaire, endométriose, IOP et SOPK). Cependant,
5 leurs modes d'action restent à élucider.

6

7

8 **Déclaration d'intérêts :**

9 Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

10

11 **Références Bibliographiques**

- 12 1. Colborn T, vom Saal FS, Soto AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in
13 wildlife and humans. *Environ Health Perspect.* 1993;101(5):378-84.
- 14 2. Boisen KA, Kaleva M, Main KM, Virtanen HE, Haavisto AM, Schmidt IM, et al. Difference in
15 prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet.*
16 2004;363(9417):1264-9.
- 17 3. Levine H, Jorgensen N, Martino-Andrade A, Mendiola J, Weksler-Derri D, Mindlis I, et al.
18 Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Hum Reprod*
19 *Update.* 2017;23(6):646-59.
- 20 4. Paris F, Servant N, Terouanne B, Sultan C. Evaluation of androgenic bioactivity in human
21 serum by recombinant cell line: preliminary results. *Mol Cell Endocrinol.* 2002;198(1-2):123-9.
- 22 5. Herbst AL, Kurman RJ, Scully RE. Vaginal and cervical abnormalities after exposure to
23 stilbestrol in utero. *Obstet Gynecol.* 1972;40(3):287-98.
- 24 6. La Merrill MA, Vandenberg LN, Smith MT, Goodson W, Browne P, Patisaul HB, et al.
25 Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard
26 identification. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(1):45-57.
- 27 7. Wohlfahrt-Veje C, Main KM, Skakkebaek NE. Testicular dysgenesis syndrome: foetal origin of
28 adult reproductive problems. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(4):459-65.
- 29 8. Sultan C, Balaguer P, Terouanne B, Georget V, Paris F, Jeandel C, et al. Environmental
30 xenoestrogens, antiandrogens and disorders of male sexual differentiation. *Mol Cell Endocrinol.*
31 2001;178(1-2):99-105.
- 32 9. Paris F, Jeandel C, Servant N, Sultan C. Increased serum estrogenic bioactivity in three male
33 newborns with ambiguous genitalia: a potential consequence of prenatal exposure to environmental
34 endocrine disruptors. *Environ Res.* 2006;100(1):39-43.
- 35 10. Hembree WC, Nagler HM, Fang JS, Myles EL, Jagiello GM. Infertility in a patient with
36 abnormal spermatogenesis and in utero DES exposure. *Int J Fertil.* 1988;33(3):173-7.
- 37 11. Welsh M, Saunders PT, Finken M, Scott HM, Hutchison GR, Smith LB, et al. Identification in
38 rats of a programming window for reproductive tract masculinization, disruption of which leads to
39 hypospadias and cryptorchidism. *J Clin Invest.* 2008;118(4):1479-90.
- 40 12. Gaspari L, Paris F, Jandel C, Kalfa N, Orsini M, Daures JP, et al. Prenatal environmental risk
41 factors for genital malformations in a population of 1442 French male newborns: a nested case-
42 control study. *Hum Reprod.* 2011;26(11):3155-62.

- 1 13. Gaspari L, Sampaio DR, Paris F, Audran F, Orsini M, Neto JB, et al. High prevalence of
2 micropenis in 2710 male newborns from an intensive-use pesticide area of Northeastern Brazil. *Int J*
3 *Androl.* 2012;35(3):253-64.
- 4 14. Kalfa N, Paris F, Philibert P, Orsini M, Broussous S, Fauconnet-Servant N, et al. Is Hypospadias
5 Associated with Prenatal Exposure to Endocrine Disruptors? A French Collaborative Controlled Study
6 of a Cohort of 300 Consecutive Children Without Genetic Defect. *Eur Urol.* 2015;68(6):1023-30.
- 7 15. Mehrpour O, Karrari P, Zamani N, Tsatsakis AM, Abdollahi M. Occupational exposure to
8 pesticides and consequences on male semen and fertility: a review. *Toxicol Lett.* 2014;230(2):146-56.
- 9 16. Mendiola J, Jorgensen N, Andersson AM, Calafat AM, Ye X, Redmon JB, et al. Are
10 environmental levels of bisphenol a associated with reproductive function in fertile men? *Environ*
11 *Health Perspect.* 2010;118(9):1286-91.
- 12 17. Liu L, Bao H, Liu F, Zhang J, Shen H. Phthalates exposure of Chinese reproductive age couples
13 and its effect on male semen quality, a primary study. *Environ Int.* 2012;42:78-83.
- 14 18. Rajender S, Avery K, Agarwal A. Epigenetics, spermatogenesis and male infertility. *Mutat Res.*
15 2011;727(3):62-71.
- 16 19. Song X, Miao M, Zhou X, Li D, Tian Y, Liang H, et al. Bisphenol A Exposure and Sperm ACHE
17 Hydroxymethylation in Men. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(1).
- 18 20. Schiffer C, Muller A, Egeberg DL, Alvarez L, Brenker C, Rehfeld A, et al. Direct action of
19 endocrine disrupting chemicals on human sperm. *EMBO Rep.* 2014;15(7):758-65.
- 20 21. Figueroa ZI, Young HA, Mumford SL, Meeker JD, Barr DB, Gray GM, et al. Pesticide
21 interactions and risks of sperm chromosomal abnormalities. *Int J Hyg Environ Health.*
22 2019;222(7):1021-9.
- 23 22. Ullah A, Pirzada M, Jahan S, Ullah H, Khan MJ. Bisphenol A analogues bisphenol B, bisphenol
24 F, and bisphenol S induce oxidative stress, disrupt daily sperm production, and damage DNA in rat
25 spermatozoa: a comparative in vitro and in vivo study. *Toxicol Ind Health.* 2019;35(4):294-303.
- 26 23. Shi Y, Qi W, Xu Q, Wang Z, Cao X, Zhou L, et al. The role of epigenetics in the reproductive
27 toxicity of environmental endocrine disruptors. *Environ Mol Mutagen.* 2021;62(1):78-88.
- 28 24. Nilsson E, Larsen G, Manikkam M, Guerrero-Bosagna C, Savenkova MI, Skinner MK.
29 Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of ovarian disease. *PLoS One.*
30 2012;7(5):e36129.
- 31 25. Rattan S, Flaws JA. The epigenetic impacts of endocrine disruptors on female reproduction
32 across generationsdagger. *Biol Reprod.* 2019;101(3):635-44.
- 33 26. Canipari R, De Santis L, Cecconi S. Female Fertility and Environmental Pollution. *Int J Environ*
34 *Res Public Health.* 2020;17(23).
- 35 27. Gaspari L, Paris F, Jeandel C, Sultan C. Peripheral precocious puberty in a 4-month-old girl:
36 role of pesticides? *Gynecol Endocrinol.* 2011;27(9):721-4.
- 37 28. Messerlian C, Souter I, Gaskins AJ, Williams PL, Ford JB, Chiu YH, et al. Urinary phthalate
38 metabolites and ovarian reserve among women seeking infertility care. *Hum Reprod.* 2016;31(1):75-
39 83.
- 40 29. Minguez-Alarcon L, Messerlian C, Bellavia A, Gaskins AJ, Chiu YH, Ford JB, et al. Urinary
41 concentrations of bisphenol A, parabens and phthalate metabolite mixtures in relation to
42 reproductive success among women undergoing in vitro fertilization. *Environ Int.* 2019;126:355-62.
- 43 30. Axmon A. Menarche in women with high exposure to persistent organochlorine pollutants in
44 utero and during childhood. *Environ Res.* 2006;102(1):77-82.
- 45 31. Pacini V, Petit F, Querat B, Laverriere JN, Cohen-Tannoudji J, L'Hote D. Identification of a
46 pituitary ERalpha-activated enhancer triggering the expression of Nr5a1, the earliest gonadotrope
47 lineage-specific transcription factor. *Epigenetics Chromatin.* 2019;12(1):48.
- 48 32. Valgeirsdottir H, Vanky E, Sundstrom-Poromaa I, Roos N, Lovvik TS, Stephansson O, et al.
49 Prenatal exposures and birth indices, and subsequent risk of polycystic ovary syndrome: a national
50 registry-based cohort study. *BJOG.* 2019;126(2):244-51.
- 51 33. Akgul S, Sur U, Duzceker Y, Balci A, Kizilkan MP, Kanbur N, et al. Bisphenol A and phthalate
52 levels in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(12):1084-7.

- 1 34. Akin L, Kendirci M, Narin F, Kurtoglu S, Saraymen R, Kondolot M, et al. The endocrine
2 disruptor bisphenol A may play a role in the aetiopathogenesis of polycystic ovary syndrome in
3 adolescent girls. *Acta Paediatr.* 2015;104(4):e171-7.
- 4 35. Rumph JT, Stephens VR, Archibong AE, Osteen KG, Bruner-Tran KL. Environmental Endocrine
5 Disruptors and Endometriosis. *Adv Anat Embryol Cell Biol.* 2020;232:57-78.
- 6 36. Li AJ, Chen Z, Lin TC, Buck Louis GM, Kannan K. Association of urinary metabolites of
7 organophosphate and pyrethroid insecticides, and phenoxy herbicides with endometriosis. *Environ*
8 *Int.* 2020;136:105456.
- 9 37. Ernst A, Kristensen SL, Toft G, Thulstrup AM, Hakonsen LB, Olsen SF, et al. Maternal smoking
10 during pregnancy and reproductive health of daughters: a follow-up study spanning two decades.
11 *Hum Reprod.* 2012;27(12):3593-600.
- 12 38. Hakonsen LB, Ernst A, Ramlau-Hansen CH. Maternal cigarette smoking during pregnancy and
13 reproductive health in children: a review of epidemiological studies. *Asian J Androl.* 2014;16(1):39-
14 49.
- 15 39. Anway MD, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors.
16 *Endocrinology.* 2006;147(6 Suppl):S43-9.
- 17 40. Anway MD, Skinner MK. Epigenetic programming of the germ line: effects of endocrine
18 disruptors on the development of transgenerational disease. *Reprod Biomed Online.* 2008;16(1):23-
19 5.
- 20 41. Kalfa N, Paris F, Soyer-Gobillard MO, Daures JP, Sultan C. Prevalence of hypospadias in
21 grandsons of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy: a multigenerational national
22 cohort study. *Fertil Steril.* 2011;95(8):2574-7.
- 23 42. Gaspari L, Paris F, Soyer-Gobillard MO, Hamamah S, Kalfa N, Sultan C. "Idiopathic" partial
24 androgen insensitivity syndrome in 11 grandsons of women treated by diethylstilbestrol during
25 gestation: a multi-generational impact of endocrine disruptor contamination? *J Endocrinol Invest.*
26 2021;44(2):379-81.
- 27 43. Gaspari L, Paris F, Cassel-Knippling N, Villeret J, Verschuur A, Soyer-Gobillard MO, et al.
28 Diethylstilbestrol exposure during pregnancy with primary clear cell carcinoma of the cervix in an 8-
29 year-old granddaughter: a multigenerational effect of endocrine disruptors? *Hum Reprod.*
30 2021;36(1):82-6.
- 31 44. Gaspari LS-G, M.; Paris, F.; Kalfa, N.; Hamamah, S.; Sultan C. Multigenerational
32 endometriosis: Consequence of fetal exposure to diethylstilbestrol? *Environ Health.* 2021;In press.
- 33 45. Pednekar PP, Gajbhiye RK, Patil AD, Surve SV, Datar AG, Balsarkar GD, et al. Estimation of
34 plasma levels of bisphenol-A & phthalates in fertile & infertile women by gas chromatography-mass
35 spectrometry. *Indian J Med Res.* 2018;148(6):734-42.
- 36 46. Paris F, Servant N, Terouanne B, Balaguer P, Nicolas JC, Sultan C. A new recombinant cell
37 bioassay for ultrasensitive determination of serum estrogenic bioactivity in children. *J Clin Endocrinol*
38 *Metab.* 2002;87(2):791-7.
- 39 47. Appenzeller BMR, Hardy EM, Grova N, Chata C, Fays F, Briand O, et al. Hair analysis for the
40 biomonitoring of pesticide exposure: comparison with blood and urine in a rat model. *Arch Toxicol.*
41 2017;91(8):2813-25.
- 42 48. Beranger R, Hardy EM, Dexet C, Guldner L, Zaros C, Nougadere A, et al. Multiple pesticide
43 analysis in hair samples of pregnant French women: Results from the ELFE national birth cohort.
44 *Environ Int.* 2018;120:43-53.
- 45 49. Beranger R, Hardy EM, Binter AC, Charles MA, Zaros C, Appenzeller BMR, et al. Multiple
46 pesticides in mothers' hair samples and children's measurements at birth: Results from the French
47 national birth cohort (ELFE). *Int J Hyg Environ Health.* 2020;223(1):22-33.
- 48 50. Weldon BA, Shubin SP, Smith MN, Workman T, Artemenko A, Griffith WC, et al. Urinary
49 microRNAs as potential biomarkers of pesticide exposure. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2016;312:19-25.
- 50 51. Derghal A, Djelloul M, Trouslard J, Mounien L. An Emerging Role of micro-RNA in the Effect of
51 the Endocrine Disruptors. *Front Neurosci.* 2016;10:318.

- 1 52. Tumolo MR, Panico A, De Donno A, Mincarone P, Leo CG, Guarino R, et al. The expression of
2 microRNAs and exposure to environmental contaminants related to human health: a review. *Int J*
3 *Environ Health Res.* 2020;1-23.
- 4 53. Smit-McBride Z, Nguyen J, Elliott GW, Wang Z, McBride RA, Nguyen AT, et al. Effects of aging
5 and environmental tobacco smoke exposure on ocular and plasma circulatory microRNAs in the
6 Rhesus macaque. *Mol Vis.* 2018;24:633-46.
- 7 54. Vrijens K, Bollati V, Nawrot TS. MicroRNAs as potential signatures of environmental exposure
8 or effect: a systematic review. *Environ Health Perspect.* 2015;123(5):399-411.
- 9 55. Minoia C, Sturchio E, Porro B, Ficociello B, Zambelli A, Imbriani M. [microRNAs as biological
10 indicators of environmental and occupational exposure to asbestos]. *G Ital Med Lav Ergon.*
11 2011;33(4):420-34.
- 12 56. Brieno-Enriquez MA, Larriba E, Del Mazo J. Endocrine disrupters, microRNAs, and primordial
13 germ cells: a dangerous cocktail. *Fertil Steril.* 2016;106(4):871-9.
- 14 57. Thomas M, Lieberman J, Lal A. Desperately seeking microRNA targets. *Nat Struct Mol Biol.*
15 2010;17(10):1169-74.
- 16 58. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell.*
17 2004;116(2):281-97.
- 18 59. Friedman RC, Farh KK, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets
19 of microRNAs. *Genome Res.* 2009;19(1):92-105.
- 20 60. Sun Y, Koo S, White N, Peralta E, Esau C, Dean NM, et al. Development of a micro-array to
21 detect human and mouse microRNAs and characterization of expression in human organs. *Nucleic*
22 *Acids Res.* 2004;32(22):e188.
- 23 61. Sirotkin AV, Kisova G, Brenaut P, Ovcharenko D, Grossmann R, Mlyncek M. Involvement of
24 microRNA Mir15a in control of human ovarian granulosa cell proliferation, apoptosis,
25 steroidogenesis, and response to FSH. *Microna.* 2014;3(1):29-36.
- 26 62. Sirotkin AV, Laukova M, Ovcharenko D, Brenaut P, Mlyncek M. Identification of microRNAs
27 controlling human ovarian cell proliferation and apoptosis. *J Cell Physiol.* 2010;223(1):49-56.
- 28 63. Yang X, Zhou Y, Peng S, Wu L, Lin HY, Wang S, et al. Differentially expressed plasma
29 microRNAs in premature ovarian failure patients and the potential regulatory function of mir-23a in
30 granulosa cell apoptosis. *Reproduction.* 2012;144(2):235-44.
- 31 64. Nie M, Yu S, Peng S, Fang Y, Wang H, Yang X. miR-23a and miR-27a promote human
32 granulosa cell apoptosis by targeting SMAD5. *Biol Reprod.* 2015;93(4):98.
- 33 65. Shi L, Liu S, Zhao W, Shi J. miR-483-5p and miR-486-5p are down-regulated in cumulus cells of
34 metaphase II oocytes from women with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online.*
35 2015;31(4):565-72.
- 36 66. Tulay P, Naja RP, Cascales-Roman O, Doshi A, Serhal P, SenGupta SB. Investigation of
37 microRNA expression and DNA repair gene transcripts in human oocytes and blastocysts. *J Assist*
38 *Reprod Genet.* 2015;32(12):1757-64.
- 39 67. Assou S, Al-edani T, Haouzi D, Philippe N, Lecellier CH, Piquemal D, et al. MicroRNAs: new
40 candidates for the regulation of the human cumulus-oocyte complex. *Hum Reprod.*
41 2013;28(11):3038-49.
- 42 68. Sirotkin AV, Alexa R, Kisova G, Harrath AH, Alwasel S, Ovcharenko D, et al. MicroRNAs control
43 transcription factor NF-kB (p65) expression in human ovarian cells. *Funct Integr Genomics.*
44 2015;15(3):271-5.
- 45 69. Xiao G, Xia C, Yang J, Liu J, Du H, Kang X, et al. MiR-133b regulates the expression of the Actin
46 protein TAGLN2 during oocyte growth and maturation: a potential target for infertility therapy. *PLoS*
47 *One.* 2014;9(6):e100751.
- 48 70. Xu YW, Wang B, Ding CH, Li T, Gu F, Zhou C. Differentially expressed microRNAs in human
49 oocytes. *J Assist Reprod Genet.* 2011;28(6):559-66.
- 50 71. Zhao H, Rajkovic A. MicroRNAs and mammalian ovarian development. *Semin Reprod Med.*
51 2008;26(6):461-8.

- 1 72. Pangas SA, Choi Y, Ballow DJ, Zhao Y, Westphal H, Matzuk MM, et al. Oogenesis requires
2 germ cell-specific transcriptional regulators *Sohlh1* and *Lhx8*. *Proc Natl Acad Sci U S A*.
3 2006;103(21):8090-5.
- 4 73. Dang Y, Zhao S, Qin Y, Han T, Li W, Chen ZJ. MicroRNA-22-3p is down-regulated in the plasma
5 of Han Chinese patients with premature ovarian failure. *Fertil Steril*. 2015;103(3):802-7 e1.
- 6 74. Sang Q, Yao Z, Wang H, Feng R, Wang H, Zhao X, et al. Identification of microRNAs in human
7 follicular fluid: characterization of microRNAs that govern steroidogenesis in vitro and are associated
8 with polycystic ovary syndrome in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(7):3068-79.
- 9 75. Salas-Huetos A, Blanco J, Vidal F, Mercader JM, Garrido N, Anton E. New insights into the
10 expression profile and function of micro-ribonucleic acid in human spermatozoa. *Fertil Steril*.
11 2014;102(1):213-22 e4.
- 12 76. Lian J, Zhang X, Tian H, Liang N, Wang Y, Liang C, et al. Altered microRNA expression in
13 patients with non-obstructive azoospermia. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009;7:13.
- 14 77. Kotaja N. MicroRNAs and spermatogenesis. *Fertil Steril*. 2014;101(6):1552-62.
- 15 78. Procopio MS, de Avelar GF, Costa GMJ, Lacerda S, Resende RR, de Franca LR. MicroRNAs in
16 Sertoli cells: implications for spermatogenesis and fertility. *Cell Tissue Res*. 2017;370(3):335-46.
- 17 79. Zhou JH, Zhou QZ, Yang JK, Lyu XM, Bian J, Guo WB, et al. MicroRNA-27a-mediated
18 repression of cysteine-rich secretory protein 2 translation in asthenoteratozoospermic patients.
19 *Asian J Androl*. 2017;19(5):591-5.
- 20 80. Cui L, Fang L, Shi B, Qiu S, Ye Y. Spermatozoa micro ribonucleic acid-34c level is correlated
21 with intracytoplasmic sperm injection outcomes. *Fertil Steril*. 2015;104(2):312-7 e1.
- 22

Fig. 1 : L'action des PEE s'exerce sur les deux compartiments cellulaires du testicule foetal : les cellules de Leydig, où ils réduisent la biosynthèse des androgènes, et les cellules de Sertoli, où ils altèrent la différenciation et le développement des cellules germinales.

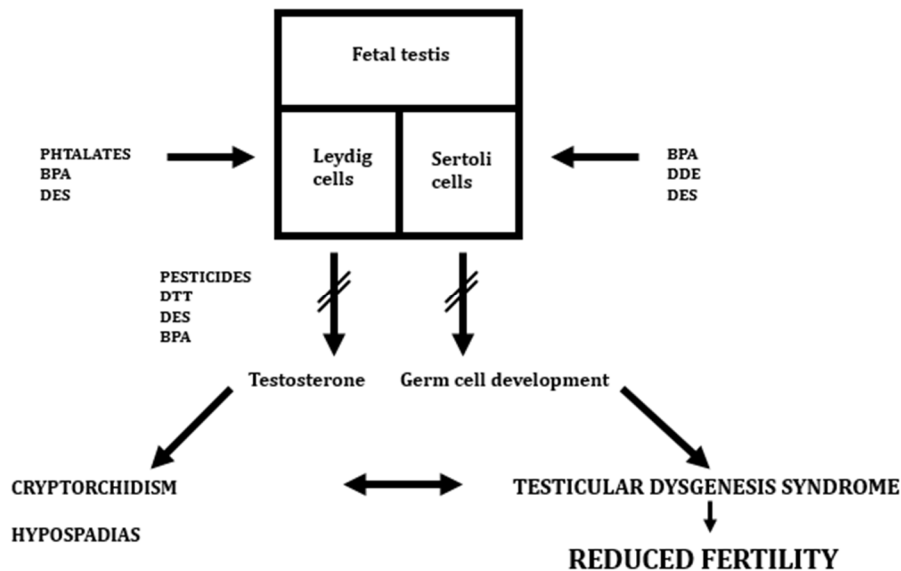


Fig. 2 : Actions des PEE sur les cellules de Leydig, où ils sont capables de réduire les systèmes de traduction du message LH et/ou les systèmes enzymatiques impliqués dans la biosynthèse de la testostérone.

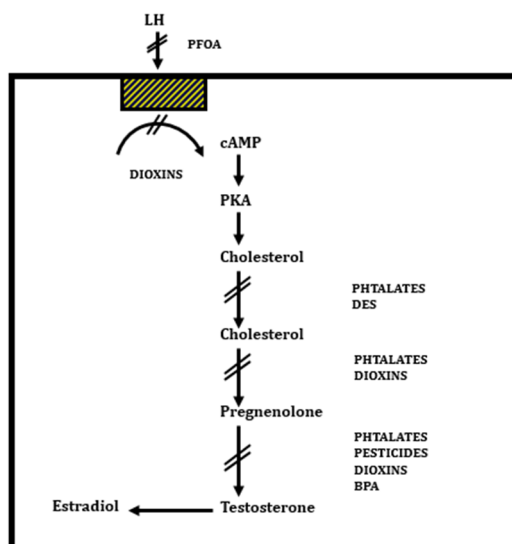


Fig. 3 : Actions des PEE sur les cellules de Sertoli : au-delà de leur impact sur la barrière hémato-testiculaire, les PEE réduisent la biosynthèse d'inhibine A et parallèlement augmentent le niveau de production du stress oxydatif, responsable d'une diminution de la spermatogénèse.

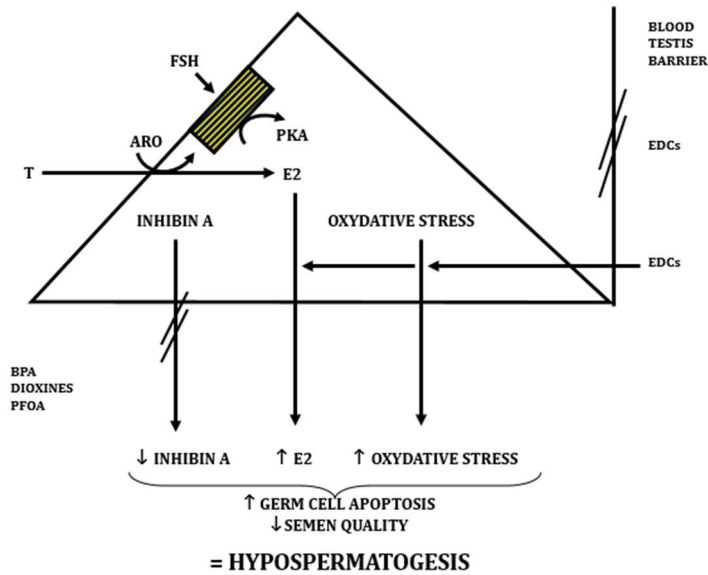


Fig. 4 : Actions de l'exposition ante- et post-natale aux PEE sur l'ovaire : ils agissent au niveau de chaque étape de la maturation folliculaire (modèle animal).

