

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي



Université de Blida 1

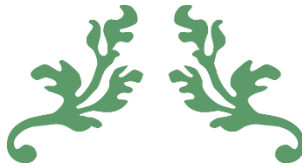
Faculté des sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie des Populations et des Organismes

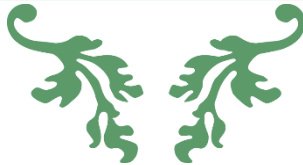
**Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de Master en
Biologie**

Option : Biologie et Physiologie de la Reproduction

Theme



Impact des perturbateurs endocriniens sur la reproduction



Présenté par :

Soutenu le :16/07/2025

♦ **Kartoubi Yasmine**

♦ **Brahim Manel**

Devant le jury d'examen composé de :

Mme.TARZALI D.

USDB

MCA

Présidente

Mr.KALEM A.

USDB

MCA

Examineur

Mr.BESSAAD M.

USDB

MCA

Promoteur

2024 /2025

REMERCIEMENT

Avant tout, nous remercions **ALLAH**, Le Tout-Puissant, de nous avoir accordé la force, la volonté et la patience nécessaires pour mener à bien ce projet.

Nous exprimons notre sincère gratitude à **Monsieur BESSAAD Mohamed el amine**, pour sa disponibilité, ses conseils précieux et sa confiance constante. Votre accompagnement a été pour nous un véritable moteur. Travailler à vos côtés, sur le plan scientifique comme humain, a été pour nous une expérience enrichissante, et un grand honneur.

Nous saluons également votre générosité, votre écoute et votre bienveillance, que nous n'oublierons jamais.

Nos remerciements vont aussi à notre **examineur, Monsieur KALEM**, pour l'intérêt porté à notre travail, ses remarques constructives et sa participation bienveillante à notre soutenance.

Nous tenons également à remercier chaleureusement **Madame TERZALI**, présidente du jury, pour sa présence, son attention et l'honneur qu'elle nous fait en supervisant l'évaluation de ce mémoire.

Dédicace

Je dédié ce mémoire

À mon père, mon repère, mon éternel absent...

Tu es parti trop tôt, laissant derrière toi un vide que rien ne peut combler.

Et pourtant... c'est vers toi que va ma première pensée en terminant ce mémoire.

Chaque mot écrit ici est une prière muette que je t'adresse

Chaque fatigue surmontée est un pas que j'ai fait pour te rendre fier.

Tu n'es plus à mes côtés, mais je sens ta présence dans chaque victoire

Dans chaque silence où je me suis accrochée à ton souvenir pour ne pas abandonner.

Ce travail, je ne l'ai pas fait seule. Je l'ai fait avec toi, pour toi.

Que ce mémoire soit un hommage à ton amour, à ta force, à l'homme que tu as été,

Et à la fille que tu m'as appris à devenir, même en ton absence.

À ma mère,

Ce mémoire porte aussi une part de toi de ce que tu m'as donné, même sans toujours le dire.

Merci pour ta force, ta patience ; tes sacrifices et ton amour qui ne se dit pas mais toujours présent

À mes sœurs naima et imen :

Merci pour votre tendresse, vos encouragements simples mais sincères. Même quand tout semblait loin, vous étiez là, proches dans le cœur.

A ma petite sœur lina

Tu es une lumière douce dans ma vie ; Ta manière d'être, discrète mais entière, a été un fil invisible qui m'a aidée à tenir bon.

A ma diva achouak et ma princesse manel :

Vous n'êtes pas seulement mes sœurs, vous êtes les mains qui m'ont portée, les voix qui m'ont relevée, les âmes qui m'ont protégée quand je doutais de moi.

Vous avez été mes piliers, mes repères, mes battements de cœur dans les jours les plus lourds. Sans vous, je ne serais pas là. Merci du fond de mon âme

À Yasmine, mon binôme, ma complice de route...

Ce mémoire, ce n'est pas juste un projet commun

c'est une histoire que nous avons écrite à deux, entre doutes, fatigue, rires et courage.

On a vécu chaque étape ensemble, porté les mêmes peurs, les mêmes espoirs,

parfois sans se le dire, mais toujours en se comprenant.

Merci pour ta patience, ton humour dans les moments lourds,
ta loyauté silencieuse, ta force quand je n'en avais plus.
Travailler avec toi, c'était plus qu'un partage de tâches
c'était un vrai lien, fait de respect, d'entraide et d'humanité.
Ce travail porte ta trace autant que la mienne.
Et je n'aurais voulu vivre cette aventure avec personne d'autre.

Dedicace

À la mémoire de mon frère bien-aimé Ayoub,
ta disparition a laissé un vide immense, mais ton souvenir m'accompagne chaque jour. Tu es
et resteras une source de force, d'inspiration et d'amour dans tout ce que j'accomplis. Ce
travail t'est dédié, avec toute ma tendresse.

À ma mère,
ta patience, ton amour inépuisable et ta présence rassurante ont été mon refuge dans les
moments de doute. Tu es mon pilier, celle qui m'a portée bien au-delà de ce mémoire.

À mon père,
merci pour ton soutien discret mais constant, pour ta sagesse et pour m'avoir toujours
encouragée à aller plus loin. Ta confiance m'a donné la force d'avancer.

À mes frères Dada Naim et Mohamed,
merci pour votre présence, votre humour, vos encouragements et votre protection. Ce chemin,
je ne l'ai jamais parcouru seule, vous avez toujours été là, à votre manière.

À mes amies Achouak ,Manel et les autres ,
pour vos mots, vos sourires, vos silences compréhensifs. Merci de m'avoir soutenue, écoutée
et motivée tout au long de cette aventure. Votre amitié est un trésor précieux.

A Manel,

Ma précieuse binôme, ma complice tout au long de ce mémoire.
Merci pour ton engagement, ta patience et ton énergie inépuisable.
Ton soutien et ta présence ont rendu cette expérience plus belle et plus humaine.
Merci pour les heures de travail partagées, les moments de doute surmontés ensemble, et les
éclats de rire qui ont allégé les journées les plus longues.
Je suis reconnaissante d'avoir eu la chance de cheminer à tes côtés.

Je tiens aussi à te dire que je suis sincèrement désolée pour les moments plus difficiles,
lorsque la fatigue, la pression ou la colère ont parfois pris le dessus sur ma patience. Ces
instants ne reflètent en rien l'estime et l'amitié que je te porte. Merci de les avoir compris, de
les avoir accueillis avec bienveillance et d'être toujours restée à mes côtés malgré les tensions
passagères. Ta présence m'a beaucoup appris, humainement et professionnellement, et je ne
l'oublierai jamais.

Et rassure-toi, après tout ça, je promets solennellement de ne plus jamais prononcer la phrase :
"On refait tout depuis le début"

Résumé

Au confluent des avancées scientifiques et des préoccupations environnementales, ce mémoire de Master en Biologie, spécialisé dans la Biologie et Physiologie de la Reproduction, plonge au cœur d'une problématique de santé publique et écologique grandissante : l'impact insidieux des perturbateurs endocriniens (PE) sur la fertilité.

À travers une analyse rigoureuse et critique de vingt publications scientifiques de pointe, ce travail met en lumière la menace que représentent des substances omniprésentes telles que le bisphénol A (BPA), les phtalates et divers pesticides pour la capacité reproductive humaine et animale.

Les conclusions convergent vers un constat alarmant : l'exposition chronique à ces composés, même à faibles doses, est corrélée à une panoplie d'altérations, allant des déséquilibres hormonaux profonds à une dégradation notable de la qualité spermatique, en passant par des perturbations complexes de l'ovogenèse et de la stéroïdogénèse. Qu'il s'agisse d'études *in vivo* sur des modèles animaux révélant des anomalies testiculaires et une baisse significative de la production hormonale, ou d'investigations cliniques humaines établissant un lien direct entre niveaux élevés de PE et diminution des chances de conception, les preuves s'accumulent.

Ces recherches soulignent non seulement l'urgence d'une meilleure compréhension des mécanismes d'action des PE, mais aussi la nécessité impérieuse de considérer les effets combinés et les expositions cumulées, trop souvent sous-estimées.

Ce mémoire académique constitue ainsi un appel clair à une vigilance accrue et à l'intégration de ces connaissances dans les stratégies de santé environnementale et reproductive, afin de préserver le potentiel de vie des générations futures face à une pollution invisible mais persistante.

Abstract

At the intersection of scientific advancements and environmental concerns, this Master's thesis in Biology, specializing in Biology and Physiology of Reproduction, delves into a growing public health and ecological issue: the insidious impact of endocrine disruptors (EDs) on fertility. Through a rigorous and critical analysis of twenty cutting-edge scientific publications, this work highlights the threat posed by ubiquitous substances such as bisphenol A (BPA), phthalates, and various pesticides to human and animal reproductive capacity.

The conclusions converge on an alarming observation: chronic exposure to these compounds, even at low doses, is correlated with a range of alterations, from profound hormonal imbalances to a noticeable degradation of sperm quality, as well as complex disruptions in oogenesis and steroidogenesis.

Whether it's in vivo studies on animal models revealing testicular anomalies and a significant decrease in hormone production, or human clinical investigations establishing a direct link between high levels of endocrine disruptors and reduced chances of conception, the evidence is mounting. This research not only highlights the urgency of a better understanding of the mechanisms of action of endocrine disruptors, but also the pressing need to consider combined effects and cumulative exposures, which are too often underestimated.

This academic paper thus constitutes a clear call for increased vigilance and the integration of this knowledge into environmental and reproductive health strategies, in order to preserve the life potential of future generations in the face of an invisible but persistent pollution..

ملخص

رسالة الماجستير هذه في علم الأحياء، المتخصصة في علم الأحياء التناسلي وعلم وظائف الأعضاء، في قلب مشكلة صحية وبيئية متنامية: التأثير الخبيث لمسببات اختلال الغدد الصماء على الخصوبة. من خلال تحليل دقيق ونقدي لعشرين منشورًا (BPA) علميًا رائدًا، يسلط هذا العمل الضوء على التهديد الذي تشكله المواد المنتشرة في كل مكان مثل ثنائي الفينول أ والفثالات ومبيدات الآفات المختلفة على القدرة الإنجابية للإنسان والحيوان. تتقارب الاستنتاجات نحو نتيجة مثيرة للقلق: يرتبط التعرض المزمن لهذه المركبات، حتى بجرعات منخفضة، بمجموعة من التغييرات التي تتراوح بين الاختلالات الهرمونية العميقة والتدهور الكبير في جودة الحيوانات المنوية، من خلال اضطرابات معقدة في تكوين البويضات وتكوين السيتريود. تتزايد الأدلة من الدراسات التي أجريت في الجسم الحي على النماذج الحيوانية التي تكشف عن تشوهات في الخصية وانخفاض كبير في إنتاج الهرمونات، إلى الدراسات السريرية البشرية التي تثبت وجود صلة مباشرة بين المستويات العالية من الإيثيلين الموسع وانخفاض فرص الحمل. لا يسلط هذا البحث الضوء فقط على الحاجة الملحة لفهم أفضل لآليات عمل الهرمونات المستحثة المنبهة فحسب، بل أيضًا على الحاجة الملحة للنظر في الآثار المشتركة والتعرض التراكمي الذي غالبًا ما يتم التقليل من أهميته. لذلك فإن هذه الأطروحة الأكاديمية هي دعوة واضحة لزيادة اليقظة وإدماج هذه المعرفة في استراتيجيات الصحة البيئية والإنجابية، من أجل الحفاظ على إمكانات الحياة للأجيال القادمة في مواجهة التلوث غير المرئي ولكن المستمر.

Table de matière

REMERCIEMENT	
Dédicace.....	
Dédicace.....	
Résumé	
Abstract	
ملخص.....	
Introduction.....	01
Synthese bibliographique	
I.Généralités sur la reproduction	02
1.La physiologie de la reproduction	02
a.La spermatogenèse	02
b.Régulation hormonale	03
c.L'ovogenèse	04
d.Regulation hormonale	05
2.Rappel anatomique	07
1.l'appareil genital masculin.	07
a.Morphologie testiculaire	08
b.Histologie testiculaire.....	08
2.l'appareil genital féminin.....	09
a.Les ovaires.....	10
1.La morphologie de l'ovaire	10
2.Histologie de l'ovaire.....	11
II.Les perturbateurs endocriniens.....	12
1.Principaux perturbateurs endocriniens	12
a.Le Bisphénol A (BPA).....	13

b.Les phtalates	14
c.Les pesticides	17

Matériels et méthodes

1.Le cheminement de notre projet	22
1.1.Projet1	22
1.2.Projet2	22
2.Recherche documentaire et sélection des articles.....	24
3.Analyse des articles.....	24
4.Synthèse et comparaison des données	25
5.Rédaction d'une discussion.....	25

Résultats et duscussion

I.Discussion des methodes dans leur globalite	33
1.Étude critique des etudes in vivo sur modeles animaux	33
2.Étude critique des etudes cliniques humaines / biomonitoring	34
3.Étude critique des analyses hormonales (ELISA, RIA).....	35
4.Étude critique des analyses des paramètres spermatiques	36
5.Étude critique des analyses ovocytaires et embryonnaires	37
6.Étude critique des analyses des mécanismes moléculaires	39
II.Discussion des résultats.....	43
1.Altération de la spermatogenèse... ..	43
2.Troubles hormonaux	45
3.Diminution de la fertilité féminine et altérations ovocytaires/embryonnaires.....	46
4.Perturbation des mecanismes moleculaires	47
Conclusion	49
Annexes.....	53

LISTE DES FIGURES

Figure 01 : Représentation schématique d'un tube séminifère et les étapes de la spermatogenèse Tortora, G. J., & Derrickson, B. H. (2017).....	03
Figure 2 : schéma représentant la régulation hormonale de la fonction reproductrice masculin (adapté de SVT Académie de Versailles, 2023).....	04
Figure 03 : Schéma illustrant les différentes étapes de l'ovogenèse(Sadler, 2020).....	05
Figure 4 : Représentation de la régulation hormonale de la fonction ovarienne (Nelson, 2022).....	06
Figure 5: Appareil génital masculin (Dessin Michel Saemann - Archives Larousse).....	07
Figure 6 : Anatomie d'une coupe testiculaire (vetopsy.fr)	08
Figure 7 : schéma représentant la structure histologique du testicule (Tortora & Derrickson, 2017).....	09
Figure 8 : Schéma de l'appareil génital féminin (Moore et al., 2019).....	10
Figure 9 : Morphologie externe de l'ovaire humain adulte (Tortora & Derrickson, 2017).....	10
Figure 10 : Histologie de l'ovaire – follicules ovariens à différents stades (Ross & Pawlina, 2020).....	11
Figure 11: Structure chimique et formule moléculaire du Bisphénol A (BPA) (Rochester, 2013).....	13
Figure 12 : Mode d'action œstrogénique du Bisphénol A (BPA) via les récepteurs nucléaires et historique de sa découverte(Rubin, 2011 ; Ghisari & Bonefeld-Jørgensen, 2009.....	14
Figure 13 : Structure chimique des phtalates les plus communément utilisés dans l'industrie. (National Health and Nutrition Examination Survey).....	15
Figure 14 : Classification chimique des Pesticides (Khan et al., 2010).....	17
Figure 15 : Structure chimique de certains pesticides de la famille des carbamates et thiocarbamates Hassaan. M. A., & El Nemr, A. (2020).....	18

Figure16 : schema representant la classification des articles et leur objets selon l'espèce et le sexe	23
Figure17 : schema representant la classification des articles et leur objets selon les Pes.....	24
Figure18 : histogramme représentant la répartition des 20 articles selon le type de perturbateur endocrinien étudié.....	31
Figure19 : une courbe de Corrélation entre MEHHP maternel et volume spermatique.....	44

LISTE DES TABLEAUX

Tableau1 : exemples des familles de molecules a effet perturbateur endocrinien et leurs sources potentielles Expertise collective AFSSET INSERM,2008	19
Tableau 2 : tableau synthetique des differents articles par titre, problematique et objectif.....	25
Tableau3 : tableau synthetique des differents articles selon la technique utilisee.....	32
Tableau4 : tableau synthetique des forces et limites de la methodologie traitant l’etude in vivo sur modeles animaux.....	34
Tableau5 : tableau synthetique des forces et limites de la methodologie traitant l’etude cliniques humaine/biomonitoring.....	35
Tableau6 : tableau synthetique des forces et limites de la methodologie traitant les analyses hormonales (ELISA, RIA).....	36
Tableau7 : tableau synthetique des forces et limites de la methodologie traitant les analyses des parametres spermatiques.....	37
Tableau 8 : tableau synthetique des forces et limites de la methodologie traitant les analyses ovocytaires et embryonnaires.....	38
Tableau 9 : synthese des forces et limites de la methodologie traitant les analyses des mecanismes moléculaires.....	39
Tableau10 : tableau synthetique des differents articles selon la thematique des resultats.....	40

Les abréviations :

- AMH : Anti-Müllerian Hormone (Hormone anti-müllérienne)
- BBP : Butyl benzyl phtalate
- BPA : Bisphénol A
- DDEHP : Di-2-éthylhexyl phtalate
- DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane
- EDCs : Endocrine Disrupting Chemicals (Perturbateurs endocriniens)
- ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
- FSH : Follicle-Stimulating Hormone (Hormone folliculo-stimulante)
- GnRH : Gonadotropin-Releasing Hormone
- hCG : Human Chorionic Gonadotropin
- IVF : In Vitro Fertilization (Fécondation in vitro)
- LH : Luteinizing Hormone (Hormone lutéinisante)
- PCA (Principal Component Analysis) : Analyse en composantes principales
- PE : Perturbateur endocrinien
- PMA : Procréation Médicalement Assistée
- RIA : Radioimmunoassay
- SOPK : Syndrome des ovaires polykystiques
- SVHC : Substances of Very High Concern
- TDS : Testicular Dysgenesis Syndrome (Syndrome de dysgénésie testiculaire)

Glossaire :

Perturbateur endocrinien (PE) :	Substance chimique capable d'interférer avec le système hormonal, pouvant altérer la reproduction, le développement ou le métabolisme.
Fertilité :	Capacité d'un individu à concevoir un enfant naturellement.
Stéroïdogénèse :	Ensemble des réactions enzymatiques permettant la synthèse des hormones stéroïdiennes (testostérone, œstrogènes, etc.).
Spermatogenèse :	Processus de production des spermatozoïdes dans les testicules.
Ovogenèse :	Processus de formation des ovocytes dans les ovaires.
Endométriose :	Maladie gynécologique dans laquelle des cellules de l'endomètre se développent en dehors de l'utérus, affectant la fertilité.
Capacitation :	Étape de maturation du spermatozoïde nécessaire à la fécondation.
Réaction acrosomique :	Libération enzymatique par le spermatozoïde permettant de pénétrer l'ovocyte.
Organoïdes :	Structures multicellulaires in vitro mimant un organe, utilisées en recherche biomédicale.
Voie d'exposition :	Chemin par lequel une substance pénètre dans l'organisme (oral, respiratoire, cutané, etc.).

Introduction

La fertilité humaine est un processus complexe régulé par des mécanismes endocriniens précis. Or, depuis plusieurs décennies, un déclin préoccupant des capacités reproductives est observé, se traduisant par une baisse de la qualité spermatique, des troubles de l'ovulation et une augmentation du recours à la procréation médicalement assistée (**Skakkebaek et al., 2016**).

Parmi les facteurs environnementaux impliqués, les **perturbateurs endocriniens (PE)** jouent un rôle majeur. Substances omniprésentes dans les plastiques, les pesticides ou encore les cosmétiques, ils perturbent l'équilibre hormonal par mimétisme ou inhibition, altérant ainsi spermatogenèse, ovogenèse et implantation (**Rattan et al., 2024; Tricotteaux-Zarqaoui et al., 2024**). Le bisphénol A (BPA), les phtalates et certains pesticides sont particulièrement étudiés pour leurs effets sur la reproduction (**Meeker & Ferguson, 2021**).

Cependant, malgré de nombreuses preuves issues d'études in vitro, animales et cliniques, des incertitudes demeurent quant aux seuils nocifs, aux mécanismes précis et aux effets combinés de ces substances (**Frontiers in Endocrinology, 2023**).

L'objectif de ce travail est de synthétiser les données récentes concernant l'impact du BPA, des phtalates et de certains pesticides sur la fertilité humaine, afin de mieux comprendre leurs mécanismes d'action et leurs conséquences reproductives.

Synthèse bibliographique

I. Généralités sur la reproduction

La reproduction est un processus biologique fondamental qui assure la continuité et la diversité des espèces vivantes. Elle consiste à transmettre l'information génétique d'une génération à l'autre, en associant conservation des caractéristiques spécifiques et variabilité génétique, indispensable à l'adaptation évolutive (**Alberts et al., 2014**).

Chez l'être humain et la majorité des organismes pluricellulaires, la reproduction est **sexuée**, c'est-à-dire qu'elle nécessite l'union de deux gamètes haploïdes : le spermatozoïde issu de l'individu mâle et l'ovocyte produit par l'individu femelle. La fécondation aboutit à la formation d'un zygote diploïde, qui possède un patrimoine génétique unique, combinaison des deux parents. Ce processus repose sur deux étapes clés :

- La **méiose**, qui produit des gamètes génétiquement différents par recombinaison et ségrégation indépendante des chromosomes,
- La **fécondation**, qui restaure la diploïdie et initie le développement embryonnaire (**Sadler, 2012**).

La reproduction sexuée permet ainsi une grande diversité génétique, facteur essentiel de la sélection naturelle et de l'évolution des espèces.

Le fonctionnement de l'appareil reproducteur et la production des gamètes sont régulés par un système hormonal sophistiqué : l'**axe hypothalamo-hypophyso-gonadique**. Ce système endocrinien se compose de trois niveaux hiérarchiques :

1. L'**hypothalamus**, qui sécrète la GnRH (gonadotropin-releasing hormone) de façon pulsatile,
2. L'**hypophyse antérieure**, qui libère deux hormones gonadotropes majeures : la FSH (follicle-stimulating hormone) et la LH (luteinizing hormone).
3. Les **gonades** (testicules chez l'homme, ovaires chez la femme), qui produisent les gamètes et les hormones sexuelles stéroïdiennes (testostérone, œstrogènes, progestérone).

Ces hormones exercent un **contrôle fin et dynamique** :

- Chez la femme, elles gouvernent la maturation folliculaire, l'ovulation et la préparation de l'endomètre.
- Chez l'homme, elles assurent la spermatogenèse et la production de testostérone. Les hormones sexuelles exercent des rétrocontrôles négatifs (et positifs pour l'ovulation) sur l'hypothalamus et l'hypophyse, ce qui maintient l'équilibre des sécrétions hormonales (**Plant et Zeleznik, 2000**).

Ainsi, la reproduction sexuée humaine repose sur une coordination étroite entre les cellules germinales et le système endocrinien. La moindre perturbation de ces mécanismes (par des pathologies endocriniennes ou des perturbateurs environnementaux) peut compromettre la fertilité et la santé reproductive.

1. La physiologie de la reproduction

a. La spermatogenèse

La spermatogenèse est un processus biologique complexe qui assure la production des spermatozoïdes, les gamètes mâles. Bien la comprendre est essentiel pour saisir le fonctionnement de la reproduction humaine. Un dysfonctionnement de la spermatogenèse peut en effet occasionner des troubles de la fertilité chez l'homme. (Lise Lafaurie , 2023)

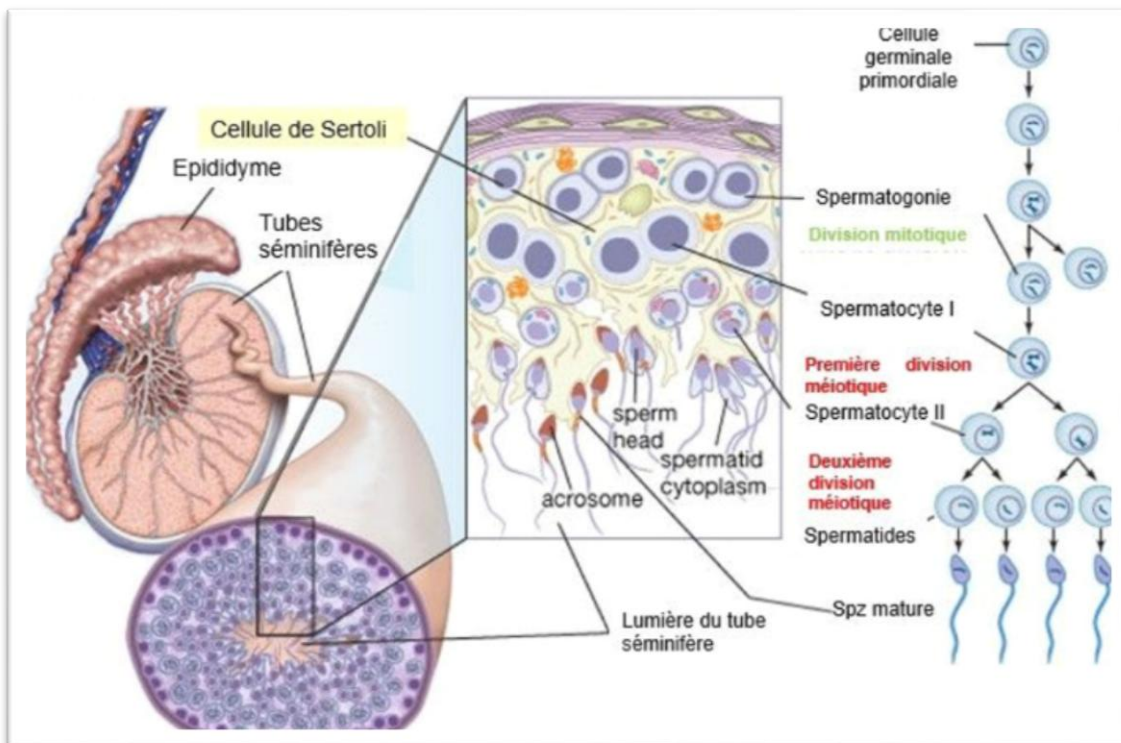


Figure 01 : Représentation schématique d'un tube séminifère et les étapes de la spermatogenèse Tortora, G. J., & Derrickson, B. H. (2017)

b. Régulation hormonale

La régulation de la spermatogenèse englobe un ensemble complexe d'interactions endocriniennes, paracrines et métaboliques qui impliquent des cellules de Sertoli, de Leydig, péri-tubulaires et germinales, maintenant la prolifération et la différenciation des cellules spermatogènes (Int. J. Mol. Sci, 2021)

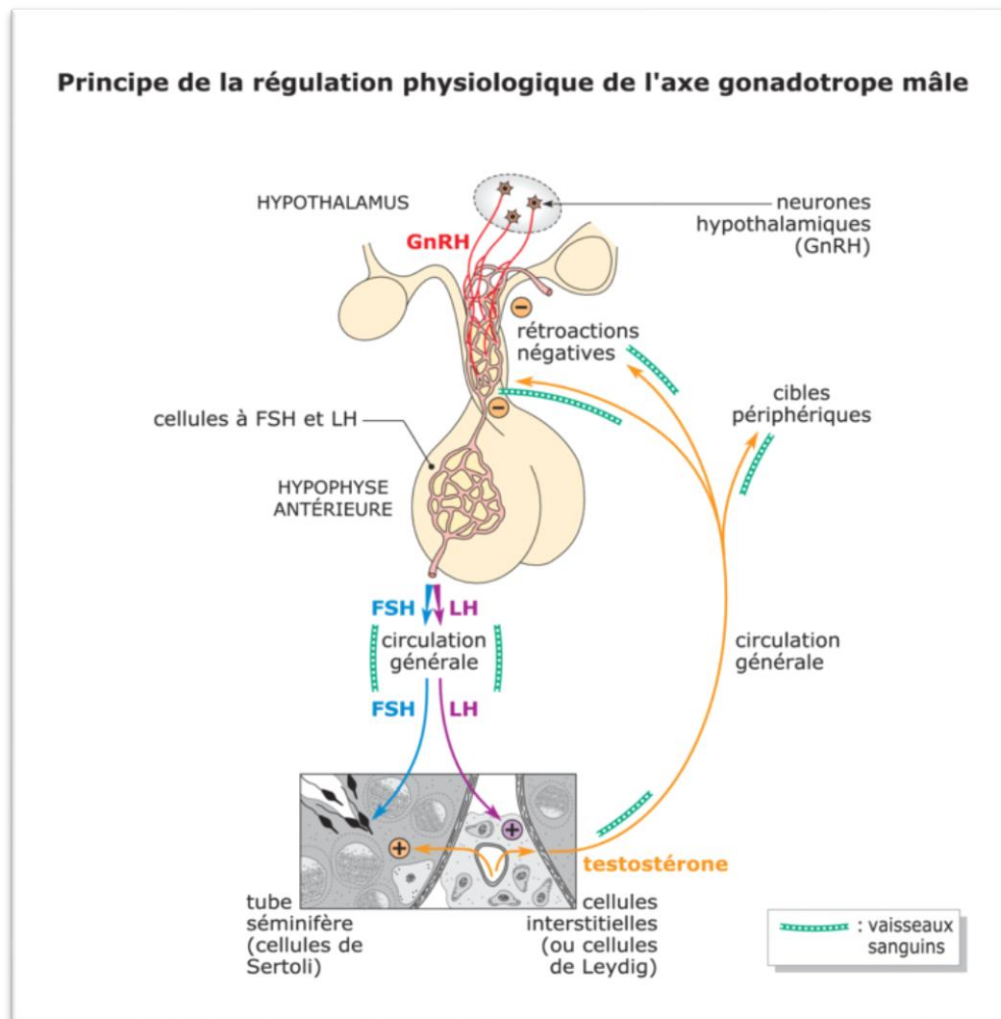


Figure 2 : schéma représentant la régulation hormonale de la fonction reproductrice masculine (adapté de SVT Académie de Versailles, 2023)

c) L'ovogenèse :

L'ovogenèse est le processus au cours duquel la formation de la plus grande cellule du corps, l'ovocyte, a lieu. Ce processus en plusieurs étapes consiste en de nombreuses interactions entre l'ovocyte en développement et les cellules de la granulosa et les cellules du cumulus entourant l'ovocyte. L'ovogenèse commence dans les ovaires fœtaux lorsque les oogonies sont développées à partir de cellules germinales primordiales (PGC), dès que le développement de l'embryon progresse, vers la 12^e semaine de gestation chez les femmes. Ils subissent ensuite des processus bien organisés, tels que l'appariement des chromosomes homologues et le processus de croisement des chromosomes (*Int. J. Mol. Sci*, 2023)

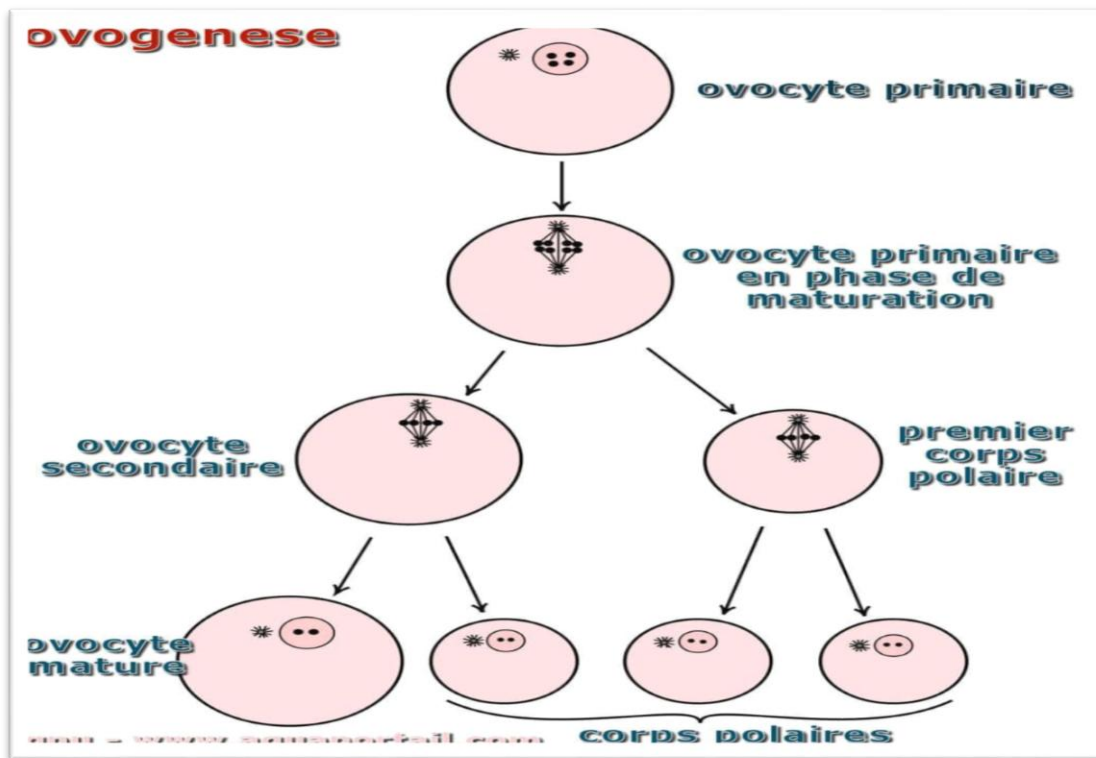


Figure 03 : Schéma illustrant les différentes étapes de l'ovogenèse (Sadler, 2020)

d) Regulation hormonale

La régulation hormonale de la reproduction féminine est assurée par l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien. L'hypothalamus sécrète la GnRH (gonadotropin-releasing hormone) de manière pulsatile, stimulant l'hypophyse antérieure à libérer deux gonadotrophines : la FSH (hormone folliculo-stimulante) et la LH (hormone lutéinisante). Ces hormones agissent sur les ovaires, favorisant respectivement la maturation des follicules et l'ovulation. En réponse, les ovaires produisent des œstrogènes et de la progestérone, hormones essentielles à la préparation de l'endomètre et à la régulation du cycle menstruel via rétrocontrôle (Nelson, 2022).

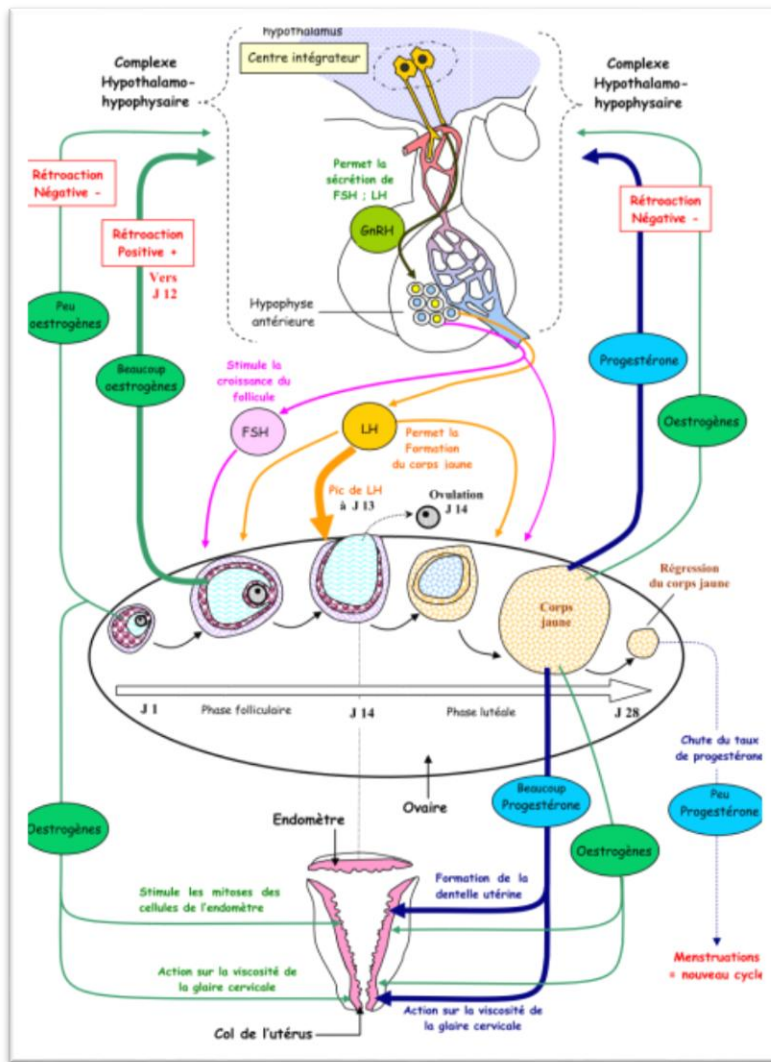


Figure 4 : Représentation de la régulation hormonale de la fonction ovarienne
(Nelson, 2022)

2. Rappel anatomique

1. l'appareil genital masculin

Le système reproducteur masculin comprend le pénis, le scrotum, les testicules, l'épididyme, le canal déférent, la prostate et les vésicules séminales.

- Le **pénis** est constitué de la racine (qui s'insère sur les structures abdominales inférieures et les os du bassin), de la partie visible des corps caverneux et du gland (l'extrémité en forme de cône). L'ouverture de l'urètre (le canal qui transporte le sperme et l'urine) est située à l'extrémité du gland, dont la base est appelée la couronne.
- Le **scrotum** est un sac constitué d'une épaisse couche de peau qui entoure et protège les testicules. Le scrotum fait également office de système de contrôle de la température des testicules.
- Les **testicules** sont des structures de forme ovale, dont la longueur moyenne est comprise entre 4 et 7 cm et dont le volume moyen est compris entre 20 et 25 ml (2 à 3 cuillères à café) chez l'adulte. En général, le testicule gauche est situé légèrement plus bas que le droit.
- L'**épididyme** est un canal unique microscopique enroulé mesurant près de 6 m de long au total. L'épididyme recueille les spermatozoïdes provenant du testicule et fournit le milieu nécessaire à leur maturation et à l'acquisition de leur capacité à se déplacer dans le système reproducteur féminin et à fertiliser un ovule. Un épididyme est situé contre chaque testicule.
- Le **canal déférent** est un tube rigide (de la taille d'un brin de spaghetti) qui transporte les spermatozoïdes depuis l'épididyme
- La **prostate** est située immédiatement sous la vessie et entoure l'urètre
- Les **vésicules séminales**, situées au-dessus de la prostate, s'unissent aux canaux déférents pour former les canaux éjaculateurs, qui circulent dans la **prostate** (Masaya Jimbo et al ,2025)

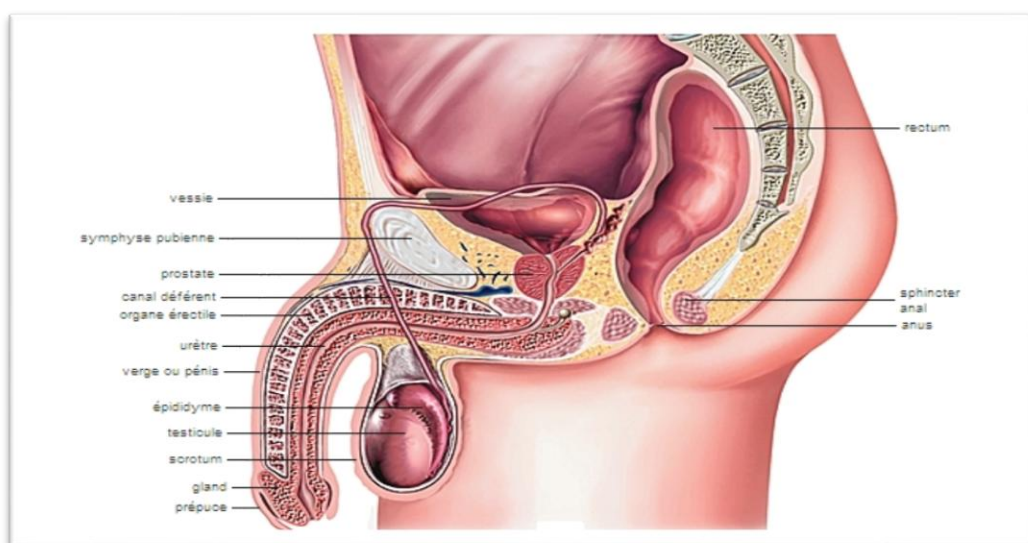


Figure 5: Appareil génital masculin (Dessin Michel Saemann - Archives Larousse)

a. Morphologie testiculaire

Les testicules sont des glandes sexuelles masculines qui ont à la fois une fonction endocrinienne et exocrine. Les testicules sont des structures reproductrices de forme ovale qui se trouvent dans le scrotum et sont séparées par la cloison scrotale. La forme des testicules est en forme de haricot et mesure trois cm sur cinq cm de longueur et 2 cm à 3 cm de largeur. Lorsqu'ils sont palpés à travers le scrotum, les testicules sont lisses et mous. Le cordon spermatique suspend la face supérieure des testicules. À l'extrémité inférieure, les testicules sont attachés au scrotum par le ligament scrotal qui est un vestige du gubernaculum. En général, le testicule gauche est fixé légèrement plus bas que le testicule droit (**Leslie et al ; 2023**)

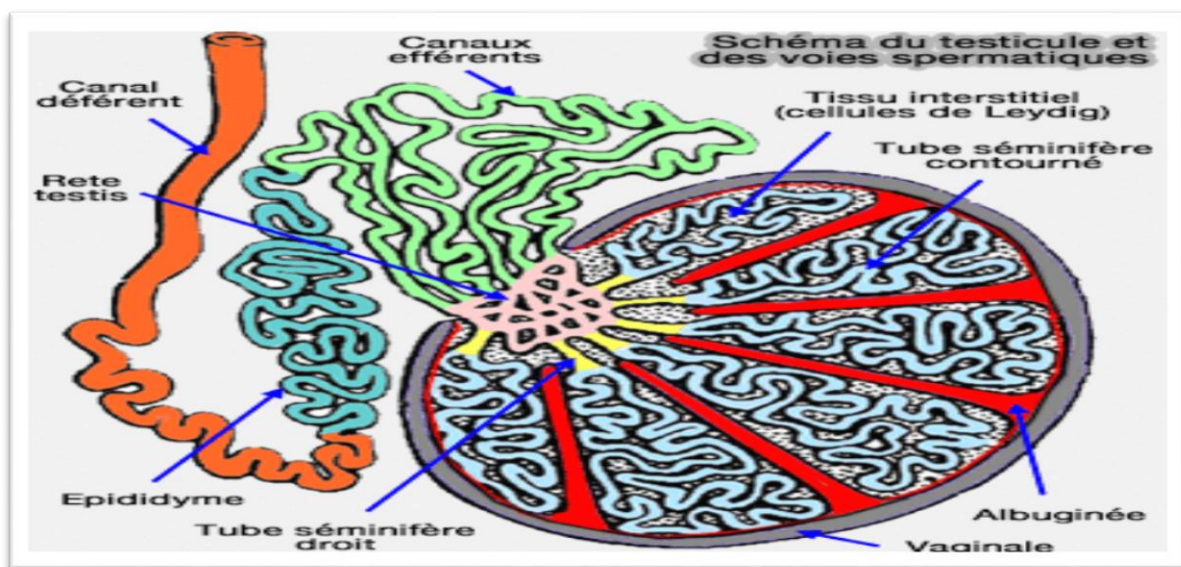


Figure 6 : Anatomie d'une coupe testiculaire (vetopsy,fr)

b. Histologie testiculaire

Histologiquement, les tubes séminifères sont bordés par un épithélium germinatif composé de cellules de Sertoli et de cellules germinales à différents stades de maturation. Les cellules de Sertoli sont des cellules de soutien qui assurent un rôle de nourricier, sécrètent l'ABP (androgen-binding protein), et participent à la formation de la barrière hémato-testiculaire. Cette barrière protège les cellules germinales des attaques immunitaires. Entre les tubes séminifères, les cellules de Leydig sécrètent la testostérone sous l'action de la LH. Le tissu conjonctif interstitiel contient aussi des capillaires, des fibres de collagène et quelques macrophages (**Davoud Kianifard et al ,2017**).

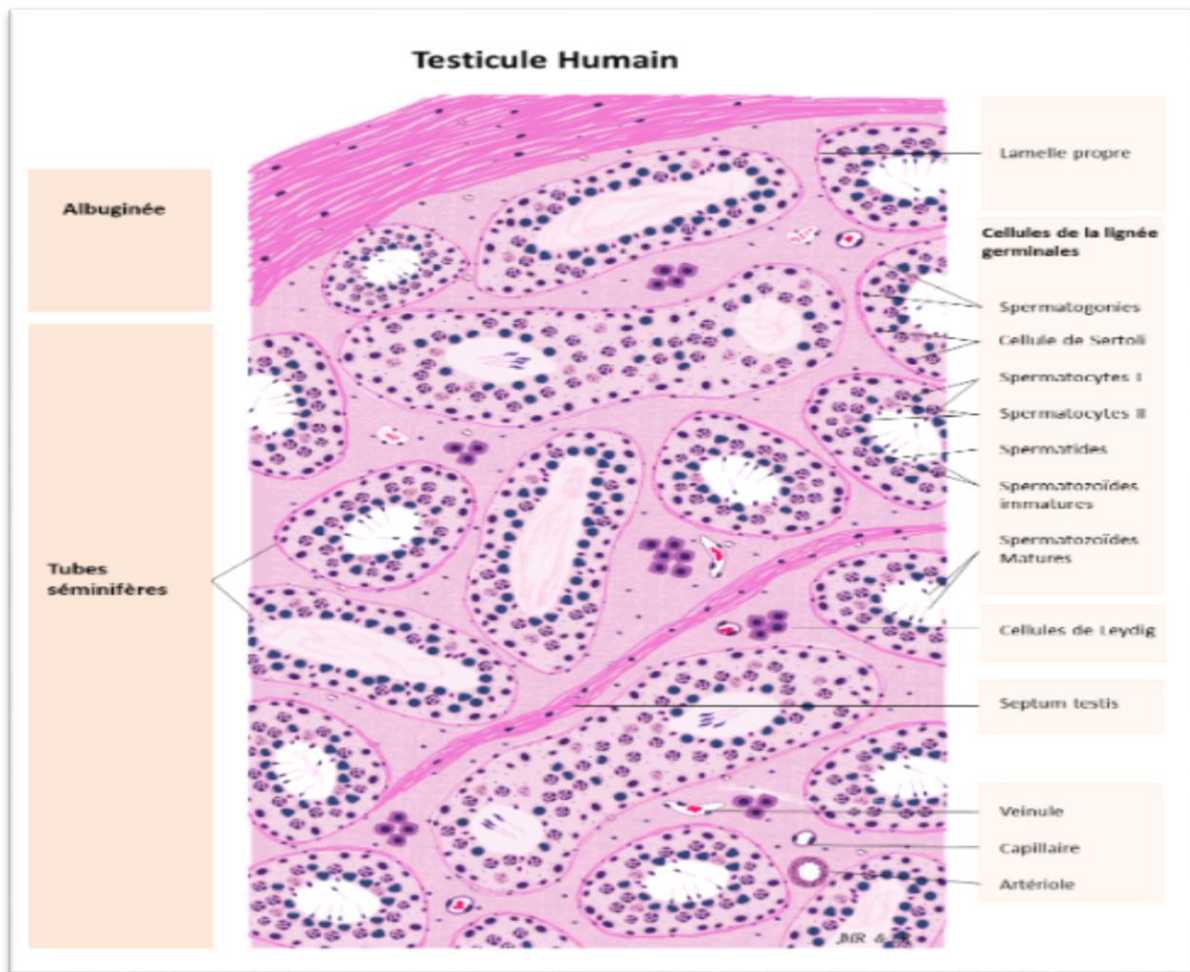


Figure 7 : schéma représentant la structure histologique du testicule (Tortora & Derrickson, 2017)

2. l'appareil genital féminin

Le système reproducteur féminin est un arrangement complexe de structures qui peuvent se séparer en organes génitaux externes et internes. Les organes génitaux internes sont les structures du vrai bassin, y compris le vagin, le col de l'utérus, l'utérus, les trompes de Fallope et les ovaires, ces derniers étant au centre de cet article. Il est essentiel pour les professionnels de la santé, (StatPearls Publishing et al ,2023)

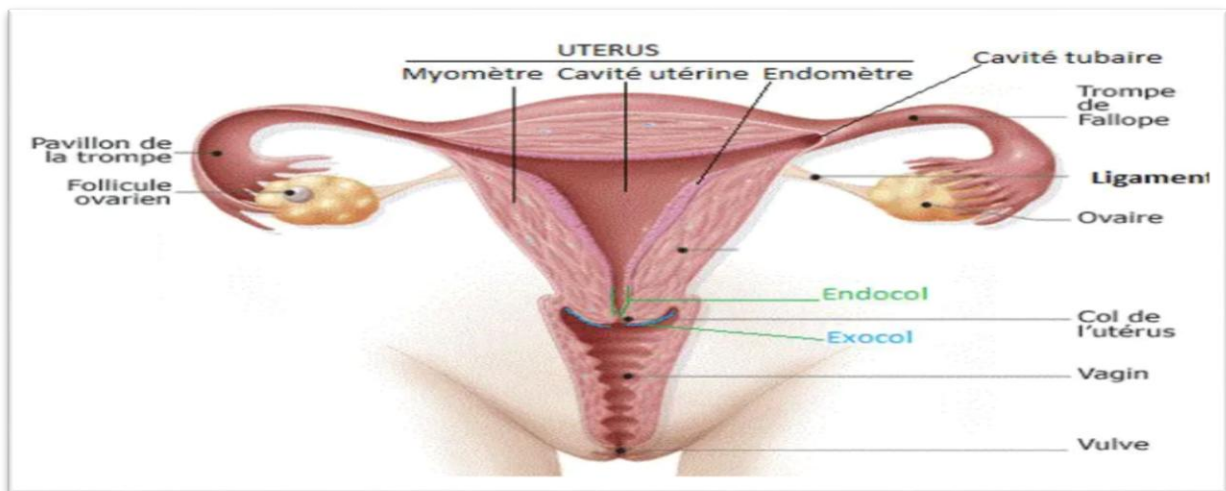


Figure 8 : Schéma de l'appareil génital féminin (Moore et al., 2019)

a. Les ovaires

(1) La morphologie de l'ovaire:

- Les ovaires sont les organes reproducteurs pelviens féminins responsables de la production d'hormones sexuelles. Ce sont des structures blanc terne constituées d'un tissu fibreux dense qui abritent les ovules. Ce sont des organes appariés situés de chaque côté de l'utérus dans le large ligament sous les trompes utérines (fallopes). L'ovaire est situé dans la fosse ovarienne, un espace délimité par les vaisseaux iliaques externes, l'artère ombilicale oblitérée et l'uretère. Les ovaires sont responsables de l'hébergement et de la libération des ovules, ou ovules, nécessaires à la reproduction. (Aurora M Miranda ,2025)

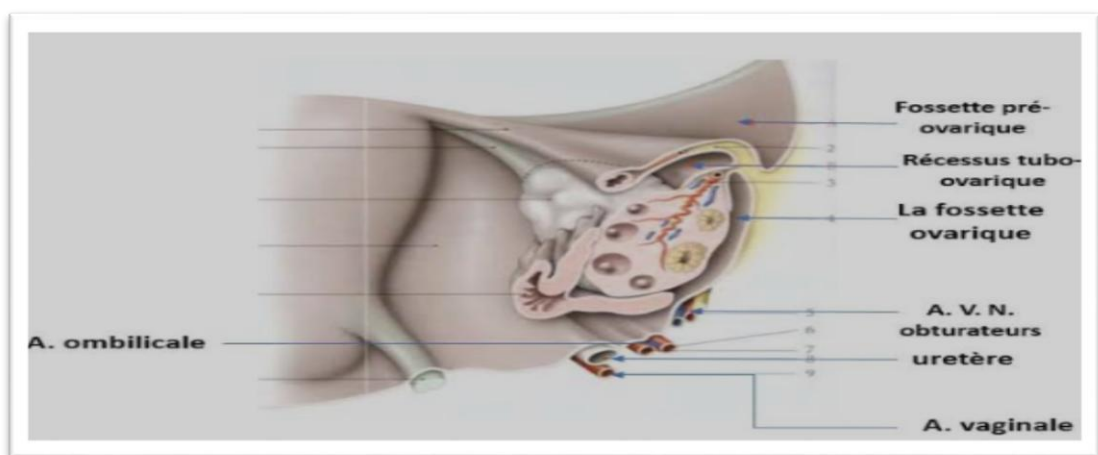


Figure 9 : Morphologie externe de l'ovaire humain adulte (Tortora & Derrickson, 2017)

(2) Histologie de l'ovaire

L'ovaire présente deux zones histologiques distinctes : le **cortex** et la **médulla**. Le **cortex ovarien** est la région périphérique, constituée d'un stroma conjonctif dense où se trouvent les **follicules ovariens** à différents stades de développement (primordiaux, primaires, secondaires et tertiaires). C'est dans cette zone que se déroulent l'**ovogenèse** et la **sécrétion hormonale**, sous l'action des cellules de la granulosa et de la thèque. La **médulla**, située au centre de l'ovaire, est formée d'un **tissu conjonctif lâche** riche en **vaisseaux sanguins, lymphatiques et fibres nerveuses**, assurant la nutrition et le soutien du cortex. (Perven et al. , 2015)

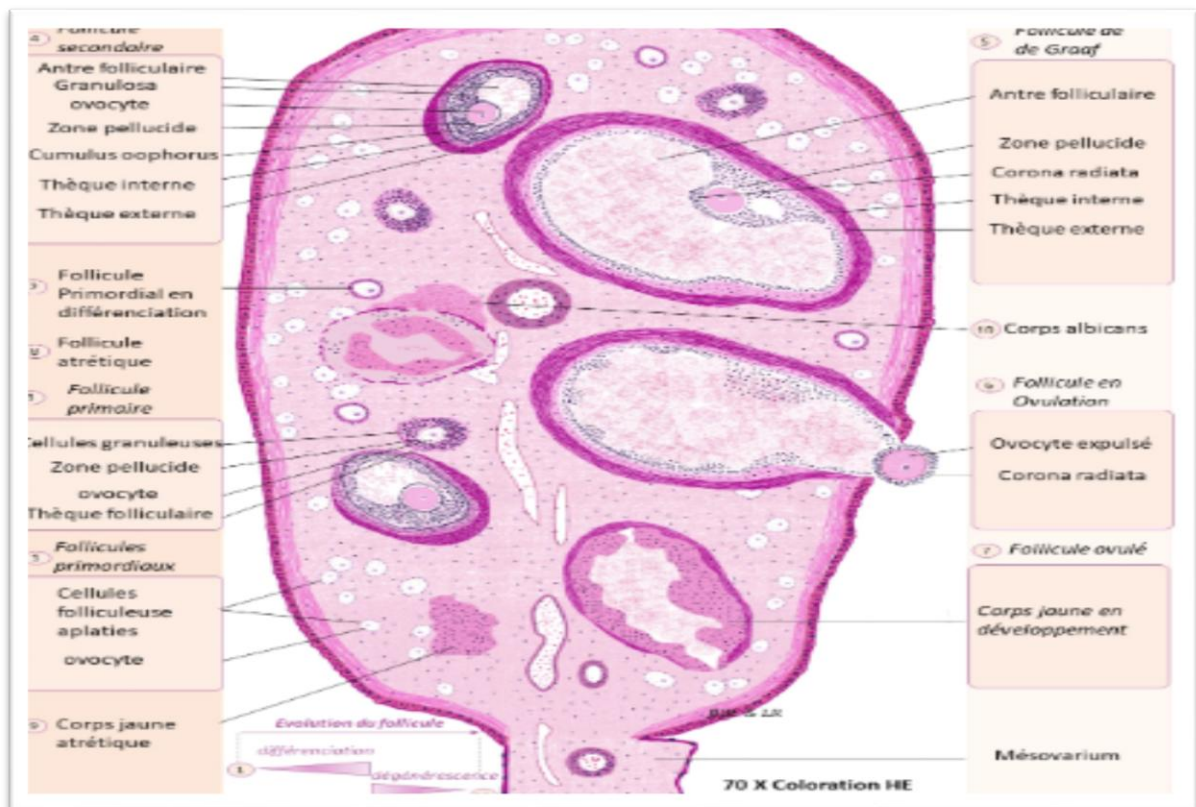


Figure 10 : Histologie de l'ovaire – follicules ovariens à différents stades (Ross & Pawlina, 2020)

II. Les perturbateurs endocriniens :

Les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques exogènes capables d'interférer avec le fonctionnement normal du système hormonal. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), un perturbateur endocrinien est défini comme une substance ou un mélange qui altère une ou plusieurs fonctions du système endocrinien et entraîne, de ce fait, des effets néfastes sur la santé d'un organisme intact, de sa descendance ou de certaines sous-populations (R. Thomas Zoeller et al ,2013)

Ces composés peuvent imiter ou bloquer l'action des hormones naturelles, ou perturber leur production, leur transport, leur métabolisme ou leur élimination (ANSES, 2013).

Pour être reconnu comme perturbateur endocrinien, un composé doit démontrer à la fois une activité endocrinienne, un effet délétère et un lien de causalité plausible entre ces deux éléments ;(ANSES, 2019).

Ces substances agissent souvent à de très faibles doses, et leurs effets peuvent s'additionner ou se potentialiser lorsqu'elles sont présentes en mélange, rendant leur évaluation particulièrement complexe (R. Thomas Zoeller et al , 2013)

a) Principaux perturbateurs endocriniens

Parmi les différents perturbateurs endocriniens étudiés en lien avec les troubles de la fertilité, deux groupes se distinguent particulièrement par leur **prévalence dans l'environnement quotidien et la solidité des données scientifiques disponibles** : le **bisphénol A (BPA)** et les **phtalates**. Ces deux substances sont considérées comme des **perturbateurs majeurs**, en raison de leur large utilisation industrielle (plastiques, emballages, cosmétiques), de leur **présence constante dans les matrices biologiques humaines** (urine, sang, tissus reproducteurs), et de leurs **effets avérés sur le système hormonal et reproducteur** chez l'homme comme chez la femme. Le BPA est connu pour ses effets œstrogéniques et son impact sur la reproduction et le développement (Nikolaos Vlahos et al , 2022)

Les phtalates, utilisés comme plastifiants dans de nombreux produits en plastique souple, perturbent principalement la fonction testiculaire chez les mâles et sont associés à des troubles de la fertilité (Sarah Philbert Nielsen et al ,2025).

À côté de ces deux perturbateurs principaux, d'autres substances comme certains **pesticides** peuvent également agir comme perturbateurs endocriniens, mais leur rôle est souvent **considéré comme secondaire ou indirect** dans le contexte de la fertilité. Leur effet dépend en grande partie du type de molécule, de la dose et du mode d'exposition. Ainsi, si leur implication est reconnue, les pesticides sont souvent étudiés en complément des groupes dominants comme le BPA et les phtalates dans les recherches actuelles.(Navilla Apú et al , 2025).

Les métaux lourds comme le plomb, le cadmium et le mercure ont également des propriétés perturbatrices endocriniennes, notamment en altérant la synthèse hormonale et la fonction gonadique (Maria McClam et al , 2023).

Enfin, certains composés pharmaceutiques et produits cosmétiques, comme les parabènes et les retardateurs de flamme, sont suspectés d'avoir des effets endocriniens perturbateurs, bien que les données soient parfois moins nombreuses

a) Le Bisphénol A (BPA)

- **Définition**

Le bisphénol A (BPA) est un composé organique de synthèse utilisé principalement dans la fabrication de plastiques polycarbonates et de résines époxy. Il est considéré comme un perturbateur endocrinien avéré, capable de mimer l'action des œstrogènes (Peretz J. et al., 2013).

- **Composition chimique**

Le BPA, de formule brute $C_{15}H_{16}O_2$, est un composé aromatique comportant deux groupements phénoliques reliés par un pont méthylène issu de l'acétone : 2,2-bis(4-hydroxyphényl) propane. Sa structure est proche de celle des œstrogènes naturels, ce qui explique son affinité pour les récepteurs hormonaux (Beverly S. Rubin, 2011).

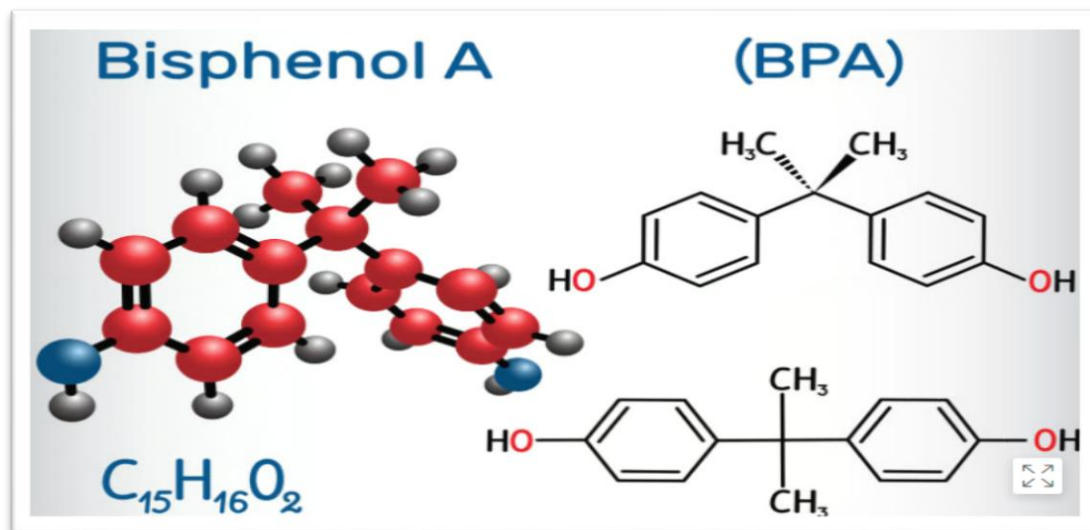


Figure 11 : Structure chimique et formule moléculaire du Bisphénol A (BPA) (Rochester, 2013)

- **Histoire**

Le BPA a été synthétisé pour la première fois en 1891, mais son usage industriel massif

date des années 1950. En raison des inquiétudes croissantes liées à sa toxicité, l'Union Européenne a restreint son usage dans les biberons dès 2011, et dans d'autres objets destinés aux enfants par la suite (EFSA, 2015).

- **Classification :**

Le BPA est classé par l'ECHA comme un perturbateur endocrinien avéré pour la santé humaine et l'environnement. Il figure sur la liste des substances extrêmement préoccupantes (SVHC) (ECHA, 2017).

- **Effets sur la reproduction**

Le BPA peut perturber la maturation ovocytaire, diminuer la qualité du sperme, altérer le développement des organes reproducteurs et entraîner des anomalies du cycle menstruel. Il est également associé à des troubles de la fertilité et à un risque accru de fausses couches (Peretz et al., 2014 ; Liu et al., 2019).

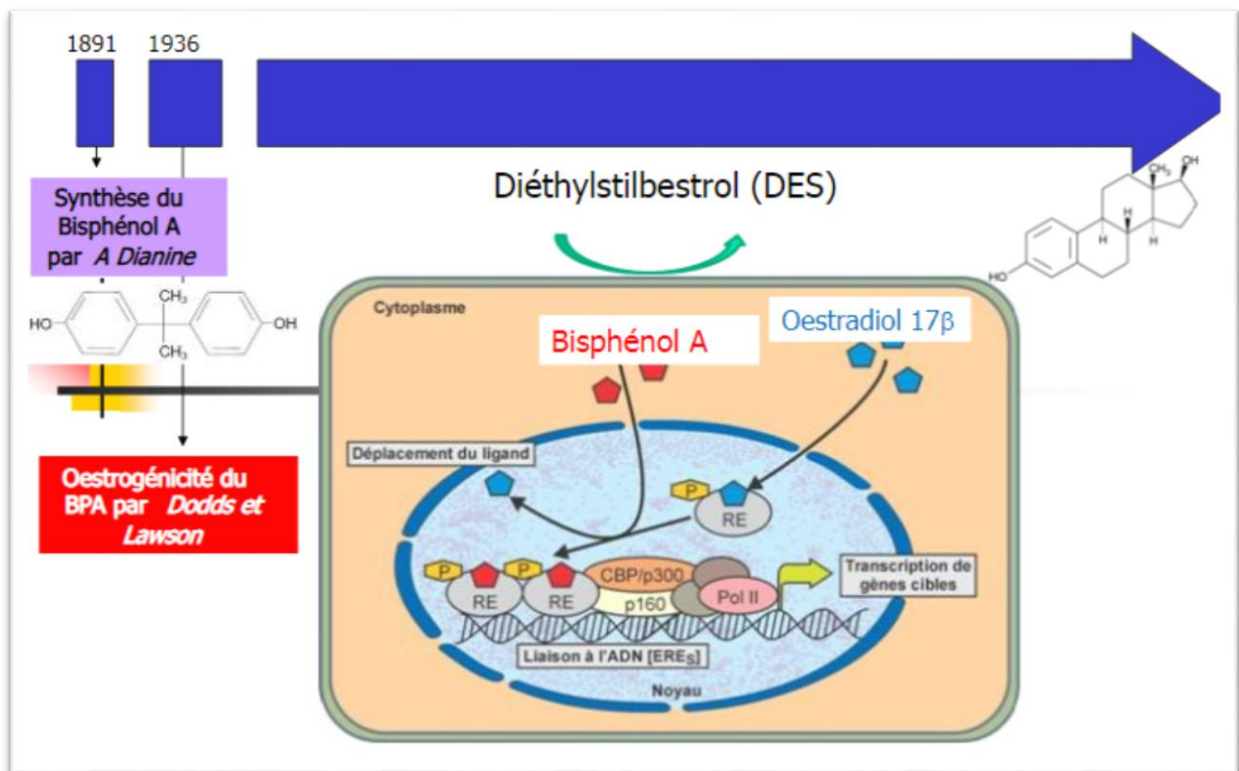


Figure12 : Mode d'action œstrogénique du Bisphénol A (BPA) via les récepteurs nucléaires et historique de sa découverte (Rubin, 2011 ; Ghisari & Bonefeld-Jørgensen, 2009)

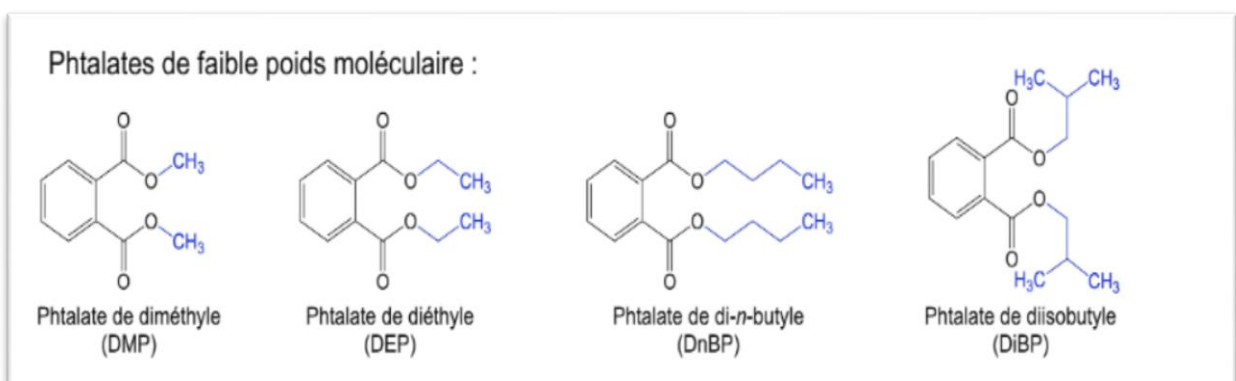
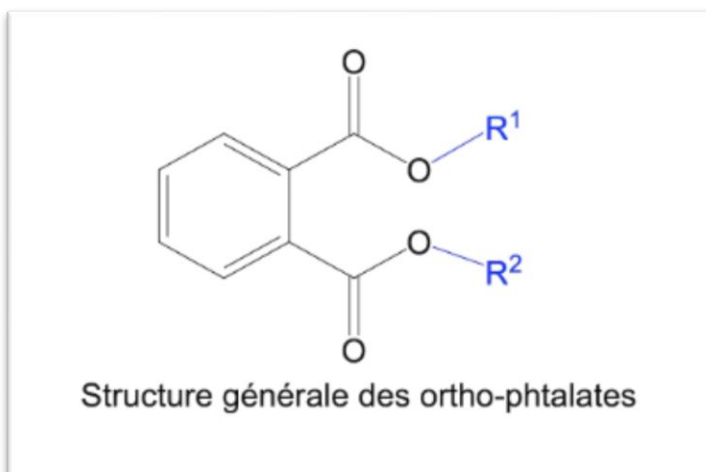
b) Les phtalates

- **Définition**

Les phtalates sont des esters de l'acide phtalique utilisés comme plastifiants pour assouplir le polychlorure de vinyle (PVC) et d'autres polymères. Certains d'entre eux, comme le DEHP (di-2-éthylhexyl phtalate), sont reconnus comme perturbateurs endocriniens (**Russ Hauser et al, 2005**).

- **Composition chimique**

La famille des phtalates inclut des molécules comme le DEHP ($C_{24}H_{38}O_4$), le DBP (dibutyl phtalate) ou le BBP (butyl benzyl phtalate). Leur structure se caractérise par un noyau benzénique substitué par deux groupes ester. Ils sont liposolubles et non chimiquement liés au plastique, ce qui facilite leur migration dans l'environnement (**Giuseppe Latini, 2005**).



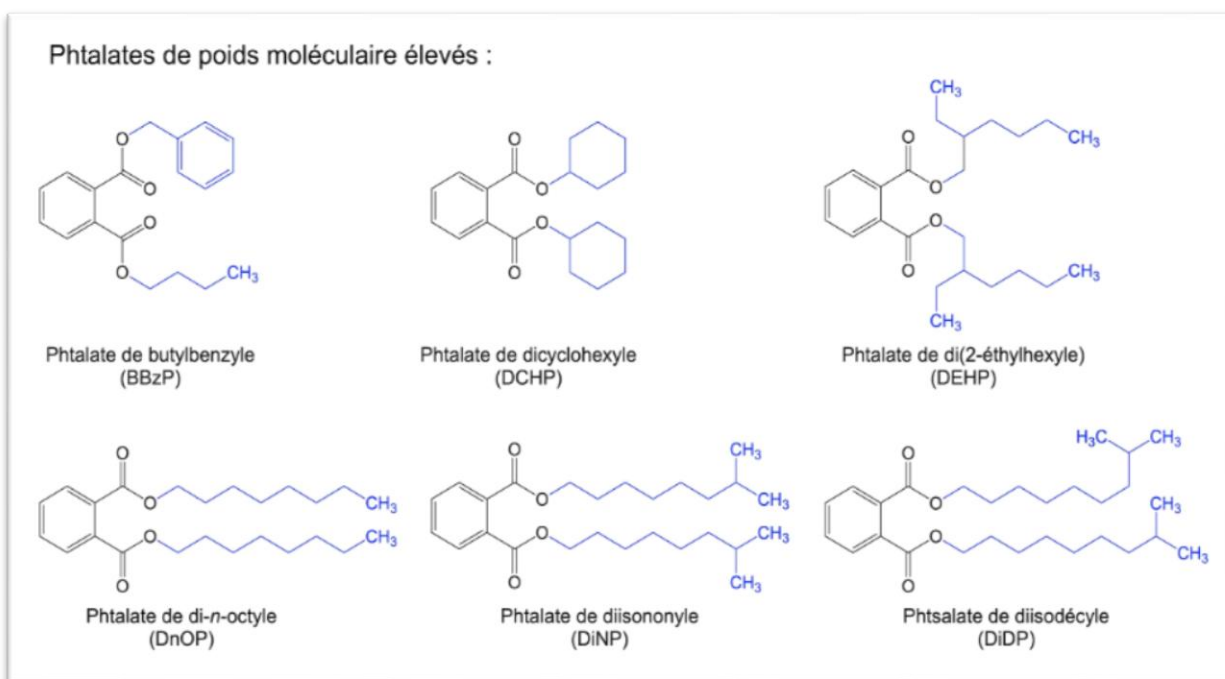


Figure13 : Structure chimique des phtalates les plus communément utilisés dans l'industrie. (National Health and Nutrition Examination Survey).

- **Histoire**

Les phtalates sont utilisés depuis les années 1930, notamment dans les jouets, les emballages alimentaires, les dispositifs médicaux et les cosmétiques. Leur toxicité a été reconnue dans les années 1990, poussant à une réglementation progressive de leur usage (Wormuth et al., 2006).

- **Classification**

Certains phtalates comme le DEHP, le DBP et le BBP sont classés comme toxiques pour la reproduction et perturbateurs endocriniens. L'Union Européenne a interdit leur usage dans les jouets et produits de puériculture depuis 2005 (ECHA, 2017).

- **Effets sur la reproduction**

Les phtalates peuvent interférer avec la production de testostérone, perturber la descente testiculaire, induire un hypospadias ou une cryptorchidie. Chez la femme, ils peuvent modifier la fonction ovarienne et affecter la fertilité. Des études montrent également une association avec des troubles du développement sexuel chez l'enfant exposé in utero (Swan, 2008 ; Matsumoto et al., 2008).

Les phtalates peuvent interférer avec la production de testostérone, perturber la descente testiculaire, induire une hypospadias ou une cryptorchidie. Chez la femme, ils peuvent modifier la fonction ovarienne et affecter la fertilité. Des études montrent également une association avec des troubles du développement sexuel chez l'enfant exposé in utero (Swan, 2008 ; Matsumoto et al., 2008).

c. Les pesticides

Les pesticides regroupent un ensemble de substances chimiques utilisées pour lutter contre les organismes nuisibles aux cultures agricoles, aux animaux ou à la santé humaine. Ils incluent les insecticides, herbicides, fongicides, rodenticides et autres biocides. Certains pesticides sont reconnus comme perturbateurs endocriniens (PE) en raison de leur capacité à interférer avec le système hormonal (Mnif et al., 2011).

Composition chimique

Les pesticides incluent une grande diversité de composés organiques de synthèse. Parmi les plus connus figurent les organochlorés (ex. DDT), les organophosphorés, les carbamates et les pyréthrinoides. Ces composés sont souvent lipophiles, résistants à la dégradation, et capables de s'accumuler dans les tissus vivants (Jurewicz et Hanke, 2008).

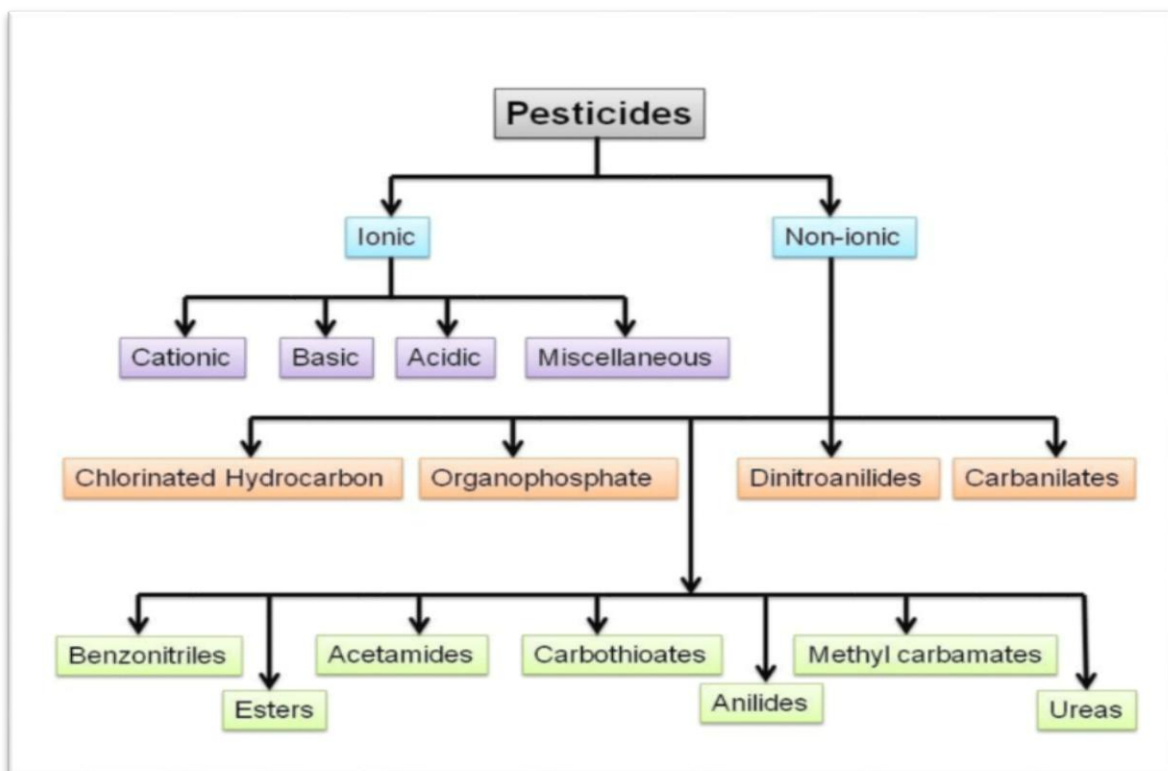


Figure14 : Classification chimique des Pesticides (Khan et al., 2010)

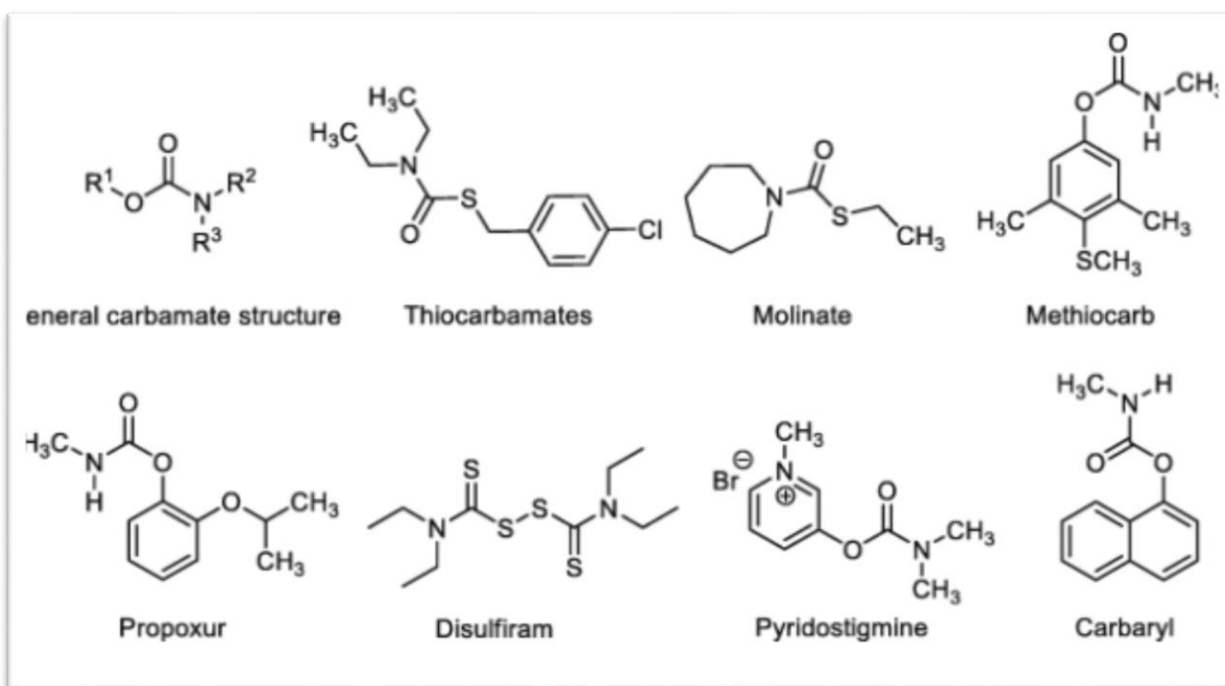


Figure15 : Structure chimique de certains pesticides de la famille des carbamates et thiocarbamates Hassaan. M. A., & El Nemr, A. (2020).

- **Histoire**

L'utilisation massive des pesticides a commencé après la Seconde Guerre mondiale, avec l'introduction du DDT en agriculture. Bien qu'efficace, ce dernier a été interdit dans de nombreux pays dans les années 1970 après la découverte de ses effets toxiques sur la faune et la santé humaine (**Carson, 1962**).

- **Classification**

Les pesticides sont classés selon leur cible biologique (insecticide, fongicide, herbicide), mais du point de vue toxicologique, plusieurs sont désormais catégorisés comme perturbateurs endocriniens potentiels ou avérés par l'OMS et l'ECHA (European Chemicals Agency) (**WHO/UNEP, 2013**)

- **Effets sur la reproduction**

De nombreux pesticides ont été associés à des effets délétères sur la reproduction humaine et animale. Ils peuvent altérer la spermatogenèse, réduire la qualité ovocytaire, perturber la stéroïdogénèse, et provoquer des troubles de la fertilité ou du développement foetal (**Bretveld et al., 2007 ; La Merrill et al., 2020**).

- Flutolanil: effet perturbateur potentiel sur le système endocrinien, attribué à sa capacité à imiter les œstrogènes dans les lignées cellulaires humaines (Oh et al., 2007) .
- Fludioxonil: Considéré comme un perturbateur endocrinien lors d'un criblage antiandrogène in vitro à haut débit. (Orton et al .,2011).

Capacité à provoquer des effets sur le développement en tant qu'antagoniste des androgènes (Teng et al., 2012) et à induire un stress oxydatif, une apoptose cellulaire et d'autres processus physiologiques dans une gamme de concentrations (Wang et al., 2020)

Tableau1 : exemples des familles de molécules a effet perturbateur endocrinien et leurs sources potentielles **Expertise collective AFSSET INSERM,2008**

Famille chimique	Sources potentielles	Exemples
Phtalates	Plastiques, cosmétiques	Dibutyl phtalate
Alkylphénols	Détergents, plastiques, pesticides	Nonylphenol
Hydrocarbures aromatiques polycycliques	Sources de combustion: fumée de cigarette, émission des moteurs diesels, incendies	Benzo(a)pyrène
Polychlorobiphényles	Transformateurs électriques	PCB, Arochlor
Anciens pesticides	Résiduels de stockage, pollution rémanente	DDT, Dieldrine, Chlordane
Autres pesticides	Agriculture, nettoyages urbains, jardins particuliers	Atrazine, Ethylène thiourée, Heptachlor, Lindane, Malathion
Retardateurs de flamme	Mousses pour les mobiliers, tapis, équipements électroniques	Polybromodiphényles (PBDE)
Dérivés phénoliques	Désinfectants, plastiques, cosmétiques	Bisphénols A, Parabens, Halogéno-phénols

Matériels et methodes

Materiels et methodes

1. Le cheminement de notre projet

a. Projet1

Nous avons entamé un projet expérimental impliquant 20 lapins mâles, répartis en plusieurs groupes au niveau de la station de notre faculté. L'étude consistait à leur administrer un régime alimentaire amélioratif, spécifiquement conçu pour optimiser la fertilité. Ce régime était enrichi en nutriments essentiels tels que des acides gras oméga-3, des antioxydants (vitamine E, zinc) et des acides aminés bénéfiques (L-carnitine), dans le but de renforcer la qualité spermatique et de stimuler la production hormonale. Les animaux recevaient cette alimentation pendant une période déterminée, tandis que des groupes témoins conservaient une alimentation standard pour permettre la comparaison des résultats.

Malheureusement, le déroulement de l'expérience a été interrompu en raison de l'apparition d'un virus, entraînant la fermeture de la station expérimentale de notre faculté et la mise en confinement du site pendant un mois.

- L'objectif de ce projet était d'évaluer l'impact d'un régime alimentaire enrichi sur les paramètres de fertilité chez le lapin mâle, notamment la qualité du sperme, les taux hormonaux et l'état énergétique général des animaux.

b. Projet2

Dans le cadre de notre mémoire portant sur l'insémination artificielle chez la hyène rayée (*Hyaena hyaena*), nous avons initialement prévu de conduire une étude expérimentale visant à examiner les particularités reproductives spécifiques à cette espèce au **Jardin d'Essai du Hamma**. Pour cela, nous avons établi des collaborations avec le **Centre National de l'Insémination Artificielle et de l'Amélioration Génétique (CNIAAG)** et organisé plusieurs réunions de travail afin de planifier les aspects techniques et logistiques de l'expérimentation.

Cependant, la mise en œuvre de cette phase pratique s'est heurtée à plusieurs contraintes majeures. Le site choisi nécessitait des aménagements spécifiques ainsi qu'une organisation logistique complexe, impliquant un volume de travail considérable pour garantir des conditions optimales. Par ailleurs, l'indisponibilité de l'anesthésie, indispensable à la réalisation de la procédure d'insémination, conjuguée au manque de ressources matérielles et financières, a significativement compromis la faisabilité du projet dans le délai imparti de cinq mois.

Malgré les efforts engagés et les démarches entreprises en collaboration avec le CNIAAG, la concrétisation de cette étude expérimentale n'a pas pu aboutir. C'est dans ce contexte que nous avons été contraints de réorienter notre travail vers une **étude analytique théorique** portant sur l'impact des **perturbateurs endocriniens** sur la fertilité.

L'objectif de cette étude est de faire une synthèse approfondie des connaissances scientifiques actuelles concernant les effets des substances chimiques perturbant le système hormonal. Elle vise également à identifier les mécanismes d'action de ces composés, leurs sources d'exposition, et les risques qu'ils représentent pour la santé reproductive.

Cet organigramme présente de façon synthétique les principaux résultats de notre travail, une analyse de 28 publications scientifiques :

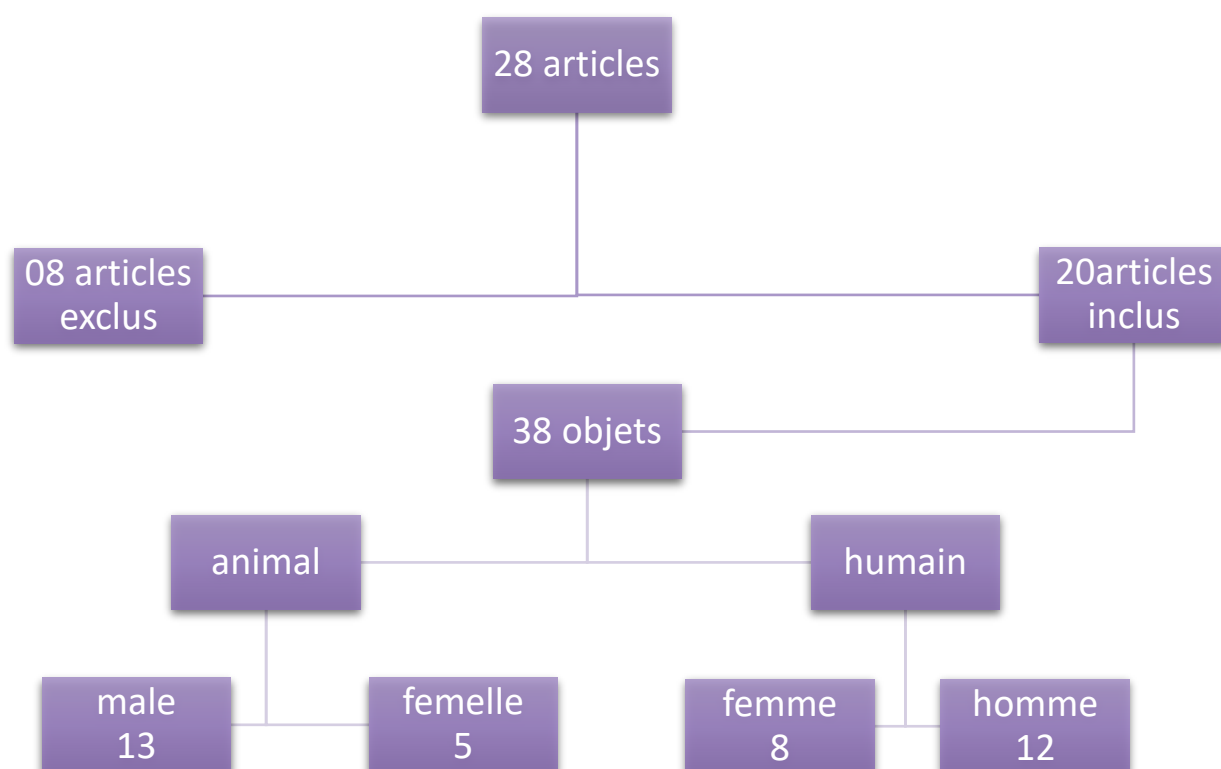


Figure16 : schema representant la classification des articles et leur objets selon l'espece et le sexe

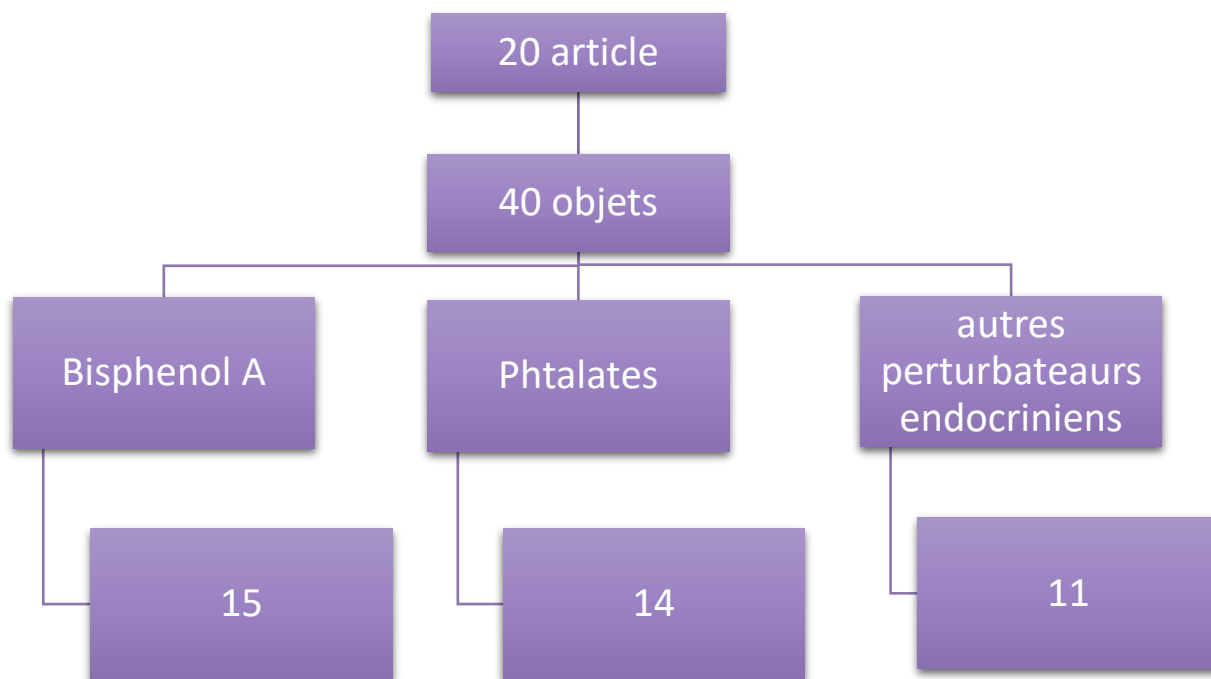


Figure17 :schema representant la classification des articles et leur objets selon les Pes

Le matériel de cette étude analytique est constitué d'un corpus documentaire regroupant 20 articles scientifiques sélectionnés en lien avec l'impact des perturbateurs endocriniens sur la fertilité. Ces publications incluent des études expérimentales *in vivo* (sur modèles animaux), des études *in vitro* et des revues de littérature récentes publiées dans des revues scientifiques spécialisées en toxicologie, endocrinologie et reproduction.

La méthodologie adoptée s'appuie sur plusieurs étapes :

2. Recherche documentaire et sélection des articles

- Identification et collecte des articles via des bases de données scientifiques reconnues (PubMed, ScienceDirect, Google Scholar,).
- Critères d'inclusion :
 - Publications en français ou en anglais
 - Articles publiés au cours des dix dernières années
 - Travaux portant spécifiquement sur les effets des perturbateurs endocriniens sur la fertilité (masculine et féminine).
- Critères d'exclusion :
 - Articles incomplets ou sans accès au texte intégral
 - Études ne traitant pas directement des aspects reproductifs

3. Analyse des articles

Pour chaque publication retenue, les informations suivantes ont été extraites et consignées dans un tableau de synthèse :

- Titre
- Type d'étude (expérimentale, observationnelle, revue)
- Objectifs de l'étude
- Méthodologie utilisée
- Principaux résultats relatifs à la fertilité (chez l'homme et/ou la femme)
- Mécanismes d'action des perturbateurs décrits
- Conclusion et perspectives

4. Synthèse et comparaison des données

Les données extraites ont ensuite été comparées de façon critique, regroupées par thématiques (types de perturbateurs, effets sur la fertilité masculine et féminine, mécanismes hormonaux et cellulaires), et présentées sous forme de tableaux et de résumés analytiques.

5. Rédaction d'une discussion

Une discussion détaillée a été élaborée afin de confronter les résultats des différentes études, mettre en évidence les convergences et divergences, et identifier les axes prioritaires de

Tableau 2: tableau synthétique des différents articles par titre, problématique et objectif

N d'article	Le titre	La problématique	L'objectif
<u>01</u>	<p>Effets du bisphénol A sur la fertilité des souris mâles adultes</p> <p>Effects of bisphenol A on adult male mouse fertility</p>	<p>Est-ce qu'une exposition orale au bisphénol A (BPA), à des doses comparables à celles rencontrées dans l'environnement ou les matériaux dentaires, altère la fertilité des souris mâles adultes en affectant leur capacité reproductive et la production de spermatozoïdes ?</p>	<p>Étudier in vivo l'effet d'un traitement oral au BPA sur la fertilité des souris mâles adultes, en mesurant à la fois la capacité de reproduction et les paramètres séminales.</p>

<u>02</u> <u>no</u>	<p>Le bisphénol A : une nouvelle menace pour la fertilité féminine</p> <p>Bisphenol A: an emerging threat to female fertility</p>	Comment le Bisphénol A (BPA), un perturbateur endocrinien largement présent dans l'environnement, affecte-t-il la fertilité féminine ?	analyser les effets du Bisphénol A sur la fertilité des femmes en s'appuyant sur des données expérimentales et épidémiologiques récentes.
<u>03</u>	<p>Concentrations urinaires de bisphénol A, de parabènes et de mélanges de métabolites de phtalates en relation avec le succès de la reproduction chez les femmes ayant recours à la fécondation in vitro</p> <p>Urinary concentrations of bisphenol A, parabens and phthalate metabolite mixtures in relation to reproductive success among women undergoing in vitro fertilization</p>	Les femmes subissent une exposition simultanée à plusieurs perturbateurs endocriniens (BPA, parabènes, phtalates). Est-ce que l'exposition combinée à ces substances est associée aux résultats de la fécondation in vitro (IVF) ?	Évaluer si les concentrations urinaires d'un mélange de BPA, parabènes et métabolites de phtalates sont reliées à divers indicateurs de succès en IVF (nombre d'ovocytes, implantation, grossesse clinique et naissance vivante), chez des femmes traitées entre 2006 et 2017 dans le cadre de l'étude EARTH à Boston`
<u>04</u>	<p>Effets à long terme des perturbateurs endocriniens environnementaux sur la fertilité masculine</p> <p><i>Long-term effects of environmental endocrine disruptors on male fertility</i></p>	De quelle manière l'exposition aux perturbateurs endocriniens pendant la vie fœtale altère-t-elle la régulation hormonale et le développement sexuel ?	<p>Faire le point sur les effets à long terme des PE sur la fertilité masculine.</p> <p>Identifier les mécanismes impliqués (épigénétique, apoptose cellulaire, signal androgénique, interactions cellules germinales/soutenantes).</p> <p>Rechercher des biomarqueurs fiables de l'exposition fœtale et de leurs conséquences.</p>
<u>05</u>	La fertilité masculine menacée par la présence de perturbateurs	Comment les perturbateurs endocriniens de faible poids moléculaire, présents dans l'environnement, interfèrent-ils avec le	Examiner l'impact des PE sur la fertilité masculine , en mettant en évidence leur rôle dans la baisse de la qualité du sperme et dans le développement du syndrome de dysgénésie testiculaire (TDS) ,

	endocriniens dans l'environnement	fonctionnement du système hormonal humain ?	ainsi que la question du rôle environnemental dans cette baisse de fertilité
<u>06</u>	Le bisphénol A (BPA) et la santé humaine : une revue de la littérature <i>Bisphenol A (BPA) and human health: a review of the literature</i>	Maitre la lumiere sur les effets du BPA et combler les lacunes, en évaluant les études existantes.	Prise en compte de différents types d'études : designs épidémiologiques variés (croisée, longitudinale), expositions prénatales et postnatales, populations multiples (enfant, adulte).
<u>07</u>	Polluants environnementaux et troubles de la reproduction masculine : les phtalates au cœur du débat	Les phtalates sont-ils responsables ou contributeurs des altérations de la fertilité masculine observées dans les populations exposées ?	L'article vise à montrer que l'exposition aux phtalates constitue un facteur de risque majeur pour la fertilité masculine et à sensibiliser aux mesures de prévention.
<u>08</u>	Exposition prénatale aux phtalates et fonction reproductive chez les jeunes hommes Prenatal phthalate exposure and reproductive function in young men	L'exposition prénatale aux phtalates affecte-t-elle la fonction reproductive chez les hommes jeunes ?	Étudier si l'exposition prénatale aux phtalates affecte la fonction reproductive (sperme et hormones) chez de jeunes hommes adultes.
<u>09</u>	Perturbateurs endocriniens et troubles de la reproduction chez les femmes, les hommes et les modèles animaux Endocrine disrupting chemicals and reproductive disorders in women, men, and animal models	Est-ce que les perturbateurs endocriniens ,pourraient influencer le système hormonal et être associés à des troubles de la reproduction, même si les données à ce sujet restent fragmentées ?	Collecter et résumer les informations sur les perturbateurs endocriniens (chez l'homme et les animaux), leur impact sur la reproduction et les mécanismes impliqués, dans le but d'orienter les recherches et les initiatives de santé publique

<u>10</u>	<p>Effet du bisphénol A sur les fibroblastes stromaux endométriaux humains in vitro</p> <p>Effect of bisphenol A on human endometrial stromal fibroblasts in vitro</p>	<p>Comment l'exposition au BPA affecte-t-elle la survie, la prolifération et la différenciation des fibroblastes stromaux de l'endomètre humain ?</p>	<p>Évaluer l'effet du bisphénol A sur la survie, la prolifération et surtout la différenciation (décidualisation) des fibroblastes stromaux de l'endomètre humain in vitro.</p>
<u>11</u>	<p>Perturbateurs endocriniens œstrogéniques et anti-androgéniques et leur impact sur le système reproducteur masculin</p> <p>Estrogenic and anti-androgenic endocrine disrupting chemicals and their impact on the male reproductive system</p>	<p>Est-ce que les perturbateurs endocriniens peuvent perturber l'équilibre hormonal et affecter le système reproducteur masculin? Comment les perturbateurs endocriniens peuvent-ils impacter la fertilité et le développement des testicules,?</p>	<p>Synthétiser les études récentes sur deux catégories d'EDCs aux modes d'action opposés : les molécules à action œstrogénique (bisphénol A et alkylphénols) et celles à action anti-androgénique (phtalates). Nous décrirons les principaux effets de ces EDCs sur le système reproducteur masculin afin de mieux comprendre les mécanismes et les risques associés.</p>
<u>12</u>	<p>Œstrogènes et phyto-œstrogènes dans l'infertilité masculine</p> <p>Estrogens and phytoestrogens in male infertility</p>	<p>Dans quelle mesure l'exposition aux œstrogènes (endogènes et xéno-œstrogènes comme les phytoestrogènes) influence-t-elle la fonction reproductive masculine et peut-elle contribuer à l'infertilité ?</p>	<p>Examiner les preuves épidémiologiques et expérimentales concernant l'effet des œstrogènes et des phytoestrogènes sur la fertilité masculine, notamment sur la qualité du sperme et la régulation hormonale.</p>
<u>13</u>	<p>Impact de l'exposition aux toxines environnementales sur le potentiel de fertilité masculine</p> <p>Impact of environmental toxin</p>	<p>Est-ce que la diminution de la fertilité des hommes ces dernières décennies pourrait être due à une exposition prolongée à des substances toxiques présentes dans l'environnement, , plutôt qu'à des facteurs liés uniquement au mode de vie ?</p>	<p>Étudier l'impact des divers produits toxiques de l'environnement sur la fertilité masculine en analysant les mécanismes d'action et les effets sur la production de spermatozoïdes et les hormones impliquées dans la reproduction.</p>

	exposure on male fertility potential		
<u>14</u>	<p>Le rôle néfaste des perturbateurs endocriniens dans le système reproducteur</p> <p>The adverse role of endocrine disrupting chemicals in the reproductive system</p>	<p>Est-ce que les perturbateurs endocriniens, qui se trouvent dans notre environnement peuvent perturber nos hormones et affecter notre système reproducteur, même si l'on ne comprend pas encore bien leur effet précis sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique et les mécanismes impliqués ?</p>	<p>L'objectif est de comprendre les mécanismes moléculaires impliqués afin de permettre une meilleure gestion des risques et de guider les futures études dans ce domaine.</p>
<u>15</u>	<p>Le bisphénol A : une menace émergente pour la fertilité masculine</p> <p>“Bisphenol A: An Emerging Threat to Male Fertility”</p> <p>Bisphenol A: An Emerging Threat to Male Fertility</p>	<p>Est-ce que le Bisphénol A (BPA, pourrait influencer directement le système reproducteur masculin et contribuer à la diminution de la fertilité chez les hommes ?</p>	<p>Analyser les effets du BPA sur la fertilité masculine en décrivant les différentes manières dont cette substance perturbe le système reproducteur, incluant ses mécanismes d'action possibles.</p>
<u>16</u>	<p>Contamination environnementale et santé reproductive masculine : effets (ir) réversibles chez l'enfant et l'adulte</p> <p>Environmental contamination and male reproductive health: (ir) reversible effects in child- and adulthood</p>	<p>Les polluants peuvent-ils affecter le développement et la fonction reproductive masculine, avec des conséquences parfois irréversibles s'ils agissent durant la vie fœtale ou l'enfance, mais souvent réversibles à l'âge adulte ?</p>	<p>Les recherches menées en laboratoire et sur le terrain permettent de comprendre l'impact de ces polluants sur la santé reproductive des hommes. L'objectif est d'informer sur les dangers potentiels et d'orienter les actions de prévention</p>
<u>17</u>	<p>Exposition aux perturbateurs endocriniens et déclin de la fertilité féminine : de la</p>	<p>Est-ce que l'exposition aux perturbateurs endocriniens dans l'environnement et sur le lieu de travail peut entraîner un déclin de la fertilité chez les femmes ?</p>	<p>Étudier les effets des perturbateurs endocriniens (EDCs) sur la fertilité féminine en s'intéressant à leur impact sur les ovaires, les hormones, la qualité des ovocytes et certaines maladies comme l'endométriose permet de mieux</p>

	<p>physiopathologie aux risques épigénétiques</p> <p>Endocrine disruptor chemicals exposure and female fertility declining: from pathophysiology to epigenetic risks</p>		comprendre leur exposition aux polluants environnementaux.
<u>18</u>	<p>Le rôle des perturbateurs endocriniens sur l'infertilité féminine</p> <p>The role of endocrine disruptors in female infertility</p>	Quel est l'impact des perturbateurs endocriniens (EDCs) sur l'infertilité chez les femmes et quels sont les mécanismes biologiques en cause ?	Étude des effets des perturbateurs endocriniens sur la fertilité féminine.
<u>19</u>	L'exposition prénatale à un mélange de phtalates pertinent pour l'environnement perturbe la stéroïdogénèse testiculaire chez les souris mâles adultes	Est-ce que l'exposition prénatale à des niveaux de phtalates similaires à ceux retrouvés chez les femmes enceintes peut perturber la production d'hormones testiculaires et affecter la fertilité des souris mâles adultes sur le long terme ?	Le but de cette recherche est d'analyser les conséquences d'une exposition prénatale à un mélange de phtalates, similaire à celui que l'on retrouve dans l'environnement humain, sur la fonction hormonale et reproductive des souris mâles à l'âge adulte.
<u>20</u>	<p>Effets des phtalates sur les fonctions et la fertilité des spermatozoïdes de souris</p> <p>Effects of phthalates on the functions and fertility of mouse spermatozoa</p>	Comment l'exposition réaliste à un mélange de phtalates affecte-t-elle la fonction des spermatozoïdes, la fécondation de l'ovocyte et le développement embryonnaire précoce ?	Étudier les impacts immédiats d'un mélange de six phtalates sur divers aspects du spermatozoïde tels que la motilité, la capacitation et la réaction acrosomique, ainsi que sur la fécondation et le développement embryonnaire en laboratoire.

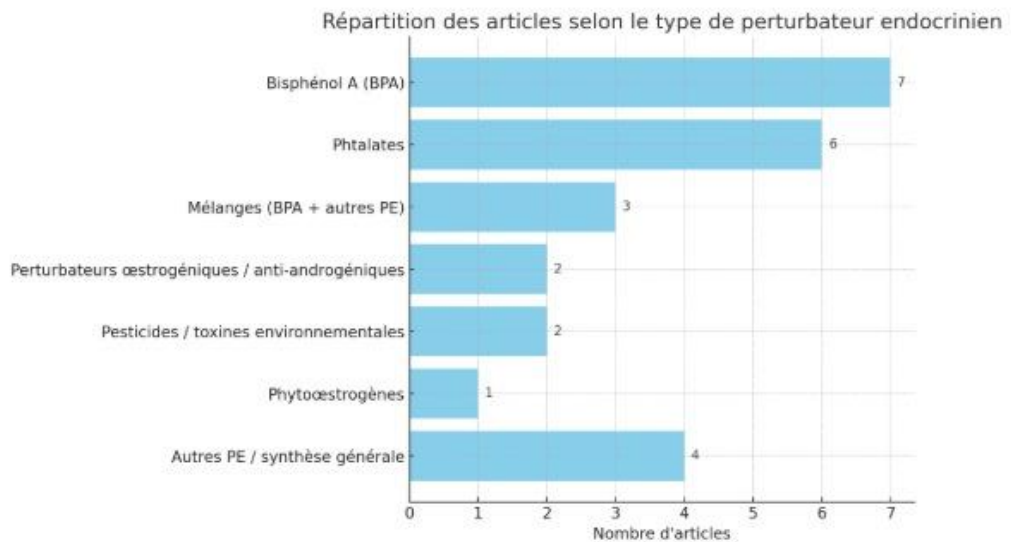


Figure18 : histogramme représentant la répartition des 20 articles selon le type de perturbateur endocrinien étudié

Il met en évidence que :

Le bisphénol A (BPA) est le plus traité,

Suivi de près par les phtalates,

Les mélanges de PE (BPA + phtalates + parabènes) commencent à être étudiés,

D'autres PE comme les phytoœstrogènes ou les toxines environnementales apparaissent plus ponctuellement.

Resultats et discussion

Dans le cadre de cette étude analytique portant sur 20 articles scientifiques sélectionnés, une synthèse des principales méthodes utilisées a été réalisée afin de mieux comprendre la diversité des approches expérimentales ou cliniques employées pour étudier l'impact des perturbateurs endocriniens sur la fertilité.

- Un **tableau récapitulatif des méthodologies** est présenté en **annexe**. Il met en évidence la variété des protocoles utilisés, des modèles biologiques (humains, animaux, in vitro), des types de perturbateurs endocriniens étudiés (bisphénol A, phtalates, parabènes, etc.), ainsi que les indicateurs de fertilité analysés (qualité spermatique, fonction hormonale, taux de réussite en PMA, etc.).
- L'analyse croisée de ces travaux permet de faire émerger plusieurs tendances et résultats récurrents, qui seront discutés ci-dessous de manière thématique, en lien avec le sexe, le type de perturbateur étudié, ou encore la période d'exposition.
- Nous avons réalisé un tableau récapitulatif qui regroupe les méthodes utilisées dans les 20 articles analysés. Ce tableau, qui se trouve ci-dessous, permet de visualiser clairement les types d'études, les modèles employés et les approches méthodologiques adoptées par chaque auteur.

Tableau3 : tableau synthétique des différents articles selon la technique utilisée

Technique utilisée	Principe / Description	Articles concernés
Études in vivo (modèles animaux)	Exposition de souris ou rats à un PE pour observer ses effets sur la reproduction	1, 4, 5, 7, 15, 19, 20
Études cliniques humaines / biomonitoring	Mesure des niveaux de PE dans l'urine/sang + lien avec la fertilité	3, 6, 8, 13, 17, 18
Analyses hormonales (ELISA, RIA)	Dosage de FSH, LH, AMH, testostérone, estradiol	1, 3, 6, 8, 13, 15, 17, 19
Analyse des mécanismes moléculaires	Étude de la stéroïdogénèse, des gènes hormonaux, du stress oxydatif, des récepteurs	4, 6, 10, 11, 12, 14, 19
Analyse des paramètres spermatiques	Évaluation du nombre, mobilité, morphologie, viabilité des spermatozoïdes	1, 4, 5, 8, 13, 15, 20
Analyse ovocytaire / embryonnaire	Nombre d'ovocytes, qualité embryonnaire, taux d'implantation en FIV	2, 3, 17, 18
Analyse histologique	Observation des tissus reproducteurs (testicules, ovaires) au microscope	1, 4, 5, 7, 15, 19

Études in vitro (cultures cellulaires)	Exposition de cellules humaines (testiculaires, endométriales...) à des PE	10, 12, 20
Méthodes statistiques (régressions, PCA, etc.)	Associations entre niveaux de PE et données cliniques / biologiques	3, 8, 13, 17
Revue de littérature / étude de synthèse	Analyse critique et comparative d'études existantes	6, 9, 11, 14, 16

I. Discussion des methodes dans leur globalite :

1. Étude critique des etudes in vivo sur modeles animaux :

Les études in vivo constituent une approche fondamentale pour explorer les effets des perturbateurs endocriniens (PE) sur la fertilité. Dans les 20 articles analysés, plusieurs travaux (Articles 1, 4, 5, 7, 15, 19, 20) se basent sur l'exposition chronique ou subchronique de rongeurs (souris, rats) à des doses variables de BPA ou de phtalates.

- Exemple représentatif

Dans l'étude **AS Al-Hiyasat et al.,(2002)**, des souris mâles adultes ont reçu du BPA par voie orale pendant plusieurs semaines. Les chercheurs ont évalué :

- Le poids des organes reproducteurs,
- Les paramètres spermatiques (motilité, concentration, morphologie),
- La fertilité in vivo (nombre de portées après accouplement),
- Les modifications histologiques testiculaires.
- ❖ Les résultats ont montré une baisse significative de la production spermatique et une altération des tissus testiculaires.

On fait un petit tableau ci-dessous qui resume les forces methodologiques et les limites de cette etude

Tableau4 : tableau synthetique des forces et limites de la methodologie traitant l'étude in vivo sur modeles animaux

Les forces methodologiques	Les limites
<ul style="list-style-type: none"> • Pertinence biologique : Les modèles animaux permettent de reproduire des expositions contrôlées et d'observer des effets globaux (histologie, fertilité, hormones). 	<ul style="list-style-type: none"> • Transposition à l'humain : Les doses administrées sont parfois supérieures aux expositions environnementales courantes, ce qui limite l'extrapolation directe.
<ul style="list-style-type: none"> • Approche intégrée : Contrairement aux études in vitro, l'ensemble de l'organisme est pris en compte, y compris les interactions endocrines et métaboliques. 	<ul style="list-style-type: none"> • Fenêtre d'exposition : La sensibilité varie selon l'âge (période prénatale, pubertaire ou adulte), ce qui complique la généralisation des résultats.

<ul style="list-style-type: none"> • Accessibilité : Le modèle murin est bien caractérisé et souvent utilisé comme référence réglementaire. 	<ul style="list-style-type: none"> • Durée souvent limitée : Certains protocoles ne dépassent pas quelques semaines, ne reflétant pas toujours des expositions chroniques de faible intensité.
---	--

Apports scientifiques majeurs

Malgré ces limites, les études in vivo démontrent de manière convaincante que le BPA et les phtalates induisent :

- Une altération de la spermatogenèse,
- Des anomalies morphologiques testiculaires,
- Une baisse des niveaux hormonaux (testostérone notamment),
- Une réduction de la fertilité effective chez l'animal.

Ces données renforcent la plausibilité biologique des effets perturbateurs endocriniens chez l'humain.

Pistes d'amélioration

Pour accroître la valeur prédictive et la pertinence, il est recommandé de :

- Utiliser des doses plus proches des niveaux d'exposition environnementale,
- Prolonger la durée des expositions,
- Associer systématiquement des analyses mécanistiques (expression génique, stress oxydatif),
- Croiser les résultats avec des études cliniques humaines.

2. Étude critique des études cliniques humaines / biomonitoring

Les études cliniques humaines représentent une approche incontournable pour évaluer les effets des perturbateurs endocriniens (PE) dans des conditions d'exposition réelles. Dans les 20 articles analysés, plusieurs recherches (Articles 3, 6, 8, 13, 17, 18) ont examiné les concentrations urinaires ou plasmatiques de substances comme le BPA, les phtalates ou les parabènes, afin d'établir des corrélations avec des marqueurs de fertilité chez l'homme et la femme.

- Exemple représentatif

Dans l'article "**Urinary concentrations of bisphenol A, parabens and phthalate metabolite mixtures in relation to reproductive success among women undergoing in vitro fertilization**" (Article 3), les auteurs ont mesuré les niveaux urinaires de plusieurs PE chez des femmes en parcours de FIV. Ils ont ensuite évalué :

- Le taux de fécondation et d'implantation embryonnaire,
- Le nombre d'ovocytes matures récupérés,
- Le taux de grossesse clinique,
- Le taux de naissance vivante.
- ❖ Les résultats ont révélé une association négative entre des niveaux élevés de PE (en particulier le BPA et les phtalates) et les chances de succès en FIV.

Tableau5: tableau synthétique des forces et limites de la méthodologie traitant l'étude cliniques humaine/biomonitoring

Les forces méthodologiques	Les limites
<ul style="list-style-type: none"> • Pertinence directe : Études basées sur des données humaines réelles, applicables à la santé publique. 	<ul style="list-style-type: none"> • Corrélation \neq causalité : Les études d'observation ne peuvent pas prouver un lien direct de cause à effet.
<ul style="list-style-type: none"> • Exposition réaliste : Les biomarqueurs urinaires reflètent l'exposition quotidienne réelle. 	<ul style="list-style-type: none"> • Expositions multiples : Il est difficile d'isoler l'effet d'un seul perturbateur dans un environnement chargé de multiples substances.
<ul style="list-style-type: none"> • Méthodes statistiques robustes : Régressions logistiques, modèles multivariés, ajustement sur les facteurs confondants. 	<ul style="list-style-type: none"> • Variabilité individuelle : Métabolisme, alimentation, habitudes de vie influencent fortement les résultats.
<ul style="list-style-type: none"> • Population bien définie : Femmes suivies médicalement, permettant une meilleure précision des paramètres cliniques. 	<ul style="list-style-type: none"> • Moment du prélèvement : Une seule mesure urinaire peut ne pas refléter l'exposition chronique.

Apports scientifiques majeurs

Ces études humaines ont permis de :

- Confirmer que des niveaux élevés de PE sont associés à une diminution des chances de conception,
- Souligner l'importance de l'environnement chimique dans le succès de la reproduction assistée,
- Identifier des biomarqueurs d'exposition utiles en clinique de la fertilité,
- Renforcer la plausibilité biologique des effets déjà observés en laboratoire.

Pistes d'amélioration

Pour affiner la pertinence de ces travaux, il est recommandé de :

- Réaliser des études longitudinales avec plusieurs points de mesure (avant et pendant la FIV),
- Intégrer également les partenaires masculins dans les analyses
- Étudier les effets synergiques de mélanges de PE (effets cocktails),
- Associer les résultats cliniques à des dosages hormonaux et des analyses mécanistiques.

3. Étude critique des analyses hormonales (ELISA, RIA)

Les dosages hormonaux sont une méthode centrale dans l'évaluation des effets endocriniens des PE. Dans les articles analysés (1, 3, 6, 8, 13, 15, 17, 19), ces techniques ont été utilisées pour mesurer les niveaux de testostérone, FSH, LH, estradiol, ou encore AMH chez l'animal ou l'humain, après exposition à des perturbateurs comme le BPA ou les phtalates.

- Exemple représentatif

Dans l'article "Bisphenol A: An Emerging Threat to Male Fertility" (Article 15), les chercheurs ont mesuré la concentration sérique de testostérone, FSH et LH chez des rongeurs exposés au BPA.

- ❖ Ces dosages ont montré une baisse significative de la testostérone et un déséquilibre de l'axe HPG, corrélés à une altération de la spermatogenèse.

Tableau6: tableau synthétique des forces et limites de la méthodologie traitant les analyses hormonales (ELISA, RIA)

Forces méthodologiques	Les limites
<ul style="list-style-type: none"> • Techniques validées et standardisées (ELISA, RIA), sensibles et reproductibles. 	<ul style="list-style-type: none"> • Variabilité naturelle des taux hormonaux selon le moment du cycle, l'heure ou l'état physiologique
<ul style="list-style-type: none"> • Quantification précise de l'effet endocrinien des PE. 	<ul style="list-style-type: none"> • Effet aigu vs chronique : un dosage ponctuel peut manquer une perturbation transitoire.
<ul style="list-style-type: none"> • Applicables à l'humain comme à l'animal, facilitant la comparaison inter-espèces. 	<ul style="list-style-type: none"> • Influence du stress, de l'alimentation ou d'autres hormones (effets indirects).
<ul style="list-style-type: none"> • Indicateurs clés de la fonction reproductive 	<ul style="list-style-type: none"> • Manque de corrélation directe parfois entre taux hormonaux et fonction reproductive réelle.

Apports scientifiques majeurs

- Mise en évidence d'une dérégulation hormonale claire suite à l'exposition aux PE.
- Observation d'un effet dose-dépendant : plus la concentration de PE est élevée, plus l'effet sur les hormones est marqué.
- Renforcement du lien causal entre PE et troubles de la fertilité, via l'axe hormonal.
- Comparaison entre les sexes et entre espèces possible.

Pistes d'amélioration

- Réaliser des dosages à plusieurs temps (suivi longitudinal) pour capter les variations.
- Associer ces dosages à des tests fonctionnels (réponse à la GnRH, test hCG, etc.).
- Intégrer l'analyse hormonale à des biomarqueurs moléculaires (gènes de stéroïdogénèse).
- Utiliser des méthodes ultra-sensibles pour détecter des perturbations à faibles doses.

4. Étude critique des analyses des paramètres spermatiques

L'évaluation des paramètres spermatiques (nombre, motilité, morphologie, viabilité) est un indicateur central de la fertilité masculine. Cette technique a été utilisée dans plusieurs études animales et humaines (Articles 1, 4, 5, 8, 13, 15, 20) pour déterminer l'impact des perturbateurs endocriniens tels que le BPA ou les phtalates sur la qualité du sperme.

- Exemple représentatif

Dans l'article "Effects of phthalates on the functions and fertility of mouse spermatozoa" (Article 20), les chercheurs ont exposé des souris à des phtalates, puis évalué :

- La concentration spermatique
- La motilité progressive
- La morphologie normale
- L'intégrité membranaire des spermatozoïdes.

Tableau7 : tableau synthétique des forces et limites de la méthodologie traitant les analyses des paramètres spermatiques

Les forces méthodologiques	Les limites
<ul style="list-style-type: none"> • Paramètres standardisés selon les recommandations de l'OMS (humain) ou équivalents (animaux) 	<ul style="list-style-type: none"> • Variabilité biologique élevée : stress, température, cycle hormonal peuvent influencer les résultats
<ul style="list-style-type: none"> • Méthodes reproductibles, utilisées à la fois en recherche et en clinique 	<ul style="list-style-type: none"> • Méthodologie sensible aux erreurs techniques (temps entre le prélèvement et l'analyse, température d'incubation).
<ul style="list-style-type: none"> • Possibilité de mesurer l'impact direct d'un PE sur la capacité fécondante 	<ul style="list-style-type: none"> • En absence de tests fonctionnels (capacitation, réaction acrosomique), les conclusions peuvent être incomplètes.
<ul style="list-style-type: none"> • Données facilement corrélables aux taux de fertilité in vivo 	<ul style="list-style-type: none"> • Moins informatif s'il est utilisé seul sans analyses histologiques ou hormonales.

Apports scientifiques majeurs

- Mise en évidence de l'effet toxique direct des PE sur les gamètes mâles
- Quantification précise de la diminution de la fertilité potentielle
- Corrélation avec les perturbations hormonales et histologiques
- Données transversales utiles pour comparer les modèles animaux à la fertilité humaine

Pistes d'amélioration

- Intégrer des tests fonctionnels (capacitation, test de liaison à l'ovocyte, fragmentation de l'ADN spermatique)
- Standardiser les protocoles pour limiter les biais inter-laboratoires
- Coupler les paramètres spermatiques avec des dosages hormonaux et des analyses moléculaires
- Étendre l'analyse aux effets transgénérationnels sur la lignée germinale

5. Étude critique des analyses ovocytaires et embryonnaires :

L'analyse de la qualité ovocytaire et embryonnaire est essentielle pour évaluer les effets des perturbateurs endocriniens (PE) sur la fertilité féminine, en particulier dans les contextes de procréation médicalement assistée. Plusieurs études (Articles 2, 3, 17, 18) ont utilisé cette

technique pour mesurer l'impact de substances comme le BPA ou les phtalates sur le rendement des ovocytes, la fécondation et l'implantation embryonnaire

- Exemple représentatif

Dans l'article "Bisphenol A: an emerging threat to female fertility" (Article 2), l'exposition au BPA a été associée à :

- Une diminution du nombre d'ovocytes matures,
- Une baisse du taux de fécondation,
- Une altération de la qualité embryonnaire,
- Une réduction du taux d'implantation in vitro.
- Ces observations confirment l'effet délétère du BPA sur la fonction ovarienne et la reproduction assistée

Tableau 8: tableau synthétique des forces et limites de la méthodologie traitant les analyses ovocytaires et embryonnaires

Les forces méthodologiques	Les limites
<ul style="list-style-type: none"> • indicateur direct de la fertilité féminine réelle 	<ul style="list-style-type: none"> • Variabilité individuelle importante chez les patientes (âge, réserve ovarienne, réponse à la stimulation)
<ul style="list-style-type: none"> • Mesures objectives et quantifiables : nombre d'ovocytes, maturation, développement embryonnaire. 	<ul style="list-style-type: none"> • Difficulté à distinguer l'effet des PE d'autres facteurs (traitements, stress oxydatif, environnement clinique)
<ul style="list-style-type: none"> • Utilisation fréquente dans les protocoles de FIV, donc applicables cliniquement 	<ul style="list-style-type: none"> • Études souvent transversales : pas toujours de suivi embryonnaire complet jusqu'à la naissance
<ul style="list-style-type: none"> • Permet d'identifier les effets précoces des PE sur les premières étapes de la reproduction 	<ul style="list-style-type: none"> • Moins d'applications chez l'animal en dehors de la reproduction assistée

Apports scientifiques majeurs :

- Mise en lumière des effets négatifs du BPA et des phtalates sur la maturation ovocytaire
- Démonstration d'une corrélation entre exposition environnementale et baisse de la réussite en FIV
- Contribution majeure à la compréhension des troubles de fertilité dits « inexplicables » chez la femme
- Soulève des préoccupations quant à l'exposition pré-conceptionnelle aux PE

Pistes d'amélioration :

- Multiplier les études longitudinales chez les femmes suivies en FIV,
- Intégrer l'analyse ovocytaire aux biomarqueurs endocriniens (AMH, FSH),
- Étudier également la qualité de l'environnement embryonnaire in utero (endomètre, réceptivité),
- Comparer les effets selon la durée d'exposition et la fenêtre critique (puberté, préconception)

6. Étude critique des analyses des mécanismes moléculaires

L'analyse des mécanismes moléculaires vise à explorer comment les perturbateurs endocriniens (PE) altèrent la fertilité en modifiant l'expression génique, la stéroïdogénèse, le stress oxydatif et les voies de signalisation cellulaire. Plusieurs études (Articles 4, 6, 10, 11, 12, 14, 19) ont utilisé ces approches, notamment des cultures cellulaires et des modèles animaux, pour identifier les processus biologiques impactés par le BPA et les phtalates.

- Exemple représentatif

Dans l'article *Effect of bisphenol A on human endometrial stromal fibroblasts in vitro* (Article 10), l'exposition au BPA a été associée à :

- Une augmentation du stress oxydatif intracellulaire,
- Une altération de la viabilité et de la prolifération cellulaire,
- Une modification de l'expression des gènes liés à la réceptivité endométriale (*HOXA10*, *HOXA11*),
- Une dérégulation des voies hormonales de signalisation.

Ces résultats démontrent que le BPA perturbe directement le fonctionnement cellulaire à l'échelle moléculaire, avec des conséquences potentielles sur la fertilité.

Tableau 9 : synthèse des forces et limites de la méthodologie traitant les analyses des mécanismes moléculaires

Les forces méthodologiques	Les limites
<ul style="list-style-type: none">• Identification précise des cibles moléculaires affectées (gènes, protéines, enzymes)	<ul style="list-style-type: none">• Conditions expérimentales parfois éloignées de l'exposition humaine réelle
<ul style="list-style-type: none">• Données mécanistiques robustes, essentielles pour comprendre les processus toxiques	<ul style="list-style-type: none">• Concentrations utilisées souvent plus élevées que les niveaux environnementaux
<ul style="list-style-type: none">• Capacité à démontrer un effet causal direct sur les cellules reproductrices	<ul style="list-style-type: none">• Difficulté à intégrer la complexité des interactions hormonales in vivo
<ul style="list-style-type: none">• Approches reproductibles et bien standardisées (qPCR, Western blot, immunocytochimie)	<ul style="list-style-type: none">• Moins de données sur la traduction des altérations moléculaires en effets cliniques

Apports scientifiques majeurs

- Mise en évidence des effets du BPA et des phtalates sur la stéroïdogénèse et le stress oxydatif.
- Identification de voies spécifiques de dérégulation hormonale et cellulaire.
- Renforcement de la plausibilité biologique du lien entre exposition et troubles de la fertilité
- Ouverture vers des biomarqueurs moléculaires potentiels pour la surveillance de l'exposition

Pistes d'amélioration

- Multiplier les études combinant analyses moléculaires et observations fonctionnelles (spermatogenèse, ovogenèse)
- Standardiser les concentrations testées pour mieux refléter l'exposition environnementale réelle
- Explorer les effets transgénérationnels via des approches épigénétiques (méthylation ADN, histones)
- Coupler les études in vitro et in vivo pour valider les mécanismes identifiés et leur impact clinique.

Discussion des résultats

Parmi les études que nous avons analysées ensemble, quatre méthodes complémentaires ont été ajoutées en annexe afin de compléter la présentation des approches utilisées.

Après avoir examiné de manière détaillée les différentes approches méthodologiques mobilisées par les auteurs, nous pouvons considérer que la stratégie méthodologique est solide et convenable pour appuyer les résultats, les constatations et les arguments avancés par ces travaux.

- Un tableau récapitulatif des principaux résultats est présenté en annexe. Il synthétise les effets constatés selon les protocoles appliqués, les modèles étudiés (humains, animaux, cultures cellulaires), les types de perturbateurs endocriniens (bisphénol A, phtalates, parabènes, etc.) et les paramètres d'évaluation de la fertilité (altérations spermatiques, perturbations hormonales, impact sur la qualité ovocytaire ou embryonnaire, etc.).
- Nous avons élaboré un tableau récapitulatif qui regroupe les principaux résultats observés dans les 20 articles analysés. Ce tableau, présenté ci-dessous, offre une vue d'ensemble claire des effets identifiés par thématique, en fonction des types de perturbateurs endocriniens étudiés, des modèles expérimentaux et des impacts constatés sur la fertilité.

Tableau10 : tableau synthétique des différents articles selon la thématique des résultats

Thématique des résultats	Articles concernés	Résultats principaux
1. Altération de la spermatogenèse	1, 4, 5, 7, 8, 13, 15, 19, 20	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution significative du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes. • Altération de la morphologie testiculaire (atrophie, vacuolisation). • Réduction des concentrations de testostérone sérique
2. Troubles hormonaux	1,3,4,6,8,13,15 17,19	<ul style="list-style-type: none"> • Perturbation des taux de FSH, LH, estradiol et AMH • Blocage partiel de la stéroïdogenèse testiculaire ou ovarienne • Déséquilibre du rapport androgènes/œstrogènes
3. Altération ovocytaire et embryonnaire	2, 3, 17, 18	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution de la réserve ovarienne et altération de la maturation ovocytaire • Réduction du taux de fécondation et du taux d'implantation après FIV • Modifications de la réceptivité endométriale
4. Altérations moléculaires et cellulaires	4, 6, 10, 11, 12, 14, 19	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation du stress oxydatif et des marqueurs d'apoptose • Modulation de l'expression des gènes de la stéroïdogenèse et des récepteurs hormonaux (ER, AR) • Changements épigénétiques potentiels
5. Impact combiné de plusieurs PE / mélanges	3, 8, 13, 17	<ul style="list-style-type: none"> • Effets cumulatifs et synergiques des mélanges BPA-phtalates-parabènes

		<ul style="list-style-type: none"> • Associations plus marquées avec la baisse de fertilité comparé à l'exposition isolée • - Difficultés d'identification des contributions spécifiques
6. Revues et études de synthèse des connaissances existantes	6, 9, 11, 14, 16	<ul style="list-style-type: none"> • Analyse critique et comparative des études animales et humaines • Consensus croissant sur le rôle des PE dans les troubles reproductifs • Identification de limites méthodologiques et recommandations de recherche

1. Altération de la spermatogenèse

La majorité des études incluses dans cette revue convergent pour démontrer que l'exposition aux perturbateurs endocriniens exerce un effet délétère sur la fertilité masculine. Ces effets se traduisent principalement par une altération de la spermatogenèse, des anomalies des paramètres spermatiques, et des perturbations hormonales.

- Les études in vivo constituent ici un socle de preuves particulièrement solide. Par exemple, l'étude de **AS Al-Hiyasat et al.,(2002)** qui a exposé des souris adultes mâles au bisphénol A à des doses répétées, a mis en évidence plusieurs anomalies :
- **Diminution significative de la concentration spermatique** par rapport au groupe témoin.
- **Réduction de la mobilité et de la vitalité des spermatozoïdes**, qui sont deux marqueurs clés de la fertilité masculine.
- **Baisse de la testostérone sérique**, corrélée à une altération de la structure des tubes séminifères observée par histologie.

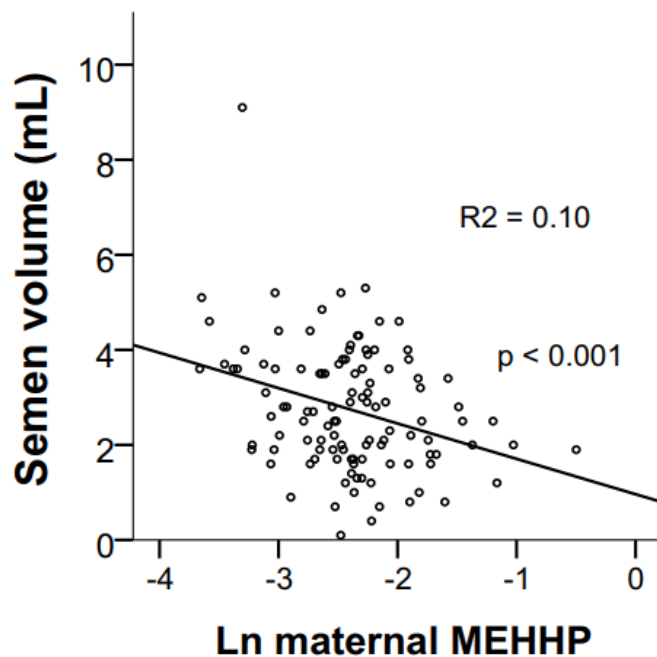


figure19 : une courbe de Corrélacion entre MEHHP maternel et volume spermatique.

Cette figure illustre la relation entre les concentrations maternelles de MEHHP (métabolite des phtalates) pendant la grossesse et le volume de sperme mesuré à l'âge adulte chez la descendance masculine. On observe une corrélation négative significative ($p < 0,001$), indiquant que des niveaux plus élevés de MEHHP maternel sont associés à une diminution du volume séminal. La régression linéaire ($R^2 = 0,10$) montre que bien qu'une partie de la variabilité soit expliquée par l'exposition prénatale, d'autres facteurs environnementaux ou génétiques interviennent également. Ces résultats soutiennent l'hypothèse selon laquelle l'exposition in utero aux phtalates peut altérer durablement la fonction reproductrice masculine.

Les travaux de **AS Al-Hiyasat et al.,(2002)** montrent l'impact de l'ingestion intragastrique de bisphénol A sur la spermatogenèse chez la souris adulte. Ils détaillent les valeurs de la concentration spermatique testiculaire ainsi que la production quotidienne de spermatozoïdes, comparées entre un groupe témoin et les groupes exposés à différentes doses de BPA. Montrant une diminution significative et dose-dépendante du nombre de spermatozoïdes et de leur production journalière, soulignant l'effet délétère du BPA sur la fonction reproductrice mâle. Voir le tableau en annexe

Ces résultats sont appuyés par d'autres travaux expérimentaux utilisant des phtalates (articles 4, 5, 19, 20), qui rapportent également une réduction du nombre de spermatozoïdes et des anomalies de la morphologie spermatique. les travaux de **C Maurice,2014** montre que l'exposition prénatale à un mélange de phtalates chez la souris perturbe la stéroïdogénèse testiculaire et induit une baisse persistante de la production hormonale, effet qui persiste à l'âge adulte.

Ces données expérimentales rejoignent celles des études cliniques humaines. **Jonatan et al.** ont mesurés la concentration urinaire de métabolites de phtalates chez des jeunes hommes et a constaté que des niveaux élevés étaient associés à :

- Une baisse de la numération spermatique.
- Une diminution de la mobilité progressive.
- Une réduction des taux de testostérone circulante.

Cette convergence entre modèles animaux et observations humaines renforce la crédibilité du lien entre l'exposition aux PE et l'infertilité masculine. Elle suggère un effet combiné : perturbation hormonale et atteinte directe des cellules germinales

ces résultats corroborent avec les résultats de *Swan et al., 2017* (« **Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis** ») publiée dans *Human Reproduction Update*.

Cependant, certaines limites doivent être soulignées :

- Les doses utilisées chez l'animal dépassent parfois les niveaux d'exposition environnementale humaine, ce qui peut réduire la transposabilité.
- Les études cliniques sont souvent observationnelles, exposant à un risque de facteurs confondants (alimentation, tabac, exposition professionnelle).
- La variabilité individuelle de la susceptibilité génétique et épigénétique n'est pas toujours prise en compte.

Malgré ces réserves, l'ensemble des résultats plaide en faveur d'un effet toxique significatif des perturbateurs endocriniens sur la fonction reproductive masculine, avec des implications majeures en santé publique.

2. Troubles hormonaux

Parmi les études analysées, plusieurs ont mis en évidence des altérations hormonales majeures liées à l'exposition aux perturbateurs endocriniens. Par exemple, l'étude in vivo de **Salian et al.** (*Effects of bisphenol A on adult male mouse fertility*) a montré que l'ingestion de bisphénol A entraînait une baisse significative des niveaux sériques de testostérone et une perturbation du rapport LH/FSH chez la souris adulte. Ces résultats concordent les travaux de **F Cariatì et al.,(2019)** et **C Mauduit et al.,(2006)**, qui rapportent que l'exposition chronique au BPA ou aux phtalates compromet la stéroïdogenèse testiculaire et modifie l'expression des gènes hormonaux.

Chez la femme, l'étude de **L Mínguez-Alarcón et al.(2019)** a mis en évidence une corrélation entre des concentrations urinaires élevées de perturbateurs et des anomalies des taux de FSH et d'estradiol, accompagnées d'une moindre qualité ovocytaire et embryonnaire. Les études de synthèse de **S Tricotteaux-Zarqaoui et al.,(2024)**, confirment que ces effets sont fréquemment observés dans différents contextes d'exposition.

Dans l'ensemble, ces observations illustrent un mécanisme commun :

la capacité des perturbateurs endocriniens à agir comme des agonistes ou antagonistes hormonaux et à dérégler l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. L'ampleur de ces perturbations varie toutefois selon l'espèce étudiée, la période d'exposition (prénatale, adulte),

et le mélange de substances concerné. Cette variabilité souligne la complexité des interactions entre l'environnement chimique et le système endocrinien reproducteur.

Ces résultats rejoignent également ceux décrits par Meeker et al. (2009) et Mínguez-Alarcón et al. (2016), qui ont rapporté, dans des cohortes indépendantes, des perturbations hormonales similaires chez l'homme et la femme exposés au bisphénol A et aux phtalates.

3. Diminution de la fertilité féminine et altérations ovocytaires/embryonnaires

Plusieurs études cliniques et expérimentales ont rapporté un impact préoccupant de l'exposition aux perturbateurs endocriniens sur la fertilité féminine.

Les travaux de :

- **C Pivonello et al.,(2020),**
- **L Mínguez-Alarcón et al.,(2019)**
- **S Tricotteaux-Zarqaoui et al.,(2024)**
- **ABP Silva et al., (2023)**

mettent en évidence que le **bisphénol A**, les **phtalates** et les mélanges de parabènes sont associés à :

- Une réduction du nombre d'ovocytes matures recueillis lors des cycles de FIV.
- Une altération de la qualité embryonnaire et une baisse du taux d'implantation.
- Une diminution significative des taux de grossesse clinique chez les femmes présentant des niveaux urinaires plus élevés en ces composés.

Ces observations concordent avec des études épidémiologiques plus larges, qui montrent que l'exposition chronique à ces substances perturbe la maturation ovocytaire et la stéroïdogenèse ovarienne, notamment par des mécanismes impliquant le **stress oxydatif**, des anomalies de l'expression des gènes hormonaux et une dérégulation des récepteurs aux œstrogènes.

Les expérimentations in vitro, comme celle décrite par **L Aghajanova et al.,(2008)**, apportent également des arguments mécanistiques solides en faveur d'un effet délétère direct sur la réceptivité endométriale, susceptible de compromettre l'implantation embryonnaire.

Ces résultats renforcent l'hypothèse selon laquelle l'exposition environnementale cumulative pourrait contribuer à la prévalence croissante des troubles de la fertilité féminine observés dans les sociétés industrialisées.

Les travaux de **Rattan et al. (2017)** ont montré que l'exposition à divers perturbateurs endocriniens, comme le bisphénol A et certains phtalates, durant la vie adulte peut altérer significativement la réserve ovarienne, perturber la maturation des follicules et réduire la probabilité de grossesse. Ils ont mis en évidence une dysrégulation hormonale accompagnée d'effets cytotoxiques sur les cellules de la granulosa, essentielles à la qualité ovocytaire. De même, **Peretz et al. (2014)**, dans leur méta-analyse des données expérimentales et humaines, ont souligné que le bisphénol A interfère avec la réceptivité endométriale et le développement embryonnaire précoce, ce qui corrobore les données cliniques montrant une baisse du taux d'implantation chez les femmes exposées.

4. Perturbation des mécanismes moléculaires

Plusieurs études comme *C Mauduit et al., (2006)*, *L Aghajanova et al., (2008)*, *M De Falco et al., (2015)*, *C Maurice, 2014* ont exploré les mécanismes cellulaires et moléculaires sous-jacents aux effets des PE.

Les perturbations identifiées incluent :

- Inhibition de la stéroïdogénèse testiculaire (réduction de l'expression de StAR, CYP11A1).
- Activation du stress oxydatif et apoptose cellulaire.
- Modulation de l'expression des récepteurs hormonaux (AR, ER α , ER β).
- Perturbation des voies épigénétiques et transcriptionnelles (gènes de la spermatogenèse ou de la réceptivité endométriale).

Des travaux externes, comme ceux de **Peretz et al. (2011)**, ont montré que le BPA inhibait la production de progestérone dans les cellules de la granulosa humaine, par inhibition de la protéine StAR. Une étude de **Akingbemi et al. (2004)** a mis en évidence une baisse de la synthèse de testostérone et une dérégulation de la LH chez des rats exposés au BPA. Par ailleurs, les études d'épigénomique (**Manikkam et al., 2013**) ont montré que des expositions prénatales aux PE peuvent induire des altérations transgénérationnelles via des modifications de la méthylation de l'ADN.

Conclusion

Ce travail de synthèse et d'analyse critique des études disponibles sur les perturbateurs endocriniens a permis de mieux comprendre l'ampleur et la diversité de leurs effets sur la fertilité humaine et animale. Les données collectées confirment que des substances comme le bisphénol A, les phtalates et certains pesticides ont la capacité d'altérer la spermatogenèse, l'ovogenèse, la stéroïdogenèse et l'équilibre hormonal, même à de faibles doses d'exposition. Ces effets, souvent démontrés par des approches complémentaires (in vivo, in vitro, biomonitoring), soulignent la plausibilité biologique d'un lien entre l'exposition environnementale chronique et la baisse progressive de la fertilité constatée ces dernières décennies.

Malgré ces avancées, de nombreuses questions subsistent quant aux seuils critiques d'exposition, aux interactions entre substances (effet cocktail) et aux mécanismes moléculaires précis impliqués. Ces limites invitent à poursuivre les recherches, notamment via des études longitudinales et des modèles plus représentatifs de l'exposition humaine réelle. Enfin, ces constats renforcent la nécessité d'une vigilance accrue et de mesures de prévention pour réduire l'impact des perturbateurs endocriniens sur la santé reproductive des populations.

Perspectives Futures

Quantifier les risques : Déterminer précisément les doses minimales de PE qui ont un effet sur la fertilité.

Comprendre comment ça marche : Identifier les mécanismes exacts par lesquels les PE agissent sur nos systèmes reproducteurs.

Évaluer les mélanges : Étudier l'impact combiné de plusieurs PE ensemble ("effet cocktail").

Suivre la population : Mener des études à long terme sur l'exposition humaine aux PE et ses conséquences sur la fertilité.

Renforcer la réglementation : Mettre en place des mesures plus strictes pour réduire l'exposition aux PE.

Sensibiliser et agir : Informer le public et les professionnels pour prévenir les risques liés aux PE.

Références bibliographiques :

- Johnson, M. H., & Everitt, B. J. (2014). *Essential Reproduction* (7th ed.). Wiley-Blackwell.
- Kumar, P., & Clark, M. (2020). *Clinical Medicine* (10th ed.). Elsevier.
- Sadler, T. W. (2018). *Langman's Medical Embryology* (14th ed.). Wolters Kluwer.
- Tortora, G. J., & Derrickson, B. H. (2017). *Principles of Anatomy and Physiology* (15th ed.). Wiley.
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2021). *Traité de physiologie médicale*. Elsevier Masson.
- Nelson, L. R., & Bulun, S. E. (2022). Estrogen production and action. *Journal of the American College of Obstetricians and Gynecologists*.
- Moore, K. L., Persaud, T. V. N., & Torchia, M. G. (2019). *Embryologie clinique*. Elsevier.
- Sadler, T. W. (2020). *Langman's medical embryology*. Wolters Kluwer.
- Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2018). *Principes d'anatomie et de physiologie*. De Boeck.
- Ross, M. H., & Pawlina, W. (2020). *Histology: A Text and Atlas*. Wolters Kluwer.
- Johnson, M. H., & Everitt, B. J. (2014). *Essential Reproduction* (7th ed.). Wiley-Blackwell.
- Kumar, P., & Clark, M. (2020). *Clinical Medicine* (10th ed.). Elsevier.
- Sadler, T. W. (2018). *Langman's Medical Embryology* (14th ed.). Wolters Kluwer.
- Tortora, G. J., & Derrickson, B. H. (2017). *Principles of Anatomy and Physiology* (15th ed.). Wiley.
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2021). *Traité de physiologie médicale*. Elsevier Masson.
- Nelson, L. R., & Bulun, S. E. (2022). Estrogen production and action. *Journal of the American College of Obstetricians and Gynecologists*.
- Moore, K. L., Persaud, T. V. N., & Torchia, M. G. (2019). *Embryologie clinique*. Elsevier.
- Sadler, T. W. (2020). *Langman's medical embryology*. Wolters Kluwer.
- Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2018). *Principes d'anatomie et de physiologie*. De Boeck.
- Ross, M. H., & Pawlina, W. (2020). *Histology: A Text and Atlas*. Wolters Kluwer.

Bretveld, R. W., et al. (2007). Occupational exposure to pesticides and infertility: a systematic review. *Human Reproduction Update*, 13(1), 69-92.

- INRS, *Perturbateurs endocriniens. Définition – Mécanismes d'action*, 2025
- Haut Conseil de la santé publique, *Les perturbateurs endocriniens*, 2025
- Cancer-Environnement, *Perturbateurs endocriniens et effets sur la santé*, 202
- Carson, R. (1962). *Silent Spring*. Houghton Mifflin.
- ECHA (2017). Candidate List of substances of very high concern for Authorisation.
- EFSA (2015). Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. *EFSA Journal*, 13(1):3978.
- Hauser, R., & Calafat, A. M. (2005). Phthalates and human health. *Occupational and Environmental Medicine*, 62(11), 806–818.
- Jurewicz, J., & Hanke, W. (2008). Exposure to pesticides and childhood cancer risk: has there been any progress in epidemiological studies?. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 21(2), 153–161.
- La Merrill, M. A., et al. (2020). Toxicological effects of endocrine-disrupting chemicals on reproduction and development. *Endocrine Reviews*, 41(2), 123–201.
- Latini, G. (2005). Monitoring phthalate exposure in humans. *Clinica Chimica Acta*, 361(1-2), 20–29.
- Liu, C., et al. (2019). Association between bisphenol A exposure and reproductive hormones in fertile men. *Environmental Pollution*, 246, 124–130.
- Matsumoto, M., Hirata-Koizumi, M., & Ema, M. (2008). Potential adverse effects of phthalic acid esters on human health: a review of recent studies on reproduction. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 50(1), 37–49.
- Mnif, W., et al. (2011). Effect of endocrine disruptor pesticides: a review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8(6), 2265–2303.
- Peretz, J., et al. (2014). Bisphenol A and reproductive health: update of experimental and human evidence, 2007–2013. *Environmental Health Perspectives*, 122(8), 775–786.
- Rochester, J. R. (2013). Bisphenol A and human health: a review of the literature. *Reproductive Toxicology*, 42, 132–155.

- Rubin, B. S. (2011). Bisphenol A: an endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 127(1-2), 27–34.
- Swan, S. H. (2008). Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environmental Research*, 108(2), 177–184.
- WHO/UNEP (2013). State of the science of endocrine disrupting chemicals – 2012.
- Hassaan, M. A., & El Nemr, A. (2020). Pesticides pollution: Classifications, human health impact, extraction and treatment techniques. *Egyptian Journal of Aquatic Research*, 46(3), 207-220. <https://doi.org/10.1016/j.ejar.2020.08.007>
- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., et al. *Molecular Biology of the Cell*. 6th ed., Garland Science, 2014.
- Sadler, T.W. *Langman's Medical Embryology*. 12th ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
- Plant, T.M., and Zeleznik, A.J. “Neuroendocrine Control of the Onset of Puberty.” *Frontiers in Neuroendocrinology*, vol. 21, no. 3, 2000, pp. 200–225.

Annexes

<u>N de l'article</u>	<u>La methodologie</u>	<u>Le but de chaque methodologie</u>
1.	<ul style="list-style-type: none"> • Administration du BPA par gavage (5, 25 et 100 µg/kg/jour) sur 28 jours. • Mise en reproduction : chaque mâle exposé était accouplé avec deux femelles non traitées. • Comptage des spermatozoïdes testiculaires et épидидymaires. • Mesure des poids des testicules et des vésicules séminales 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Permet d'exposer les souris à des doses écologiquement pertinentes. ➤ évaluer l'impact direct sur le taux de gestation, la période de nidation et les embryons. ➤ mesurer l'effet du BPA sur la production et la quantité de spermatozoïdes. ➤ Évaluer les effets physiques de BPA sur les organes reproducteurs.
2.	<ul style="list-style-type: none"> • Analyse épidémiologique (humaines) • Modèles animaux • Analyses mécanistiques 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Identifier les corrélations entre exposition aux PE et troubles de la reproduction chez la femme. ➤ Observer les effets directs et transgénérationnels des PE dans un environnement contrôlé ➤ Comprendre les perturbations moléculaires et hormonales causées par les PE
3.	<ul style="list-style-type: none"> • Dosage urinaire (HPLC-MS/MS) • Analyse en composantes principales (PCA) • Régressions logistiques mixtes (GLMM) • Régression bayésienne (BKMR) • Analyse temporelle (comparaison 2006–2012 vs 2013–2017) 	<ul style="list-style-type: none"> • Quantifier les concentrations de BPA, parabènes et phtalates • Regrouper les substances chimiques selon leurs profils d'exposition • Évaluer l'association entre exposition chimique et taux de grossesse, implantation, etc. • Déterminer si l'évolution des expositions modifie l'impact sur la fertilité
4.	<ul style="list-style-type: none"> • Études in vitro sur cellules testiculaires • Modèles animaux (souris, rats) 	<ul style="list-style-type: none"> • pour analyser l'effet direct des perturbateurs endocriniens sur les cellules de Leydig et Sertoli. • pour observer les effets in utero des PE sur le développement testiculaire. • pour mesurer les perturbations endocriniennes. • pour détecter les altérations structurales et apoptotiques

	<ul style="list-style-type: none"> • Dosage hormonal (testostérone, LH, FSH) • Analyses histologiques des testicules • Études épidémiologiques humaines : 	<ul style="list-style-type: none"> • pour corréler l'exposition environnementale à des pathologies reproductives.
5.	<ul style="list-style-type: none"> • Analyses épidémiologiques (sang, urine, sperme) • Dosages hormonaux (œstrogènes, androgènes, FSH, LH) • Études in vitro et in vivo (cellules ou animaux exposés à des PE) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ établir un lien entre exposition aux perturbateurs endocriniens (PE) et troubles de la fertilité. ➤ Détecter les perturbations de l'équilibre endocrinien liées aux PE. ➤ Explorer les mécanismes d'action (anti-androgéniques, œstrogéniques...) et évaluer directement leurs effets sur les organes reproducteurs.
6.	<ul style="list-style-type: none"> • Revue systématique de la littérature • Études épidémiologiques (analyses urinaires, plasmatiques, cohorte) • Analyses de biomarqueurs (FSH, LH, testostérone, CRP, 8-OHdG, etc.) • Tests de distances anogénitales (AGD) • Études animales et in vitro 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ synthétiser les preuves scientifiques sur les effets du bisphénol A (BPA). ➤ identifier des liens entre l'exposition au BPA et des troubles de santé humaine. ➤ mesurer les effets biologiques du BPA (hormonaux, oxydatifs, inflammatoires). ➤ détecter des perturbations hormonales durant le développement fœtal. ➤ comprendre les mécanismes d'action du BPA et confirmer les effets observés chez l'humain.

7.	<ul style="list-style-type: none"> • Culture organotypique de testicules fœtaux humains. • Exposition contrôlée au MEHP (mono-(2-éthylhexyl)phtalate) • Dosage de la testostérone. • Analyse de l'apoptose des cellules germinales. • Observation morphologique au microscope. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Maintenir le tissu testiculaire vivant <i>in vitro</i> tout en conservant son organisation (architecture cellulaire et interactions) ➤ Pour démontrer un effet causal sur la testostérone et la survie des cellules germinales. ➤ Mesurer la production de testostérone par le tissu, basalement et après stimulation par LH (hormone lutéinisante). ➤ Quantifier le taux de mort cellulaire programmée (apoptose) chez les cellules germinales exposées au MEHP. ➤ Contrôler l'intégrité du tissu et observer les modifications structurelles dues aux phtalates.
8.	<ul style="list-style-type: none"> • Sélection de la cohorte mère-enfant. • Collecte et analyse des urines maternelles (dosage des phtalates). • Recueil des échantillons de sperme chez les jeunes hommes. • Prélèvement sanguin et dosage hormonal. • Questionnaire et collecte des données personnelles. • Analyses statistiques. 	<ul style="list-style-type: none"> • Disposer d'une population suivie depuis la grossesse jusqu'à l'âge adulte pour examiner l'influence prénatale. • Quantifier avec précision l'exposition fœtale aux phtalates. • Évaluer la qualité spermatique actuelle, indicateur central de la fertilité masculine. • Vérifier si l'exposition prénatale influence la production hormonale testiculaire. • Identifier et contrôler les facteurs confondants dans l'analyse. • Déterminer si les associations observées sont robustes et indépendantes d'autres facteurs. •
9.	<ul style="list-style-type: none"> • Dosages analytiques (LC-MS/MS, GC-MS) • Tests in vitro (liaison/transactivation aux récepteurs) • Cultures cellulaires (stress oxydatif, apoptose) • Modèles animaux (expositions contrôlées) • Dosages hormonaux (immunoessais) • Analyse de la qualité du sperme 	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmer l'exposition aux EDCs • Vérifier l'effet agoniste/antagoniste sur récepteurs hormonaux • Évaluer les dommages cellulaires induits par les EDCs • Observer effets sur le développement et la reproduction • Vérifier la perturbation de l'axe HPG • Évaluer l'impact des EDCs sur la fertilité • Étudier les effets en conditions réelles • Identifier les voies perturbées à un niveau moléculaire

	<ul style="list-style-type: none"> • Études épidémiologiques humaines • Omics / in silico 	
10.	<ul style="list-style-type: none"> • Culture de fibroblastes stromaux endométriaux humains • Exposition des cellules à différentes concentrations de BPA. • Test de viabilité cellulaire (MTT assay). • Analyse de la prolifération cellulaire. • Induction et évaluation de la différenciation déciduale (prolactine, IGFBP-1) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ disposer d'un modèle cellulaire pertinent pour étudier l'effet du BPA. ➤ tester l'impact dose-dépendant du BPA. ➤ mesurer si le BPA est toxique pour les cellules. ➤ voir si le BPA affecte la capacité des cellules à se multiplier. ➤ déterminer si le BPA perturbe la transformation des cellules pour préparer l'endomètre à l'implantation.
11.	<ul style="list-style-type: none"> • Dosage hormonal • Analyse du sperme • Dosage de biomarqueurs • Histologie testiculaire • Études épidémiologiques 	<ul style="list-style-type: none"> • mesurer testostérone, LH, FSH pour évaluer l'équilibre endocrinien. • valuer concentration, motilité, morphologie des spermatozoïdes. • détecter les EDCs (ex. BPA, phtalates) dans le sang ou l'urine. • observer les dommages cellulaires dans les tissus. • analyser le lien entre exposition aux EDCs et infertilité dans la population.
12.	<ul style="list-style-type: none"> • Revue de la littérature scientifique • Études in vivo sur modèles animaux (rongeurs) • Études cliniques chez l'homme (sérum/sperme) • Analyses hormonales (ELISA, RIA) • Études mécanistiques cellulaires (récepteurs ERα/β) 	<ul style="list-style-type: none"> • Recenser les études sur les effets des œstrogènes/phytoestrogènes sur la fertilité masculine • Étudier les effets de l'exposition prolongée aux phytoestrogènes sur la fonction testiculaire • Évaluer les corrélations entre phytoestrogènes, estradiol et qualité du sperme • Mesurer les taux d'œstrogènes, testostérone, FSH, LH

		Comprendre les voies d'action des œstrogènes sur les cellules testiculaires
13.	<ul style="list-style-type: none"> • Revue systématique de la littérature scientifique • Analyse critique d'études épidémiologiques et expérimentales • Synthèse des méta-analyses et revues systématiques • Discussion des mécanismes biologiques • Études animales et in vitro (synthèse des résultats) • Revue des recommandations et stratégies de prévention 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Synthétiser les connaissances récentes sur l'impact des toxines environnementales sur la fertilité masculine ➤ Évaluer les liens entre exposition à des toxines et paramètres de fertilité chez l'homme et l'animal ➤ Résumer les résultats des grandes études quantitatives sur l'exposition et la fertilité ➤ Expliquer comment les toxines agissent sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique et la spermatogenèse ➤ Appuyer les observations humaines par des modèles expérimentaux ➤ Proposer des pistes pour limiter l'impact des toxines sur la fertilité
14.	<ul style="list-style-type: none"> • Revue de la littérature • Analyse des effets sur l'axe HPG • Classification des EDCs • Synthèse des mécanismes moléculaires 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ agregation d'études sur les EDC et reproduction ➤ synthèse des données humaines et animales sur les hormones et leur régulation ➤ catégorisation en persistant/non-persistant et listes par types chimiques : BPA, phtalates, PCB, parabènes, pesticides, métaux ➤ compilation des modes d'action : liaison aux récepteurs, modifications épigénétiques, stress oxydatif, altération de la signalisation HPG

15.	<ul style="list-style-type: none"> • Dosage urinaire/plasmatiques de BPA • Analyse du sperme • Dosage hormonal • Exposition animale contrôlée • Évaluation des dommages cellulaires • Analyses épigénétiques 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ quantifier l'exposition humaine générale ou chez des individus spécifiques ➤ évaluer l'impact du BPA sur la qualité spermatique. ➤ vérifier la perturbation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique induite par le BPA ➤ observer les effets sur le développement testiculaire, la spermatogenèse et la fonction reproductive à l'âge adulte ➤ étudier les mécanismes cellulaires de toxicité du BPA ➤ déterminer si le BPA peut induire des changements génétiques transmissibles
16.	<ul style="list-style-type: none"> • Revue de la littérature • Analyse des effets sur l'axe HPT • Évaluation des dommages sur le sperme • Études expérimentales sur modèles animaux • Analyse des effets épigénétiques 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Recenser et analyser les données existantes sur l'impact des contaminants environnementaux sur la fertilité masculine ➤ Étudier comment les contaminants perturbent l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire (HPT) ➤ Mesurer la fragmentation de l'ADN, la motilité, la morphologie et la concentration des spermatozoïdes ➤ Observer les effets directs et intergénérationnels des contaminants sur la reproduction chez les rongeurs ➤ Examiner les modifications héréditaires de l'expression génique induites par les contaminants
17.	<ul style="list-style-type: none"> • Revue bibliographique • Analyse paramétrique reproductif-féminin • Examen des mécanismes moléculaires 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ dresser un panorama des EDC (pesticides, phtalates, BPA, PCB, dioxines) et de leurs effets sur la fertilité féminine. ➤ synthétiser les données sur ovulation, qualité des follicules, endomètre, placenta ➤ identifier les processus (stress oxydatif, perturbation hormonale, modifications épigénétiques) par lesquels les EDC nuisent à la fertilité.

18.	<ul style="list-style-type: none"> • Sélection d'études épidémiologiques • Analyse des études in vitro sur cellules Reproductrices • Modèles animaux (rongeurs) • Dosages hormonaux (immunoessais) • Mesures de stress oxydatif (ROS, enzymes antioxydantes) • Analyses épigénétiques (méthylation de l'ADN, histones) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Étudier le lien entre exposition aux EDCs et fertilité réduite chez l'humain. ➤ Analyser l'impact direct des EDCs sur les cellules ovariennes et embryonnaires. ➤ Examiner les effets des EDCs selon les stades d'exposition (prénatal, adulte) sur la reproduction et les cycles hormonaux. ➤ Observer les déséquilibres hormonaux (LH, FSH, œstrogènes, progestérone) induits par l'exposition aux EDCs. ➤ Évaluer le rôle du stress oxydatif dans la dégradation de la qualité ovocytaire ou embryonnaire. ➤ Identifier des modifications durables de l'expression des gènes impliqués dans la reproduction
19.	<ul style="list-style-type: none"> • Administration prénatale du mélange de phtalates • Mesures morphométriques (poids corporel, poids des organes, distance anogénitale) • Dosage de la testostérone sérique • Test de fertilité in vivo • Analyse du sperme • Analyse histologique des testicules • Analyse de l'expression des gènes stéroïdogènes (RT-qPCR) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Modéliser l'exposition prénatale aux phtalates pour étudier leurs effets durables sur la fertilité masculine. ➤ Analyser comment l'exposition impacte la croissance physique et sexuelle des mâles. ➤ Évaluer la capacité des testicules à produire des hormones mâles (fonction endocrine). ➤ Étudier si l'exposition pendant la grossesse a des répercussions sur la fertilité à l'âge mûr. ➤ Mesurer nombre et mobilité des spermatozoïdes pour évaluer la fertilité ➤ Observer les organes reproducteurs pour détecter atrophie testiculaire et troubles de la spermatogenèse. ➤ Analyser comment l'exposition affecte les voies moléculaires impliquées dans la synthèse des hormones stéroïdiennes.

20.	<ul style="list-style-type: none"> • Mesure de la motilité et de l'hyperactivité des spermatozoïdes après exposition au mélange de phtalates (0–500 µg/mL) • Mesure de la concentration d'ATP des spermatozoïdes exposés. • Détection des niveaux de phosphorylation sur tyrosine (Western blot ou immunomarquage), impliquant la voie PKA. • Co-incubation spermatozoïdes/ovocytes, puis culture des embryons pour observer le taux de fécondation et la progression embryonnaire 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Vérifier si les phtalates impactent la capacité des spermatozoïdes à se déplacer, ce qui est crucial pour la fécondation. ➤ Déterminer si la diminution de la motilité est causée par un manque d'énergie. ➤ Tester si l'exposition modifie la capacitation spermatique et déclenche une réaction acrosomique prématurée. ➤ Évaluer comment l'exposition affecte concrètement la capacité de reproduction.
-----	--	---

1. Étude critique des analyses histologiques

L'analyse histologique est une méthode fondamentale dans les études in vivo pour visualiser les altérations morphologiques des tissus reproducteurs. Dans les articles 1, 4, 5, 7, 15 et 19, cette technique a été largement utilisée pour observer l'effet du BPA ou des phtalates sur les testicules, les ovaires ou les voies génitales.

- Exemple représentatif

Dans l'article "**Fertilité masculine et perturbateurs endocriniens**" (Article 5), les auteurs ont exposé des rats mâles à un phtalate (DEHP) puis ont réalisé des coupes histologiques des testicules. Les résultats ont mis en évidence :

- Une désorganisation des tubes séminifères,
- Une diminution de la densité des cellules de Sertoli et de Leydig,
- Une atrophie testiculaire,
- Une présence accrue de cellules apoptotiques.

Forces méthodologiques	limites
<ul style="list-style-type: none">• Observation directe des tissus atteints par les PE.	<ul style="list-style-type: none">• Analyse souvent descriptive, dépendante de l'expertise de l'observateur.
<ul style="list-style-type: none">• Permet de localiser précisément les lésions (germinales, interstitielles, vasculaires).	<ul style="list-style-type: none">• Parfois non quantifiée : absence d'indice morphométrique objectif.
<ul style="list-style-type: none">• Complète les données fonctionnelles (hormones, fertilité, spermatogenèse).	<ul style="list-style-type: none">• Effets subtils non toujours visibles à l'œil nu.
<ul style="list-style-type: none">• Compatible avec d'autres techniques (immunohistochimie, TUNEL, coloration HE).	<ul style="list-style-type: none">• Difficulté à corréler directement l'observation histologique à la fertilité réelle.

Apports scientifiques majeurs

- Mise en évidence des dégâts structurels causés par les PE sur les organes reproducteurs.
- Confirmation morphologique de l'effet toxique observé biochimiquement ou fonctionnellement.
- Détection précoce de l'impact, même en l'absence de symptôme clinique.
- Soutien visuel aux hypothèses de perturbation hormonale ou oxydative.

Pistes d'amélioration

- Intégrer des analyses morphométriques quantitatives (épaisseur de la paroi tubulaire, index de Johnsen).
- Utiliser des marqueurs spécifiques en immunohistochimie (Ki-67, caspase-3).
- Coupler à des techniques moléculaires (RT-PCR, Western blot).

Réaliser des comparaisons longitudinales pour suivre la progression des lésions

2. Étude critique des études in vitro (cultures cellulaires)

Les études in vitro sont couramment utilisées pour explorer les effets cellulaires directs des perturbateurs endocriniens (PE), en particulier sur les tissus reproducteurs. Dans les 20 articles analysés, plusieurs travaux (Articles 10, 12, 20) ont évalué les réponses biologiques de cellules humaines exposées à divers PE tels que le BPA, les phtalates ou les phytoestrogènes.

- Exemple représentatif

Dans l'article "Effect of bisphenol A on human endometrial stromal fibroblasts in vitro" (Article 10), des cellules endométriales humaines ont été exposées à différentes concentrations de BPA. Les chercheurs ont évalué :

- La viabilité cellulaire,
 - La prolifération et la différenciation déciduale,
 - L'expression de marqueurs hormonaux (récepteurs des œstrogènes),
 - La réponse inflammatoire.
- ❖ Les résultats ont montré une diminution significative de la prolifération, une altération de la différenciation, et une modification de la réponse hormonale des cellules.

Tableau6 : tableau synthétique des forces et limites de la méthodologie traitant l'étude in vitro (cultures cellulaire)

Les forces méthodologiques	Les limites
<ul style="list-style-type: none">• Contrôle expérimental précis : Permet d'isoler les effets d'un seul perturbateur à une concentration donnée	<ul style="list-style-type: none">• Absence de métabolisme : Les cellules ne reflètent pas les transformations hépatiques qui modifient souvent l'effet des PE dans le corps.
<ul style="list-style-type: none">• Approche mécanistique directe : Observation des voies moléculaires affectées (récepteurs hormonaux, apoptose, stress oxydatif).	<ul style="list-style-type: none">• Pas d'effet systémique : Pas de circulation hormonale, pas de rétrocontrôle endocrine.
<ul style="list-style-type: none">• Rapidité et faible coût comparés aux études animales ou cliniques.	<ul style="list-style-type: none">• Modèles simplifiés : Les lignées cellulaires peuvent ne pas représenter fidèlement le tissu biologique complet.
<ul style="list-style-type: none">• Réduction des variables confondantes : Pas d'influence systémique (comme dans un organisme entier).	<ul style="list-style-type: none">• Concentrations souvent plus élevées que celles rencontrées en environnement réel.

Apports scientifiques majeurs

Les études in vitro ont contribué à :

- Confirmer l'effet cytotoxique ou hormonomimétique direct de certains PE,
- Identifier les cibles moléculaires précises (récepteurs ER, gènes de stéroïdogénèse),
- Étudier les effets dose-dépendants et les seuils de toxicité,
- Appuyer les résultats observés chez l'animal et dans les études cliniques.

Pistes d'amélioration

Pour rendre ces études plus représentatives et utiles :

- Utiliser des cellules primaires humaines plutôt que des lignées immortalisées,

- Développer des modèles en 3D ou des organoïdes,
- Associer les tests in vitro aux données in vivo pour valider les résultats,
- Intégrer des systèmes de co-culture ou de "micro-environnement tissulaire" pour simuler les interactions complexes.

3. Étude critique des méthodes statistiques (régressions, PCA, etc.)

les méthodes statistiques avancées sont indispensables pour analyser les relations complexes entre l'exposition aux perturbateurs endocriniens (PE) et les indicateurs de fertilité. Plusieurs articles (3, 8, 13, 17) ont utilisé des approches comme la régression logistique, les modèles multivariés, ou l'analyse en composantes principales (PCA) pour traiter des données cliniques ou biologiques.

- Exemple représentatif

Dans l'article "Prenatal phthalate exposure and reproductive function in young men" (Article 8), des niveaux de phtalates mesurés in utero ont été comparés aux taux de testostérone et aux paramètres spermatiques à l'âge adulte, à l'aide de modèles linéaires multivariés ajustés pour l'âge, le tabac, le poids et d'autres cofacteurs

Les forces méthodologiques	Les limites
<ul style="list-style-type: none"> • Contrôle des facteurs confondants (âge, IMC, exposition cumulative) 	<ul style="list-style-type: none"> • Dépendance à la qualité des données : les erreurs de mesure ou les biais de sélection faussent les résultats.
<ul style="list-style-type: none"> • Permet de quantifier l'effet indépendant d'un PE donné 	<ul style="list-style-type: none"> • Corrélations faibles parfois interprétées comme significatives
<ul style="list-style-type: none"> • Utile pour les études humaines à grande échelle 	<ul style="list-style-type: none"> • Difficulté à modéliser l'effet cocktail de plusieurs PE (synergie, antagonisme).
<ul style="list-style-type: none"> • Permet de tester des interactions complexes, notamment entre différents PE 	<ul style="list-style-type: none"> • résultats sensibles aux hypothèses statistiques sous-jacentes (normalité, linéarité).

Apports scientifiques majeurs

- Mise en évidence de liens statistiques robustes entre exposition et baisse de fertilité.
- Identification de profils d'exposition à risque (par cluster ou quartiles).
- Hiérarchisation des PE selon leur poids dans les troubles observés.
- Valorisation des études de cohorte en santé publique reproductive.

Pistes d'amélioration

- Intégrer des modèles de mélanges chimiques (ex. : Weighted Quantile Sum regression, BKMR),
- Réaliser des analyses longitudinales avec plusieurs points de mesure,
- Associer les données statistiques à des données biologiques (hormones, génétique),
- Favoriser la transparence méthodologique et les analyses de sensibilité.

4. Étude critique des revues de littérature et études de synthèse

Les revues de littérature offrent une vision globale et actualisée de l'état des connaissances scientifiques sur un sujet donné. Plusieurs articles (6, 9, 11, 14, 16) ont synthétisé les données disponibles sur l'effet des perturbateurs endocriniens (PE) sur la fertilité humaine et animale, en regroupant des résultats d'études cliniques, expérimentales et épidémiologiques.

- Exemple représentatif

Dans l'article "Bisphenol A (BPA) and human health: a review of the literature" (Article 6), les auteurs ont analysé de nombreuses études portant sur l'exposition au BPA et ses effets sur la santé humaine, en particulier la fertilité. Ils ont examiné :

- Les mécanismes d'action du BPA sur les récepteurs hormonaux,
- Les résultats cliniques et expérimentaux,
- Les différences selon les sexes et les fenêtres d'exposition
- Les implications pour la régulation et la santé publique

Les forces méthodologiques	Les limites
<ul style="list-style-type: none">• Vue d'ensemble structurée des données disponibles	<ul style="list-style-type: none">• Dépendance à la qualité des études incluses (biais de publication, méthodologies variables).
<ul style="list-style-type: none">• Identification des points de convergence entre études humaines et animales.	<ul style="list-style-type: none">• Pas de nouvelles données : synthèse uniquement.
<ul style="list-style-type: none">• Synthèse critique des mécanismes biologiques et des effets reproductifs.	<ul style="list-style-type: none">• Parfois hétérogénéité importante entre les résultats (populations, doses, modèles).
<ul style="list-style-type: none">• Guide les décisions réglementaires et les orientations de recherche.	<ul style="list-style-type: none">• Risque d'interprétation sélective si la revue n'est pas systématique ou bien encadrée.

Apports scientifiques majeurs

- Consolidation des preuves scientifiques sur la toxicité reproductive des PE.
- Mise en lumière de lacunes et de controverses persistantes dans la littérature.
- Appui aux décisions de retrait ou de réglementation (ex : interdiction du BPA dans les biberons).
- Orientation pour les études futures ciblées (fenêtres critiques, effets mixtes, doses faibles).

Pistes d'amélioration :

- Favoriser des revues systématiques avec méta-analyses quantitatives (PRISMA).
- Évaluer la qualité méthodologique des études incluses (grille d'évaluation).
- Intégrer des critères de sexospécificité et de sensibilité développementale.
- Mettre à jour régulièrement les revues pour suivre l'évolution rapide des données.

	Resultats	Discussion/Conclusion
<u>01</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution du taux de grossesse chez les femelles accouplées avec les mâles traités aux doses de 25 et 100 µg/kg. • Augmentation du nombre de résorptions embryonnaires à toutes les doses • Réduction significative des comptages spermatogénésiques et épididymaires, ainsi que de la masse testiculaire et des vésicules séminales. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ La combinaison de la baisse quantitative (moins de spermatozoïdes) et qualitative (spermatozoïdes endommagés) réduit les chances de succès reproductif. ➤ Le développement embryonnaire ne se fait pas correctement. Le BPA a donc un impact post-fécondation. ➤ Les testicules deviennent plus petits car la spermatogenèse est ralentie et les cellules de soutien (Sertoli, Leydig) sont altérées. ➤ Les vésicules séminales (productrices d'une partie du liquide séminal) régressent si la testostérone chute <p><u>On conclu:</u> Cette étude montre qu'une exposition orale quotidienne au BPA, aux doses testées, entraîne une altération significative de la fertilité masculine chez la souris : impact direct sur la production de spermatozoïdes, réduction des organes reproducteurs et baisse du succès de la fertilisation.</p>
<u>02</u>	<ul style="list-style-type: none"> • BPA détecté chez la majorité des femmes, avec des niveaux plus élevés chez les femmes infertiles ou en échec de FIV • Corrélation négative entre taux de BPA et nombre d'ovocytes, taux d'estradiol et chances de grossesse assistée (FIV) • Diminution de la viabilité cellulaire à forte dose de BPA ; perturbation hormonale (prolactine, IGFBP1, MMP9, TIMP3) • Déséquilibres hormonaux (FSH, AMH, E2) ; kystes ovariens ; 	<p>Le Bisphénol A (BPA) est un perturbateur endocrinien qui peut affecter la fertilité féminine en perturbant les hormones reproductives, la qualité ovocytaire et la structure des organes génitaux. Les données issues d'études humaines, animales et cellulaires suggèrent un lien entre l'exposition au BPA et divers troubles de la reproduction. Il est donc important de limiter l'exposition à cette substance et</p>

	<p>endométriose ; anomalies utérines ; troubles du cycle</p> <ul style="list-style-type: none"> • Présence de kystes, hyperplasie utérine, fibrose ; lésions similaires au SOPK ou à l'endométriose selon la dose et durée • Réduction des taux de FSH, AMH et estradiol ; perturbation du fonctionnement de l'axe HPO chez les animaux exposés 	<p>de poursuivre les recherches pour mieux comprendre ses effets.</p>
03	<ul style="list-style-type: none"> • Exposition courante chez les participantes ; diminution des concentrations après 2013. • Trois facteurs identifiés (DEHP, non-DEHP, parabènes). • Aucune association globale significative, mais effets négatifs du facteur DEHP chez les femmes exposées avant 2013. • Aucun composé unique n'explique seul l'impact sur les résultats de FIV ; interactions complexes suggérées. <p>Effets négatifs observés uniquement dans la période 2006–2012, où les niveaux d'exposition étaient plus élevés.</p>	<p>➤ L'exposition combinée au BPA, aux parabènes et aux phtalates pourrait réduire les chances de succès d'une FIV, en particulier lorsque les niveaux d'exposition sont élevés. Ces résultats appellent à surveiller ces expositions environnementales, surtout chez les femmes en parcours de procréation médicalement assistée.</p>
04	<ul style="list-style-type: none"> • Études in vivo sur animaux (exposition prénatale) → exposition de rongeurs à des anti-androgènes (ex. flutamide, phtalates) → anomalies testiculaires (hypospermatogenèse, cryptorchidie, hypospadias), augmentation de l'apoptose des cellules germinales (caspases, Bax/Bak) • Analyses épigénétiques / transmission transgénérationnelle. → modifications de la méthylation de l'ADN/transmission épigénétique observées jusqu'à la 3^e génération (modèle vinclozoline), avec atteintes reproductives pérennes . • Études in vitro / mécanismes cellulaires → stimulation des caspases (caspase-3/-6) et protéines pro-apoptotiques (Bax, Bak), 	<p>➤ ces substances perturbent la différenciation testiculaire via inhibition androgénique et induction de la mort cellulaire programmée.</p> <p>➤ l'exposition prénatale aux EDCs peut déclencher des effets durables non génétiques, transmis aux descendants.</p> <p>➤ les perturbateurs endocriniens provoquent l'apoptose des cellules essentielles à la spermatogenèse et interfèrent avec la signalisation hormonale.</p> <p>➤ les EDCs peuvent bloquer ou activer les récepteurs hormonaux de manière inappropriée, entraînant des dérèglements de la différenciation et de la fonction testiculaire.</p> <p>➤ le syndrome de dysgénésie testiculaire (TDS) est</p>

	<p>diminution de Bcl-2 ; altération du signal androgénique (réduction des cellules de Leydig/Sertoli).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modifications de l'axe hormonal (androgènes/œstrogènes) → altération de la fonction des récepteurs hormonaux, interférence avec la biosynthèse des androgènes, modifications testiculaires liées aux retards hormonaux. • Synthèse épidémiologique → augmentation de l'incidence des pathologies (cancer du testicule, cryptorchidie, hypospadias) et diminution de la qualité du sperme chez l'homme au cours des 50 dernières années 	<p>probablement lié à une exposition fœtale aux perturbateurs endocriniens.</p>
05	<ul style="list-style-type: none"> • Analyses épidémiologiques (dosages dans sang, urine, sperme) → présence quasi généralisée de perturbateurs endocriniens (notamment bisphénol A) dans des échantillons d'urine humaine • Biomonitorage passif (capteurs SPMD/POCIS + GC-MS, LC-MS/MS) → quantification de multiples EDCs (phtalates, PCB, pesticides) dans l'environnement. • Revue de données médicales et épidémiologiques historiques → augmentation des pathologies telles que cancer du testicule, cryptorchidie, hypospadias, et diminution de la qualité spermatique chez l'homme au cours des dernières décennies 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ l'exposition ubiquitaire à ces substances est suspectée d'impacter négativement la qualité du sperme. ➤ la contamination chimique est persistante dans les milieux de vie, ce qui corrobore l'exposition humaine observée. ➤ ces tendances concordent avec le syndrome de dysgénésie testiculaire (TDS) et sont probablement liées à une exposition environnementale aux EDCs.
06	<ul style="list-style-type: none"> • Revue systématique de la littérature (91 études examinées) → 75 des 91 études montrent des effets négatifs du BPA sur la santé (période périnatale, enfance, adulte). • Études épidémiologiques (analyses urinaires/plasmiques, cohorte) → corrélations entre exposition au BPA et problèmes de reproduction, 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ les preuves accumulées suggèrent fortement que l'exposition au BPA est liée à des effets sanitaires divers, notamment reproductifs et métaboliques. ➤ l'exposition environnementale au BPA est associée à des résultats sanitaires défavorables, bien que les liens de causalité demeurent difficiles à établir.

	<p>développement, métabolisme, comportement et respiration .</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyses de biomarqueurs (hormones, stress oxydatif, inflammation) → élévations de marqueurs tels que FSH, LH, testostérone, CRP, 8-OHdG, alignées avec des déséquilibres endocriniens et du stress oxydatif • Mesure de la distance anogénitale (AGD) → réductions d'AGD dans plusieurs études animales, reflet de perturbations hormonales durant le développement fœtal • Études expérimentales animales et in vitro → perturbation de la méiose et du développement des cellules germinales, → altération de la stéroïdogenèse (chez animaux et femmes), → diminution de la qualité ovocytaire (chez animaux et patientes FIV), → toxicité pour l'utérus, l'ovaire et potentiellement les testicules 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ ces biomarqueurs plaident en faveur d'une action perturbatrice du BPA sur les systèmes hormonaux, oxydatifs et inflammatoires ➤ la modification de la distance anogénitale indique un effet notable du BPA sur le développement masculin prénatal via une perturbation endocrine. ➤ ces études démontrent des mécanismes biologiques plausibles (stéroïdogenèse altérée, toxicité des organes reproducteurs) confirmant le BPA comme perturbateur reproductif
<u>07</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Culture organotypique de testicules fœtaux humains → La culture a permis de maintenir le tissu vivant et fonctionnel pendant plusieurs jours, conservant l'organisation des cellules testiculaires et leur activité hormonale • Exposition contrôlée au MEHP → L'exposition au MEHP a provoqué une baisse significative de la production de testostérone par le tissu testiculaire. • Dosage de la testostérone 	<ul style="list-style-type: none"> • Ce modèle est adapté pour étudier l'impact direct des polluants sur le développement testiculaire humain, ce qui représente un progrès méthodologique important par rapport aux études animales seules. • Ces données confirment que le MEHP agit comme un perturbateur endocrinien chez l'homme, réduisant la capacité des cellules de Leydig à produire des hormones sexuelles. • Les phtalates interfèrent directement avec la

	<p>→ La production basale et stimulée de testostérone est diminuée après exposition au MEHP.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse de l'apoptose des cellules germinales → Le MEHP augmente l'apoptose (mort cellulaire programmée) des cellules germinales, sans affecter leur prolifération. • Observation morphologique au microscope → Des altérations morphologiques ont été observées dans les structures testiculaires après exposition au MEHP (désorganisation tissulaire et diminution de certaines populations cellulaires). 	<p>stéroïdogénèse, ce qui peut expliquer en partie les troubles de la masculinisation et de la fertilité observés dans certaines populations exposées</p> <ul style="list-style-type: none"> • La perte de cellules germinales est donc liée à un excès d'apoptose, ce qui pourrait conduire à une diminution du nombre de spermatozoïdes à l'âge adulte. • Ces observations renforcent l'évidence d'un effet toxique direct des phtalates sur le développement testiculaire humain. <p><u>On conclu</u> Les phtalates, comme le MEHP, perturbent le développement du testicule humain en diminuant la production de testostérone et en augmentant la mort des cellules germinales. Ces effets contribuent aux troubles de la fertilité masculine, ce qui justifie de limiter l'exposition à ces substances.</p>
<u>08</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Sperme: Les hommes exposés in utero à des niveaux plus élevés de certains phtalates (notamment MBP et MiBP) présentaient : → Concentration plus faible de spermatozoïdes → Moins de mobilité spermatique → Volume d'éjaculat légèrement réduit • Hormones : Associations modérées avec : → Baisse du rapport testostérone/LH, suggérant une production hormonale testiculaire altérée. → FSH parfois légèrement augmentée (signe de compensation). 	<p>➤ Ces résultats soutiennent l'hypothèse que l'exposition prénatale aux phtalates perturbe le développement testiculaire, probablement via une action anti-androgénique pendant la grossesse.</p> <p>➤ L'effet observé sur le sperme à l'âge adulte s'inscrit dans le cadre du Testicular Dysgenesis Syndrome, concept selon lequel des perturbateurs endocriniens précoces altèrent la fertilité future.</p> <p>➤ Bien que certaines associations n'étaient pas très fortes, elles sont cohérentes avec d'autres études expérimentales et épidémiologiques.</p> <p>➤ Les auteurs soulignent l'importance d'éviter l'exposition aux phtalates pendant la grossesse.</p> <p>On conclu</p>

		<p>L'étude conclut que l'exposition prénatale aux phtalates est associée à une altération modérée mais significative de la qualité spermatique et de l'équilibre hormonal chez de jeunes hommes, renforçant les préoccupations sur les effets à long terme des perturbateurs endocriniens pendant la grossesse.</p>
<u>09</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Détection généralisée de BPA, phtalates, PCB, parabènes, pesticides • Plusieurs EDCs perturbent les récepteurs œstrogéniques et androgéniques • Augmentation des ROS et apoptose dans les cellules reproductrices • Anomalies testiculaires/ovaires, bas poids des organes, baisse de la spermatogenèse • Altérations significatives de testostérone, FSH, LH, estradiol • Baisse du nombre, motilité et morphologie des spermatozoïdes • Corrélations entre exposition et infertilité, échecs de FIV, malformations • Voies transcriptomiques/métaboliques altérées par les EDCs 	<p>L'article montre que les perturbateurs endocriniens peuvent nuire à la fertilité chez l'humain et l'animal. Ils agissent en dérégulant les hormones, en provoquant du stress oxydatif et en altérant la qualité du sperme. L'exposition à ces substances est fréquente et peut causer des troubles de la reproduction, voire des effets sur les générations suivantes. Ces résultats alertent sur l'importance de mieux contrôler l'usage de ces produits pour protéger la santé reproductive.</p>
<u>10</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Viabilité cellulaire → e bisphénol A (BPA) n'a pas provoqué de toxicité cellulaire notable, même à des concentrations relativement élevées (jusqu'à 100 µM). → Les cellules restaient vivantes et morphologiquement normales. • Prolifération cellulaire → Le BPA n'a pas significativement affecté la prolifération des fibroblastes stromaux. → La capacité des cellules à se diviser était inchangée par rapport aux contrôles. • Différenciation déciduale (transformation des cellules en cellules déciduales) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Les résultats montrent que le BPA n'est pas directement cytotoxique : il n'endommage ni la survie ni la croissance des fibroblastes stromaux. ➤ En revanche, il altère leur fonction différenciative, c'est-à-dire leur capacité à se transformer en cellules déciduales, un processus indispensable pour préparer l'endomètre à recevoir l'embryon. ➤ Cette action subtile du BPA passe probablement par des mécanismes hormonaux ou des voies de signalisation intracellulaires perturbées (le BPA mimant l'œstrogène). ➤ Ces effets pourraient contribuer à des troubles d'implantation et à certaines formes d'infertilité inexplicée,

	<p>→Le BPA a significativement réduit l'induction des marqueurs de la différenciation déciduale, notamment : prolactine, IGFBP-1.</p>	<p>même en l'absence de toxicité apparente sur les cellules.</p> <p>On conclut Le bisphénol A ne tue pas ni n'inhibe la croissance des fibroblastes stromaux endométriaux humains, mais il perturbe leur capacité à se différencier en cellules déciduales, compromettant potentiellement la préparation de l'endomètre à l'implantation embryonnaire.</p>
<u>11</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Altérations fréquentes : baisse de testostérone et perturbation des hormones LH et FSH, reflétant un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique • Qualité spermique dégradée : baisse de la concentration, motilité réduite, morphologie anormale, et altération de l'intégrité de l'ADN • Confirmation de la présence de BPA, phtalates, alkylphénols : absorption via l'alimentation, l'air ou la peau • Observations chez les animaux : baisse du poids des testicules, dysgénésie, dommages aux cellules de Sertoli et Leydig • Corrélation entre exposition et baisse de la qualité du sperme, hausse des malformations congénitales, et incidence d'infertilité masculine 	<ul style="list-style-type: none"> • Les perturbateurs endocriniens comme les phtalates, le bisphénol A ou les alkylphénols peuvent nuire à la fertilité masculine. Les études montrent qu'ils perturbent l'équilibre hormonal, réduisent la qualité du sperme et provoquent des dommages aux organes reproducteurs. Ces effets sont observés aussi bien chez l'humain que chez l'animal. Il est donc essentiel de limiter l'exposition à ces substances pour protéger la santé reproductive.
<u>12</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Données variées : certains phytoestrogènes (comme la génistéine) altèrent les taux hormonaux et la spermatogenèse chez l'homme et l'animal • Exposition pré- ou post-natale → baisse du nombre de spermatozoïdes, testicules plus petits, altérations hormonales • Résultats contradictoires : certaines études montrent des effets nocifs, d'autres aucun effet significatif • Déséquilibres hormonaux observés dans plusieurs études avec excès de xéno-œstrogènes 	<ul style="list-style-type: none"> • L'ensemble des données expérimentales et cliniques suggère que les œstrogènes endogènes et les phytoestrogènes, en interférant avec les voies hormonales testiculaires via les récepteurs des œstrogènes, peuvent altérer la spermatogenèse, la production de testostérone et la fertilité masculine. Bien que les effets varient selon l'espèce, la dose et la période d'exposition, les résultats convergent vers une perturbation de l'axe hypothalamo-hypophyso-

	<ul style="list-style-type: none"> • Activation des récepteurs ER modifie la transcription génique → perturbation de la stéroïdogénèse et de la spermatogénèse 	gonadique. Ces constats appellent à une meilleure régulation des expositions environnementales aux composés estrogéniques.
<u>13</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Identification des principaux toxiques (pesticides, plastifiants, métaux lourds, radiations, polluants, etc.) et de leurs effets sur la spermatogénèse et la qualité du sperme. • Mise en évidence d'associations entre exposition chronique à divers toxiques et diminution du nombre, de la motilité, de la viabilité et de la morphologie des spermatozoïdes. • Confirmation d'une tendance générale à la baisse de la qualité du sperme dans les populations exposées, mais hétérogénéité des résultats selon les toxiques et les contextes étudiés • Description de mécanismes comme le stress oxydatif, la perturbation hormonale, l'apoptose cellulaire, les dommages à l'ADN spermatique, etc. • Confirmation expérimentale de la toxicité de certains composés (ex : BPA, phtalates, pesticides) sur la spermatogénèse, la motilité et l'intégrité de l'ADN des spermatozoïdes • Recommandations de réduction de l'exposition, conseils hygiéno-diététiques, intérêt potentiel des antioxydants, mais absence de preuve forte pour une stratégie unique de prévention ou traitement 	Cet article montre que l'exposition à différentes toxines présentes dans l'environnement peut avoir un effet négatif sur la fertilité des hommes. Ces substances peuvent altérer la qualité du sperme en réduisant le nombre, la motilité et la santé des spermatozoïdes. Bien que les mécanismes exacts soient complexes, il est important de limiter cette exposition pour protéger la fertilité masculine.
<u>14</u>	<ul style="list-style-type: none"> • L'article synthétise les études récentes (6 dernières années) sur les effets des perturbateurs endocriniens (EDCs) sur la santé reproductive humaine, en mettant l'accent sur les substances les plus courantes (BPA, phtalates, PCB, parabènes, pesticides, métaux lourds, etc.). Il met en évidence une augmentation des troubles de la reproduction (fibromes, 	Cette revue souligne que les perturbateurs endocriniens (EDCs) ont un impact majeur sur la santé reproductive en perturbant l'axe hormonal hypothalamo-hypophyso-gonadique. Par leurs multiples mécanismes d'action, ils contribuent au développement de troubles reproductifs

<p>endométriose, SOPK, réserve ovarienne diminuée, cancers hormonodépendants, infertilité) en lien avec l'exposition aux EDCs.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les EDCs perturbent l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique (HPG) en imitant ou bloquant l'action des hormones sexuelles. Ils modifient la sécrétion de GnRH, de gonadotrophines et d'hormones sexuelles, ce qui entraîne des troubles de la folliculogenèse, de l'ovulation, de la spermatogenèse et de la qualité des gamètes. Les effets sont observés aussi bien chez la femme (troubles menstruels, ovulation, réserve ovarienne) que chez l'homme (spermatogenèse, fertilité). • Les EDCs sont classés selon leur structure et leur persistance : <ul style="list-style-type: none"> - Persistants : PCB, dioxines, pesticides organochlorés, métaux lourds (plomb, cadmium, mercure, arsenic). - Non persistants : BPA, phtalates, parabènes, certains plastifiants et composés utilisés dans les cosmétiques et produits de consommation courante. <p>Chacune de ces classes est associée à des effets spécifiques sur la santé reproductive selon leur mode d'action et leur biodisponibilité.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les EDCs agissent via plusieurs mécanismes : <ul style="list-style-type: none"> - Mimétisme ou antagonisme hormonal (effets œstrogéniques, anti-œstrogéniques, androgéniques, anti-androgéniques). - Activation de voies de signalisation (ex : MAPK/ERK, PI3K/AKT, TGF-β). - Stress oxydatif et inflammation : augmentation de la production de radicaux libres, activation de facteurs pro-inflammatoires. - Altérations épigénétiques : modifications de l'expression génique, méthylation de l'ADN, impact transgénérationnel. - Dommages à l'ADN et apoptose cellulaire : favorisent la prolifération anormale, la 	<p>chez les hommes et les femmes, ainsi qu'à des maladies hormonodépendantes. Il est essentiel de mieux comprendre ces effets pour limiter l'exposition et protéger la fertilité et la santé reproductive des générations actuelles et futures.</p>
---	---

	<p>résistance à l'apoptose et la fibrose dans les tissus reproducteurs.</p> <p>Ces mécanismes expliquent la diversité des pathologies observées (fibromes, endométriose, SOPK, cancers, infertilité)</p>	
<u>15</u>	<ul style="list-style-type: none"> • La majorité des individus présentent des niveaux détectables de BPA, souvent au-dessus des seuils de sécurité. • Exposition au BPA associée à une diminution du nombre de spermatozoïdes, baisse de la motilité, et altérations morphologiques. • BPA perturbe l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, avec baisse de testostérone et LH, perturbant la spermatogenèse. • BPA induit des anomalies testiculaires, baisse de la production de testostérone, diminution du nombre et qualité des spermatozoïdes, et altérations morphologiques des testicules. • BPA provoque un stress oxydatif, une fragmentation de l'ADN spermatique, et une augmentation de l'apoptose des cellules germinales. • BPA modifie la méthylation de l'ADN, altérant l'expression génétique liée à la reproduction, avec des effets potentiellement héréditaires. 	<p>Le Bisphénol A (BPA), présent dans de nombreux produits de consommation, est un perturbateur endocrinien qui affecte négativement la fertilité masculine. Il diminue la qualité du sperme, perturbe les hormones reproductrices, cause des dommages cellulaires et modifie l'expression des gènes liés à la reproduction. Ces effets sont observés aussi bien chez l'homme que dans des modèles animaux, ce qui souligne la nécessité de réduire l'exposition à ce produit pour protéger la fertilité masculine.</p>
<u>16</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Identification des polluants majeurs (pollution atmosphérique, pesticides, plastiques, radiation, métaux lourds) et leurs effets délétères sur la qualité du sperme et la fertilité. • Les polluants altèrent la régulation hormonale, réduisent la production de testostérone, perturbent la spermatogenèse et la fonction testiculaire. • Exposition à la pollution de l'air et à certains polluants chimiques augmente la fragmentation de l'ADN spermatique, diminue la motilité et la qualité globale du sperme. 	<ul style="list-style-type: none"> • L'article montre que de nombreux polluants environnementaux, comme la pollution de l'air, les pesticides et les plastiques, ont des effets négatifs sur la fertilité masculine. Ces effets peuvent être irréversibles s'ils surviennent pendant le développement fœtal ou l'enfance, tandis que l'exposition à l'âge adulte entraîne souvent des dommages réversibles. Il est donc crucial de réduire l'exposition aux contaminants pour protéger la santé reproductive actuelle et future.

	<ul style="list-style-type: none"> • Exposition fœtale entraîne des dommages irréversibles sur les cellules germinales, alors que l'exposition adulte produit des effets souvent réversibles sur les cellules de Leydig et Sertoli. • Les contaminants induisent des altérations épigénétiques (méthylation de l'ADN, modifications de l'expression génique) pouvant affecter la fertilité sur plusieurs générations. 	
<u>17</u>	<ul style="list-style-type: none"> • L'exposition aux perturbateurs endocriniens (PE) est liée à une baisse de la fertilité chez les femmes. Ces substances chimiques, présentes dans l'environnement et les produits courants, perturbent la maturation des ovules, l'ovulation et la qualité de l'utérus, favorisant des troubles comme l'endométriose ou l'insuffisance ovarienne. • Les PE déséquilibrent les hormones qui contrôlent le cycle menstruel (GnRH, LH, FSH, œstrogènes, progestérone), ce qui entraîne des problèmes d'ovulation, une diminution de la qualité des ovules et une réserve ovarienne réduite • Les PE imitent ou bloquent les hormones naturelles, provoquent du stress oxydatif, modifient l'expression des gènes (épigénétique) et favorisent l'inflammation dans les organes reproducteurs, ce qui perturbe la formation des ovules et la santé de l'endomètre 	<p>Les perturbateurs endocriniens présents dans notre environnement peuvent déséquilibrer les hormones et endommager les cellules reproductrices chez les femmes, ce qui entraîne une baisse de la fertilité et augmente le risque de problèmes de santé liés à la reproduction. Il est important de limiter leur exposition pour protéger la fertilité féminine</p>
<u>18</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Les études montrent des associations entre l'exposition aux perturbateurs endocriniens (PE) et des troubles de la fertilité, notamment une baisse de la qualité du sperme et des anomalies hormonales, mais les preuves restent parfois limitées par des biais méthodologiques. • Les études cellulaires confirment que les PE interagissent avec les récepteurs hormonaux, perturbent la 	<p>Les perturbateurs endocriniens peuvent nuire à la fertilité masculine en déséquilibrant les hormones, en provoquant du stress oxydatif et en endommageant les cellules reproductrices. Ils peuvent aussi modifier l'expression des gènes, avec des effets qui peuvent se transmettre aux générations suivantes. Limiter leur exposition est</p>

	<p>fonction cellulaire, induisent un stress oxydatif et favorisent l'apoptose des cellules germinales.</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'exposition contrôlée aux PE chez les rongeurs provoque des anomalies testiculaires, une diminution de la production de spermatozoïdes, des déséquilibres hormonaux et des altérations de la spermatogenèse. • Les dosages montrent que les PE modifient les niveaux de testostérone, LH et FSH, perturbant ainsi l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique et la régulation hormonale nécessaire à la reproduction. • Les PE augmentent la production de radicaux libres (ROS) et diminuent l'activité des enzymes antioxydantes, ce qui conduit à un stress oxydatif important dans les tissus reproducteurs • Les PE induisent des modifications épigénétiques, notamment des changements dans la méthylation de l'ADN et la modification des histones, pouvant altérer l'expression des gènes liés à la reproduction et avoir des effets transgénérationnels. 	important pour protéger la santé reproductive.
19	<ul style="list-style-type: none"> • L'exposition prénatale au mélange de phtalates entraîne des effets toxiques sur le développement reproducteur mâle. • Réduction significative du poids corporel, du poids des testicules et diminution de la distance anogénitale chez les mâles exposés, indiquant une perturbation du développement sexuel. • Baisse notable des niveaux de testostérone sérique chez les animaux exposés, suggérant une altération de la fonction testiculaire. • Diminution de la fertilité avec un taux de reproduction réduit chez les mâles exposés au mélange de phtalates. 	L'exposition prénatale à un mélange de phtalates perturbe le développement sexuel masculin, réduit la production de testostérone, altère la qualité du sperme et diminue la fertilité. Ces effets sont liés à des dommages aux testicules et à une baisse de l'expression des gènes essentiels à la production d'hormones sexuelles

	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution du nombre de spermatozoïdes, baisse de la motilité et augmentation des anomalies morphologiques du sperme. • Altérations structurelles des testicules, avec réduction des cellules de Leydig et dommages aux tubules séminifères. • Répression significative des gènes impliqués dans la stéroïdogénèse (ex : StAR, Cyp11a1, Hsd3b), confirmant une perturbation de la synthèse hormonal • 	
<u>20</u>	<ul style="list-style-type: none"> • La motilité des spermatozoïdes diminue de façon dose-dépendante, avec une réduction significative de leur capacité à se déplacer efficacement. L'hyperactivité, nécessaire à la fécondation, est également perturbée. • La concentration d'ATP, source d'énergie pour les spermatozoïdes, est fortement réduite après exposition, ce qui explique la baisse de motilité. • La phosphorylation des protéines sur tyrosine, un marqueur clé de l'activation des spermatozoïdes via la voie PKA, est diminuée, indiquant une altération des mécanismes d'activation nécessaires à la fertilisation. • L'exposition au mélange de phtalates réduit le taux de fécondation des ovocytes et ralentit la progression embryonnaire, montrant un impact négatif sur la capacité reproductive. 	<p>L'exposition des spermatozoïdes à un mélange de phtalates réduit leur énergie, diminue leur motilité et perturbe leur activation, ce qui entraîne une baisse de la fécondation et un retard dans le développement embryonnaire. Ces résultats montrent que les phtalates peuvent nuire directement à la fertilité masculine.</p>

Table 3
Effect of intragastric ingestion of bisphenol A on testicular sperm counts and daily sperm production of adult male mice

Treatment group Dose	Testis weight (mg) ^a	Total no. of sperm per testis ^a ($\times 10^6$)	No. of sperm per mg testis ^a ($\times 10^3$)	No. of sperm per testis per day ^a ($\times 10^5$): Daily sperm production	No. of sperm per mg testis per day ^a ($\times 10^3$): Efficiency
Control Distilled water	101 \pm 8.7	4.50 \pm 0.28	45.01 \pm 4.78	9.29 \pm 0.57	9.30 \pm 0.99
Bisphenol A 5 ng kg ⁻¹	99 \pm 5.4	4.38 \pm 0.41	44.27 \pm 4.49	9.05 \pm 0.84	9.15 \pm 0.93
Bisphenol A 25 ng kg ⁻¹	99 \pm 6.8	3.74 \pm 0.50***	38.00 \pm 5.52**	7.73 \pm 1.03***	7.85 \pm 1.14**
Bisphenol A 100 ng kg ⁻¹	113 \pm 15.1*	3.18 \pm 0.52****	28.31 \pm 4.69****	6.56 \pm 1.07****	5.85 \pm 0.97****

^aResults are expressed as mean \pm S.D.

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.005$, **** $P < 0.001$ (Student *t*-test).

Fiche récapitulative des 20 articles analysés

N°	Titre abrégé	Sexe étudié	Type d'étude	Espèce	Perturbateurs	Paramètres analysés	Synthèse des effets
1	BPA et fertilité des souris mâles	Masculin	Expérimentale in vivo	Souris	BPA	Paramètres spermatiques, testostérone, histologie	Altération spermatogénèse, baisse testostérone
2	BPA et fertilité féminine	Féminin	Revue / Données animales	Humains / animaux	BPA	Ovocytes, hormones, endomètre	Altération ovocytaire, réceptivité réduite
3	BPA, parabènes, phtalates et FIV	Féminin	Clinique observationnelle	Femmes FIV	BPA, phtalates, parabènes	Ovocytes, implantation, grossesse	Baisse des taux de réussite en FIV
4	Effets long terme des EDCs	Masculin	Revue	Humains / animaux	Phtalates	Épigénétique, hormones	Altération fœtale persistante
5	Fertilité masculine et PE	Masculin	Revue	Humains	BPA, phtalates	Qualité du sperme, TDS	Lien PE et fertilité masculine
6	BPA et santé humaine	Les deux	Revue	Humains	BPA	Hormones, fertilité	Perturbations hormonales confirmées
7	Phtalates et reproduction	Masculin	Revue	Humains	Phtalates	Sperme, hormones	Troubles spermatiques associés
8	Exposition prénatale aux phtalates	Masculin	Observationnelle	Humains	Phtalates	Sperme, testostérone	Baisse qualité sperme à l'âge adulte
9	EDCs chez l'homme et l'animal	Les deux	Revue	Humains /	Multi-PE	Reproduction, hormones	Lien confirmé

				animaux			avec troubles
10	BPA sur cellules endométriales	Féminin	In vitro	Cellules humaines	BPA	Prolifération, différenciation	Altération différenciation
11	Effets œstrogéniques et anti-androgéniques	Masculin	Revue	Humains / animaux	BPA, phtalates	Système hormonal masculin	Perturbation du développement testiculaire
12	Phytoestrogènes et fertilité masculine	Masculin	Revue	Humains / animaux	Phytoestrogènes	Sperme, hormones	Altération qualité sperme et déséquilibre hormonal
13	Toxines environnementales et fertilité masculine	Masculin	Observationnelle	Humains	Multi-PE	Spermatogénèse, hormones	Lien entre exposition chronique et baisse de fertilité
14	Effets des PE sur la reproduction	Les deux	Revue	Humains / animaux	Multi-PE	Axe HPG, hormones	Altération endocrinienne globale
15	BPA et fertilité masculine	Masculin	Expérimentale in vivo	Rats	BPA	Testostérone, spermatogénèse	Baisse de fertilité et perturbation hormonale
16	Contamination environnementale et fertilité	Masculin	Revue	Humains / animaux	BPA, phtalates, pesticides	Sperme, hormones, ADN	Effets irréversibles en période fœtale/enfance
17	EDCs et fertilité féminine	Féminin	Observationnelle	Femmes	BPA, phtalates	Ovocytes, hormones, épigénétique	Déclin de la fertilité féminine
18	Rôle des EDCs dans l'infertilité féminine	Féminin	Revue	Femmes	Multi-PE	Système hormonal, endométriose	Lien avec infertilité féminine
19	Phtalates et stéroïdogénèse testiculaire	Masculin	Expérimentale in vivo	Souris	Phtalates	Stéroïdogénèse, hormones	Perturbation persistante après exposition prénatale
20	Phtalates et fertilité des spermatozoïdes	Masculin	Expérimentale in vitro	Souris	Phtalates	Motilité, fertilisation, développement	Altération fonctionnelle directe des

						embryonnair e	spermatozoï des
--	--	--	--	--	--	------------------	--------------------

Références bibliographiques :

- Johnson, M. H., & Everitt, B. J. (2014). *Essential Reproduction* (7th ed.). Wiley-Blackwell.
- Kumar, P., & Clark, M. (2020). *Clinical Medicine* (10th ed.). Elsevier.
- Sadler, T. W. (2018). *Langman's Medical Embryology* (14th ed.). Wolters Kluwer.
- Tortora, G. J., & Derrickson, B. H. (2017). *Principles of Anatomy and Physiology* (15th ed.). Wiley.
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2021). *Traité de physiologie médicale*. Elsevier Masson.
- Nelson, L. R., & Bulun, S. E. (2022). Estrogen production and action. *Journal of the American College of Obstetricians and Gynecologists*.
- Moore, K. L., Persaud, T. V. N., & Torchia, M. G. (2019). *Embryologie clinique*. Elsevier.
- Sadler, T. W. (2020). *Langman's medical embryology*. Wolters Kluwer.
- Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2018). *Principes d'anatomie et de physiologie*. De Boeck.
- Ross, M. H., & Pawlina, W. (2020). *Histology: A Text and Atlas*. Wolters Kluw
- Johnson, M. H., & Everitt, B. J. (2014). *Essential Reproduction* (7th ed.). Wiley-Blackwell.
- Kumar, P., & Clark, M. (2020). *Clinical Medicine* (10th ed.). Elsevier.
- Sadler, T. W. (2018). *Langman's Medical Embryology* (14th ed.). Wolters Kluwer.
- Tortora, G. J., & Derrickson, B. H. (2017). *Principles of Anatomy and Physiology* (15th ed.). Wiley.
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2021). *Traité de physiologie médicale*. Elsevier Masson.
- Nelson, L. R., & Bulun, S. E. (2022). Estrogen production and action. *Journal of the American College of Obstetricians and Gynecologists*.
- Moore, K. L., Persaud, T. V. N., & Torchia, M. G. (2019). *Embryologie clinique*. Elsevier.
- Sadler, T. W. (2020). *Langman's medical embryology*. Wolters Kluwer.
- Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2018). *Principes d'anatomie et de physiologie*. De Boeck.
- Ross, M. H., & Pawlina, W. (2020). *Histology: A Text and Atlas*. Wolters Kluw

Bretveld, R. W., et al. (2007). Occupational exposure to pesticides and infertility: a systematic review. *Human Reproduction Update*, 13(1), 69-92.

- INRS, *Perturbateurs endocriniens. Définition – Mécanismes d'action*, 2025
 - Haut Conseil de la santé publique, *Les perturbateurs endocriniens*, 2025
 - Cancer-Environnement, *Perturbateurs endocriniens et effets sur la santé*, 202
-
- Carson, R. (1962). *Silent Spring*. Houghton Mifflin.
 - ECHA (2017). Candidate List of substances of very high concern for Authorisation.
 - EFSA (2015). Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. *EFSA Journal*, 13(1):3978.
 - Hauser, R., & Calafat, A. M. (2005). Phthalates and human health. *Occupational and Environmental Medicine*, 62(11), 806–818.
 - Jurewicz, J., & Hanke, W. (2008). Exposure to pesticides and childhood cancer risk: has there been any progress in epidemiological studies?. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 21(2), 153–161.
 - La Merrill, M. A., et al. (2020). Toxicological effects of endocrine-disrupting chemicals on reproduction and development. *Endocrine Reviews*, 41(2), 123–201.
 - Latini, G. (2005). Monitoring phthalate exposure in humans. *Clinica Chimica Acta*, 361(1-2), 20–29.
 - Liu, C., et al. (2019). Association between bisphenol A exposure and reproductive hormones in fertile men. *Environmental Pollution*, 246, 124–130.
 - Matsumoto, M., Hirata-Koizumi, M., & Ema, M. (2008). Potential adverse effects of phthalic acid esters on human health: a review of recent studies on reproduction. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 50(1), 37–49.
 - Mnif, W., et al. (2011). Effect of endocrine disruptor pesticides: a review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8(6), 2265–2303.
 - Peretz, J., et al. (2014). Bisphenol A and reproductive health: update of experimental and human evidence, 2007–2013. *Environmental Health Perspectives*, 122(8), 775–786.
 - Rochester, J. R. (2013). Bisphenol A and human health: a review of the literature. *Reproductive Toxicology*, 42, 132–155.

- Rubin, B. S. (2011). Bisphenol A: an endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 127(1-2), 27–34.
- Swan, S. H. (2008). Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environmental Research*, 108(2), 177–184.
- WHO/UNEP (2013). State of the science of endocrine disrupting chemicals – 2012.
- Hassaan, M. A., & El Nemr, A. (2020). Pesticides pollution: Classifications, human health impact, extraction and treatment techniques. *Egyptian Journal of Aquatic Research*, 46(3), 207-220. <https://doi.org/10.1016/j.ejar.2020.08.007>
- Ahmad S. Al-Hiyasat, Homa Darmani, Ahmed M. Elbetieha, 2002 < Effects of bisphenol A on adult male mouse fertility>
- Federica Cariati, Nadja D’Uonno, Francesca Borrillo, Stefania Iervolino, Giacomo Galdiero & Rossella Tomaiuolo, 2019 < Bisphenol a : an emerging threat to male fertility>
- Lidia Mínguez-Alarcón ^a, Carmen Messerlian ^a, Andrea Bellavia ^a, Audrey J. Gaskins ^{d e}, Yu-Han Chiu ^{b d}, Jennifer B. Ford ^a, Alexandra R. Azevedo ^a, John C. Petrozza ^f, Antonia M. Calafat ^g, Russ Hauser ^{a b h}, Paige L. Williams ^{b c}, the Earth Study Team, 2019 < Urinary concentrations of bisphenol A, parabens and phthalate metabolite mixtures in relation to reproductive success among women undergoing in vitro fertilization>
- Mauduit C ¹, Florin A , Amara S , Bozec A , Siddeek B , Cunha S , Meunier L , Selva J , Albert M , Vialard F , Bailly M , Benahmed M, (2006) < Long-term effects of environmental endocrine disruptors on male fertility>
- L. Dewalque , C. Charlier, (2012) < La fertilité masculine menacée par la présence de perturbateurs endocriniens dans l’environnement?>
- Johanna R. Rochester, (2013) < Bisphenol A and human health: A review of the literature>
- Virginie Rouiller-
Fabre , Vincent Muczynski, Charlotte Lécureuil , Gabriel Livera , Delphine Moison, René Frydman , René Habert, (2011) < Polluants environnementaux et troubles de la reproduction masculine : les phtalates au cœur du débat Environmental pollutants and male fertility: The case for phtalates>
- Jonatan Axelsson , Lars Rylander, Anna Rignell-Hydbom , Christian H. Lindh , Bo A.G. Jönsson , Aleksander Giwercman, (2015) < Prenatal phthalate exposure and reproductive function in young men>
- Mary Jo Laws, Alison M. Neff, Emily Brehm, Genoa R. Warner, Jodi A. Flaws, (2021) < Endocrine disrupting chemicals and reproductive disorders in women, men, and animal models>
- L. Aghajanova · L.C. Giudice, (2008) < Effect of bisphenol A on human endometrial stromal fibroblasts in vitro>

- Maria De Falco·Maurizio Forte,Vincenza Laforgia, (2015)<Estrogenic and anti-androgenic endocrine disrupting chemicals and their impact on the male reproductive system>
- Giwerzman, Aleksander, (2011) < Estrogens and phytoestrogens in male infertility>
- Sarah C Krzastek Jack Farhi , Marisa Gray , Ryan P Smith (2020) < Impact of environmental toxin exposure on male fertility potential>
- Jing Pan·Pengfei Liu·Xiao Yu·Zhongming Zhang·Jinxing Liu, (2024) < The adverse role of endocrine disrupting chemicals in the reproductive system>
- Federica Cariati, Nadja D'Uonno, Francesca Borrillo, Stefania Iervolino, Giacomo Galdiero & Rossella Tomaiuolo, (2019) < Bisphenol a : an emerging threat to male fertility>
- CARINE DAHL CORCINI, (2025) < Environmental contamination and male reproductive health: (ir) reversible effects in child- and adulthood>
- Sophian Tricotteaux-Zarqaoui·Marwa Lahimer·Maria Abou Diwan· Aurélie Corona·Pietra Candela·Rosalie Cabry·Véronique Bach·Hafida Khorsi-Cauet·Moncef Benkhalifa, (2024) < Endocrine disruptor chemicals exposure and female fertility declining : from pathophysiologyb to epigenetic risks>
- Ana Beatriz P. Silva, Filipa Carreiró, Fernando Ramos & Ana Sanches-Silva, (2023) < the role of endocrine disruptors in female infertility>
- Maurice, Clotilde, (2014) < Une exposition prénatale paternelle au mélange d'organochlorés de l'Arctique altère la fertilité et la santé des fils dans un modèle de rat>
- Shehreen Amjad, Md Saidur Rahman, Won-Ki Pang, Do-Yeal Ryu, Elikanah Olusayo Adegoke, Yoo-Jin Park, Myung-Geol Pang, (2021) <Effects of phthalates on the functions and fertility of mouse spermatozoa>

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي



Université de Blida 1

Faculté des sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie des Populations et des Organismes

Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de Master en
Biologie

Option : Biologie et Physiologie de la Reproduction

Theme



Impact des perturbateurs endocriniens sur la reproduction



Présenté par :

Soutenu le :16/07/2025

♦ Kartoubi Yasmine

♦ Brahim Manel

Devant le jury d'examen composé de :

Mme.TARZALI D.

USDB

MCA

Présidente

Mr.KALEM A.

USDB

MCA

Examineur

Mr.BESSAAD M.

USDB

MCA

Promoteur

2024 /2025

TARZALI D
Aïss Jendoubi

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي



Université de Blida 1

Faculté des sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie des Populations et des Organismes

Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de Master en
Biologie

Option : Biologie et Physiologie de la Reproduction

Theme



Impact des perturbateurs endocriniens sur la reproduction



Présenté par :

Soutenu le :16/07/2025

♦ Kartoubi Yasmine

♦ Brahim Manel

Devant le jury d'examen composé de :

Mme.TARZALI D.

USDB

MCA

Présidente

Mr.KALEM A.

USDB

MCA

Examineur

Mr.BESSAAD M.

USDB

MCA

Promoteur

2024 /2025

TARZALI D.
[Signature]
Avis favorable