Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

AIX MARSEILLE UNIVERSITE

Ecole de Maïeutique

LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET FERTILITE TRANS-GENERATIONNELLE

Présenté et publiquement soutenu

Le 23 avril 2019

Par

GALTIER Elodie
Née le 23 mars 1995

Pour l'obtention du Diplôme d'Etat de Sage-Femme
Année universitaire 2018 - 2019

Membres du jury :

- Mme Comte Florence, sage-femme enseignante.
- Mme Guillemain Catherine, professeur et chef de service, laboratoire biologie de la reproduction, directrice de mémoire.
- Mme Taciack-Abbink Sophie, sage-femme coordinatrice Centre Hospitalier de Pertuis.

AIX MARSEILLE UNIVERSITE

Ecole de Maïeutique

LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET FERTILITE TRANS-GENERATIONNELLE

Présenté et publiquement soutenu

Le 23 avril 2019

Par

GALTIER Elodie
Née le 23 mars 1995

Mémoire présenté pour l'obtention du Diplôme d'Etat De Sage-Femme
Année universitaire 2018 - 2019

Validation 1ère session 2019 :		**oui** ☐	**non** ☐
Mention :	Félicitations du Jury	☐	
	Très bien	☐	
	Bien	☐	
	Assez bien	☐	
	Passable	☐	
Validation 2ème session 2019 :		**oui** ☐	**non** ☐

Visa et tampon de l'école

LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET FERTILITE TRANS-GENERATIONNELLE

Revue de la littérature

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire de près ou de loin.

Je voudrais dans un premier temps remercier, ma directrice de mémoire Madame GUILLEMAIN Catherine, pour avoir accepté de diriger ce travail, pour ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter ma réflexion.

Je remercie également toute l'équipe pédagogique de l'Ecole Universitaire de Maïeutique Marseille Méditerranée responsable de ma formation, pour la qualité des enseignements fournis tout au long de ce cursus.

Mes parents, François et Isabelle, pour leur amour, leurs encouragements, et sans qui rien n'aurait été possible.

Mon ami, Alexandre, qui est d'un soutien inconditionnel depuis le début.

Mes amies, Gaëlle et Marina, pour leur aide constante et leur présence tout simplement.

Mes acolytes pendant ces 4 années, Emilie et Colette, qui m'ont permis de surmonter tous les obstacles.

SOMMAIRE

Avant-propos P.1

Introduction P.2

- I- Contexte P.2
  1) Définition P.2
  2) Mode d'action P.3
  3) Réglementation P.3-4
  4) Historique P.4

- II- Effets des perturbateurs endocriniens P.5

Matériels et méthode P.8

Résultats P.11

Analyse et discussion P.38

- I) Appareil reproducteur masculin P.41
- II) Appareil reproducteur féminin P.48

Conclusion P.54

Bibliographie P.58

Annexes P.66

AVANT-PROPOS

Dans mon quotidien d'étudiante sage-femme, j'ai pu observer un recours important à l'assistance médicale à la procréation par les couples que j'ai pu rencontrer durant mes différents stages avec des parcours quelques fois lourds.

Après diverses recherches dans la littérature, une hausse de l'infertilité a été retrouvée avec une augmentation de la prévalence de la cryptorchidie, de l'hypospadias, du cancer du testicule et une baisse de la qualité du sperme concernant le sexe masculin.

Il est vrai que le recul de l'âge des femmes désirant concevoir un premier enfant en parallèle avec le déclin de la qualité des ovocytes après un certain âge a aussi une incidence sur le risque d'infertilité.

Selon l'INSERM, la hausse du recours à la procréation médicalement depuis 2009 est significative.

L'exposition environnementale est une hypothèse fortement incriminée de nos jours dans la hausse de l'infertilité et au vu du nombre grandissant d'études la concernant on ne peut que penser que ces présomptions seront fondées.

INTRODUCTION A L'ETUDE

I) Contexte

1- Définition

La définition des perturbateurs endocriniens la plus communément admise est celle proposée par l'Organisation mondiale de la santé en 2002 : "Un perturbateur endocrinien (PE) est une substance ou un mélange de substances, qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous)- populations". (1)

Les perturbateurs du système endocrinien peuvent être des substances naturelles telles que les hormones naturelles et les phyto-œstrogènes, ou des substances qui résultent de l'activité humaine conçus pour être utilisé dans l'industrie, l'agriculture ou dans des produits de consommation. (2)

Les principales substances anthropiques reconnues comme perturbatrices du système endocrinien sont :

- les pesticides comme le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT),
- les phtalates contenus dans les plastifiants et les cosmétiques,
- le bisphénol A également présent dans les contenants en plastique tel que les tétines de biberon,
- les parabens utilisés comme agents antimicrobiens et conservateurs dans les produits pharmaceutiques, cosmétiques, industriels et alimentaires,
- les dioxines, relarguées dans l'air lors d'incendies, d'incinération de déchets industriels ou d'ordures ménagères,
- les polychlorobiphenyles dans les transformateurs électriques,
- les polybromobiphenyles ou retardateurs de flamme utilisés pour retarder l'inflammabilité des produits plastiques.(1,3)

2- Mode d'action

Le système endocrinien est un système complexe composé par l'ensemble des glandes qui sécrètent des hormones. D'autres cellules endocrines en dehors de ces glandes libèrent également des hormones dans le sang. Ce sont des substances naturelles qui agissent comme des messagers chimiques pour coordonner les organes et les tissus afin d'assurer le fonctionnement correct de l'organisme. Elles sont à l'origine de différentes fonctions comme la croissance, la faim, le sommeil, la reproduction, l'humeur, le métabolisme et la fonction sexuelle. (4)

Les perturbateurs du système endocrinien agissent soit indirectement en modifiant la production, le stockage, le transport, la diffusion et l'élimination des hormones naturelles, soit directement par interaction avec les récepteurs cellulaires, agissant comme un œstrogène par activation illégitime des récepteurs d'oestradiol ou comme un anti androgène par réduction de l'activité transcriptionnelle des récepteurs aux androgènes. (3)

3- Réglementation

Au regard des effets néfastes que peuvent engendrer de telles substances, certains pays ont adopté des mesures pour tenter de limiter leur exposition.

Dans l'Union Européenne, le principal organe de réglementation concernant leur utilisation est l'Agence Européenne des produits chimiques (ECHA), qui a créé la REACH. C'est une directive qui établit le règlement sur l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et la restriction des produits chimiques dans l'Union Européenne.

Un deuxième centre important concernant la réglementation est l'European Food Safety Authority (EFSA). Ces deux autorités travaillent ensemble afin de garantir la sécurité de la population au regard des substances perturbatrices du système endocrinien.

Depuis 2011, l'utilisation du bisphénol A (BPA) dans les biberons a été interdite compte tenu de ses effets négatifs. La France a interdit son utilisation dans tous les emballages alimentaires ainsi que dans les ustensiles de cuisine. Dans l'Union Européenne, son utilisation a été limitée à une certaine quantité maximale. Ce qui s'applique également aux jouets destinés aux enfants.

En outre, la Commission européenne a décidé que depuis mars 2018, tous les produits contenant du BPA doivent l'étiqueter en tant que substance «toxique pour l'environnement». (5)

L'utilisation des parabens a également été soumise à une réglementation par le parlement Européen depuis 2009. Toutefois, d'autres produits qui perturbent le bon fonctionnement de notre système endocrinien ne sont soumis à aucune réglementation ou sont même encore inconnus.

En ce qui concerne l'exposition aux perturbateurs endocriniens pendant la grossesse, l'information et la sensibilisation reste encore largement insuffisante.

4- Historique

Au niveau historique, le terme de « perturbateur endocrinien » est assez récent puisqu'il est apparu en 1991 aux Etats-Unis lors d'un premier avertissement international à la suite de la déclaration de Wingspread. Les chercheurs américains ont émis des présomptions sérieuses quant à l'implication des molécules chimiques naturelles ou anthropiques dans la perturbation du système endocrinien des animaux et des êtres humains.

Depuis les années 1950, des études expérimentales sur la faune ont permis d'observer que l'exposition à des substances chimiques pouvait modifier l'apparence des organes génitaux externes, altérer le phénomène de reproduction ainsi qu'entraîner la masculinisation des femelles.

Une des premières découvertes parmi tant d'autres sur l'animal a été dans les années 1960 avec la baisse de la fertilité des visons du lac du Michigan suite à l'ingestion des poissons contaminés par du polychlorobiphényle, un isolant électrique.

Par la suite, des observations préoccupantes chez l'être humain ont été faites, avec l'apparition du distilbène (DES) utilisé chez les femmes enceintes pour prévenir les fausses couches. (2)

En 2005, une autre déclaration internationale qui confirme ces signalements a été tenue à Prague.

II) Effets des perturbateurs endocriniens

Chez l'Homme, associer l'exposition prénatale de substances perturbatrices du système endocrinien à des évènements post-natals peut être délicate notamment en raison de la période de temps qui peut séparer ces deux évènements.
Mais, un ensemble de preuves récentes suggère que les expositions environnementales, survenant in utero, ont un impact important sur le développement et la croissance fœtale et peut avoir un effet durable qui peut entraver la santé reproductive ou entraîner des anomalies de l'appareil génital.
La période critique se situe au début de la grossesse pendant le premier trimestre nommé « fenêtre d'exposition », période sensible pour l'organogenèse fœtale, en particulier en ce qui concerne le développement de l'appareil reproducteur masculin et féminin. (6)

En effet, depuis notre période embryonnaire, l'exposition à de nombreuses substances chimiques naturelles et synthétiques agissant en tant que perturbateurs du système endocrinien est omniprésente. On les retrouve dans notre environnement, soit contenu dans de nombreux produits de consommation (alimentaires, cosmétiques), soit directement dans l'air que nous respirons. Leurs effets néfastes seraient à l'origine de multiples conséquences sur l'organisme animal et humain. (3)

La compréhension de ces phénomènes provient en grande partie des expérimentations animales. Il est vrai que la période critique du début de grossesse

est une période relativement inaccessible pour les études de certains facteurs agissant sur le développement fœtal. L'amniocentèse constitue une occasion d'analyser le métabolisme fœtal dans cette période mais il n'est pas possible de réaliser un tel examen invasif à des femmes enceintes pour des expérimentations. (5,7)

Pour pallier à la difficulté d'expérimentation sur le fœtus qui relève d'un problème éthique, des chercheurs ont montré que la toxicité de certaines substances chimiques peut être évaluée à l'aide d'indicateurs précoces tel que la distance ano-génitale. C'est la distance de l'anus aux organes génitaux, qui peut être mesurée dès la naissance chez les animaux et l'Homme. Cette distance pourrait être un facteur prédictif des séquelles sur la reproduction des humains, puisqu'il serait le reflet d'une activité androgénique inappropriée in utero. (8)

Par ailleurs, il a été démontré des effets synergiques et cumulatifs que les différentes substances exerceraient entre elles nommés « effet cocktail ». L'exposition simultanée à des molécules potentiellement perturbatrices endocriniennes exacerberait les effets observés. (3,6)

L'exposition à des mélanges de produits ne doit pas être négligée puisqu'une étude récente aurait montré, entre autre, qu'elle aurait un impact considérable sur la différenciation sexuelle masculine au premier trimestre. (9)

Enfin, il est important de soulever le fait que les perturbateurs endocriniens constituent une bombe à retardement puisque les effets peuvent se manifester à différentes périodes de la vie d'un individu. Certains de ces effets néfastes ne surviennent qu'une fois l'âge adulte atteint et peuvent se transmettre d'une génération à l'autre, c'est ce qu'on appelle les effets trans-générationnels. (3)

Cet effet trans-générationnel montre aussi que le risque sanitaire ne concerne pas uniquement la personne qui est exposée, mais aussi sa descendance.

A travers cette introduction, nous pouvons constater que l'exposition aux substances perturbatrices du système endocrinien est responsable de dommages importants sur

la santé animale et humaine qui sont variables en fonction de la période d'exposition et de la substance.

La grossesse constitue une des périodes les plus vulnérables avec des conséquences observées sur le fœtus.

Nous pouvons donc nous demander : Quels sont les effets liés à l'exposition des perturbateurs endocriniens pendant la grossesse sur le développement des organes génitaux et la fertilité des générations futures ?

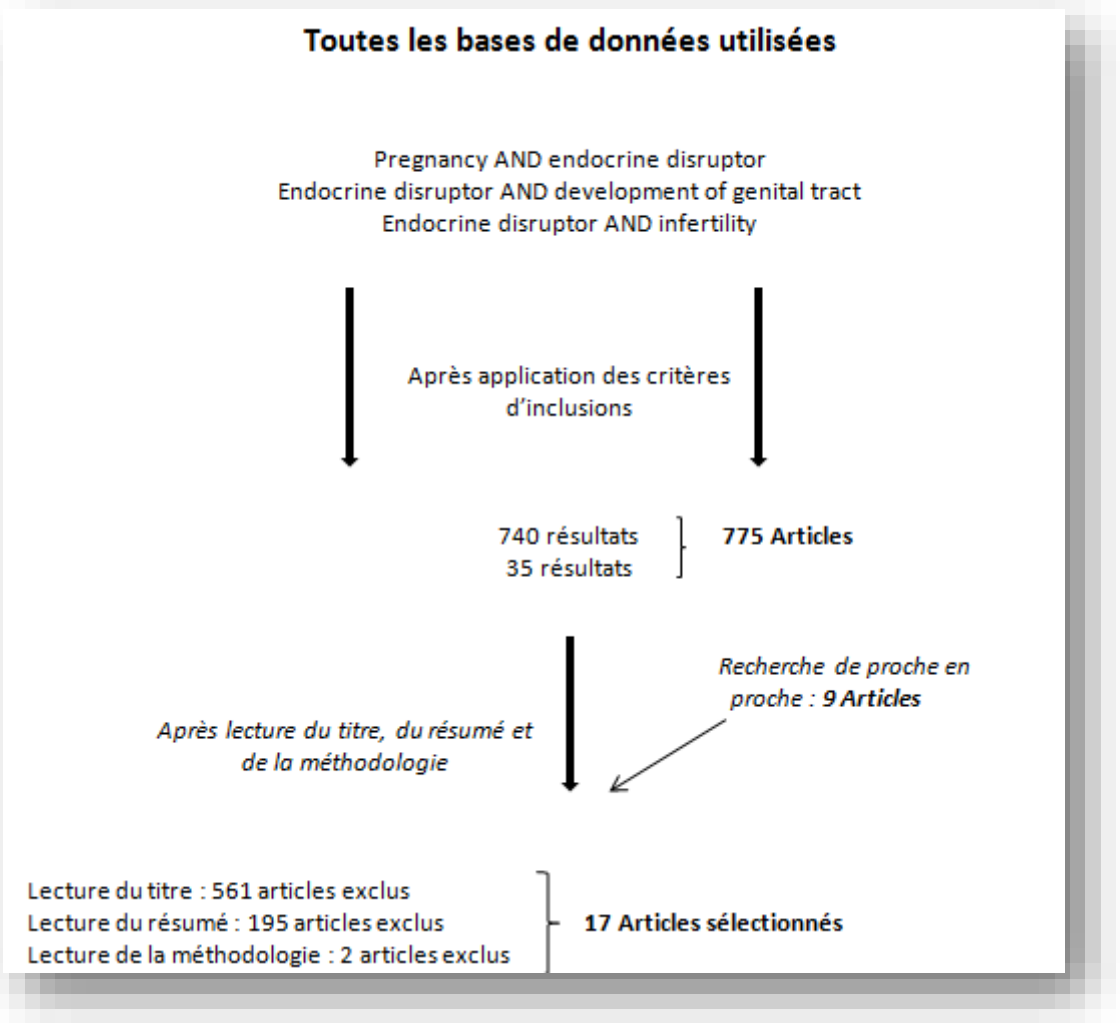
L'objectif principal de ce mémoire sera donc d'identifier les effets de l'exposition aux perturbateurs endocriniens in utero sur le développement des organes génitaux.

Une revue de la littérature a été menée pour tenter de répondre à cette question.

MATERIELS ET METHODES

Une étude bibliographique par revue de la littérature a été menée pour répondre à l'objectif de recherche de ce mémoire.

Les bases de données bibliographiques qui ont été principalement consultées sont : EM Premium, Science Direct et PubMed. Une recherche de proche en proche a également été réalisée à partir des articles sélectionnés pour que la revue de la littérature soit la plus exhaustive possible.



Les mots clés utilisés pour cette recherche sont : «perturbateurs endocriniens », «perturbateurs endocriniens ET exposition intra-utérine », « perturbateurs endocriniens ET infertilité ». Les mêmes mots clés ont été utilisés pour les recherches en anglais. Différentes associations de ces mots ainsi que différentes orthographes ont été associées pour obtenir le plus de résultats possibles.

Les critères d'inclusion utilisés sont :

- Les articles publiés dans la langue française et anglaise.
- Les études réalisées in vitro, chez les animaux et l'être humain.
- La période d'exposition aux perturbateurs endocriniens doit être la grossesse.
- Les articles publiés à partir de l'année 2000.

Les critères de non-inclusion sont :

- Les articles publiés dans une autre langue que l'anglais et le français.
- Les articles antérieurs à l'année 2000.
- Les articles payants.

Les critères d'exclusion sont :

- Les articles non ciblés sur le développement de l'appareil génital in utero.

La période de recueil des articles s'est étendue de mars 2018 à juin 2018.

Une première procédure de sélection a été effectuée en fonction du titre, du résumé et la méthodologie utilisée dans les articles à partir de la grille « les premières étapes de la sélection d'un article médical » présentée en annexe I et tirée du *Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations* créé par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) en 2000.
La deuxième procédure de sélection a été réalisée à l'aide de différentes grilles de lecture critique extraites du même document, auxquelles les articles sélectionnés ont été soumis (Annexe II).

Par la suite, les articles ont été analysés selon des tableaux récapitulatifs élaborés par moi-même (voir ci-dessous dans les résultats).

Enfin, il a également été évalué pour chaque article le niveau de preuve scientifique grâce au grade des recommandations soumis par l'ANAES (Annexe III).

RESULTATS

Après interrogation des bases de données par les séries de mots clés précisées ci-dessus, il a été obtenu un grand nombre de résultats : 775 au total.

A l'issue de la lecture du titre, 214 articles ont été retenus, 19 articles conservés après lecture du résumé. Après lecture de la méthodologie 17 articles ont été retenus. A cela, il faut ajouter 9 articles venant d'une recherche de proche en proche. Au final, 26 articles ont été sélectionnés pour ce travail de recherche.

Les 26 articles conservés sont présentés chacun sous forme de tableaux récapitulatifs, donnant une vision globale de l'étude et facilitant la compréhension du lecteur.

Les éléments qui ont été retenus dans chaque tableau sont :

- Les références de l'article : le titre, l'auteur, la date et le lieu de publication.
- Le protocole utilisé et le type d'étude.
- Les objectifs de l'étude.
- La population cible.
- Les limites/ biais de l'étude.
- Les principaux résultats.
- La conclusion de l'étude.
- Le critère de jugement principal.
- Le niveau de preuve grâce au grade des recommandations soumis par l'ANAES (Annexe) et le facteur d'impact.

Auteur/ Date/ Lieu publication	Type d'étude / Protocole utilisé	Objectif étude	Population cible	Limites/ Biais	Résultats (concluants ou non)	Conclusion	Critère jugement principal	Impact factor Niveau de preuve
Lucie Kolatorova Mai 2018 Science Direct	Démarche expérimentale	Etudier le passage transplacentaire du Bisphénol A et des parabens, ainsi que leur relation avec la stéroïdogenèse fœtal. BPA, BPS, BPF, BPAF, méthylparaben, éthylparaben, propylparaben, butylparaben, benzyle et 15 stéroïdes, estrogènes, les corticoïdes, les androgènes et les immunomodulateurs	27 femmes enceintes examinées à 37 semaines de grossesse (SG) avec prise de sang, questionnaire et sang cordon naissance	Pas de limites et de biais identifiés	Dans le sang de cordon, taux de BPA significativement plus élevés observés par rapport au plasma maternel. Somme tous les parabens inversement associé au taux testostérone.	La capacité des parabènes à se lier aux récepteurs des androgènes peut avoir une influence sur la programmation des hormones du nouveau-né, surtout chez l'homme.	Passage du BPA transplacentaireavec accumulation probable dans compartiment fœtal Risque quant à l'importance de la testostérone pour développement masculin.	4,744

(5) Exposure to bisphenols and parabens during pregnancy and relations to steroid changes

Auteur/ Date/ Lieu publication	Protocole utilisé / Type d'étude	Objectif étude	Population cible	Limites / Biais	Résultats (concluants ou non)	Conclusion	Critère jugement principal	Impact factor NP
Holm, JB Mars 2016 Society of toxicology.	Etude exposé non exposé Administrés par gavage dans 0.5 mL d'eau. 1 : groupe contrôle. 2 :50mg/kg/jparacétamol. 3:150mg/kg/jparacétamol. 4 :31mg/kg/j aniline. 5 :93mg/kg/j aniline. Choix des doses correspondent aux doses mesurées chez la femme enceinte.	Etudier dans quelle mesure le paracétamol et l'analine (précurseur métabolique) peuvent interférer avec le développement reproducteur féminin et entraîner des troubles de la fertilité.	50 mères séparées en cinq groupes de 10. Traitées 7jours après l'accouplement jusqu'à l'accouchement.	Etude effectuée sur des animaux	-Seules fortes doses d'aniline et paracétamol → cause de la diminution de la DAG. Sinon réduite dans tous groupes entre 6 et 10 semaines sauf groupe 2. -Nombre de follicule diminué dans groupes traités à l'aniline et paracétamol (diminution de 50% follicules primordiaux). Diminution significative follicules en croissance exposé au paracétamol 150 surtout. Pas d'impact follicules à croissance tardive. -Réduction de la fertilité après une exposition in utero au paracétamol. -Réduction du nombre de cellule germinale dans les groupes exposé au paracétamol. -Paracétamol pas affecté les gonocytes ovariens. -Prolifération de cellules souches est inhibée.	Exposition au paracétamol et à son précurseur métabolique l'aniline peuvent avoir un effet néfaste sur la santé reproductive des femelles. Consommation de paracétamol peut entraîner un risque important pour la santé génésique des enfants quelle que soit leur sexe.	Trouble de la reproduction suite à l'exposition au paracétamol et l'aniline	4,33 NP 3

(7) : Intrauterine Exposure to Paracetamol and Aniline Impairs Female Reproductive Development by Reducing Follicle Reserves and Fertility

Auteur/ Date/ Lieu publication	Type d'étude / Protocole utilisé	Objectif étude	Population cible	Limites/ Biais	Résultats (concluants ou non)	Conclusion	Critère jugement principal	Impact factor Niveau de preuve
Emily S. Barret Juillet 2017 Environnemental Health Perspectives	Etude de cohorte BPA dosé dans l'urine au T1 et à tous les trimestres et questionnaires. Analyse des échantillons d'urines uniquement du T1 (contraintes financières) Mesure de la DAG à la naissance	Examiner la relation entre les concentrations maternelles en BPA dans la fenêtre de programmation de la reproduction en début de grossesse et la DAG chez les filles à la naissance.	385 femmes qui ont accouchées de nouveau-né féminin et après exclusion de 4 couples : 381 couples mères nouveau-né inclus.	Pas de mesures des échantillons d'urines après le T1 et chez les mères de garçon. Pas de mesures à différents âges chez la fille Variation examinateur	• BPA retrouvé chez 94% femmes • Concentration de BPA dans l'urine maternelle au T1 inversement proportionnel à la DAG de la fille à la naissance	L'exposition au BPA au T1 associée à une DAG nettement plus courte chez les filles, donc modification de l'environnement hormonal	Association BPA in utero et DAG	9,873 NP 2

(8) : First-Trimester Urinary Bisphenol A Concentration in Relation to Anogenital Distance, an Androgen-Sensitive Measure of Reproductive Development, in Infant Girls

Auteur/ Date/ Lieu publication	Protocole utilisé / Type d'étude	Objectif étude	Population cible	Limites/ Biais	Résultats (concluants ou non)	Conclusion	Critère jugement principal	Impact factor Niveau de preuve
Bernard Jégou Sept 2017 NCBI	Démarche expérimentale, Exposé non exposé	Montrer l'existence « d'effets cocktails » des PE chez l'humain en établissant des modèles de prédiction mathématique, 11 mélanges testés. 27 produits chimiques testés indivuellement pour leur effet anti-androgène	Fœtus masculin humain de 10 à 12 semaines de grossesse FEtal Gonad Assay : FEGA Explants testicules fœtaux humains	Sous-estimation du facteur 10 de la puissance du BPA	Mélanges de composés de 4 et 8 antiandrogènes avec les produits pharmaceutiques (kétoconazole,théophylline) et produits chimiques non testés (pesticides imazalil, propiconazole) Mélanges antiandrogènes peuvent inhiber la synthèse de la testostérone dans FEGA plus qu'avec produits chimiques individuels.	Chez les humains : exposition <u>simultanée</u> à molécules PE exacerbe les effets observés Conséquences Sur développement du système reproducteur, les molécules sélectionnées inhibant toute production de testostérone. Impact ++ sur la différenciation sexuelle masculine au T1	Effets plus marqués après exposition à des mélanges de composés	9,873 NP 2

(9) : Endocrine Disruption in Human Fetal Testis Explants by Individual and Combined Exposures to Selected Pharmaceuticals, Pesticides, and Environmental Pollutants

Auteur/ Date/ Lieu publication	Type d'étude / Protocole utilisé	Objectif étude	Population cible	Limites/ Biais	Résultats (concluants ou non)	Conclusion	Critère jugement principal	Impact factor Niveau de preuve
Li Lu-Xi Mai 2013 PLOS ONE	Démarche expérimentale Mono-2-ethylhexyl phthalate (MEHP), octylphenol (OP), 4-nonylphenol (4-NP) and polybrominated diphenyl ethers (PBDEs)	Evaluer l'exposition in utero aux polluants organiques persistants (POP) et aux non-POP chez les nouveau-nés chinois et étudier le rôle que peut jouer le placenta en tant que barrière à ces perturbateurs endocriniens	230 nouveau-nés et leurs mères recrutés (201 de Shangai pour non-POP et 29 de Wenzhou pour POP)	Seulement 29 couples mère/ nouveau-né pour détecter les PBDE dans le sang	• La barrière placentaire diminue un peu l'exposition aux non-POP • Les esthers diphényle polybromé (POP) passeraient entièrement jusqu'au fœtus	Mères et leurs nouveau-nés largement exposés à MEHP, OP, 4-NP, PBDE en Chine. Barrière placentaire pourrait diminuer l'exposition fœtale aux non-POP, pour PBDE fonction est très limitée. Niveau de MEHP dans le méconium est un bon paramètre pour évaluer DEHP in utero	Etudier le passage des POP et des non-POP à travers le placenta.	3.352 NP 3

(10) : Exposure Levels of Environmental Endocrine Disruptors in Mother-Newborn Pairs in China and Their Placental Transfer Characteristics

Auteur/ Date/ Lieu publication	Protocole utilisé / Type d'étude	Objectif étude	Population cible	Limites/ Biais	Résultats (concluants ou non)	Conclusion	Critère jugement principal	Impact factor Niveau de preuve
David Møbjerg Kristensen Janvier 2011 Human reproduction	Etude de cohorte de naissance prospective	Identifier les troubles de la reproduction chez l'homme et le rat suite à l'exposition à des analgésiques légers	2297 femmes enceintes danoises et finlandaises ont rempli un questionnaire et 491 des mères danoises ont participé à une interview téléphonique pour connaître leur utilisation d'analgésiques légers pendant la grossesse + leur nouveau-né à la naissance. Même étude sur les rats	Sous déclaration de l'utilisation d'analgésiques car beaucoup de mères ne pensaient pas à de « véritable » médicaments.	Cohorte de naissance danoise : analgésiques légers associée à la cryptorchidie congénitale, en fonction de la dose (++ si exposition au T2 et pendant plus de 2 semaines). Association pas significative dans la cohorte finlandaise. Exposition in utero de rats au paracétamol → réduction de la DAG Analgésiques légers réduisent la production de testostérone dans les testicules de rats fœtaux *ex vivo* et entraîne une réduction de DAG chez les fœtus de sexe masculin	Association entre le moment et la durée d'utilisation d'un analgésique léger pendant la grossesse et le risque de cryptorchidie. L'exposition intra-utérine à des analgésiques légers est un facteur de risque de développement de troubles de la reproduction chez l'homme.	Survenue de troubles après exposition à des analgésiques.	4,95 NP 2

(12) : Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat

Auteur/ Date/ Lieu publication	Protocole utilisé / Type d'étude	Objectif étude	Population cible	Limites/ Biais	Résultats (concluants ou non)	Conclusion	Critère jugement principal	Impact factor NP
Welsh Michelle Avril 2008 The Journal of Clinical Investigation	Etude expérimentale animale exposé, non exposé	Etudier la fenêtre critique de l'action des androgènes fœtaux dans la masculinisation	Ratte enceinte exposée soit à la flutamide anti-androgène, soit à la testostérone pendant toute la période de développement de la reproduction fœtale.	Etude animale	Exposition au flutamide pendant toute la période de production de la testostérone testiculaire fœtale bloque complètement la masculinisation du tractus génital, absence de prostate et de vésicules séminales et l'allongement du phallus Réduction de la DAG jusqu'à l'âge adulte. Exposition au flutamide pas d'hypospadias chez les hommes mais induit un phénotype de phallus entièrement féminin	Masculinisation programmée plus tôt que prévu, avant la différenciation morphologique. «fenêtre de programmation» commune et précoce à tous tissus de l'appareil reproducteur. Fenêtre de programmation masculinisation aussi chez les femmes anormalement exposées aux androgènes in utero et peut masculiniser le fœtus de sexe féminin Action insuffisante des androgènes uniquement dans cette fenêtre de programmation précoce chez les hommes provoque cryptorchidie et l'hypospadias. Fenêtre de programmation chez l'homme à prouver, mais sur la base de parallèle avec le rat, elle devrait être entre 8-14 SG	Conséquences de l'exposition à des anti-androgènes pendant période critique action androgènes fœtaux	14,434 NP 2

(13) : Identification in rats of a programming window for reproductive tract masculinization, disruption of which leads to hypospadias and cryptorchidism

Auteur/ Date/ Lieu publication	Type d'étude	Objectif étude	Population cible	Limites/ Biais	Résultats (concluants ou non)	Conclusion	Critère jugement principal	Impact factor Niveau de preuve
Ravinder Anand-Ivell Avril 2018 NCBI	Etude cas témoins	Déterminer les effets des perturbateurs endocriniens exogènes sur des biomarqueurs fœtaux spécifiques au moment de l'organogénèse. Evaluer le rôle des androgènes fœtaux et de l'INSL3 dans la cryptorchidie et l'hypospadias ultérieurs	Echantillons de liquide amniotique entre 13 et 16 SG recueillis lors d'amniocentèse de routine (issus de grossesse unique, nés vivants et de sexe masculin).	Conservation des échantillons pendant 30 ans à -20°C avant l'analyse (évaporation, sublimation et/ou dégradation).	Les biomarqueurs des cellules de Leydig semblent être augmentés pour la cryptorchidie et l'hypospadias.	Cryptorchidie et hypospadias significativement associés à augmentation de la concentration amniotique d'INSL3 (13 à 16 SG) + certains biomarqueurs de stéroïdes. INSL3 favoriserait la survenue cryptorchidie/hypospadias car modifierait la dynamique INSL3 chez le fœtus suite à l'exposition au phtalate ou autre.	Détection du taux de peptide 3 de type insuline dans le liquide amniotique.	4,18 NP 3

(18) : Amniotic Fluid INSL3 Measured During the Critical Time Window in Human Pregnancy Relates to Cryptorchidism, Hypospadias, and Phthalate Load: A Large Case–Control Study

Auteur/ Date/ Lieu publication	Protocole utilisé / Type d'étude	Objectif étude	Population cible	Limites/ Biais	Résultats (concluants ou non)	Conclusion	Critère jugement principal	Impact factor NP
Séverine Mazaud-Guittot Nov 2013 Journal d'endocri-nologie clinique et métabolique.	Etude exposé non exposé	Déterminer si les analgésiques légers perturbent la morphologie et la fonction endocrine des testicules fœtaux humains (paracétamols et autres). -Paracétamol. -Son métabolite (N-(4-hydroxyphenyl)-arachidonoylethan-olamid) AM404 -aspirine -indomethacine -kétoconazole.	Fœtus humains entre 7 et 12 SA. Testicules de fœtus humains été obtenu après un avortement provoqué chez des femmes enceintes entre 7 et 12 SA.	Pas identifiés	- Aucun changement l'architecture testicule. - Aucun analgésique n'a modifié le nombre de cellule germinale ou cellule de Sertoli. -Kétoconazole réduit ++ taux de testérone en fonction du temps. Mais l'indométacine le stimule. -Le paracétamol/ métabolite pas effet sur la testostérone. -Augmentation testostérone après l'exposition à l'aspirine que testicules les plus jeunes (8-9SA). -Tendance constante à la baisse de production d'INSL3 après 48 à 72h d'expositions aux analgésiques. -Stimulation de la production d'AMH pour l'aspirine et inhibition pour le kétoconazole -Inhibition significative de la production de PGE2 pour l'aspirine et le paracétamol chez les testicules les plus jeunes (pas d'effet pour l'indométhacine).	Les analgésiques à des concentrations particulières entraînent des perturbations endocriniennes dans le développement du testicule fœtal. L'inhibition de l'insuline like-factor 3 par les analgésiques pourrait expliquer le mécanisme par lequel les analgésiques augmentent le risque de cryptorchidie. Prudence pendant la grossesse.	Modification morphologie ou fonction endocrine suite exposition analgésiques légers	6.011 NP 2

(19) : Paracetamol, Aspirin, and Indomethacin Induce Endocrine Disturbances in the Human Fetal Testis Capable of Interfering With Testicular Descent

Auteur/ Date/ Lieu publication	Protocole utilisé / Type d'étude	Objectif étude	Population cible	Limites/ Biais	Résultats (concluants ou non)	Conclusion	Critère jugement principal	Impact factor Niveau de preuve
Claudia A. Snijder Avril 2012. Human reproduction.	Etude de cohorte prospective aux Pays Bas	Etudier l'influence de l'exposition à des analgésiques locaux pendant la grossesse et la survenue de cryptorchidie et d'hypospadias chez leur progéniture.	3184 femmes participent à l'étude. Utilisation des produits évaluée par 3 questionnaires qui correspondent aux périodes. *Période périconceptionnelle * Les 14 premières semaines. *14 au 22 SA *20 à 32 SA	Questionnaire remplis par les mères Nombre limité de cryptorchidie et d'hypospadias Pas de durée exacte de la période	Utilisation d'analgésique pendant 14-22 SA augmente risque de cryptorchidie surtout avec paracétamol 33,8% mères ont déclarés avoir utilisé analgésiques pendant la grossesse 31,8 pour l'hypospadias	Exposition surtout au paracétamol dans la période de différenciation sexuelle masculin augmente le risque de cryptorchidie	Survenue de cryptorchidie/ hypospadias suite à l'exposition à des analgésiques légers	4,949 NP 2

(20) : Intrauterine exposure to mild analgesics during pregnancy and the occurrence of cryptorchidism and hypospadia in the offspring: the Generation R Study

Auteur/ Date/ Lieu publication	Protocole utilisé / Type d'étude	Objectif étude	Population cible	Limites/ Biais	Résultats (concluants ou non)	Conclusion	Critère jugement principal	Impact factor Niveau de preuve
Ben Maamar Milissia 2017 Bibliothèque national de médecine des États-Unis (NBCI)	Démarche expérimentale exposé non exposé	Etudier sur l'ibuprofène perturbe le système endocrinien et la différenciation du testicule fœtal humain au cour du T1 et T2.	FEGA : système de xénogreffe de testicules fœtaux humains. (7 à 17 SG)	Non identifié	Pas de modification de la morphologie Ibuprofène supprime la testostérone et l'hormone des cellules de Leydig, INSL3 (8-9 SG) 3 étapes de la stéroïdogènes affectées (8 à 9 SG) Testostérone pas supprimée dans testicules de fœtus âgés < 8, >10-12SG ni dans les testicules xénogreffés du T2 Effet inhibiteur de l'ibuprofène sur la production de PGE2	L'ibuprofène cause des perturbations endocriniennes directes du testicule fœtal humain et une altération de la biologie des cellules germinales à des concentrations pertinentes pour l'exposition humaine et dans une «fenêtre précoce» étroite de sensibilité au cours du premier trimestre.	Effet de l'ibuprofène sur le système endocrinien et la différenciation testiculaire	4,609 NP 2

(21) : Ibuprofen results in alterations of human fetal testis development

Auteur/ Date/ Lieu publication	Type d'étude / Protocole utilisé	Objectif étude	Population cible	Limites/ Biais	Résultats (concluants ou non)	Conclusion	Critère jugement principal	Impact factor Niveau de preuve
Soria Eladak Janvier 2018 PLOS ONE	Démarche expérimentale Testicule fœtal humain cultivé pendant 3j avec du BPA (0,01 à 10 mu M) Souris adultes mâles castrés et greffés avec testicule T1 ont reçu dose HCG et ont été exposé au BPA pendant 5 semaines.	Déterminer le potentiel d'un effet anti-androgène à long terme du BPA sur les xénogreffes. Etudier l'effet du BPA sur le développement des cellules germinales sur les xénogreffes et les cellules de testicule fœtal humain.	Testicule fœtal humain du T1 (hFeTA) et souris mâles adultes	Pas de limites et de biais identifié	Augmentation de l'apoptose des cellules germinales (10 mu M) pour xénogreffes et hFETA, pas pour des concentrations plus basses Pas d'altération de la production d'androgène stimulé par HCG dans xénogreffe Exposition au BPA pourrait accélérer la différentiation des cellules germinales humaines.	Exposition au BPA altère le développement de cellules germinales au T1 qui pourrait altérer la fertilité à l'âge adulte. Pas d'altération de la production de la testostérone.	Effet du BPA sur les cellules germinales	3,352 NP 2

(22) : Effects of environmental Bisphenol A exposures on germ cell development and Leydig cell function in the human fetal testis

Auteur/ Date/ Lieu publication	Type d'étude	Objectif étude	Population cible	Limites/ Biais	Résultats (concluants ou non)	Conclusion	Critère jugement principal	Impact factor Niveau de preuve
Juan P Arrebola Juin 2015 Reproduction	Etude cas témoins	Explorer la relation entre l'exposition à des mélanges de produits chimiques (anti) androgènes pendant la grossesse et le risque de cryptorchidie et/ou d'hypospadias en utilisant le fardeau xénobiotique total effectif des anti-androgènes (TEXB-AA) en tant que biomarqueur	29 cas : - 16 cryptorchidie - 12 hypospadias - 1 les deux 60 témoins Prélèvement lors de l'accouchement d'un échantillon de placenta pour évaluer l'activité anti-androgénique avec biomarqueur TEXB-AA	Taille réduite de l'échantillon.	Association retrouvée entre un mélange de composé chimique (pesticides organochlorés, olychlorobyphényl, phtalates, acides gras) et le risque de malformation du tractus urogénital.	Association significative mais à approfondir dans d'autres études.	Survenue de cryptorchidie et d'hypospadias suite à l'exposition pendant la grossesse à des molécules anti-androgènes.	3,45 NP 3

(23) : A novel biomarker for anti-androgenic activity in placenta reveals risks of urogenital malformations

Auteur/ Date/ Lieu publication	Protocole utilisé / Type d'étude	Objectif étude	Population cible	Limites/ Biais	Résultats (concluants ou non)	Conclusion	Critère jugement principal	Impact factor Niveau de preuve
Frank H. Pierik Novembre 2004 Environnemental Health Perspectives	Etude de cohorte, cas témoins Entretiens : aspects liés à la grossesse, caractéristiques personnelles, le mode de vie, l'occupation, l'apport alimentaire en phytoestrogènes des deux parents et l'exposition professionnelle	Identifier les facteurs de risques de l'hypospadias.	8 698 naissances masculines 78 cas de cryptorchidie et 56 hypospadias. cas avec 313 contrôles.	Evaluation prospective des cas avant la collecte. Pas identification de produits chimiques spécifiques. Biais d'information : les parents n'étaient pas informés des facteurs de risques potentiels.	• Exposition paternelle aux pesticides associés à la cryptorchidie • Tabagisme du père associé à des hypospadias • Exposition professionnelle, mode de vie et alimentation maternelle pas associé à ces pathologies	Cette étude suggère que les expositions environnementales paternelles pourraient augmenter le risque de cryptorchidie et d'hypospadias chez les garçons nouveau-nés, ce qui pourrait indiquer un effet sur la lignée germinale paternelle.	Survenue de cryptorchidie/hypospadias suite à l'exposition maternelle et paternelle	9,873 NP 2

(24) : Maternal and Paternal Risk Factors for Cryptorchidism and Hypospadias: A Case–Control Study in Newborn Boys

Auteur/ Date/ Lieu publication	Protocole utilisé / Type d'étude	Objectif étude	Population cible	Limites/ Biais	Résultats (concluants ou non)	Conclusion	Critère jugement principal	Impact factor Niveau de preuve
Gaspari Laura Novembre 2011 Human Reproduction	Etude cas-témoin	Déterminer l'incidence des malformations génitales externes dans une population d'hommes nouveau-nés à terme dans le sud de la France suite à l'exposition professionnelle des parents	1615 hommes nouveau-nés à terme ayant un poids à la naissance supérieur à 2500 g dans une maternité de niveau 1 Tous examinés à la naissance	Sous-estimation de la prévalence de la cryptorchidie car seulement nouveau-nés >2500g ont été inclus	39 cas de malformations génitales (2,70%) - 18 cryptorchidie - 14 hypospadias - 5 de micropénis - 2 troubles de différenciation sexuelle XY Relation significative entre cryptorchidie néonatale, l'hypospadias ou le micropénis et l'exposition professionnelle des parents aux pesticides, associés aussi pour les médicaments pris pendant la grossesse mais pas significatif	La contamination prénatale par des pesticides pourrait être un facteur de risque potentiel de malformations génitales externes masculines du nouveau-né	Malformations génitales externes chez l'homme	4.95 NP 2

(25) : Prenatal environmental risk factors for genital malformations in a population of 1442 French male newborns: a nested case –control study

Auteur/ Date/ Lieu publication	Protocole utilisé / Type d'étude	Objectif étude	Population cible	Limites/ Biais	Résultats (concluants ou non)	Conclusion	Critère jugement principal	Impact factor Niveau de preuve
Palmer Julie Août 2009 BMC – Santé Environnementale	Etudes de cohortes	Examiner la relation entre l'exposition prénatale au DES et la survenue d'anomalies urogénitales masculines.	3 cohortes d'hommes et de femmes exposés au DES 1156 hommes exposés (71%) et 984 hommes non exposés (69%)	Auto-évaluation	Pas associée à la varicocèle, à des anomalies structurelles du pénis, à une sténose de l'urètre, à une hypertrophie bénigne de la prostate ou à une inflammation / infection de la prostate, de l'urètre ou de l'épididyme Mais associé à la cryptorchidie, kyste épididymal, inflammation/ infection testiculaire (surtout si exposition avant 11 SG et si dose cumulée >ou = à 5g).	Exposition prénatale au DES augmente le risque d'anomalies urogénitales masculines et l'association plus forte si l'exposition se produit tôt dans la gestation.	Anomalies uro-génitales suite à l'exposition au DES	4,817

(26) : Urogenital abnormalities in men exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study

Auteur/ Date/ Lieu publication	Type d'étude / Protocole utilisé	Objectif étude	Population cible	Limites/ Biais	Résultats (concluants ou non)	Conclusion	Critère jugement principal	Impact factor Niveau de preuve
Gaspari L Juin 2012 International Journal of Andrology	Etude de cohorte Examens endocriniens et génétiques pour les nouveau-nés. Parents interrogés sur leur exposition environnementale/ professionnelle avant et pendant grossesse (questionnaire)	1 : Etudier les étiologies endocriniennes et génétiques des malformations de l'appareil génital masculin 2: Evaluer leur association avec une exposition prénatale aux perturbateurs endocriniens	2710 nouveau-nés masculins du Nord Est du Brésil (zone à usage intensif de pesticide)	Utilisation médicaments avant et pendant la grossesse 10% Tabac et alcool 5,36%	56 cas de malformations génitales : - 23 cryptorchidie - 15 hypospadias - 18 micro pénis 92% des nouveau-nés contaminés par les PE Tous avaient une production de testostérone normale et aucun n'avaient une mutation du récepteur d'androgène ou de l'alpha-5reductase	Forte prévalence de micro pénis qui pourrait être dû à l'exposition environnementale, non signalé auparavant dans la littérature Exposition parentale aux pesticides et la contamination pré natal peuvent être contaminé comme des facteurs de risques et doivent être étudié chez tous les nouveau-nés avec micro pénis ou autres malformations	Survenue de malformation génitale externe chez les nouveau-nés masculins après exposition environnementale	3,265 NP 2

(27) : High prevalence of micropenis in 2710 male newborns from an intensive-use pesticide area of Northeastern Brazil

Auteur/ Date/ Lieu publication	Type d'étude / Protocole utilisé	Objectif étude	Population cible	Limites/ Biais	Résultats (concluants ou non)	Conclusion	Critère jugement principal	Impact factor Niveau de preuve
Brouwers MM, 2006 <u>Human Reproduction</u> Vol.21, No.3	Etude cas/ référents.	Etudier l'association entre l'exposition parentale in utero au **diethylstilbestrol** et la survenue d'**hypospadias** chez leur fils.	937 hypospadias nés aux Pays-Bas 120 patients non éligibles. 2 parents des 827 patients restant : questionnaire sur les différents FDR de l'hypospadias. Au final : -583 cas -251 référents.	-Biais de rappel. -Auto déclaration de l'exposition au DES.	-Risque accru d'hypospadias chez les enfants de mère exposé au DES in utero. -Risque faible d'hypospadias chez les enfants de père exposé au DES in utero. -Les filles DES pourraient souffrir de déséquilibre hormonal à l'âge adulte. -Certains défauts génétiques ou épigénétiques seraient transmis : risque de développer des hypospadias.	Confirmation du risque accru de développer un hypospadias lorsque les mères sont exposées au DES in utero. La poursuite des recherches est nécessaire.	Association entre exposition maternelle au DES et hypospadias.	4,95 NP 3

(29) : Hypospadias: a transgenerational effect of diethylstilbestrol ?

Auteur/ Date/ Lieu publication	Protocole utilisé / Type d'étude	Objectif étude	Population cible	Limites/ Biais	Résultats (concluants ou non)	Conclusion	Critère jugement principal	Impact factor Niveau de preuve
Ghazarian Armen A. Juillet 2018 Environnemental Research	Etude cas témoins	Déterminer le lien entre l'utilisation de produits de soins personnels pendant la grossesse et l'allaitement et le risque de tumeur des cellules germinales testiculaires	527 mères de cas de tumeur des cellules germinales testiculaires et 562 mères de témoins	Les produits chimiques contenus dans les produits de toilettes n'ont pas été identifiés	L'utilisation maternelle d'une lotion pour le visage plus d'une fois par semaine était associée à une augmentation significative du risque de tumeur des cellules germinales testiculaires. Autres produits (parfum, fixatif, vernis à ongles, teinture pour les cheveux, onde permanente, lotion pour le corps, déodorant, crème solaire) pas associé à un risque de tumeur	Une exposition fréquente à la lotion pour le visage pendant la grossesse et l'allaitement peut être associée à un risque accru de tumeur des cellules germinales testiculaires.	Survenue d'une tumeur testiculaire après l'exposition à des produits de soins	4,744 NP 3

(31) : Maternal use of personal care products during pregnancy and risk of testicular germ cell tumors in sons

Auteur/ Date/ Lieu publication	Protocole utilisé / Type d'étude	Objectif étude	Population cible	Limites/ Biais	Résultats (concluants ou non)	Conclusion	Critère jugement principal	Impact factor Niveau de preuve
Dean, Afshan Janvier 2016	Etude exposé/non exposé Traité avec 0,8 mg / kg / jour d'indométacine au cours fenêtre programmation masculinisation (15,5/18,5) ou avec de l'acétaminophène 350 mg / kg à partir de 13,5 – 21. 5	Etudier les conséquences sur les progénitures de rattes suite à une exposition à des analgésiques pendant la grossesse.	5 portées par groupe de traitement et pour les études postnatales de 4 à 11 portées.	Schéma posologique différent entre Indométacine / Acétaminophène 1 seule dose administrée d'analgésique ce qui peut ne pas correspondre aux schémas d'exposition humaine	•L'exposition à l'un ou l'autre des analgésiques a réduit le nombre de cellules germinales fœtal chez la progéniture (F1) chez les deux sexes •Effets ont persistés chez les femelles F1 à l'âge adulte avec une taille réduite de l'ovaire et de la portée. •Les mâles F1 ont retrouvés un nombre de cellules germinales normales et une fertilité normale à l'âge adulte. •Mâles F2 normal •Femelle F2 taille réduite ovaire et nombre follicule réduit.	L'utilisation d'analgésiques pendant la grossesse pourrait potentiellement affecter la fertilité des filles et des petites-filles résultantes.	Survenue de conséquences suite à l'exposition à des analgésiques pendant la grossesse	4,609 NP 3

(32) : Analgesic exposure in pregnant rats affects fetal germ cell development with inter-generational reproductive consequences

Auteur/ Date/ Lieu publication	Protocole utilisé / Type d'étude	Objectif étude	Population cible	Limites/ Biais	Résultats (concluants ou non)	Conclusion	Critère jugement principal	Impact factor Niveau de preuve
Palmer JR, Août 2000 American Journal of Epidemiology	Etude rétrospective, exposé/ non exposé.	Etudier l'association entre l'exposition maternelle in utero au **diethylstilbestrol** et l'infertilité.	Cohorte 1 : Etudes dossiers prénatals : Femmes exposés in utero au DES/ non exposés. Cohorte 2 :Filles dont les mères exposé DES pendant grossesse (voir efficacité)	Résultats déclarés par les patientes. Biais de sélection (pas toutes les femmes n'ont donnés l'accord pour l'examen de leur dossier).	• DES associé à l'infertilité I aire (RR 2,5) et II aire (RR 2) • Pas associé à l'infertilité masculine. • Exposition + fortement associé à l'infertilité due à des problèmes utérins (OR 7,7) et trompes, due à des problèmes ovulatoires ou hormonaux (RR 1,3) (pas statistiquement significative). • RR élevé concernant l'association au DES et le recours à la fécondation in vitro ou autres mais non significatif.	Femmes exposés au DES : + de difficultés pour obtenir une grossesse (surtout si <9SA), + susceptibles d'avoir essayé pendant au moins 12 mois sans succès. Infertilité surtout si exposition durant le T1. Résultent souvent de **problème utérin ou tubaire** (pas significatif pour les problèmes ovulatoires ou hormonaux). **Les femmes exposées au DES ont un risque accru d'infertilité laire et IIaire**	Le taux d'infertilité suite à une exposition in utero au DES.	5,637 NP 4

(35) : Infertility among Women Exposed Prenatally to Diethylstilbestrol.

Auteur/ Date/ Lieu publication	Type d'étude / Protocole utilisé	Objectif étude	Population cible	Limites/ Biais	Résultats (concluants ou non)	Conclusion	Critère jugement principal	Impact factor Niveau de preuve
Kathryn C. Calhoun Janvier 2014 PLOS ONE	Etudes animales chez les macaques rhésus (très proche de l'homme). Pas d'exposition au T1 (organogenèse), mais T2-3 (formation follicule ovarien).	Déterminer si l'exposition par voie oral au Bisphénol A à une incidence sur l'utérus des fœtus macaque.	165 utérus de fœtus prélevés à la fin du traitement. - GD100 traité à partir du jour gestation, césarienne à GD100 - GD165 traité de GD100 jusqu'à voie basse GD165. Analyse de l'histologie des tissus, prolifération tissulaire, l'expression des récepteurs des oestrogènes et progestérone comparé au témoin.	Non identifiés	Après BPA : Pas de différence dans l'histologie utérine fœtale. Différences significatives dans l'expression des gènes (HOX, WNT)(GD165). Gènes important pour organogenèse, la détermination du sexe,développement et fonctionnement du tractus uro-génital. Pas de différence dans l'expression des récepteurs œstrogène et progestérone.	Exposition au BPA au T2-T3 : pas d'incidence importante sur le développement de l'utérus du fœtus morphologiquement, de la prolifération et des récepteurs des hormones stéroïdiennes. Exposition T3 : différences d'expression des gènes clés du développement → le BPA pourrait modifier les signaux de transcription influençant la fonction utérine plus tard dans la vie.	Survenue d'incident suite à l'exposition au BPA sur l'utérus primate.	3.352 NP 2

(36) : Bisphenol A Exposure Alters Developmental Gene Expression in the Fetal Rhesus Macaque Uterus

Auteur/ Date/ Lieu publication	Protocole utilisé / Type d'étude	Objectif étude	Population cible	Limites/ Biais	Résultats (concluants ou non)	Conclusion	Critère jugement principal	Impact factor Niveau de preuve
Signorile Pietro Septembre 2010 Endocrinologie générale et comparative	Démarche expérimentale animale	Démontrer que le BPA est détectable non seulement chez les mères traitées, mais également chez leurs enfants.	souris Balb-C gestantes traités avec du BPA du jour 1 de la gestation à 7 jours après l'accouchement (100 ou 1 000 mu g / kg / jour)	Etude animale	Aucun défaut macroscopique n'a été observé dans l'appareil reproducteur des animaux étudiés Augmentation significative de l'accumulation de BPA dans le foie des progénitures BP-100 et BP-1000 par rapport au groupe témoin Les ovaires kystiques, hyperplasie adénomateuse avec hyperplasie de l'endomètre kystique et l'hyperplasie atypique étaient significativement plus fréquentes à l' égard des animaux traités	Phénotype semblable à l'endométriose chez la souris, provoqué par une exposition pr énatale au BPA.	BPA détectable chez les progénitures	2,719 NP 3

(38) : Pre-natal exposure of mice to bisphenol A elicits an endometriosis-like phenotype in female offspring

Auteur/ Date/ Lieu publication	Protocole utilisé / Type d'étude	Objectif étude	Population cible	Limites/ Biais	Résultats (concluants ou non)	Conclusion	Critère jugement principal	Impact factor Niveau de preuve
Germaine M. Buck Louis, Octobre 2007 Human reproduction, Vol 22	Etude de cohorte.	Etudier l'association entre l'exposition in utero aux expositions environnementales et l'endométriose diagnostiquée chirurgialement par laparoscopie.	84 femmes de 18 à 40 ans.	Nombre de patientes Plusieurs covariables : gestité, parité, IMC car association avec endométriose. Données rétrospectives sur le tabagisme.	Endométriose chez 32 femmes (15 minimes, 5 bénignes, 6 modérées, 6 gravement atteintes).	Pas d'association significative entre l'exposition in utero à l'alcool/caféine et la survenue d'endométriose Réduction significative de la survenue d'endométriose suite à l'exposition in utero au tabac. Nécessité d'étude approfondie sur la perturbation de l'angiogenèse et du milieu hormonal pendant les périodes sensibles du développement humain.	Exposition environnementale et survenue d'endométriose	4,99 NP 2

(39) : Intrauterine exposures and risk of endometriosis

Auteur/ Date/ Lieu publication	Protocole utilisé / Type d'étude	Objectif étude	Population cible	Limites/ Biais	Résultats (concluants ou non)	Conclusion	Critère jugement principal	Impact factor Niveau de preuve
Hatch Elizabeth Octobre 2006 American Journal of Epidemiology	Etude de cohorte exposé/non exposé	Identifier l'âge à la ménopause naturelle chez les femmes exposées au DES et non exposées	4210 DES exposées in utero et 1829 non exposées	Possibilité d'une mauvaise classification des âges à la ménopause. Difficulté à évaluer le lien dose-réponse car pas toutes les patientes n'ont reçus la même dose car différentes régions.	Femmes exposées au DES avaient 50% plus de risque d'être naturellement ménopausées. Ménopause environ 11 mois plus tôt chez les femmes exposées au DES. Risque de ménopause multiplié par 2 si dose >10 000 mg.	Les femmes exposées au DES in utero semble avoir une ménopause plus tôt. Mécanisme pas clair mais peut être dû à une réduction de la taille du pool de follicules d'origine, à un épuisement plus rapide des follicules ou à des modifications de la synthèse et du métabolisme des hormones stéroïdiennes L'exposition prénatale aurait un lien avec l'âge de la ménopause.	Survenue d'une ménopause précoce suite à l'exposition au DES in utero	5,637 NP 2

(41) : Age at Natural Menopause in Women Exposed to Diethylstilbestrol in Utero

Auteur/ Date/ Lieu publication	Protocole utilisé / Type d'étude	Objectif étude	Population cible	Limites/ Biais	Résultats (concluants ou non)	Conclusion	Critère jugement principal	Impact factor Niveau de preuve
Barbara A. Cohn Octobre 2007 Environmental Health Perspectives (EHP).	Etude cas témoins prospective Echantillons de sang prélevés 1 à 3 jours après l'accouhement.	Examiner si l'exposition au DDT chez les jeunes femmes au cours de la période d'utilisation maximale du DDT prédit le cancer du sein.	Jeunes femmes avec un âge moyen de 26 ans.	Non identifiés	129 ont développés un cancer du sein avant l'âge de 50 ans Des niveaux élevés de sérum DDT prédit un risque 5 fois plus élevée statistiquement significative du sein cancer chez les femmes qui sont nés après 1931	Exposition DDT tôt dans la vie peut augmenter le risque accru de cancer du sein	Survenue de cancer du sein après exposition au DDT	9,873 NP 2

(42) : DDT and Breast Cancer in Young Women: New Data on the Significance of Age at Exposure

ANALYSE ET DISCUSSION

Validité interne de l'étude

- **Limites liées au sujet**

Le sujet des conséquences liées à l'exposition à des perturbateurs endocriniens pendant la grossesse est complexe. En effet, les conséquences sur le fœtus sont plus ou moins importantes et variable en fonction de la période d'exposition, de la dose, des substances en cause et d'un potentiel « effet cocktail » qui reste difficile à évaluer. Il s'agit d'un sujet d'actualité avec un grand enjeu sanitaire mais cependant la grossesse représente une période difficile pour entreprendre des démarches expérimentales, pour des raisons éthiques évidentes.
En effet, il est impossible de mener des expériences impliquant l'exposition expérimentale de femmes enceintes. C'est pour cela que des approches in vitro ou des expérimentations animales sont utilisés, qui ne reflètent pas toujours la réalité.

Des difficultés ont été rencontrées au cours de ce travail de recherche, notamment la maîtrise de la langue anglaise appliquée à la médecine étant donné que la quasi-totalité des articles étaient des articles anglophones. De plus, un grand nombre d'articles n'était pas accessible.

- **Biais**

Quelques biais ont été relevés dans ce travail de recherche.

Un biais linguistique peut aussi être mentionné étant donné que seuls les articles en français et en anglais ont pu être sélectionnés pour cette revue.

On note enfin un biais de sélection : trois bases de données ont été utilisées « PubMed », « Sciencedirect » et « EM Premium » ce qui a pu restreindre l'étendue de l'étude. Pour essayer de minimiser ce biais, la sélection des articles a été affutée par une recherche de proche en proche. Les articles payants n'ont pas pu être retenus.

Validité interne des articles

Parmi tous les articles sélectionnés, les niveaux de preuves se situent entre le 2 et le 4, avec seulement un article de niveau 4.

Cependant, il est important de noter que la majorité des revues dans lesquelles les articles ont été publiés présente un facteur d'impact élevé. Ce facteur correspond à l'indicateur d'importance d'une revue par rapport à une autre ainsi qu'à la fréquence de citation d'un article de celle-ci. Il permet ainsi de porter un jugement sur sa fiabilité.

Discussion

Pour mémoire, l'objectif principal de ce travail de recherche est d'identifier les effets de l'exposition aux perturbateurs endocriniens in utero sur le développement des organes génitaux.

Les principales études disponibles sur le sujet sont évidemment des études animales. Mais les perturbateurs endocriniens constituent actuellement un enjeu sanitaire majeur et sont de plus en plus incriminés dans de multiples pathologies, ce qui a amené à de nombreuses études sur l'être humain.

Suite aux preuves concernant le passage de substances potentiellement perturbatrices du système endocrinien à travers le placenta et la circulation fœtale comme par exemple le bisphénol A (BPA), les phtalates ou les pesticides organochlorés, des préoccupations ont été émises. Des taux de BPA significativement plus élevés dans le plasma du cordon que dans le plasma de la mère ont été retrouvés d'où l'hypothèse d'une accumulation de BPA dans le compartiment fœtal.(5,10)

L'exposition à des substances potentiellement perturbatrices du système endocrinien, comme des produits avec une action anti-androgénique, pourrait avoir des effets considérables sur la différenciation sexuelle et sur les syndromes de dysgénésie testiculaire.

La dysgénésie testiculaire peut entraîner une altération de la différenciation des cellules germinales, une cryptorchidie, des hypospadias et une courte distance ano-génitale à la naissance et ultérieurement dans la vie. Les conséquences à long terme de la dysgénésie testiculaire incluent l'infertilité masculine, des niveaux réduits de testostérone et le cancer du testicule.(11)

I- Appareil reproducteur masculin.

Au cours des dernières décennies, la plupart des pays occidentaux ont connu une hausse des troubles de la reproduction masculine, y compris la cryptorchidie, l'hypospadias, la baisse de la qualité du sperme et le cancer des testicules.

De nombreuses expérimentations animales ou humaines suggèrent que l'exposition à des substances perturbatrices, potentiellement anti-androgène serait impliquée dans l'étiologie de ces affections alors que les androgènes fœtaux sont indispensables pour la bonne différenciation du tractus uro-génital masculin.
Un excellent indicateur pour connaître l'effet anti-androgène de certaines substances est la mesure de la distance ano-génitale. En effet, il est avéré qu'elle reflète une exposition inappropriée à des produits anti-androgènes et serait même prédictive de future trouble de la fonction reproductrice. (12–14)

Dans une étude ancienne, il a été démontré que les testicules fœtaux humains produisent de la testostérone à partir de la 8ème jusqu'à la 37ème semaine de grossesse avec un pic entre la 12ème et la 16ème semaine, qui chevauche la période reconnue être la phase critique pour le développement de syndrome de dysgénésie testiculaire (8-14 semaines). (15)
Les niveaux d'androgènes au cours de cette «fenêtre de programmation précoce commune» sont particulièrement pertinents pour la masculinisation du tractus urogénital.

Ainsi, des recherches antérieures ont suggéré que l'exposition humaine à des polluants environnementaux ayant des effets œstrogéniques et anti-androgéniques au cours de cette «fenêtre» peut perturber l'équilibre androgène et par conséquent affecter la différenciation génitale.

- La cryptorchidie

Il s'agit d'une anomalie de migration embryologique du testicule, c'est-à-dire que le testicule n'est pas palpable dans la bourse. Elle correspond à un arrêt de migration sur le trajet normal entre l'aire lombaire et le scrotum. La descente testiculaire se compose de plusieurs étapes qui peuvent être perturbées par différents facteurs.

Le testicule est amené à descendre dans la bourse dans plus de 50% des cas dans les six premiers mois de vie et la majorité dans la première année, c'est pour cela que la cryptorchidie peut être transitoire. (16)

La cryptorchidie peut être bilatérale ou plus communément unilatérale. Elle doit amener à réaliser une chirurgie nommée orchidopexie pour abaisser la gonade dès l'âge de 2 ans car la position intra-abdominale perturbe la spermatogenèse et augmente le risque de cancer de la gonade.

La cryptorchidie et l'hypospadias font partie des malformations les plus fréquentes chez les nouveau-nés masculins.

Les cellules de Leydig qui produisent la majorité de la testostérone sécrétée dans le corps, produisent aussi une hormone importante l'INSL3. Des expériences génétiques chez la souris montrent que l'ablation du gène codant pour INSL3 ou son unique récepteur apparenté RXFP2 conduit à une cryptorchidie bilatérale, due à un défaut d'élargissement du ligament gubernaculaire, favorisant ainsi la première phase transabdominale de la descente testiculaire.

L'Insulin-Like Factor 3 (INSL3) est de ce fait responsable de la première phase transabdominale de la descente testiculaire et est donc directement impliqué dans la cryptorchidie. Les androgènes fœtaux sont également indispensables pour la migration testiculaire, ils sont intimement liés à l'INSL3 car ils induisent son récepteur. La comparaison des cas de cryptorchidies humains avec des témoins, en particulier au cours des semaines de grossesse 13 à 16, indique d'abord une légère augmentation moyenne de la concentration en INSL3 dans les cas de cryptorchidies. (17)

Les métabolites de phtalates ont indiqué une corrélation négative avec INSL3 et/ou de l'androstènedione (étape intermédiaire dans la production d'androgène ou d'œstrogène). Ainsi, à la suite d'une exposition à des perturbateurs endocriniens tels que les phtalates, INSL3 augmenterait plus tôt et donc serait déphasé par rapport à d'autres processus morphologiques en cours, encourageant la cryptorchidie.(18)

De plus, l'équipe de S. Mazaud-Guittot et al. a observé chez les fœtus humains l'inhibition de l'INSL3 par les analgésiques tel que le paracétamol qui augmente le risque de cryptorchidie. En effet, l'insuline like-factor 3 est indispensable à la descente des testicules dans les bourses. L'aspirine et l'indométacine ont également tendance à diminuer régulièrement la production d'INSL3 par les testicules humains du premier trimestre, mais l'effet n'a pas été significatif, toutefois il ne faut pas négliger cette diminution qui pourrait induire des troubles. (19,20)

Un peu plus tard en 2017, une étude sur l'utilisation d'analgésique pendant la grossesse a montré que l'Ibuprofène supprime la production d'INSL3 et de testostérone lorsqu'il est utilisé entre la 8ème et la 9ème semaine de grossesse. Il pourrait être responsable notamment de cryptorchidie au vu de leur présence indispensable dans les deux phases de descente testiculaire. (21)
Une étude danoise a également montré que l'utilisation d'analgésiques légers à des doses recommandés pour les humains tels que le paracétamol, l'aspirine, l'ibuprofène et d'autres a été associée à des effets anti-androgènes qui provoqueraient des troubles sur les organes génitaux externes, comme notamment la cryptorchidie surtout si l'exposition a lieu au deuxième trimestre. (12)

En revanche, la production de testostérone n'a pas été affectée dans les testicules fœtaux humains du premier et du deuxième trimestre suite à l'exposition au BPA. (22)

Leur utilisation pendant la grossesse est responsable de nombreux troubles de l'appareil reproducteur masculin qui devraient amener à une utilisation nettement plus réglementée pendant la grossesse.

L'association entre l'exposition à des molécules anti-androgènes pendant la grossesse telle que des pesticides organochlorés, des polychlorobyphényls, des phtalates, des acides gras et le risque de cryptorchidie a été démontrée. (23)

L'exposition paternelle à des substances perturbatrices a aussi soulevé des préoccupations. Il a été observé une association entre l'exposition paternelle aux pesticides et la cryptorchidie. (24,25)
Cette relation a pu être retrouvée surtout dans les expositions professionnelles, plusieurs études ont montré une augmentation de ces pathologies chez les fils de père agriculteur ou paysan.

Dans une étude rassemblant toutes les cohortes existantes sur l'exposition des hommes et des femmes au DES de J. Palmer et al., les hommes exposés au DES in utero présentaient une prévalence accrue de cryptorchidie surtout si l'exposition avait lieu avant 11 semaines de grossesse et que la dose cumulée était supérieure ou égale à 5 grammes. Le risque dépend donc du moment de l'exposition et de la dose. (26)

De plus, il a été constaté que l'exposition aux pesticides était liée à une multiplication par quatre des risques de cryptorchidie, d'hypospadias et de micro pénis chez la progéniture.
Enfin, la gravité des malformations génitales dépendrait plus de l'exposition à un mélange à faible dose de perturbateurs endocriniens que d'une seule dose élevée d'un seul produit chimique, c'est l'effet cocktail. (25,27)

- L’hypospadias

Il s’agit d’une malformation de l’urètre diagnostiquée le plus souvent à la naissance. Il correspond à un abouchement anormal du méat urétral qui se situe habituellement à l’extrémité de la verge. Dans les hypospadias, l’abouchement se fait au niveau de la face ventrale du pénis. Les conséquences sont esthétiques mais surtout fonctionnelles pouvant empêcher l’enfant d’uriner debout. (28)
Plusieurs interventions sont souvent nécessaires pour réparer cette dysplasie.

Il semble que la cryptorchidie et l'hypospadias pourraient avoir des racines communes dans la perturbation de la fonction des cellules de Leydig et dans la production d’INSL3 et d'androgènes au début de la grossesse. (18)
L'une des difficultés majeures à comprendre l'étiologie de ces deux affections congénitales courantes est le fait que la période critique de la grossesse humaine qui en découle est également l'une des moins accessibles du point de vue expérimental.

Il a été retrouvé dans différentes études, un risque accru d’hypospadias chez les enfants de femmes qui ont été exposé au Diéthylstilbestrol (DES) in utero. Une hypothèse selon laquelle, les hommes atteints d’un hypospadias pourrait transmettre à leur fils certains défauts génétiques ou épigénétiques ce qui augmenterait le risque d’hypospadias pour leur fils. Mais cependant, il est peu probable qu’il leur transmette une prédisposition à l’hypospadias.
Néanmoins, le risque pour les enfants de père qui ont été exposé eux-mêmes au DES in utero d’avoir un hypospadias est particulièrement faible. (29)

En 2011, L. Gaspari et al. ont observé une relation significative entre la cryptorchidie l'hypospadias et l'exposition professionnelle des parents aux pesticides. En revanche, les médicaments pris par la mère pendant la grossesse n’ont pas été associé significativement aux malformations génitales externes même si une association a quand même était décrite. (25) Cependant, une étude de 2017 sur l’exposition à l’ibuprofène pendant la grossesse serait plus en faveur d’une association significative avec cette affection. (21)

L’association entre la survenue de l’hypospadias et le tabagisme paternel a aussi été retrouvée. (24)

Le biphényle polybromé (PBB), un retardateur de flamme bromé n'a pas été associé à la cryptorchidie et à l’hypospadias, mais il ne faut pas le négliger car il est associé à d’autres troubles génito-urinaires tels que l’hydrocèle et à la hernie. (30)

- Troubles de la différenciation sexuelle

Le système reproducteur est initialement indiscernable au début de la période embryonnaire. Il est prédéterminé à se développer tout au long de la voie qu’il va emprunter. Pour devenir masculin, il est nécessaire que le gène SRY s’active ce qui va ensuite déclencher une chaîne d’évènements entraînant la formation des testicules. Par la suite, la masculinisation sera dictée par les hormones produites par les testicules fœtaux, en particulier la testostérone. Des troubles de la différenciation sexuelle pourront être observés si l’action androgénique fœtale est altérée ce qui interfèrera avec la masculinisation. (13)

En 2008, l’équipe de M. Welsh et al. a étudié la fenêtre critique de l'action des androgènes fœtaux dans la masculinisation chez les rats. Ils ont observé que l’exposition au flutamide, un anti-androgène non stéroïdien, pendant toute la période de production de la testostérone testiculaire fœtale bloque complètement la masculinisation du tractus génital, avec l’absence de développement de la prostate et de vésicules séminales et d’allongement du phallus.

La fenêtre de programmation de masculinisation s’applique aussi aux femmes anormalement exposées aux androgènes in utero et peut masculiniser le fœtus de sexe féminin. (13)

- Altération de la reproduction

Les perturbations endocriniennes pendant le développement du fœtus pourraient avoir des conséquences importantes sur la fertilité.

L'exposition au BPA à des concentrations pertinentes pour l'environnement induit l'apoptose des gonocytes des testicules chez la souris et des résultats similaires ont été retrouvé sur le testicule fœtal humain. L'exposition in utero entrave le développement des cellules germinales au premier trimestre de grossesse. L'exposition au BPA peut donc altérer la fertilité future. (22)

En revanche, l'exposition de testicules de fœtus humains à des analgésiques pendant la grossesse n'induit pas l'apoptose des cellules de la reproduction, donc ils n'altèreraient pas la reproduction. (19) Toutefois, l'utilisation d'analgésiques légers pendant la grossesse est un facteur de risque non négligeable pour le développement de trouble de la reproduction. Il est donc conseiller de les utiliser avec parcimonie pendant la grossesse. (12,21)

Une étude américaine publiée en 2018, a montré que l'utilisation d'une lotion pour le visage pendant la grossesse et l'allaitement est associée à un risque élevé de tumeurs des cellules germinales testiculaires chez les garçons. Une explication possible de l'association est que la lotion pour le visage peut contenir des produits chimiques perturbant le système endocrinien. (31)

II- Appareil reproducteur féminin.

En ce qui concerne l'appareil reproducteur féminin, on constate suite à l'exposition à des perturbateurs endocriniens des troubles de la reproduction, la survenue d'endométriose, un raccourcissement de la distance ano-génitale et la survenue précoce de la ménopause.

Le bisphénol A est un polluant perturbateur du système endocrinien. En effet, il interagit avec les récepteurs des œstrogènes et peut interagir avec les signaux des hormones thyroïdiennes et les glucocorticoïdes. Dans le modèle animal, il est retrouvé en tant que perturbateur en ce qui concerne le développement et le fonctionnement de nombreux tissus y compris la glande mammaire, le tractus uro-génital et l'ovaire. (5,22)

- Altération de la reproduction

Les perturbateurs du système endocrinien sont maintenant de plus en plus incriminés dans l'altération de la santé génésique des femmes. Plusieurs études se sont penchées sur le sujet afin de mieux comprendre ces hypothèses.

Des substances pharmaceutiques telles que le paracétamol ou autres analgésiques qui sont couramment utilisées pendant la grossesse sont suspectées d'avoir un impact sur la fertilité future des enfants à naître, autrement dit d'altérer la fertilité trans générationnelle.

L'aniline est un élément essentiel dans la production chimique de composés tels que les polymères d'uréthane (fibres synthétiques), les caoutchoucs, les colorants (indigo), les pesticides, la diphénylamine, et le paracétamol. Par conséquent, l'aniline et / ou ses dérivés sont omniprésents dans le monde occidental.

Suite au gavage de rattes par l'aniline et le paracétamol, une nette diminution du nombre de follicule a été observée (50% pour les follicules primordiaux). En

revanche, il n'y a pas d'impact sur les follicules à croissance tardive. De plus, une réduction du nombre de cellules germinales dans les groupes exposés au paracétamol a été mise en avant. L'exposition au paracétamol et à son précurseur métabolique l'aniline peuvent avoir un effet néfaste sur la santé reproductive des femelles. (7)

Une étude portant sur les rattes gravides, a montré que l'utilisation d'analgésiques pendant la grossesse affectait aussi le nombre de cellules germinales chez la progéniture mâle ou femelle. Les analgésiques sont capables d'inhiber la synthèse ou l'action des prostaglandines des gonades des fœtus de rats. En effet, une diminution du nombre de cellules germinales a été observée chez la ratte gravide, sa progéniture ainsi que la deuxième génération de femelles avec une taille des ovaires réduite et un nombre de follicule réduit. En supposant que nos résultats puissent être traduits pour les humains, ils soulèvent des préoccupations selon lesquelles l'utilisation d'analgésiques pendant la grossesse pourrait potentiellement affecter la fertilité des filles et des petites-filles résultantes. (32)

Une autre molécule qui était auparavant utilisée, dans les années 1950 en France, le diéthylstilbestrol (DES) ou Distilbène, chez les femmes enceintes pour prévenir les fausses couches, les risques de prématurité et traiter les hémorragies gravidiques est maintenant suspectée d'entraîner des troubles au niveau de l'appareil reproducteur. (33)

Le DES agit en tant que xénoestrogènes, c'est-à-dire qu'il provoque un effet oestrogénique. En effet, il a la capacité d'interagir avec le récepteur des œstrogènes alpha avec une affinité similaire à celle des œstrogènes naturels. Il est associé à un risque accru de survenue de cancer, notamment l'adénocarcinome du vagin, du col utérin et un carcinome de la glande mammaire. Depuis 1971, la prescription du DES pour ses indications gynécologiques et obstétricales a été arrêtée mais les dégâts sur les générations suivantes sont bien présentes. Des malformations utérines ont été observées tels qu'une cavité hypoplasique ou encore des fibromes utérins. Mais aussi l'apparition d'un ovaire poly kystique et bien d'autres complications. (34)

Il a été retrouvé dans une étude que les patientes qui ont été exposées au DES in utero ont plus de difficultés à obtenir une grossesse que les femmes non exposés surtout si l'exposition a eu lieu au premier trimestre, plus précisément inférieur à 9 semaines d'aménorrhées. Elles sont plus susceptibles d'avoir essayé pendant 12 mois sans succès, avec un recours à la fécondation in vitro ou à d'autres techniques plus élevé.

L'infertilité résulterait le plus souvent de problèmes liés à l'utérus ou aux trompes, alors que les dysfonctionnements ovulatoires ou hormonaux n'ont pas donné de résultats statistiquement significatifs.

Les femmes exposées au DES ont un risque accru d'infertilité primaire et secondaire. On parle d'infertilité primaire lorsqu'aucune grossesse dans le couple n'a été obtenue et d'infertilité secondaire quand le couple a déjà eu un enfant vivant et viable. (35)

Une autre molécule chimique, le BPA, a été responsable d'observations inquiétantes. En effet, après l'exposition au BPA au troisième trimestre de grossesse, il existe une différence significative dans la modification de l'expression des gènes (HOX, WNT) qui sont des gènes indispensables pour l'organogenèse, la détermination du sexe, le développement et le fonctionnement du tractus uro-génital. Le BPA pourrait modifier les signaux de transcription influençant la fonction utérine plus tard dans la vie. En revanche, l'exposition au BPA au deuxième et au troisième trimestre de grossesse n'a pas d'incidence importante sur le développement morphologique de l'utérus du fœtus, de la prolifération et des récepteurs des hormones stéroïdiennes. (36)

- L’endométriose

C’est une maladie multifactorielle. Chez la femme qui a de l’endométriose, des cellules de l’endomètre, qui est le tissu qui tapisse l’utérus, remontent et migrent via les trompes. Du tissu endométrial se développe donc en dehors de l’utérus et crée des lésions, des adhérences et des kystes ovariens. (37)

En 2010, une étude animale réalisée par l’équipe de P. Signorile et al. chez la souris, a montré la survenue de phénotype semblable à l’endométriose chez les souriceaux femelles suite à une exposition au BPA pendant une période critique du développement pendant la grossesse de leurs mères. (38)

A contrario, une réduction significative de la survenue d’endométriose suite à l’exposition in utero au tabac a été rapportée.
Une hypothèse pouvant expliquer l’effet protecteur du tabagisme sur l’endométriose est le fait que c’est une maladie dépendante de l’œstrogène et que le tabagisme peut induire un climat hypoestrogénique. La nicotine et la cotinine nuisent à la synthèse des stéroïdes et à la conversion des androgènes en œstrogènes. (39)

- Distance ano-génitale

La distance ano-génitale (DAG) est la distance entre l’anus et les organes génitaux. C’est un indicateur précoce car elle peut être évaluée dès la naissance et peut refléter d’un développement altéré par une exposition prénatale à des perturbateurs endocriniens.(13)

Dans de nombreuses études portant sur les animaux, la DAG est évaluée puisqu’il s'agit d'un marqueur plus sensible de la réduction des androgènes intra-utérins et serait prédictive des futurs troubles des organes reproducteurs. (12,14,40)

Suite à une exposition in utero au BPA au premier trimestre de grossesse, la DAG est mesurée nettement plus courte chez les filles. Nos résultats concordent avec plusieurs études ce qui prouve que la DAG est une mesure sensible de l'activité endocrinienne et indique des effets sur le développement sexuel prénatal. Elles fournissent de nouvelles preuves des effets indésirables du BPA à faible dose dans la plage de doses allant du microgramme au kilogramme.(8,14)

De plus, l'exposition à de fortes doses d'aniline et de paracétamol a été la cause de la diminution de la distance ano-génitale. (7)

- Age de la ménopause

Les femmes exposées au DES in utero semblent avoir une ménopause plus précoce. Le mécanisme n'est pas clair mais peut être dû à une réduction de la taille du pool de follicules d'origine, à un épuisement plus rapide des follicules ou à des modifications de la synthèse et du métabolisme des hormones stéroïdiennes

L'exposition prénatale aurait un lien avec l'âge de la ménopause. (41)

Toutefois, il n'existe que très peu d'études sur le sujet. De nouvelles expérimentations seraient nécessaires pour prouver cette association.

- Le cancer du sein

Dans ce travail de recherche, il a été choisi d'inclure la glande mammaire car elle fait partie intégrante de la définition de l'appareil reproducteur et qu'il existe des résultats importants concernant l'exposition in utero et le développement de cancer du sein.

En 2007, l'équipe de B. Cohn et al. a montré que l'exposition in utero au dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), insecticide et acaricide utilisé aujourd'hui dans les produits ménagers, peut prédire un risque de cancer du sein multiplié par 5 chez les femmes nées après 1931, si les taux de DDT sont élevés dans le sérum sanguin. (42)

Une autre molécule induit un risque de cancer du sein. En effet, l'exposition au BPA pendant la gestation induit des altérations morphologiques dans le stroma et l'épithélium de la glande mammaire fœtale. Le BPA modifie les interactions réciproques stroma – épithélium qui régule la mammogenèse de la glande mammaire en développement. L'exposition au BPA dans le développement peut renforcer une atteinte cancérogène de la glande mammaire. (43)

CONCLUSION

Les perturbateurs endocriniens (PE) sont aujourd'hui incriminés dans de nombreuses pathologies par leur mécanisme d'action qui passe principalement par le dérèglement du système hormonal. 30 % de la charge de morbidité mondiale pourrait être attribuée à des facteurs environnementaux, selon le Dr Bertrand Chevallier en 2010.
Ces pathologies interviennent à différentes périodes de la vie. En effet, une transmission trans-générationnelle est maintenant bien décrite, de ce fait les pathologies de l'adulte trouvent leur origine dans la période fœtale.

Ils sont présents de façon ubiquitaire dans notre environnement. Il existe un certain nombre de PE, même si l'on retrouve souvent les mêmes dans les différentes affections de l'appareil reproducteur. Les substances qui sont le plus souvent citées sont : le Distilbène, le Bisphénol A, les phtalates, les parabens mais aussi les analgésiques légers.
En revanche, de nombreux autres PE entraînent des effets néfastes qui sont suspectés mais non encore prouvés.

Des réglementations concernant l'utilisation de telles substances sont adoptées comme par exemple l'interdiction de Bisphénol A dans les tétines de biberons depuis 2011. Bien que les multiples effets néfastes des PE sur la santé humaine soient connus, ces décisions restent largement insuffisantes. Elles montrent toutefois la sensibilisation du monde politique à la toxicité des PE particulièrement durant la période de vulnérabilité du fœtus et de l'enfant.

A côté des réglementations, il serait indispensable que le grand public soit informé afin qu'il y ait une prise de conscience globale du problème. Cela aboutirait peut être à une modification des comportements avec notamment une amélioration de la protection des femmes enceintes (cosmétiques, produits ménagers, alimentation). L'exposition des femmes enceintes est particulièrement

inquiétante puisqu'elle entraîne des conséquences sur son enfant à naître et son avenir.

Le but de ce mémoire était donc d'identifier les effets de l'exposition aux perturbateurs endocriniens in utero sur le développement des organes génitaux.

Les recherches initiales ont permis de rassembler 775 articles sur le sujet. Le processus de sélection a permis d'inclure dans ce travail 26 articles qui sont majoritairement des revues de la littérature. La plupart des articles étudiés traitent des conséquences d'une exposition in utero à des PE pendant la grossesse sur l'animal et l'humain. Dans la plupart des travaux analysés, les preuves certaines proviennent des études animales, dont les résultats sont difficilement extrapolables à l'Homme. Cependant, des études sur des échantillons de tissus humains sont désormais réalisées ce qui permet de comparer les effets observés.

Un des organes qui semble être le plus sensible à ces substances est l'appareil reproducteur, notamment au moment sa formation. Les PE seraient à l'origine d'anomalies des appareils génitaux externes, de modification hormonale, de cancer et tout cela par un effet trans-générationnel avec comme conséquence des problèmes de fertilité.

De nouvelles molécules pharmaceutiques ont récemment rejoint la liste croissante de PE. Il s'agit des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et du paracétamol qui font partie des médicaments les plus utilisés dans les pays industrialisés. Ils sont largement utilisés pour l'automédication notamment chez les femmes enceintes tout au long de la grossesse

Des inquiétudes ont été soulevées récemment au sujet de l'utilisation d'analgésiques en vente libre au cours des premier et deuxième trimestres de la grossesse et d'une association avec diverses affections de l'appareil génital, notamment la cryptorchidie congénitale, trouble de la reproduction congénitale le plus fréquent chez les garçons nouveau-nés, ainsi que comme avec la distance

anogénitale plus courte (AGD) chez les nourrissons mâles, ce dernier étant un biomarqueur de l' action des androgènes pendant la vie fœtale.

Il semblerait intéressant de mener une étude sur le sujet afin de mettre en lumière cette hypothèse et d'amener à de réelles conclusions. Cela permettrait de sensibiliser les médecins et les sages-femmes quant à la prescription de telle molécule pharmaceutique pendant la grossesse qu'ils pensaient jusque-là inoffensive.

ABREVIATIONS

BPA : Bisphénol A

DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane

DES : Diéthylstilbestrol ou Distilbène

PE : Perturbateur endocrinien

SG : Semaine de grossesse

T1, T2, T3 : Trimestre 1, trimestre 2, trimestre 3

BIBLIOGRAPHIE

1. Les perturbateurs endocriniens | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. https://www.anses.fr/fr/content/les-perturbateurs-endocriniens

2. Multigner L, Kadhel P. Perturbateurs endocriniens, concepts et réalité. Arch Mal Prof Environ. 1 déc 2008;69(5):710‑7.

3. l'APPA [Internet]. http://www.appa.asso.fr/national/Pages/article.php?art=563

4. Le système endocrinien et ses hormones - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-101/what-is-cancer/the-endocrine-system-and-hormones/?region=on

5. Kolatorova L, Vitku J, Hampl R, Adamcova K, Skodova T, Simkova M, et al. Exposure to bisphenols and parabens during pregnancy and relations to steroid changes. Environ Res. 1 mai 2018;163:115‑22.

6. Alerte sur les mélanges de perturbateurs endocriniens pendant la grossesse [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2017 http://presse.inserm.fr/alerte-sur-les-melanges-de-perturbateurs-endocriniens-pendant-la-grossesse/29138/

7. Holm JB, Mazaud-Guittot S, Danneskiold-Samsoe NB, Chalmey C, Jensen B, Norregard MM, et al. Intrauterine Exposure to Paracetamol and Aniline Impairs Female Reproductive Development by Reducing Follicle Reserves and Fertility. Toxicol Sci. mars 2016;150(1):178‑89.

8. Barrett Emily S., Sathyanarayana Sheela, Mbowe Omar, Thurston Sally W., Redmon J. Bruce, Nguyen Ruby H.N., et al. First-Trimester Urinary Bisphenol A Concentration in Relation to Anogenital Distance, an Androgen-Sensitive Measure of Reproductive Development, in Infant Girls. Environ Health Perspect. 125(7):077008.

9. Environmental Health Perspectives – Endocrine Disruption in Human Fetal Testis Explants by Individual and Combined Exposures to Selected Pharmaceuticals, Pesticides, and Environmental Pollutants [Internet]. https://ehp.niehs.nih.gov/ehp1014/

10. Li L-X, Chen L, Meng X-Z, Chen B-H, Chen S-Q, Zhao Y, et al. Exposure Levels of Environmental Endocrine Disruptors in Mother-Newborn Pairs in China and Their Placental Transfer Characteristics. PLOS ONE. 7 mai 2013;8(5):e62526.

11. Juul A, Almstrup K, Andersson A-M, Jensen TK, Jørgensen N, Main KM, et al. Possible fetal determinants of male infertility. Nat Rev Endocrinol. sept 2014;10(9):553‑62.

12. Kristensen DM, Hass U, Lesné L, Lottrup G, Jacobsen PR, Desdoits-Lethimonier C, et al. Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. Hum Reprod. 1 janv 2011;26(1):235‑44.

13. Welsh M, Saunders PTK, Fisken M, Scott HM, Hutchison GR, Smith LB, et al. Identification in rats of a programming window for reproductive tract masculinization, disruption of which leads to hypospadias and cryptorchidism. J Clin Invest. 1 avr 2008;118(4):1479‑90.

14. Christiansen S, Axelstad M, Boberg J, Vinggaard AM, Pedersen GA, Hass U. Low-dose effects of bisphenol A on early sexual development in male and female rats. Reprod Camb Engl. 2014;147(4):477‑87.

15. Siiteri PK, Wilson JD. Testosterone Formation and Metabolism During Male Sexual Differentiation in the Human Embryo. J Clin Endocrinol Metab. 1 janv 1974;38(1):113‑25.

16. La Cryptorchidie [Internet]. http://campus.cerimes.fr/urologie/enseignement/urologie_17/site/html/5.html

17. Kamat AA, Feng S, Bogatcheva NV, Truong A, Bishop CE, Agoulnik AI. Genetic Targeting of Relaxin and Insulin-Like Factor 3 Receptors in Mice. Endocrinology. 1 oct 2004;145(10):4712‑20.

18. Anand-Ivell R, Cohen A, Nørgaard-Pedersen B, Jönsson BAG, Bonde J-P, Hougaard DM, et al. Amniotic Fluid INSL3 Measured During the Critical Time Window in Human Pregnancy Relates to Cryptorchidism, Hypospadias, and Phthalate Load: A Large Case–Control Study. Front Physiol [Internet]. 2018;9. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2018.00406/full

19. Mazaud-Guittot S, Nicolaz CN, Desdoits-Lethimonier C, Coiffec I, Maamar MB, Balaguer P, et al. Paracetamol, Aspirin, and Indomethacin Induce Endocrine Disturbances in the Human Fetal Testis Capable of Interfering With Testicular Descent. J Clin Endocrinol Metab. 1 nov 2013;98(11):E1757‑67.

20. Snijder CA, Kortenkamp A, Steegers EAP, Jaddoe VWV, Hofman A, Hass U, et al. Intrauterine exposure to mild analgesics during pregnancy and the occurrence of cryptorchidism and hypospadia in the offspring: the Generation R Study. Hum Reprod. 1 avr 2012;27(4):1191‑201.

21. Ben Maamar M, Lesné L, Hennig K, Desdoits-Lethimonier C, Kilcoyne KR, Coiffec I, et al. Ibuprofen results in alterations of human fetal testis development. Sci Rep [Internet]. 10 mars 2017. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5345102/

22. Eladak S, Moison D, Guerquin M-J, Matilionyte G, Kilcoyne K, N'Tumba-Byn T, et al. Effects of environmental Bisphenol A exposures on germ cell development and Leydig cell function in the human fetal testis. Drevet JR, éditeur. PLOS ONE. 31 janv 2018;13(1):e0191934.

23. Arrebola JP, Molina-Molina JM, Fernandez MF, Saenz JM, Amaya E, Indiveri P, et al. A novel biomarker for anti-androgenic activity in placenta reveals risks of urogenital malformations. Reproduction. juin 2015;149(6):605‑13.

24. Pierik FH, Burdorf A, Deddens JA, Juttmann RE, Weber RFA. Maternal and Paternal Risk Factors for Cryptorchidism and Hypospadias: A Case–Control Study in Newborn Boys. Environ Health Perspect. nov 2004;112(15):1570‑6.

25. Gaspari L, Paris F, Jandel C, Kalfa N, Orsini M, Daurès JP, et al. Prenatal environmental risk factors for genital malformations in a population of 1442 French male newborns: a nested case–control study. Hum Reprod. 1 nov 2011;26(11):3155‑62.

26. Palmer JR, Herbst AL, Noller KL, Boggs DA, Troisi R, Titus-Ernstoff L, et al. Urogenital abnormalities in men exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. Environ Health. 18 août 2009;8:37.

27. Gaspari L, Sampaio DR, Paris F, Audran F, Orsini M, Neto JB, et al. High prevalence of micropenis in 2710 male newborns from an intensive-use pesticide area of Northeastern Brazil. Int J Androl. 2012;35(3):253‑64.

28. RESERVES IU--TD. Orphanet: Hypospadias familial [Internet]. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=440

29. Brouwers MM, Feitz WFJ, Roelofs LAJ, Kiemeney LALM, de Gier RPE, Roeleveld N. Hypospadias: a transgenerational effect of diethylstilbestrol? Hum Reprod. 1 mars 2006;21(3):666‑9.

30. Small CM, DeCaro JJ, Terrell ML, Dominguez C, Cameron LL, Wirth J, et al. Maternal Exposure to a Brominated Flame Retardant and Genitourinary Conditions in Male Offspring. Environ Health Perspect. juill 2009;117(7):1175‑9.

31. Ghazarian AA, Trabert B, Robien K, Graubard BI, McGlynn KA. Maternal use of personal care products during pregnancy and risk of testicular germ cell tumors in sons. Environ Res. 1 juill 2018;164:109‑13.

32. Dean A, van den Driesche S, Wang Y, McKinnell C, Macpherson S, Eddie SL, et al. Analgesic exposure in pregnant rats affects fetal germ cell development with inter-generational reproductive consequences. Sci Rep [Internet]. avr 2016;6(1). http://www.nature.com/articles/srep19789

33. Diéthylstilbestrol et risque de complications génitales et obstétricales - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Diethylstilbestrol-et-risque-de-complications-genitales-et-obstetricales

34. Al Jishi T, Sergi C. Current perspective of diethylstilbestrol (DES) exposure in mothers and offspring. Reprod Toxicol. 1 août 2017;71:71‑7.

35. Palmer JR. Infertility among Women Exposed Prenatally to Diethylstilbestrol. Am J Epidemiol. 15 août 2001;154(4):316‑21.

36. Calhoun KC, Padilla-Banks E, Jefferson WN, Liu L, Gerrish KE, Young SL, et al. Bisphenol A Exposure Alters Developmental Gene Expression in the Fetal Rhesus Macaque Uterus. He B, éditeur. PLoS ONE. 23 janv 2014;9(1):e85894.

37. EndoFrance. Qu'est ce que l'Endométriose [Internet]. Association EndoFrance. https://www.endofrance.org/la-maladie-endometriose/qu-est-ce-que-l-endometriose/

38. Signorile PG, Spugnini EP, Mita L, Mellone P, D'Avino A, Bianco M, et al. Pre-natal exposure of mice to bisphenol A elicits an endometriosis-like phenotype in female offspring. Gen Comp Endocrinol. 15 sept 2010;168(3):318‑25.

39. Buck Louis GM, Hediger ML, Peña JB. Intrauterine exposures and risk of endometriosis. Hum Reprod. 1 déc 2007;22(12):3232‑6.

40. Mogensen DM, Pihl MB, Skakkebæk NE, Andersen HR, Juul A, Kyhl HB, et al. Prenatal exposure to antifungal medication may change anogenital distance in male offspring: a preliminary study. Environ Health [Internet]. déc 2017;16(1). http://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12940-017-0263-z

41. Hatch EE, Troisi R, Wise LA, Hyer M, Palmer JR, Titus-Ernstoff L, et al. Age at Natural Menopause in Women Exposed to Diethylstilbestrol in Utero. Am J Epidemiol. 1 oct 2006;164(7):682‑8.

42. Cohn BA, Wolff MS, Cirillo PM, Sholtz RI. DDT and Breast Cancer in Young Women: New Data on the Significance of Age at Exposure. Environ Health Perspect. oct 2007;115(10):1406‑14.

43. Paulose T, Speroni L, Sonnenschein C, Soto AM. Estrogens in the wrong place at the wrong time: Fetal BPA exposure and mammary cancer. Reprod Toxicol. juill 2015;54:58‑65.

ANNEXE I : Première procédure de sélection des articles



Figure 1. Les premières étapes de la sélection d'un article médical.

ANNEXE II : Grilles de lecture

GRILLE DE LECTURE D'UN ARTICLE DE CAUSALITE

Titre et auteur de l'article:_____

Rev/Année/Vol/Pages_____

Thème de l'article :

	OUI	**NON**	**?**
1. La formulation des objectifs est clairement exprimée			
2. Méthodologie			
• L'étude est comparative	❑	❑	❑
• Les populations exposées et témoins prises en compte sont bien définies (caractéristiques, critères d'inclusion et d'exclusion)	❑	❑	❑
• Les facteurs de risque et d'exposition sont bien définis	❑	❑	❑
3. Résultats			
• Les groupes sont comparés	❑	❑	❑
• L'existence d'une association est prouvée et la force de l'association est testée	❑	❑	❑
• La causalité de l'association est étudiée	❑	❑	❑
• Les biais sont décrits et pris en compte	❑	❑	❑

Commentaires :

Source : ANAES. Guide d'analyse de la littérature et gradations des recommandations. 2000.

GRILLE DE LECTURE D'UN ARTICLE DE PRONOSTIC (ANALYSE DE COHORTE)

Titre et auteur de l'article:_____

Rev/Année/Vol/Pages_____

Thème de l'article :

	OUI	NON	?
1. Les objectifs de l'étude sont clairement définis	❑	❑	❑
2. Méthodologie	❑	❑	❑
• Les modalités de constitution de la cohorte sont précisées	❑	❑	❑
• Tous les patients de la cohorte ont été identifiés au même stade de la maladie	❑	❑	❑
• Les critères d'inclusion et d'exclusion sont spécifiés et adéquats	❑	❑	❑
• Les biais possibles sont exposés et les méthodes pour les prendre en compte sont décrites	❑	❑	❑
• Le suivi est complet et correctement réalisé	❑	❑	❑
• Les critères de jugement sont pertinents, fiables et tous utilisés	❑	❑	❑
3. Les résultats			
• L'interprétation de ces critères est objective	❑	❑	❑
• Les résultats sont ajustés pour les autres facteurs pronostiques	❑	❑	❑

Commentaires :

Source : ANAES. Guide d'analyse de la littérature et gradations des recommandations. 2000.

ANNEXE III : Grade des recommandations de l'ANAES

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins.
	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

AIX MARSEILLE UNIVERSITE

Ecole Universitaire de Maïeutique Marseille Méditerranée

LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET FERTILITE TRANS-GENERATIONNELLE

Introduction : Les perturbateurs endocriniens sont présents de façon ubiquitaire dans notre environnement et nous exposent à des risques et ce depuis notre plus jeune âge. Les femmes enceintes ainsi que leurs fœtus sont bien évidemment exposés à ces substances. Les perturbateurs endocriniens peuvent entraîner des conséquences considérables sur l'appareil reproducteur et ainsi altérer la fertilité future des enfants à naître.
Objectif : Identifier les effets de l'exposition aux perturbateurs endocriniens in utero sur le développement des organes génitaux.
Matériels et méthode : Une revue de la littérature a été menée sur 3 bases de données (PubMed, ScienceDirect, EM Premium), en utilisant les mots-clés suivant «perturbateurs endocriniens », «perturbateurs endocriniens ET exposition intra-utérine », « perturbateurs endocriniens ET infertilité ». 26 articles ont été sélectionnés.
Résultats : Le Bisphénol A, le Distilbène, les phtalates, les parabens et les analgésiques légers sont les substances principalement incriminées. Des malformations génitales externes tels que la cryptorchidie, l'hypospadias chez le nouveau-né masculin, ou encore des troubles de la reproduction, de l'endométriose ou des cancers chez la fille ont été retrouvés. Au final, c'est la fertilité future de ces enfants qui semblerait être perturbé.
Conclusion : Les effets suspectés sont considérables. L'appareil reproducteur semble être très sensible à ce genre de substances, particulièrement au moment de sa formation. Cependant, il serait nécessaire de faire un point sur l'automédication des femmes enceintes par des analgésiques légers au vu de leurs probables conséquences.

Introduction: Endocrine disruptors are present ubiquitously in our environment and expose us to risks. Pregnant women and their fetus are obviously exposed to these substances. Endocrine disruptors can have a significant impact on the reproductive system and impair the future fertility of unborn children.
Objective: To identify the effects of exposure to endocrine disruptors in utero on genital development.
Materials and methods: A review of the literature was conducted on 3 databases (PubMed, ScienceDirect, EM Premium), using the following keywords "endocrine disruptor", "endocrine disruptors AND intrauterine exposure", "endocrine disrptor and infertility ». 26 items were selected.
Results: Bisphenol A, Distilbene, phthalates, parabens and mild analgesics are the main incriminated substances. External genital malformations such as cryptorchidism, hypospadias in the male newborn, or reproductive disorders, endometriosis in the girl were found. In the end, it is the future fertility of these children that would seem to be disturbed.
Conclusion: The suspected effects are considerable. The reproductive system seems to be very sensitive to these kinds of substances, especially at the time of its formation. However, it would be necessary to take stock of the self-medication of pregnant women with mild analgesics given their likely consequences.