

Santé environnementale et reproduction

Perturbateurs endocriniens et spermatogenèse

RÉSUMÉ : Les perturbateurs endocriniens sont des substances exogènes capables de perturber l'homéostasie hormonale, affectant ainsi la fonction de reproduction masculine. Ils peuvent en effet générer des anomalies au niveau de la spermatogenèse. L'objectif de cette étude est d'exposer l'impact des différents perturbateurs, tels que le bisphénol A, les phtalates, les pesticides, les substances per- et polyfluoroalkylées (PFAS), les dioxines, la pollution de l'air et les métaux lourds, sur la qualité du sperme et la fertilité masculine. Ces substances, *via* une exposition *in utero* ou à l'âge adulte, peuvent altérer la plupart des paramètres spermatiques (numération, concentration, mobilité et morphologie des spermatozoïdes). Ils peuvent également induire des dérégulations hormonales, des lésions des cellules testiculaires, des dommages de l'ADN spermatique et des risques accrus de malformations génitales. Face à ces enjeux, des efforts sont menés pour évaluer et réguler ces substances au niveau national et européen, notamment sous l'égide de l'ANSES. Le déclin croissant de la qualité du sperme souligne la nécessité de poursuivre les recherches, et de sensibiliser le public aux dangers des perturbateurs endocriniens.



C. SONIGO, L. FOUQUE-GADOL
Service de gynécologie médicale,
hôpital Antoine-Béclère, PARIS.

La formation des spermatozoïdes commence dès la vie intra-utérine avec le développement des cellules germinales primordiales dans les gonades fœtales, sous l'influence des cellules de Sertoli. Ces cellules, dirigées par le gène SRY, jouent un rôle crucial dans la formation des cordons séminifères et la structuration du testicule. Après la naissance, et jusqu'à la puberté, les cellules de Sertoli continuent de se multiplier, sous l'influence de la sécrétion de l'hormone folliculostimulante (FSH) et de facteurs de croissance, sans qu'il y ait une production de spermatozoïdes. À la puberté, l'activation de l'axe gonadotrope permet le démarrage de la spermatogenèse, sous l'influence de la testostérone et de la maturation des cellules de Sertoli (*fig. 1*). Ce processus se poursuivra tout au long de la vie adulte [1].

Les perturbateurs endocriniens (PE) sont des substances chimiques exogènes ayant la capacité de perturber l'homéos-

tasie hormonale, en interférant avec la production, le transport, le métabolisme, la liaison et l'action des hormones naturelles endogènes [2]. Ces substances ont été mises en évidence depuis plusieurs décennies à la suite de la découverte d'importantes anomalies du tractus génital mâle et de la reproduction, chez plusieurs espèces animales comme l'alligator et la panthère [3, 4]. Au cours des années 1990, une diminution de la production spermatique chez l'homme a été constatée par plusieurs méta-analyses montrant une décroissance de la numération des spermatozoïdes de 0,70 million/mL/an [5-7]. Ces résultats ont soulevé l'hypothèse d'un potentiel effet des expositions environnementales sur la fertilité masculine, notamment l'exposition aux PE.

Celle-ci serait responsable d'une altération de la fonction reproductive à plusieurs niveaux. Les données de la littérature ont en effet mis en évidence

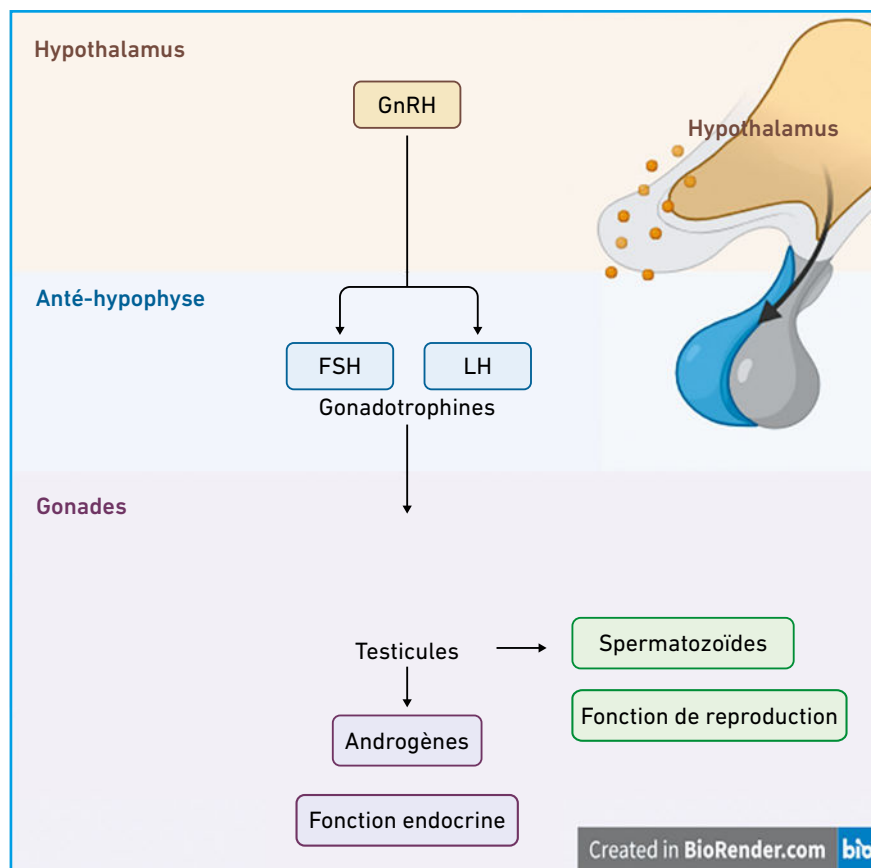


Fig. 1 : Résumé de la fonction de la reproduction masculine.

une atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire, des anomalies du développement testiculaire (telles que la cryptorchidie et l'hypospadias) ainsi que des lésions des cellules testiculaires de Sertoli et Leydig, à l'origine d'une altération de la spermatogenèse et de la fonction endocrine [2, 8]. Plus spécifiquement, il a été suggéré que l'exposition aux PE pourrait entraîner une altération du volume, de la concentration, de la mobilité, de la morphologie des spermatozoïdes, ainsi qu'une augmentation des lésions de l'ADN spermatique [8].

L'objectif de cet article est de résumer les différents impacts sur la spermatogenèse des principaux PE déjà décrits dans la littérature, à savoir le bisphénol A, les phtalates, les pesticides, les PFAS, les dioxines, les métaux lourds et enfin la pollution de l'air (**tableau I**).

■ Bisphénols A

Les bisphénols A (BPA) sont principalement utilisés dans la fabrication d'articles en plastique, notamment les contenants de boissons et d'aliments. Comme ils ont la capacité de migrer des contenants vers l'aliment ou la boisson, ils peuvent être ingérés par l'organisme. Ils peuvent aussi être absorbés par inhalation ou voie transdermique. La contamination peut également survenir *in utero* [9, 10].

Chez l'homme, quelques études observationnelles ont révélé une association négative entre les taux de BPA et la qualité du sperme, avec une altération de la plupart des paramètres spermatiques [11]. Les BPA possèdent en effet une activité œstrogénique et anti-androgénique, responsables d'altérations de la spermatoge-

nèse par des effets directs et indirects. S'agissant des effets directs, des études *in vitro* ont mis en évidence que les BPA seraient à l'origine d'une dysfonction mitochondriale, d'un effet apoptotique, d'altérations de l'ADN des cellules de Sertoli et de lésions des jonctions cellulaires, ayant pour conséquence des lésions de la barrière hémato-testiculaire [1, 10]. De manière indirecte, les BPA exerceraient des effets perturbateurs sur la régulation de l'axe gonadotrope. Ainsi, la diminution de la sécrétion hypophysaire de LH et la baisse de stimulation des cellules de Leydig auraient pour effet une diminution des taux de testostérone intra-testiculaires, qui jouent un rôle majeur dans la spermatogenèse [10]. Ils interfèreraient également avec les récepteurs des androgènes, dont ils pourraient altérer la production et la fonction [12]. De plus, l'exposition fœtale aux BPA inhiberait la différenciation des cellules de Sertoli et des cellules de Leydig chez le rat, mise en évidence par les diminutions de production de l'hormone anti-müllérienne (AMH) et de sécrétion de testostérone. En conséquence, ces effets pourraient altérer le développement du tractus génital masculin [13].

La mise en évidence des effets néfastes des BPA, notamment sur la santé reproductive, a permis la mise en œuvre de la loi "bisphénol A" en 2015, qui interdit leur utilisation dans les produits (contenants ou ustensiles) destinés à entrer en contact direct avec les denrées alimentaires. Des produits de remplacement, les bisphénols S (BPS) et les bisphénols F (BPF) ont été introduits sur le marché en tant qu'alternatives potentiellement plus sûres. Néanmoins, compte tenu de leurs structures chimiques, les BPS et BPF présenteraient un profil toxicologique similaire à celui des BPA [9].

■ Phtalates

Les phtalates sont présents dans une grande variété de produits comme les plastiques, les cosmétiques, les embal-

Santé environnementale et reproduction

PE	Sources	Effets	Mécanismes
Bisphénol A	Articles en plastique, contenants de boissons et d'aliments	<ul style="list-style-type: none"> ● Perturbation de l'axe gonadotrope ● Diminution des taux de testostérone ● Altération des paramètres spermatiques 	<ul style="list-style-type: none"> ● Activité œstrogénique et anti-androgénique ● Atteinte des cellules de Sertoli : apoptose, altération de l'ADN, dysfonction mitochondriale, lésions de la barrière hémato-testiculaire
Phtalates	Plastiques, cosmétiques, emballages alimentaires, peintures, matériaux de construction, médicaments	<ul style="list-style-type: none"> ● Malformations du tractus génital masculin ● Anomalies du développement pubertaire ● Diminution des taux de testostérone ● Diminution de la concentration, de la mobilité et de la morphologie des spermatozoïdes 	<ul style="list-style-type: none"> ● Activité anti-androgénique ● Altérations morphologiques des cellules de Sertoli ● Diminution du nombre de cellules germinales ● Apoptose ● Stress oxydatif ● Lésions de l'ADN spermatique
Pesticides	Herbicides, insecticides, fongicides	<ul style="list-style-type: none"> ● Élévation des taux de gonadotrophines ● Altération des paramètres spermatiques ● Azoospermie 	<ul style="list-style-type: none"> ● Lésions fonctionnelles des cellules de Sertoli ● Apoptose ● Stress oxydatif ● Lésions de l'ADN spermatique ● Fragmentation de l'ADN ● Aneuploïdies chromosomiques ● Modifications épigénétiques
PFAS	Textiles, emballages alimentaires, produits d'entretien, cosmétiques, peintures, revêtements antiadhésifs	<ul style="list-style-type: none"> ● Élévation des taux de gonadotrophines ● Diminution des taux de testostérone ● Diminution de la mobilité et de la concentration spermatique 	<ul style="list-style-type: none"> ● Altération de perméabilité membranaire des spermatozoïdes ● Lésions de la barrière hémato-testiculaire ● Apoptose ● Stress oxydatif ● Fragmentation de l'ADN ● Modification de l'expression de gènes
Dioxines	Polluants issus de la combustion	<ul style="list-style-type: none"> ● Diminution des taux de testostérone ● Féminisation morphologique ● Diminution de la numération et de la morphologie spermatique 	<ul style="list-style-type: none"> ● Activité anti-androgénique
Métaux lourds	Mercure, plomb, cadmium, arsenic, utilisés dans de nombreuses industries	<ul style="list-style-type: none"> ● Augmentation des taux de testostérone ● Altération des paramètres spermatiques 	<ul style="list-style-type: none"> ● Lésions fonctionnelles des cellules de Sertoli ● Apoptose ● Fragmentation de l'ADN ● Stress oxydatif
Pollution de l'air	Gaz d'échappement diesel, SO ₂ , particules PM ₁₀	<ul style="list-style-type: none"> ● Diminution des taux de testostérone ● Diminution de la concentration, de la numération et de la mobilité spermatique 	<ul style="list-style-type: none"> ● Lésions de l'ADN spermatique ● Diminution du nombre de cellules de Sertoli

Tableau 1 : Résumé des effets et mécanismes des principaux perturbateurs endocriniens sur la fonction de la reproduction masculine.

lages alimentaires, les peintures et matériaux de construction et certains médicaments [9]. L'exposition aux phtalates survient principalement par ingestion, inhalation ou contact cutané et peut également avoir lieu *in utero* [9].

Chez l'homme, l'exposition aux phtalates serait associée à une diminution de la concentration, de la mobilité et de la

morphologie des spermatozoïdes, à une baisse des taux de testostérone et à un allongement du délai de conception [14]. L'exposition fœtale aux phtalates augmenterait le risque de malformations du tractus génital masculin et d'anomalies du développement pubertaire [9]. Des études expérimentales ont aussi permis de mettre en évidence les effets de l'exposition aux phtalates sur la fonc-

tion testiculaire. Du fait de leur activité anti-androgénique, les phtalates seraient responsables d'une diminution des taux de testostérone et d'inhibine B, d'anomalies du tractus génital, d'altérations morphologiques des cellules de Sertoli et d'une diminution du nombre de cellules germinales, en rapport avec une augmentation de l'apoptose [1]. D'autres mécanismes altérant la spermatogenèse

POINTS FORTS

- Les perturbateurs endocriniens, des substances exogènes ayant la capacité de perturber l'homéostasie hormonale, sont suspectés d'intervenir dans le déclin de la qualité du sperme décrit au cours de ces dernières décennies.
- Les principaux perturbateurs endocriniens responsables d'altérations de la spermatogenèse sont le bisphénol A, les phtalates, les pesticides, les PFAS, les dioxines, la pollution de l'air et les métaux lourds.
- Des études épidémiologiques ont permis de montrer que l'exposition *in utero* et chez l'homme serait à l'origine de la dégradation des paramètres du sperme à l'âge adulte.
- Les perturbateurs endocriniens exercent leurs effets *via* différents mécanismes : malformations génitales, dérégulations hormonales et altérations fonctionnelles des cellules testiculaires.
- La prise de conscience globale de l'effet néfaste des perturbateurs endocriniens sur la santé reproductive masculine a permis de développer des mesures pour évaluer et réguler l'utilisation de ces substances au niveau national et européen.

ont également été rapportés comme l'augmentation du stress oxydatif et des lésions de l'ADN spermatique [5].

■ Pesticides

Les pesticides sont principalement utilisés pour l'agriculture (90 % de l'utilisation totale des pesticides) et comprennent les herbicides, insecticides et fongicides. L'exposition aux pesticides concerne les travailleurs impliqués dans la fabrication ou l'application des pesticides, mais aussi plus largement la population générale *via* la consommation de fruits et légumes. C'est par l'ingestion de résidus présents dans l'alimentation, mais également par inhalation de ces substances ou par contact cutané, que les individus s'exposent à leur toxicité [9, 11].

Dans des études menées chez l'homme, cette exposition aux pesticides serait responsable d'altérations de la plupart des paramètres du sperme (pouvant induire, au maximum, une azoospermie (absence

totale de spermatozoïdes)) et d'une élévation des taux de gonadotrophines [9, 11]. Des classifications ont été établies afin de distinguer les produits présentant une présence faible ou élevée de résidus de pesticides. La consommation de fruits et légumes à haute teneur en résidus de pesticides pourrait induire une diminution du nombre des spermatozoïdes ainsi qu'une altération de leur morphologie [9]. L'exposition aux pesticides endommagerait aussi la spermatogenèse *via* différents mécanismes : lésions fonctionnelles des cellules de Sertoli, apoptose des cellules de Sertoli et des cellules germinales, activation du stress oxydatif et diminution de la sécrétion d'androgènes et d'inhibine B. Par ailleurs, des lésions de l'ADN spermatique, une augmentation de la fragmentation de l'ADN et des aneuploïdies chromosomiques, ont également été décrites. Notons bien que tous ces effets néfastes surviendraient même à des doses environnementales très faibles et auraient des effets transgénérationnels, notamment du fait de modifications épigénétiques [1, 8, 9].

■ Substances per- et polyfluoroalkylées

Les substances per- et polyfluoroalkylées (PFAS) sont une grande famille de composés chimiques utilisés depuis les années 1950 dans de nombreux produits industriels et de consommation (textiles, emballages alimentaires, produits d'entretien, cosmétiques, peintures, revêtements antiadhésifs) en raison de leurs propriétés antiadhésives et résistantes. Cependant, elles ont pour inconvénient une grande persistance dans l'environnement. L'exposition humaine est principalement liée à la consommation d'aliments et d'eau potable contaminés [9].

Les études épidémiologiques portant sur les effets de l'exposition aux PFAS sur la spermatogenèse sont contradictoires. Certaines études rapportent une diminution de la mobilité spermatique, une augmentation de la fragmentation de l'ADN et une baisse des taux de testostérone, tandis que d'autres études ne mettent pas en évidence d'effets. L'exposition fœtale aux PFAS serait associée à une diminution de la numération et de la concentration spermatique et à une élévation des taux de FSH et de LH [9]. L'exposition aux PFAS pourrait aussi affecter la spermatogenèse en altérant la perméabilité de la membrane des spermatozoïdes, en induisant l'apoptose des spermatozoïdes et des cellules germinales, en augmentant le stress oxydatif, en réduisant la sécrétion de GnRH et de testostérone, en dégradant la barrière hémato-testiculaire ainsi qu'en modifiant l'expression des gènes des cellules de Leydig et de Sertoli [1, 9].

■ Dioxines

Les dioxines sont des polluants organiques persistants et lipophiles, produits lors des processus de combustion et s'accumulant dans la chaîne alimentaire. L'exposition humaine est donc principalement liée aux aliments contaminés

Santé environnementale et reproduction

(viandes, poissons, œufs, huiles, produits laitiers). Dans des études expérimentales analysant leurs effets sur la descendance, les dioxines, du fait de leur activité anti-androgénique, seraient responsables d'une diminution de la numération et de la morphologie spermatique, d'une féminisation morphologique et d'une diminution des taux de testostérone [11].

Métaux lourds

Les métaux lourds (mercure, plomb, cadmium, arsenic) sont largement utilisés dans de nombreuses industries. L'exposition aux métaux lourds, qu'elle soit d'origine professionnelle ou environnementale, survient après inhalation, ingestion ou contact cutané. Cette exposition affecterait la fertilité masculine en inhibant la fonction des cellules de Sertoli par plusieurs mécanismes (inflammation, cytotoxicité, stress oxydatif, apoptose et perturbation des voies de signalisation), en perturbant la stéroïdogénèse des cellules de Leydig et en altérant la spermatogenèse, notamment par apoptose des cellules germinales. Cela induit des altérations des paramètres spermatiques (réduction du nombre, de la mobilité et de la vitalité des spermatozoïdes, anomalies morphologiques, fragmentation de l'ADN) et des déséquilibres hormonaux (augmentation de la testostérone sérique par exemple). De plus, l'induction d'un stress oxydatif dans les testicules provoque une apoptose des cellules testiculaires, des anomalies structurales et des perturbations dans le processus de spermatogenèse [1, 16].

Pollution de l'air

Plusieurs études animales ont montré que la pollution de l'air, notamment due aux gaz d'échappement diesel, nuirait à la spermatogenèse en réduisant la production de spermatozoïdes, en induisant des lésions de l'ADN spermatique, en diminuant le nombre de cellules de

Sertoli et les taux de testostérone [9]. Récemment, une revue systématique a permis de mettre en évidence une baisse de la concentration, de la numération et de la mobilité spermatique après exposition à certains polluants (dioxyde de soufre SO_2 et particules PM_{10}) [17].

Globalement, depuis plusieurs années, il a été observé dans le monde une diminution de la numération spermatique [5-7]. Cela a obligé l'OMS à réviser les normes des paramètres du spermogramme à deux reprises, en 1999 puis en 2010 (fig. 2). Les facteurs environnementaux comme la pollution de l'air, de l'eau et l'exposition constante aux perturbateurs endocriniens seraient en lien avec cette diminution de la fertilité masculine.

Conclusion

L'exposition aux PE, présents de nos jours d'une manière quasi-constante dans l'environnement au quotidien, représente un risque majeur pour la santé reproductive masculine. Les données de la littérature, des études expérimentales et animales ainsi que les données épidémiologiques apportent des preuves consistantes des effets néfastes de ces substances à plusieurs niveaux de la

fonction de reproduction masculine, et en particulier sur la spermatogenèse via plusieurs mécanismes. En effet, chez les humains, cette exposition est associée à une altération des paramètres spermatiques, pouvant expliquer, au moins en partie, la diminution croissante de la qualité du sperme observée depuis plusieurs décennies. Grâce à cette prise de conscience globale des effets nocifs des PE, l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) a mené de nombreux travaux concernant l'évaluation et la régulation des PE en France et en Europe. Elle a participé à l'élaboration d'une stratégie nationale sur les PE (SNPE) avec une évaluation régulière des substances au niveau européen sous le règlement REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of Chemicals).

Compte tenu du déclin de la fertilité masculine, devenu un problème majeur de santé publique, et de l'impact potentiel de l'exposition aux PE sur la spermatogenèse, de nouvelles études sont nécessaires pour mieux comprendre leur impact sur la santé reproductive. Il est enfin important de minimiser l'exposition de la population à ces substances tout en la sensibilisant aux risques encourus.

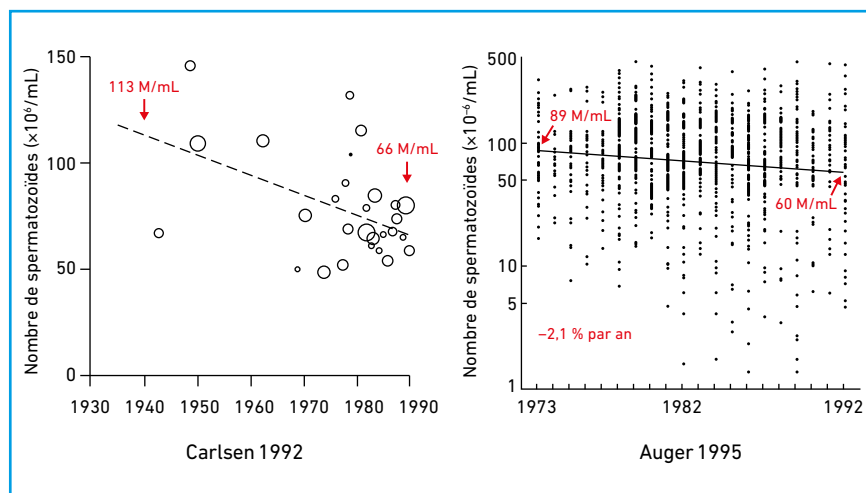


Fig. 2: Diminution de la concentration de spermatozoïdes dans le spermogramme humain au cours du 20^e siècle [5, 6].

BIBLIOGRAPHIE

1. CORPUZ-HILSABECK M, CULTY M. Impact of endocrine disrupting chemicals and pharmaceuticals on Sertoli cell development and functions. *Front Endocrinol*, 2023;14:1095894.
2. GORE AC, CHAPPELL VA, FENTON SE *et al*. EDC-2: The Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocr Rev*, 2015;36:E1-E150.
3. GUILLETTE LJ, GROSS TS, MASSON GR *et al*. Developmental abnormalities of the gonad and abnormal sex hormone concentrations in juvenile alligators from contaminated and control lakes in Florida. *Environ Health Perspect*, 1994;102.
4. FACEMIRE CF, GROSS TS, GUILLETTE LJ. Reproductive impairment in the Florida panther: nature or nurture? *Environ Health Perspect*, 1995;103.
5. AUGER J, KUNSTMANN JM, CZYGLIK F *et al*. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N Engl J Med*, 1995;332.
6. CARLSEN E, GIWERCMAN A, KEIDING N *et al*. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ*, 1992;305.
7. LEVINE H, JØRGENSEN N, MARTINO-ANDRADE A *et al*. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Hum Reprod Update*, 2017;23:646-659.
8. LAHIMER M, ABOU DIWAN M, MONTJEAN D *et al*. Endocrine disrupting chemicals and male fertility: from physiological to molecular effects. *Front Public Health*, 2023;11:1232646.
9. MÍNGUEZ-ALARCÓN L, GASKINS AJ, MEEKER JD *et al*. Endocrine-disrupting chemicals and male reproductive health. *Fertil Steril*, 2023;120:1138-1149.
10. BARBONETTI A, D'ANDREA S, BERNABÒ N *et al*. Editorial: Bisphenols and Male Reproductive Health. *Front Endocrinol*, 2020;11:597609.
11. CANNARELLA R, GÜL M, RAMBHATLA A *et al*. Temporal decline of sperm concentration: role of endocrine disruptors. *Endocrine*, 2022;79:1-16.
12. KNEZ J. Endocrine-disrupting chemicals and male reproductive health. *Reprod Biomed Online*, 2013;26:440-448.
13. LI X, WEN Z, WANG Y *et al*. Bisphenols and Leydig cell development and function. *Front Endocrinol*, 2020;11:447.
14. RADKE EG, BRAUN JM, MEEKER JD *et al*. Phthalate exposure and male reproductive outcomes: a systematic review of the human epidemiological evidence. *Environ Int*, 2018;121:764-793.
15. BLOOM MS, WHITCOMB BW, CHEN Z *et al*. Associations between urinary phthalate concentrations and semen quality parameters in a general population. *Hum Reprod*, 2015;30:2645-2657.
16. LÓPEZ-BOTELLA A, VELASCO I, ACIÉN M *et al*. Impact of Heavy Metals on Human Male Fertility—An Overview. *Antioxidants*, 2021;10:1473.
17. XU R, ZHONG Y, LI R *et al*. Association between exposure to ambient air pollution and semen quality: a systematic review and meta-analysis. *Sci Total Environ*, 2023;870:161892.

Les auteures ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.