

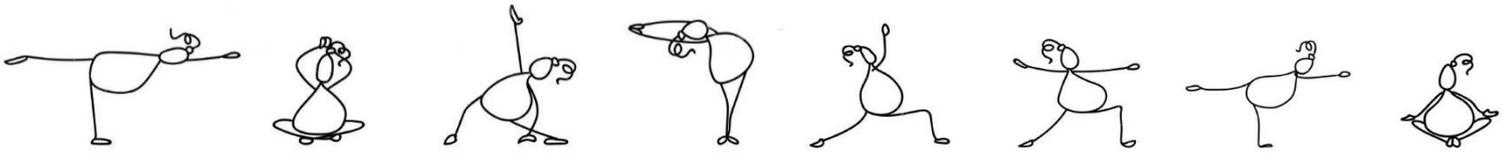


<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



Université Lyon 1

Ecole de sages-femmes de Bourg-en-Bresse

Diplôme d'état de sage-femme



**Exposition prénatale aux perturbateurs endocriniens
et syndrome de dysgénésie testiculaire : revue de la littérature**

Mémoire présenté et soutenu par

Lucine Barrellon

Née à Saint-Chamond le 25 Octobre 1995

Directrice de mémoire : Dr Raynaud Catherine

Promotion 2014/2018

REMERCIEMENTS

La réalisation de ce mémoire a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui je voudrais témoigner toute ma reconnaissance.

Mme Catherine Raynaud, pédiatre endocrinologue, pour sa disponibilité et ses judicieux conseils. En tant que Directrice de mémoire, elle m'a guidée dans mon travail et m'a aidée à trouver des solutions pour avancer.

Mme Paola Bonhoure, ma guidante de mémoire et formatrice pour ses recommandations qui ont contribué à alimenter ma réflexion, pour sa précieuse aide à la relecture et à la correction de mon mémoire.

L'ensemble de l'équipe pédagogique de l'école de sages-femmes de Bourg-en-Bresse pour son enseignement tout au long de ces années.

A mes camarades de promotion, notamment aux six amies que j'ai trouvées et avec qui ces années m'ont paru plus douces.

A mes parents pour leur soutien, leur présence, leur patience et leur amour inestimable tout au long de mes études.

A mon compagnon, pour m'avoir encouragée mais aussi supportée tout au long de ce travail...

A tous mes proches et amis.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	3
ABREVIATIONS.....	6
AVANT-PROPOS	7
INTRODUCTION.....	8
PREMIERE PARTIE : PE ET DYSGENESIES TESTICULAIRES.....	9
I- LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS	10
1. DEFINITION.....	10
2. MODE D’ACTION.....	12
3. LES PRINCIPAUX PE DE NOTRE ENVIRONNEMENT	14
II- DYSGENESIES TESTICULAIRES.....	18
1. DEFINITIONS.....	18
2. TYPES	20
3. EPIDEMIOLOGIE.....	21
DEUXIEME PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE	23
I- OBJECTIFS.....	24
II- METHODE DE L’ETUDE.....	24
1. METHODE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE.....	24
2. EQUATIONS ET DESCRIPTEURS UTILISES.....	25
3. CRITERES D’INCLUSION ET D’EXCLUSION	25
III- RESULTATS	27
1. DIAGRAMME DE FLUX.....	27
2. TABLEAUX DE RESULTATS	27
3. SYNTHESE DES RESULTATS PAR POLLUANT	37
IV- DISCUSSION.....	53
V- CONCLUSION.....	57

TROISIEME PARTIE : SOLUTIONS A COURT TERME ET INFORMATION DES PATIENTES	59
I- RÔLE DES PROFESSIONNELS DE SANTE	60
II- ATELIER NESTING PAR LE WECF (WOMEN IN EUROPE FOR A COMMON FUTURE)	61
III- RAPPORT DE L'INSPECTION GENERALE DES AFFAIRES SOCIALES (IGAS)	62
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	64
ANNEXES	72

ABREVIATIONS

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation
APFO : Acide perfluorooctanoïque
BPA : Bisphénol A
BDE : Bromodiphényléthers
DBP : Dibutylphtalate
DDE : Dichlorodiphényldichloroéthylène
DDT : Dichlorodiphényltrichloréthane
DEHP : phtalate de bis-2-éthylhexile
ECHA : Agence européenne des produits chimiques
HeTop : Health terminology/ontology portal
IGAS : Rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales
INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale
INSL3 : Insuline-like factor 3
MeSH : Médical subject heading
OR : Odds ratio
OMS : Organisation mondiale de la santé
PBB : Polybromobisphényles
PCB : Polychlorobiphényl
PE : Perturbateurs endocriniens
PFC : Composés perfluorés
TDS : Testicular dysgenesis syndrome
TGT : Tumeurs germinales du testicule
WECF : Women in Europe for a Common Future

AVANT-PROPOS

Avant de commencer ce travail, je voudrais vous expliquer le choix de mon sujet. Pour ce mémoire qui vient clôturer 5 années d'études et me donner le titre attendu de sage-femme, je souhaitais un sujet qui me ressemble et me tienne à cœur. Depuis ma petite enfance, j'ai été élevée selon un mode de vie sain en consommant des aliments non transformés, en utilisant des produits d'hygiène les plus neutres possible à la fois pour moi et pour la planète. En grandissant, j'ai gardé toutes ces bonnes habitudes convaincue que notre environnement est un déterminant de notre santé. Hippocrate disait : « que ton aliment soit ta première médecine »(1). Tout ce qui nous entoure, ce que nous mangeons, ce que nous respirons a un impact non négligeable sur notre équilibre. Ce travail lie donc environnement et obstétrique.

Lors de mes stages, j'ai pu observer plusieurs malformations uro-génitales chez le petit garçon telles que des hypospades, des cryptorchidies... En m'interrogeant sur les causes de ces malformations, le thème des perturbateurs endocriniens(PE) revenait souvent. C'est un sujet d'actualité et les connaissances ne cessent d'évoluer. On comprend de mieux en mieux leurs fonctionnements et leurs effets sur notre système hormonal. De nombreuses études cherchent à les incriminer, les politiciens en font un sujet clé de leur campagne, pourtant nous restons mal informés. En France, nous avons une politique du soin plutôt qu'une politique préventive, or je suis persuadée qu'agir en amont pour la prévention de certaines malformations est possible et efficace.

En faisant une revue de la littérature, je voulais récolter le plus d'informations possibles pour y voir plus clair. J'espère enrichir mes connaissances sur ce domaine qui m'intéresse beaucoup et pouvoir ainsi mieux informer les femmes enceintes et en âge de procréer.

INTRODUCTION

L'influence de l'environnement sur la santé humaine est aujourd'hui devenue un enjeu en matière de santé publique. Le nombre de pathologies telles que les cancers, les pathologies cardio-vasculaires ou encore les troubles de la reproduction ne cesse d'augmenter. (Figure 2) Conjointement, l'industrialisation de nos modes de vie nous expose tous les jours à plus de nouvelles molécules exogènes comme les perturbateurs endocriniens (PE). Cependant, les données épidémiologiques sur les effets néfastes sur la santé sont rares, en particulier en ce qui concerne les liens avec l'exposition prénatale et postnatale. En 2012, une évaluation mondiale de l'état des connaissances sur les perturbateurs endocriniens commandée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a conclu que les effets directs des perturbations endocriniennes ayant des effets nocifs sur la santé sont limités chez l'homme, mais a insisté sur la nécessité d'une attention continue.

Des baromètres santé-environnement permettent d'étudier l'évolution de la perception de la population vis-à-vis de l'environnement et de ses effets sur la santé. Ainsi, d'après un rapport de 2014, 91% les 18-34 ans évaluent leur sensibilité face aux problèmes d'environnement entre 7 et 10 (sur une échelle allant de 0 à 10). (2) On comprend ainsi que les futures mères se posent des questions sur l'impact des PE sur leur santé mais surtout sur celle de leurs enfants.

Dans ce mémoire, nous allons tout d'abord faire une description des PE et de ceux qui sont les plus fréquemment rencontrés. En second lieu, nous expliquerons ce qu'est le syndrome de dysgénésie testiculaire. Puis, nous ferons une revue de la littérature sur le sujet. Pour conclure, la troisième partie aura pour but de proposer des solutions et de permettre l'information des femmes en âge de procréer.

PREMIERE PARTIE :
PE ET DYSGENESIES TESTICULAIRES

I- LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

1. DEFINITION

Depuis les années 1950, des études montrent une diminution de la fertilité masculine, une altération morphologique et une baisse du nombre de spermatozoïdes associées à une fréquence accrue des cancers du testicule et de la prostate. A cette même époque, la puberté féminine débute de plus en plus précocement, avec d'importantes différences selon les régions, encore mal expliquées.

En 1962, l'ouvrage de Rachel Carson met en évidence la toxicité reproductive de l'insecticide Dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT).

Dans les années 1980, Theo Colborn attribue la baisse de fertilité des visons d'élevage aux polluants bioaccumulés par les poissons, principale nourriture de ces derniers dans la région des Grands Lacs.

Par la suite, des études épidémiologiques et des expériences de laboratoire, ont montré que l'exposition à des molécules hormono-mimétiques était au moins en partie responsable de ces phénomènes.

Le terme « perturbateur endocrinien » apparaît pour la première fois lors de la Wingspread conférence en 1991. (3) L'expression est ensuite mieux définie par les experts de la communauté scientifique et de l'industrie chimique lors d'une commission européenne en 1996 : l'European Workshop on the Impact of Endocrine Disrupters on Human Health and Wildlife. (4)

Les PE commencent vraiment à intéresser l'opinion publique après la tragédie du diéthylstilbestrol présent dans le Distilbène®. Ce médicament a été pris par des milliers de femmes dans les années 1940 en prévention des fausses couches. Dans les décennies qui

ont suivi, des cas d'infertilité, d'adénocarcinomes du vagin et de malformations des organes génitaux ont été rapportés chez les enfants nés de mère ayant pris du Distilbène.

Enfin, au début des années 2000, Skakkebaeck et son équipe proposèrent le concept de «Syndrome de Dysgénésie Testiculaire» avec pour symptômes : la mauvaise qualité du sperme, le cancer des testicules, la cryptorchidie et l'hypospade. L'étiologie probable en est l'exposition aux facteurs environnementaux tels que les PE. (5)

Selon l'OMS, un 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 populations.

Un PE potentiel est une substance ou un mélange exogène, possédant des propriétés susceptibles d'induire une perturbation endocrinienne dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de populations. (6)

Les PE peuvent être des substances naturelles ou artificielles. Elles sont étrangères à l'organisme mais viennent interférer avec notre propre système hormonal entraînant ainsi un dérèglement de son bon fonctionnement. Ainsi ils peuvent altérer la régulation du métabolisme et le développement.

Certaines de ces substances peuvent par ailleurs avoir d'autres effets toxiques, notamment sur la reproduction, et nuire à la fertilité ou perturber le développement du fœtus.

2. MODE D'ACTION

Le PE agit par :

- **Effet agoniste**, imitant l'action d'une hormone naturelle de notre métabolisme en se fixant sur le récepteur cellulaire, il entraîne alors une réponse normale, similaire à celle de l'hormone elle-même.
- **Effet antagoniste** en se liant aux récepteurs hormonaux et en empêchant l'émission du signal.

La plupart des PE agissent à des doses très faibles et ont souvent une demi-vie très longue car beaucoup d'entre eux sont lipophiles. Contrairement aux substances hydrophiles qui sont rapidement éliminées, ils peuvent s'accumuler dans les graisses. On parle de bioaccumulation.

Ils se répartissent en 3 classes, selon la commission européenne (7) :

-Les **hormones naturelles** synthétisées par les mammifères ou les plantes :

Ce sont principalement l'insuline, la testostérone, les œstrogènes et la progestérone, physiologiquement synthétisées par notre organisme. On trouve aussi les phyto-œstrogènes ou myco-œstrogènes de certaines plantes, comme les germes de luzerne ou le soja. Les risques associés à une très forte consommation d'aliments contenant ces substances ne sont pas encore bien connus.

- Les **hormones de synthèse pharmaceutiques** destinées à l'homme, aux animaux ou aux plantes :

Les hormones de synthèse ont été créées par l'homme dans le but d'agir et de contrôler le système endocrinien soit pour l'inhiber c'est le but des contraceptifs oraux, soit pour le

pallier c'est le rôle des traitements hormonaux de substitution de la ménopause, de la fonction thyroïdienne, des hormones de croissance dans le domaine vétérinaire.

-Les **polluants chimiques anthropiques** :

Ce sont des substances chimiques conçues pour être utilisés dans l'industrie pharmaceutique, cosmétique, agro-alimentaire, phytosanitaire, pétrolière, automobile, plasturgique... à des fins propres en soi pour leurs propriétés physico-chimiques recherchées et dont la fonction endocrine est non suspectée à priori. Ce sont ces dernières, qui font l'objet de toute notre attention. Ces propriétés initialement non soupçonnées, sont donc peu connues, et donc plus difficilement maîtrisable.

Lorsqu'ils sont présents dans l'environnement, les PE peuvent pénétrer dans l'organisme de différentes façons : par voie digestive, pulmonaire ou par voie dermique. Une autre voie de contamination est l'exposition du fœtus et du nouveau-né par la mère via le cordon ombilical et l'allaitement. Plus encore que le mode de transmission, c'est le moment d'exposition aux PE qui est déterminant, notamment pendant le stade fœtal et néonatal, où la différenciation sexuelle et la programmation du système endocrinien ont lieu. Il s'agit d'une période de grande vulnérabilité à des stimuli hormonaux exogènes. Les conséquences de ces expositions pourraient n'apparaître qu'après plusieurs années. Cela nécessite de replacer l'homme dans son environnement, mais également de prendre en compte l'exposition de l'individu à un mélange de substances chimiques et de comprendre leurs interactions au sein de l'organisme humain sur le long terme, dès la période du développement fœto-embryonnaire.

Un autre élément de difficulté est l'existence dans certains cas de courbes dose-réponse dites « non monotones ». En pharmacologie, l'évaluation du risque repose sur

l'établissement d'une Dose Journalière Tolérable ou Admissible en dessous de laquelle on considère qu'il n'y a pas ou peu d'effet. La schématisation de la relation entre dose et effet ressemble généralement à une droite ou une courbe en S, qui croit à mesure que la dose augmente. Cette relation est dite monotone. Dans certains cas, les courbes peuvent avoir l'allure d'un U ou d'un J. Cela signifie que l'effet maximal n'est pas nécessairement obtenu avec les doses les plus fortes. Ce n'est pas spécifique aux PE, mais décrit pour certains d'entre eux. (8) Le précepte de Paracelse « la dose fait le poison » est donc bousculé.

Une autre caractéristique à prendre en compte est l'effet « cocktail » des PE. Ainsi, à une dose donnée, isolés, plusieurs composés peuvent ne pas avoir d'effet mais, associés, ceux-ci peuvent perturber le développement d'un tissu. Une étude chez les fœtus de rat montre que trois phtalates différents qui individuellement n'induisent aucun cas d'hypospade peuvent, en combinaison, induire des hypospades chez la moitié des rats. (9)

3. LES PRINCIPAUX PE DE NOTRE ENVIRONNEMENT

Bisphénol A (BPA)

C'est une substance chimique utilisée largement pour la production de matières plastiques. A température ambiante, nous le trouvons à l'état solide. A la fois flexible mais solide, il a été largement utilisé pour les contenants alimentaires. Il migre spontanément du contenu vers le contenant à des doses minimes et ces doses augmentent par chauffage thermique ou par un contact avec des produits acides ou détergents. (10)

Depuis 2017, l'agence européenne des produits chimiques (ECHA) l'a classé parmi les substances extrêmement préoccupantes en tant que perturbateur endocrinien. En France,

il est interdit dans tout conditionnement destiné à entrer en contact avec des denrées alimentaires depuis 2012. (11)

La contamination chez l'homme se fait essentiellement par la voie digestive mais un passage par voie respiratoire et cutanée existe. Le bisphénol s'accumule par la suite dans les adipocytes.

Dans une étude américaine, 94% des échantillons urinaires de femmes enceintes au premier trimestre contenaient du BPA. (12)

Phtalates

Ces sont des acides phtaliques utilisés principalement pour leurs pouvoir de flexibilité, de solidité et de longévité avec un coût de production faible. Il se trouve dans les PVC sous forme solide, dans les solvants ou comme conservateur en forme liquide. Il en existe de nombreux types et ils sont souvent utilisés en association. En dehors des plastifiants, les phtalates sont aussi largement présents dans les cosmétiques comme agents fixateurs pour augmenter le pouvoir de pénétration du produit dans le derme.

Plusieurs ont un effet perturbateur endocrinien et ont été présumés toxiques pour la reproduction humaine par l'ECHA. L'utilisation de certains pour des articles destinés aux enfants a été interdite depuis quelques années. Pour les produits cosmétiques, l'union européenne interdit l'utilisation du phtalate de bis-2-éthylhexyle (DEHP) dont le potentiel toxique est élevé. Plus récemment, en 2017, une loi visant à l'interdiction de la commercialisation des tubulures contenant un taux trop élevé de phtalates est paru. (13)

La contamination chez l'homme se fait essentiellement par voie digestive après ingestion d'aliments au contact d'emballage contenant des phtalates. Les jeunes enfants sont alors les plus vulnérables. Une étude allemande publiée en 2009 rapporte des concentrations

urinaires 3 à 5 fois supérieures à celles d'un adulte. Ceci s'explique par leur contact fréquent avec des jouets en plastiques et des réflexes mains-bouche. (14)

Parabènes

Ce sont des parahydroxybenzoates d'alkyles avec des propriétés antibactériennes, antifongiques et antiseptiques. Très bons conservateurs, ils sont très utilisés en pharmaceutique, cosmétologie et dans l'agroalimentaire. (15)

Il se retrouve dans plus de 80% des produits d'hygiène de notre quotidien. L'étude SEPAGES (Suivi de l'Exposition à la Pollution Atmosphérique durant la Grossesse et Effet sur la Santé), encore en cours et menée par l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) rapporte la présence de parabènes chez 95% des femmes enceintes participantes. D'après leurs premiers résultats, un taux élevé de cette substance dans l'organisme de la mère était associé à un poids de naissance plus élevé que la moyenne et à une prise de poids plus importante entre l'âge de deux et trois ans. (16)

Perfluorés

Les composés perfluorés (PFC), tels que le téflon, ont la propriété de repousser l'eau, les matières grasses et la poussière. Cela justifie leur utilisation comme antiadhésif, imperméabilisant et protecteur.

Ces composés sont très résistants et persistent longtemps dans l'environnement et les tissus vivants. Ils sont présents dans le sol, l'air et l'eau. Ils sont détectables dans pratiquement tous les organismes vivants de la planète.

Certaines études montrent que les PFC ont des effets néfastes sur la reproduction avec la naissance de bébés de petit poids, la réduction du périmètre crânien, la réduction de

l'activité de la glande thyroïde, l'augmentation du taux de cholestérol et la modification de la réponse au stress.

Mais un rapport de l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation (ANSES) atteste que pour une exposition théorique maximale, le risque pour la santé des consommateurs relatif à la présence résiduelle d'acide perfluorooctanoïque (APFO) dans les revêtements antiadhésifs des ustensiles de cuisson des aliments est considéré comme négligeable. (17)

Polybromés

Les composés polybromés sont des composés lipophiles couramment utilisés comme retardateurs de flamme. Ils ont tendance à s'accumuler dans les tissus biologiques riches en lipides. Les aliments riches en lipides, et les poissons, constituent, chez l'Homme, une source principale d'exposition via l'alimentation.

Du fait de leur utilisation large dans l'ameublement, les composés polybromés peuvent être présents dans l'air intérieur et les poussières des habitations. L'ingestion de poussières semble être une voie d'exposition importante, notamment chez les enfants. Selon un rapport de l'ANSES, l'effet toxique des polybromés sur l'Homme n'est actuellement pas confirmé. Seules des études sur des animaux mettent en évidence des effets potentiels comme perturbateurs endocriniens, neurotoxiques ou cancérigènes. Pour l'heure, ils ne représenteraient qu'une faible toxicité avérée pour l'Homme mais des travaux complémentaires sont nécessaires pour mieux documenter ces effets, les expositions et évaluer les risques potentiels pour la santé qui pourraient en découler. (18)

Pesticides

Un pesticide est une substance chimique utilisée pour lutter contre des organismes considérés comme nuisibles. C'est un terme générique qui rassemble les insecticides, les fongicides, les herbicides, les parasiticides.

Les pesticides franchissent la barrière placentaire et ont une action tératogène sur l'embryon. Une étude américaine basée sur 692589 naissances a démontré que les femmes les plus exposées avaient un risque augmenté de 11% de prématurité, de 20% de faibles poids de naissance et de 9% les malformations congénitales. (19)

Après vous avoir présenté les principaux PE de notre environnement, nous allons nous intéresser au syndrome de dysgénésie testiculaire.

II- DYSGENESIES TESTICULAIRES

1. DEFINITIONS

En 1993, une étude propose que certains troubles reproductifs tels que l'hypospade, la cryptorchidie, la numération des spermatozoïdes et le cancer du testicule puissent avoir une même origine fœtale. Cette association de troubles, pourrait résulter de combinaisons de facteurs génétiques, de mode de vie ou d'environnement, y compris des perturbateurs endocriniens. Le terme « dysgénésie testiculaire » apparaît alors. (20)

Le « testicular dysgenesis syndrome » (TDS) est une entité associant chez les sujets masculins au moins deux des anomalies suivantes :

À la naissance :

- Pénis malformé (avec notamment hypospade)
- Pénis anormalement petit
- Testicule non descendu (cryptorchidie)

À partir de l'adolescence :

- Moindre qualité du sperme
- Moindre quantité de spermatozoïdes produits par millilitre de sperme
- Nombre anormal (à très élevé) de spermatozoïdes malformés
- Sous fécondité (ou infertilité) masculine
- Cancer du testicule (21)

L'hypothèse faite à l'époque était qu'une réduction des taux de gonadotrophines (FSH/LH) perturbait le développement de la gonade foetale male durant le premier trimestre de la grossesse.

De nombreux travaux ont révélé que la fréquence plus élevée de la cryptorchidie et de l'hypospade était en rapport avec une altération, pendant le stade foetal, de la fonction des cellules en charge du développement et du maintien des caractères sexuels. Ces cellules produisent la testostérone, hormone responsable de la virilisation du système génito-urinaire male, ainsi que l'insuline like3 (INSL3), une hormone qui participe à la migration du testicule foetal dans le scrotum.

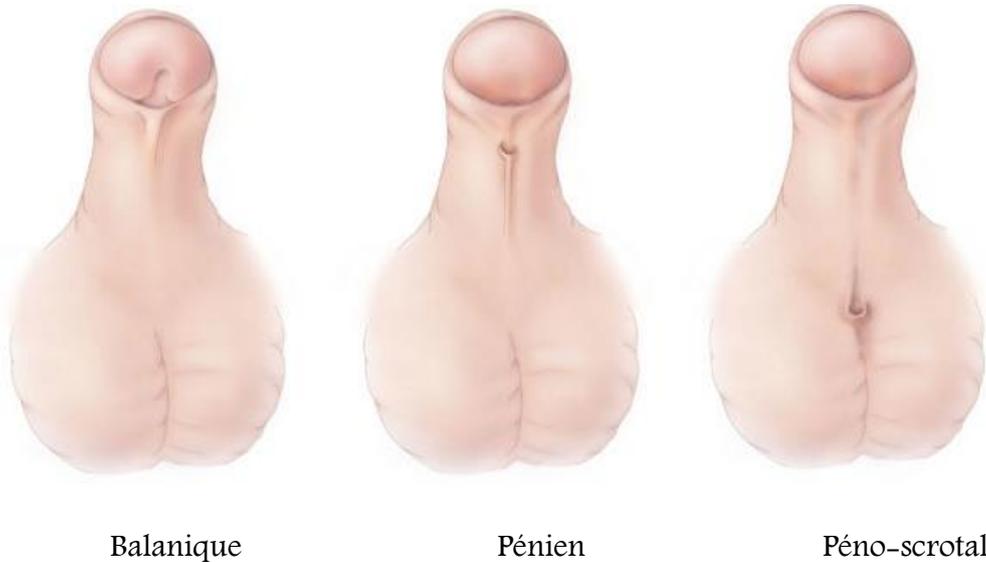
Plus tard, de nombreuses recherches ont montré que certaines pathologies pouvaient être liées à une perturbation endocrinienne par interaction entre certaines substances et les récepteurs hormonaux stéroïdiens. (Figure 3)

2. TYPES

L'hypospade

C'est une affection des voies génitales externes fréquente puisqu'elle représente 18 naissances pour 10000. (22) L'hypospade se manifeste par l'ouverture de l'urètre dans la face inférieure du pénis au lieu de son extrémité.

Figure 1 : Différents types d'hypospades. Centers for Disease Control and Prevention.



L'impact de l'hypospade sur la santé publique est important. Dans l'enfance, cela se traduit par de multiples opérations, des troubles de la continence et des infections urinaires à répétition. A long terme, même après une correction chirurgicale, les personnes atteintes peuvent présenter des troubles de la fonction sexuelle et des difficultés psychosociales liées à la sexualité et à l'activité sexuelle plus tard dans la vie. (23)

Cryptorchidie / ectopie testiculaire

La cryptorchidie est l'absence d'un ou des deux testicules dans le scrotum. Elle inclut l'ectopie testiculaire, qui est l'insertion du testicule hors des bourses et de son trajet normal. Elle peut être unilatérale ou bilatérale dans 20-40 % des cas.

Entre le troisième mois et le terme de la grossesse, les testicules descendent depuis la région lombaire vers le futur scrotum. Ce déplacement se fait sous l'action conjuguée de la croissance et de facteurs hormonaux comme la testostérone et les androgènes. La cryptorchidie touche environ 30 % des nouveau-nés prématurés et 4 % des nouveau-nés à terme.(24)

3. EPIDEMIOLOGIE

Pour estimer la fertilité masculine, le spermogramme permet de mesurer plusieurs paramètres dont les principaux sont : la concentration spermatique en millions de spermatozoïdes/ml, la mobilité spermatique en pourcentage de spermatozoïdes mobiles, et la qualité morphologique en pourcentage de spermatozoïdes ayant une forme normale. L'OMS a édicté en 2010 des valeurs de référence pour ces trois paramètres, en dessous desquelles elle considère qu'un homme aura de grandes difficultés à procréer : moins de 15 millions de spermatozoïdes/ml pour la concentration, moins de 32 % pour la mobilité totale ou plus de 4 % de spermatozoïdes ayant une altération morphologique.

Les malformations urogénitales (cryptorchidies, hypospades) du petit garçon et le cancer du testicule (qui font partie des composantes du syndrome de dysgénésie testiculaire) touchent l'appareil reproducteur masculin et peuvent avoir des conséquences sur la fertilité masculine. Il s'agit plutôt de composants de la santé reproductive chez l'homme.

L'analyse spatio-temporelle et la surveillance de ces pathologies, au moyen d'indicateurs spécifiques, permettent de savoir si la santé reproductive s'est altérée ou s'altère, ce qui pourrait avoir des conséquences plus larges que l'infertilité sur les générations futures. L'ensemble des analyses de ces indicateurs de santé reproductive devra être examiné au

regard des hypothèses environnementales liées à ces pathologies, comme l'exposition aux perturbateurs endocriniens.

Après ces informations essentielles à la compréhension de ce mémoire, nous allons poursuivre par l'analyse de la littérature dans ce domaine.

DEUXIEME PARTIE :
REVUE DE LA LITTERATURE

I- OBJECTIFS

L'objectif principal de cette étude était de synthétiser les données sur le risque d'hypospade, de cryptorchidie, de faible concentration en spermatozoïde et de cancer du testicule qui définissent le syndrome de dysgénésie testiculaire suite à l'exposition in utero à des substances chimiques perturbatrices.

II- METHODE DE L'ETUDE

1. METHODE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE

La recherche a été basée sur une revue de la littérature systématique et approfondie dans la base de données PubMed.

Etape 1 :

Elle a été de faire une recherche de mots clés avec leurs traductions grâce à HeTOP. Une fois la terminologie adaptée, nous avons pu vérifier grâce au MeSH, thésaurus de référence dans le domaine biomédical, que les termes étaient adaptés à la recherche.

Etape 2 :

Nous avons ensuite effectué une recherche exhaustive des articles originaux publiés dans la base de données PubMed.

Les variables d'exposition ont été les principaux PE de notre environnement quotidien : Le bisphénol A, les phtalates, les parabènes, les polybromés, les perfluorés et les pesticides.

Les variables de dysgénésies testiculaires ont été : le cancer des testicules, les hypospades, les cryptorchidies et les micropénis.

2. EQUATIONS ET DESCRIPTEURS UTILISES

L'équation finale fut la suivante :

("Endocrine Disruptors"[All Fields] OR "phthalic acids"[Mesh] OR "polybrominated biphenyls"[Mesh] OR "Parabens"[Mesh] OR "Polychlorinated Biphenyls"[Mesh] OR "pesticides"[Mesh]) AND ("Testicular Diseases"[Mesh] OR "Hypospadias"[Mesh] OR "Cryptorchidism"[Mesh] OR "Testicular Neoplasms"[Mesh] OR "Testicular Dysgenesis Syndrome"[All Fields]) AND "humans"[MeSH Terms] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2017/09/28"[PDAT])

3. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

La sélection des articles a été réalisée selon des critères liés au thème de l'étude. Les publications après 2008 ont été incluses. Les articles non rédigés en français ou anglais ont été exclus.

Les critères d'inclusion ont été les suivants :

- * Concernant les perturbateurs endocriniens : les études devaient porter sur les perturbateurs endocriniens reconnus et classés par la commission européenne dans la liste des substances extrêmement préoccupantes. Le rapport nous donne 174 composés dans cette catégorie. (25)
- * Présence d'une anomalie de développement de la gonade masculine faisant partie du TDS
- * Exposition in utéro

Les critères d'exclusion ont été les suivants :

- * Les articles publiés avant 2008
- * Les études réalisées sur des animaux
- * Etudes expérimentales in vitro ou in vivo

Evaluation de la qualité des articles :

Les articles sélectionnés ont été évalués en utilisant les critères STROBE (= STrengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology). Il s'agit d'une check-list de recommandation pour l'écriture d'un article de revue. Elle contient 40 recommandations réunies en 22 items répartis sur 6 sections. Pour chaque article, nous attribuerons un score, exprimé en pourcentage, de respect de chaque item. Cela permettra d'avoir une vue d'ensemble avec le même outil d'analyse pour la qualité des articles utilisés.

Les articles éventuellement pertinents ont été sélectionnés par lecture des titres et résumés. Pour chaque publication, nous avons étudié les informations suivantes : nom du 1^{er} auteur, l'année de publication, le journal de parution, le pays de l'étude, la taille et la caractéristique de la population. Nous avons également vérifié qu'il n'existait pas de conflit d'intérêt.

III- RESULTATS

1. DIAGRAMME DE FLUX



2. TABLEAUX DE RESULTATS

Après le processus de sélection, nous avons donc retenu 37 articles au total. La répartition est la suivante :

- 4 études sur les phtalates
- 2 études sur les poly-bromés
- 5 études sur les phénols
- 13 études sur les pesticides
- 13 études sur les mélanges de PE

Les tableaux suivants représentent les caractéristiques des études sélectionnées pour l'analyse. Pour chaque article, il est décrit le nom de l'auteur principal, la date de parution, le type d'étude, la taille de l'échantillon, les covariables étudiées, la méthode d'évaluation de l'exposition et enfin l'évaluation de la qualité par le score de STROBE.

Etudes épidémiologiques : l'Odds ratio

L'odds ratio (OR), également appelé rapport des cotes est une mesure statistique, souvent utilisée en épidémiologie, exprimant le degré de dépendance entre des variables aléatoires qualitatives. Si l'OR est :

- Proche de 1, la maladie est indépendante du groupe
- Supérieur à 1, la maladie est plus fréquente dans le groupe A que dans le groupe B
- Bien supérieur à 1, la maladie est beaucoup plus fréquente dans le groupe A que dans le groupe B ;
- Inférieur à 1, la maladie est moins fréquente dans le groupe A que dans le groupe B ;
- Proche de zéro, la maladie est beaucoup moins fréquente dans le groupe A que dans le groupe B.

PHTALATES

Auteur Date	Type et période de l'étude	Thème	Taille de l'échantillon	Co-variables étudiées	Evaluation de l'exposition	Score de strobe
Sathyanaarayana (26) 2017	Etude de cas-témoins Cohorte prospective	Exposition prénatale aux phtalates et système reproducteur	591		Sang et urines maternelles Examen pédiatrique	33/40
Jensen (27) 2015	Etude cas-témoins	Phtalate dans le LA et fonction gonadique	645		Echantillons de LA	35/40
Carran (28) 2012	Etude de cohorte rétrospective	Exposition au dibutylphtalate et dysgénésies testiculaires	85		Questionnaires	31/40
Ormond (29) 2009	Etude cas-témoins	PE sur le lieu de travail et risque d'hypospade	961	Supplémentation en folates	Questionnaires	32/40

POLYBROMES

Auteur Date	Type et période de l'étude	Thème	Taille de l'échantillon	Co-variables étudiées	Evaluation de l'exposition	Score de strobe
Goodyer (30) 2017	Etude cas-témoins Cohorte prospective	Exposition maternelle aux polybromés et cryptorchidie	295		Prélèvement capillaire maternel Examen pédiatrique	32/40
Small (31) 2009	Etude de cohorte	Exposition aux retardateurs de flammes bromés / dysgénésies testiculaires	464		Sang maternel Examen pédiatrique	36/40

PHENOLS

Auteur Date	Type et période de l'étude	Thème	Taille de l'échantillon	Co-variables étudiées	Evaluation de l'exposition	Score de strobe
Fernandez (32) 2016	Etude cas- témoins	Taux de phénols dans le placenta chez les cas de dysgénésie testiculaire	79		Echantillon de placenta	30/40
Chevalier (33) 2015	Etude cas- témoins prospective	Cryptorchidie et taux de phénols dans le sang de cordon	6246	Peptide 3 de type insuline	Sang de cordon Lait maternel	37/40
Fenichel (34) 2012	Etude cas- témoins	Taux de bisphénol dans le cordon et cryptorchidie	258		Sang de cordon	36/40
Kalfa (35) 2011	Etude de cohorte	Hypospade chez les petits-fils de femmes exposées au DES	529		Questionnaires Examen pédiatrique	37/40
Cohn (36) 2010	Etude cas-témoins	Exposition au DDT et cancer des testicules	60		Sang maternel	30/40

PESTICIDES

Auteur Date	Type et période de l'étude	Thème	Taille de l'échantillon	Co-variables étudiées	Evaluation de l'exposition	Score de strobe
Carmichael (37) 2016	Etude cas- témoins	Proximité résidentielle aux pesticides et hypospades	579	Variants génétiques	Proximité résidentielle	37/40
Winston (38) 2016	Etude cas- témoins	Exposition maternelle aux pesticides dans l'eau potable et hypospades	1775	Age, ethnie, parité	Questionnaires sur la consommation d'eau	36/40
Le cornet (39) 2015	Etude cas- témoins	Exposition parentale et cancer des testicules	41597		Recensement et indice d'exposition	36/40
Carmichael (40) 2013	Etude cas- témoins	Proximité résidentielle et hypospades	2885		Proximité résidentielle	35/40
Wohlfahrt (41) 2012	Etude cas- témoins	Micropénis chez les enfants de mères exposés aux pesticides	94		Examen pédiatrique	30/40

Trabert (42) 2012	Etude cas- témoins	Association niveaux de chlordanes maternels / cryptorchidie, hypospade	971		Sang maternel	32/40
Rignell (43) 2012	Etude cas-témoins	Exposition maternelle aux polluants organochlorés et hypospade	474		Sang maternel	33/40
Andersen (44) 2008	Etude cas-témoins	Exposition maternelle et altération du système reproducteur male	113		Sang foetal Examen pédiatrique	30/40
Gabel (45) 2011	Etude de cohorte	Exposition professionnelle des mères et risque de cryptorchidie	1468		Modèles de régression Examen pédiatrique	33/40
Rocheleau (46) 2011	Etude cas-témoins	Exposition maternelle aux pesticides et hyospades	2143		Questionnaires Examen pédiatrique	31/40
Bustamante (47) 2010	Etude cas-témoins	Exposition prénatale aux pesticides et cryptorchidie	82		Sang maternel	32/40

Dugas (48) 2010	Etude cas-témoins	Utilisation de pesticides et risque d'hypospade	961		Questionnaires	35/40
Bornman (49) 2010	Etude transversale	Dichloro-diphényltrichloréthane (DDT) et malformations uro-génitales	3310		Examen pédiatrique	36/40

MELANGES

Auteur Date	Type d'étude	Thème	Taille de l'échantillon	Co-variables étudiées	Evaluation de l'exposition	Score de strobe
Haraux (50) 2016	Etude cas-témoins	Exposition maternelle aux cosmétiques et hypospade	219		Questionnaires sur le mode de vie	33/40
Kalfa (51) 2015	Etude cas- témoins	PE et hypospade	710		Questionnaires sur le mode de vie Géocodage	36/40
Vesterholm Jensen (52) 2014	Etude cas- témoins	Perfluorés et cryptorchidie	215	Poids de naissance	Sang de cordon	37/40
Rantakokko(53) 2013	Etude cas- témoins	Association entre le taux d'organostannique placentaire et le taux de cryptorchidie congénitale	280		Culture sur placenta	23/40
Chevier (54) 2012	Etude cas- témoins	Taux urinaire maternel de phtalates et phénols et dysgénésies testiculaires	5200		Taux urinaires	35/40

Choi (55) 2012	Etude cas- témoins	8 PE et leur lien avec l'hypospade	102		Taux urinaires et plasmatiques	28/40
Brucker-Davis (56) 2008	Etude cas-témoins	Phénols et phtalates dans le colostrum et cryptorchidie	276		Sang de cordon et colostrum	36/40
Morales-Suarez (57) 2011	Etude de cohorte	Exposition professionnelle et malformations génitales	45341		Questionnaires Examen pédiatrique	32/40
Gaspari (58) 2011	Etude cas-témoins	Facteurs de risque environnementaux et malformations génitales	1442		Questionnaires Examen pédiatrique	37/40
Nassar (59) 2010	Etude Cas-témoins	Exposition professionnelle des parents et hypospades	3785		Matrices emploi- exposition Examen pédiatrique	33/40
Carichael (60) 2010	Etude cas-témoins	Hypospades et niveaux de polluants dans le sang maternel	48		Sang maternel	30/40
Giordano (61) 2010	Etude Cas-témoins	Exposition maternelle aux PE et hypospade	160		Sang maternel	31/40
Warembourg (62) 2018	Etude cas-témoins	Exposition prénatale aux éthers de glycol et cryptorchidie et hypospade	5303		Urines maternelles Examen pédiatrique	36/40

3. SYNTHÈSE DES RESULTATS PAR POLLUANT

LES PHTALATES

a. Description des études

Quatre études ont été sélectionnées. Elles se composaient en trois études cas-témoins (Sathyanarayana (26), Jensen (26) et Ormond (26)) et une cohorte rétrospective (Carran(26)). Elles ont été publiées entre 2009 et 2017.

Les milieux biologiques étudiés ont été les urines maternelles, le sang maternel, un échantillon de liquide amniotique. Deux études ont utilisé des questionnaires.

Dans toutes les études tous les métabolites des phtalates ont été massivement détectés dans tous les milieux biologiques. Plusieurs études ont analysé l'ensemble des phtalates de haut ou de bas poids moléculaire. Tandis que d'autres ont principalement étudié le phtalate le plus répandu : le DEHP.

b. Effets observés

Les effets de l'exposition foetale aux phtalates sur le système reproducteur masculin ont été clairement constatés sur des modèles animaux, principalement des rongeurs, dans lesquels les effets nocifs à court terme sur la reproduction sont bien établis. Cependant, les informations sur les effets à long terme du DEHP dans l'exposition in utero sur la fonction gonadique sont rares.

L'étude de 591 cas/témoins de Sathyanarayana, a mis en évidence une concentration de phtalates augmentée de 1 unité dans le sang et les urines maternels entraînant une augmentation de 15 à 30% du taux d'estrone et d'estradiol et une diminution de 12% du taux de testostérone libre chez le nouveau-né.

La même étude a aussi montré qu'une concentration plus élevée en testostérone libre chez la mère était associée à une diminution de la prévalence des anomalies génitales masculines de 25% à la naissance.

L'étude de Jensen s'attachait à confirmer un lien entre le taux de phtalate dans le liquide amniotique et la présence de malformations génitales masculines. Le DEHP n'était pas systématiquement associé à la cryptorchidie ou à l'hypospade. Cependant, les chercheurs ont observé une hausse de 18% du niveau de testostérone, et une diminution de 41% du facteur analogue à l'insuline 3 lors d'une élévation du taux de ce phtalate chez le nouveau-né. Le diisonyl phtalate est associée à une hausse de probabilité d'avoir une cryptorchidie (OR = 1,28) et un hypospade (OR = 1,69), mais n'était pas systématiquement associé aux hormones stéroïdiennes ou au facteur 3 de type insuline.

L'étude de Carran s'intéressait à des soldats qui durant leur service étaient exposés à des fortes doses de dibutylphtalate (DBP). Ils souhaitaient évaluer ici l'incidence des dysgénésies testiculaire dans la descendance en suggérant des effets du DBP sur le sperme à long terme. Les résultats de l'étude montrèrent un effet statistiquement significatif sur l'incidence de l'hypospade et de la cryptorchidie chez les enfants des soldats exposés au DBP. En effet, il a été retrouvé une incidence de 5,1% de cryptorchidie chez les enfants de soldats contre 1,1% dans la population générale. Pour l'hypospade, l'incidence était de 2,5% contre 0,33% dans la population générale.

L'étude de Ormond (29) basée sur un questionnaire en Angleterre a rapporté un risque accru d'hypospade lors d'une exposition aux phtalates (OR 3,12), mais la participation des témoins était faible (33%), ce qui pourrait nuire à la validité de l'étude.

LES POLYBROMES

a. Description des études

Deux études ont été sélectionnées. Il s'agissait d'une étude de cas-témoins (30) qui s'intéressait au lien entre l'exposition aux polybromés et la cryptorchidie. La deuxième étude par cohorte (31), analysait plus largement le lien avec les dysgénésies testiculaires. Elles ont été publiées entre 2009 et 2017.

Les milieux biologiques analysés étaient : le sang maternel. Les études s'appuyaient également sur l'examen du nouveau-né à la naissance.

b. Effets observés

L'étude de Goodyer sur 295 cas-témoins suggérait qu'il existe un risque élevé de cryptorchidie lors d'une forte concentration en bromodiphényléthers (BDE) 99, 100 et 154. Ces BDE ont des activités anti androgéniques prouvées. Le BDE 47 a une activité anti androgénique plus forte que le BDE 99. Or aucune association avec le risque de cryptorchidie n'a été retrouvée. Cela suggère que les BDE peuvent avoir un impact sur la cryptorchidie par des mécanismes d'action supplémentaires comme une métabolisation dans les tissus humains, conduisant à la formation de BDE hydroxylés et méthoxylés. Certains de ces métabolites seraient alors plus bioactifs que les composés d'origine. Le fait que l'étude n'ait mesuré que les composés d'origine plutôt que leurs métabolites pourrait expliquer en partie le risque accru de cryptorchidie avec certains BDE mais pas d'autres.

Dans une étude de cohorte américaine (31), le sang de femmes accidentellement exposées aux polybromobisphényles (PBB), a été analysé. Les fils de celles fortement exposées étaient deux fois plus susceptibles de déclarer une malformation génito-urinaire que les ceux des femmes les moins exposées (OR = 2,0). Il y avait trois fois plus de hernie ou d'hydrocèle

chez les enfants ayant une exposition élevée au PBB. Néanmoins, quand ils étaient évalués individuellement, ni l'hypospade ni la cryptorchidie n'étaient associés à l'exposition au PBB.

LES PHENOLS

a. Description des études

Cinq études cas-témoins portaient sur les phénols. Deux études s'intéressaient au lien entre la cryptorchidie et le taux de phénols dans le sang de cordon. (33) (34) L'étude de Kalfa (35) étudiait le lien entre l'hypospade et l'exposition au DES dans plusieurs générations. Enfin, Colh (36) et son équipe observaient la survenue de cancer des testicules et l'exposition prénatale au DDT.

Les publications ont eu lieu entre 2010 et 2015.

b. Effets observés

L'étude de Fernandez sur la présence dans le placenta de phénols et le lien avec la cryptorchidie et l'hypospade a montré que tous les placentas prélevés dans l'étude avaient des niveaux mesurables pour au moins un des 11 PE sélectionnés. Les analyses de régression multivariée ont montré une association statistiquement significative entre l'exposition au BPA et au propyl-PB et le risque de malformations (OR 7,2 et 6,4 pour le BPA et le propyl-PB, respectivement).

Dans l'étude de Chevalier, le but était de montrer qu'une corrélation négative existait entre le peptide 3 de type insuline et le bisphénol A sur la cryptorchidie. Les connaissances actuelles montrent que les testicules foetaux sécrètent les deux hormones contrôlant leur descente en deux phases : INSL3 et la testostérone. Dans leurs résultats, les concentrations de PE n'étaient pas élevées dans le groupe cryptorchidie. Par contre, l'INSL3 était négativement corrélé au taux de bisphénol A : quand ce dernier était présent en plus

grande quantité, le taux d'INSL3 était diminué. Cela fournit une preuve indirecte d'un impact des PE sur la sécrétion hormonale par le testicule fœtal.

L'étude cas-témoins de Brucker-Davis (56) a analysé les niveaux de sept PCB dans le colostrum et le sang de cordon. Dans le lait maternel, le niveau de PCB avait tendance à être plus élevé dans le groupe de garçons atteints de cryptorchidie que dans le groupe témoin. Ce n'était pas le cas pour les mesures dans le sang de cordon. L'étude observait aussi l'exposition croisée avec le Dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE). Ils retrouvaient plus de garçons atteints de cryptorchidies dans le groupe où l'on trouvait une association de PCB et de DDE.

Dans l'étude de Fenichel (34), la médiane de concentration en bisphényl chez les garçons atteints de cryptorchidie était de 0,92 ng/ml ce qui n'était pas significativement différent du groupe témoin (0,86 ng/ml). Ce résultat diffère d'un rapport précédent basé sur la même population mais concernant les phtalates, DDE et PCB. Ces trois PE ont des effets anti-androgènes ou œstrogéniques qui pourraient bloquer la migration du testicule. Le BPA a une faible affinité pour le récepteur des œstrogènes, 1000-10 000 fois moins que l'œstradiol. Les auteurs ont émis l'hypothèse que différents mécanismes d'action font que le BPA n'altère pas la descente testiculaire.

Kalfa (35) et son équipe ont réalisé une étude de cohorte nationale en collaboration avec une association française de femmes traitées par DES. La prévalence de l'hypospade était faible chez les garçons non exposés au DES in utero (0/180), alors qu'elle était élevée chez les garçons exposés in utero (3,57%, 16/448). Dans la troisième génération, la prévalence de l'hypospade chez les garçons nés de filles DES était élevée par rapport aux garçons nés de parents non exposés (8,2%, n = 8/97 vs n = 0/360). L'association entre l'hypospade chez les petits-fils et les anomalies utérines chez leur mère suggère d'autres hypothèses pour les

mécanismes transgénérationnels. Tout d'abord, les filles traitées au DES peuvent avoir eu un équilibre hormonal perturbé au cours de leur vie reproductive qui aurait pu interférer avec le développement génital d'un fœtus mâle. Ensuite, le gène récepteur des œstrogènes et les gènes sensibles aux œstrogènes qui contribuent au développement des organes génitaux internes et aux hypospades peuvent également être impliqués. Enfin, les gènes de la différenciation structurelle des organes reproducteurs féminins et masculins peuvent être altérés par l'exposition au DES. Il a été rapporté que le DES retardait l'expression des gènes au cours du développement du canal Müllérien. Le DES pourrait également interférer avec l'expression des gènes pendant la formation du pénis.

Dans l'étude de Cohn (36), le taux de DDT et de ses métabolites était mesurés au début du post-partum dans le sang maternel. Malgré une faible puissance statistique, ils ont observé que les mères des garçons atteints d'un cancer des testicules présentaient un taux significativement plus élevé de ce PE.

LES PESTICIDES

a. Description des études

Les treize études étaient des études cas-témoins. Six d'entre elles surveillaient un lien avec l'hypospade.

Les autres plus larges s'attardaient sur un lien global avec les dysgénésies testiculaires, le cancer des testicules (39) ou encore les micropénis (41).

Ces études ont été conduites entre 2008 et 2016.

b. Effets observés

L'étude de Carmichael analyse le lien entre l'exposition aux pesticides des femmes enceintes et la survenue d'hypospades. Le risque était plus élevé chez les nourrissons dont les mères étaient exposées aux pesticides. Ce risque augmentait encore lorsque des variants génétiques de prédisposition se rajoutaient.

Une autre étude menée un peu plus tôt par les mêmes scientifiques sur ce sujet n'avait pas démontré que le risque d'hypospadias augmentait avec l'exposition à un nombre croissant de groupes de pesticides. Pris indépendamment, certains pesticides étaient associés à un risque élevé d'hypospade mais ces derniers étaient rares, moins d'1,6% de la population y était exposée.

L'étude de Winston a permis d'étudier le lien entre l'absorption par les femmes enceintes d'Atrazine, un principe actif des pesticides présent dans l'eau potable et la survenue d'hypospade chez leurs enfants. Les résultats ont montré une faible association entre l'hypospade et la consommation maternelle d'atrazine par l'eau potable durant les semaines gestationnelles 6 à 16. Mais, des biais doivent être pris en compte, notamment des pratiques de traitement de l'eau ou encore des variations temporelles de concentration en Atrazine et la présence d'autres contaminants.

Dans l'étude de Le Cornet qui porte sur l'exposition parentale aux pesticides et le lien avec les tumeurs germinales du testicule (TGT), aucune association entre les expositions maternelles ou paternelles et le risque de TGT chez leurs fils n'est retrouvée, avec respectivement des OR de 0,83 et de 1,03. Il s'agit à ce jour de la plus grande étude sur l'exposition prénatale aux pesticides et le risque de TGT, ne fournissant aucune preuve

d'association. Les limites du registre pour estimer l'exposition individuelle dans les études pourraient avoir contribué au résultat nul.

Pour l'équipe de Wohlfahrt (41), le volume testiculaire et la longueur du pénis étaient réduits si les mères étaient exposées aux pesticides durant leur grossesse. Les effets étaient corrélés à leurs niveaux d'exposition. Plus celle-ci était importante, plus les organes génitaux étaient de petite taille. Les fils des mères fortement exposées (n = 23) avaient 24,7% de testicules plus petits par rapport aux sujets non exposés. Les résultats appuient ceux obtenus à l'âge de trois mois et indiquent que l'exposition prénatale aux pesticides a des effets à long terme sur la fonction de reproduction des garçons.

Une étude danoise (45) s'est intéressée à la fréquence de cryptorchidie chez les fils dont les mères étaient employées dans des serres et exposées quotidiennement aux pesticides. La prévalence à 3 mois était de 6,2%, ce qui est significativement plus haut que dans la population témoin (1,9%).

Les garçons des mères exposées aux pesticides présentaient également une diminution de la longueur du pénis, du volume testiculaire, des concentrations sériques de testostérone et de l'inhibine B. Les concentrations sériques d'hormones sexuelles, l'hormone folliculostimulante et le rapport LH/testostérone étaient plus élevées chez les garçons de mères exposées. Cette différence entre le groupe exposé et non-exposé était statistiquement significative, suggérant que l'exposition foétale aux pesticides ait un effet indésirable sur les cellules Leydig et les cellules Sertoli.

Pour Trabert (42), le but était de montrer une association positive entre le chlordane et la cryptorchidie ou l'hypospade. Ce dernier avait déjà été associé au cancer des testicules dans

plusieurs études. Les résultats ne rapportent pas d'association entre les niveaux de chlordane et cryptorchidie ou hypospade.

L'étude de Rignell (43) s'intéresse au lien entre le taux de polluants organochlorés persistants chez la mère et la survenue d'hypospade. Aucune association statistiquement significative n'a été observée entre les concentrations sériques maternelles de PCB-153, de dichlorodiphényldichloroéthylène ou d'hexachlorobenzène et le risque d'hypospadias. Cependant, lors de la réalisation d'autres analyses statistiques, l'étude indique que l'exposition in utero à l'HCB peut être un facteur de risque pour l'hypospadias. Les mères dont le taux sérique d'HCB était supérieur à 26 ng/ml présentaient un risque accru d'avoir un enfant atteint d'hypospade (OR : 1,65) L'exposition au PCB-153 a montré un risque plus faible mais pas significatif.

Dans l'étude de Gabel (45), un lien entre cryptorchidie et travail maternel en contact avec les pesticides est analysé. Les garçons dont les mères travaillaient en horticulture pendant la grossesse avaient une prévalence brute de cryptorchidie de 3,2% pour le groupe exposé aux pesticides et de 2,0% pour le groupe non exposé. La prévalence dans la population de fond était de 2,2%. Un risque statistiquement significatif de cryptorchidie a été observé dans deux des quatre cohortes, mais pas dans l'analyse combinée. Les résultats ne suggèrent pas un risque plus important dans le groupe à exposition élevée par rapport au groupe à exposition moyenne, mais cela peut s'expliquer par le faible nombre de cas.

Dans l'étude de Rocheleau (46), l'exposition professionnelle péri conceptionnelle maternelle à tous les pesticides n'était pas associée à un risque accru d'hypospadias (OR = 0,78). En utilisant de larges classes d'insecticides, d'herbicides et de fongicides, cette étude n'a trouvé aucune preuve qu'une exposition professionnelle de faible intensité aux pesticides chez les mères était un facteur de risque d'hypospade.

Les résultats de l'étude de Bustamante (47) indiquent la présence de résidus de pesticides organochlorés dans les lipides sériques chez les mères des deux groupes cas et témoins. Des concentrations plus élevées de pesticides organochlorés ont été retrouvés dans le groupe cryptorchidie. Néanmoins, le β -hexachlorocyclohexane était plus élevé dans le groupe témoin. Ces différences étaient significatives et soutiennent l'hypothèse selon laquelle les substances avec des effets anti-androgéniques peuvent causer des troubles endocriniens au cours du développement.

Le lien entre l'utilisation de biocides et d'insectifuges et l'hypospade est le sujet d'étude de Dugas (48). L'utilisation d'insectifuge pendant le premier trimestre de la grossesse était associée au risque d'hypospadias (OR = 1,81), mais aucun des biocides n'a montré d'associations statistiquement significatives.

L'équipe de Bornman (49) a trouvé une possibilité d'étudier de plus près le lien entre les malformations uro-génitales des populations humaines vivant dans des zones où le paludisme persiste et où le dichlorodiphényltrichloréthane (DDT) est utilisé pour lutter contre le vecteur du paludisme. Le DDT est interdit dans de nombreux pays notamment à cause de ses propriétés semblables à celles de l'œstrogène. Dans cette population, 10,8% des garçons nouveau-nés présentaient une malformation uro-génitale. Les résultats révèlent que 1,75% des enfants de mères exposés présentent une cryptorchidie contre 0,36% dans la population générale. Il en est de même pour l'hypospade 3,69% contre 1,48%.

MELANGES

a. Description des études

Dans cette revue, treize études portaient sur le lien entre les dysgénésies testiculaires et un mélange de différents PE. La moitié d'entre elles portaient uniquement sur la survenue d'hypospade et trois pour la cryptorchidie.

La date de publication était comprise entre 2008 et 2018.

b. Effets observés

L'étude de Haraux (50) sur 219 cas témoins comparait l'exposition aux différents PE des mères d'enfants porteurs d'hypospade et de celles d'enfants sains.

Les résultats mettent en évidence une association entre l'exposition maternelle aux PE en début de grossesse et un risque accru d'hypospadias chez les descendants. L'utilisation de la laque et / ou de shampooing colorant semblait être liée à l'hypospadias (OR 1,8). De même, les mères de nouveau-nés avec hypospadias avaient plus fréquemment des animaux de compagnie et utilisaient des insecticides vétérinaires pendant la grossesse (OR 2,2 et OR 2,05 respectivement).

Posséder un jardin était associé à un risque accru d'hypospade dans la génération future (OR 2,3), sûrement en raison de l'utilisation de pesticides. Le risque d'hypospade était significativement plus élevé chez les femmes enceintes qui prenaient un traitement médicamenteux mais la taille des échantillons était insuffisante pour connaître les associations statistiques entre chaque médicament et l'hypospade. Aucune association n'a été observée entre l'hypospadias et l'utilisation de produits chimiques tels que la peinture, les solvants, l'essence, l'encre, la colle et les produits ménagers (OR 0,6).

L'étude de Kalfa (51), sur l'exposition prénatale aux PE et le lien avec l'hypospade suggèrent fortement que les perturbateurs endocriniens résultant d'une exposition professionnelle et environnementale pendant la vie fœtale constituent un facteur de risque d'hypospadias. Elle évoque aussi que l'association de diverses expositions de la mère et du père peut interférer avec le développement génital du fœtus mâle. L'effet peut ne pas être un simple mécanisme marche / arrêt mais plutôt un continuum conduisant à une malformation plus ou moins sévère. Au niveau individuel, la part exacte de PE dans l'apparition de la malformation reste imprécise : les différences individuelles d'exposition aux substances connues et inconnues, le métabolisme, la composition corporelle et la susceptibilité génétique rendent la demi-vie et les effets des PE très variables.

Dans l'ensemble, l'exposition fœtale aux PE était plus fréquente dans les grossesses ayant entraîné la naissance de fils hypospadias (40,00% contre 17,55%), avec un OR de 3,13. Les substances auxquelles les fœtus ont été exposés étaient les suivantes : peintures / solvants / adhésifs (16,00%), détergents (11,00%), pesticides (9,00%), cosmétiques (5,67%) et autres produits chimiques industriels (4,00%), y compris métaux, hydrocarbures aromatiques polycycliques et herbicides (0,67%). La plupart de ces expositions se sont produites autour de la fenêtre de différenciation génitale, principalement au premier trimestre (78% de toutes les expositions). Les mères de garçons atteints occupaient plus fréquemment des emplois avec expositions aux PE que celles des garçons témoins (19,73% vs 10,26%). De même, l'exposition professionnelle paternelle au moment de la fécondation était plus fréquente dans les cas d'hypospadias (40,13% vs 27,48%).

Dans un rayon de 3 km autour des habitations de ces mères, les résultats montraient plus fréquemment des zones industrielles, incinérateurs ou des zones de déchets (13,29% contre 6,64%).

Les résultats de cette étude soulèvent deux points principaux :

- L'effet cumulatif de différents types d'exposition. L'exposition environnementale à elle seule représentait un facteur de risque (OR 1,8), mais l'exposition concomitante à des perturbateurs endocriniens professionnels et environnementaux a considérablement augmenté l'OR.

- L'exposition professionnelle paternelle aux perturbateurs endocriniens au moment de la conception était plus fréquente dans le cas d'hypospade. Le mécanisme par lequel l'exposition paternelle joue un rôle reste à élucider. Il pourrait s'agir d'une exposition du couple avec transmission à travers le liquide séminal ou par un mécanisme épigénétique. Des modifications de la méthylation de l'ADN et de l'acétylation des histones pour les gamètes paternels peuvent modifier la régulation de l'expression génique

L'étude de Vesterholm Jensen(52) étudiait le lien entre l'exposition aux composés perfluorés et la cryptorchidie sur un échantillon de 215 garçons. L'analyse retrouve des niveaux mesurables de substances perfluorées dans tous les échantillons de sang de cordon. D'après leurs résultats, aucune association statistique ne semble exister entre l'exposition prénatale et la cryptorchidie congénitale.

Dans l'étude de Rantakokko (53), les chercheurs se sont intéressés au lien entre cryptorchidie et concentration d'organostannique placentaire. Ces derniers sont des PE dérivés de l'étain. Les résultats ont montré une association positive entre une concentration élevée d'organostannique et cryptorchidie dans la population danoise. Néanmoins, dans la population finlandaise, la corrélation était négative. Les auteurs suggèrent des variabilités de susceptibilité génétique. Ces résultats sont à considérer avec précaution puisqu'il s'agit de l'étude la plus faible au niveau du score de STROBE.

Pour l'équipe de Morales-Suarez (57), l'incidence cumulée finale de la cryptorchidie était de 2,2% et de 0,6% pour l'hypospade. Le taux d'hypospades augmentait lorsque les mères étaient probablement (OR = 1,8) ou possiblement exposées à un ou plusieurs PE (OR = 2,6). L'exposition paternelle possible aux métaux lourds augmentait également le risque d'hypospades (OR = 2,2) et de cryptorchidie (OR = 1,9). Mais aucun des résultats des différents groupes d'exposition n'a été statistiquement significatif.

L'étude de Chevrier (54) n'a pas mis en évidence de risque accru d'anomalies génitales masculines lors d'une exposition prénatale aux phtalates. En revanche, ils ont observé une diminution inattendue du risque d'hypospadias lors d'une augmentation des concentrations de métabolites de phtalates urinaires maternels. Ils soupçonnent un rôle possible des ligands PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors) sur le développement du placenta.

Brucker-Davis (45) a analysé le taux de monobutylphtalate dans le colostrum maternel et le sang de cordon. Dans le lait, toutes les valeurs médianes de tous les produits chimiques ont montré une tendance à être plus élevée chez les enfants présentant une cryptorchidie que chez les témoins. Ceci était particulièrement clair pour les PCB (206,3 contre 166,8 ng/g de graisse) et le dichlorodiphényltrichloroéthylène (119,4 contre 80 ng/g de graisse), mais aussi pour le monobutylphtalate, malgré un plus petit nombre d'échantillons (17,3 contre 10,6 ng/g de graisse). Ce n'était pas le cas dans le sang de cordon, où les résultats exprimés en nanogrammes par millilitre étaient généralement similaires chez les garçons atteints et les témoins.

Gaspari (58) et son équipe ont étudié les facteurs de risque environnementaux prénataux des malformations génitales chez le garçons. Il ressort de leur étude que parmi les 1442 nouveau-nés garçons à terme examinés, 39 malformations génitales ont été identifiées,

pour une prévalence de 2,70%. Les prévalences de la cryptorchidie et de l'hypospade étaient respectivement de 1,25 et 0,97% et celle des micropénis était de 0,35%. Dans les cas de malformation, 30,8% avaient des parents exposés aux pesticides contre 13,2% chez les témoins. L'exposition professionnelle auto-déclarée des deux parents était donc un facteur de risque statistiquement significatif pour la cryptorchidie, l'hypospadias et le micropénis (OR = 4,41). Ils ont également relevé que 17,9% des cas contre 1,3% des témoins avaient un ou plusieurs membres de la famille affectés par une altération génitale masculine (OR = 7,25).

Nassar (59) s'est intéressé au lien entre l'exposition professionnelle des parents et le risque d'hypospade. Les résultats ont montré une forte association avec une exposition professionnelle potentielle des mères aux métaux lourds et un risque multiplié par deux d'hypospadias (OR 2,6). Les femmes exposées aux phtalates étaient plus susceptibles d'avoir un fils affecté. Les risques d'hypospades modérés à sévères ou de malformations multiples ont été augmentés entre deux et cinq fois, avec l'exposition maternelle à la plupart des types de PE. Les expositions professionnelles paternelles à des composés organiques polychlorés (OR 1,3) et bi-phénoliques (OR 1,6) étaient également des facteurs de risque possibles.

Une étude sur les niveaux de polluants dans le sang maternel et le taux d'hypospade a été réalisée par Carmichael (60). Les concentrations étaient plus élevées pour les cas que pour les témoins pour 11 des 17 substances, mais aucune des différences n'était statistiquement significative. Les niveaux de PBB et de PCB n'étaient pas statistiquement significativement différents, mais la taille de l'échantillon était faible.

Dans l'étude de Giordano (61), le risque d'hypospade est augmenté chez les enfants de mères exposées à une classe de perturbateurs endocriniens (OR = 2,83). Celles qui sont

exposées à plusieurs classes de PE ont encore plus de risque de donner naissance à un fils atteint (OR = 4,27).

L'équipe de Warembourg (62) étudiait le lien entre l'exposition prénatale aux éthers de glycol et la survenue d'hypospades ou de cryptorchidies. Un risque significativement plus élevé d'hypospade était associé au plus haut tertile d'exposition à l'acide méthoxyacétique : OR 4,5. Aucune association n'a été observée avec la concentration urinaire de l'acide phénoxyacétique, ni avec le risque de cryptorchidie. Cette étude, malgré sa petite taille, soulève des inquiétudes quant à la toxicité potentielle de l'acide méthoxyacétique pour le développement du système génital masculin.

IV- DISCUSSION

Un total de 37 articles a été étudié pour cette revue de la littérature. Sa force est principalement qu'elle inclut, à notre connaissance, un nombre important de preuves épidémiologiques publiées sur PubMed et remplissant des critères prédéfinis et en utilisant une recherche systématique et transparente de la littérature. Bien que les résultats de cette revue semblent pencher pour des preuves de perturbations endocriniennes de la fonction reproductrice chez l'homme, les limites de l'épidémiologie observationnelle, les biais et les difficultés inhérentes à l'étude des PE font que peu d'études sont statistiquement significatives.

Évaluation de l'exposition

Une évaluation fiable de l'exposition est essentielle en épidémiologie environnementale. Un des outils permettant d'évaluer l'exposition est la biosurveillance, qui consiste à mesurer des indicateurs biologiques (PE ou son métabolite) dans des prélèvements biologiques (sang, urine...) afin de décrire la présence de substances chimiques dans l'organisme. La biosurveillance permet d'intégrer toutes les sources d'exposition permettant une analyse globale. Ceci est particulièrement intéressant pour les PE contenus dans de nombreux produits tels que le BPA, les phtalates et les pesticides. Nous avons inclus des études avec biosurveillance, et dans quelques cas, des mesures par questionnaires (lieux de vie, profession...).

La plupart des études a mesuré les contaminants en fin de grossesse, à la naissance ou pendant la lactation et pas précisément au moment de la différenciation des gonades mâles. Compte tenu de la longue demi-vie des produits chimiques persistants avec peu de fluctuation, des mesures autour de l'heure de naissance semble une approximation raisonnable pour les niveaux d'exposition en début de grossesse, bien que la cinétique de

distribution pendant la grossesse puisse être transformée. Ceci est différent pour les composés à métabolisme et excrétion rapides tels que les phtalates et le bisphénol A. Dans les différentes études, les taux sériques de métabolites étaient assez stables. L'une des études sur les métabolites phtaliques dans le liquide amniotique au deuxième trimestre n'a révélé aucune association avec la cryptorchidie et l'hypospade, même si un métabolite du DEHP était associé à une testostérone foetale plus élevée et à un facteur III insulino-dépendant inférieur (27).

L'évaluation de l'exposition foetale à l'aide d'échantillons de sang suppose que le placenta n'est pas une barrière efficace pour le transfert chimique de la circulation maternelle à la circulation foetale et que l'exposition foetale est proportionnelle à l'exposition maternelle.

L'hypothèse du syndrome dysgénésique testiculaire

Nous avons analysé les troubles reproducteurs mâles, comme une entité en référence à l'hypothèse du syndrome de dysgénésie testiculaire sur l'étiologie commune des quatre troubles reproducteurs masculins.

Une méta-analyse récente de sept études a indiqué que le travail agricole maternel ou l'exposition professionnelle aux pesticides était associé à une augmentation modeste du risque d'hypospadias - rapportant un odds ratio de 1,4 pour la profession maternelle.(63) Cependant, trois grandes études sur les professions publiées depuis lors n'ont pas démontré de risque accru. (57) (59) (46)

Études portant sur le cancer des testicules

Bien que l'accent soit porté sur les troubles du développement induits par une exposition chimique pendant des fenêtres temporelles critiques au début de la vie, il existe une seule étude de faible puissance utilisant des échantillons biologiques maternels dans le post-

partum pour évaluer le cancer du testicule (36). L'autre étude (39) utilisait un rapport d'exposition parental. Nous supposons que les taux sériques de produits chimiques persistants chez les jeunes hommes ou leurs mères sont des approximations raisonnables pour l'exposition prénatale et postnatale. Il existe cependant de fortes preuves à l'appui de cette hypothèse. Tout d'abord, les demi-vies biologiques de plusieurs de ces composés sont comptées en décennies. Bien que les concentrations sériques de produits chimiques persistants puissent refléter dans une certaine mesure une exposition prénatale et postnatale précoce, il est évident que des taux variables de métabolisme ainsi que des expositions supplémentaires pendant la petite enfance, l'enfance et l'âge adulte contribuent également aux niveaux d'exposition. Par conséquent, il n'est pas surprenant que l'estimation globale du risque ait été atténuée dans l'analyse excluant les études sur le cancer du testicule avec les données sur le sérum adulte seulement.

Problèmes méthodologiques

Bon nombre des études incluses ont examiné plusieurs composés pour lesquels les estimations du risque ne sont pas indépendantes. Un certain nombre d'études n'ont pas rapporté d'évaluations de risque, mais ont utilisé d'autres mesures d'associations.

Néanmoins, les résultats doivent être interprétés à la lumière de la complexité de ce domaine de recherche.

Cocktail

Les humains sont simultanément exposés à des centaines de PE. Certaines études sur des animaux in vitro et in vivo ont démontré des effets combinés de perturbateurs endocriniens à des niveaux auxquels les produits chimiques pris individuellement n'induisent pas d'effets observables. (64) En raison de cet « effet cocktail » des mélanges, les

scientifiques ont critiqué les études épidémiologiques pour traiter le plus souvent des effets de produits chimiques individuels, un par un. Cependant, cette critique ignore dans une certaine mesure que les polluants organiques persistants sont fortement corrélés et les études épidémiologiques portant sur un produit chimique indicateur, par exemple le PCB-153, reflètent en fait une exposition à un mélange de nombreux autres produits chimiques.

Relations dose-réponse non monotones

Un autre sujet de préoccupation est la possibilité de relations dose-réponse non monotones qui pourraient expliquer des résultats apparemment incohérents d'une étude à l'autre en raison des différences de niveaux et d'échelles d'exposition. Ceci est un problème potentiel lorsqu'on extrapole de niveaux d'exposition professionnelle élevés à des niveaux environnementaux faibles. Cela complique aussi l'évaluation des risques avec un besoin d'extrapoler des doses élevées dans des études animales *in vitro* et *in vivo* à des niveaux environnementaux beaucoup plus bas que pour les humains. Cependant, la possibilité d'une relation dose-réponse non monotone pose moins de problème dans les grandes études de population qui capturent une vaste gamme d'exposition de faible niveau. Aucune des grandes études incluses dans cette revue avec un contraste d'exposition important et une évaluation complète du risque selon les strates d'exposition n'indique l'existence de telles relations exposition-réponse non monotones.

V- CONCLUSION

Les preuves les plus importantes sont retrouvées dans les études animales, bien qu'elles nécessitent des modèles précis et reproductibles. Beaucoup d'études ne se basent pas sur les mêmes protocoles et trouvent des résultats divergents. Les mécanismes d'action n'étant pas connus, les modèles sont aussi mal adaptés et les résultats non significatifs. Il est donc important de poursuivre les recherches sur les mécanismes d'actions des nombreuses substances pouvant altérer l'appareil génital masculin.

L'opinion largement répandue selon laquelle les substances chimiques perturbatrices du système endocrinien omniprésentes dans notre environnement jouent un rôle important dans le développement des troubles de la reproduction chez les hommes par des mécanismes prénataux et périnataux est quelque peu remise en question par cette étude. Bien que les preuves épidémiologiques actuelles soient compatibles avec une légère augmentation du risque de troubles de la reproduction chez les hommes après une exposition prénatale et postnatale à certains produits chimiques persistants de l'environnement classés comme perturbateurs endocriniens, les preuves sont limitées. Les études épidémiologiques futures pourraient modifier le poids des données dans les deux sens et la nécessité d'une évaluation approfondie des risques liés aux produits chimiques sur la base de preuves expérimentales ne devrait pas être ignorée. Les données sur les perturbateurs endocriniens rapidement métabolisés et les relations spécifiques exposition-effet sont insuffisantes. Un écart de données particulier est évident en ce qui concerne les effets retardés sur la qualité du sperme et le cancer des testicules.

Les études évaluant l'utilisation de pesticide dans une zone géographique ou une exposition professionnelle parentale aux pesticides, ont suggéré que l'exposition à ces derniers puisse être associée à un risque accru de cryptorchidie. Quelques études cas-témoins évaluant les

niveaux dans le lait maternel maternel de produits chimiques ont rapporté des associations entre cryptorchidies congénitales et les niveaux de produits chimiques environnementaux avec des activités de perturbation endocrines possibles.

Aucune association positive claire n'a été rapportée dans des études évaluant les niveaux de produits chimiques de perturbation endocrines dans le placenta, le sang maternel ou de cordon. Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer les associations observées et évaluer les rapports entre cryptorchidies et des expositions combinées.

Bien que peu d'études soient significatives, la plupart tendent à montrer un lien entre l'exposition prénatale aux PE et la survenue de dysgénésies testiculaires. Les modèles animaux avancent plus de preuves sur le sujet. Malgré tout, il convient de protéger les femmes enceintes, leur apporter une information éclairée et leur donner quelques solutions pour se protéger.

TROISIEME PARTIE :
SOLUTIONS A COURT TERME
ET INFORMATION DES PATIENTES

I- RÔLE DES PROFESSIONNELS DE SANTE

Les questions sur le thème de la santé environnementale sont de plus en plus nombreuses et la plupart des professionnels de santé sont dans l'incapacité de répondre par manque de formation. Le Gouvernement devrait donc initier une formation sur les perturbateurs endocriniens dans le cadre du développement professionnel continu (DPC) des professionnels de santé, et en particulier pour les sages-femmes, les gynécologues, les pédiatres. En période pré conceptionnelle, beaucoup de couples font preuve d'une grande réceptivité aux conseils prodigués par les professionnels de santé.

L'information des patients sur les PE sera améliorée, via les professionnels de santé, en leur diffusant des recommandations pour limiter l'exposition à ces substances et mettre en place de nouvelles habitudes (choix des produits ménagers, réduction et choix des cosmétiques, etc.). Le Gouvernement devrait mettre en place de conseillers médicaux en environnement intérieur, qui par leurs diagnostics et conseils pourront aussi sensibiliser les professionnels et les patients sur l'exposition aux produits chimiques dont les PE.

Dans le centre de procréation médicalement assistée de Lyon, à l'hôpital Natécia, un questionnaire est distribué aux couples dans la salle d'attente. Celui-ci a pour but de les sensibiliser aux problématiques de santé environnementale et de déterminer leurs connaissances et leur exposition face aux PE. Sur 125 patients interrogés, 37% affirment être informés sur les PE mais cette information est délivrée dans 71% des cas par les médias contre 29% par les professionnels de santé. (65)

Les professionnels de santé doivent s'impliquer davantage pour augmenter le niveau de connaissance de leurs patients. Un guide d'information sur les PE, comme il en existe déjà dans certaines maternités devrait être généralisé et remis aux couples pendant la période

pré conceptionnelle. (66)(67) Par ailleurs, des ateliers d'éducation à l'éviction des polluants commencent à se mettre en place et leur développement permettra de les proposer à un plus grand nombre de femmes enceintes.

II- ATELIER NESTING PAR LE WECF (WOMEN IN EUROPE FOR A COMMON FUTURE)

WECF est une ONG environnementale créée en 1994 après le sommet de Rio. Le but de cette ONG est de porter la voix des femmes dans le développement durable. Cette ONG s'appuie sur le potentiel des femmes pour équilibrer économie, écologie et santé. WECF travaille sur toutes les thématiques environnementales et a initié le projet Nesting. Ce dernier a été créé en 2004 par WECF pour répondre à une demande du Comité Santé Environnement de l'Europe de cibler la protection des femmes enceintes et des jeunes enfants, il est décliné dans 8 pays européens.

En France, le projet Nesting s'appuie sur 4 piliers : le site internet projetnesting.fr, les publications de mini-guides, la formation professionnelle et les ateliers grand public. Les ateliers Nesting ont pour mission d'informer les jeunes parents et femmes enceintes sur les sources de pollution à l'intérieur de l'habitation.

L'objectif global est de prévenir les risques d'exposition en trouvant des solutions alternatives saines et simples à mettre en œuvre, y compris en modifiant certains comportements ou habitudes. Pour cela, il est nécessaire de se familiariser avec les risques pour la santé liés à l'environnement intérieur, de mieux connaître les polluants de l'environnement intérieur et de pouvoir partager des solutions alternatives plus saines.

III- RAPPORT DE L'INSPECTION GENERALE DES AFFAIRES SOCIALES (IGAS)

Ce rapport rendu public en février 2018, aborde quatre grands axes. Le premier concerne la connaissance des PE, présents dans les solvants, les cosmétiques ou encore les pesticides, capables de leurrer le système hormonal et d'entraîner ainsi des troubles de plusieurs ordres. Pour les experts, la surveillance de leur présence dans l'environnement est hétérogène : bonne en milieu aquatique, en retard pour l'air, quasi inexistante pour les sols. Toutefois, ils rappellent que la notion de PE est jeune et constitue une révolution en soi, puisqu'elle contredit ce que les toxicologues avaient admis depuis quatre siècles, à savoir que c'est la dose qui fait le poison. On sait aujourd'hui que l'effet peut être plus fort à faible dose qu'à forte dose.

Deuxième axe, l'évaluation des dangers et des risques, qui n'avance pas assez vite, selon le rapport. En effet, si l'ANSES a pu, comme prévu, évaluer cinq substances par an, l'agence du médicament (ANSM), elle, n'a pas été en mesure d'évaluer trois substances par an au sein des cosmétiques.

La troisième question clé est celle de la réglementation et de la substitution des produits dangereux. La Commission refuse toujours de réexaminer l'approbation de 21 pesticides. Cela n'a pas empêché la France d'agir, en interdisant en 2015 le bisphénol A, élément constitutif des contenants alimentaires, les biberons contenant du BPA étant déjà proscrits depuis 2010. Pour les produits de substitution, l'État n'a pas, comme il devait le faire, soutenu les industriels.

Enfin, les actions de formation continue des professionnels de santé et d'information auprès du public sont insuffisantes, déplorent les experts, qui estiment que cela contribue à instaurer un climat de méfiance et d'inquiétude.

Pour remédier à ces lacunes, ces derniers recommandent d'intégrer la stratégie nationale sur les perturbateurs au sein du futur plan national santé environnement (PNSE 4), et même de créer un centre national de référence.

IV- QUELQUES ASTUCES POUR FAIRE BOUGER LES CHOSES...

- Assister aux ateliers de formation du programme Nesting dédiés aux sages-femmes et autres professionnels de santé pour :
 - o Répondre aux questions des parturientes et les sensibiliser sur les expositions environnementales à risque et les moyens pratiques de les réduire
 - o Faciliter la prise en compte du développement durable au travers d'actions de prévention en santé environnementale
 - o Harmoniser les connaissances acquises en santé environnementale avec sa pratique professionnelle.
 - o Accompagner et former les professionnels de santé dans le changement de comportement, en mettant en place un programme d'actions de sensibilisation visant à réduire l'exposition de leurs publics aux polluants.
 - o Mettre à disposition des personnels de santé des outils de sensibilisation et de communication adaptés à leurs contraintes professionnelles et aux attentes et particularités du public ciblé.

- Donner une information claire aux couples en pré-conceptionnel ou en début de grossesse
 - o Par le biais de livret d'information (66)(67)
 - o Par une information orale lors des consultations

- Réduire au maximum l'exposition dans sa propre pratique : cabinet libéral utilisant des matières émettant peu de PE, nettoyage des locaux avec des produits d'entretien non nocifs, proposition d'atelier de fabrication de produits cosmétiques naturels (liniment, huile de massage, savon...).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Hippocrate. In : Wikipédia [Internet]. 2017 [cité 5 janv. 2018]. Disponible sur : <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Hippocrate&oldid=142717630>
2. ORS Pays de la Loire. Baromètre santé-environnement Pays de la Loire 2014 [Internet]. 2014 [cité 14 sept 2017]. Disponible sur : https://www.pays-de-la-loire.ars.sante.fr/sites/default/files/2017-01/2014_bse_pdl_rapport.pdf
3. Louis Bujan. Menaces chimiques sur la reproduction masculine. 2013. 15(1) :64-77.
4. EUROPEAN WORKSHOP ON THE IMPACT OF ENDOCRINE DISRUPTERS ON HUMAN HEALTH AND WILDLIFE : REPORT OF PROCEEDINGS - WEYBRIDGE.pdf [Internet]. 1996 [cité 21 sept 2017]. Disponible sur : http://www.iehconsulting.co.uk/IEH_Consulting/IEHCPubs/EndocrineDisrupters/WEYBRIDGE.pdf
5. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome : an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. Hum Reprod Oxf Engl. Mai 2001 ;16(5) :972-8.
6. INVS. PERTURBATEURS ENDOCRINIENS [Internet]. INVS - SANTE PUBLIQUE FRANCE. 2017 [cité 26 sept 2017]. Disponible sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr./layout/set/print/Dossiers-thematiques/Environnement-et-sante/Perturbateurs-endocriniens>
7. Commission européenne - What are endocrine disruptors [Internet]. Commission européenne sur les PE. [Cité 26 sept 2017]. Disponible sur : http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/definitions/endodis_en.htm
8. Lucie Gillot. Perturbateurs : Quand la dose ne fait plus le poison [Internet]. SESAME. 2017 [cité 26 sept 2017]. Disponible sur : <http://revue-sesame-inra.fr/perturbateurs-quand-la-dose-ne-fait-plus-le-poison-36/>
9. Howdeshell KL, Rider CV, Wilson VS, Gray LE. Mechanisms of action of phtalate esters, individually and in combination, to induce abnormal reproductive development in male laboratory rats. Environ Res. 1 oct. 2008 ;108(2) :168-76.

10. Bisphénol A | Anses – Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [Cité 26 déc. 2017]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/bisph%C3%A9nol>
11. LOI n° 2012-1442 du 24 décembre 2012 visant à la suspension de la fabrication, de l'importation, de l'exportation et de la mise sur le marché de tout conditionnement à vocation alimentaire contenant du bisphénol A. 2012-1442 déc. 24, 2012.
12. Environmental Health Perspectives – First-Trimester Urinary Bisphenol A Concentration in Relation to Anogenital Distance, an Androgen-Sensitive Measure of Reproductive Development, in Infant Girls [Internet]. [Cité 26 déc. 2017]. Disponible sur : <https://ehp.niehs.nih.gov/ehp875/>
13. Arrêté du 13 avril 2017 fixant les niveaux de concentration en di-(2-éthylhexyl) phtalate au-dessus desquels l'utilisation de tubulures qui en comportent est interdite en application de l'article L. 5214-1 du code de la santé publique | Légifrance [Internet]. [Cité 5 janv. 2018]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/4/13/AFSP1711593A/jo/texte>
14. Schulz C, Wolf U, Becker K, Conrad A, Hünken A, Lüdecke A, et al. [German Environmental Survey for Children (GerES IV) in the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). First results]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. Juin 2007 ;50(5-6) :889-94.
15. Oishi S. Effects of propyl paraben on the male reproductive system. Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc. Déc 2002 ;40(12) :1807-13.
16. Etude SEPAGES [Internet]. SEPAGES Cohorte Couple-enfant. [Cité 6 janv. 2018]. Disponible sur : <http://sepages.inserm.fr/fr/objectif-de-letude/>
17. Rapport ANSES sur les perfluorés [Internet]. [Cité 30 janv. 2018]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/MCDA2007sa0391.pdf>
18. NOTE et RAPPORT de l'Anses relatif à l'état des connaissances sur les usages, les sources d'exposition et la toxicité de plusieurs substances de la famille des polybromés – Tome 3 | Anses – Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [Cité 30 janv. 2018]. Disponible sur :

<https://www.anses.fr/fr/content/note-et-rapport-de-lances-relatif-%C3%A0-l%C3%A9tat-des-connaissances-sur-les-usages-les-sources-1>

19. Agricultural pesticide use and adverse birth outcomes in the San Joaquin Valley of California | Nature Communications [Internet]. [Cité 30 janv. 2018]. Disponible sur : <https://www.nature.com/articles/s41467-017-00349-2#Sec7>

20. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet Lond Engl.* 29 mai 1993 ;341(8857) :1392-5.

21. INSERM Malformations des voies génitales chez l'homme [Internet]. [Cité 30 janv. 2018]. Disponible sur : <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/222/?sequence=16>

22. Epidemiology of hypospadias in Europe : a registry-based study. - PubMed - NCBI [Internet]. [Cité 30 janv. 2018]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25712311>

23. Mieusset R, Soulié M. Hypospadias : psychosocial, sexual, and reproductive consequences in adult life. *J Androl.* avr. 2005 ;26(2) :163-8.

24. UROFRANCE Cryptorchidie [Internet]. [Cité 30 janv. 2018]. Disponible sur : <http://www.urofrance.org/fileadmin/documents/data/FI/2011/ectopie-testiculaire/main.pdf>

25. Liste des substances extrêmement préoccupantes candidates en vue d'une autorisation - ECHA [Internet]. [Cité 25 nov. 2017]. Disponible sur : https://echa.europa.eu/fr/candidate-list-table?p_p_id=disslists_WAR_disslistsportlet&p_p_lifecycle=1&p_p_state=normal&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_pos=2&p_p_col_count=3&_disslists_WAR_disslistsportlet_javax.portlet.action=searchDissLists

26. Sathyanarayana S, Butts S, Wang C, Barrett E, Nguyen R, Schwartz SM, et al. Early Prenatal Phthalate Exposure, Sex Steroid Hormones, and Birth Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 juin 2017 ;102(6) :1870-8.

27. Jensen MS, Anand-Ivell R, Nørgaard-Pedersen B, Jönsson BAG, Bonde JP, Hougaard DM, et al. Amniotic fluid phthalate levels and male fetal gonad function. *Epidemiol Camb Mass*. janv. 2015 ;26(1) :91-9.
28. Carran M, Shaw IC. New Zealand Malayan war veterans' exposure to dibutylphthalate is associated with an increased incidence of cryptorchidism, hypospadias and breast cancer in their children. *N Z Med J*. 29 juill. 2012 ;125(1358) :52-63.
29. Ormond G, Nieuwenhuijsen MJ, Nelson P, Toledano MB, Iszatt N, Geneletti S, et al. Endocrine disruptors in the workplace, hair spray, folate supplementation, and risk of hypospadias : case-control study. *Environ Health Perspect*. févr. 2009 ;117(2) :303-7.
30. Goodyer CG, Poon S, Aleksa K, Hou L, Atehortua V, Carnevale A, et al. A Case-Control Study of Maternal Polybrominated Diphenyl Ether (PBDE) Exposure and Cryptorchidism in Canadian Populations. *Environ Health Perspect*. 26 2017 ;125(5) :057004.
31. 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.
32. Fernández MF, Arrebola JP, Jiménez-Díaz I, Sáenz JM, Molina-Molina JM, Ballesteros O, et al. Bisphenol A and other phenols in human placenta from children with cryptorchidism or hypospadias. *Reprod Toxicol*. 1 janv. 2016 ;59(Supplement C) :89-95.
33. Chevalier N, Brucker-Davis F, Lahlou N, Coquillard P, Pugeat M, Pacini P, et al. A negative correlation between insulin-like peptide 3 and bisphenol A in human cord blood suggests an effect of endocrine disruptors on testicular descent during fetal development. *Hum Reprod Oxf Engl*. févr. 2015 ;30(2) :447-53.
34. Fénichel P, Déchaux H, Harthe C, Gal J, Ferrari P, Pacini P, et al. Unconjugated bisphenol A cord blood levels in boys with descended or undescended testes. *Hum Reprod Oxf Engl*. avr. 2012 ;27(4) :983-90.
35. Kalfa N, Paris F, Soyer-Gobillard M-O, Daures J-P, Sultan C. Prevalence of hypospadias in grandsons of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy: a multigenerational national cohort study. *Fertil Steril*. 30 juin 2011 ;95(8) :2574-7.

36. Cohn BA, Cirillo PM, Christianson RE. Prenatal DDT exposure and testicular cancer : a nested case-control study. *Arch Environ Occup Health*. Sept 2010 ;65(3) :127-34.
37. Carmichael S, Yang W, Ma C, Roberts E, Kegley S, English P, et al. Joint effects of genetic variants and residential proximity to pesticide applications on hypospadias risk. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. Août 2016 ;106(8) :653-8.
38. Winston JJ, Emch M, Meyer RE, Langlois P, Weyer P, Mosley B, et al. Hypospadias and maternal exposure to atrazine via drinking water in the National Birth Defects Prevention study. *Environ Health [Internet]*. 15 juill 2016 [cité 26 nov. 2017] ;15. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4946150/>
39. Cornet CL, Fervers B, Dalton SO, Feychting M, Pukkala E, Tynes T, et al. Testicular germ cell tumours and parental occupational exposure to pesticides : a register-based case-control study in the Nordic countries (NORD-TEST study). *Occup Env Med*. 1 nov. 2015 ;72(11) :805-11.
40. Carmichael SL, Yang W, Roberts EM, Kegley SE, Wolff C, Guo L, et al. Hypospadias and Residential Proximity to Pesticide Applications. *Pediatrics*. Nov 2013 ;132(5) : e1216-26.
41. Wohlfahrt-Veje C, Andersen HR, Jensen TK, Grandjean P, Skakkebaek NE, Main KM. Smaller genitals at school age in boys whose mothers were exposed to non-persistent pesticides in early pregnancy. *Int J Androl*. Juin 2012 ;35(3) :265-72.
42. Trabert B, Longnecker MP, Brock JW, Klebanoff MA, McGlynn KA. Maternal pregnancy levels of trans-nonachlor and oxychlorane and prevalence of cryptorchidism and hypospadias in boys. *Environ Health Perspect*. Mars 2012 ;120(3) :478-82.
43. Rignell-Hydbom A, Lindh CH, Dillner J, Jönsson BAG, Rylander L. A nested case-control study of intrauterine exposure to persistent organochlorine pollutants and the risk of hypospadias. *PloS One*. 2012 ;7(9) : e44767.
44. Andersen HR, Schmidt IM, Grandjean P, Jensen TK, Budtz-Jørgensen E, Kjærstad MB, et al. Impaired Reproductive Development in Sons of Women Occupationally Exposed to Pesticides during Pregnancy. *Environ Health Perspect*. avr. 2008 ;116(4) :566-72.

45. Gabel P, Jensen MS, Andersen HR, Baelum J, Thulstrup AM, Bonde JP, et al. The risk of cryptorchidism among sons of women working in horticulture in Denmark: a cohort study. *Environ Health Glob Access Sci Source*. 14 nov. 2011 ;10 :100.
46. Rocheleau CM, Romitti PA, Sanderson WT, Sun L, Lawson CC, Waters MA, et al. Maternal occupational pesticide exposure and risk of hypospadias in the National Birth Defects Prevention Study. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. nov. 2011 ;91(11) :927-36.
47. Bustamante Montes LP, Waliszewski S, Hernández-Valero M, Sanín-Aguirre L, Infanzón-Ruiz RM, Jañas AG. [Prenatal exposure to organochlorine pesticides and cryptorchidism]. *Cienc Saude Coletiva*. Juin 2010 ;15 Suppl. 1 :1169-74.
48. Dugas J, Nieuwenhuijsen MJ, Martinez D, Iszatt N, Nelson P, Elliott P. Use of biocides and insect repellents and risk of hypospadias. *Occup Environ Med*. Mars 2010 ;67(3) :196-200.
49. Bornman R, de Jager C, Worku Z, Farias P, Reif S. DDT and urogenital malformations in newborn boys in a malarial area. *BJU Int*. Août 2010 ;106(3) :405-11.
50. Haraux E, Braun K, Buisson P, Stéphan-Blanchard E, Devauchelle C, Ricard J, et al. Maternal Exposure to Domestic Hair Cosmetics and Occupational Endocrine Disruptors Is Associated with a Higher Risk of Hypospadias in the Offspring. *Int J Environ Res Public Health*. 29 déc. 2016 ;14(1).
51. Kalfa N, Paris F, Philibert P, Orsini M, Broussous S, Fauconnet-Servant N, et al. Is Hypospadias Associated with Prenatal Exposure to Endocrine Disruptors ? A French Collaborative Controlled Study of a Cohort of 300 Consecutive Children Without Genetic Defect. *Eur Urol*. 1 déc. 2015 ;68(6) :1023-30.
52. Vesterholm Jensen D, Christensen J, Virtanen HE, Skakkebæk NE, Main KM, Toppari J, et al. No association between exposure to perfluorinated compounds and congenital cryptorchidism : a nested case-control study among 215 boys from Denmark and Finland. *Reprod Camb Engl*. 2014 ;147(4) :411-7.
53. Rantakokko P, Main KM, Wohlfart-Veje C, Kiviranta H, Airaksinen R, Vartiainen T, et al. Association of placenta organotin concentrations with congenital cryptorchidism and reproductive hormone levels in 280 newborn boys from Denmark and Finland. *Hum Reprod Oxf Engl*. Juin 2013 ;28(6) :1647-60.

54. Chevrier C, Petit C, Philippat C, Mortamais M, Slama R, Rouget F, et al. Maternal Urinary Phthalates and Phenols and Male Genital Anomalies. *Epidemiol Camb Mass. Mars 2012 ;23(2) :353-6.*
55. Choi H, Kim J, Im Y, Lee S, Kim Y. The association between some endocrine disruptors and hypospadias in biological samples. *J Environ Sci Health Part A Tox Hazard Subst Environ Eng. 2012 ;47(13) :2173-9.*
56. Brucker-Davis F, Wagner-Mahler K, Delattre I, Ducot B, Ferrari P, Bongain A, et al. Cryptorchidism at birth in Nice area (France) is associated with higher prenatal exposure to PCBs and DDE, as assessed by colostrum concentrations. *Hum Reprod. 1 août 2008 ;23(8) :1708-18.*
57. Morales-Suárez-Varela MM, Toft GV, Jensen MS, Ramlau-Hansen C, Kaerlev L, Thulstrup A-M, et al. Parental occupational exposure to endocrine disrupting chemicals and male genital malformations : a study in the Danish National Birth Cohort study. *Environ Health Glob Access Sci Source. 14 janv 2011 ;10(1) :3.*
58. 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 Oxf Engl. nov. 2011 ;26(11) :3155-62.*
59. Nassar N, Abeywardana P, Barker A, Bower C. Parental occupational exposure to potential endocrine disrupting chemicals and risk of hypospadias in infants. *Occup Environ Med. Sept 2010 ;67(9) :585-9.*
60. Carmichael SL, Herring AH, Sjödin A, Jones R, Needham L, Ma C, et al. Hypospadias and halogenated organic pollutant levels in maternal mid-pregnancy serum samples. *Chemosphere. juill. 2010 ;80(6) :641-6.*
61. Giordano F, Abballe A, De Felip E, di Domenico A, Ferro F, Grammatico P, et al. Maternal exposures to endocrine disrupting chemicals and hypospadias in offspring. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol. avr. 2010 ;88(4) :241-50.*
62. Warembourg C, Botton J, Lelong N, Rouget F, Khoshnood B, Le Gléau F, et al. Prenatal exposure to glycol ethers and cryptorchidism and hypospadias : a nested case-control study. *Occup Environ Med. janv. 2018 ;75(1) :59-65.*

63. Rocheleau CM, Romitti PA, Dennis LK. Pesticides and hypospadias: a meta-analysis. *J Pediatr Urol.* févr. 2009 ;5(1) :17-24.
64. Bonde JP, Flachs EM, Rimborg S, Glazer CH, Giwercman A, Ramlau-Hansen CH, et al. The epidemiologic evidence linking prenatal and postnatal exposure to endocrine disrupting chemicals with male reproductive disorders : a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* janv. 2017 ;23(1) :104-25.
65. Mirakian P. Vocation sage-femme. Oct 2017;(128) :19.
66. Maternité de Guéret. Vers un environnement sain pour mon bébé. [Internet]. Disponible sur : http://www.ch-gueret.fr/sites/ch-gueret.fr/files/IMP_Guide_PE_web.pdf
67. ARS. Guide de recommandations pour l'accueil d'enfants dans un environnement sain [Internet]. 2017. Disponible sur : https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/sites/default/files/2017-02/Guide_Recocreche_petite_enfance_0.pdf

ANNEXES

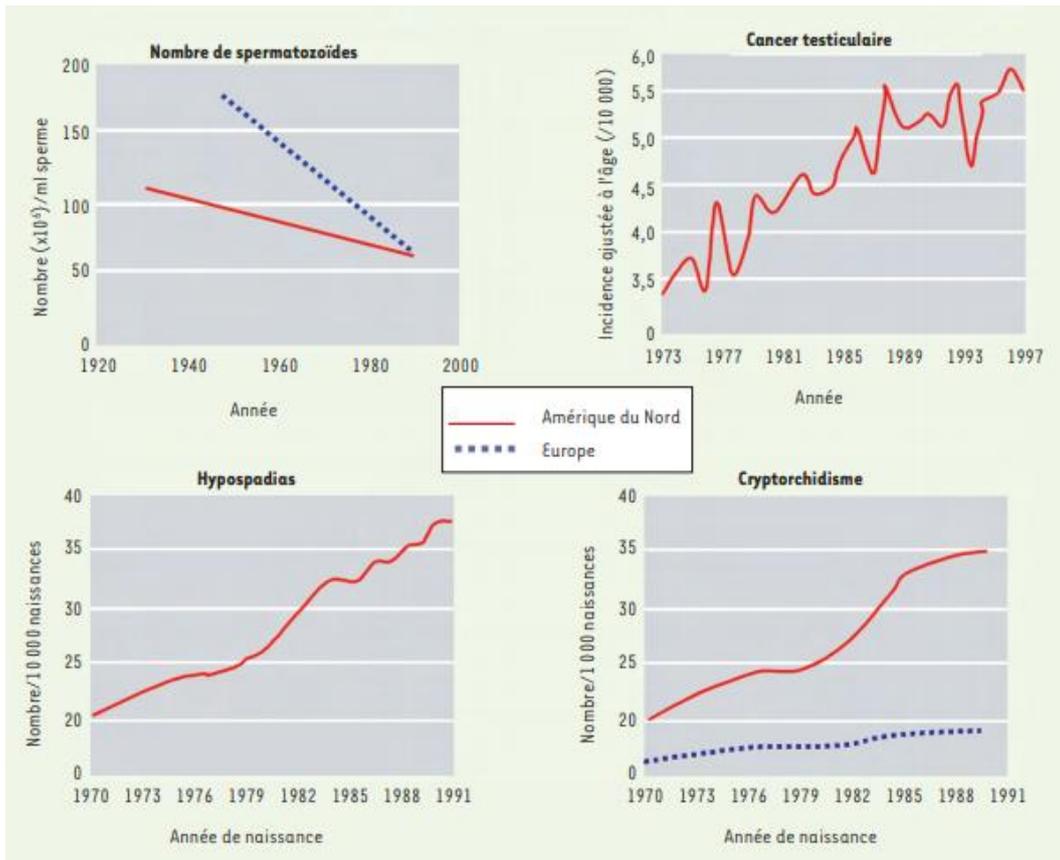


Figure 2 : Evolution du nombre de spermatozoïdes et des anomalies de l'appareil génital masculin au cours des dernières décennies. (54)

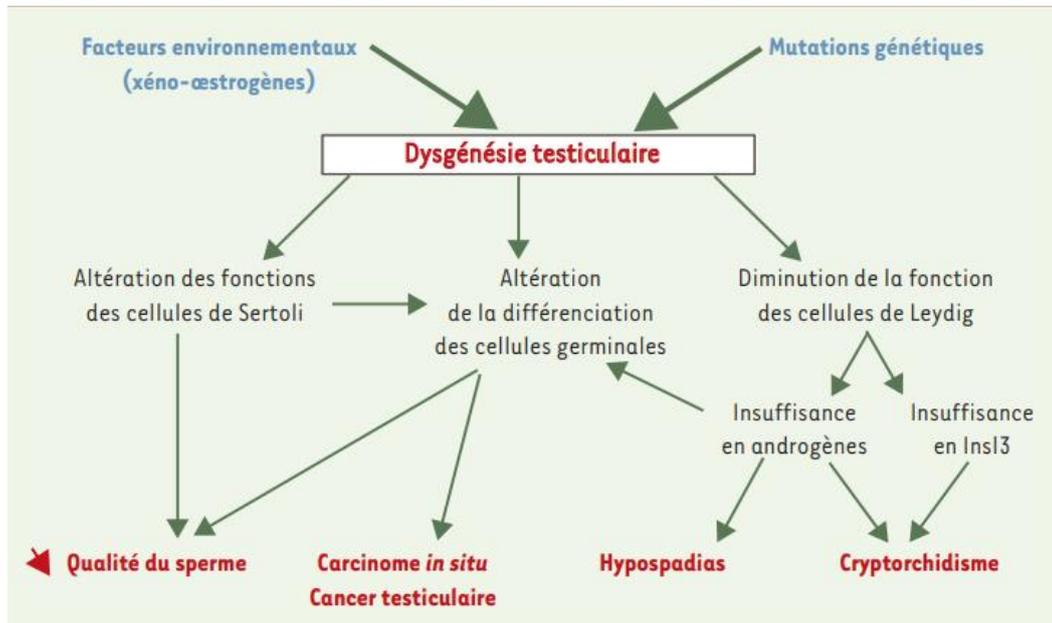


Figure 3 : Origine fœtale de l'altération des fonctions de reproduction masculine (54)

RESUME :

Ce mémoire traite du lien entre l'exposition prénatale aux perturbateurs endocriniens et le syndrome de dysgénésie testiculaire.

Il définit les perturbateurs endocriniens, puis décrit le syndrome de dysgénésie testiculaire.

Dans une deuxième partie, on trouve une revue de la littérature de 2008 à 2018.

Enfin une ouverture sur les solutions à court terme et l'information des patientes vient clôturer ce travail.

TITRE : Exposition prénatale aux perturbateurs endocriniens et syndrome de dysgénésie testiculaire : revue de la littérature

MOTS-CLES : Dysgénésie testiculaire, perturbateurs endocriniens, phénols, phtalates, polybromés, pesticides

ADRESSE DE L'AUTEUR :

Barrellon Lucine
10 Rue Michelet
42000 Saint-Etienne
lucine.barrellon@gmail.com