

Année : 2022

Thèse N° : 78

# PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET FERTILITÉ

## THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2022*

PAR

**Monsieur Mohammed TAHRI**

*Né le 18 janvier 1996 à Arab Sabah Ziz, Errachidia*

*Pour l'Obtention du Diplôme de*  
**Docteur en Pharmacie**

**Mots Clés** : Perturbateurs endocriniens, infertilité féminine, infertilité masculine

### Membres du Jury :

**Madame Mina AIT EL CADI**

Professeur de Toxicologie

**Monsieur Yassir BOUSLIMAN**

Professeur de Toxicologie

**Monsieur Mustapha BOUATIA**

Professeur de Chimie Analytique et Bromatologie

**Monsieur Jaouad KOUACH**

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

**Madame Samira SERRAGUI**

Professeur de Pharmacologie

**Présidente**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالَ سُبْحَانَا إِلَهَ الْعَالَمِينَ  
إِنَّا كُنَّا الْعَالَمِينَ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ

سورة البقرة الآية 32



**DOYENS HONORAIRES :**

**1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ**  
**1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH**  
**1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK**  
**1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI**  
**1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI**  
**1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI**  
**2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI**

**ORGANISATION DÉCANALE :**

***Doyen***

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

***Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines***

Professeur Brahim LEKEHAL

***Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération***

Professeur Taoufiq DAKKA

***Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie***

Professeur Younes RAHALI

***Secrétaire Général*** : Mr. Mohamed KARRA

**SERVICES ADMINISTRATIFS :**

***Chef du Service des Affaires Administratives***

Mr. Abdellah KHALED

***Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats***

Mr. Azzeddine BOULAAJOUL

***Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages***

Mr. Najib MOUNIR

***Chef du service des Finances***

Mr. Rachid BENNIS

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine interne – Clinique Royale  
Anesthésie -Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne – Doyen de la FMPR

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Mat. Orangers Rabat  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen FMPT  
Anesthésie Réanimation  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Microbiologie

#### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen FMPA  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale– Dir. du CHIS Rabat  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

#### Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae

Urologie Inspecteur du SSM  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie

Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbas  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie [\*Dir. HMI Mohammed V Rabat\*](#)

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Noureddine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Ne Urologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie [\*Dir. Hôp.Ar-razi Salé\*](#)  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie [\*Doyen de la FMP Abulcassis Rabat\*](#)  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Ne Urologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - [Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat](#)  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRIS Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI El Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Ne Urologie  
Néphrologie  
Pneumo-phthysologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des Enfants Rabat](#)  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie -  
Neuro-chirurgie  
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat](#)  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D. Aff Acad. Est.**  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### **Décembre 2002**

Pr. AMEUR Ahmed\*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef\*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim\*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès](#)  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique

Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOULE Yamina  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Ophthalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Ophthalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Ne Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophthalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie réparatrice et plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophthalmologie  
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

#### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.](#)  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie

Pr. FAROUDY Mamoun  
 Pr. HARMOUCHE Hicham  
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
 Pr. JROUNDI Laila  
 Pr. KARMOUNI Tariq  
 Pr. KILI Amina  
 Pr. KISRA Hassan  
 Pr. KISRA Mounir  
 Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
 Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
 Pr. MANSOURI Hamid\*  
 Pr. OUANASS Abderrazzak  
 Pr. SAFI Soumaya\*  
 Pr. SOUALHI Mouna  
 Pr. TELLAL Saida\*  
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Anesthésie Réanimation  
 Médecine interne  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Pharmacie Galénique  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Pneumo – Phtisiologie  
 Biochimie  
 Pneumo – Phtisiologie

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
 Pr. ACHACHI Leila  
 Pr. AMHAJJI Larbi\*  
 Pr. AOUI Sarra  
 Pr. BAITE Abdelouahed\*  
 Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
 Pr. BENZIANE Hamid\*  
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 Pr. CHERKAOUI Naoual\*  
 Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
 Pr. EL ABSI Mohamed  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GHARIB Nouredine  
 Pr. HADADI Khalid\*  
 Pr. ICHOU Mohamed\*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LOUZI Lhoussain\*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
 Pr. SIFAT Hassan\*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour\*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale  
 Pneumo phtisiologie  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Anesthésie réanimation  
 Biochimie-Chimie  
 Pharmacie Clinique  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie cardio-vasculaire  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie Médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Microbiologie  
 Réanimation médicale  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologie biologique  
 Biochimie-Chimie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-Orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHER Ali\*  
 Pr. AGADR Aomar\*

Médecine interne  
 Pédiatrie

Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
 Pr. AKHADDAR Ali\*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna\*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADÉ Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani\*

#### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

#### **Décembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

#### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
 Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
 Pr. BENCHEBBA Driss\*

Chirurgie Générale  
 Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie Dir. Hôp. Spécialités Rabat  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-Chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation  
 Médecine interne  
 Physiologie  
 Microbiologie  
 Médecine Aéronautique  
 Biochimie- Chimie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Plastique et Réparatrice  
 Urologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie Pédiatrique  
 Anesthésie Réanimation  
 Traumatologie-Orthopédie

Pr. DRISSI Mohamed\*  
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
 Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
 Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie  
 Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Pneumophthisiologie  
 Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
 Pr. AIT EL CADI Mina  
 Pr. AMRANI HANCHI Laila  
 Pr. AMOR Mourad  
 Pr. AWAB Almahdi  
 Pr. BELAYACHI Jihane  
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
 Pr. BENCHEKROUN Laila  
 Pr. BENKIRANE Souad  
 Pr. BENSNGHIR Mustapha\*  
 Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
 Pr. BOUATIA Mustapha  
 Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
 Pr. CHAIB Ali\*  
 Pr. DENDANE Tarek  
 Pr. DINI Nouzha\*  
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
 Pr. ELFATEMI NIZARE  
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
 Pr. EL HARTI Jaouad  
 Pr. EL JAOUDI Rachid\*  
 Pr. EL KABABRI Maria  
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
 Pr. EL KHLOUFI Samir  
 Pr. EL KORAICHI Alae  
 Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
 Pr. ERREGUIG Laila  
 Pr. FIKRI Meryem  
 Pr. GHFIR Imade  
 Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed\*  
 Pr. LATIB Rachida  
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUI Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUBEJJA Houda  
 Pr. OUKABLI Mohamed\*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia

Pharmacologie *Doyen FP de l'UM6SS*

Toxicologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Anesthésie-Réanimation  
 Réanimation Médicale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Biochimie-Chimie  
 Hématologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Néphrologie  
 Chimie Analytique et Bromatologie  
 Traumatologie orthopédie  
 Anatomie  
 Cardiologie  
 Réanimation Médicale  
 Pédiatrie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Neuro-chirurgie  
 Médecine Nucléaire  
 Chimie Thérapeutique  
 Toxicologie  
 Pédiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Physiologie  
 Radiologie  
 Médecine Nucléaire  
 Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine interne  
 Pharmacologie *Directrice du Méd. Phar.*  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*  
 Génétique  
 Ne Urologie

Pr. REDA Karim\*  
Pr. REGRAGUI Wafa  
Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
Pr SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan\*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali\*

Ophthalmologie  
Ne Urologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

#### **AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

#### **MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\*

Toxicologie

#### **MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed\*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss\*  
Pr. FILALI Karim\*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira\*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale\*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JEAIDI Anass\*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. MAKRAM Sanaa\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Anesthésie-Réanimation *Dir. ERSSM*  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Hématologie Biologique  
Génycologie-Obstétrique  
Pharmacologie  
CCV  
Médecine interne  
Génécoologie-Obstétrique

#### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham\*  
Pr. BENAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

**AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

**JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L

**JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Chirurgie Générale  
Immunologie

**PROFESSEURS AGREGES :****JANVIER 2005**

Pr. HAJJI Leila

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

**MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa  
Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Oncologie Médicale

**NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie--Cytogénétique

**NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq\*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid\*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah\*  
Pr. BASSIR Rida Allah  
Pr. BOUATTAR Tarik

Néphrologie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Radiothérapie  
Génycologie-Obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie

Pr. BOUFETTAL Monsef  
 Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed\*  
 Pr. BOUZELMAT Hicham\*  
 Pr. BOUKHRIS Jalal\*  
 Pr. CHAFRY Bouchaib\*  
 Pr. CHAHDI Hafsa\*  
 Pr. CHERIF EL ASRI ABAD\*  
 Pr. DAMIRI Amal\*  
 Pr. DOGHMI Nawfal\*  
 Pr. EL LALAOUI Sidi-Yassir  
 Pr. EL ANNAZ Hicham\*  
 Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi\*  
 Pr. EL HJOUJI Abderrahman\*  
 Pr. EL KAOUI Hakim\*  
 Pr. EL WALI Abderrahman\*  
 Pr. EN-NAFAA Issam\*  
 Pr. HAMAMA Jalal\*  
 Pr. HEMMAOUI Bouchaib\*  
 Pr. HJIRA Naouafal\*  
 Pr. JIRA Mohamed\*  
 Pr. JNIE NE Asmaa  
 Pr. LARAQUI Hicham\*  
 Pr. MAHFOUD Tarik\*  
 Pr. MEZIANE Mohammed\*  
 Pr. MOUTAKI ALLAH Younes\*  
 Pr. MOUZARI Yassine\*  
 Pr. NAOUI Hafida\*  
 Pr. OBTEL MAJDOULINE  
 Pr. OURRAI ABDELHAKIM\*  
 Pr. SAOUAB RACHIDA\*  
 Pr. SBITTI YASSIR\*  
 Pr. ZADDOUG OMAR\*  
 Pr. ZIDOUH SAAD\*

#### **SEPTEMBRE 2021**

Pr. ABABOU Karim\*  
 Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula\*  
 Pr. ATOUF OUAFA  
 Pr. BAKALI Youness  
 Pr. BAMOUS Mehdi\*  
 Pr. BELBACHIR Siham  
 Pr. BELKOUCH Ahmed\*  
 Pr. BENNIS Azzelarab\*  
 Pr. CHAFAI EL LALAOUI Siham  
 Pr. DOUMIRI Mouhssine  
 Pr. EDDERAI Meryem\*  
 Pr. EL KTAIBI Abderrahim\*  
 Pr. EL MAAROUFI Hicham\*  
 Pr. EL OMRI Noul\*  
 Pr. ELQATNI Mohamed\*  
 Pr. FAHRY Aicha\*  
 Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina\*

Anatomie  
 Chirurgie-Générale  
 Cardiologie  
 Traumatologie-Orthopédie  
 Traumatologie-Orthopédie  
 Anatomie pathologique  
 Neuro-chirurgie  
 Anatomie Pathologique  
 Anesthésie-Réanimation  
 Pharmacie-Galénique  
 Virologie  
 Gynécologie-Obstétrique  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Radiologie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 O.R.L  
 Dermatologie  
 Médecine interne  
 Physiologie  
 Chirurgie-Générale  
 Oncologie Médicale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Ophtalmologie  
 Parasitologie-Mycologie  
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Oncologie Médicale  
 Traumatologie-Orthopédie  
 Anesthésie-Réanimation

Chirurgie réparatrice et plastique  
 Oncologie Médicale  
 Immunologie  
 Chirurgie Générale  
 CCV  
 Psychiatrie  
 Médecine des Urgences et des Catastrophes  
 Traumatologie-Orthopédie  
 Génétique  
 Anesthésie-Réanimation  
 Radiologie  
 Anatomie Pathologique  
 Hématologie Clinique  
 Médecine interne  
 Médecine interne  
 Pharmacie Galénique  
 Néphrologie

Pr. IKEN Maryem  
Pr. JAAFARI Abdelhamid\*  
Pr. KHALFI Lahcen\*  
Pr. KHEYI Jamal\*  
Pr. KHIBRI Hajar  
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae  
Pr. LABOUDI Fouad  
Pr. LAHKIM Mohamed\*  
Pr. MEKAOUI Nour  
Pr. MOJEMMI Brahim  
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad  
Pr. SATTE AMAL\*  
Pr. SOUHI Hicham\*  
Pr. TADLAOUI Yasmina\*  
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida\*  
Pr. ZAHID Hafid\*  
Pr. ZAJJARI Yassir\*  
Pr. ZAKARYA Imane\*

Parasitologie  
Anesthésie-Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Cardiologie  
Médecine interne  
Radiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Chimie Analytique  
Neurochirurgie  
Neurologie  
Pneumo-phtisiologie  
Pharmacie Clinique  
Virologie  
Hématologie  
Néphrologie  
Pharmacognosie

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### **PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

|                                |                                                                 |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Pr. ABOUDRAR Saadia            | Physiologie                                                     |
| Pr. ALAMI OUHABI Naima         | Biochimie-Chimie                                                |
| Pr. ALAOUI KATIM               | Pharmacologie                                                   |
| Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie                                          |
| Pr. ANSAR M'hammed             | Chimie Organique et Pharmacie Chimique                          |
| Pr. BARKIYOU Malika            | Histologie-Embryologie                                          |
| Pr. BOUHOUCHE Ahmed            | Génétique Humaine                                               |
| Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz        | Applications Pharmaceutiques                                    |
| Pr. DAKKA Taoufiq              | Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i> |
| Pr. FAOUZI Moulay El Abbes     | Pharmacologie                                                   |
| Pr. IBRAHIMI Azeddine          | Biologie moléculaire/Biotechnologie                             |
| Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med   | Chimie Organique                                                |
| Pr. RIDHA Ahlam                | Chimie                                                          |
| Pr. TOUATI Driss               | Pharmacognosie                                                  |
| Pr. ZAHIDI Ahmed               | Pharmacologie                                                   |

### **PROFESSEURS HABILITES :**

|                                 |                                              |
|---------------------------------|----------------------------------------------|
| Pr. AANNIZ Tarik                | Microbiologie et Biologie moléculaire        |
| Pr. BENZEID Hanane              | Chimie                                       |
| Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia | Biochimie-Chimie                             |
| Pr. CHERGUI Abdelhak            | Botanique, Biologie et physiologie végétales |
| Pr. DOUKKALI Anass              | Chimie Analytique                            |
| Pr. EL BAKKALI Mustapha         | Physiologie                                  |
| Pr. EL JASTIMI Jamila           | Chimie                                       |
| Pr. KHANFRI Jamal Eddine        | Histologie-Embryologie                       |
| Pr. LAZRAK Fatima               | Chimie                                       |
| Pr. LYAHYAI Jaber               | Génétique                                    |
| Pr. OUADGHIRI Mouna             | Microbiologie et Biologie                    |
| Pr. RAMLI Youssef               | Chimie Organique Pharmaco-Chimie             |
| Pr. SERRAGUI Samira             | Pharmacologie                                |
| Pr. TAZI Ahnini                 | Génétique                                    |
| Pr. YAGOUBI Maamar              | Eau, Environnement                           |

***Mise à jour le 21/02/2022***

***KHALED Abdellah***

***Chef du Service des Affaires Administratives***

***FMPR***



## ***Dédicaces***

بسم الله الرحمن الرحيم

سورة هود الآية 88

“وما توفيقي الا بالله عليه توكلت واليه انيب ”

الحمد لله الذي بحكمته انزل الداء،

ومن عدله وحكمته وفضله جعل لكل داء دواء،

علمه من علمه وجهله من جهله.

اهدي عملي المتواضع هذا الى:

**A ma très chère Mère Nezha MAGHRAOUI**

**الجنة تحت أقدام الأمهات**

*Je dédie chaleureusement mon travail à la personne la plus miraculeuse du monde, qui était mon cadeau divin auquel j'aurais toujours et infiniment de la gratitude, la personne qui a fait de moi ce que je suis aujourd'hui, sans elle je pourrais point faire un pas vers mes rêves ni de rester fort devant mes moments de faiblesse, la personne qui était toujours près de moi, et cherchait midi à quatorze heures pour voir mon sourire et ma satisfaction. La personne qui a beau souffert pour que je puisse avoir une vie pudique, la personne qui fait le tout pour le tout, qui a sacrifié sa joie, sa santé, son sommeil, et tout son temps, pour me voir le docteur pharmacien dont il a longtemps rêvé.*

*Maman, **madame Nezha**, j'ai honneur d'être ton aîné  
et dieu merci pour ta présence à mes côtés, vous étiez là,  
à me soutenir, dans les pires et bons moments, toujours  
recueillante avec votre large sourire et votre chaleureux  
câlin dont j'aurais toujours besoin.*

*Merci maman, pour ce que vous avez fait de moi,  
et j'espère que je pourrais un jour vous récompenser, même  
si cela paraît loin d'être réalisable, car vous m'avez  
rempli d'amour et de tendresse que je trouverais nulle part.  
Somme toute, c'est grâce à ma mère **Nezha MAGHRAOUI**  
que je suis la personne que vous connaissez aujourd'hui,  
vu que cette merveilleuse dame ne m'a pas donné  
que la vie mais m'a fait apprendre comment vivre.*

*A mon très cher PAPA :*

*M. Lhaj TAHRI*

*Et si ma mère était synonyme de toute la tendresse de mon univers, il y'aura absolument un autre côté qui présentait la force et la paix pour mon petit cœur autant qu'enfant, et qui présente aujourd'hui et pour toujours l'appui inépuisable, qui était et restera mon dos, la personne qui travaillait jour et nuit pour sa petite famille, la personne qui ne veut que goûter la satisfaction dans les yeux de ses petits.*

*Mon père **LHaj**, tous les mots du monde ne pourront exprimer mon respect pour toi et pour l'effort fourni pendant toutes mes années d'études, et si mon âme (nezha) m'a appris comment vivre, mon gardeur (lhaj) a fait de moi un homme viveur.*

### ***A ma Sœur Fatima TAHRI***

*Aucune dédicace ne peut exprimer mon amour et ma gratitude de t'avoir comme sœur. Je ne pourrais jamais imaginer la vie sans toi, tu comptes énormément pour moi, tu es la sœur qui assure son rôle comme il faut, je n'oublierais jamais ton encouragement et ton soutien le long de mes études, je t'estime beaucoup et je t'aime beaucoup. Je te souhaite beaucoup de succès, de prospérité et une vie pleine de joie et de bonheur.*

### ***A mes chers frères : Hamza et a Ayoub***

*Je vous dédie mes chers ce travail, en témoignage de ma profonde affection, amour et attachement que j'éprouve à votre égard, en espérant que vous en soyez fières comme vous êtes ma fierté. Sans vous ma vie n'aurait pas eu le même goût. Je vous remercie et je vous souhaite pour tout beaucoup de réussite dans vos études mais aussi dans tout le reste Je prie Dieu le tout puissant pour qu'il vous donne bonheur, santé et prospérité.*

***A Mon grand-père maternel***

*Je vous dédie cette thèse pour vos attentions particulières, vos prières et votre amour inconditionnel. Merci pour tout et que Dieu vous donne bonne santé et longue vie parmi nous.*

***A la mémoire de ma grande mère maternelle.***

***A la mémoire de mes grands-parents paternels.***

*Puisse Dieu vous avoir en sa sainte miséricorde  
et que ce travail soit une prière pour votre âme.  
J'aurais tant aimé que vous soyez à mes côtés ce jour.  
Vous êtes dans mon cœur.*

***A mes oncles et mes tantes***

*Veillez accepter l'expression  
de ma profonde gratitude pour votre soutien,  
encouragement, et affection.*

*J'espère que vous trouverez à travers ce travail, le témoignage  
de mes sentiments sincères et de mes vœux de santé,  
de bonheur et de prospérité.*

***A tous les membres***

***de ma famille, petits et grands***

*Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude  
pour votre soutien, encouragements et affection.  
Avec tout l'amour que je vous porte, je vous souhaite  
beaucoup de bonheur dans votre vie.*

*A mes merveilleux amis :*

*Bennasseur Achrourou, Nassima Haddad,  
Amine Mamad, Tanji youssef, Razouki  
Youssef, Saïd oulbacha, Amezouar abdennabi*

*Je suis très chanceux de vous avoir connus, et de savoir  
que vous êtes et serez toujours là pour moi.*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs  
de tous les moments que nous avons passé ensemble,  
je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie plein  
de sante et de bonheur.*

*Que Dieu préserve notre précieuse amitié.*



# ***Remerciements***

*À notre maître et Présidente de thèse*

***Madame Mina AIT EL CADI***

***Professeur de Toxicologie***

*Et comment pouvons-nous accomplir la thèse sans remercier  
la personne la plus respectueuse, compétente autant que  
professeur, parfaite autant que jury, et épatante autant que  
présidente, **Pr. Mme Mina AIT EL CADI**, qui a accepté  
honorablement ma demande.*

***À notre maître et Rapporteur de thèse***  
***Monsieur Yassir BOUSLIMAN***  
***Professeur de Toxicologie***

*Et comment puis-je passer à côté des efforts de mon encadrant,  
qui était veillant sur tout le cheminement de mon travail,  
avec ses conseils d'or et sa générosité inestimable, a fait preuve  
de la patience, et du grand cœur envers son métier  
et ses étudiants.*

*Merci énormément cher professeur pour tout effort  
servi en faveur de ma thèse et de mon cursus dans sa totalité.*

*À notre maître et juge de thèse*  
*Monsieur Jaouad **KOUACH***  
*Professeur de Gynécologie-Obstétrique*

*Cher professeur **KOUACH Jaouad**, je vous remercie du fond du cœur d'avoir accepté de faire partie du comité jury de ma thèse, ainsi que je me vois très reconnaissant à votre bonté et votre chaleureux accueil, cela me touche de vous voir présent pour valoriser une partie intégrante de mon travail.*

*À notre maître et juge de thèse*  
*Monsieur Mustapha BOUATIA*  
*Professeur de chimie analytique et bromatologie*

*Cher Professeur **M. Mustapha BOUATIA**, je me sens touché  
à cœur de vous voir parmi le jury de ma thèse, après que j'étais  
votre étudiant pendant des années, vous étiez ma porte  
pour la chimie ou pour bien dire pour l' amour et la passion  
de cette science toute différente et complexe, merci infiniment  
d'accepter ma demande cher professeur.*

*À notre maître et juge de thèse*  
*Madame Samira SERRAGUI*  
*Professeur de pharmacologie*

*C'est très aimable de votre part d'être parmi nous au cours  
de la discussion de ma thèse, **Pr. Mme Samira SERRAGUI**,  
surtout que vous faisait preuve de générosité, respect  
et beaucoup amour pour votre métier, cela paraît  
évidemment dans vos recherches scientifiques,  
et votre présence ne peut qu'honorer mon travail.*

## ***Liste des abréviations***

## LISTE DES ABREVIATIONS

|                              |                                                      |
|------------------------------|------------------------------------------------------|
| <b>AF</b>                    | : Fonction d'activation                              |
| <b>AhR</b>                   | : Récepteur arylhydrocarbène                         |
| <b>AMH</b>                   | : Hormone Antimüllérienne                            |
| <b>AMP</b>                   | : Assistance médicale à la procréation               |
| <b>AR</b>                    | : Récepteurs des androgènes                          |
| <b>ARS</b>                   | : Agence régionale de santé                          |
| <b>ART</b>                   | : Technologies de procréation assistée               |
| <b>BMP</b>                   | : Bone morphogenetic protein                         |
| <b>BPA</b>                   | : Bisphénol A                                        |
| <b>CLCG</b>                  | : Granulation cytoplasmique centrale                 |
| <b>CNRS</b>                  | : Centre national de la recherche scientifique       |
| <b>DBP</b>                   | : Phtalate de di-n-butyle                            |
| <b>DDE</b>                   | : Dichlorodiphényldichloroéthylène                   |
| <b>DDT</b>                   | : Dichlorodiphényltrichloroéthane                    |
| <b>DEHP</b>                  | : Phtalate de di-2-éthylhexyle                       |
| <b>DES</b>                   | : Diéthylstilbestrol                                 |
| <b>DHT</b>                   | : Dihydrotestostérone                                |
| <b>DT2</b>                   | : Diabète de type 2                                  |
| <b>ECHA</b>                  | : Agence européenne des produits chimiques           |
| <b>ED</b>                    | : Endocrine disruptor                                |
| <b>EFSA</b>                  | : l'Autorité européenne de sécurité des aliments     |
| <b>EPA</b>                   | : Agence américaine de Protection de l'Environnement |
| <b>ER</b>                    | : Récepteurs des estrogènes                          |
| <b>Er<math>\alpha</math></b> | : Récepteur $\alpha$ des estrogènes                  |
| <b>Er<math>\beta</math></b>  | : Récepteur $\beta$ des estrogènes                   |
| <b>E2</b>                    | : 17 $\beta$ -estradiol                              |

|                |                                                                                                                   |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>FDA</b>     | : Food and Drug Administration                                                                                    |
| <b>FIV</b>     | : Fécondation in-vitro                                                                                            |
| <b>FSH</b>     | : Follicule Stimulating Hormone                                                                                   |
| <b>GC</b>      | : Gas chromatography                                                                                              |
| <b>GH</b>      | : Hormone de croissance                                                                                           |
| <b>GnRH</b>    | : Gonadotropin-Releasing Hormone                                                                                  |
| <b>hCG</b>     | : L'hormone chorionique gonadotrope                                                                               |
| <b>HCLCG</b>   | : Prévalence élevée de CLCG                                                                                       |
| <b>HPLC</b>    | : High-performance liquid chromatography                                                                          |
| <b>HPO</b>     | : Hypothalamo-Hypophyso-Ovarien                                                                                   |
| <b>ICSI</b>    | : d'injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes                                                               |
| <b>IMC</b>     | : l'indice de masse corporelle.                                                                                   |
| <b>INRA</b>    | : Institut national de la recherche agronomique                                                                   |
| <b>InsI3</b>   | : Insulin-Like de type 3                                                                                          |
| <b>ISF</b>     | : Indice synthétique de fécondité                                                                                 |
| <b>LCLCG</b>   | : Faible prévalence de CLCG                                                                                       |
| <b>LH</b>      | : Luteinizing Hormone                                                                                             |
| <b>LHRH</b>    | : Hormone de libération de la lutéinostimuline                                                                    |
| <b>MDMA</b>    | : La 3,4-méthylènedioxyméthamphétamine                                                                            |
| <b>MS</b>      | : Spectrométrie de masse                                                                                          |
| <b>MSH</b>     | : Hormone mélanotrope                                                                                             |
| <b>NIEHS</b>   | : Institut national des sciences de la santé environnementale                                                     |
| <b>OMS</b>     | : l'Organisation Mondiale de la Santé                                                                             |
| <b>PBDE</b>    | : Polybromodiphényléthers                                                                                         |
| <b>PCB</b>     | : Polychlorobiphényle                                                                                             |
| <b>PELAGIE</b> | : Perturbateurs Endocriniens : Étude Longitudinale sur les Anomalies de la Grossesse , l'Infertilité et l'Enfance |
| <b>POP</b>     | : Polluants Organiques Persistants                                                                                |

|             |                                                |
|-------------|------------------------------------------------|
| <b>PXR</b>  | : Récepteur de Prénanes X                      |
| <b>RN</b>   | : Récepteurs nucléaires                        |
| <b>RXR</b>  | : Retinoid X receptor                          |
| <b>SHBG</b> | : La globuline liant les hormones sexuelles    |
| <b>SOPK</b> | : le Syndrome des Ovaires Polykystiques        |
| <b>TCDD</b> | : Tétrachloro- 2, 3, 7, 8 dibenzo-para-dioxine |
| <b>TDS</b>  | : Syndrome de dysgénésie testiculaire          |
| <b>TR</b>   | : récepteurs thyroïdiens                       |
| <b>UE</b>   | : Union européenne                             |



## ***Liste des illustrations***

# LISTE DES FIGURES

|                                                                                                                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figure 1:</b> Les différentes modes de communications cellulaires.....                                                                                 | 7  |
| <b>Figure 2:</b> Les principales glandes de système endocrine.....                                                                                        | 9  |
| <b>Figure 3:</b> Structure générale des stéroïdes, (exemple : la prégnénolone). ....                                                                      | 16 |
| <b>Figure 4:</b> Biosynthèse des hormones stéroïdiennes.....                                                                                              | 18 |
| <b>Figure 5:</b> Structure des principaux stéroïdes sexuels .....                                                                                         | 19 |
| <b>Figure 6:</b> Représentation schématique de principaux isoformes des récepteurs d'œstrogènes .....                                                     | 21 |
| <b>Figure 7:</b> Le mécanisme d'action général des récepteurs nucléaires .....                                                                            | 22 |
| <b>Figure 8:</b> Signalisation hormonale et récepteurs nucléaires.....                                                                                    | 23 |
| <b>Figure 9:</b> Schéma représentant les repères historiques dans la reconnaissance de la perturbation endocrinienne. ....                                | 24 |
| <b>Figure 10:</b> Effet agoniste des perturbateurs endocriniens.....                                                                                      | 29 |
| <b>Figure 11:</b> Effet antagoniste des perturbateurs endocriniens .....                                                                                  | 29 |
| <b>Figure 12:</b> Les mécanismes potentiels de l'altération épigénétique induite par les perturbateurs endocriniens ...                                   | 30 |
| <b>Figure 13:</b> Exemple de relation dose-effet en cas des perturbateurs endocriniens .....                                                              | 32 |
| <b>Figure 14:</b> Exemples des courbes dose/effet monotonique et non-monotonique .....                                                                    | 33 |
| <b>Figure 15:</b> Les périodes les plus sensibles aux PE .....                                                                                            | 34 |
| <b>Figure 16:</b> Périodes de vulnérabilité aux perturbateurs endocriniens des principaux organes et systèmes.[68] .                                      | 35 |
| <b>Figure 17:</b> Les différentes voies d'exposition au Bisphénol A. ....                                                                                 | 38 |
| <b>Figure 18:</b> Les phtalates dans les fast-foods .....                                                                                                 | 39 |
| <b>Figure 19:</b> Potentiels perturbateurs endocriniens.....                                                                                              | 44 |
| <b>Figure 20:</b> Structure chimique du TCDD .....                                                                                                        | 46 |
| <b>Figure 21:</b> Structure chimique des polychlorobiphényles.....                                                                                        | 47 |
| <b>Figure 22:</b> Structure chimique du perchlorate] .....                                                                                                | 47 |
| <b>Figure 23:</b> La structure chimique de l'acide perfluorooctanesulfonique (PFOS), les polybromobiphényles (PBB) et polybromodiphényléthers (PBDE)..... | 48 |
| <b>Figure 24:</b> Structure chimique du 4,4-isopropylidenediphenol (BPA). ....                                                                            | 49 |
| <b>Figure 25:</b> Structure chimique du tétrabromobisphénol A.....                                                                                        | 50 |
| <b>Figure 26:</b> Structure chimique du diethylhexyl phtalate.....                                                                                        | 50 |
| <b>Figure 27:</b> Structure chimique du glyphosate. ....                                                                                                  | 52 |
| <b>Figure 28:</b> Structure chimique du DDT.....                                                                                                          | 52 |
| <b>Figure 29:</b> Structure chimique du chlordécone .....                                                                                                 | 53 |
| <b>Figure 30:</b> Structure chimique du distilbène. ....                                                                                                  | 53 |
| <b>Figure 31:</b> Structure chimique de l'éthinylestradiol.....                                                                                           | 54 |
| <b>Figure 32:</b> Structure chimique du Tamoxifene .....                                                                                                  | 55 |

|                                                                                                                                    |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Figure 33:</b> Structure chimique du paracétamol. ....                                                                          | 55  |
| <b>Figure 34:</b> Les structures chimiques générales des parabènes. ....                                                           | 56  |
| <b>Figure 35:</b> Structure chimique du Triclosan ....                                                                             | 57  |
| <b>Figure 36:</b> L'appareil reproducteur féminin.....                                                                             | 71  |
| <b>Figure 37:</b> Un ovocyte en microscope électronique.....                                                                       | 72  |
| <b>Figure 38:</b> Le col de l'utérus et sa muqueuse .....                                                                          | 74  |
| <b>Figure 39:</b> Les différents stades de maturation folliculaire .....                                                           | 76  |
| <b>Figure 40:</b> Le cycle menstruel normal.....                                                                                   | 78  |
| <b>Figure 41:</b> L'appareil reproducteur masculin .....                                                                           | 79  |
| <b>Figure 42:</b> Coupe longitudinale d'un testicule et du conduit déférent .....                                                  | 80  |
| <b>Figure 43:</b> Illustration d'une coupe transversale d'un lobe testiculaire .....                                               | 81  |
| <b>Figure 44:</b> Aspect microscopique d'une portion de tube séminifère.....                                                       | 82  |
| <b>Figure 45 :</b> Le processus de la spermatogenese. ....                                                                         | 84  |
| <b>Figure 46:</b> Indices synthétiques de fécondité (ISF), UE, Japon et USA, 1960-2013.....                                        | 86  |
| <b>Figure 47 :</b> Le taux de fécondité au Maroc, Algérie et Tunisie. De la Banque mondiale .....                                  | 87  |
| <b>Figure 48 :</b> Procréation assistée (ART) et le nombre des femmes en âge de procréer au Danemark, 2001-2014. ....              | 88  |
| <b>Figure 49 :</b> La différenciation de l'appareil génital vers un appareil reproducteur mâle.....                                | 98  |
| <b>Figure 50:</b> Le Syndrome de dysgénésie testiculaire : mécanismes cellulaires selon Skakkebaek, .....                          | 99  |
| <b>Figure 51:</b> Les perturbateurs endocriniens et leurs associations avec certains aspects de l'infertilité chez les hommes..... | 100 |
| <b>Figure 52:</b> La concentration moyenne de spermatozoïdes entre 1940 et 1990 .....                                              | 101 |
| <b>Figure 53:</b> L'effet des PE sur les cellules de Sertoli .....                                                                 | 102 |
| <b>Figure 54:</b> Les différentes formes de cryptorchidies .....                                                                   | 103 |
| <b>Figure 55:</b> Les facteurs contrôlant la migration testiculaire.....                                                           | 105 |
| <b>Figure 56:</b> Les mécanismes de cryptorchidies conduisant à l'infertilité.....                                                 | 108 |
| <b>Figure 57:</b> Mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens.....                                                          | 109 |
| <b>Figure 58:</b> Les différents types d'hypospadias .....                                                                         | 111 |
| <b>Figure 59:</b> Le déclin de la réserve ovarienne en fonction de l'âge .....                                                     | 114 |
| <b>Figure 60:</b> Actions de l'exposition pré- et post-natale aux PE sur l'ovaire(modèle animal) .....                             | 115 |
| <b>Figure 61:</b> Consommation de fruits de mer. >2 fois/semaine VS. <8fois/mois.....                                              | 119 |
| <b>Figure 62:</b> Concentration en PCBs (total) et le temps pour concevoir .....                                                   | 120 |
| <b>Figure 633:</b> Exposition au DDT et au DDE chez les mères et délai de grossesse chez les filles .....                          | 122 |
| <b>Figure 64 :</b> Ovocytes en métaphase II observés en microscopie optique (400x) :.....                                          | 123 |

|                                                                                                                                                                             |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Figure 65:</b> L'impact de lieu d'habitation sur la qualité morphologique des ovocytes .....                                                                             | 124 |
| <b>Figure 66:</b> La conception expérimentale proposer pour étudier l'effet du MXC sur l'ovaire. ....                                                                       | 125 |
| <b>Figure 67 :</b> L'impact de l'exposition au MXC sur l'expression des ER $\alpha$ et ER $\beta$ dans les ovaires adultes .....                                            | 126 |
| <b>Figure 68:</b> L'impact du MXC sur le promoteur codant pour ER $\beta$ . ....                                                                                            | 127 |
| <b>Figure 69:</b> Les différents scénarios possibles de l'altération de la réserve ovarienne .....                                                                          | 128 |
| <b>Figure 70:</b> A propos du syndrome des ovaires polykystiques .....                                                                                                      | 130 |
| <b>Figure 71:</b> Les ovaires polykystiques .....                                                                                                                           | 131 |
| <b>Figure 72:</b> Interactions bidirectionnelles entre le BPA et les androgènes.....                                                                                        | 134 |
| <b>Figure 73:</b> Concentrations plasmatiques de DEHP ( <b>A</b> ) et de MEHP ( <b>B</b> ) chez des patientes atteintes d'endométriose par rapport à des témoins sains..... | 138 |
| <b>Figure 74:</b> L'exposition aux PE pendant le développement .....                                                                                                        | 140 |
| <b>Figure 75:</b> Exemple de plaquettes mises à disposition pour les futurs parents.....                                                                                    | 149 |
| <b>Figure 76:</b> Les conseils proposés pour les femmes enceintes .....                                                                                                     | 150 |
| <b>Figure 77:</b> Exemple de plaquette explicative disponible dans le guide santé environnement.....                                                                        | 153 |
| <b>Figure 78:</b> logo du label Ecocert. ....                                                                                                                               | 153 |
| <b>Figure 79:</b> Logo Ecolabel Européen et NF Environnement.....                                                                                                           | 154 |
| <b>Figure 80:</b> Logo Nordic Ecolabel.....                                                                                                                                 | 155 |
| <b>Figure 81:</b> Une fiche explicative disponible dans le guide santé environnement.....                                                                                   | 156 |
| <b>Figure 82:</b> Logo du label AB.....                                                                                                                                     | 157 |
| <b>Figure 83:</b> Le logo règlementaire marocain de l'agriculture biologique. ....                                                                                          | 158 |
| <b>Figure 84:</b> Les types de plastiques .....                                                                                                                             | 159 |
| <b>Figure 85 :</b> Le pictogramme qui signale le danger chez la femme enceinte .....                                                                                        | 161 |
| <b>Figure 86 :</b> L'application mobile CLEAN BEAUTY .....                                                                                                                  | 161 |
| <b>Figure 87 :</b> Carte-repère des molécules toxiques présentent dans les produits cosmétiques. Selon « Quechoisir ».....                                                  | 162 |

# LISTE DES TABLEAUX

|                                                                                                                                                          |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Tableau 1:</b> Produits chimiques de l'environnement ayant une activité de perturbateur endocrinien. ...                                              | 42  |
| <b>Tableau 2:</b> Représente les grandes classes de Phytoestrogènes.....                                                                                 | 45  |
| <b>Tableau 3:</b> Les pathologies de la reproduction susceptible d'être des conséquences d'une exposition aux PEs.....                                   | 58  |
| <b>Tableau 4:</b> Mode d'action des PEs dans l'axe hypothalamus-hypophyse-thyroïde.....                                                                  | 64  |
| <b>Tableau 5:</b> Les rôles des différents organismes publics dans la production des pesticides.....                                                     | 68  |
| <b>Tableau 6:</b> Les rôles des différents organismes publics dans les différentes phases de cycle de vie du PCB.....                                    | 69  |
| <b>Tableau 7:</b> L'évolution des follicules. ....                                                                                                       | 75  |
| <b>Tableau 8:</b> La probabilité de la femme à concevoir un enfant en fonction de l'âge.....                                                             | 89  |
| <b>Tableau 9:</b> Le pourcentage de femmes enceintes à 6 et 12 mois, les ratios de fécondité non ajustés et ajustés et la grossesse la plus récente..... | 117 |
| <b>Tableau 10:</b> L'incidence de (IOP) chez les coiffeuses par rapport aux femmes exerçant une autre profession.....                                    | 118 |

# ***Sommaire***

# SOMMAIRE

|                                                                           |           |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>INTRODUCTION .....</b>                                                 | <b>1</b>  |
| <b>CHAPITRE 1 : PERTURBATEURS DU SYSTEME ENDOCRINIEN.....</b>             | <b>5</b>  |
| <b>I. RAPPEL SUR LE SYSTEME ENDOCRINIEN.....</b>                          | <b>6</b>  |
| 1. Définition.....                                                        | 6         |
| 2. Les glandes endocrines.....                                            | 9         |
| 3. Les hormones sexuelles stéroïdiennes :.....                            | 16        |
| 3.1 La stéroïdogénèse.....                                                | 16        |
| 3.2 La structure chimique et effets biologiques de stéroïdes sexuels..... | 18        |
| 3.2 Les récepteurs aux œstrogènes.....                                    | 20        |
| 3.3 Les récepteurs aux androgènes .....                                   | 22        |
| 4. Récepteur de Prénanes X (PXR).....                                     | 23        |
| <b>II. SUBSTANCES PERTURBATRICES DU SYSTEME ENDOCRINIEN .....</b>         | <b>24</b> |
| 1. Histoire et circonstances de découverte .....                          | 24        |
| 2. Définition : .....                                                     | 27        |
| 3. Mécanisme d'action .....                                               | 28        |
| 3.1 Mécanisme direct .....                                                | 28        |
| 3.1.1 Effet agoniste.....                                                 | 28        |
| 3.1.2 Effet antagoniste .....                                             | 29        |
| 3.2 Mécanisme indirect .....                                              | 30        |
| 3.3 Mécanisme épigénétique .....                                          | 30        |
| 4. La notion du seuil toxique .....                                       | 31        |
| 4.1 Effet à faible dose : .....                                           | 32        |
| 4.2 Relation dose-effet : .....                                           | 33        |
| 4.3 Effet cocktail :.....                                                 | 34        |
| 4.4 Période d'exposition vulnérable.....                                  | 34        |
| 4.4.1 La période de développement embryonnaire.....                       | 35        |
| 4.4.2 La période fœtale .....                                             | 35        |
| 4.4.3 La femme enceinte.....                                              | 36        |
| 4.4.4 Les expositions du nourrisson .....                                 | 36        |
| 4.4.5 La puberté.....                                                     | 37        |

|                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 5. Les voies d'exposition .....                                                         | 37 |
| 5.1 La voie orale : .....                                                               | 38 |
| 5.2 La voie respiratoire : .....                                                        | 40 |
| 5.3 La voie cutanée .....                                                               | 40 |
| 6. Sources et substances incriminées .....                                              | 41 |
| 6.1 Les substances naturelles .....                                                     | 44 |
| 6.2 Les produits chimiques industriels .....                                            | 45 |
| 6.3 Plastiques et plastifiants .....                                                    | 48 |
| 6.4 Pesticides, fongicides et herbicides .....                                          | 51 |
| 6.5 Les produits pharmaceutiques .....                                                  | 53 |
| 6.6 Les produits cosmétiques .....                                                      | 55 |
| 7. Les effets néfastes des PES sur la santé .....                                       | 57 |
| 7.1 Effets sur le système reproducteur. ....                                            | 58 |
| 7.1.1 Les troubles de la fertilité féminine. ....                                       | 58 |
| 7.1.2 Les troubles de la fertilité masculine .....                                      | 59 |
| 7.2 Les cancers hormono-dépendants .....                                                | 60 |
| 7.2.1 Cancer du sein et exposition aux PEs .....                                        | 60 |
| 7.2.2 Cancer de la prostate et exposition aux PEs .....                                 | 61 |
| 7.3 Syndrome métabolique .....                                                          | 62 |
| 7.3.1 Diabète type 2 et obésité : .....                                                 | 62 |
| 7.3.2 La fonction thyroïdienne .....                                                    | 63 |
| 7.4 Système neurocomportemental .....                                                   | 65 |
| 8. Situation des PES au Maroc .....                                                     | 65 |
| 8.1 La place des POP dans la législation marocaine .....                                | 65 |
| 8.1.1 Les pesticides .....                                                              | 66 |
| 8.1.2 Les PCB .....                                                                     | 67 |
| 8.1.3 Les Dioxines et Furannes .....                                                    | 67 |
| 8.2 Les rôles et les responsabilités des organismes publics concernés par les POP ..... | 68 |
| 8.2.1 Pesticides .....                                                                  | 68 |
| 8.2.2 PCB .....                                                                         | 69 |

|                                                                                        |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>CHAPITRE 2 : L'INFLUENCE DES PES SUR LA FERTILITE HUMAINE</b>                       | <b>70</b>  |
| <b>I. LA PHYSIOLOGIE DE REPRODUCTION FEMININE</b>                                      | <b>71</b>  |
| 1. Les organes génitaux féminins .....                                                 | 71         |
| 2. Le cycle menstruel.....                                                             | 74         |
| <b>II. LA PHYSIOLOGIE DE LA REPRODUCTION MASCULINE.</b>                                | <b>79</b>  |
| 1. Les organes génitaux masculins .....                                                | 79         |
| 2. La spermatogénèse : .....                                                           | 83         |
| <b>III. DEFINITION DE L'INFERTILITE</b>                                                | <b>85</b>  |
| <b>IV. LES FACTEURS INFLUENÇANT LA FERTILITE DES COUPLES.</b>                          | <b>89</b>  |
| 1. Age : .....                                                                         | 89         |
| 2. L'alimentation : .....                                                              | 90         |
| 3. Le stress : .....                                                                   | 90         |
| 4. Obésité et maigreur : .....                                                         | 91         |
| 5. Tabagisme : .....                                                                   | 92         |
| 6. Café .....                                                                          | 93         |
| 7. L'alcool.....                                                                       | 93         |
| 8. La toxicomanie .....                                                                | 94         |
| 9. Infections sexuellement transmissible .....                                         | 95         |
| 10. Les polluants de l'environnement.....                                              | 97         |
| <b>V. COVID-19 ET FERTILITE.</b>                                                       | <b>97</b>  |
| <b>VI. L'IMPACT DES PES SUR LA FERTILITE MASCULINE</b>                                 | <b>97</b>  |
| 1. Impacts des PE sur la spermatogénèse .....                                          | 100        |
| 2. La cryptorchidie .....                                                              | 103        |
| 3. L'hypospadias .....                                                                 | 110        |
| 4. Le cancer du testicule .....                                                        | 112        |
| <b>VII. L'IMPACT DES PES SUR LA FERTILITE FEMININE</b>                                 | <b>113</b> |
| 1. L'altération de la réserve ovarienne et exposition aux PE .....                     | 114        |
| 1.1 L'impact des PE sur folliculogénèse : .....                                        | 114        |
| 1.2 Données épidémiologiques aigues : Exposition professionnelle ou accidentelle ..... | 116        |
| 1.3 Données épidémiologiques sur la population générale .....                          | 118        |
| 1.4 Données de la fécondation in vitro.....                                            | 122        |
| 1.5 Données expérimentales : in vitro ou in vivo .....                                 | 124        |

|                                                                                           |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 1.6 Les principaux mécanismes d'altération de la réserve ovarienne avec quelques exemples | 128        |
| 2.Le syndrome des ovaires polykystiques :                                                 | 130        |
| 3.Endométriose                                                                            | 134        |
| 4.Fibrome utérin.....                                                                     | 139        |
| <b>CHAPITRE 3 : LES ENJEUX DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS</b>                             | <b>141</b> |
| I. DEFI REGLEMENTAIRE .....                                                               | 142        |
| 1.L'insuffisance des tests requis dans le cadre de REACH pour qualifie un PE :            | 142        |
| 2.Le non transversalité des normes :                                                      | 143        |
| II. LES LOBBIES INDUSTRIELS :                                                             | 144        |
| III.LES ETUDES MENEES SUR LES ANIMAUX .....                                               | 144        |
| IV. LA RECHERCHE EPIDEMIOLOGIQUE :                                                        | 145        |
| <b>CHAPITRE 4 : LA PLACE DU PHARMACIEN DANS LA REDUCTION DE</b>                           |            |
| <b>L'EXPOSITION DES FEMMES ENCEINTES AUX PES .....</b>                                    | <b>148</b> |
| I. INTRODUCTION .....                                                                     | 149        |
| II.LES CONSEILS PRATIQUES DU PHARMACIEN D'OFFICINE                                        | <b>152</b> |
| 1. Lutter contre l'exposition par voie inhalée .....                                      | 152        |
| 2. Lutter contre la contamination par ingestion.....                                      | 157        |
| 3. Lutter contre la contamination par voie cutanée .....                                  | 160        |
| <b>CONCLUSION .....</b>                                                                   | <b>163</b> |
| <b>RESUMES .....</b>                                                                      | <b>165</b> |
| <b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>                                                        | <b>169</b> |

# ***Introduction***

La création d'une famille et l'assurance de la descendance humaine semblent une phase intégrante dans la vie de tout un chacun, mais à nos jours, la difficulté de concevoir un enfant présente un énorme problème aux jeunes couples, chose qui les rendent perdus dans un labyrinthe de questions, d'avis médicaux, et de traitements, face à l'angoisse et la pression sociale qui cauchemardent leur vie. tirons comme exemple , le Maroc autant que pays en voie de développement et surtout au cours du progrès connu par le domaine médicale, le pays a pu résoudre un ensemble de problèmes sanitaires, or l'infertilité est considérée encore un grand souci pour les jeunes couples , et voire même pour toute la société , surtout que le nombre des couples infertiles n'est pas négligeable, ils présentent 15% à 17% des couples en période de procréation d'après l'OMS.[1]

L'incidence de l'infertilité et bien d'autres problèmes sanitaires, a augmenté d'une manière exponentielle, au fur et à mesure avec l'aggravation de la pollution de l'environnement induite par le monde industriel. Selon les données disponibles, la pollution de l'environnement est un problème grave dans le monde entier. Entre 2015 et 2016, la pollution a été responsable d'environ neuf millions de décès dans le monde. Ils comprennent également des produits chimiques perturbateurs endocriniens[2] qui sont des substances capables d'interférer avec les hormones de notre organisme en altérant leur bon fonctionnement naturellement équilibré[3]. La population humaine est exposée de façon journalière à des pesticides, des plastifiants, des médicaments, des produits industriels et phytosanitaires, des retardateurs de flamme ou des conservateurs. C'est par exemple le cas des bisphénols dont le plus connu et le plus représenté sur le globe est le bisphénol A (BPA), des parabènes ou des phtalates, qui sont utilisés dans tous les produits de consommation courante en tant que plastifiants ou fixateurs. Leur utilisation est tellement répandue que toute la population est exposée.[4]

Vu que les PE s'accumulent de plus en plus et leur taux environnemental augmente toujours, des études épidémiologiques les ont incriminés dans les problèmes de la production chez les couples.

Le plus effrayant au temps actuel, c'est la révélation d'innombrables perturbateurs endocriniens qui ont pour but d'interférer avec les hormones féminines responsables d'un processus procréatif et ovarien propice, sachant que l'ovaire présente l'élément clé qui gère le bon fonctionnement hormonal et reproductif chez la femme. Pour toutes ces raisons et bien d'autres, l'impact de l'exposition au PE est souligné gravement fatidique, induisant à une infertilité, des perturbations hormonales, et une insuffisance ovarienne prématurée, ainsi qu'ils sont coupables de l'apparition de graves syndromes tels que : les ovaires polykystiques et l'endométriose qui sont spécifiquement dus à une forte exposition au BPA.[5]

Même si la diminution de la fertilité féminine est dite physiologique, or l'exposition incontrôlable à ces PE accélère de plus en plus ce mécanisme inné, et la mise en évidence de cette influence ovarienne n'était pas assez facile, compte tenu du manque des biomarqueurs crédibles.[6]

En revanche, les études masculines de l'altération endocrinienne ont été plus précises grâce au spermogramme, qui a montré une diminution spectaculaire de la concentration des spermatozoïdes d'environ 50 % au cours de ces cinquante dernières années, autrement dit ; les testicules d'adulte d'aujourd'hui produisent un taux de spermatozoïdes bas, de presque la moitié par rapport à son parent [7], [8]. Bien qu'autres conséquences ont été mises en relief à cause de la perturbation de la spermatogenèse, citons l'exemple de : hypospadias, cancer testiculaire... Ainsi que toute symptomatologie faisant part du syndrome du dysgénésie testiculaire.[9], [10]

Alors, comment ces substances perturbatrices endocriniennes, peuvent-elles impacter la fertilité masculine et féminine ?

Pour mieux comprendre ce lien de causalité, nous allons commencer ce travail par un bref rappel sur le système endocrinien, puis on va aborder la problématique des PEs et leur particularité toxicologique (l'effet à faible dose, la courbe dose-effets non monotone, l'effet cocktail, la transmissibilité par épigénétique, le mécanisme d'action et les cibles multiples...). La deuxième partie de ce travail opte pour les pathologies associées à une baisse de la fertilité des couples :

- Chez la femme ; endométriose, syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), troubles de cycle et d'ovulation...
- Chez l'homme ; le syndrome de dysgénésie testiculaire (l'hypospadias, la cryptorchidie, la mauvaise qualité de sperme...). Dans la troisième partie nous allons traiter quelques obstacles empêchant le développement du domaine d'étude des perturbateurs endocriniens et nous allons terminer par la mise en évidence de la place du pharmacien d'officine dans la délivrance des conseils aux femmes enceintes afin de limiter leur exposition aux perturbateurs endocriniens.

# ***Chapitre 1 : Perturbateurs du système endocrinien***

## I. RAPPEL SUR LE SYSTEME ENDOCRINIEN

Assurer l'homéostasie du corps est considéré comme un pilier fondamental pour maintenir un fonctionnement correct et efficace de ses différents composants et compartiments. D'où nous devons répondre à deux grandes questions : premièrement qu'est-ce que c'est l'homéostasie corporelle ? Deuxièmement comment est-t-elle assurée la régulation de cette homéostasie ?

L'homéostasie est l'équilibre maintenu et constant entre les différentes parties et organes, créant un environnement interne symbiotique, à titre d'exemple la température, sels minéraux bien que toute autre constante corporelle qui ne doivent fluctuer au-delà des marges finement précises.

La régulation de cette homéostasie est minutieusement jouée par deux cartes principales, qui par synergie, forment le système neuroendocrinien, donc c'est belles et bien évident de nôtres cartes sont :

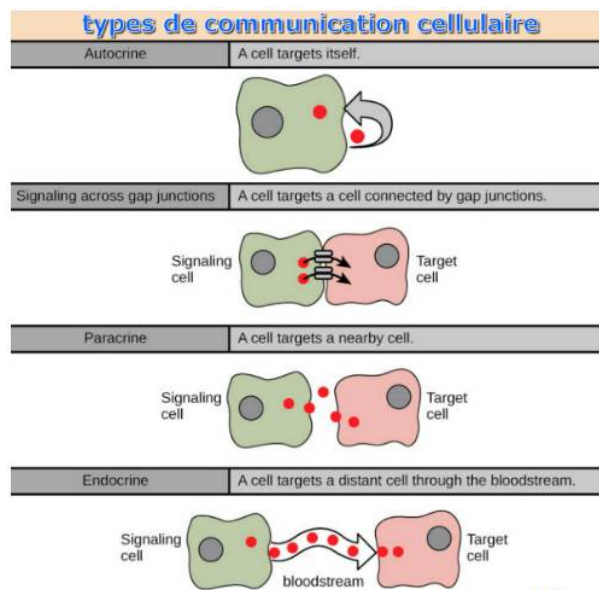
**Le système nerveux** : responsable d'une réponse assez rapide voire à quelque fraction de seconde, par un influx nerveux ciblant une ou plusieurs parties de l'organisme, répondant à un stimulus interne (par le corps lui-même) ou externe (par l'environnement).

En revanche, **le système endocrinien** est basé sur la sécrétion hormonale par des multiples glandes transmise à travers la circulation sanguine, or ce système est dit plus propice pour une assurance d'ajustement fonctionnel durable et étendue.

### 1. Définition

Le système endocrinien regroupe l'assortiment des organes et des tissus qui ont comme particularité la sécrétion des hormones[11]. Ces derniers interviennent au tant que partie intégrante dans le contrôle et la régulation méticuleuse de nombreux processus physiologiques, mettant en évidence leur rôle incontestable dans la reproduction, la croissance et le développement, la mobilisation des moyens de défense de l'organisme, le maintien de l'équilibre des électrolytes, des liquides et des nutriments dans le sang ainsi que la régulation du métabolisme cellulaire[12].

**Les hormones** sont définies par des composés chimiques qui gagnent directement la circulation sanguine, sachant qu'ils sont sécrétés à partir de différents types cellulaires spécifiques des glandes endocrines (sans canaux excréteurs). Une fois dans la circulation, les hormones modifient la fonction des tissus cibles, par un ajustement correct ou des fois perturbés, qui peuvent être une autre glande endocrine ou un organe. Certaines hormones sont avérées affectant un effet sur les cellules de l'organe à partir duquel elles sont libérées (effet paracrine), bien que d'autre, affectent même le type cellulaire qui les a produites (effet autocrine). (Figure 1).



**Figure 1:** Les différentes modes de communications cellulaires.[13]

Effet endocrine, l'hormone est relâchée dans la circulation sanguine afin d'atteindre la cellule cible. Effet paracrine, l'hormone agit sur des cellules cibles proches. Effet autocrine, l'hormone cible les récepteurs de la cellule sécrétrice. Effet intracrine où l'hormone agit sur la cellule sécrétrice sans passer par l'espace extracellulaire.

Les hormones se lient sélectivement aux récepteurs localisés à l'intérieur ou à la surface des cellules cibles en dépendant de leurs natures et leurs mécanismes d'impact. Tirant comme exemple : les récepteurs intracellulaires interagissent avec des hormones qui régulent la fonction génique (p. ex., corticostéroïdes, vitamine D, hormone thyroïdienne), alors que les récepteurs de la surface cellulaire se lient avec des hormones qui contrôlent l'activité enzymatique ou agissent sur les canaux ioniques (p. ex., hormone de croissance, thyroïdolibérine [thyrotropin-releasing hormone])[14].

Les hormones peuvent être trouvées sous trois formes selon leur structure moléculaire générale (taille et la structure chimique), dont dépendra également leur mécanisme d'action.

• **Les hormones peptidiques** : sont des chaînes d'acides aminés de différentes longueurs allant de trois à plusieurs centaines d'acides aminés. Ces hormones sont trouvées principalement dans l'hypothalamus, l'hypophyse et le pancréas.

Comme toutes les protéines de l'organisme, la synthèse de ses hormones s'effectue selon un processus dont les étapes essentielles sont : la transcription du gène, la traduction de l'acide ribonucléique messager (ARNm), la maturation du polypeptide dans les organites de la cellule endocrine puis son exocytose conduisant à la sécrétion de l'hormone[15]. Dans certains cas, elles sont dérivées de précurseurs inactifs ou pro-hormones, qui peuvent être clivées en une ou plusieurs hormones actives.

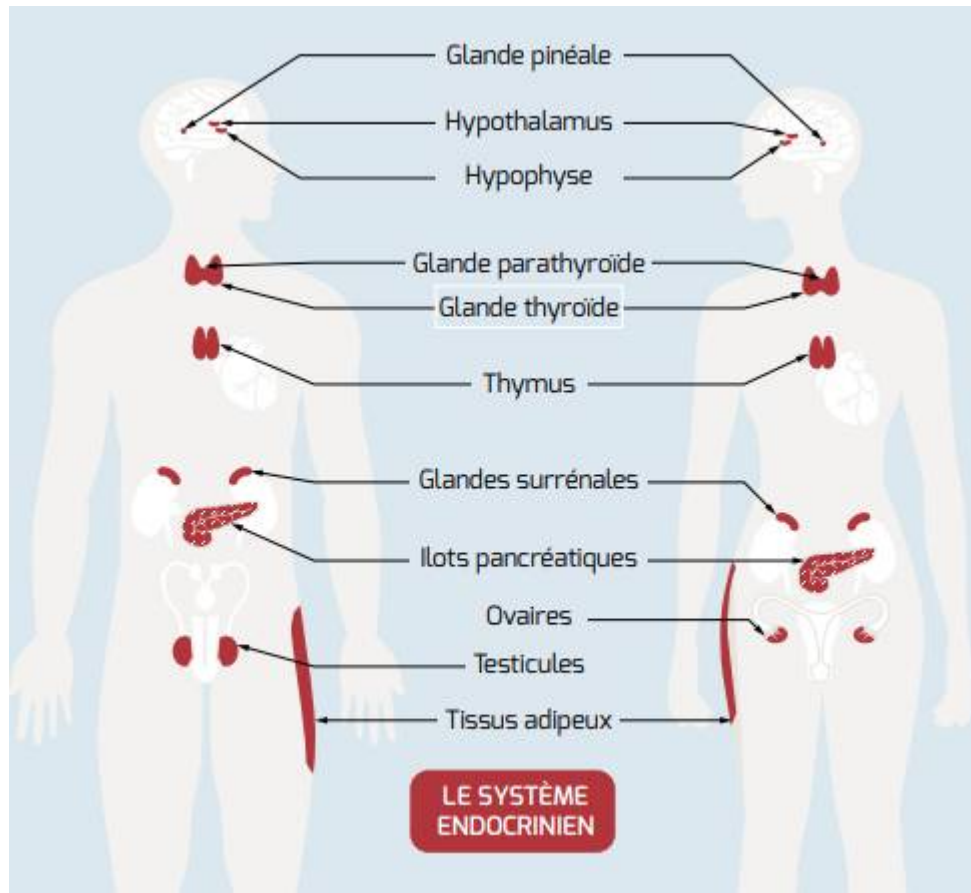
Une fois dans la circulation sanguine et en raison de leur structure chimique, ces hormones ne peuvent pas pénétrer dans les cellules, par contre, elles interagissent avec des récepteurs protéiques membranaires à la surface cellulaire. L'interaction déclenche des changements biochimiques dans la membrane activant ainsi la voie de signalisation intracellulaire.

• **Les hormones stéroïdiennes** : sont des dérivés du cholestérol, synthétisées au niveau des gonades et la corticosurrénale, leur caractère lipidique leur permet de traverser facilement les bicouches lipidiques membranaire de la cellule cible pour se lier aux récepteurs intracellulaires[12]. Ces hormones ont besoin de se complexer avec des protéines plasmatiques afin de circuler dans le sang[16].

• **Les hormones monoamines** : sont de petites molécules, principalement dérivées de Tyrosine et tryptophane, y compris l'épinephrine, norépinephrine, dopamine et mélatonine. Comme les hormones peptidiques, ces hormones peuvent transmettre des signaux aux cellules cibles Grâce à des récepteurs transmembranaires spécifiques. D'autres hormones dérivées de tyrosines telles que les hormones thyroïdiens (T3 et T4), agissent par la même manière que les hormones stéroïdes et se lier aux récepteurs nucléaires[16].

## 2. Les glandes endocrines

Les principales glandes endocrines sont représentées dans la (Figure 2). Elles comprennent :



**Figure 2:** Les principales glandes de système endocrine.[17]

### ❖ La glande pinéale ou L'épiphyse :

La région pinéale est située dans le compartiment postérieur d'un espace limité par l'incisure tentorielle, contenant la glande pinéale au sein de la citerne arachnoïdienne quadrigéminale[18], formée par des cellules pinéalocytes responsables de la sécrétion de la mélatonine.

La mélatonine est une hormone dérivée de la sérotonine, qui provient lui-même de l'acide aminé tryptophane et qui est sécrétée et synthétisée par la glande pinéale. Cette sécrétion est contrôlée par l'horloge biologique en recevant des informations visuelles, dont

l'intensité et la durée varient le long de la journée, les dites informations passent par la rétine, le noyau supra chiasmatique, l'hypothalamus et le ganglion cervical par des fibres adrénergiques, avant d'atteindre l'épiphyse. Arrivant à cette dernière, les fibres adrénergiques postganglionnaires y relâchent de la noradrénaline qui maintient la stimulation initiale de la sécrétion de la mélatonine.[19]

La mélatonine assure un rythme circadien robuste et ajusté aux besoins corporels et aux caractéristiques temporelles. Elle a aussi des effets importants sur la fonction de reproduction.[20]

### ❖ **L'hypothalamus :**

C'est une glande neuroendocrinienne qui se trouve dans la base du cerveau, et par la sécrétion des hormones hypothalamiques ou dites aussi les libérines, agit sur l'hypophyse, avec laquelle il est communiqué grâce à la tige pituitaire. Cette stimulation hypophysaire vise par la suite le maintien d'un ensemble de processus variés de l'organisme, comme la réponse rapide au stress et le changement de la volémie, ainsi que tout ce qui concerne la consommation et l'apport d'énergie pour entretenir une certaine homéostasie interne.[21]

Cette action hypothalamique sur le système endocrinien peut être soit explicite, par la sécrétion des neurohormones synthétisées dans hypothalamus et stockées dans l'hypophyse, d'où seront libérées directement dans le sang, et qui sont : la vasopressine et l'ocytocine (sont plus détaillées dans la partie de la glande posthypophysaire)[22]. Soit que, l'impact soit implicitement à travers la sécrétion des libérines au niveau hypothalamique qui activeront ultérieurement la production des stimulines hypophysaires, qui seront destinées à d'autres glandes dont l'effet pourra être positif ou négatif.

Les libérines sont :

- Les hormones de libération des hormones de croissance (GhRH) ou les somatostatines : activent la production des hormones de croissance hypophysaire.[23]

- Les corticolibérines (CRH) : agit sur la synthèse et la sécrétion des corticotrophines (ACTH), induisant la formation du cortisol au niveau surrénalien.
- Les gonadolibérines (GnRH) : régulent la libération des gonadotrophines chez les deux sexes, par exemple : LH (hormone lutéinisante) qui est chargée de simuler les cellules de Leydig pour produire la testostérone.
- L'hormone thyroïdienne (TRH) : sert à sécréter les thyroïdostimulines (TSH), dont la régulation dépend de deux voies, le feedback négatif des hormones thyroïdiennes et les somatostatines qui les inhibent.[24]
- La dopamine (PIH) : a pour rôle principal l'inhibition de la prolactine.
- Les somatostatines : agissent par l'inhibition d'un amas des hormones, surtout les thyroïdolibérines, corticolibérines et les somatolibérines, bien qu'elles arrivent même à bloquer d'autres sécrétions hormonales gastriques et pancréatiques.

#### ❖ **L'hypophyse**

C'est une petite glande endocrine qui se trouve dans la région basale de la boîte crânienne, plus précisément dans la selle turcique qui la protège, et anatomiquement elle est liée à l'hypothalamus, auquel elle est soumise, par la tige pituitaire ainsi que l'hypophyse est dite un véritable messenger entre deux grands systèmes : endocrinien et nerveux.

Une glande orchestre est la description propice pour cet amalgame de cellules endocriniennes et nerveuses, dont le poids total ne dépasse pas les 0,6 grammes, vu la grande quantité et diversité des hormones sécrétées qui agissent sur d'autres glandes.

La glande pituitaire est composée des trois lobes, qui se différencient sur le plan embryologique, histologique et physiologique, qui sont : antérieurement on trouve « l'adénohypophyse » ou l'antéhypophyse, puis le lobe intermédiaire, et postérieurement se situe « la neurohypophyse » ou la posthypophyse.

Chaque compartiment de l'hypophyse est responsable de la synthèse ainsi que la sécrétion des hormones spécifiques.

**L'antéhypophyse** qui se caractérise elle-même par une différenciation cellulaire induisant une production hormonale multiple et variée, qu'on peut classer selon trois catégories :

• **Les hormones trophiques** : qui sont les hormones qui assurent le côté nutritionnel des tissus et des organes, citons :

- ✚ L'hormone Adrenocorticotrope (**ACTH**), ou Corticotrophine, dont l'origine est les cellules basophiles hypophysaires, cette hormone agit sur la zone corticosurrénale, stimulant ainsi la production des corticostéroïdes à partir du cholestérol.
- ✚ L'hormone thyroïdostimuline (**TSH**) ou thyrotrophine, qui est formée par deux sous unités ( $\alpha$  et  $\beta$ ), et dont l'impact est direct sur la fonction thyroïdienne.
- ✚ L'hormone folliculostimulante (**FSH**) et l'hormone lutéinisante (**LH**) vont agir conjointement dans le but de stimuler les gonades, plus précisément les cellules gonadotropes, et par conséquent maintenir la synthèse et la sécrétion des gonadotrophines qui varient selon l'âge et le stade de procréation, histologiquement sont aussi composées de ( $\alpha$  et  $\beta$ ) sachant que seule la sous unité  $\beta$  qui se diffère d'une hormone à une autre, alors que  $\alpha$  est commune entre certaines.
- ✚ L'hormone lutéotrope, ou prolactine (**PRL**) qui est produite par les cellules de type lactotropes, à dessein de réguler la synthèse du lait maternel, ainsi que le développement de la glande mammaire dans sa globalité en cours de la grossesse et en période d'allaitement.

• **Les hormones de croissance (GH) ou somatotrophines** :

Elles contribuent à la diminution de la fragilité osseuse et l'accroissement de la force musculaire en particulier, bien qu'elles maintiennent un développement général de tout tissu, en gérant un ensemble de métabolismes glucidiques, protéiques et lipidiques.

La trace somatique ne présente pas l'unique rôle des hormones de croissance , étant donné qu'elles empreignent le contrôle étroit du cycle productif mâle et femelle , tirons comme exemple: des effets gonadiques propres (elles entrent dans le bon ajustement de la spermatogenèse chez l'homme, et assurent la motilité des spermatozoïdes ainsi qu'elle renforcent la production androgénique), concernant les effets extra gonadiques peuvent assembler le développement des organes génitaux externes et la sécrétion de certains enzymes prostatiques et séminales.[25]

➤ **Les endorphines** : (les endogènes – morphines) sont des neuropeptides qui servent à abaisser la sensibilité nociceptive au niveau des récepteurs opiacés pour diminuer la sensation douloureuse.

**Le lobe intermédiaire** synthétise l'hormone mélanotrope (MSH) qui ajuste la stimulation des cellules du système pigmentaire, induisant l'activation de la production mélanique.

**La posthypophyse**, autant que réservoir des hormones déjà synthétisées par l'hypothalamus, servira à leur diffusion par la suite comme des neurosecrétions, est qui sont :

- **La vasopressine** : hormone antidiurétique qui joue sur la régulation hydrique en augmentant la rétention rénale dans le but d'élever les pressions sanguines.
- **Ocytocine** : sert à créer des contractions utérines, en stimulant les couches musculaires lisses qui couvrent l'utérus, et en activant les canaux galactophores au cours de l'accouchement et l'allaitement, bien qu'elle assure même l'attachement mère – enfant sur le plan relationnel.

#### ❖ **La thyroïde** :

Est dite une glande endocrine essentielle pour l'assurance d'un fonctionnement équilibré de l'organisme, anatomiquement , se trouve au niveau de la partie basale du cou [26], elle assure la sécrétion de trois différentes hormones qui sont :

\_ **La thyroxine (T4) et la tri-iodothyronine (T3)** : qui servent à garantir un certain équilibre, en jouant un rôle très important dans le développement, la production d'énergie, l'activité du tissu ainsi que tout phénomène des ovaires (la menstruation, l'ovulation, l'implantation ...). [27]

– **La calcitonine** : qui intervient dans les cas d'hypercalcémies , car elle sert à diminuer le taux du calcium dans le sang et elle a sa tâche aussi au cours du diagnostic positif de certains types de cancers qui atteignent la zone médullaire de la thyroïde, à ce point , il faudrait souligner qu'après l'ablation de la thyroïde ( thyroïdectomie) ou après modification des gènes qui codent pour la calcitonine, physiologiquement, homéostasie calcique n'est pas grandement variable.[28]

#### ❖ Les glandes parathyroïdes

Ont été décrites par quatre glandes de petite taille, se trouvant au niveau poste latéral de la thyroïde, dont deux occupent la région supérieure et deux se situent inférieurement, et jouent un rôle très remarquable sur le plan métabolique par «effet hypophosphatémiant, hypercalcémiant » autrement dit : elles assurent une basse phosphatémie et une haute calcémie sanguines, via la sécrétion de **la parathormone**. Cette dernière est mise en relief aussi dans le domaine pharmacologique spécifiquement dans la réédification de l'os fragilisé chez les sujets souffrants d'une atteinte ostéoporotique.[29]

#### ❖ Les glandes surrénales

Sont un organe pair retro péritonéal, leur fonction glandulaire est endocrine et leur emplacement est directement au-dessus des reins sous forme de capuchon qui recouvre leur bord supérieur. Une glande surrénale est composée, histologiquement, de deux zones distinctes : « la corticosurrénale » qui présente la région externe, et plus médialement on trouve le centre dit : « médullosurrénale », sachant que la corticale occupe jusqu'à 90 % de la totalité de la glande.[30]

Dans le but de maintenir deux différents types d'hormones, les sécrétions se distinguent au dépend de la répartition histologique.

Au niveau de la couche externe, on remarque la production d'un ensemble d'hormones appelé « les corticostéroïdes » et qui sont :

– **Le cortisol** : qui assure la régulation des matières lipidiques, protéiques et glucidiques, ainsi que le contrôle de l'immunité et l'équilibre du cycle circadien.

\_ **L'aldostérone** : qui a un impact sur la variation des pressions sanguines et changement de la volémie, par la régulation de l'équilibre électrolytique surtout concernant les échanges au niveau des pompes ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ) qui servent à retenir le sodium et à éliminer le potassium.

\_ **Les androgènes** : la testostérone est le principal androgène dont une partie est synthétisée au niveau de la zone réticulé de corticosurrénale.[31]

Quant à la médullosurrénale, se charge de sécréter les hormones qui serviront à augmenter la fréquence du cœur et la pression circulatoire en cas de besoin, et qui sont : l'adrénaline et la noradrénaline, regroupées sous le nom de « stress-catécholamines ».[31]

### ❖ **Le pancréas :**

C'est une glande amphicrine, anatomiquement elle est logée derrière l'estomac, dont la tête est délimitée par le duodénum et la queue est en contact avec le hile splénique, sa position lui permet d'être communiquant directement avec le tractus gastro-intestinal.[32]

Histologiquement, le pancréas est formé de deux parties distinctes : le pancréas exocrine assurant les fonctions enzymatiques nécessaires pour le tube digestif,[33] qui ont pour rôle la dégradation de l'alimentation digérée en oligopeptides, oligosaccharides et monoglycérides pour faciliter leur absorption intestinale par la suite.[34]

Bien que, le pancréas endocrine est présenté dans les ilots responsables de la synthèse et la sécrétion des hormones qui régulent la glycémie qui sont :

- le glucagon : qui est produit par les cellules  $\alpha$  pancréatiques , qui sert à augmenter le taux du glucose dans le sang après détection de toute modification (soit au niveau de sa concentration sanguine, ou par rapport au taux d'insuline synthétisée, ou même selon le potentiel d'action de l'activité nerveuse)[35].

- l'insuline : est formée par les cellules  $\beta$ , pour assurer un effet hypoglycémiant répondant à un cycle liant la concentration alimentaire surtout en glucose avec la production de l'insuline en respectant une fourchette étroite.[36]

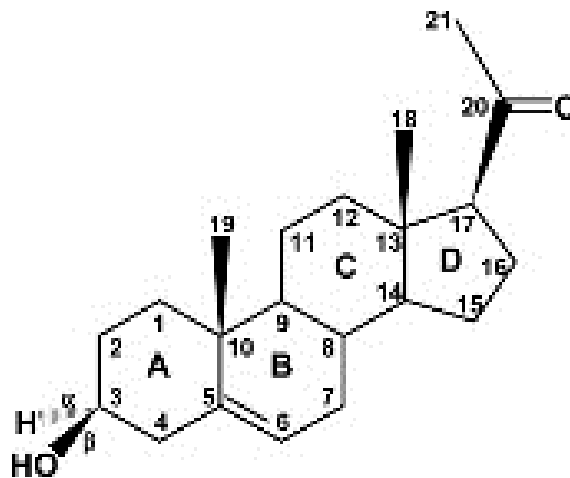
**Les gonades :** (les ovaires et les testicules nous allons les détails dans le deuxième chapitre)

### 3. Les hormones sexuelles stéroïdiennes :

#### 3.1 La stéroïdogénèse.

La structure générale des stéroïdes est constituée d'un squelette hydrophobe à quatre cycles carbonés partiellement ou totalement hydrogéné (Figure 3).

La plupart des stéroïdes naturels ont un ou plusieurs groupements méthyle sur les atomes de carbone de jonction des cycles situant en positions 10 et 13.



**Figure 3:** Structure générale des stéroïdes, (exemple : la prégnénolone). [37]

**La stéroïdogénèse** (Figure 4) est l'ensemble des processus par lesquels le cholestérol est converti en hormones stéroïdes biologiquement actives. Bien que la plupart des littératures endocriniennes traitent la stéroïdogénèse d'une manière spécifique à la glande (surrénaliens, ovariens, testiculaires, placentaires et autres), il est préférable de comprendre la production de stéroïdes comme un processus unique qui se répète dans chaque glande avec des variations spécifiques au type cellulaire sur un seul thème. Ainsi, la compréhension de la stéroïdogénèse nécessite une profonde compréhension de la biochimie des divers enzymes et cofacteurs stéroïdogènes et des gènes qui les codent. La conversion du cholestérol en prégnénolone est la première étape militante catalysée par une seule enzyme, CYP450scc (CYP11A1), mais cette

étape enzymatiquement complexe est soumise à plusieurs mécanismes de régulation, garantissant une régulation quantitative affinée. La régulation qualitative déterminant le type de stéroïde à produire est médiée par de nombreuses enzymes et cofacteurs. Les enzymes stéroïdogènes se répartissent en deux groupes : les enzymes du cytochrome P450 et les hydroxystéroïdes déshydrogénases. Un cytochrome P450 peut être soit de type 1 (dans les mitochondries) soit de type 2 (dans le réticulum endoplasmique), et une hydroxystéroïde déshydrogénase peut appartenir à la famille des aldo-céto-réductase ou à la famille des déshydrogénases/réductases à chaîne courte. Les activités de ces enzymes sont modulées par des modifications post-traductionnelles et par des cofacteurs, notamment des partenaires redox donneurs d'électrons. L'élucidation des rôles précis de ces divers enzymes et cofacteurs a été grandement facilitée par l'identification des bases génétiques de troubles rares de la stéroïdogénèse. Certaines enzymes qui ne sont pas principalement impliquées dans la stéroïdogénèse peuvent également catalyser la stéroïdogénèse extraglandulaire, modulant le phénotype attendu de certaines mutations. Comprendre la stéroïdogénèse est d'une importance fondamentale pour comprendre les troubles de la différenciation sexuelle, de la reproduction, de la fertilité, de l'hypertension, de l'obésité et de l'homéostasie physiologique[38].

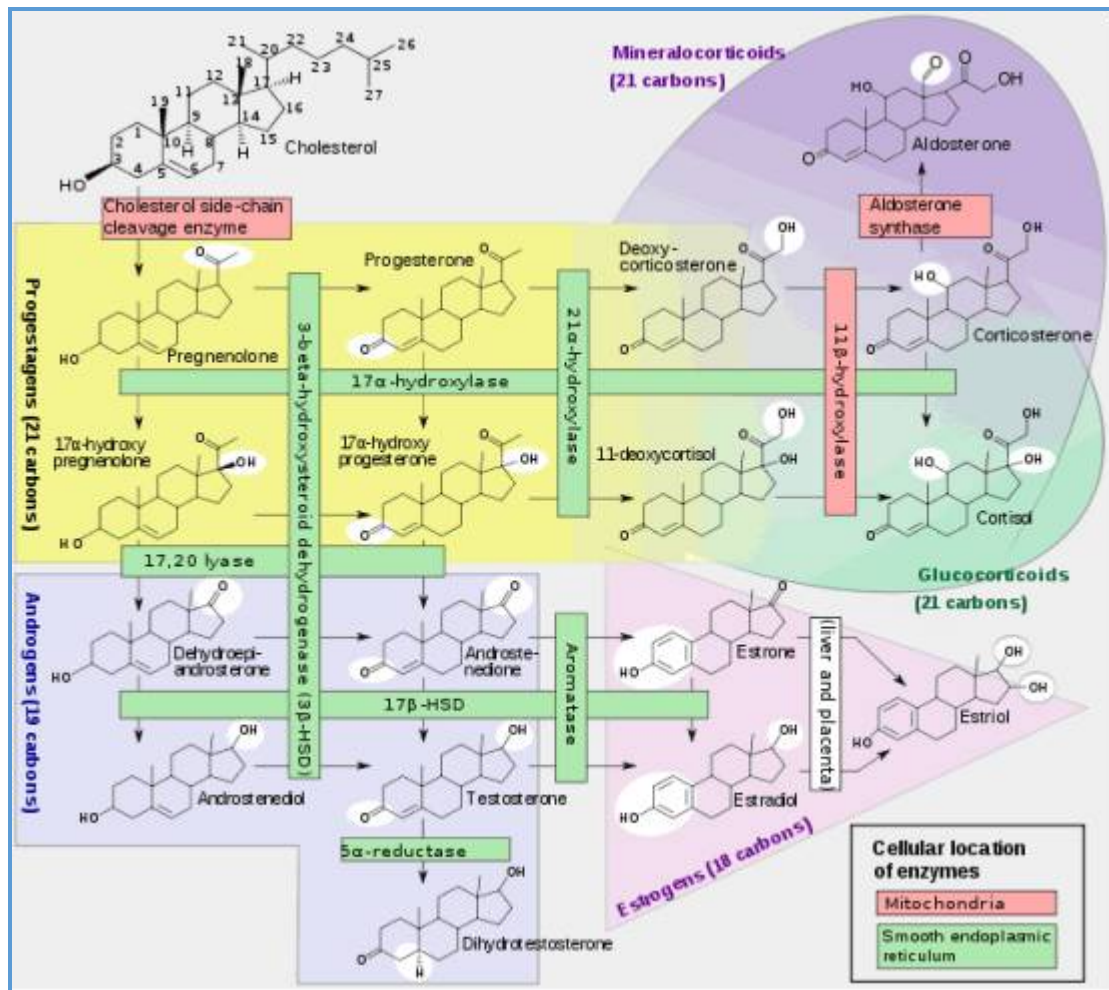
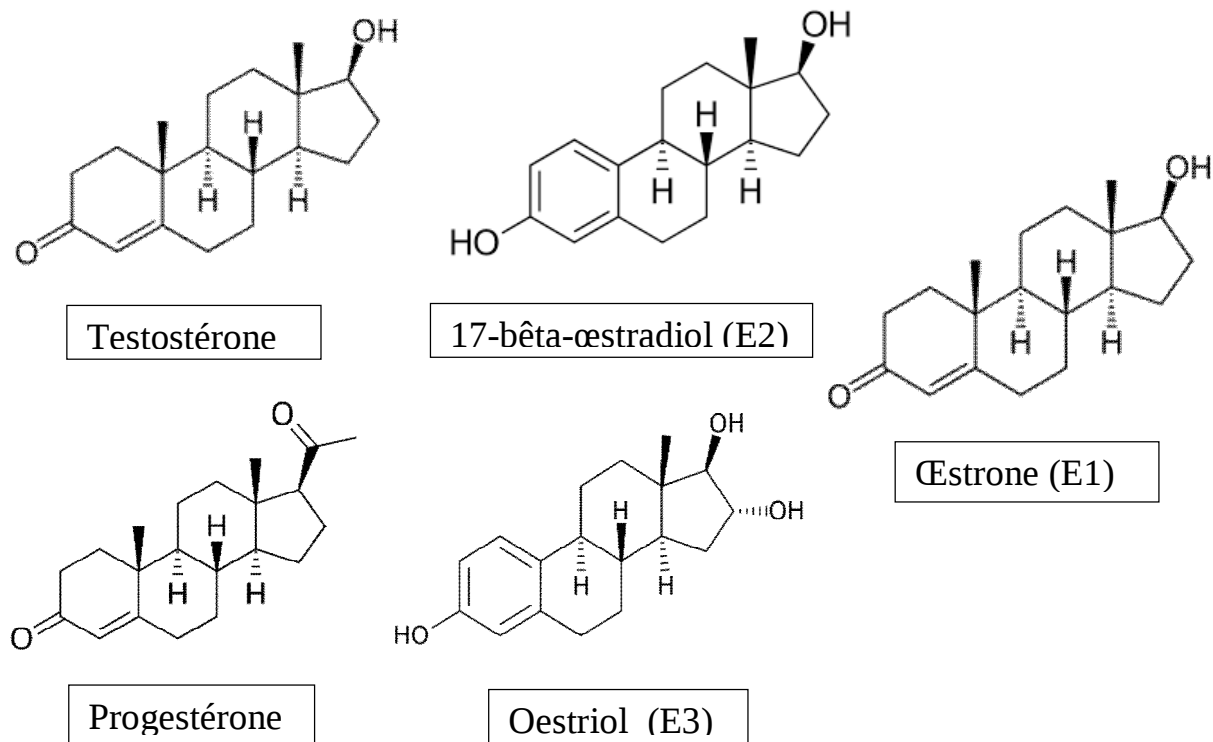


Figure 4: biosynthèse des hormones stéroïdiennes.[39]

### 3.2 La structure chimique et effets biologiques de stéroïdes sexuels

**les stéroïdes sexuels :** Ce sont des hormones stéroïdes qui interagissent avec les récepteurs des androgènes ou les récepteurs des œstrogènes ou le récepteur de la progestérone chez les vertébrés. Ils sont produits par les gonades (les ovaires ou les testicules), par les surrénales, et par la conversion d'autres stéroïdes sexuels dans d'autres tissus comme le foie ou le tissu grasseux. Ils jouent un rôle primordial dans l'apparition des caractères sexuels primaires et secondaires, et dans la régulation de l'activité sexuelle.

Chez la femme les œstrogènes et la progestérone sont les principales hormones stéroïdiennes. Les œstrogènes naturels se retrouvent sous trois formes l'œstrone (E1), le 17-bêta-œstradiol (E2) et l'œstriol (E3). Elles sont synthétisées principalement dans les ovaires. Chez l'homme, la testostérone est la principale hormone qui favorise le développement normal masculin. (Figure 5)



**Figure 5:** structure des principaux stéroïdes sexuels.[40]

les stéroïdes sont liposolubles, il ne peuvent circuler dans le sang que couplées à des protéines de transport qui est plus ou moins spécifique[40].

- **Sex hormone binding globulin (SHBG)** liant d'une manière spécifique l'œstradiol et la testostérone. Il se caractérise par une haute affinité et de faible capacité de transport.
- **Une protéine non-spécifique**, l'albumine, qui lie avec tous les stéroïdes, il se caractérise par une faible affinité et une très grande capacité de transport.

Il est à mentionner que seule la fraction non-liée de l'hormone est active au niveau des cellules cibles.

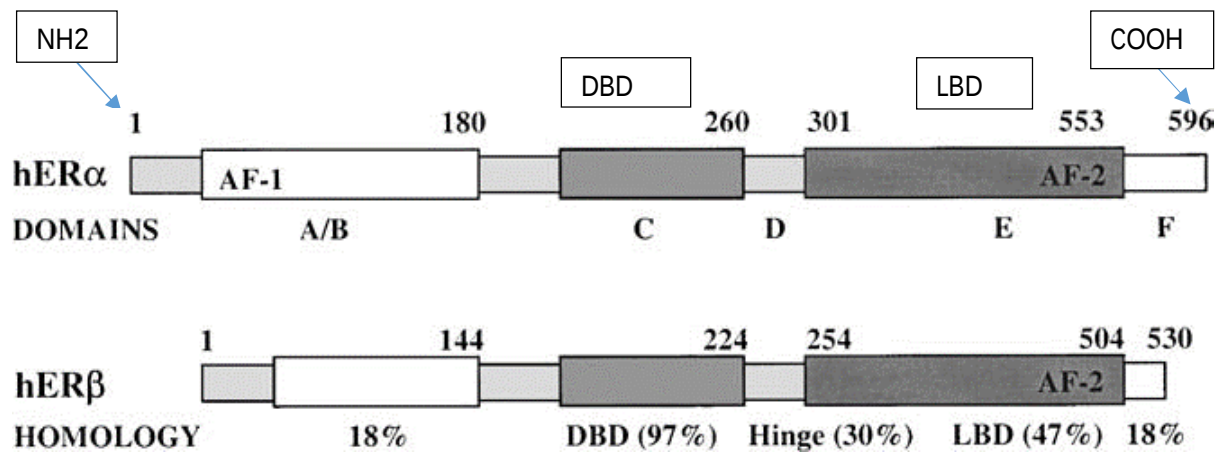
Les œstrogènes exercent des effets biologiques indispensables à un grand nombre de processus physiologiques. Bien qu'ils soient principalement associés à la reproduction féminine, leur importance sur le système reproducteur masculin et sur certains phénomènes non reproducteurs (tels que l'état du système cardio-vasculaire et l'ostéogenèse) a également été établie. La progestérone est principalement impliquée dans le cycle menstruel, la grossesse et l'embryogenèse chez les femmes.

Chez l'homme, la testostérone contrôle l'apparition des caractères sexuels secondaires (voix, pilosité), la sécrétion des gonadotrophines et favorise la spermatogenèse et la maturation des spermatozoïdes.

Les effets biologiques se produisent lorsque ces hormones stéroïdiennes se lient à des récepteurs nucléaires au niveau des cellules cibles, et générant ainsi leur activité transcriptionnelle.[41]

### 3.2 Les récepteurs aux œstrogènes

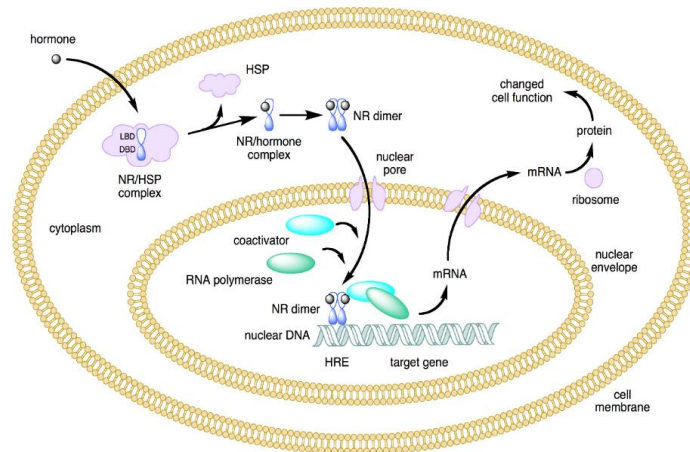
La signalisation cellulaire des œstrogènes est médiée principalement par deux REs, ER $\alpha$  (NR3A1) et ER $\beta$  (NR3A2), (Figure 6) qui appartiennent tous deux à la famille des récepteurs nucléaires (NR) des facteurs de transcription. Comme les plupart de NR, les REs contiennent des domaines structurellement et fonctionnellement distincts conservés tout au long de l'évolution. Le domaine central est le plus conservé, il représente le domaine de liaison à l'ADN (DBD), est qui permet la reconnaissance et la liaison de l'ADN, pendant que la liaison au ligand se produit dans le domaine multifonctionnel de liaison au ligand (LBD) au niveau de COOH-terminal. Le domaine NH<sub>2</sub> terminal n'est pas conservé au cours de l'évolution et considéré comme le domaine le plus variable à la fois en séquence et en longueur. L'activation transcriptionnelle est favorisée par deux fonctions d'activation distinctes (AF)[42], AF1 située dans la région NH<sub>2</sub>-terminale de la protéine, et AF2, dans sa région COOH-terminale. Ces fonctions sont caractéristiques de la plupart des récepteurs nucléaires, et correspondent aux deux domaines actifs qui permettent le recrutement d'une gamme de complexes des protéines Co-régulatrices participant dans la modulation de l'activité transcriptionnelle d'ER $\alpha$ . [43]



**Figure 6:** Représentation schématique de principaux isoformes des récepteurs d'œstrogènes.[43]

**L'isoforme  $\alpha$**  du récepteur des œstrogènes (ER $\alpha$ ) a été trouvé dans tous les tissus cibles impliqués dans la reproduction féminine mais également dans les organes génitaux masculins le foie, les os et certaines régions au niveau du cerveau. En l'absence de ligand, ce récepteur est intégré au sein d'un complexe composé de protéines de choc thermique ou *heat shock protein* (HSP) et d'immunophilines. La liaison de l'hormone entraîne la dissociation du complexe, l'homodimérisation des récepteurs qui peuvent ensuite se lier aux séquences d'ADN spécifiques (Figure 7). **L'isoforme  $\beta$**  (ER $\beta$ ) a également été identifiée[44]. Ce récepteur se localise principalement dans le colon, les cellules épithéliales de la prostate, les gonades, la moelle épinière, certaines régions du cerveau et au niveau les glandes salivaires[45].

Malgré que les récepteurs oestrogènes ER partagent un certain degré d'homologie, les réponses transcriptionnelles induites peuvent varier en fonction de type de l'isoforme impliqué, du contexte cellulaire et de l'espèce, et il est à noter que les récepteurs présentant des affinités différentes pour les ligands qui les activent donc avec des efficacités différentes[46]. Il faut prendre en considération ces différences lors de l'évaluation de l'effet des PE sur les individus exposés afin de prendre en compte les différences à l'échelle moléculaire ou cellulaire pouvant être à l'origine d'une réponse biologique différente à l'échelle de l'individu.



**Figure 7:** Le mécanisme d'action général des récepteurs nucléaires.[47]

### 3.3 Les récepteurs aux androgènes

**Le récepteur des androgènes** AR localisé dans le cytoplasme des cellules cibles aux androgènes, il joue sa fonction principale en tant que facteur de transcription lié à l'ADN qui régule l'expression de gènes. Ces récepteurs sont principalement exprimés dans les testicules et la prostate, mais aussi dans le cerveau, les glandes surrénales et l'hypophyse[48].

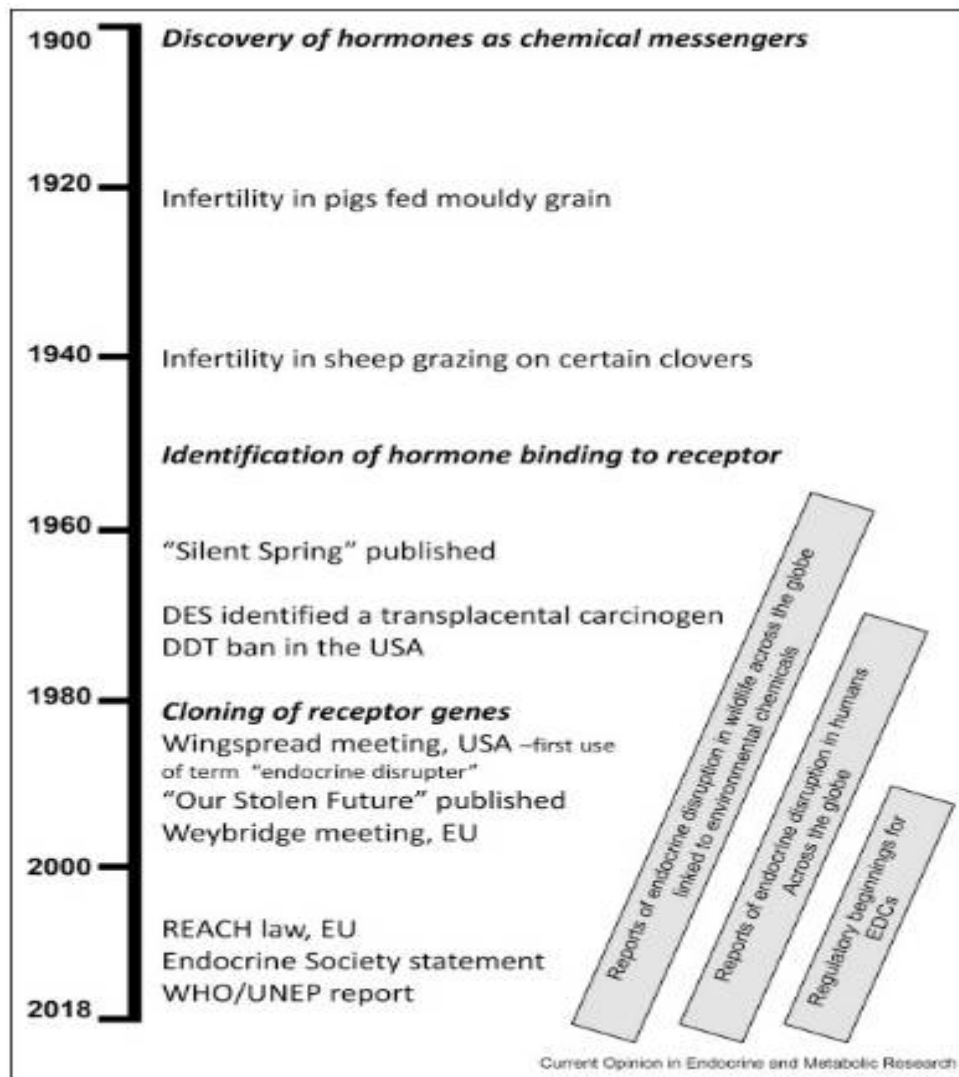
En l'absence de ligand, la stabilité de l'AR dans le cytoplasme est maintenue grâce au HSP (*heat shock proteins*) et d'autres protéines co-chaperonnes, permettant au AR de garder une structure conformationnelle, conférant une grande affinité pour son ligand naturel, la dihydrotestostérone (DHT). La fixation du ligand sur ce récepteur va permettre sa dissociation, son homodimérisation et l'activation des gènes cibles après fixation aux éléments de réponse aux androgènes (ERA).[49]

Par rapport aux autres stéroïdes, et surtout concernant le mode d'action hormonal, la testostérone crée l'exception, vue qu'elle agit généralement autant que pré-hormone, en se basant sur la transformation irréversible de ce dernière en DHT grâce au 5 $\alpha$ -réductase cytoplasmique, en passant respectivement d'une forme inactive à une autre active. Le DHT peut agir au niveau de la peau et le tractus génital, le follicule pilo-sébacé, le cerveau ou la prostate, où son récepteur est exprimé.[48]



## II. SUBSTANCES PERTURBATRICES DU SYSTEME ENDOCRINIEN

### 1. Histoire et circonstances de découverte



**Figure 9:** schéma représentant les repères historiques dans la reconnaissance de la perturbation endocrinienne. [48]

Même-ci, le phénomène de perturbation de système endocrinien n'a eu que dernièrement une grande importance, son histoire a commencé depuis longtemps et a connu plusieurs évènements avant l'instauration de terme **“perturbateur endocrinien”**.

En 1902, la découverte de la sécrétine, hormone régulatrice du système digestif, cette découverte a mis en évidence l'hormone en tant que messager chimique identifiable.

En 1920 aux États-Unis, les premiers signes d'activité perturbatrice endocrinienne ont été déclarés par les éleveurs de porcs, après qu'ils ont constaté une baisse très importante de la fertilité chez les troupeaux de porcs nourris de céréales moisies, ce qui est expliquée plus tard par la consommation des mycoestrogènes que contiennent les moisissures.

En 1940, le même scénario se répète, mais cette fois-ci en Australie-Occidentale où les éleveurs de moutons constatant un manque de fertilité chez les moutons qui ont pâturé dans certains champs de trèfle, qui s'est avéré plus tard causé par des phytoestrogènes contenus dans les matières végétales.[52]

En 1962, la publication de « *Silent Spring* », le livre de Rachel Carson qui a attiré l'attention des lecteurs, et a contribué à éveiller la communauté scientifique pour se mobiliser et s'intéresser à l'étude des produits rejetés par l'homme et présentant des effets délétères sur la santé et l'environnement. Dans son livre Carson a mis en évidence les effets néfastes de certains pesticides de synthèses (DDT, organochlorés) sur l'environnement et sur la santé et la reproduction des oiseaux.

Au cours de la même période, les scientifiques ont commencé à observer des schémas inattendus chez les animaux, donnant les premiers signes que certaines substances chimiques peuvent être responsables des anomalies spectaculaires de la reproduction, par le biais d'un mécanisme de perturbation endocrinienne. On prend comme exemple :

- Les visons domestiqués dans les Grands Lacs qui ont pratiquement cessé de produire des petits ainsi que les poussins de goélands argentés sont morts dans leurs œufs.

- En Floride dans le lac d'Apopka, les alligators ont commencé à décéder, ainsi que l'augmentation d'incidence des problèmes de mal formation génitale chez les mâles (micro-pénis, et diverses anomalies testiculaires...). En effet, c'est à cause des pesticides organochlorés (DDT et DDE) présents dans le sédiment du lac, le DDE représente des propriétés oestrogéniques et antiandrogéniques ce qui conduit à la féminisation des mâles d'alligators.
- En Angleterre, des scientifiques ont trouvé des mâles de poissons avec de graves anomalies de reproduction, dont certains ayant des testicules contenant des œufs, et d'autres présentant la vitellogénine ; une protéine exclusivement femelle synthétisée par le foie sous effet des œstrogènes.

Pendant les années 70, explose un grand scandale autour du Distilbène® (DES, un œstrogène de synthèse largement prescrit à plusieurs millions des femmes enceintes depuis 1940 afin de traiter certains avortements spontanés, hémorragies ou pour réduire le nombre de fausses couches. En 1971, il a été signalé qu'il a provoqué un cancer vaginal rare chez les filles nées de femmes qui ont pris du DES pendant la grossesse, par conséquent ce produit a été retiré du marché en 1971 aux États-Unis, et en 1977 en France.

En juillet 1991, des scientifiques de divers domaines se sont réunis à la conférence de Wingspread, s'est avéré être un tournant clé dans le développement du domaine de la perturbation endocrinienne ; en effet, c'est là que les termes « perturbation endocrinienne » et « perturbateurs endocriniens » ont été inventés. Une déclaration de consensus des participants à la réunion a commencé par une affirmation sans équivoque : « Nous sommes certains des éléments suivants : un grand nombre de produits chimiques fabriqués par l'homme qui ont été rejetés dans l'environnement, ainsi que quelques produits naturels [53]

En 1996, l'États-Unis a créé le NIEHS (National Institute of Environmental Health Sciences) afin d'étudier l'influence de l'environnement sur la santé humaine. Il a aussi créé EPA (Environmental Protection Agency) en 1970, afin d'élaborer des réglementations protégeant la santé humaine.

## 2. Définition :

La définition du PE est cruciale, car elle stipulera les preuves requises pour identifier un produit chimique en tant que PE et fournira des informations pour les prochaines étapes de l'évaluation des risques d'exposition au PE. En première approche, on peut définir les perturbateurs endocriniens comme des substances qui interfèrent avec les hormones naturelles de notre organisme, provoquant ainsi une altération de la fonction endocrine, et par conséquent des effets néfastes pour la santé. Il est difficile de trouver une définition exacte de ce qu'est un PE, car il doit répondre à plusieurs enjeux, notamment les aspects réglementaires liés à la commercialisation et à la distribution de nombreux produits[54], c'est pour ça que divers organismes dans le monde ont défini un PE[55].

En 1996, EPA (L'agence Américaine de la Protection de L'environnement) a établi l'une des premières définitions, où le PE est « **une substance exogène qui interfère avec la synthèse, la sécrétion, le transport, la liaison, l'action ou l'élimination des hormones naturelles responsables du maintien de l'homéostasie, de la reproduction, du développement et du comportement** ». Cette définition n'intègre pas l'effet délétère du PE, ce qui fait que l'union européenne dans la même année a adopté sa propre définition qui considère un PE comme « **une substance exogène capable de provoquer des effets néfastes sur la santé d'un organisme intact ou de sa progéniture, suit à des modifications de la fonction endocrinienne. Un PE potentiel est une substance qui possède des propriétés susceptibles de conduire à une perturbation endocrinienne dans un organisme intact** ». Avec les années et les progrès de la science en matière de PES cette définition avait connus plusieurs changements, il n'est qu'à très récemment que l'UE a présenté sa nouvelle définition des PES, le 15 juin 2016. Pour ne pas trop tarder on passe à la définition la plus communément utilisée, celle représentée par OMS en 2002.

Organisation mondiale de la santé décrit un PE comme «**une substance ou un mélange exogène qui altère la ou les fonctions du système endocrinien et provoque par conséquent des effets indésirables dans un organisme intact, sa descendance ou des (sous-)populations**».[55]

### 3. Mécanisme d'action

Compte tenu de nombre énorme des perturbateurs endocriniens dans notre environnement, et la complexité de notre système de signalisation hormonale, les mécanismes d'action des PE sont difficiles à élucider jusqu'à présent, car, ils vont au-delà de la simple interaction classique avec les récepteurs cibles aux hormones naturelles, ainsi que certaines PE ne sont pas spécifique à un seul organe et peuvent agir à différents endroits du corps. Les perturbateurs endocriniens ont des mécanismes d'action multiples et mal connus, donc nous allons décrire ci-après les mécanismes les plus rapportés.

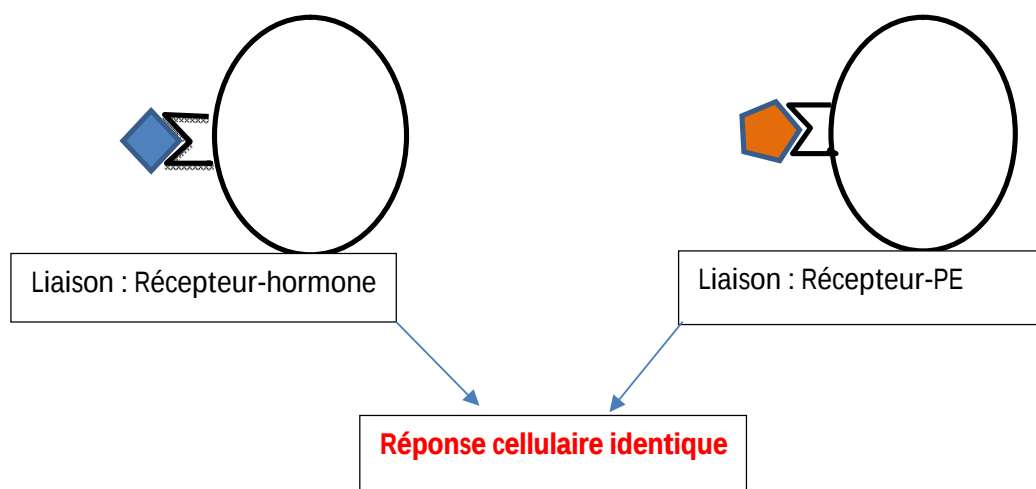
L'action des PE se fait généralement soit :

- Par liaison **direct** sur les récepteurs des hormones naturelles membranaire ou nucléaire, produisant ainsi soit une activation (effet agoniste) soit un blocage (effet antagoniste).
- Par interaction **indirect** via leur action à n'importe quelle étape de cycle de vie d'une hormone naturelle (estrogènes, testostérone...), modification de production, leur transport, leur excrétion ou leur régulation...
- D'autres mécanismes sont évoqués, tels que l'altération de métabolisme intracellulaire des hormones, ils peuvent moduler l'expression des co-activateurs des récepteurs nucléaires, et modification de l'expression génétique par des mécanismes **épigénétiques**...[56]

#### 3.1 Mécanisme direct

##### 3.1.1 Effet agoniste

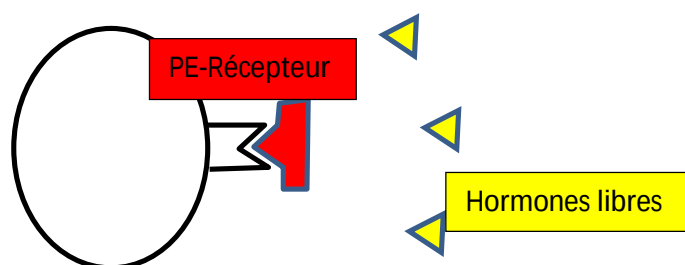
Nous prenons comme exemple le fameux bisphénol A qui illustre ce mécanisme (Figure 10), c'est un PE capable d'activer certains récepteurs nucléaires, notamment les récepteurs d'œstrogènes ER $\alpha$  et ER $\beta$ , en mimant principalement l'action d'E2 (17 $\beta$ -estradiol), en comparaison à notre hormone physiologique E2, le bisphénol A, active les récepteurs de façon non contrôlée, est doté d'un effet agoniste partiel.[57]



**Figure 10:** Effet agoniste des perturbateurs endocriniens.[58]

### 3.1.2 Effet antagoniste

le bisphénol A se comporte aussi comme PE antagoniste des récepteurs d’androgènes (anti-androgènes)[59]. L’agent PE se lie sur le récepteur, occupant le site de fixation des hormones naturelles, ce qui empêche la formation d’un complexe hormone-récepteur sur l’ADN, et par conséquent l’activation des gènes cibles. (Figure 11)



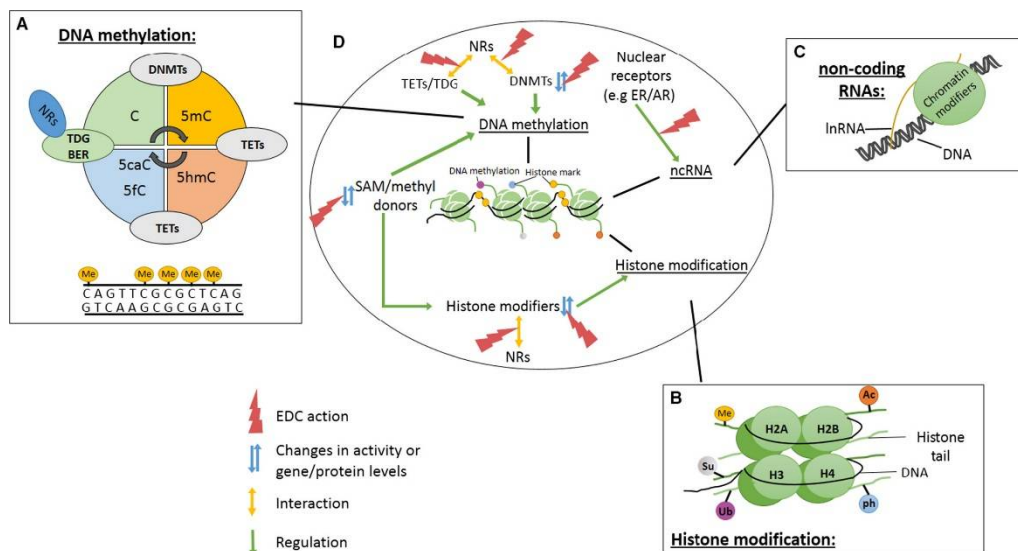
**Figure 11:** Effet antagoniste des perturbateurs endocriniens. [58]

### 3.2 Mécanisme indirect

Les PE peuvent également entraver le métabolisme intracellulaire des cellules sécrétrices, en affectant la biosynthèse des hormones elles-mêmes par modification des concentrations des hormones endogènes. Ils peuvent aussi altérer les enzymes de la stéroïdogénèse, participant ainsi dans la synthèse des androgènes[60].

### 3.3 Mécanisme épigénétique

Certains polluants de l'environnement y compris des PE peuvent interférer sur l'ADN, ralentir son expression ou même le rendre silencieux, **c'est l'épigénétique**[61]. D'une manière générale l'épigénétique désigne une modification méiotique et mitotique de la fonction génétique sans en modifier la séquence d'ADN. Généralement, ces modifications héréditaires, réversibles de l'épigénome plus leur caractère adaptatif définissent et contrôlent le développement cellulaire et tissulaire en contrôlant l'expression des gènes. L'altération de l'épigénome se fait par différents mécanismes moléculaires, principalement la méthylation de l'ADN, la modification des histones, et certains ARN non codants (ARNnc)[62].(Figure 12)



**Figure 12:** Les mécanismes potentiels de l'altération épigénétique induite par les perturbateurs endocriniens.[63]

Les modifications épigénétiques peuvent être transmises par la lignée germinale à la génération non exposée, ce qui donne naissance à un phénomène transgénérationnel.

**La méthylation de l'ADN** est un mécanisme épigénétique le plus ancien et qui est couramment étudié. Plus précisément, la méthylation de l'ADN est une modification hautement dynamique qui se produit sur le 5<sup>ème</sup> carbone de cytosine (5mC) situé principalement au niveau des dinucléotides cytosine-guanine (CpG), cette méthylation est corrélée à une conformation fermée de la chromatine, ce qui forme une barrière physique et qui rend l'ADN inaccessible pour les facteurs de transcription, entraînant ainsi une régulation négative de l'expression des gènes.[63], [64]

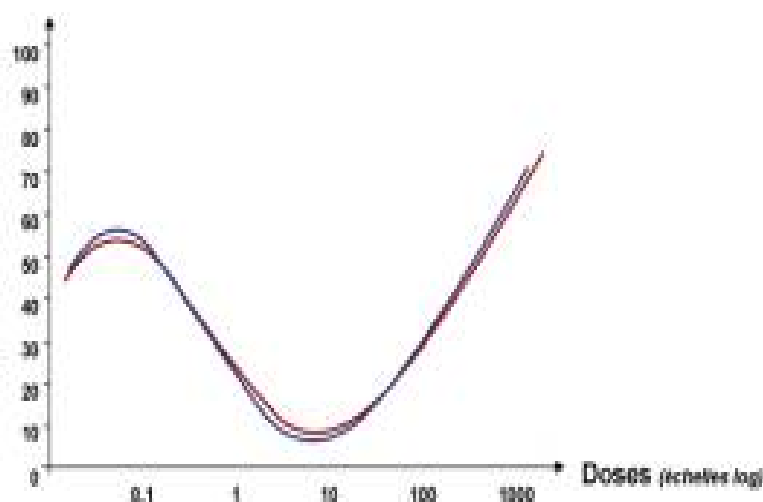
**La modification des histones** détermine les états de la chromatine, l'histone est une protéine très stable est indispensable pour la condensation de l'ADN, presque 146 paires de bases (pb) d'ADN enroulé autour de huit molécules d'histones forment ce qu'on appelle un nucléosome. Les modifications post-traductionnelles (PTM) des histones centrales peuvent modifier l'affinité entre l'histone et l'ADN, ce qui donne naissance à une chromatine condensée (forte affinité de liaison de l'ADN et de l'histone) ou relaxée (faible affinité de liaison entre l'ADN et l'histone), l'état de la chromatine joue un rôle primordiale dans la régulation de l'expression des gènes.[64]

Un autre mécanisme épigénétique implique **L'ARN non codant**, qui est une forme de modification épigénétique qui sert à des fonctions ménagères et régulatrices de l'expression des gènes. C'est surtout les ARN longs non codants (ARNlnc) ont une longueur supérieur à 200 nucléotides, ne codent pas pour les protéines et interviennent dans l'expression des gènes.[63]

#### **4. La notion du seuil toxique**

On désigne par le seuil toxicologique ; le niveau d'exposition le plus élevé au-dessous duquel, le système de défense de l'organisme évite l'apparition d'effets sanitaires ; alors aucun effet sur la santé n'a observé en dessous de la dose seuil. La détermination de seuil toxicologique pour un PE est très difficile voire même apparait impossible du fait des caractères particuliers des PEs. Les substances chimiques PE ne soumises pas au paradigme

de toxicologie classique formulé par Paracelse, « tous est poison, rien n'est poison ; c'est la dose qui fait le poison ». La dose est non proportionnelle à la toxicité lorsqu'on parle d'un PE, il est prouvé que certains PEs causent des effets délétères à des doses très faibles, et ne représentent aucun effet nocif à des doses plus fortes, les courbes dose-effet peuvent avoir de nombreuses configurations, selon la substance testée (en U, en U inversée etc...). Par ailleurs, les PEs peuvent agir en mélange ce qui modifié l'allure de la courbe.



**Figure 13:** exemple de relation dose-effet en cas des perturbateurs endocriniens.[64]

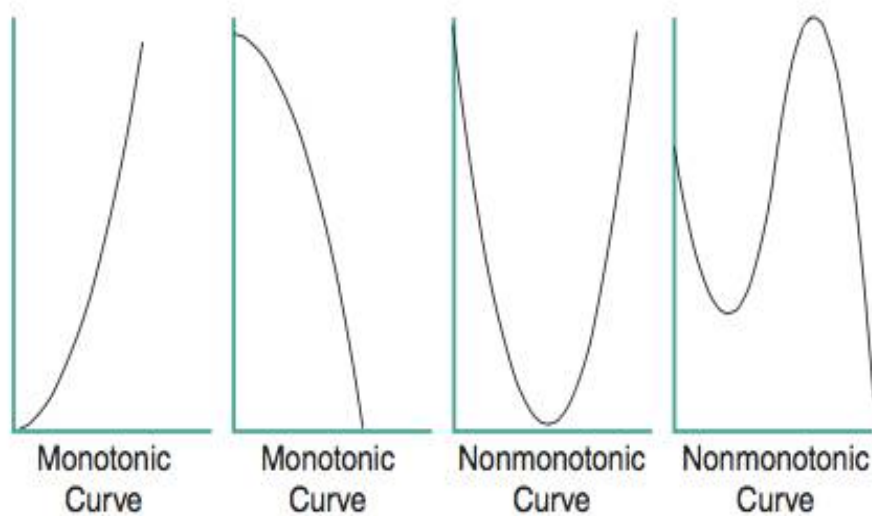
#### 4.1 Effet à faible dose :

Les PEs peuvent agir à très faibles concentrations de l'ordre du ng ou du pg/ml, ce qui est proche aux caractères des hormones, et loin de l'application de la toxicologie aiguë qui s'intéresse aux doses létales des milliers de fois plus élevées. Il est établi que l'exposition chronique et à faible dose de bisphénol A impacte les phases précoces d'initiation du cancer du sein via l'altération de la voie de signalisation BMP (la protéine morphogénique osseuses).

Ces PEs sont souvent de nature lipophile se bioaccumulent au niveau des graisses du corps, et peuvent produire des effets délétères même-ci l'exposition quotidien est très faible.

## 4.2 Relation dose-effet :

Pendant de nombreuses années, les toxicologues ont cru que les effets toxiques des perturbateurs endocriniens étaient directement proportionnels à la dose ingérée (courbe monotone) ; cependant, plusieurs études réfutent ce concept. Il a été suggéré que, comme les hormones, les perturbateurs endocriniens ont une courbe dose-réponse biphasique, en forme de U ou en U inversé.[65] Alors les PEs ont un effet dose-réponse non-monotone, c'est-à-dire que la réponse est non proportionnelle à la concentration, ils peuvent avoir une réponse à des faibles doses beaucoup plus supérieures à celle provoqué par des doses élevées. Cette controverse rend plus compliqué la mise en évidence du lien de causalité entre une cause d'exposition et son effet. Le bisphénol A peut présenter une courbe non monotonique en U inversé avec un effet qui tend à disparaître à des doses plus fortes. Il ne faut pas généraliser les faits observés pour le bisphénol A à tous les PEs, en effet certaines molécules se comportent de différentes façons, et donnant ainsi de multiples profils dose/effet. (Figure 14)



**Figure 14:** Exemples des courbes dose/effet monotonique et non-monotonique.[66]

### 4.3 Effet cocktail :

Compte tenu de l'état de notre environnement, nos habitudes et notre alimentation actuelle, nous sommes exposées chaque jour à de nombreuses substances chimiques perturbatrices endocriniennes. Ces substances sont caractérisées par un effet cocktail ; c'est-à-dire elles peuvent agir sous forme de mélange. Il est très important de prendre en compte leur effet combiné, par ce que l'effet de deux substances n'est pas toujours additionnel, il varie selon le mécanisme d'action et l'organe cible pour chaque substance, l'effet globale du mélange peut être soit : additif, potentialisateur, synergique ou antagoniste, la détermination de l'effet de tous les mélanges possibles est non faisable du fait du nombre de substances autorisées.

### 4.4 Période d'exposition vulnérable

Contrairement aux autres produits chimiques évalués par des méthodes classiques de la toxicologie, où on juge l'effet toxique d'une substance en fonction de la dose ingérée, les perturbateurs endocriniens sont quant à eux jugés par la période d'exposition où l'organisme est très sensible. Ces périodes de vulnérabilités concernent les populations suivantes : les femmes enceintes, les nourrissons, les jeunes enfants mais aussi les adolescents. [58] (Figure 15)



**Figure 15:** Les périodes les plus sensibles aux PE.[67]

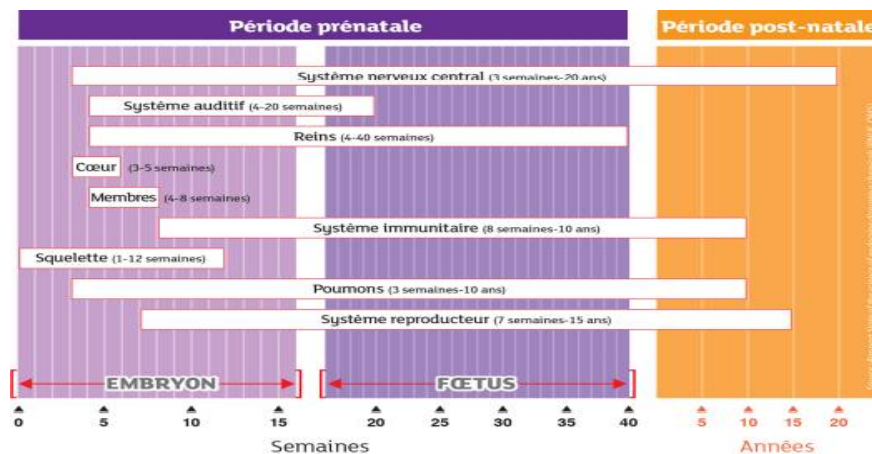
#### 4.4.1 La période de développement embryonnaire

Au cours de la phase embryonnaire, la formation de tous les organes se produit selon un calendrier chronologique très précis appelé organogénèse. C'est lors de cette période que les risques tératogènes sont les plus importants. La survenue d'une malformation dépend, d'une part de la nature de la substance à laquelle l'embryon est exposé et de son patrimoine génétique et d'autre part de la date d'exposition par rapport au calendrier de l'organogénèse.

#### 4.4.2 La période fœtale

Suite à près embryonnaire, vient la phase fœtale qui s'étend jusqu'à l'accouchement, elle permet la croissance du fœtus et la maturation des organes précédemment formés lors de l'organogénèse. Généralement, on ne parle presque pas de risque malformatif pendant cette période. Cependant, on pourra éventuellement remarquer des altérations fonctionnelles des organes, on parle de l'effet foetotoxique, cet effet prend différentes formes selon la molécule toxique incriminer, il peut être diagnostique soit lors des échographies prénatales, soit à la naissance ou même à un âge plus avancé s'il s'agit d'un effet provoqué par une substance à pouvoir cancérigène.

Voici un schéma qui représente les organes cibles potentiels, selon les périodes d'exposition aux perturbateurs endocriniens. (Figure 16)



**Figure 16:** Périodes de vulnérabilité aux perturbateurs endocriniens des principaux organes et systèmes.[68]

D'après le schéma on constate que l'exposition aux PEs n'engendre pas les mêmes effets sur l'organisme.[68]

#### 4.4.3 La femme enceinte

La grossesse reconnaît des changements profonds au niveau du système endocrinien. Et puisqu'il y'a lieu d'une communication entre le fœtus et sa mère par le biais d'une barrière placentaire, cette dernière peut être perméable à certaines polluants. C'est le cas de la thalidomide, un antiémétique prescrit pour les femmes enceintes dans les années 1950, ce médicament a causé des malformations des enfants naissant des femmes traitées, en particulier de la 5<sup>ème</sup> à la 8<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée et ce, depuis la première prise.

Les médicaments traversent la barrière placentaire par diffusion passive en suivant le gradient de concentration. Le passage à travers le placenta est favorisé par certains facteurs, à savoir la non-ionisation, molécule de petite taille, la liposolubilité et la faible liaison aux protéines plasmatiques. Ces propriétés physico-chimiques peuvent être retrouvées chez de nombreux PE ce qui explique que le fœtus peut être exposé indirectement aux polluants suite à l'exposition de sa mère.[68]

#### 4.4.4 Les expositions du nourrisson

Le nourrisson peut aussi être exposé aux polluants environnementaux. En effet, un nourrisson dont l'alimentation est à base de lait artificiel se trouve plus exposé qu'un autre nourrisson tété par les seins (le lait maternel), Or, pour le premier, dans chaque repas il serait en contact direct avec le plastique des biberons, les polluants de l'eau, des contaminations de la cuillère à mesure et de la boîte de lait etc...Alors que pour le deuxième il est moins exposé mais n'est pas dépourvu d'exposition aux PEs. Puisque, certaines substances lipophiles peuvent être bioaccumulées dans les graisses de la maman, et arrivées au niveau du lait maternel. Ces substances vont être ingérées par le nourrisson lors de l'allaitement. Mais malgré tout ça l'allaitement est toujours conseiller. Car, il a beaucoup de bénéfices sur la santé de l'enfant.

Plusieurs raisons confirment la vulnérabilité du nourrisson :

- Certaines organes ne sont pas encore matures (le foie, les reins et le système immunitaire), ce qui est dit un système de métabolisation et de détoxication non efficace versus un terrain fragile.

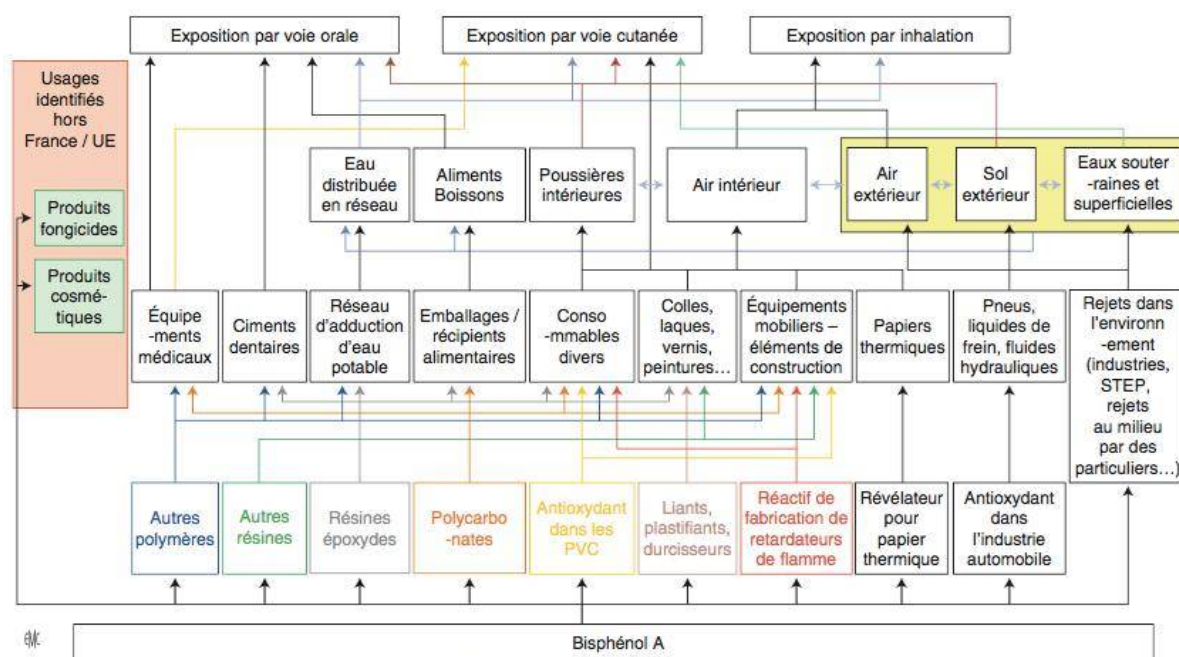
- Un rapport surface de la peau/masse corporelle très important, c'est à dire, si on applique une quantité d'une crème x contenant des polluants sur la peau d'un nourrisson et la même quantité sur la peau d'un adulte, on constate que les polluants sont plus concentrés dans le corps du nourrisson que chez l'adulte.
- Une fréquence respiratoire élevée, ce qui a comme conséquence une inhalation très importante des polluants volatiles.[68]

#### 4.4.5 La puberté

Les PEs ayant une structure chimique identique aux hormones sexuelles naturelles peuvent être à l'origine de certaines pathologies chez l'adolescent tel qu'une puberté précoce ou retardée.

### 5. Les voies d'exposition

Compte tenu de l'état de pollution de notre environnement, l'Homme est exposé à un large éventail de produits chimiques, par différentes voies de contamination. Généralement, la transmission de ces substances environnementales à notre organisme se fait inconsciemment dans la vie quotidienne. La voie orale représente la voie principale d'exposition humaine aux PES par ingestion d'un aliment contaminé, mais, il ne faut pas ignorer les voies respiratoire (par inhalation) et cutanée. Il est à noter qu'un agent PE peut prendre différentes voies d'entrées (orale, cutanée, respiratoire...), on peut prendre comme exemple le bisphénol A qui illustre bien ce phénomène en (Figure 17).



**Figure 17:** Les différentes voies d'exposition au Bisphénol A.[69]

### 5.1 La voie orale :

L'exposition par voie orale par l'ingestion des aliments et des boissons contaminées, est la principale voie d'entrée des POP et autres PE dans l'organisme humain et avec une exposition qui dépasse 90 % de l'exposition chimique totale. Nous savons très bien que les produits organiques persistants (POP), grâce à leurs caractères lipophiles et surtout ceux de bas poids moléculaires, diffusent facilement et peuvent être stockés et se bioaccumulés au niveau des graisses du corps. Une fois que ces produits chimiques sont libérés dans l'environnement, ils peuvent facilement contaminer les poissons, la viande, les produits laitiers et la volaille, et éventuellement être transportés dans le corps humain par ingestion. Les polluants organiques persistants peuvent être stockés au niveau des tissus adipeux du corps pendant une longue période, et peuvent donc conduire à une exposition prolongée à ces polluants.

Il existe des plastifiants qui ne sont pas bioaccumulables dans l'organisme, on prend comme exemple : le bisphénol A, dont la demi-vie courte estimée est de 6h, et il est ensuite excrété rapidement dans l'urine. Malgré tout ça le bisphénol A, a été détecté chez 92,6 % des personnes âgées de plus de 6 ans aux États-Unis.

Une étude récente publiée le 27 octobre 2021 dans le *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, a montré que la consommation des fast-foods nous expose aux perturbateurs endocriniens. (Figure 18)

Cette nouvelle étude évalue la concentration des phtalates et des orthophtalates tels que le phtalate de di-*n*-butyle (DnBP) et le phtalate de di(2-éthylhexyle) (DEHP), dans 64 échantillons de 6 restaurants différents de la région de San Antonio, au Texas, dont de nombreux plats ont été testés (des hamburgers, des frites, des nuggets de poulet, des burritos au poulet, des pizzas au fromage, etc.), ainsi que les gants des manipulateurs de ces aliments. Finalement les chercheurs ont détecté que 81% des aliments testés contenaient des phtalates.[70]



**Figure 18:** Les phtalates dans les fast-foods.[71]

## 5.2 La voie respiratoire :

L'inhalation peut être une voie d'exposition très importante, en particulier pour certains produits chimiques volatils et composés semi-volatils. Les polluants environnementaux sont souvent détectés chez les animaux tels que les ours polaires qui vivent dans les régions arctiques. Chose qui témoigne que la présence de PEs dans les tissus de mammifères vivant dans des régions éloignées indique que ces produits chimiques sont dispersés sur de longues distances dans l'air et dans les courants marins.

Or, l'homme est en exposition permanente aux polluants en suspension dans l'air qui ne cessent qu'augmenter jour après jour. Cependant la concentration de ces substances dans l'air devient plus importante dans les espaces fermés, c'est le cas pour l'exposition professionnelle des personnes travaillant dans des environnements à risque. Ainsi que l'exposition que nous subissons dans nos habitations puisque nous passons plus de 80% de notre temps dans des espaces clos renfermant de multiples sources de pollution (chauffage, cuisson, plantes, animaux, humidité...).

## 5.3 La voie cutanée

L'exposition par voie cutanée concerne les substances en contact avec notre peau, et qui rentrent dans la composition de nombreux produits d'hygiène et les produits cosmétiques (hydratants, parfums, masques, maquillage, vernis etc.), elle peut être aussi la résultante d'une exposition professionnelle, c'est le cas de BPA utilisé dans les papiers thermiques.

L'exposition cutanée due à la manipulation de papier thermique avait été estimée à 58.9 ng/kg de poids corporel et par jour, pour la population adulte générale. En appliquant une fraction d'absorption de 10%, la dose interne équivalente serait de 5,89 ng/kg. Le papier thermique était supposé être manipulé une fois par jour par le bout de trois doigts d'une main. Le groupe scientifique de l'EFSA a conclu que les expositions au BPA ne posent pas de risque pour la santé car elles sont bien inférieures à la dose journalière tolérable fixée temporairement par l'EFSA à ng/kg par jour.

## 6. Sources et substances incriminées

Les perturbateurs endocriniens sont vus au tant qu'un réel problème sur le plan mondial. Tout un chacun peut être exposé n'importe où et n'importe comment ; à la maison par les produits de nettoyage, à la ferme par des pesticides, via les aliments, l'eau potable, voire même des produits pharmaceutiques. Somme toute, les PEs ont réussi à envahir la vie quotidienne de l'être humain, et cela est amplement mis en évidence par la biosurveillance, qui a confirmé de sa part que 100% des humaines vivent un véritable conflit avec la charge chimique qui pèse sur leurs organismes et qui protestent à son bon fonctionnement directement ou indirectement. Et ce que nous ignorons apparaît pire encore, vu qu'il y a déjà des innombrables PEs, ainsi que bien d'autres substances chimiques consommées qui n'ont jamais passées par des essais cliniques. Mais cela n'empêche que les statistiques ont révélé l'augmentation relative de cette exposition où les substances chimiques s'infiltrant dans le sol et l'eau par rapport aux autres sources, car la concentration augmente proportionnellement à la chaîne alimentaire d'où nous pouvons conclure que l'homme, comme il est un grand prédateur, est bigrement exposé à la forte concentration des PEs.[72]

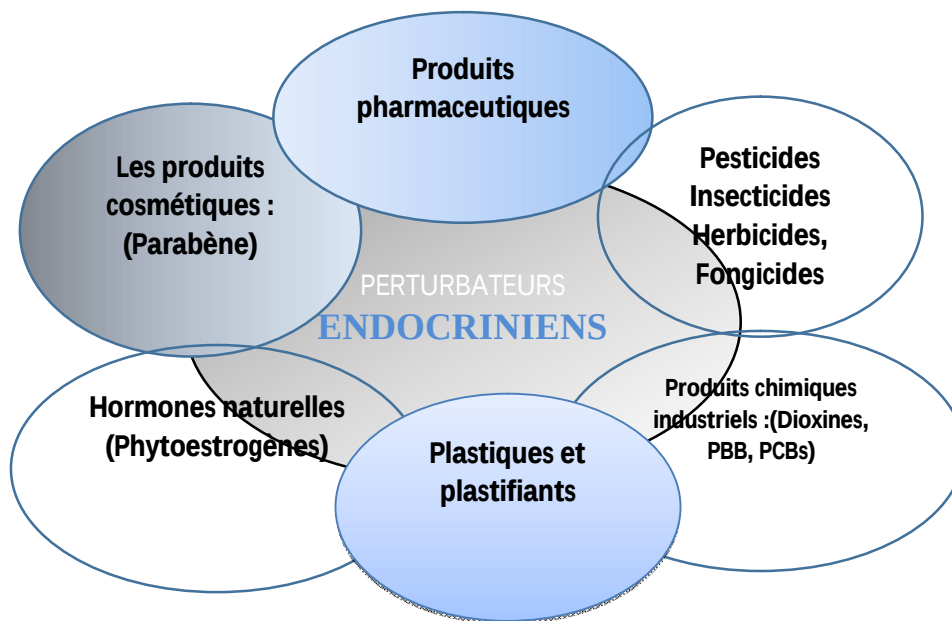
**Tableau 1: Produits chimiques de l'environnement**  
 ayant une activité de perturbateur endocrinien.[52]

| Composés                                                                     | Utilisation                                        | Source d'exposition humaine                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Phytoestrogènes                                                              | Composant naturel des plantes                      | Matières végétales dans les aliments, produits de soins personnels                                                               |
| Mycoestrogènes                                                               | Composant naturel des champignons                  | les grains moisiss                                                                                                               |
| DDT (et métabolites), dieldrine, lindane, autres produits organiques chlorés | Pesticides                                         | Les graisses animales (alimentation), les utilisations restreintes permettent des expositions par inhalation ou par voie cutanée |
| Atrazine, glyphosate                                                         | Herbicides                                         | Jardins agricoles, urbains/domestiques                                                                                           |
| Biphényles polychlorés (PCB)                                                 | Industrie électrique                               | Les graisses animales (l'alimentation)                                                                                           |
| Dibenzodioxines polychlorées (PCDD)                                          | Sous-produit d'incinération                        | Inhalé, graisse animale dans l'alimentation                                                                                      |
| Éthers diphenyliques polybromés (PBDE)                                       | Ignifuge dans les tissus d'ameublement             | Milieu de travail/environnement domestique                                                                                       |
| Acide perfluorooctanoïque (PFOA), perfluorooctanesulfonate (PFOS)            | Résistance aux taches des produits de consommation | Milieu de travail/environnement domestique                                                                                       |
| Bisphénol A (BPA)                                                            | Plastiques, résines époxy                          | Stockage d'aliments et de boissons (alimentation), environnement domestique                                                      |
| Esters phtaliques                                                            | Plastiques                                         | Produits de consommation domestique                                                                                              |
| Alkyl phénols                                                                | Détergent                                          | Milieu de travail/domestique, produits de soins personnels                                                                       |
| Esters alkyls de l'acide p-hydroxybenzoïque (parabène)                       | Conservateur                                       | Produits de soins personnels, aliments, produits pharmaceutiques                                                                 |
| Triclosan                                                                    | Antiseptique, conservateur                         | Produits de soins personnels, produits de consommation domestique                                                                |
| Benzophénones (également au moins 50 autres produits organiques approuvés)   | Absorber la lumière ultraviolette                  | Produits solaires, autres cosmétiques, vêtements                                                                                 |
| Butylphénylméthylpropional, salicylate de benzyle, muscs                     | Fragrance                                          | Produits de soins personnels, produits de consommation domestique, assainisseurs d'air                                           |
| Organométalliques — tributylétain                                            | Molluscicide — peintures antifouling               | Consommation de fruits de mer contaminés                                                                                         |
| Métalloestrogène — cadmium                                                   | Fumée de cigarette                                 | Exposition à la fumée de cigarette                                                                                               |

| Composés                                             | Utilisation                                   | Source d'exposition humaine                                                      |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Métalloestrogène — aluminium                         | Antisudorifique                               | Produits de soins personnels                                                     |
| Oeststrogène synthétique — diéthylstilbestrol        | Pharmaceutique                                | Prévention des fausses couches pendant la grossesse                              |
| Estrogènes synthétiques - notamment éthinylestradiol | Produits pharmaceutiques, cosmétiques         | Pilule contraceptive, hormonothérapie substitutive, produits de soins personnels |
| Progestatifs synthétiques                            | Médicaments                                   | Pilule contraceptive, hormonothérapie substitutive                               |
| Glucocorticoïdes synthétiques                        | Pharmaceutique - anti-inflammatoire           | Médicament pris pour réduire l'inflammation                                      |
| Paracétamol                                          | Pharmaceutique — analgésique et antipyrétique | Médicament pris pour le soulagement de la douleur et la réduction de la fièvre   |

Les PEs sont un peu partout, or leurs sources ainsi que leurs formes de survenues se différent, et ils sont dépourvu d'une classification officielle, donc nous pouvons les distinguer ici selon 6 groupes :

Les groupes cités au-dessus ne présentent qu'une partie de la grande vague des PEs qui colonisent la vie humaine. (Figure 19)



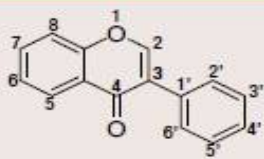
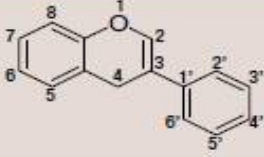
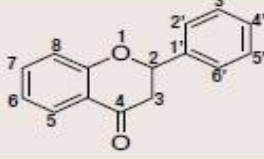
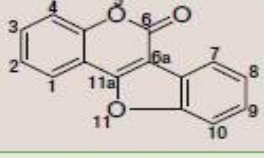
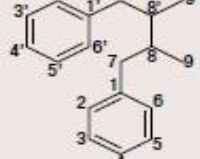
**Figure 19:** Potentiels perturbateurs endocriniens.[73]

### 6.1 Les substances naturelles

Ce sont des hormones synthétisées par notre organisme. Elles comprennent la testostérone, l'œstrogène, la progestérone, le cortisol... on les retrouve également chez les animaux et certaines végétaux ; sous forme des phyto-œstrogènes dans le Soja et les germes de luzerne. En effet, une étude a montré que l'exposition au soja pendant les périodes critiques peut provoquer des anomalies dans le système reproducteur.[74]

Les Phytoestrogènes (génistéine, coumestrol...) sont des composés organiques naturellement produits par les plantes qui ont la capacité d'imiter ou d'interférer avec les effets des œstrogènes, et existent dans plus de 300 espèces végétales différentes. Partant du principe que les composés d'origine « naturelle » sont considérés comme moins nocifs que les composés synthétiques, la commercialisation de matières végétales ou d'extraits végétaux contenant des Phytoestrogènes a été largement utilisée pour l'automédication, notamment pour le soulagement des bouffées de chaleur et des symptômes du post-ménopause.[52]

**Tableau 2:** représente les grandes classes de Phytoestrogènes.[75]

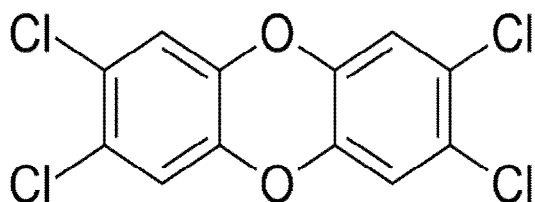
|                     |                      |                                                                                     |
|---------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Isoflavones</b>  |                      |   |
| Biochanine A        | Génistéine           |                                                                                     |
| Daidzéine           | Biochanine A         |                                                                                     |
| Formonétine         |                      |                                                                                     |
| <b>Isoflavanes</b>  |                      |   |
| Daidzine            | Ononine              |                                                                                     |
| Génistéine          | Sissotrine           |                                                                                     |
| Glycitine           |                      |                                                                                     |
| <b>Flavanones</b>   |                      |   |
| 8-phénylnaringénine | 6-phénylnaringénine  |                                                                                     |
| Isoxanthohumol      | Xanthohumol          |                                                                                     |
|                     |                      |                                                                                     |
| <b>Coumestanes</b>  |                      |   |
| Coumestrol          |                      |                                                                                     |
|                     |                      |                                                                                     |
|                     |                      |                                                                                     |
| <b>Lignanes</b>     |                      |  |
| Isolaricirésinol    | Mataïrésinol         |                                                                                     |
| Laricirésinol       | Secoisolaricirésinol |                                                                                     |
|                     |                      |                                                                                     |

## 6.2 Les produits chimiques industriels

Nous sommes reconnaissants au rôle joué par l'industrie et sa contribution à notre bien-être, ainsi que la facilité de notre vie, grâce aux produits qu'elle a générée pour satisfaire notre besoin. Mais en réalité nous payons indirectement le bonheur que l'industrie nous a apporté. Néanmoins, le mode de paiement cette fois-ci implique la santé humaine qui vit aujourd'hui en permanent danger dans un environnement plein des produits chimiques industriels y compris certains perturbateurs endocriniens que nous allons citer ci-après :

➤ **Les dioxines**, dont le plus connu est le tétrachloro- 2, 3, 7, 8 dibenzo-para-dioxine (TCDD), (Figure 20), sont principalement des déchets industriels. Mais elles peuvent être des sous-produits indésirables dans de nombreux procédés de fabrication, tels que le blanchiment au chlore de la pâte, fusion ou la production de certains pesticides, comme elles peuvent être aussi le résultat de certains phénomènes naturels tels que les incendies ou les éruptions volcaniques. Les incinérateurs de déchets qui ne sont pas contrôlés représentent les pires facteurs de pollution de l'environnement par ces substances.[73]

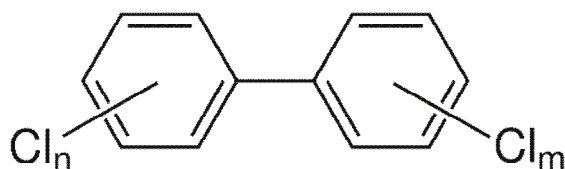
L'alimentation est la voie principale de contamination (viande, produits laitiers, poissons et fruits de mer) qui dépasse 90% de l'exposition humaine.[76]



**Figure 20:** structure chimique du TCDD.[77]

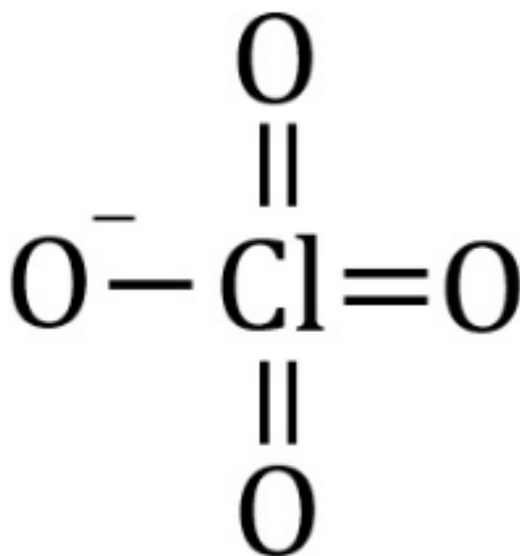
➤ **Les polychlorobiphényles (PCBs)** sont des composants halogénés synthétiques utilisés dans la fabrication des isolants électriques et des lubrifiants. Malgré l'interdiction de leur production depuis les années 70, leur demi-vie très prolongée d'environ 10 ans, ainsi que leur caractère lipophile, leur confèrent la capacité de persister dans l'environnement et de loger dans les tissus adipeux pendant une longue période.

Comme les dioxines l'alimentation représente la voie principale de contamination par les (PCBs). (Figure 21). [73]



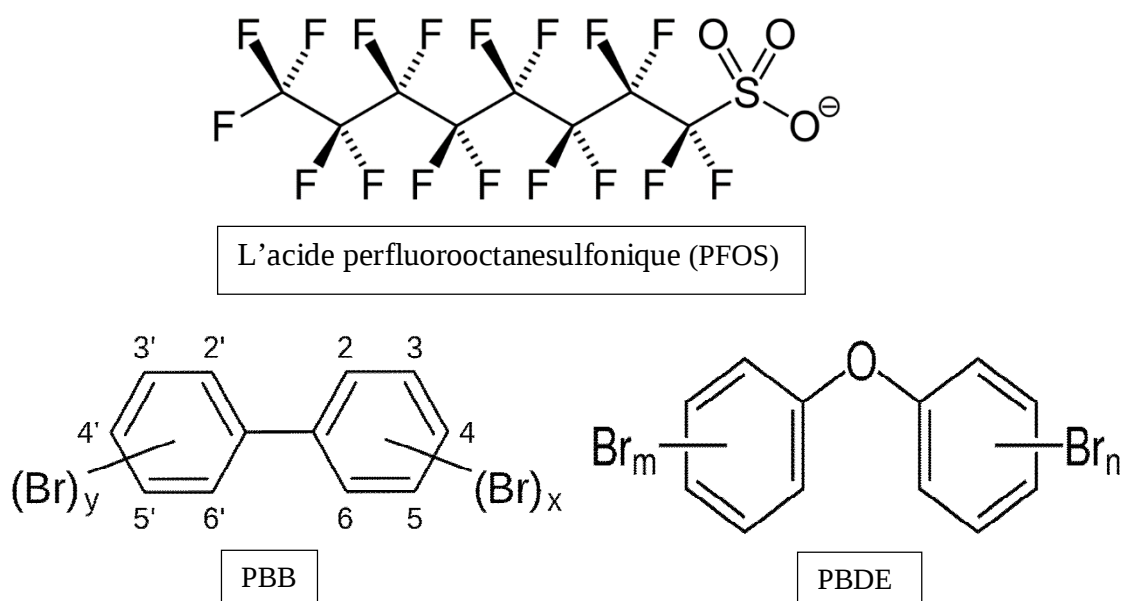
**Figure 21:** structure chimique des polychlorobiphényles.[78]

➤ **Le perchlorate** (Figure 22) est un oxydant utilisé dans les appareils à propulsion : munition, moteurs- fusées, feux d'artifices, airbags... Il est également persistant et provoque de large contamination de l'eau et d'aliments.[73]



**Figure 22:** structure chimique du perchlorate. [73]

➤ **Les perfluorés** dont le plus connu est l'acide perfluorooctanesulfonique (PFOS), issus de certaines activités industrielles, ils sont utilisés comme des isolants électriques dans les téléviseurs et les ordinateurs, pour leur imperméabilité dans les fibres textiles et dans l'industrie chimique et plastique. On trouve également **les polybromés** représentés par les polybromobiphényles (PBB) et polybromodiphényl'éthers (PBDE), qui sont des retardateurs de flamme.[79] (Figure 23)



**Figure 23:** la structure chimique de l'acide perfluorooctanesulfonique (PFOS), les polybromobiphényles (PBB) et polybromodiphényléthers (PBDE). [79]

### 6.3 Plastiques et plastifiants

Un nombre énorme des molécules chimiques rentrent dans la composition des plastiques synthétiques pour leur conférer de la flexibilité, l'élasticité, la transparence et la résistance aux chocs etc... Le 20ème siècle a connu une augmentation et un fort essor en matière de production et d'utilisation des plastiques, qui forment la plupart des objets de notre quotidien. En effet, leur production au niveau mondiale en 2014 est de 311 millions de tonnes. Néanmoins certaines de ces substances ont montré un caractère perturbateur endocrinien.[73]

**Le bisphénol A** ou le 4,4-isopropylidenediphenol (BPA), (Figure 24) c'est un xéno-estrogène utilisé autrefois pour des fins pharmacologiques, mais il est rapidement substitué par le DES à l'époque, il rentre dans la fabrication des différents types de **plastiques** :

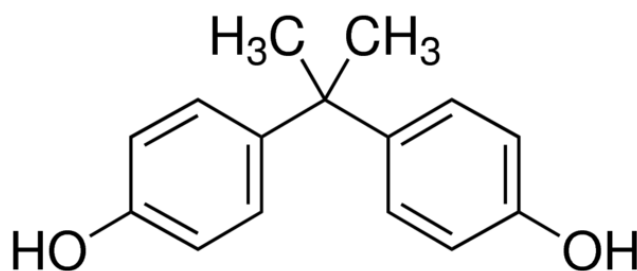
- Polycarbonates, époxy-résines qui tapissent la lumière intérieure des boîtes de conserve, les réservoirs d'eau réfrigérants, les récipients d'eau et de nourriture... Ces matériaux sont utilisés pour fabriquer des revêtements protecteurs ; les louches sont utilisées

en technologie alimentaire. Il est également utilisé dans la production de vernis pour le revêtement de produits métalliques, tels que les revêtements de boîtes de conserve et les couvercles de bouteilles et de conduites d'alimentation en eau ; par conséquent, il peut également être trouvé dans l'eau potable. De plus, le chauffage des tuyaux peut en outre augmenter sa migration, donc l'eau chaude du robinet peut être plus contaminée par le BPA. Les substances peuvent également pénétrer dans les aliments lors du chauffage des boîtes de conserve, des emballages en plastique ou en présence d'acides et de bases, et pendant le stockage.[2]

- Plastiques en contact direct avec la cavité buccale de l'homme comme : les ciments dentaires, les masques d'oxygénation, sans oublier les biberons et tétine. Le bisphénol A a été interdit dans les biberons et tétine en France depuis 2010.

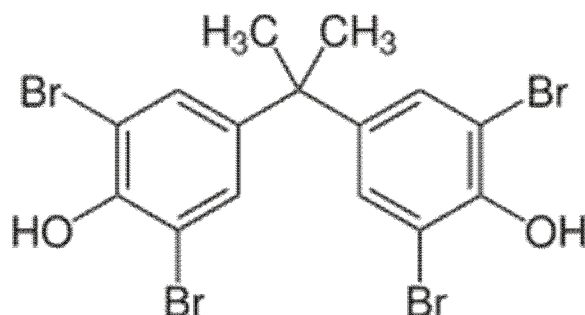
L'Alimentation est la source principale de contamination par le BPA, bien qu'il existe de nombreuses preuves qu'il peut également pénétrer dans l'organisme par différentes voies, par la poussière et l'air, entre autres. Il existe également des rapports selon lesquels cette substance peut passer dans le lait maternel, En effet des études ont estimés la consommation journalière en BPA chez l'homme, (BPA prévient des boites de conserve) :

- Aux États- Unis à 6,6 µg/personne
- En France 1,5 µg/personne
- Sur la base des preuves scientifiques actuelles, le groupe d'experts de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a établi une dose journalière tolérable de 0,05 mg/kg de poids corporel.[2]



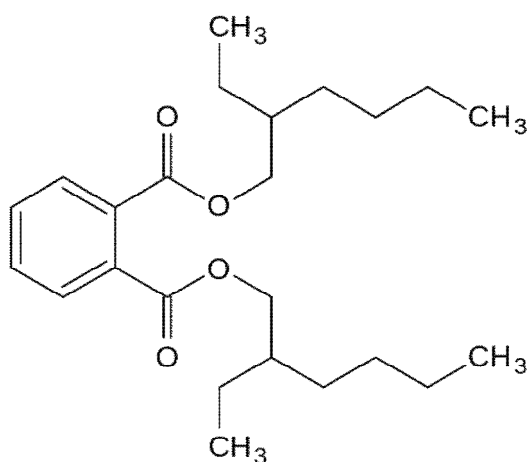
**Figure 24:** structure chimique du 4,4-isopropylidenediphenol (BPA).[80]

Le tétrabromobisphénol A (TBBPA) (Figure 25), est un dérivé de BPA très rependus dans les retardateurs de flamme. On en produit plus de 60 000 tonnes chaque année.[73]



**Figure 25:** structure chimique du tétrabromobisphénol A. [73]

**Les plastifiants :** les chefs de file de cette famille sont **les phtalates**, utilisés dans la fabrication des PVC, on les retrouve dans les jouets des enfants et dans certains produits de santé tels que les dispositifs médicaux (cathéters, tubulaires, les poches de sang...). La production mondiale en phtalates est de l'ordre de 3 millions de tonnes par an, ce qui prouve que nous sommes très exposés, surtout au phtalate de bis-(2-éthylhexyle) (DEHP) qui est la forme la plus fréquente.[73] (Figure 26)



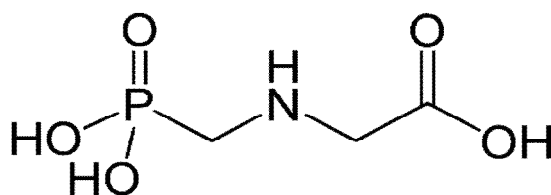
**Figure 26:** structure chimique du diéthylhexyl phtalate.[81]

➤ **Certains métaux lourds** comme le cadmium et l'arsenic sont aussi suspectés d'être des perturbateurs endocriniens. Ils ont existé naturellement dans l'environnement, comme ils peuvent être produits par l'homme pour une utilisation industrielle (batterie au nickel-cadmium, pigments, protection du bois).[82]

#### 6.4 Pesticides, fongicides et herbicides

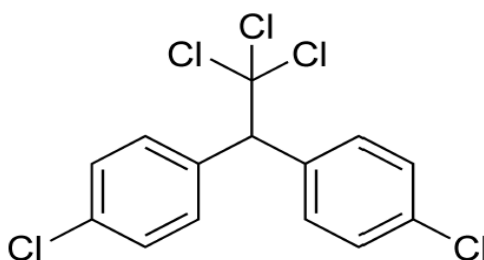
L'exposition aux perturbateurs endocriniens peut survenir sous la forme de pesticides, d'algicides et d'autres produits chimiques fabriqués pour tuer les organismes indésirables. La pulvérisation dans les maisons, sur les cultures agricoles et les étangs émet des substances chimiques qui, via le transport dans l'air ou la sédimentation dans le sol, seront inhalées ou déposées sur la peau et résorbées ou encore ingérées lors de la consommation d'aliments contaminés. Il n'est pas surprenant que certaines de ces substances chimiques soient des perturbateurs endocriniens. Bon nombre d'entre elles, en particulier celles utilisées pour la lutte contre les parasites (par exemple pour l'extermination des insectes ou des rongeurs), sont fabriquées spécifiquement pour leurs effets toxiques sur le système nerveux ou la reproduction. La grande sensibilité des systèmes reproducteur et nerveux aux hormones naturelles et la similitude des processus physiologiques dans ces deux systèmes chez les invertébrés et les vertébrés, signifient que les produits chimiques conçus pour perturber ces fonctions dans une seule espèce en affecteront d'autres y compris les humains.[72]

➤ **les glyphosates** (Figure 27), sont les herbicides les plus fréquemment utilisés dans le monde, elles ont été reclassées par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) de l'OMS comme étant "probablement cancérigène pour l'homme" (groupe 2A) sur la base d'un petit nombre d'études épidémiologiques suivant des expositions professionnelles. En effet, une étude comparant 18 aliments commerciaux pour animaux provenant de différentes entreprises a récemment démontré que chaque produit contenait des résidus de glyphosate détectables dans une fourchette comprise entre 78,3 et 2140 µg/kg, ce qui se traduit par une exposition des animaux 4 à 12 fois supérieure à celle des humains.[83]



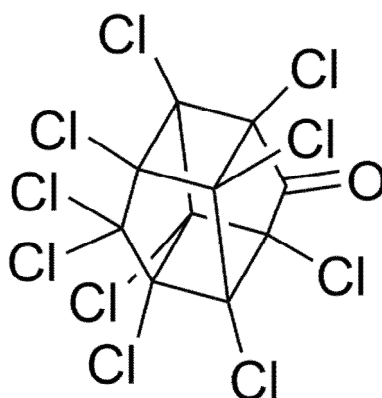
**Figure 27:** Structure chimique du glyphosate.[84]

➤ **Le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT)** (Figure 28) a été interdit dans la plupart des pays mais posent les mêmes problèmes de stabilité et bioaccumulation. Les pesticides actuels, dits « d'action limitée dans le temps » sont également suspectés. Leur utilisation à grande échelle et en grande quantité entraîne une contamination des aliments et de l'air. La voie d'exposition peut également être cutanée, lors de la manipulation de ces produits[72].



**Figure 28:** Structure chimique du DDT.[85]

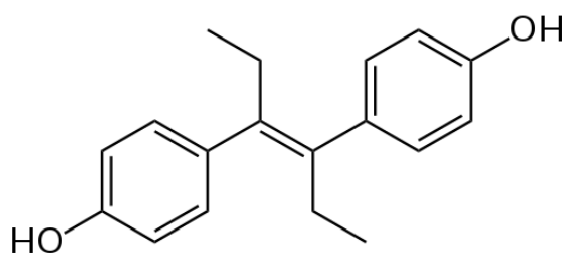
➤ **Le chlordécone** : (Figure 29) C'est un insecticide organochloré qui a été utilisé comme insecticide et fongicide. Aux Antilles françaises, en Guadeloupe et en Martinique, il a été largement utilisé dans les champs de banane entre 1973 et 1993 pour lutter contre les foreurs de racines. Ce pesticide ne subit aucune dégradation, ni biotique, ni abiotique significative dans l'environnement et persiste toujours dans les sols où il a été appliqué. Ce n'est qu'en 1999 que les autorités sanitaires et environnementales ont pris conscience de l'étendue de la pollution par le chlordécone des milieux environnementaux, y compris les sols, les nappes phréatiques et la chaîne alimentaire. Des observations antérieures et des études toxicologiques ont montré que le chlordécone est un toxique pour la reproduction et le développement, neurotoxique et cancérigène chez les rongeurs, et est un perturbateur endocrinien en raison de ses propriétés œstrogéniques à la fois in vivo et in vitro.[86]



**Figure 29:** Structure chimique du chlordécone.[87]

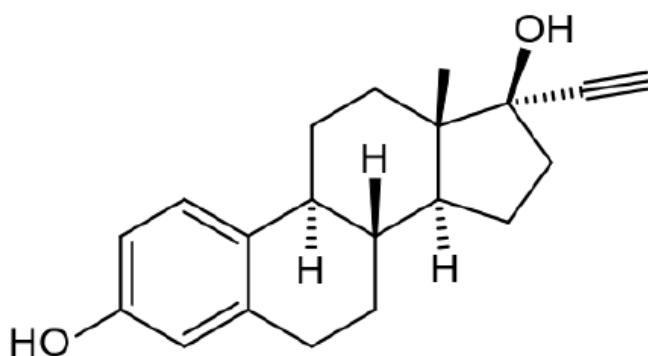
## 6.5 Les produits pharmaceutiques

➤ **Le diéthylstilbestrol (DES)** (Figure 30) est un œstrogène de synthèse non stéroïdien, le plus connu comme étant l'ancien PE, il a été signalé qu'il avait causé un cancer vaginal rare chez les filles nées de femmes qui avaient pris du DES pendant la grossesse, et en conséquence, la prescription a cessé, mais il est encore utilisé dans le traitement du cancer de prostate. Des études de suivi à long terme ont constaté que l'exposition in utero au DES est associée à un risque accru d'effets néfastes sur la santé reproductive et non uniquement pour les filles mais aussi pour les fils. Ces effets du DES ont démontré non seulement qu'il peut y avoir des effets néfastes sur la santé de la population humaine après exposition à un puissant œstrogène synthétique, mais aussi qu'une exposition in utero peut avoir des effets qui durent toute la vie même sans aucune autre exposition après la naissance. [52]



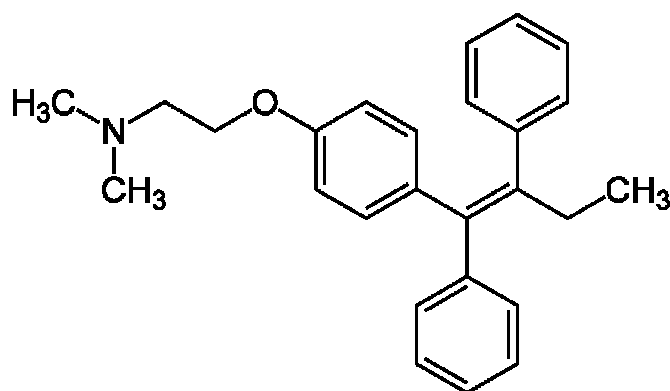
**Figure 30:** Structure chimique du distilbène.[88]

➤ **Les contraceptifs oraux et traitements hormonaux** ont vu le jour dans les années 30 grâce à des chimistes londoniens qui ont synthétisés une gamme des molécules chimiques dont l'intention d'étudier leur caractère oestrogénique ainsi que les mécanismes d'action des œstrogènes, une valeur pharmaceutique potentielle de tels composés a été réalisée et une nouvelle industrie des hormones synthétiques est née. Le développement de la culture de la liberté sexuelle dans les années 1960 a adopté l'utilisation de contraceptifs oraux contenant des œstrogènes et des progestatifs synthétiques. Au fur et à mesure que cette génération vieillit, l'hormonothérapie substitutive est devenue une attente normale pour contrôler les symptômes de la ménopause. Vouloir contrôler les conséquences à long terme de l'exposition aux hormones de la reproduction n'est pas entièrement compris, non seulement en termes d'impact sur l'individu, mais aussi en termes de conséquences environnementales de la libération d'autant d'hormones synthétiques et de leurs métabolites.[52]



**Figure 31:** Structure chimique de l'éthinylestradiol. [89]

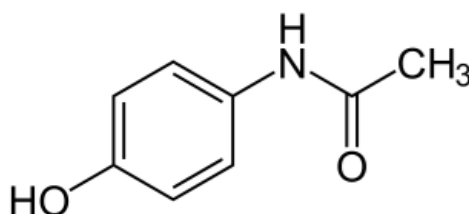
➤ **Tamoxifene** (Figure 32) est un anti-estrogène prescrit dans le traitement de cancer de sein est considérés comme un PE.



**Figure 32:** Structure chimique du Tamoxifene.[90]

➤ Beaucoup d'autres produits pharmaceutiques sont suspectés d'être des perturbateurs endocriniens parmi lesquels on trouve les glucocorticoïdes synthétiques qui sont largement prescrits comme agents anti-inflammatoires. Les anti-estrogènes, les antiandrogènes, les inhibiteurs de l'aromatase qui sont prescrits dans le traitement du cancer.

Sans oublier le paracétamol (N- acétyl – p- aminophénol) (Figure 33) qui est la molécule la plus vendue au niveau mondial et qui est largement utilisé en vente libre et possède des activités de perturbation endocrinienne.



**Figure 33:** Structure chimique du paracétamol.[91]

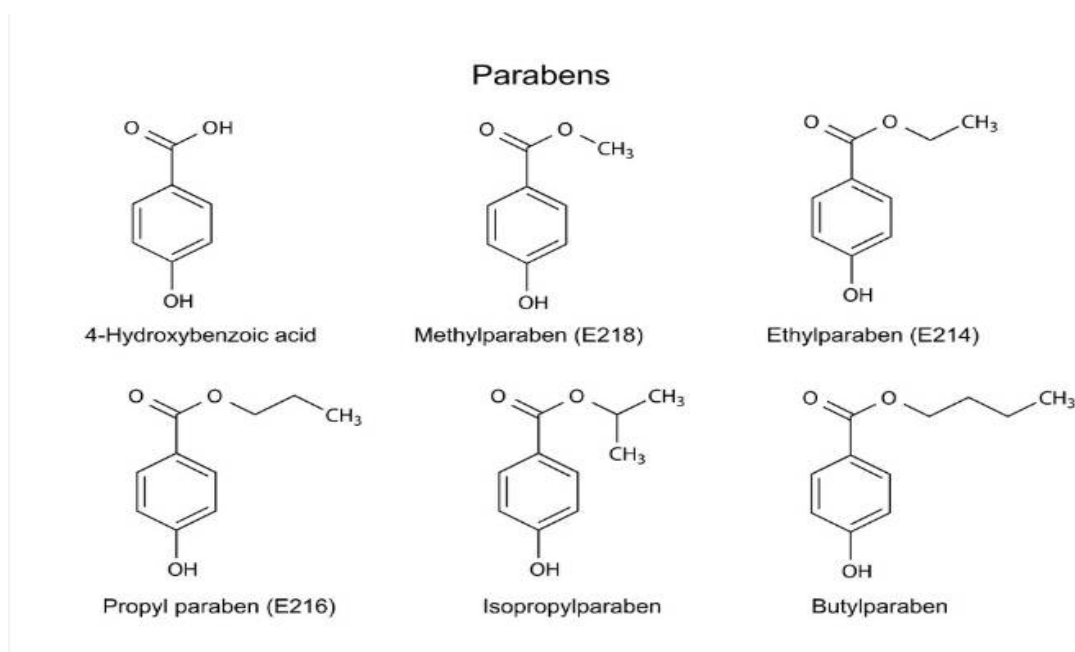
## 6.6 Les produits cosmétiques

➤ Le parabène est le chef de file de cette famille grâce à son pouvoir antimicrobien et antifongique, il est utilisé comme conservateur dans la plupart des produits cosmétiques. Mais son utilisation est controversée depuis 2010 et l'on a vu émerger de nombreux cosmétiques portant la mention « sans parabène ». Europe, les États-Unis et Canada ont

déterminé un seuil qui ne doit pas dépasser 0,4 % pour un parabène seul et 0,8 % pour un mélange des parabènes. Les parabènes sont faiblement absorbés après application sur la peau; in vitro, leur puissance oestrogénique augmente avec la longueur et la ramification de leurs chaînes latérales alkylées (méthyl < éthyl < propyl < butyl < isobutyl).

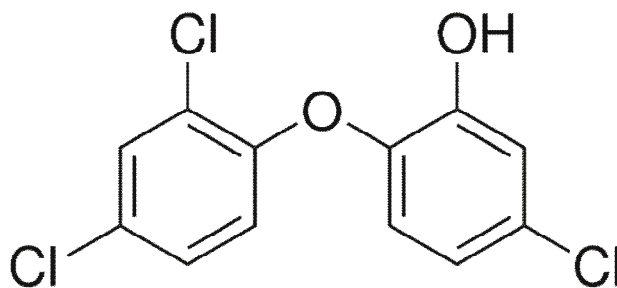
Une étude a montré chez 177 femmes enceintes que les parabènes (butyl-parabène (BP), méthyl parabène (MP), propyl-parabène (PP)) étaient plus élevés chez les femmes qu'ils avaient utilisé des cosmétiques, des lotions et des parfums.[92]

Le mot parabène correspond à l'abréviation de parahydroxybenzoate.



**Figure 34:** Les structures chimiques générales des parabènes. [77]

➤ **Le Triclosan** (Figure 35) est un produit chimique fait partie de la composition de certains produits cosmétiques tels que les savons antiseptiques, les dentifrices, les brosses à dents et les solutions nettoyantes pour le corps. Des études sur des animaux ont suggéré un effet possible de PE, mais rien n'a été démontré chez les humains. On soupçonne une hyperréactivité bronchique et des exacerbations d'asthme. La réglementation européenne a limité sa concentration entre 0,15% et 0,2% pour les bains de bouche et 0,3% pour les produits de nettoyage des ongles.[92]



**Figure 35:** Structure chimique du Triclosan. [92]

## 7. Les effets néfastes des PES sur la santé

Nous avons évalué les différentes sources d'exposition aux substances susceptibles d'être des perturbateurs de système endocrinien, ainsi nous allons répondre aux questions suivantes : est-ce que notre santé est en danger ? Et quels sont les impacts potentiels des PE sur la santé humaine ?

Effectivement, les perturbateurs endocriniens peuvent être à l'origine de pathologies graves à effets immédiats ou à effets graves retardés (générations suivantes), ils touchent les différentes fonctions et système ; le système reproducteur, les cancers hormono-dépendants, les fonctions métaboliques (diabète et obésité), la fonction thyroïdienne, ainsi que les systèmes immunitaires et cardiovasculaire.

## 7.1 Effets sur le système reproducteur.

**Tableau 3:** Les pathologies de la reproduction susceptible d'être des conséquences d'une exposition aux PEs. [82]

|                           | Pathologie                           | Exposition in utero au DES | Expérimentation animale | Expositions professionnelles ou accidentelles | Étude cas-témoins |
|---------------------------|--------------------------------------|----------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------|-------------------|
| Reproduction féminine     | Prémature thélarche                  |                            | +                       |                                               | ++                |
|                           | SOPK                                 |                            | ++                      |                                               | ++                |
|                           | Infertilité                          | ++                         | ++                      |                                               | ++                |
|                           | Insuffisance ovarienne précoce       | +                          | ++                      | ++                                            | ++                |
|                           | Endométriose                         | ++                         | ++                      | ++                                            | +                 |
| Reproduction masculine    | Cryptorchidie                        | ++                         | +++                     |                                               | ++                |
|                           | Hypospadias                          | ++                         |                         |                                               | ++                |
|                           | Réduction de la distance urogénitale |                            | ++                      |                                               | ++                |
|                           | Hypofertilité                        | ++                         | +++                     | +++                                           | ++                |
| Cancers hormonodépendants | Cancer du sein                       | ++                         | +++                     | +                                             | ++                |
|                           | Cancer de la prostate                | +                          | +++                     | +++                                           |                   |
|                           | Cancer du testicule                  | +                          | /                       | ++                                            | +++               |

### 7.1.1 Les troubles de la fertilité féminine.

Selon l'INRA les perturbateurs endocriniens peuvent affecter la fertilité de la femme par différentes manières, soit directement en interférant avec les hormones sexuelles au niveau de leurs récepteurs dont la localisation est centrale (l'hypothalamus et l'hypophyse) ou bien au niveau des organes périphériques (l'utérus, les ovaires et le vagin). Soit indirectement en interférant avec d'autres types de récepteurs que ceux des hormones sexuelles, provoquant ainsi la perturbation hormonale d'autres organes tels que la thyroïde, surrénales, pancréas...

Effectivement, il est rapporté dans la littérature que l'exposition aux perturbateurs endocriniens a des effets multiples sur l'âge de la puberté, la régularité des cycles menstruels, le taux d'ovulation et la capacité des ovocytes à être fécondés, la réceptivité utérine et la capacité à l'implantation des embryons et la gestation à terme (avortements, retards de croissance, prématurité). »[93]

Une étude récente a montré que l'exposition à la TCDD (2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine) est associée à une diminution de la fécondabilité et à un risque accru d'infertilité chez les femmes, ainsi que leurs filles.[94]

N'oublions pas le fameux DES qui a causé des anomalies de l'utérus ou du vagin, ainsi que le développement des formes inhabituelles de cancer de l'utérus à la puberté chez les filles exposées in utero.

Nous allons détailler plus tard cette partie dans le deuxième chapitre.

### **7.1.2 Les troubles de la fertilité masculine**

La littérature décrivant l'implication des PE dans la fertilité masculine est très riche, compte tenu du nombre énorme des travaux réalisés sur ce sujet et qui ont montré une augmentation de l'incidence de l'infertilité masculine, de l'hypofertilité, du cancer testiculaire et d'anomalies génitales.[93]

Certaines études épidémiologiques ont démontré que le DES a également des effets nuisibles sur l'appareil génital masculin chez les fils des mamans traitées par cette molécule pendant leur grossesse. En effet, Le DES augmente chez ces enfants le risque de survenu de cryptorchidie, d'hypospadias, des troubles de testicule et d'épididyme et la détérioration de la qualité du sperme ainsi que la baisse de sa quantité. [95]

La baisse de la quantité des spermatozoïdes est le premier trouble de système endocrinien observé dès les années 40 chez les pilotes d'avions d'épandage suite à leur contamination par le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT). Plusieurs autres expositions accidentelles par des PE ont causé des troubles de reproduction chez l'homme, on retrouve :

- ✚ La catastrophe de Seveso en Italie, en 1976, lors de laquelle d'importantes quantités de dioxines ont été déversées dans l'environnement sous forme d'un nuage rouge, quelques années plus tard, il a été révélé une hausse incidence d'hypospadias chez les enfants dont les parents avaient été exposés.[96]
- ✚ Chez la population norvégienne les garçons nés dans des fermes où les pesticides avaient été utilisés, présentent à la naissance des anomalies génitales telles que la cryptorchidie et l'hypospadias...[97]

## 7.2 Les cancers hormono-dépendants

Le cancer du sein, celui de la prostate et celui des testicules ressortent le plus lorsque l'on étudie l'éventuel lien entre la cancérogenèse et l'exposition aux perturbateurs endocriniens.

### 7.2.1 Cancer du sein et exposition aux PEs

Au début, les études réalisées dont le but de déterminer le lien entre le cancer du sein et l'exposition à des PEs sont basées sur le principe de corrélation entre la concentration sanguine ou dans les graisses mammaires d'un polluant et la survenue d'une tumeur maligne, elles ont donné des résultats plus ou moins convaincants. Mais elles ne constituent pas une preuve forte compte tenu de plusieurs problèmes surtout de l'ordre méthodologique (facteurs interférents, absence du témoin non exposée, dosage le jour de la découverte du cancer est peu informatif sur les données d'exposition chronique, le dosage d'un seul PE ne reflète pas la réalité de l'exposition si on prend en compte effet cocktail...).

Puis, les études ont été progressivement améliorées en corrigeant partiellement leurs points de faiblesse, soit par :

- L'évaluation d'un cocktail de pesticides au lieu qu'un seul, chez des femmes agriculteurs (population à risque) et la corrélation de leur concentration totale avec le développement de la tumeur.
- Des études prospectives qui ont été réalisées avec le DDT et les PCB dans les périodes critiques de susceptibilité mammaire (péri-pubertaire et grossesse) de ces molécules.
- En prenant en considération de la capacité individuelle à détoxifier au niveau du foie les PEs compte tenu du polymorphisme des gènes codants pour les cytochromes P450.

Néanmoins, ces études demeurent des preuves indirectes mettant en évidence une relation statistique forte mais n'ont pas permis de démontrer le lien de causalité indiscutable. Dont l'objectif de renforcement de cette hypothèse, le suivi des groupes de femmes naissent

des mères traitées par le DES a démontré que chez ces femmes le risque de développement du cancer du sein est multiplié par deux à 40 ans et fois trois à 50 ans. D'autres études menées sur les animaux (rats et souris) ont suspecté que l'exposition à des faibles concentrations du BPA, peuvent avoir comme conséquences une perturbation de l'architecture canalaire de la glande mammaire avec des lésions précancéreuses, l'augmentation de la sensibilité aux agents carcinogènes et une possible inhibition de l'apoptose et une accélération de la prolifération cellulaire.

Finalement, il est faisable de réaliser une exposition in vitro des cellules mammaires à des faibles doses de certains PEs, des modifications épigénétiques portant sur des gènes suppresseurs illustrant un possible mécanisme physiopathologique moléculaire à la base de l'effet des PEs.[82]

### **7.2.2 Cancer de la prostate et exposition aux PEs**

Le cancer de la prostate dit hormono-dépendant du fait de sa sensibilité aux hormones sexuelles, il est directement proportionnel au taux d'œstradiol et inversement proportionnel au taux de la testostérone, donc il est possible que les PEs ayant des propriétés œstrogéniques et anti-androgéniques peuvent être responsables ou au moins des facteurs de risque de survenu de ce genre des cancers. Néanmoins, les fils nés des femmes traitées par le DES ont révélé une hypertrophie prostatique ce qui indique une possible sensibilité de la prostate aux PEs.

Une étude menée aux Antilles françaises a magistralement mis en évidence le lien entre l'exposition aux PEs œstrogéniques et le risque de cancer de la prostate. Il est constaté chez des Antillais d'origine africaine une forte corrélation entre la concentration sanguine du chlordécone et le développement du cancer de la prostate ainsi que l'agressivité tumorale à cause d'une susceptibilité génétique résultante d'un polymorphisme du gène codant pour une enzyme responsable de la détoxification hépatique du chlordécone.[82]

Aux États-Unis trois méta-analyses ont été réalisées entre 1992 et 1960 afin d'établir le lien entre l'exposition aux pesticides et la survenue du cancer de la prostate, ces méta-analyses ont révélé une augmentation significative d'environ 7 à 12% de risque de développement du cancer de la prostate chez les populations rurales ou agricoles par rapport à la population générale.[98]

## 7.3 Syndrome métabolique

### 7.3.1 Diabète type 2 et obésité :

Les prévalences respectives de l'obésité et du DT2 ne cessent d'augmenter à travers le monde, atteignant un taux sans précédent. La prévalence de l'obésité a ainsi doublé depuis le début des années 1980, et triplé dans la population pédiatrique, on estime actuellement qu'en Europe le nombre d'enfants en situation d'obésité ou en surpoids augmente de 1,3 million chaque année. Au début des années 2000, l'OMS avait prédit qu'environ 300 millions de personnes seraient atteintes d'un DT2 à travers le monde en 2030.

Les raisons de cette augmentation si rapide de la prévalence de l'obésité et du DT2 restent complexes : L'existence d'une balance énergétique positive résultant d'une suralimentation, associée à un mode de vie de type sédentaire, sont évidemment les deux facteurs clé de l'installation d'une insulino-résistance, auxquels s'ajoute une prédisposition génétique apporté par l'industrialisation. La production et l'utilisation de composants chimiques ayant drastiquement augmenté depuis la seconde guerre mondiale, quasi-parallèlement à l'épidémie d'obésité et de diabète, avec une alerte, notamment, sur le rôle d'une exposition prénatale au BPA qui serait directement responsable de plus de 42 000 cas d'obésité infantile.

Des études ont rapporté que l'exposition in vitro aux phtalates, principalement au MEHP et au MBzP (monobenzyl-phtalate), peut provoquer une activation des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysome (PPAR), provoquant ainsi une différenciation marquée des adipocytes. Cependant, les animaux exposés à une dose unique de BPA, ont rapidement révélé une hypoglycémie induite par une hyperinsulinémie par activation du signal calcique des cellules Bêta-pancréatiques et du relargage massif d'insuline. En effet une étude similaire menée sur les rongeurs exposés de façon chronique à de faibles doses de BPA a révélé chez ces animaux une hyper-insulinémie postprandiale suivie d'une insulino-résistance au niveau périphérique (le foie, les muscles striés squelettique et les tissus adipeux) identique au syndrome métabolique (DT2, obésité) de l'homme.

Une exposition chronique au BPA conditionne également des changements dans la balance énergétique, en modulant la prise alimentaire mais, surtout, en diminuant la dépense énergétique par un effet direct au niveau du système nerveux central, suggérant ainsi que le BPA pourrait être un composant diabétogène et/ou obésogène.

D'autres PE (certains retardateurs de flamme polybromés , et le tributylétain ; un biocide utilisé dans les peintures antisalissure de l'industrie navale) peuvent provoqués les mêmes résultats.[99]

### **7.3.2 La fonction thyroïdienne**

L'Autorité européenne de sécurité alimentaire (EFSA) rapporte que 117 des 287 pesticides affectent les hormones thyroïdiennes. Selon le CNRS, les maladies liées au système hormonal thyroïdien sont susceptibles d'être causées par des perturbations du système endocrinien. En effet, les PE peuvent perturber le fonctionnement de la glande thyroïde à travers un certain nombre de mécanismes, notamment en perturbant l'activation des récepteurs thyroïdiens et l'expression de gènes liés au métabolisme, à la synthèse et au transport des hormones thyroïdiennes (HT), mais elles affectent rarement le récepteur (TR) lui-même, car le domaine de liaison au ligand est très spécifique.

**Tableau 4:** Mode d'action des PEs dans l'axe hypothalamus-hypophyse-thyroïde. [2]

| Groupe des PEs                      | Mode d'action                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BPA (bisphénol A) et autres phénols | Interférence avec l'activation des récepteurs thyroïdiens (TR) : $\alpha 1$ et $\beta 1$ ;<br>Inhibition de l'activité transcriptionnelle des gènes ;<br>Influence sur l'expression du gène TR dans les cellules de la glande thyroïde et de l'hypophyse ;                                                                                                                                                          |
| PAE (phtalates)                     | Expression de gènes liés à :<br>métabolisme,<br>synthèse,<br>transport des hormones thyroïdiennes;<br>Régulation négative du récepteur TRH (hormone de libération de la thyroïde) dans l'hypothalamus ;<br>Régulation à la baisse du récepteur de la thyroïdostimuline (TSH) de la glande thyroïde ;<br>Régulation à la hausse des taux de protéine TRH et d'ARNm (acide ribonucléique messager) dans l'hypophyse ; |
| PCB (biphényle polychloré)          | Induction du cytochrome P45 (CYP1A1) via l'activation du récepteur d'hydrocarbure aryle (AhR) - influence sur le récepteur TH ;                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| PBDB (éthers diphényles polybromés) | Liaison au TR ;<br>Inhibition de la triiodotyrosine (T3) ;<br>Liaison de transporteurs (TRR et thyroid binding globulin (TBG) ;<br>Activité de la déiodinase thyroïdienne (D) ;<br>Le métabolisme des hormones thyroïdiennes ;                                                                                                                                                                                      |
| PBB (polybromobiphényles)           | Compétition avec les protéines de transport des hormones thyroïdiennes (TH);<br>Liaison au domaine de liaison au ligand du TR $\beta$<br>Inhibition de la synthèse TH ;                                                                                                                                                                                                                                             |

Il faut rappeler le rôle primordial des hormones thyroïdiennes maternelles dans le développement neuronal du fœtus, en particulier en début de grossesse. Une atteinte de la fonction thyroïdienne maternelle a des conséquences sur le neuro-développement de l'enfant à naître.[93]

## 7.4 Système neurocomportemental

Le cerveau humain, une masse de tissu semblable à une gelée pesant environ 1,4 kg, est la structure biologique la plus complexe de l'univers. Chaque cerveau individuel provient d'une seule cellule souche neurale, qui devient environ 100 milliards de neurones à la naissance. Au cours d'un certain stade du développement de l'embryon, 250 000 à 500 000 neurones par minute sont produits. Nous savons également maintenant que de nouvelles cellules cérébrales sont générées tout au long de notre vie, par un processus appelé neurogenèse. Le cerveau a des poussées de croissance puis des périodes de consolidation, lorsque les connexions en excès sont élaguées. La plupart des sursauts sont observés dans les deux ou trois premières années de la vie, pendant la puberté, et aussi un dernier sursaut au début de l'âge adulte. Tous ces processus sont fortement dépendants des œstrogènes.[100]

Les PE sont suspectés, d'être impliqués dans des phénomènes observés à l'échelle de la population mondiale, comme l'augmentation marquée de l'autisme et de certains troubles du comportement chez l'enfant (déficit de l'attention avec hyperactivité par exemple) ou une baisse globale du QI (le quotient intellectuel). Des associations ont été mises en évidence de certains de ces troubles ou déficits et l'exposition du fœtus ou du jeune enfant à certains perturbateurs endocriniens (phtalates, bisphénol A, PCB, pesticides). Les altérations du développement neural peuvent résulter d'effets œstrogéniques ou d'impacts sur l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien.[93]

Une étude menée sur des rats femelles en postnatale, dont les mères ont été exposées au BPA a montré que ce dernier a diminué la neurogenèse dans leur l'hippocampe.[100]

## 8. Situation des PES au Maroc

### 8.1 La place des POP dans la législation marocaine

Le Ministère chargé de l'Agriculture au Maroc a très tôt mis en place une législation régissant le secteur des pesticides destinés à l'usage agricole, notamment la loi n° 42-95 organise leur commercialisation ainsi que le décret du 5 mai 1999 constitue une procédure d'homologation des produits pesticides utilisables au Maroc, dans le cadre de garantir leur efficacité, leur sélectivité ainsi que leur innocuité vis-à-vis de l'homme et l'environnement. En ce qui concerne les POPs, la législation marocaine est majoritairement formée par des textes relatifs au DDT et aux pesticides organochlorés.

### 8.1.1 Les pesticides

La mise en place de la réglementation des pesticides organochlorés au Maroc a vu le jour en 19 Mars 1984 par l'élaboration d'un arrêté du Ministre de l'Agriculture et de la Réforme Agraire (MARA), suite audit arrêté certains pesticides organochlorés y compris des POP, ont été radicalement interdits. Cette interdiction englobe toutes les opérations de la vente, de la cession et d'utilisation de ces éléments ainsi que toute préparation formée par l'un des molécules suivantes :

Aldrine, Eldrine, Dieldrine, Chlordane, Toxaphène, Heptachlore, Strobane, Hexachlorobenzène (HCB), Chlorobenzilate, Dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), Dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE).

• **Les pesticides POP : ce sont neuf substances, à savoir :**

**L'Aldrine** : C'est un pesticide utilisé pour lutter contre les termites, les chrysomèles des racines du maïs, les sauterelles ainsi que d'autres insectes parasites.

**Le Chlordane** : C'est un insecticide de large spectre, il a été utilisé d'une manière intensive pour tuer les termites et pour protéger toute une gamme de cultures.

**Le DDT** : C'est le plus célèbre des POP et le plus vieux, il a été utilisé pendant la 2ème Guerre mondiale pour protéger les soldats contre certaines maladies transmises à l'homme suite à des piqûres des insectes vecteurs (la malaria, le typhus...). Plusieurs pays ont utilisé le DDT dans leur programme de lutte contre les insectes porteurs du paludisme.

**La Dieldrine** : il est utilisé principalement pour lutter contre les termites et les parasites des plantes textiles, et aussi pour détruire les insectes vivant dans les sols agricoles et les insectes vecteurs de certaines maladies.

**L'Endrine** : C'est un insecticide vaporisé sur les feuilles et sur les grains de plantes cultivées, telles que le coton ; sert aussi à tuer les souris, les campagnols et d'autres rongeurs.

**L'Heptachlore** : il est utilisé principalement pour lutter contre les insectes terricoles et les termites, il a aussi été employé de façon plus large pour lutter contre les parasites du coton, les sauterelles, les autres ravageurs des cultures et les insectes porteurs du paludisme.

**L'Hexachlorobenzène (HCB)** : C'est un antifongique utilisé dans les cultures agricoles. Il peut être d'origine industrielle ou bien généré intentionnellement lors des procédés de combustion.

**Le Mirex** : C'est un produit chimique industriel doté d'un pouvoir insecticide qui lui confère la capacité de détruire toutes sortes de fourmis principalement la fourmi de feu, et les termites.

**Le Toxaphène** : appelé également Camphéchlure, il s'agit d'un insecticide qui sert à protéger le coton, les grains céréaliers, les noix, les légumes et les fruits. Il a également été utilisé dans la lutte contre les tiques et les mites du bétail.

Comme nous avons déjà mentionné la réglementation des pesticides POP au Maroc a été mise en relief dès 1984, sauf pour le Mirex pour lequel aucune demande d'homologation n'a jamais été réalisée. Cette réglementation a connu quelques dérogations concernant certains organochlorés à usages spécifiques avec l'obligation d'obtention de l'autorisation par leurs utilisateurs, prenons à titre exemple le fameux DDT qui peut être autorisé en hygiène et santé publique (lutter contre l'anophèle et le contrôle des foyers de paludisme).

### 8.1.2 Les PCB

Dans le cadre du renforcement de la législation marocaine en matière des PCBs, le Maroc est en cours d'élaboration d'un projet de réglementation concernant les huiles diélectriques à base de PCB ainsi que les huiles diélectriques contaminées par des PCB. Les principales lignes de ce texte visent la mise en concordance de la législation marocaine avec la Convention de Stockholm notamment en ce qui concerne l'interdiction de la commercialisation et de l'importation des appareils à PCB, la surveillance des appareils ayant subi un «retroremplissage» et leur élimination à l'horizon 2025. [101]

### 8.1.3 Les Dioxines et Furannes

La loi n° 13-03 relative à la prévention et au contrôle de la pollution de l'air constitue un cadre juridique qui permet au Maroc de promulguer des règles relatives à «la prévention et à la lutte contre les émissions des polluants atmosphériques qui pourraient nuire à la santé humaine, la faune, les sols, le climat, le patrimoine culturel et à l'environnement en général».

Cette loi s'applique à toutes les installations émettant des polluants que ça soit sous forme de gaz, poussière, fumée, des odeurs... parmi ces installations on retrouve celles minières, industrielles, artisanales, aux véhicules, d'incinération des déchets ainsi que les installations thermiques de chauffage ou de climatisation. Selon cette loi, l'administration doit prendre toutes les mesures nécessaires pour lutter contre la pollution de l'air, ainsi que la création de réseaux de contrôle de la qualité de l'air et l'identification des sources fixes et mobiles de pollution susceptibles d'altérer la santé humaine et l'environnement. En effet, l'administration élabore et réglemente les normes des émissions admissibles par catégorie d'émetteur ou par type d'émission. Ainsi qu'un projet d'arrêté fixant les normes d'émission de certains polluants atmosphériques, notamment les émissions involontaires de dioxines et furanes.

## 8.2 Les rôles et les responsabilités des organismes publics concernés par les POP

Plusieurs organismes publics sont concernés par la gestion des POP, car leur cycle de vie passe par différentes phases ; la production, la commercialisation (importation/exportation), le stockage, l'utilisation, l'élimination et/ou la destruction, ainsi que la surveillance sanitaire et environnementale. Les tableaux ci-après résument les rôles joués par les différents organismes publics selon la catégorie de POP à chaque phase de leur cycle de vie.

### 8.2.1 Pesticides

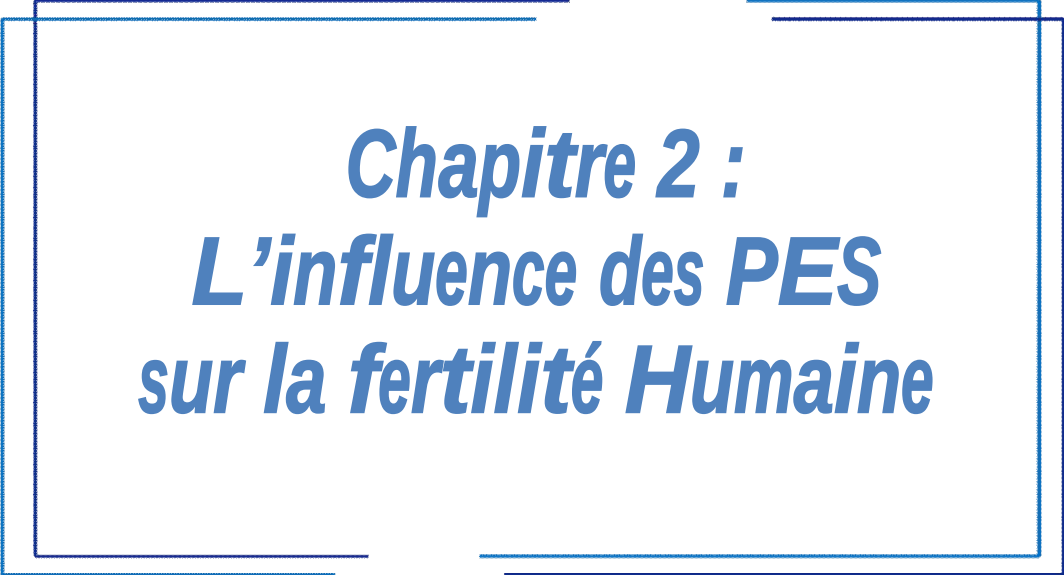
**Tableau 5:** les rôles des différents organismes publics dans la production des pesticides. [102]

| Phase du cycle | Organismes                                                                                                                                        | Rôles et responsabilités légales                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Production     | Département de l'Agriculture (MADRP)                                                                                                              | - Application de l'arrêté du 5 mai 1999 relatif à l'exercice des activités d'importation, de fabrication et de commercialisation de produits pesticides à usage agricole<br>- Application de l'arrêté du 19 mars 1984 réglementant les pesticides organochlorés<br>- Application de l'arrêté du 5 mai 1999 relatif à l'homologation des pesticides |
|                | Département de l'Industrie (MCI)                                                                                                                  | Appliquer les normes industrielles et de sécurité des produits chimiques                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                | Commission des pesticides : Agriculture, Intérieur, Santé, Douanes, Commerce et Industrie, Environnement                                          | Etudie, évalue les risques et propose les mesures législatives et réglementaires concernant l'importation, la fabrication, la formulation, la détention, le commerce, la circulation et l'utilisation des pesticides (décret du 17 septembre 2001)                                                                                                 |
|                | Commission Nationale des Etudes d'Impact: Santé, Environnement, Industrie, Energie et Mines, Intérieur, Protection civile, Collectivités Locales. | Le MATEE donne l'attestation d'acceptabilité environnementale aux projets industriels sur avis de cette commission (Loi 12-03) concernant les impacts sur l'environnement.                                                                                                                                                                         |

## 8.2.2 PCB

**Tableau 6:** les rôles des différents organismes publics dans les différentes phases de cycle de vie du PCB. [102]

| Phase du cycle                  | Organismes                                                                                                                       | Rôles et responsabilités légales                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Import/export                   | Département de l'Agriculture (MADRPM)                                                                                            | Importe des pesticides non POP nécessaires aux grandes luttas et à la protection des végétaux                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                 | Ministère de l'Intérieur                                                                                                         | Importe les Pesticides nécessaires à la lutte antiacridienne                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                 | Département de la Santé (MS)                                                                                                     | Importe du DDT pour contrôler les foyers de paludisme quand ils se déclarent                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                 | Commission des pesticides : Agriculture, Santé, Douanes, Intérieur, Commerce et Industrie, Environnement Equipement et Transport | Etudie, évalue les risques et propose les mesures législatives et réglementaires concernant l'importation, la fabrication, la formulation, la détention, le commerce, la circulation et l'utilisation des pesticides.<br>Examine les demandes d'homologation des pesticides.<br>(Décret du 17 septembre 2001)                                                           |
|                                 | Département des Finances                                                                                                         | - Office des Changes : Contrôle des engagements d'importation / Déclarations d'exportation<br>- Douanes : Contrôle physique des produits aux frontières du pays (interdiction de l'importation de certains pesticides organochlorés)<br>- Application de la Convention de Bâle sur le contrôle des mouvements transfrontières des déchets dangereux et leur élimination |
| Phase du cycle                  | Organismes                                                                                                                       | Rôles et responsabilités légales                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Détention Commerce et transport | Département de l'Agriculture (MADRPM)                                                                                            | - Application de la loi n° 42-95 relative au contrôle et à l'organisation du commerce des produits pesticides à usage agricole<br>- Application de l'arrêté du 5 mai 1999 relatif à l'exercice des activités d'importation, de fabrication et de commercialisation des produits pesticides à usage agricole                                                             |
|                                 | Département du Transport                                                                                                         | Application de la législation sur le transport des Produits chimiques Dangereux                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Utilisation                     | Département de l'Agriculture (MADRPM)                                                                                            | Application de l'arrêté du 19 mars 1984 réglementant les pesticides organochlorés: interdiction de l'usage des pesticides POP                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                 | Département de la Santé (MS)                                                                                                     | Utilisation du DDT pour contrôler les foyers de paludisme quand ils se déclarent                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Destruction                     | DSPR-MATEE                                                                                                                       | Application de la Convention de Bâle sur le contrôle des mouvements transfrontières des déchets dangereux et leur élimination                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                 | Département des Finances                                                                                                         | Contrôle des substances exportées                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Surveillance                    | MATEE                                                                                                                            | Contrôle et surveillance de l'état du milieu conformément aux lois 11-03 relative à la protection et à la mise en valeur de l'environnement, 10-95 sur l'eau et 13-03 sur la pollution atmosphérique                                                                                                                                                                    |
|                                 | Département de la Santé (MS)                                                                                                     | Toxicovigilance, études épidémiologiques                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                 | Office national de l'eau potable                                                                                                 | Surveillance chimique et bactériologiques des ressources d'eau potable                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

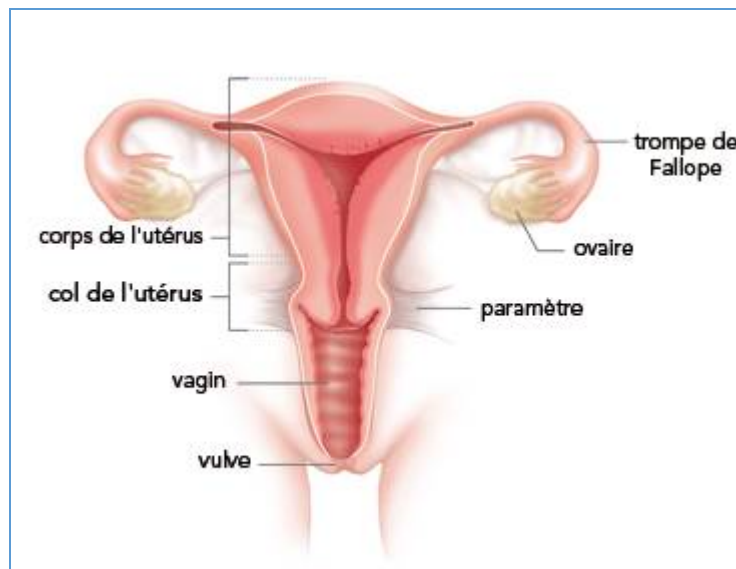


## ***Chapitre 2 : L'influence des PES sur la fertilité Humaine***

# I. LA PHYSIOLOGIE DE REPRODUCTION FEMININE

## 1. Les organes génitaux féminins

Les organes reproducteurs internes féminins sont : les ovaires, les trompes de Fallope, l'utérus et le vagin.



**Figure 36:** L'appareil reproducteur féminin.[103]

**Les ovaires** sont deux glandes paires de forme ovale et légèrement aplaties localisées dans les deux côtés droite et gauche de l'utérus. Ils assurent une double fonction ; d'une part la production, le stockage et la libération des ovocytes (gamètes femelles) dans les trompes de Fallope au cours de l'ovulation, d'autre part la sécrétion des hormones sexuelles principalement les œstrogènes, la progestérone et également la testostérone à très faible quantité, ces hormones participent dans le développement des caractères sexuels secondaires (la pilosité, les seins, etc.), le cycle menstruel, et dans la nidation de l'œuf...

On distingue deux structures histologiques, **le cortex** externe qui se compose de tissu conjonctif dense représentant le lieu de la folliculogénèse, et **la médulla** qui se situe au centre, elle contient des vaisseaux sanguins et de tissu conjonctif.

**L'ovocyte** ou (gamète femelle), c'est la cellule reproductrice féminine présente en très grand nombre dans les ovaires, et cela depuis la vie fœtale. Cette réserve ovarienne des ovocytes va diminuer avec l'âge. Les ovaires ne se mettent de fonctionner pour la première fois qu'à l'âge de la puberté. À chaque cycle, sous un processus appelé « ovulation », l'ovocyte sélectionné va subir une maturation avant d'être expulsé vers une trompe utérine, ce phénomène se produit généralement une fois par mois par un des deux ovaires. (Figure 37)



**Figure 37:** un ovocyte en microscope électronique.[104]

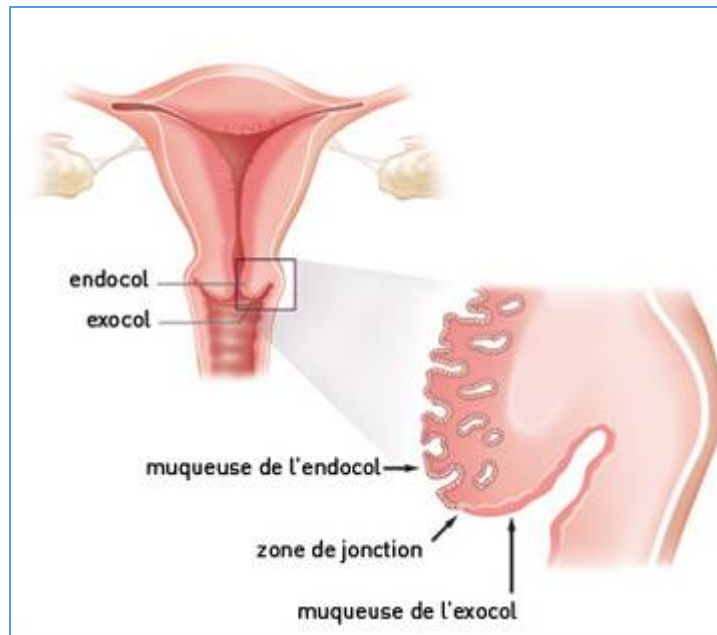
**Les trompes de Fallope** font partie des annexes de l'utérus, constituent d'un pair de conduits musculo membraneux de 10 à 12cm de longueur, elles sont localisées de part et d'autre de l'utérus et permettant aux ovocytes de se déplacer des ovaires vers la cavité utérine. Au niveau de chaque trompe on relève quatre segments, anatomiques et fonctionnels distincts :

- Le pavillon représente le segment le plus proche de l'ovaire, en forme d'entonnoir et qui contient des Fimbria ; des projections en forme de doigts qui facilitent le déplacement de l'ovocyte expulsé plus loin dans la trompe.
- l'ampoule est le segment où la lumière est plus large, c'est le lieu de fécondation de l'ovocyte par le spermatozoïde.
- l'isthme est la partie la plus rétrécie de la trompe.
- le segment interstitiel représente l'ouverture par laquelle l'ovocyte voyageur sort du tube et pénètre dans la cavité utérine.[105], [106]

**L'utérus** : est un organe indispensable pour la gestation, c'est le lieu d'accueil et d'implantation de l'œuf fécondé, sa cavité est constituée d'une paroi de trois couches (l'endomètre, le myomètre et la séreuse), dont l'endomètre est la couche qui tapisse la cavité utérine, son épaisseur ainsi que sa structure dépendent d'un stimulus d'origine hormonale et qui est responsable de la menstruation par la suite, sous un phénomène de desquamation périodique, latéralement et en arrivant au myomètre dont l'emplacement est intermédiaire, et l'épaisseur est dite la plus importante vu les amas de fibres musculaires lisses qui la constituent. Ces deux couches (endomètre et myomètre) sont recouvertes d'une membrane externe qui est la séreuse.[104], [106]

**La glaire cervicale**, est une sécrétion visqueuse de couleur blanchâtre formée de mucus, glycoprotéines, d'eau et quelques enzymes et nutriments, elle est sécrétée au niveau du col de l'utérus par les glandes endocervicales. L'évolution de sa consistance et sa composition au fil du cycle menstruel joue un rôle primordial dans la fécondité. Elle constitue un réseau de mailles tridimensionnelles, qui devient plus ou moins serré au cours du cycle. Effectivement, lors de la période fertile (période d'ovulation) la glaire devient un milieu très favorable au passage et à la survie des spermatozoïdes aptes à féconder l'ovocyte après leur résistance à l'acidité du vagin, par contre au cours du reste du cycle cette glaire est resserrée et devient imperméable, ce qui empêche les spermatozoïdes de la traverser.

**Le col de l'utérus** est un conduit situé entre la cavité utérine et le vagin, il est composé de deux parties qui sont séparées par une zone de jonction. La partie supérieure du col est appelée l'endocol, elle est composée d'un épithélium pavimenteux et contient les glandes endocervicales responsables de la sécrétion de la glaire cervicale, alors que, la partie inférieure située au-dessus du vagin et qui s'appelle l'exocol, elle est composée d'un épithélium cylindrique. La zone intermédiaire entre les deux parties appelle une zone de transformation et c'est là où la plupart des cancers prennent naissance.[103], [106]



**Figure 38:** Le col de l'utérus et sa muqueuse.[103]

**Le vagin** est un conduit fibro-musculaire de 7 à 9cm de longueur, il s'étend du col de l'utérus au vestibule de la vulve, il se caractérise par une grande flexibilité qui permet la dilatation de sa paroi lors de l'accouchement ou au cours du coït.[107]

## 2. Le cycle menstruel

Le fonctionnement des ovaires est contrôlé par l'axe hypothalamo-hypophysaire, dont l'hypothalamus sécrète une hormone, la GnRH (gonadolibérine) qui stimule l'hypophyse. En réponse, l'hypophyse sécrète deux hormones gonadotrophines, la LH (hormone lutéinisante) et la FSH (hormone folliculostimulante) qui à leur tour, agissent sur les ovaires. L'ovogenèse commence depuis la vie embryonnaire et se déroule au sein des follicules ovariens.

Le stock de follicules à la naissance est important, mais une grande partie de ces follicules évoluent rapidement vers l'autodestruction (atrésie).

À partir de la puberté et jusqu'à la ménopause, chaque mois, une centaine d'ovocytes démarrent leur croissance.[104]

**Tableau 7:** L'évolution des follicules. [104]

|                | Nombres de follicules |
|----------------|-----------------------|
| A la naissance | 900 000 à 1 000 000   |
| A la puberté   | 300 000 à 400 000     |
| Vers 20ans     | 100 000               |
| Entre 45 et 50 | 0 à 100               |

Le cycle menstruel est la dernière étape de la maturation folliculaire. Le follicule est la structure qui contenait à l'origine l'ovocyte. Le nombre de follicules présents dans les ovaires atteint un maximum au 5ème mois de la vie intra-utérine, atteignant 6 millions de follicules. A partir du 5ème mois de vie fœtale, le nombre de follicules diminue progressivement du fait du phénomène de mort cellulaire programmée ou apoptose. À la naissance, les nouveau-nées de sexe féminin ont en moyenne environ 1 million de follicules. Cette perte dure toute une vie. Pendant la puberté, le nombre de follicules est d'environ 500 000.[108]

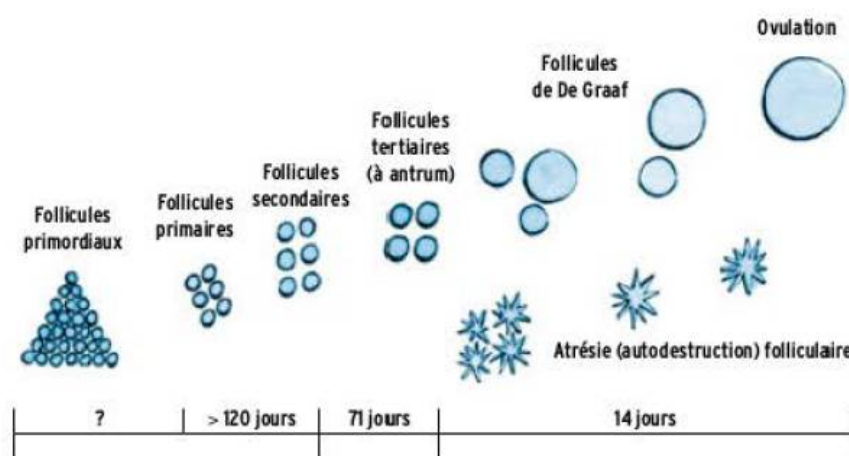
Chez la femme, comme chez de nombreuses espèces, il existe une relation parallèle entre une réduction du nombre de follicules et la fertilité. De plus, lorsque le nombre de follicules diminue, la qualité des ovocytes s'altère, ce qui explique l'augmentation du nombre de fausses couches.[108]

Le cycle menstruel est un processus qui prépare le corps féminin à accueillir une grossesse chaque mois, il se succède de la puberté à la ménopause. Habituellement un cycle dure en moyenne 28 jours, mais peut être plus ou moins long selon les femmes et les mois. Par convention, il commence le premier jour des règles et se termine le premier jour des menstruations suivantes. Il comporte plusieurs phases : les règles ou menstruations (jours 1 à 5) ; la phase folliculaire (jours 1 à 14) ; l'ovulation, puis la phase lutéale (jours 14 à 28).

#### ❖ **La phase folliculaire**

Elle commence le premier jour des règles et se termine après l'ovulation. Les follicules sont des structures sphériques situées à la périphérie de l'ovaire qui contiennent des ovocytes. Sous l'influence de l'hormone FSH sécrétée par l'hypophyse, ils passent par une étape de maturation et sécrètent des œstrogènes, responsables de l'épaississement de la muqueuse de l'utérus (endomètre) afin de préparer l'utérus à recevoir l'éventuel œuf fécondé. [104]

La folliculogenèse est un processus biologique par lequel un follicule ovarien mûrit à travers les stades de développement primordial, primaire, secondaire, antral et pré-ovulatoire. (Figure 39) Le follicule est composé de cellules de la granulosa (GC), qui entourent et soutiennent l'ovocyte immature. La croissance du follicule s'accélère au cours du stade antral, lorsqu'il devient plus réceptif aux hormones féminines (par exemple, la FSH), ainsi que la fin du processus de développement est marquée par la séparation de l'ovocyte des GC au stade pré-ovulatoire (follicule de Graaf). Bien que la grande majorité des follicules n'atteignent jamais la pleine maturité, par conséquent, un petit nombre des ovocytes matures, qui sont libérés pendant l'ovulation[109].



**Figure 39:** les différents stades de maturation folliculaire. [104]

Elle comprend deux étapes principales :

- Le recrutement folliculaire initial, qui correspond à la croissance et à la maturation des follicules primordiaux en follicules tertiaires (antraux). Le développement folliculaire s'arrête à ce stade en l'absence de stimulation hormonale (comme chez les filles avant la puberté) et les follicules subissent une destruction spontanée (atrésie).
- Le développement du follicule antral en un follicule pré-ovulatoire. L'un des follicules antraux va se séparer de la cohorte (pool de follicules) et terminer son développement pour devenir le follicule dominant. Ce dernier va s'évoluer vers le follicule « mûr » pré-ovulatoire ou follicule de De Graaf. Les autres follicules de la cohorte sont éliminés (atrésie). [104]

L'ovulation se produit vers le 14<sup>e</sup> jour d'un cycle typique de 28 jours. (Figure 40) Les niveaux d'œstrogènes augmentent en raison de la production accrue d'œstrogènes par les cellules de la granulosa hormonale active dans le follicule. L'un des niveaux d'œstrogène atteint un point critique et reste au niveau pendant 2 jours, l'œstrogène passe d'un modulateur de rétroaction négative de la GnRH à un modulateur de rétroaction positive sur l'hypothalamus. Ce point de transition conduit à une fréquence accrue de sécrétion de GnRH sur l'hypophyse antérieure, conduisant à une poussée de LH. Le pic de LH augmente les enzymes protéolytiques intrafolliculaires, affaiblissant la paroi de l'ovaire et permettant au follicule mature de passer à travers.

La poussée provoque également la lutéinisation des cellules thécales et de la granulosa formant le Corpus Luteum, qui est responsable des niveaux de synthèse de la progestérone. Une fois le follicule libéré, il est attrapé par les fimbriae des trompes de Fallope. L'ovocyte reste en métaphase II de la méiose II à moins que la fécondation ne se produise.[110]

#### ❖ La phase lutéale

Dans un cycle typique, la phase lutéale dure du 14<sup>e</sup> au 28<sup>e</sup> jour. (Figure 40) Elle commence par la formation du corps jaune et se termine par une grossesse ou une lutéolyse (destruction du corps jaune). Le corps jaune se forme lorsque la FSH et la LH activent ce qui reste du follicule mature après l'ovulation. Le corps jaune se développe et sécrète de la progestérone et des œstrogènes, ce qui rend l'endomètre plus réceptif à la nidation.

- En cas d'échec de la fécondation, les taux de progestérone/œstrogènes chutent et le corps jaune meurt, entraînant une desquamation de la muqueuse utérine ; ce sont les règles. Ces niveaux d'hormones en baisse stimulent la FSH pour commencer à recruter des follicules pour le cycle suivant.

- En cas de fécondation, le corps jaune est préservé par la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) produite par le placenta précoce, ce qui maintient les niveaux de progestérone stables jusqu'à ce que le placenta soit capable de produire suffisamment pour soutenir la grossesse. [110]

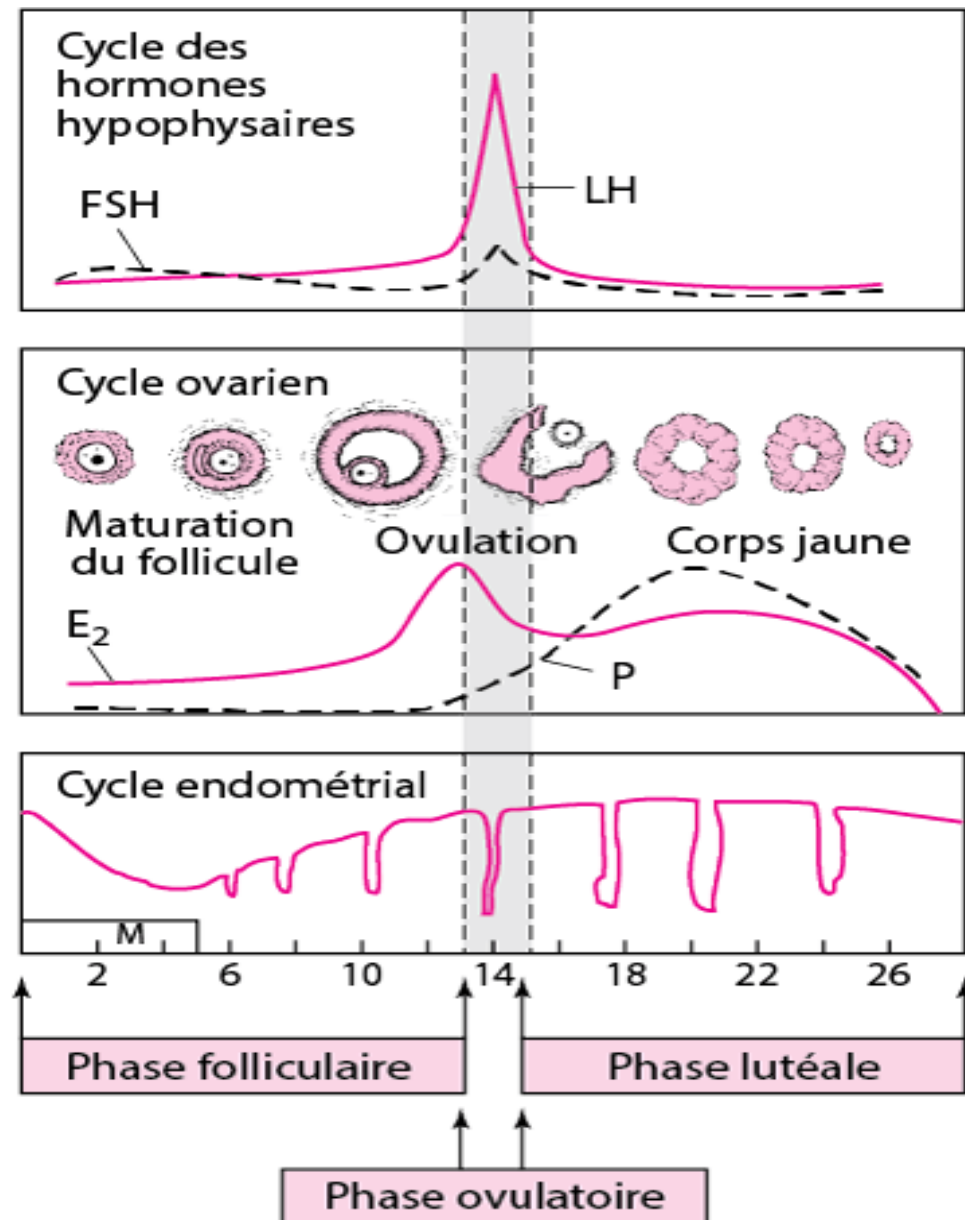


Figure 40: le cycle menstruel normal.[111]

## II. LA PHYSIOLOGIE DE LA REPRODUCTION MASCULINE.

### 1. Les organes génitaux masculins

L'appareil reproducteur de l'homme est constitué de deux parties :

- Les gonades représentées par les deux testicules
- Le tractus génital représenté par des organes reproducteurs axillaires, les glandes exocrines et le pénis. Il assure le stockage et le transport des spermatozoïdes vers l'extérieur.

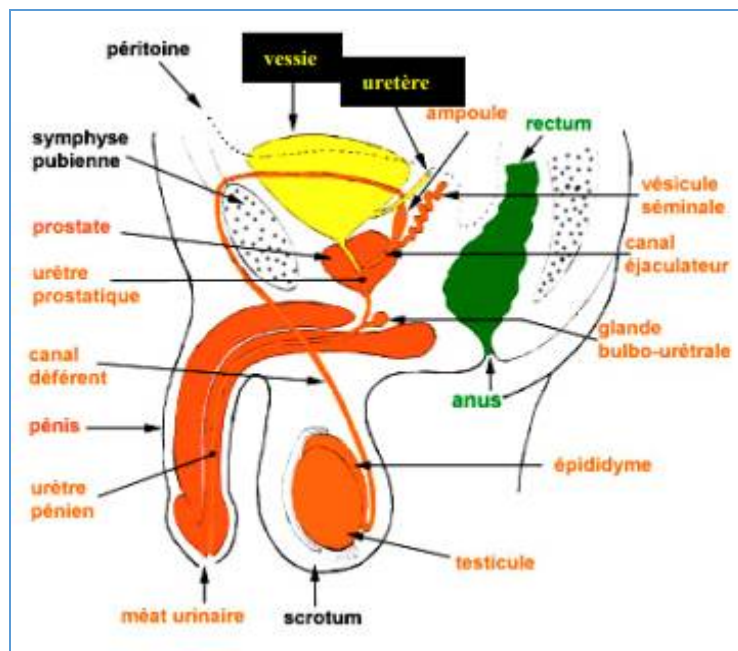
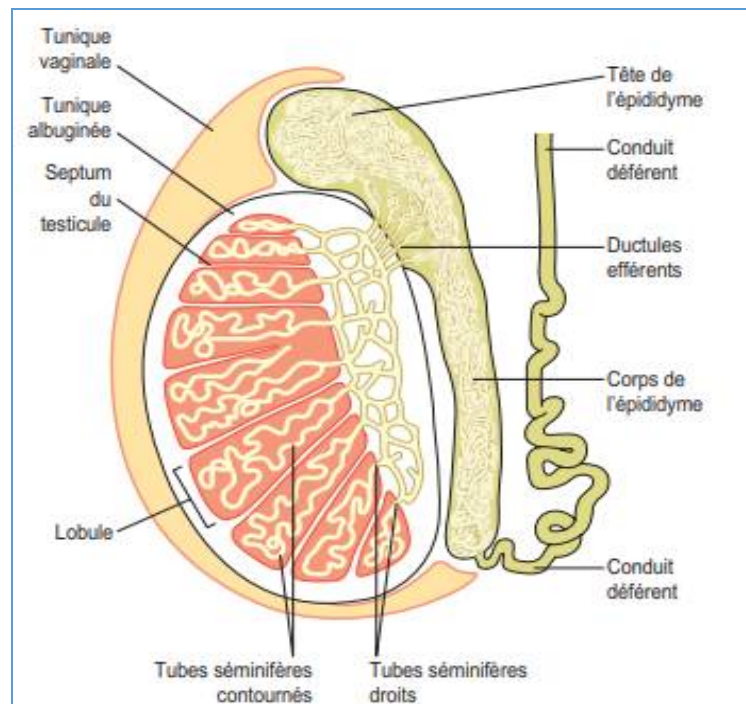


Figure 41: l'appareil reproducteur masculin.[112]

**Les testicules** : sont présentes chez l'homme au nombre de deux, de forme ovoïde et logent dans un sac de peau situé à l'extérieur de pelvis appelé le scrotum, cette localisation leur confère une température basse (34 à 35°C) par rapport à celle de l'organisme qui est nécessaire à la production des spermatozoïdes. La taille normale du testicule à la puberté

atteint 5 cm de longueur sur 3 cm de largeur et avec 2,5 cm d'épaisseur. Le testicule est recouvert par l'épididyme, est suspendu dans le scrotum par le cordon spermatique contenant le canal déférent, les vaisseaux sanguins et les vaisseaux lymphatiques, ainsi que les fibres nerveuses ortho et parasympathiques.[112] (Figure 42)



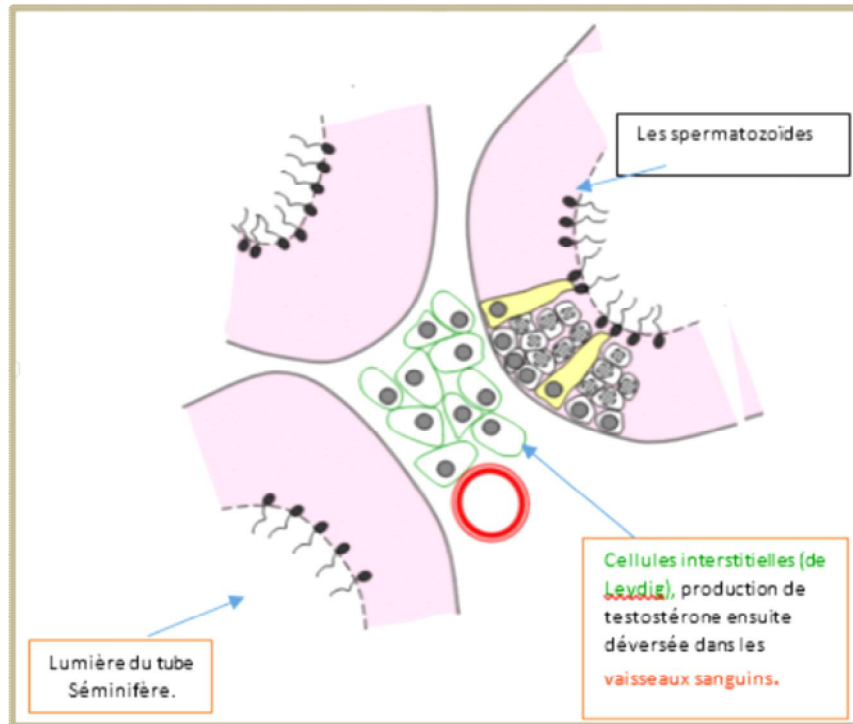
**Figure 42:** Coupe longitudinale d'un testicule et du conduit déférent.[113]

À la 6<sup>ème</sup> semaine de la vie embryonnaire les gonades sont encore indifférenciées et on parle de gonade bipotentielle, car le fœtus peut donc, potentiellement avoir des testicules (sexe masculin) ou des ovaires (sexe féminin). C'est à partir de la 7<sup>ème</sup> semaine que les gonades primitives se différencient selon leur sexe génétique et sous le contrôle clé du gène SRY (Sex-determining Region of Y) localisé au niveau du chromosome Y, qui est suite à son activation permet la différenciation des cellules de Sertoli productrices d'hormone anti-müllérienne (AMH) et inductrices de la stéroïdogenèse testiculaire.[114]

Le testicule assure une double fonction :

- Une fonction exocrine : représenter par la sécrétion des spermatozoïdes au niveau des tubes séminifères.

- Une fonction endocrine : la production de la testostérone par les cellules interstitielles (de Leydig). Cette hormone est nécessaire au développement et au maintien de nombreuses fonctions physiologiques, y compris la fonction testiculaire normale.



**Figure 43:** Illustration d'une coupe transversale d'un lobe testiculaire. [112]

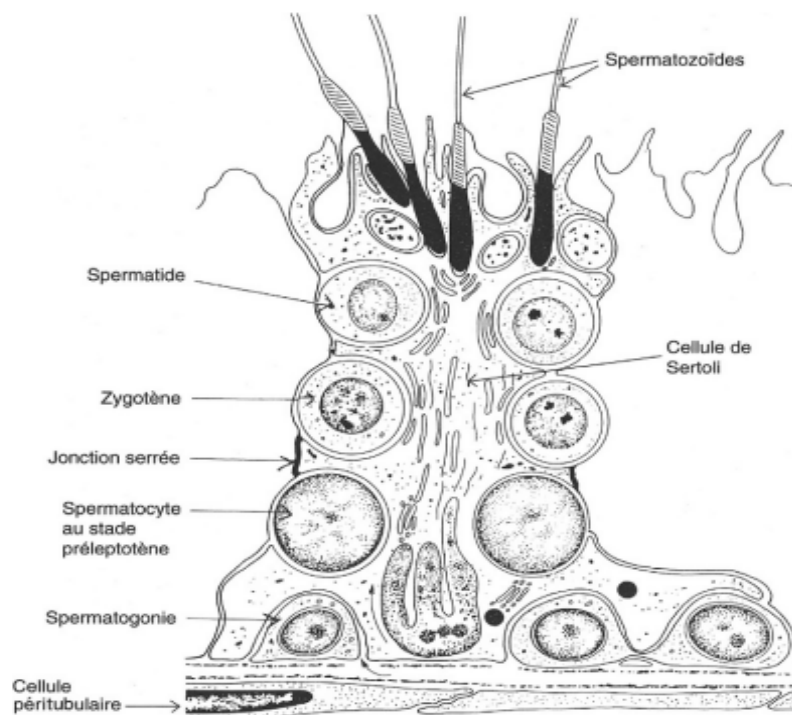
Le testicule contient environ 200 à 300 lobules, et chaque lobule renferme 2 à 3 tubes séminifères. **Le tube séminifère** est le lieu d'élaboration des spermatozoïdes, il est entouré par une couche de cellules modes péritubulaires reposant sur une lame basale, sa paroi contient deux types cellulaires.

- Les cellules de Sertoli : ce sont des cellules de soutien des gamètes mâles, volumineuses et s'étendant de la lame basale jusqu'à la lumière du tube séminifère. Le nombre de cellules de Sertoli détermine la production spermatogène ultime des testicules. Les cellules de Sertoli prolifèrent chez l'homme pendant la grossesse et la période postnatale précoce, ainsi qu'avant la puberté. À la puberté, les cellules de Sertoli cessent de proliférer et

atteignent un phénotype mature, différencié en phase terminale, capable d'assurer la spermatogenèse. Des testicules plus petits avec une production réduite de spermatozoïdes peuvent résulter de perturbations de la croissance des cellules de Sertoli pendant ces périodes. En revanche, les perturbations de l'arrêt de la prolifération peuvent entraîner des testicules plus gros, un plus grand nombre de cellules de Sertoli et une plus grande production de spermatozoïdes.[115]

- Les cellules de Sertoli : sont les cellules qui donnent naissance aux spermatozoïdes ; elles sont de formes et de tailles différentes selon leur stade de développement, et sont empilées en quatre à huit couches entre les cellules de Sertoli.

Les cellules germinales les non matures (les spermatogonies) se trouvent juste à côté de la lame basale, elles deviennent plus en plus matures toutes en déplaçant vers la lumière de tube séminifère où se libère la forme la plus mature (le spermatozoïde).



**Figure 44:** Aspect microscopique d'une portion de tube séminifère.[113]

**Épididyme** : c'est un organe déposé sur la partie postérieure du testicule doté d'une forme spéciale en virgule et mesure environ 5 cm de long et 1 cm de large, dérivé des tubes mésonéphrotiques (canaux efférents et tête épидидymaire) et du canal de Wolff (corps et queue épидидymaires), cet organe représente le siège de la maturation des spermatozoïdes, puisque, il leur permet la condensation de leur chromatine, d'acquérir leur mobilité ainsi que leur pouvoir fécondant.

### **Les glandes annexes :**

**Prostate** : C'est une petite glande dérivée du sinus urogénital, située sous la vessie, elle sécrète un liquide prostatique qui va être stocké au niveau des vésicules séminales et qui forme avec les spermatozoïdes ce qu'on appelle le sperme. Cette glande joue aussi un rôle très important dans la miction et l'éjaculation.

**Vésicules séminales** : Ce sont deux petites glandes, annexés aux canaux déférents au niveau de leurs portions terminales, ils sécrètent un liquide clair, basique, riches en fructose et prostaglandines.[113]

## **2. La spermatogénèse :**

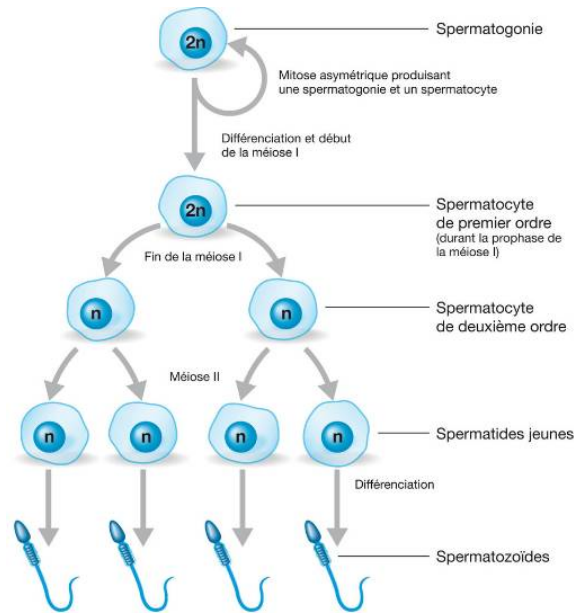
La spermatogénèse est un long processus continu qui commence dès la puberté et s'étend jusqu'à la sénescence, prenant jusqu'à 64 jours chez l'humain, et sa complexité inhérente exige une synchronisation et une organisation spatiale précise. Elle comprend deux grandes étapes : la spermatocytogénèse (l'évolution des spermatogonies pour devenir des spermatocytes II) et la spermiogénèse (l'évolution de la spermatide en spermatozoïde). (Figure 45)

**La spermatocytogénèse** : Les cellules germinales diploïdes (spermatogonies) situées à la périphérie du tube séminifère, se divisent par mitoses pour donner naissance, après différenciation, à des spermatocytes I. ces derniers vont subir deux méioses successives, créant ainsi quatre spermatides haploïdes.

**Division cellulaire mitotique** : les cellules souches spermatogènes diploïdes se différencient en deux ensembles de spermatocytes primaires diploïdes, également appelés cellules tétraploïdes.

Division cellulaire méiotique I : dite réductionnelle, durant laquelle des spermatocytes I diploïdes donnent lieu naissance à des spermatocytes II haploïdes.

Division cellulaire méiotique II : dite équationnelle, chaque spermatocyte II haploïde se différencie en deux spermatides haploïdes, donnant ainsi quatre cellules haploïdes. Ce processus se produit rapidement et aucune réplication de l'ADN n'a lieu. [116]



**Figure 45** : Le processus de la spermatogenèse.[117]

**Spermiogenèse** : Ce processus est la phase finale de la spermatogénèse. Les spermatides mûrissent et se transforment en spermatozoïdes entièrement différenciés. Cette étape se termine lorsque les cellules matures quittent l'épithélium germinale. Ces cellules libres, à ce stade, sont appelées spermatozoïdes.

Le spermatozoïde est constitué de trois parties :

- ✚ Une **tête** qui contient le **noyau**. La partie apicale de la tête comporte une vésicule, l'**acrosome**, riche en enzymes hydrolytiques,
- ✚ Un **compartment** intermédiaire riche en mitochondries qui fournissent l'ATP nécessaire au mouvement du flagelle,
- ✚ un **flagelle**, assure la fonction locomotrice du spermatozoïde. [116]

### III. DEFINITION DE L'INFERTILITE

Pour bien définir la fertilité, il faut tout d'abord éclaircir toute ambiguïté concernant le discernement de la dite signification de la fécondité. Suivant le plan nosologique, la fécondité est défini par le fait d'avoir obtenu un enfant, même si cette détermination reste nébuleuse entre une fécondation reconnaissable ; confirmée par les tests de grossesse, ou apparente ; caractérisée par un retard de règles, ou effective ; qui se traduit d'emblée par la naissance d'un enfant, tandis que la fertilité est décrite par la « capacité » d'en obtenir un. Respectant le même principe, nous pouvons correspondre le terme « stérilité » à une fertilité inapte, d'où à une absence de la potentialité totale d'obtenir un enfant. En absence de toute cause précise et définitive (l'obstruction tubaire bilatérale, l'azoospermie définitive...), la notion de stérilité ne doit être envisagée qu'en arrivant au terme de la vie reproductive du couple qui n'a jamais réussi à concevoir.

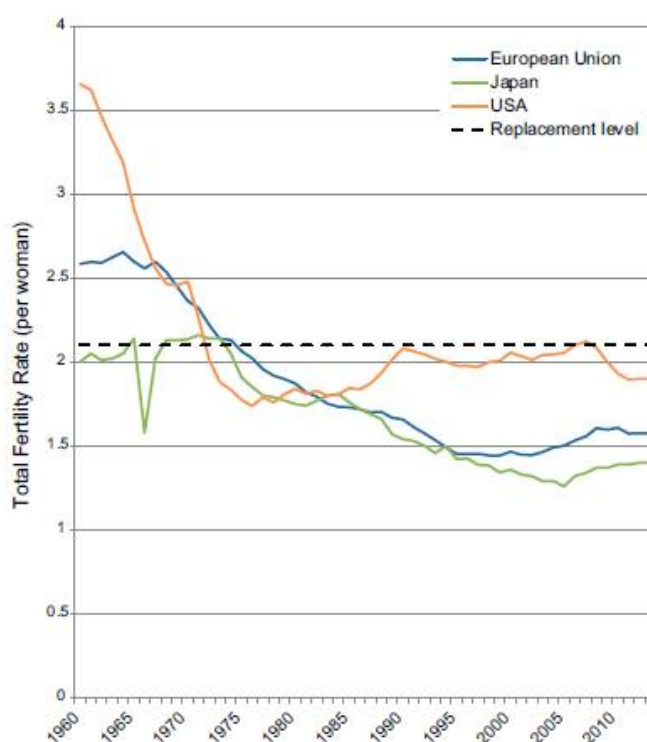
L'infertilité est la notion idéale qui englobe toutes pathologies inhibant le désir parental et empêchant la conception, soit par hypofertilité, stérilité ou simple malchance. Néanmoins cette notion reste accordée au critère temps imposé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) dans sa définition, qui le limite dans 12 mois de rapports sexuels réguliers non protégés chez les couples en âge de procréer (femme âgée de 18 à 45 ans), et qu'au bout de cette période aucune grossesse n'est annoncée, dans ce contexte, les statistiques montrent qu'après 2 ans, 5% des couples sont dits infertiles avec un taux de grossesse spontanée d'environ zéro.

Au Maroc, 15% des couples en âge de procréer sont infertiles selon l'évaluation de l'OMS en 2015, soit environ 825.000 personnes[118], chose qui veut dire qu'un couple sur six consultera aux sujets des difficultés de conception au moins une fois dans leur vie reproductive [119]. Une étude marocaine récente en 2020 vient pour confirmer la prévalence de l'infertilité estimée de 14,42 % avec un âge moyen de 38 ans pour les hommes et de 31 ans pour les femmes.[120]

Presque la même chose en France dont la prévalence est estimée à 15 %, cependant 2 à 4 % des couples restent sans enfant et sans en avoir envie.

Au cours du XXe siècle, les populations des pays industrialisés du monde entier ont connu une baisse de l'indice synthétique de la fécondité (ISF, nombre moyen de naissances vivantes par femme).

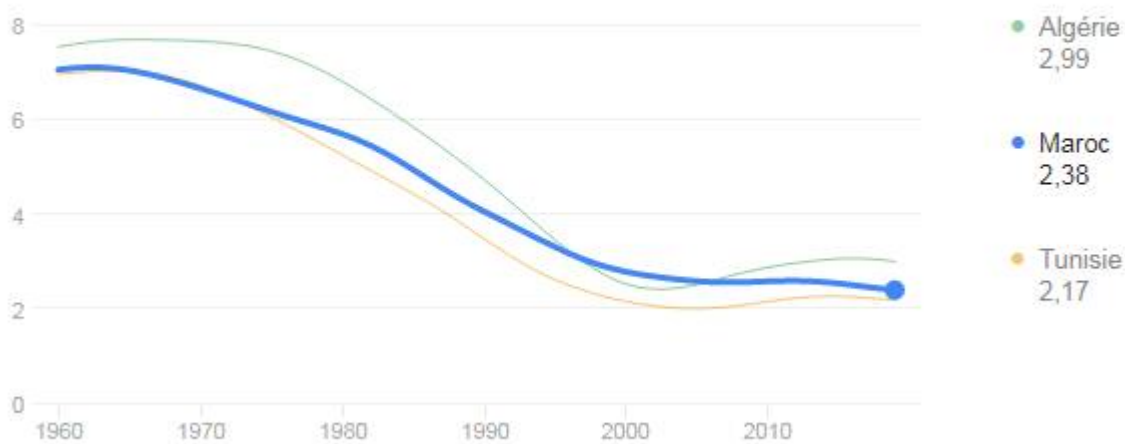
Comme le montre la (Figure 46), l'indice synthétique de fécondité a chuté de manière significative dans les pays de l'Union européenne (UE), aux États-Unis (USA) et au Japon. Et malgré l'augmentation majeure de l'Espérance de vie dans ce dernier, il a vu sa population diminuer à cause de la baisse du taux de natalité. En outre, Hong Kong et Singapour ont depuis des décennies un ISF nettement inférieur au niveau de remplacement (situant entre 1,0 et 1,5).[121] Cependant le taux de fécondité dans les pays en voie de développement (exemple : au Maroc) malgré sa diminution, il est encore en dessus du niveau de remplacement. (Figure 47)



**Figure 46:** Indices synthétiques de fécondité (ISF), UE, Japon et USA, 1960-2013. [122]

*La ligne pointillée représente un taux de fécondité de 2,1, en dessous duquel une population ne peut pas être maintenue. De la Banque mondiale*

## 2,38 enfants par femme (2019)



**Figure 47** : le taux de fécondité au Maroc, Algérie et Tunisie. De la Banque mondiale[122]

D'après ces résultats nous devons répondre à ces deux questions :

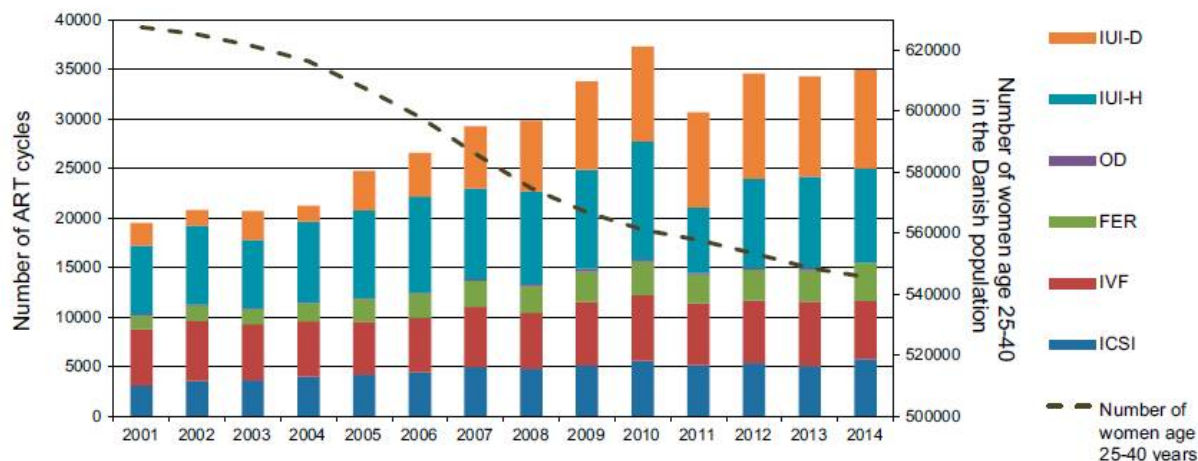
### **\_ Est-ce que l'ISF est un bon marqueur de fécondité ?**

La réponse est non, par ce que ISF est influencé par plusieurs facteurs, notamment la disponibilité de la contraception, le désir de grossesse, les taux d'avortement provoqués et l'accès à la procréation assistée. Par exemple, avant 1990, plusieurs pays d'Europe de l'Est avaient des taux plus élevés d'avortement que les taux de natalité. [121]

**\_ Est-ce que cette baisse de fécondité liée uniquement au fait que les femmes ne voulaient plus avoir d'enfants avant l'âge de 35ans, qu'elles veulent privilégier leurs carrières, que les femmes célibataires sont fréquentes et veulent faire leurs vies différemment ?**

La baisse de la fécondité ou de la fertilité est en partie associée à des facteurs sociaux, économiques et psychologiques qui peuvent changer avec le temps, y compris le mode de vie moderne opté par les femmes de nos jours. Mais cette baisse n'est pas due uniquement au mode de vie de la femme. Ce qui est confirmé par une étude récente au Danemark,(Figure 48) dont les résultats montrent qu'il y a eu une augmentation significative au recours à l'AMP au

cours des 13 dernières années et montre aussi une baisse de 13 % du nombre de femmes danoises âgées de 25 à 40 ans, qui est la tranche d'âge de la majorité des femmes cherchant à aider à se reproduire. Par conséquent, la proportion de couples/femmes en demande de traitement a continué d'augmenter.[121]



**Figure 48** : Procréation assistée (ART) et le nombre des femmes en âge de procréer au Danemark, 2001-2014. [121]

IUI-D, insémination avec sperme de donneur ; IUI-H, sperme du mari ; OD, don d'ovocytes ; FER, remplacement d'embryon congelé ; FIV, fécondation in vitro ; ICSI, injection intracytoplasmique de spermatozoïdes. De la Société danoise de fertilité

Donc il faut savoir que les facteurs féminins ne représentent qu'environ 37 % des problèmes d'infertilité, tandis que les facteurs masculins représentent environ 29 % et les facteurs féminins et masculins combinés à environ 18 % des causes ; les 16% restants sont dus à des facteurs génétiques (1%), ou à une infertilité inexplicée, ou idiopathique, diagnostiquée en l'absence d'un facteur étiologique spécifique.[123]

Par conséquent, une grande attention a été portée à l'identification des facteurs de risque modifiables liés à l'environnement et au mode de vie affectant la fonction de fertilité humaine.

## IV. LES FACTEURS INFLUENÇANT LA FERTILITE DES COUPLES.

Les facteurs de risque de l'infertilité sont multiples, et varient entre des causes anatomiques, hormonales, infectieuses et toxiques. Nous allons s'intéresser ci-après sur les facteurs de risque environnementaux et ceux qui proviennent du comportement quotidien des couples.

### 1. Age :

L'âge est le facteur de risque le plus important qui s'implique dans l'infertilité de la femme, il s'agit d'un facteur non modifiable du fait de la diminution physiologique du nombre et de la qualité des ovocytes avec l'âge, avec des taux de diminution allant de 7,3 % à 9,1 % chez les femmes âgées de 15 à 34 ans, 25% chez les femmes âgées de 35 à 39 ans, et 30 % chez les femmes âgées de 40 à 44 ans. Cependant une femme a deux fois moins de chances d'être enceinte à 35 ans qu'à 25 ans [124] voir même les chances de concevoir sont presque négligeables au-delà de 38 ans, donc il n'est pas nécessaire de médicaliser la situation immédiatement et il faut attendre au minimum six à neuf mois avant de consulter.

**Tableau 8:** La probabilité de la femme à concevoir un enfant en fonction de l'âge.[104]

| Age                                     | 25 ans | 35 ans | 40 ans | >45 ans       |
|-----------------------------------------|--------|--------|--------|---------------|
| La probabilité d'avoir un enfant/ cycle | 25 %   | 12 %   | 6 %    | Presque nulle |

L'âge paternel influence aussi la fertilité masculine. En effet à partir de 45ans s'observe une altération des spermatozoïdes, avec l'augmentation de survenu de risque d'anomalies chromosomiques au-delà de 55 ans. Ainsi, l'âge paternel affecte la qualité du sperme, induisant des malformations congénitales ainsi que de risque d'avortement spontané...

## **2. L'alimentation :**

Le facteur alimentaire est toujours présent lorsqu'on parle de la santé humaine. Or, une alimentation saine, diversifiée et équilibrée est cruciale pour avoir une bonne santé. Plusieurs études ont été menées sur ce sujet et elles ont conclu que la consommation abusive des graisses saturées, des acides gras trans, des protéines d'origine animale, pourrait avoir un effet néfaste sur la fertilité. La consommation de grandes quantités de sucres ou d'aliments à index glycémique (IG) élevé peut provoquer des altérations de processus d'ovulation ; leur consommation entraîne une installation rapide d'une hyperglycémie et par conséquent une hyperinsulinémie, cette dernière pourra nuire à l'ovulation. Il est recommandé de favoriser les aliments à index glycémique bas, les protéines d'origine végétale, les graisses mono-insaturées et oméga-3, les vitamines (acide folique, B12, vitamine A, D, C et E) et les minéraux (calcium, fer, zinc, sélénium et iode) pour prévenir les altérations de la fertilité.[125]

## **3. Le stress :**

L'infertilité est une crise de la vie qui affecte les couples du monde entier. Cependant, les patients infertiles éprouvent des colossales perturbations émotionnelles (dépression, d'anxiété et de détresse) à la suite de leur diagnostic, il est donc clair que l'infertilité provoque du stress. Ce qui est moins clair, cependant, est de savoir si le stress provoque ou non l'infertilité.

Une étude récente portant sur 174 femmes suivant un traitement contre l'infertilité, 39 % répondaient aux critères d'un trouble dépressif majeur. Dans l'une des plus grandes études à ce jour, 352 femmes et 274 hommes ont été évalués dans des cliniques d'infertilité du nord de la Californie. Il a été déterminé que 56% des femmes et 32% des hommes ont signalé des symptômes significatifs de dépression et 76% des femmes et 61% des hommes notés ont présenté des symptômes significatifs d'anxiété.[126]

Il existe de bonnes raisons de penser qu'un stress émotionnel excessif peut provoquer une anovulation chronique et une aménorrhée psychologique qui sont plus fréquentes chez les femmes qui ont une vie et une profession stressantes et qui sont généralement sous pression et

qui ont des problèmes de santé. Cela n'est pas surprenant car le stress peut induire un ralentissement du générateur des impulsions de la LHRH et par conséquent, de la sécrétion de la gonadotrophine et du déséquilibre de la fonction gonadique.

Un niveau plus élevé de stress oxydatif peut entraîner des dommages à l'ADN du sperme, aux transcrits d'ARN et aux télomères et, par conséquent, pourra fournir une étiologie sous-jacente commune de l'infertilité masculine et des fausses couches à répétition. [127]

#### **4. Obésité et maigreur :**

Chez la femme : l'obésité est associée à l'infertilité par des mécanismes multiples et complexes. En bref, les tissus adipeux par leur capacité de produire de nombreux facteurs, tels que la leptine, les cytokines et les acides gras libres, peuvent affecter les fonctions ovariennes et endométriales, avec une altération de la maturation des ovocytes et de la réceptivité de l'épithélium endométrial. De plus, à travers le développement d'une résistance périphérique à l'insuline, l'obésité produit un état d'hyperandrogénie et d'hyperoestrogénie fonctionnelles qui contribuent à produire une anovulation et à réduire la réceptivité endométriale, ce qui favorise l'infertilité[128]. En effet, le risque d'infertilité par anovulation est multiplié par trois chez les patientes dont IMC est supérieur à 27 kg/m<sup>2</sup>.

La perte de poids peut être recommandée pour les femmes obèses afin de restaurer leur pouvoir fertile mais il est à noter qu'une perte de poids extrême avec un IMC inférieur à 18 kg/m<sup>2</sup> peut également affecter la fertilité féminine par réduction de GnRH. [104]

Chez l'homme : l'obésité affecte aussi la fertilité masculine par différents mécanismes directs et indirects, en induisant des perturbations du sommeil et du comportement sexuel, d'augmentation de température scrotale et des altérations des profils hormonaux et des paramètres spermatiques. L'obésité peut aussi provoquer une hyperactivité de l'aromatase, affecter les propriétés endocriniennes du tissu adipeux blanc et induire un stress oxydatif et une dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique.[129]

Comme chez la femme la maigreur chez l'homme (IMC < 18) est aussi liée à un risque de perturbation qualitative du sperme, car elle peut entraîner une diminution des taux de FSH, de LH, de testostérone libre et de la leptine. Et par conséquent, une production du sperme pauvre en spermatozoïdes et avec des formes anormales (térazoospermie).[104]

## 5. Tabagisme :

La cigarette est la principale cause de décès évitable aux États-Unis. Elle nuit à presque tous les organes du corps et est connue par le fait de causer des dommages au col de l'utérus et aux trompes de Fallope. Environ 21 % des femmes en âge de procréer (15-49 ans) aux États-Unis fument des cigarettes. Bien que les effets néfastes du tabagisme et de la cigarette sur la fertilité féminine sont rapportés dans la littérature[124]. Les mécanismes associés à l'infertilité féminine n'ont pas encore été complètement élucidés, bien que quelques-uns des plus de 700 produits chimiques toxiques présents dans la fumée de cigarette ont fait l'objet d'études scientifiques qui ont montré qu'elles contribuaient à la toxicité du système reproducteur. À titre d'exemple la nicotine, le monoxyde de carbone et le cyanure provoquent une vasoconstriction et un retard de croissance cellulaire, ce qui peut empêcher la croissance embryonnaire et fœtale, et par la suite la mort du fœtus. De plus, le cadmium, un métal lourd connu pour être toxique pour les ovaires, a été trouvé par des proportions plus élevées que les autres métaux.

Le risque d'infertilité des fumeuses en âge de procréer est deux fois plus élevé que chez les non-fumeuses[124] ce qui est confirmé par une autre étude qui suggère que le pourcentage de femmes connaissant un retard de conception pendant plus de 12 mois était 54 % plus élevé chez les fumeuses que chez les non-fumeuses. Un certain nombre d'études ont démontré que l'effet du tabagisme sur la fertilité est dose-dépendant et l'augmentation du délai de conception est corrélée à l'augmentation du nombre quotidien de cigarettes fumées, même à faible consommation (à l'ordre de demi-paquet par jour) la baisse de la fécondité est toujours présente.

Une étude de *L'Oxford Family Planning Association* a observé un retour à une fécondité normale chez les femmes ayant arrêté la consommation de la cigarette, ce caractère de réversibilité de la fertilité fournit également un outil éducatif et de motivation important qui peut aider à convaincre les fumeuses actuelles d'arrêter.[130]

Il est à noter que le tabagisme peut accélérer la déplétion folliculaire ovarienne ce qui explique la survenue de la ménopause 1 à 4 ans plus tôt chez les femmes fumeuses que chez les non-fumeuses. D'autres études longitudinales ont montré que les niveaux d'AMH chutent plus rapidement chez les fumeuses. Cette diminution est de l'ordre de 21 % par an, elle est plus rapide chez les fumeuses que chez les non-fumeuses.

Chez l'homme : le tabagisme a aussi des effets néfastes sur la fertilité masculine et l'évaluation de divers paramètres du sperme ont montré une réduction de la densité des spermatozoïdes, de la motilité, de l'activité antioxydante et un éventuel effet indésirable sur la morphologie. La diminution de la concentration en spermatozoïdes est en moyenne de 22 % et elle est dose-dépendante. Cependant utilisation de tabac sans fumée a également un effet négatif dose-dépendant sur plusieurs paramètres du sperme.[130]

## **6. Café**

La consommation de caféine est liée à un délai plus long avant la conception, selon les données disponibles, et que cela peut être un effet dose-dépendant. Il existe un lien entre la consommation excessive de caféine pendant la grossesse et un risque plus élevé de mortinatalité. Peu de recherches ont été menées sur l'effet de la consommation de caféine sur les personnes infertiles en tant que sous-population, mais la consommation de caféine pendant la grossesse a été liée à un risque plus faible de naissance vivante. Par conséquent, il a été recommandé aux personnes qui tentent de concevoir de limiter leur consommation de caféine à moins de deux tasses de café par jour. [123]

## **7. L'alcool**

La consommation d'alcool a un impact important sur la fertilité et la conception. Une étude rétrospective basée sur la population a révélé qu'une consommation excessive d'alcool (plus de 7 verres par semaine) augmente le temps nécessaire pour tomber enceinte. Une autre étude de cohorte prospective de couples essayant d'avoir leur premier enfant, a révélé un lien inverse dose-dépendant entre la consommation d'alcool et les chances de fécondabilité. En outre, dans un cycle menstruel au cours duquel les participantes avaient consommé de l'alcool (1 à 90 g par semaine), le taux de conception était réduit de plus de la moitié. Enfin, une étude cas-témoins de l'effet de la consommation d'alcool sur l'infertilité féminine a révélé qu'une consommation modérée (0 à 1 verre par jour) et élevée (plus d'un verre par jour) d'alcool augmentait considérablement la probabilité d'infertilité ovulatoire.[123]

Certains chercheurs pensent que la consommation d'alcool par la mère pendant la grossesse peut affecter la qualité du sperme des enfants de sexe masculin.

Le lien entre l'alcool et la fertilité a été étudié pour la première fois en 1985. Les échantillons de liquide séminal et les évaluations hormonales de 20 hommes souffrant du syndrome de dépendance à l'alcool ont révélé que les niveaux de testostérone, le volume du liquide séminal et la concentration du sperme étaient considérablement plus faibles chez les alcooliques chroniques que chez les témoins.

Par la suite, une étude prospective d'autopsie a révélé qu'un pourcentage significatif de gros buveurs (52,3 %) présentait un arrêt partiel ou complet de la spermatogenèse, et que leur poids testiculaire moyen était légèrement mais significativement inférieur à celui des témoins.

Il a été constaté chez les alcooliques chroniques une augmentation significative des taux de FSH, LH et E2, tandis que la testostérone était significativement diminuée. Le volume de sperme, le nombre de spermatozoïdes, la motilité et le nombre de spermatozoïdes morphologiquement normaux ont tous été réduits de façon spectaculaire. [130]

## **8. La toxicomanie**

La toxicomanie représente une préoccupation sérieuse, étant associée à un large éventail d'effets à court et à long terme, directs et indirects sur la santé humaine, en fonction de la drogue ou des drogues spécifiques, de la voie d'administration et de la fréquence d'utilisation ou d'abus.[123]

Un homme sur quatre de moins de 35 ans consomme des drogues récréatives. Plusieurs études ont suggéré que ces substances pourraient avoir des effets délétères sur la reproduction humaine. Il a été démontré que la fumée du cannabis a un impact négatif sur la fertilité masculine, avec un effet sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, la spermatogenèse et la fonction des spermatozoïdes, car les récepteurs aux cannabinoïdes sont exprimés dans l'antéhypophyse, les cellules de Sertoli, les cellules de Leydig et les tissus testiculaires. De même, des effets négatifs sur la fertilité masculine ont été rapportés chez des sujets consommant de la cocaïne, de la MDMA (ecstasy) et des opioïdes.[130]

Chez la femme la majorité des études existantes sont portées sur la marijuana, qui est la drogue la plus consommée dans le monde, dont la composante psychoactive est le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC). Mais peu de ces études qui ont évalué les effets de la marijuana sur la fonction ovulatoire et le cycle menstruel chez l'homme, et ont rapporté des résultats controversés, en raison de l'hétérogénéité de la conception de l'étude, de la sélection des femmes consommant occasionnellement ou chroniquement de la marijuana, du manque de contrôle de la quantité de marijuana et/ou pour l'utilisation simultanée de différentes drogues. Une étude cas-témoins basée sur la population portant sur des femmes présentant un dysfonctionnement ovulatoire et des femmes présentant une infertilité tubaire, ainsi que des femmes fertiles du même âge a démontré que la marijuana augmentait considérablement le risque d'infertilité ovulatoire. Bien qu'une autre étude cas-témoins basée sur la population portant sur des femmes présentant une cause quelconque d'infertilité primaire a démontré de manière surprenante que le délai moyen de conception était significativement plus court pour les femmes qui avaient consommé régulièrement de la marijuana.

Des études expérimentales sur des modèles animaux, principalement des singes rhésus, soumis à des doses aiguës, subchroniques et chroniques de  $\Delta^9$ -THC, ont clairement identifié la perturbation de l'axe HPO comme mécanisme sous-jacent à la perturbation de la fonction ovulatoire et du cycle menstruel par la marijuana.

Alors cette drogue semble induire une perturbation de la fonction ovulatoire et du cycle menstruel entraînant ainsi une augmentation du taux d'infertilité.[123]

## **9. Infections sexuellement transmissible**

Les infections sexuellement transmissibles perturbent la fertilité en agissant sur différentes voies : explicitement par une destruction des gamètes et des gonades /ou, implicitement, via le mécanisme inflammatoire induit et les lésions des tissus autour, ainsi que la cicatrisation et l'obstruction. Bien que, l'inflammation génitale suite à une infection altérerait la physiologie normale des immunomodulateurs qui se produisent d'une façon biologique dans le tractus génital féminin après l'accouplement pour faciliter la fécondation, l'implantation sur l'endomètre et assure le développement embryonnaire pour une grossesse bien faite.

En effet, la bactérie la plus responsable d'une infection sexuellement transmissible dans le monde, est la *Chlamydia trachomatis* qui est vaguement impliquée dans le problème de l'infertilité. Pour la femme, *C. trachomatis* est une étiologie connue de plusieurs atteintes urogénitales comme l'urétrite aiguë, les cervicites et les salpingites qui risque de se compliquer en impactant la reproduction féminine , surtout une maladie inflammatoire pelvienne, ou douleur pelvienne chronique , ou bien une grossesse extra-utérine, ainsi qu'une fausse couche et une infertilité tubaire.

Par contre pour l'homme, *C. trachomatis* est dit le plus fréquent cause de l'urétrite non gonococcique et qui risque de s'aggraver vers l'épididymite-orchite, la prostatite, l'obstruction des voies spermatiques et des perturbations qualitatives du sperme.

Sachant que, *Mycoplasma hominis* et *Ureaplasma urealyticum* et *Ureaplasma parvum* (cette dernière sont les deux seules *Ureaplasma* spp. associées à l'homme) sont aussi révélées autant que des infections sexuellement transmissibles qui gênent de règlement de la fertilité chez l'homme. Malgré qu'il sont définis comme colonisateurs des appareils de reproduction féminins et masculins en tant que commensaux, l'étude cumulative de plus en plus importante a mis en évidence qu'ils causent l'émergence des agents pathogènes opportunistes sexuellement transmissibles responsables de trouble chronique asymptomatique perturbant la fertilité chez les deux sexes.

Concernant l'homme, *Ureaplasma* spp. et *M. hominis* sont des agents impliqués dans l'urétrite non gonococcique qui contaminent le sperme au moment de l'éjaculation. Ainsi que, *Ureaplasma* spp ont été détectés au cours des prostatites, des épидидymites et voir même l'infertilité. Confirmation faite par des données qui ont montré que les deux *Ureaplasma* spp. et *M. hominis* sont coupables dans l'altération de la qualité spermatique.

Pour les femmes, *Ureaplasma* spp. et *M. hominis* sont impliqués dans la provocation pathogénique, essentiellement l'urétrite aiguë, la vaginose bactérienne, aussi les maladies inflammatoires pelviennes et l'infertilité tubaire. Alors que, les infections asymptomatiques par des mycoplasmes ou des uréaplasmes peuvent causer des réactions immunitaires pro-inflammatoires au niveau de l'endomètre qui peuvent inhiber une implantation réussie et par la suite une grossesse. [131]

## **10. Les polluants de l'environnement**

Il a été démontré que les pesticides, le plomb, les fumées de soudage et les colles domestiques, entre autres contaminants, ont des effets néfastes sur la fertilité et le développement embryonnaire. Par conséquent, il a été suggéré d'éduquer les gens sur leur exposition pré-conceptionnelle aux polluants à la maison et au travail.

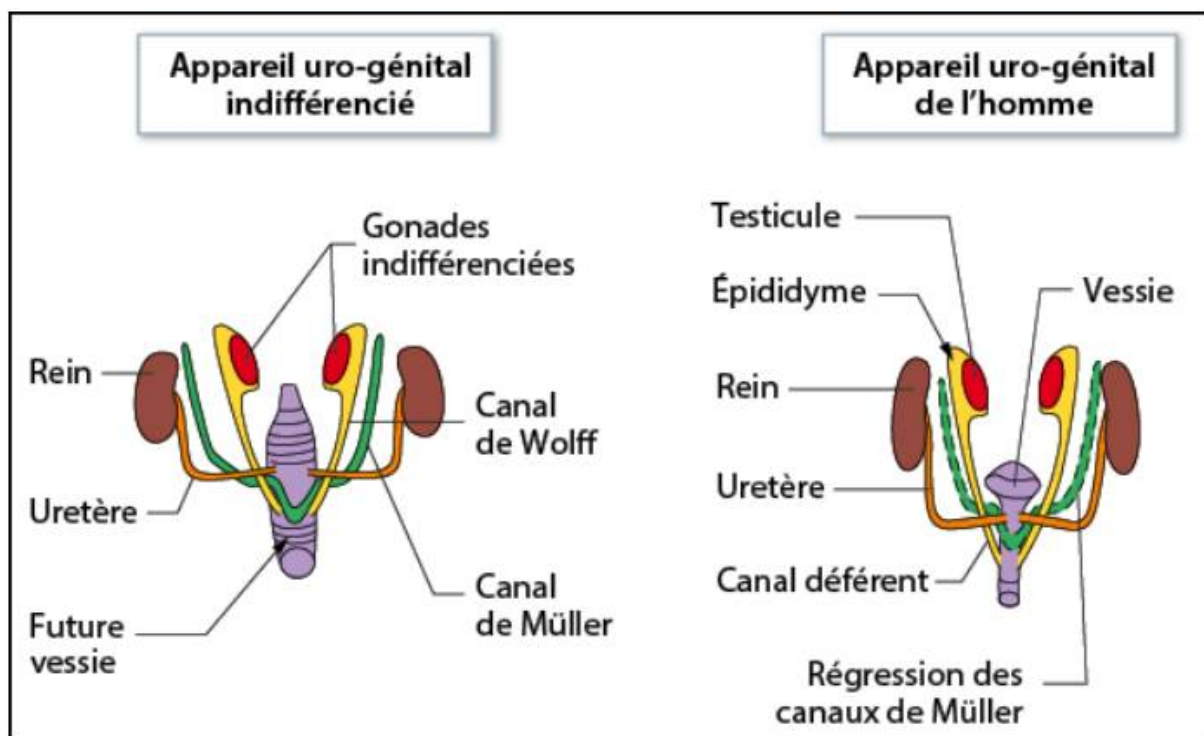
## **V. COVID-19 ET FERTILITE.**

À cause de la pandémie, la Chine n'a pas connu qu'une détérioration économique, mais aussi la crise a perturbé la vie des couples qui espéraient avoir un enfant avant la propagation de SARS-CoV-2, statistiquement 33.8% sont revenus sur leur propos et expriment aujourd'hui leur rejet de ladite idée, ainsi que jusqu'à 30 % des couples jeunes ont partagé le même avis et décident d'abolir les grossesses déjà désirées avant l'aggravation de l'état pandémique.

Jusqu'au jour on n'arrive pas à dénombrer les conséquences et les impacts du SARS-CoV-2 sur la vie sexuelle féminine et le maintien du tractus génital intact, voire même la bonne qualité des gamètes féminins. Alors que pour les mâles, la COVID-19 a emprunté la production spermatique en perturbant la spermatogénèse, cela est mis en exergue grâce à une petite étude clinique faite sur 6 sujets atteints du virus et chez qui ce dernier est détecté dans leur sperme. Chose qui rend les hommes plus vulnérables par rapport aux femmes à propos de la conservation d'un cycle productif sain. Et donc ils nécessitent une prise en charge initiale convenable pour atténuer les conséquences critiques.[132]

## **VI. L'IMPACT DES PES SUR LA FERTILITE MASCULINE**

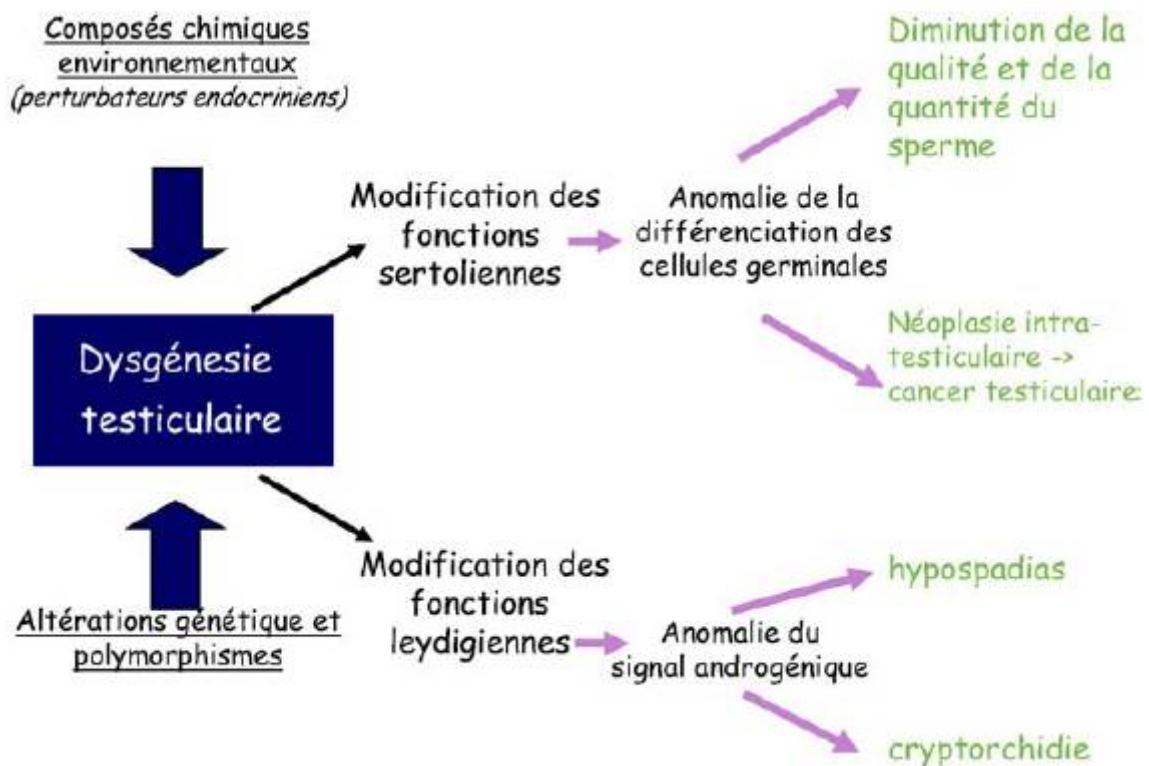
La différenciation de l'urètre pénien se produit chez le fœtus entre la 9ème et la 12ème semaine de grossesse, en fonction des hormones sécrétées. La différenciation de l'appareil reproducteur indifférencié en appareil reproducteur masculin est liée aux effets de deux hormones : la testostérone qui assure la différenciation des canaux de Wolff, et l'hormone antimüllérienne (AMH) qui provoque la disparition des canaux de Muller (Figure 49). C'est sous le contrôle de ces deux hormones (testostérone et AMH) que se produit le développement de l'appareil reproducteur masculin avec notamment ; la migration des testicules à partir de la 20ème semaine de grossesse ainsi que l'ouverture de méat urinaire qui peuvent faire l'objet de malformations en lien avec une exposition aux polluants environnementaux.



**Figure 49 :** la différenciation de l'appareil génital vers un appareil reproducteur mâle.[114]

Une exposition aux perturbateurs endocriniens estrogéno-mimétiques pendant des périodes critiques de développement embryonnaire peut être la cause de nombreuses pathologies de l'appareil reproducteur male.

Il y a vingt ans, Skakkebaek et son équipe danoise ont émis l'hypothèse que le cancer du testicule, les anomalies de différenciation sexuelle (la cryptorchidie, l'hypospadias et le petit pénis) ainsi que l'altération de la production spermatique chez les jeunes hommes seraient le résultat du même mécanisme de contamination par les PEs.

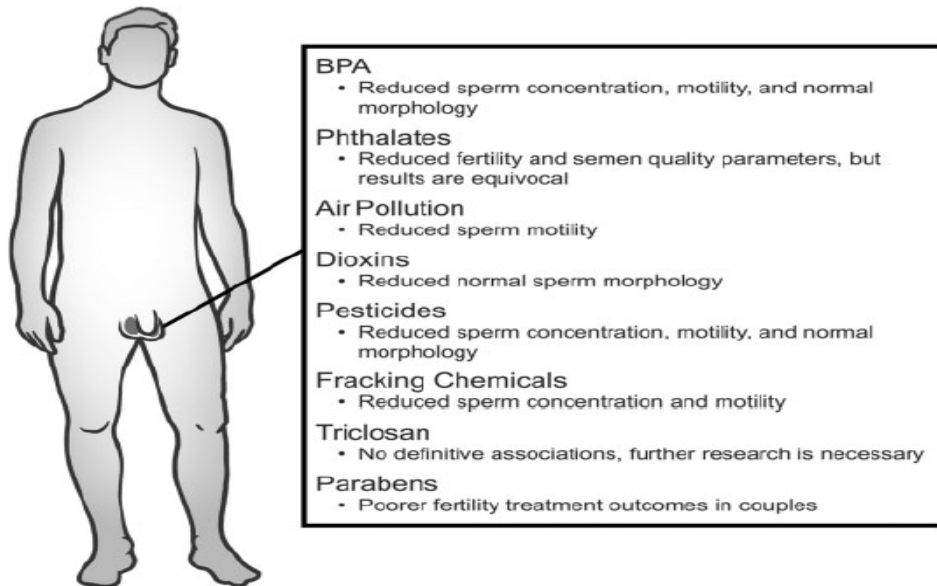


**Figure 50** le: Syndrome de dysgénésie testiculaire : mécanismes cellulaires selon Skakkebak, 2001.[133]

Le testicule fœtal est considéré comme l'une des principales cibles des PE et peut être à l'origine de l'infertilité masculine à travers les différentes anomalies citées précédemment et qui sont regroupés sous le nom « le syndrome de dysgénésie testiculaire chimio-induit ». Les PE impactent respectivement la fonction endocrinienne de la cellule du Leydig fœtale et la fonction Sertolienne. (Figure 50).

## 1. Impacts des PE sur la spermatogenèse

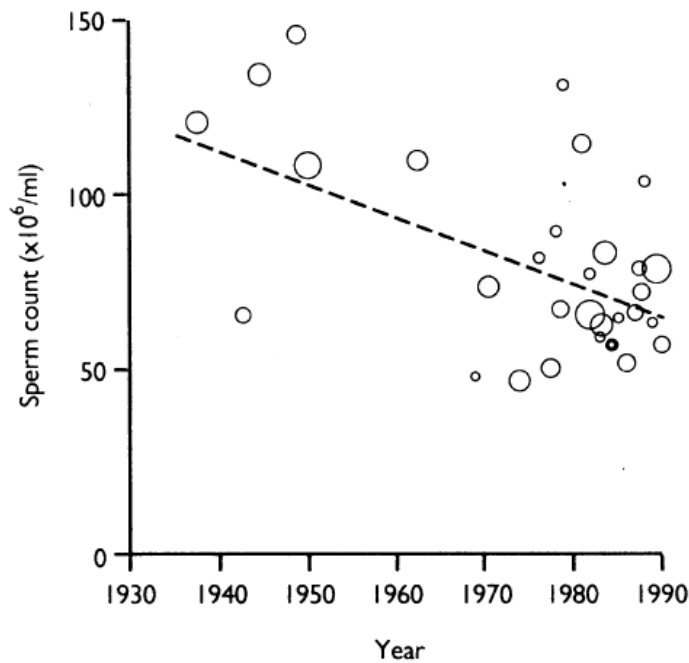
De nombreuses études ont rapporté des altérations du spermogramme, dont plusieurs d'entre elles contribuent de façon significative à la démonstration du lien existant entre l'exposition aux PE et la qualité du sperme à l'âge adulte. Parmi les substances en cause, nous avons trouvé le DDT, les phtalates et le bisphénol A... (Figure 51)



**Figure 51:** les perturbateurs endocriniens et leurs associations avec certains aspects de l'infertilité chez les hommes.[134]

La production et la qualité du sperme sont régulées par divers mécanismes, qui peuvent être altérés par les effets cellulaires, moléculaires ou métaboliques d'un PE.

Les premières études menées au début des années 1980 étaient basées sur l'observation et ne visaient pas à étudier la contribution de l'exposition aux PE sur les défauts de développement de l'appareil reproducteur masculin. L'hypothèse initiale était d'explorer la cause de la détérioration de la qualité du sperme dans des populations humaines spécifiques. Une méta-analyse menée par Carlsen a démontré une baisse significative de la concentration moyenne de spermatozoïdes de 113 en 1940 à 66 millions/ml en 1990.(Figure 52) [135]



**Figure 52:** la concentration moyenne de spermatozoïdes entre 1940 et 1990. [135]

Les pesticides OP tels que le parathion et le méthylparathion, les PCB et les bisphenol A ainsi que les phtalates peuvent diminuer la concentration des spermatozoïdes en endommageant l'épithélium séminifère.[136]

Parmi les effets des PEs sur le testicule, il a été rapporté :

Une augmentation de l'apoptose des spermatocytes en raison d'une altération de la cellule de Sertoli et/ou à une surexpression des récepteurs de protéines apoptotiques (up-régulation). [19]

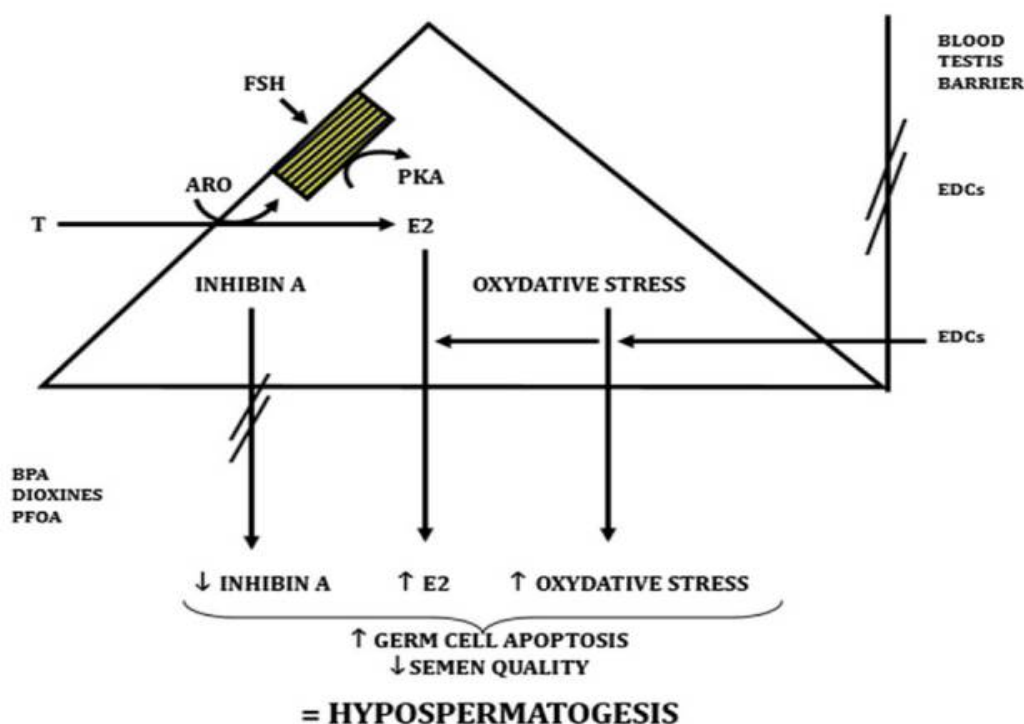
Une réduction de la testostérone et par conséquent une diminution de l'effet transcriptionnel des androgènes sur la spermatogenèse.

Une diminution de la mobilité des spermatozoïdes, car il est rapporté que les PEs peuvent réduire la production de l'ATP [20].

Les PEs peuvent aussi induire une aneuploïdie des spermatozoïdes, qui peut être transmise aux générations suivantes. [21]

Les études expérimentales démontrent que l'exposition au bisphénol A entraîne une détérioration en qualité et en quantité du sperme [22]. En ce qui concerne les niveaux hormonaux, le BPA était associé à une FSH plus élevée, une inhibine B plus faible et un rapport œstradiol/testostérone plus bas, il a également été associé à une diminution de l'indice d'androgène libre et à une augmentation de la testostérone chez les hommes dans une étude portant sur 375 hommes fertiles.[136] (Figure 53)

D'autres études ont signalé des altérations de l'intégrité du matériel génétique (ADN) et celui de l'acrosome, des atteintes au niveau des tubes séminifères bien que leur association avec des arrêts précoces de la spermatogenèse au stade des spermatogonies (les cellules les plus immatures), ainsi qu'une exacerbation de l'apoptose des cellules germinales. [23]

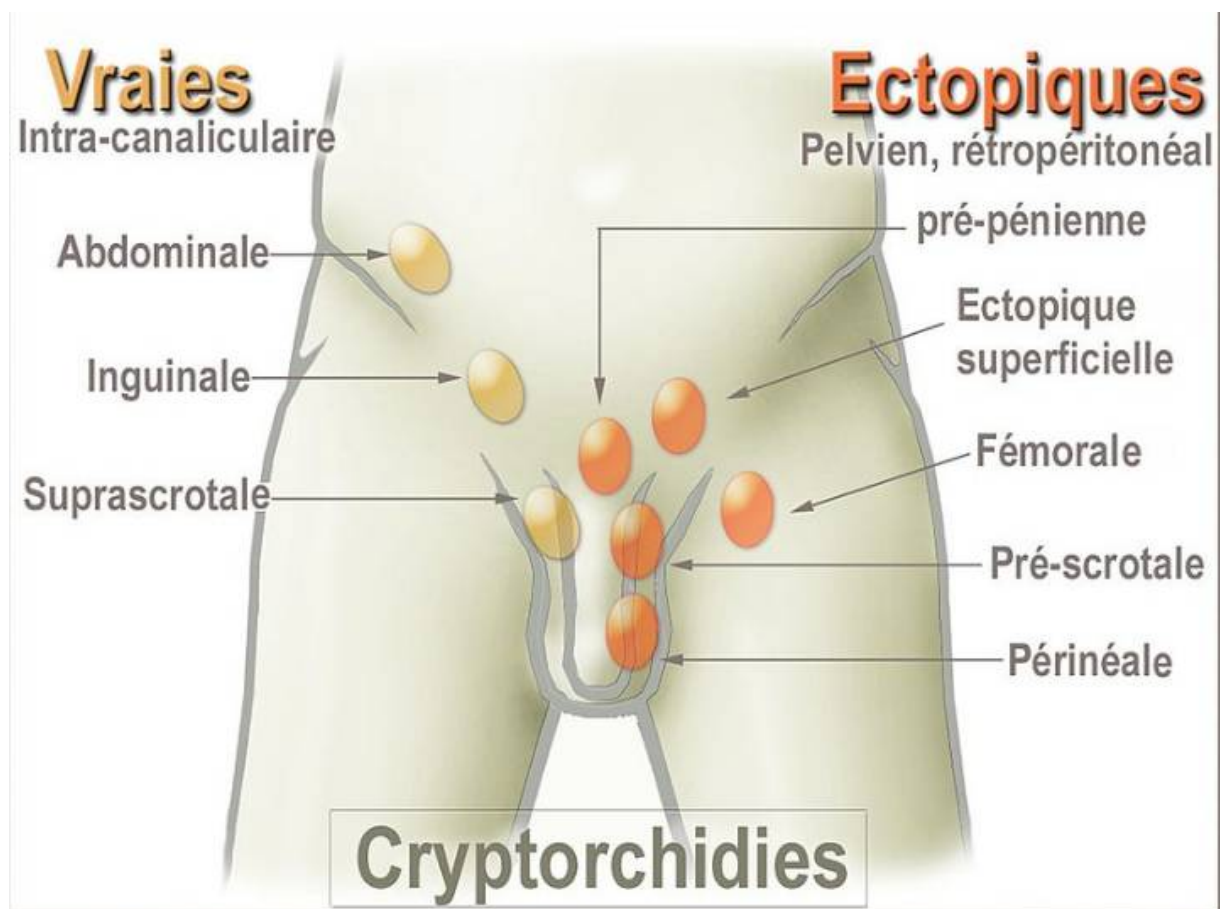


**Figure 53:** L'effet des PE sur les cellules de Sertoli. [137]

Outre leur effet sur la barrière hémato-testiculaire, les PE diminuent la biosynthèse de l'inhibine A tout en augmentant de stress oxydatif, ce qui entraîne une réduction de la spermatogenèse. (Figure 53)

## 2. La cryptorchidie

Pendant le développement embryonnaire le testicule se forme dans la cavité abdominale, puis il va effectuer un trajet de migration en passant par la région inguinale, la région suprascrotale pour finir dans de le scrotum (ou la brousse). La cryptorchidie correspond à l'arrêt de migration du testicule dans chacune de ces étapes et on parle d'une vrai cryptorchidie, cependant, dans des rares cas (environ 1%) le testicule peut être trouver dans des localisations anormales par apport à son trajet physiologique et on parle d'une cryptorchidie ectopique (figure 54), cette dernière pose un problème de diagnostic différentiel avec la cryptorchidie unilatérale.



**Figure 54:** Les différentes formes de cryptorchidies.[138]

La cryptorchidie représente l'anomalie congénitale de l'appareil reproducteur masculin la plus fréquente avec une prévalence qui varie entre 1,6 et 9 % à la naissance, et elle est nettement plus élevée chez les prématurés dont lesquels le risque de cryptorchidie peut augmenter de 30 %. Néanmoins, chez les nourrissons de trois mois, il est signalé une baisse de l'incidence de la cryptorchidie ce qui est expliqué par un abaissement spontané des testicules dans la 1<sup>ère</sup> année de la vie.

La descente testiculaire se produit au cours de deux phases contrôlées hormonalement, entre 8-15 semaines et 25-35 semaines de gestation, et bien qu'il soit clair qu'un échec des testicules à descendre de façon permanente est probablement dû à des perturbations de l'une ou des deux phases : la phase trans-abdominale puis la phase inguino-scrotale.

**La phase trans-abdominale** caractériser par la modification de la structure histologique du *gubernaculum testis*, qui était au début lâche en une structure dense, la condensation de ce ligament permettre un bon déroulement de processus de la descente testiculaires. La migration des testicules dans cette phase est contrôlée par trois facteurs endocriniens : (Figure 55)

- **Insl-3** (Insulin-like hormone de type 3) est un peptide de structure similaire à celle de l'insuline, sécrété par les cellules de Leydig, sous l'effet de deux hormones ; la LH hypophysaire et l'hCG placentaire.

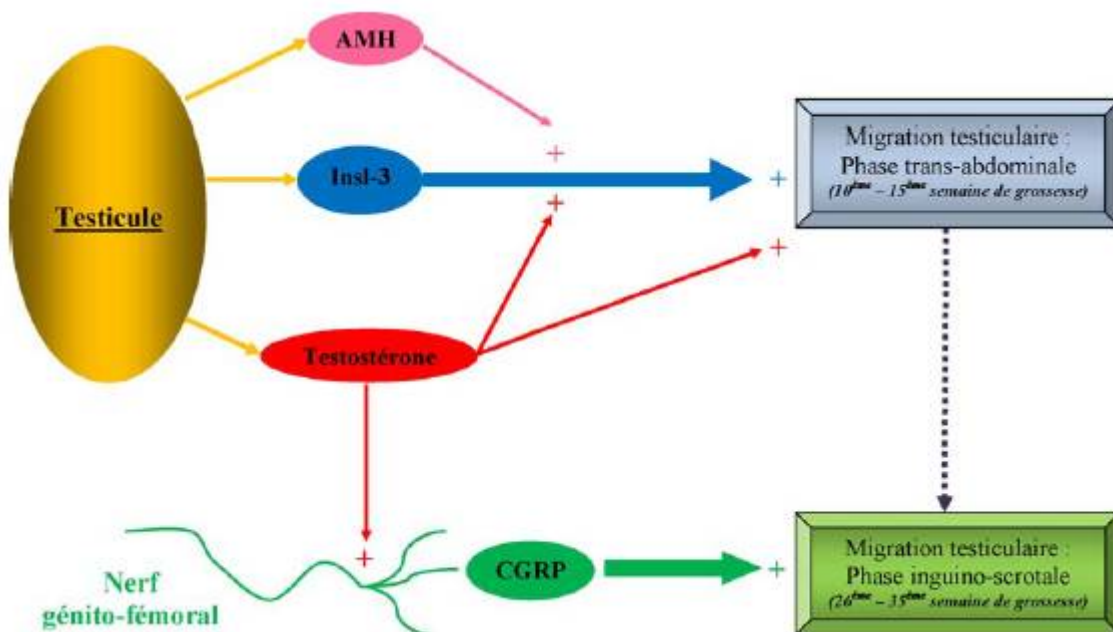
Il joue un rôle très important, puisqu'il participe à la fois à la condensation du *gubernaculum*, et au développement ainsi que à la différenciation des muscles lisses de l'épididyme, dont la présence anatomique est primordiale à la migration correcte des testicules.

- Les androgènes comme si le cas pour l'Insl-3, ils sont sécrétés par les cellules de Leydig sous l'effet de l'hCG placentaire et de la LH hypophysaire fœtale, ils ont aussi une double action, d'une part, ils facilitent la migration des testicules en position caudale suite à leur effet sur la régression du ligament suspenseur crânien des testicules. d'autre part, ils renforcent l'action de l'Insl-3 au niveau du *gubernaculum testis*.

- L'AMH est une hormone sécrétée par les cellules de sertoli, elle renforce l'action de l'Insl-3 au niveau du *gubernaculum testis*, mais elle agit en tant que co-facteur, car seule, elle est incapable d'initier la migration trans-abdominale des testicules

**La phase inguino-scrotale** est caractérisée par la différenciation du scrotum sous le contrôle de la dihydrotestostérone issue de la réduction de la testostérone par le 5 $\alpha$ -réductase.

Au cours de cette phase, il aura lieu un mécanisme neuro-endocrinien indirect, initié par l'effet des androgènes sur le nerf génito-fémoral qui va produire le CGRP (*Calcitonin gene related peptide*), ce peptide va contribuer à amener les testicules vers leur position scrotale et ainsi leur descente définitive dans les bourses. [139]



**Figure 55:** Les facteurs contrôlant la migration testiculaire.[139]

La cryptorchidie est connue comme le principal facteur de risque de l'infertilité masculine, et cela est consécutif à de nombreuses considérations :

La cryptorchidie est un facteur de risque bien établi de néoplasie testiculaire, mais la proportion de cancer des testicules attribuable à la cryptorchidie n'est que d'environ 5 %.[140]

La cryptorchidie est également un facteur de risque d'hypofertilité : il est rapporté que les hommes ayant des antécédents de cryptorchidie sont deux fois plus susceptibles d'être hypofertiles que ceux sans cryptorchidie.[141]

Concernant les paramètres spermatiques dans la cryptorchidie, la plupart des études ont utilisé les critères de l'OMS de  $20 \times 10^6$  /ml comme concentration normale la plus basse. Les hommes adultes atteints de cryptorchidie bilatérale persistante présentent une azoospermie, alors que 28 % après la prise en charge thérapeutique ont rétabli leur nombre de spermatozoïdes normal. Environ 49 % des hommes atteints de cryptorchidie unilatérale persistante ont une concentration de spermatozoïdes normale, contre 71 % après orchidopexie. Des taux de paternité réduits ont été trouvés après le traitement de la cryptorchidie bilatérale, mais pas unilatérale [140].

La cryptorchidie impact négativement la fertilité masculine par le biais de nombreux mécanismes physiopathologiques (Figure 56) :

- L'hyperthermie gonadique : l'arrêt précoce de la migration des testicules, va exposer ces derniers à des températures supérieures à celle qui est nécessaire pour leur bon fonctionnement et qui varie entre 33 à 35C°. Cette température élevée est responsable d'anomalies de la spermatogenèse.
- Les anomalies congénitales des voies séminales : la cryptorchidie peut être responsable d'une dissociation épидидymo-testiculaire, d'une atrésie secondaire segmentaire de l'épididyme et/ou des canaux déférents ainsi que d'autres malformations de ces deux organes.
- Les lésions iatrogènes du testicule et/ou des voies séminales : Au cours de l'orchidopexie qui est une opération chirurgicale consistant à fixer les testicules à leur position normale (scrotum), il peut y avoir une ischémie testiculaire, ce risque est d'autant plus élevé que le testicule est haut situé. Il est constaté chez les patients ayant traités par orchidopexie unilatérale pendant l'enfance que les anomalies de l'artère testiculaire sont plus élevées dans le testicule opéré que pour le testicule controlatéral spontanément descendu.

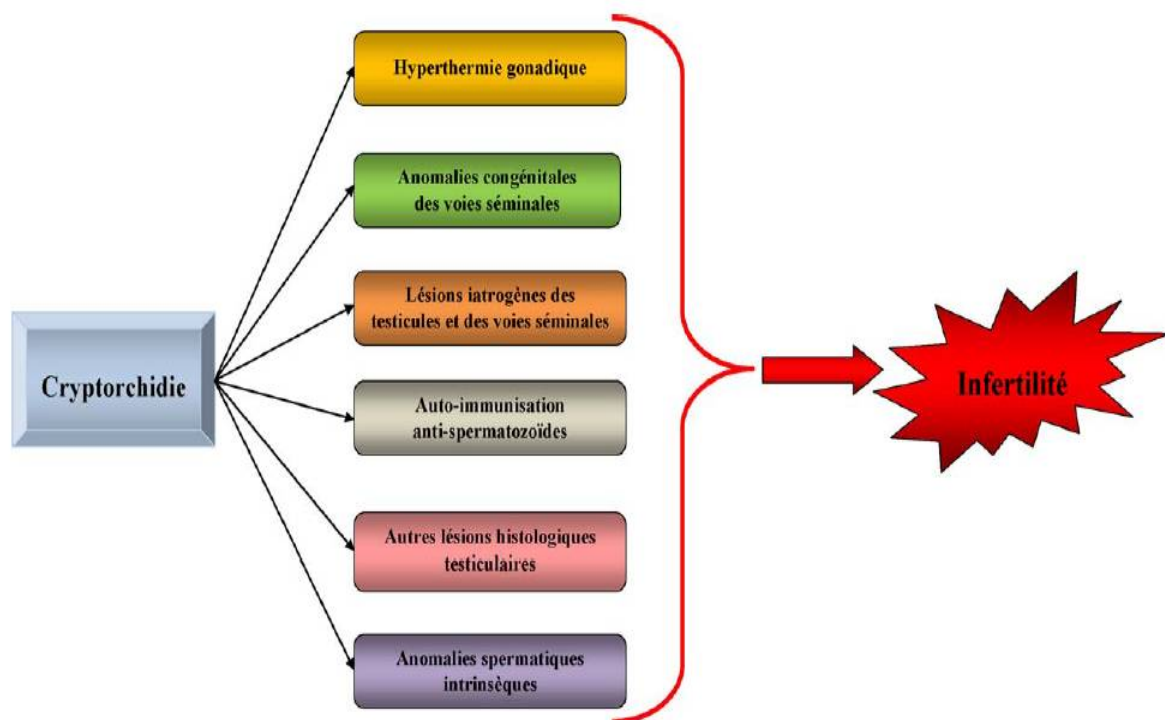
De plus, cette opération chirurgicale peut également entraine des lésions iatrogènes de la voie séminale.

Le traitement thérapeutique par HCG peut aussi impacte négativement la fertilité de homme par le déclenchement des phénomènes pro-apoptotiques au niveau des cellules germinales du testicule.

- Les phénomènes immunologiques : ce processus immunologique est évalué par la présence des anticorps anti-spermatozoïdes dans le liquide séminal de 30 à 66 % des patients ayant un antécédent de cryptorchidie. La rupture de la barrière hémato-testiculaire lors de l'orchidopexie peut favoriser l'exposition des spermatozoïdes au système immunitaire et par conséquent la synthèse de ces anticorps.

- Les lésions histologiques testiculaires : la cryptorchidie est associée à de nombreuses anomalies histologiques du testicule, parmi lesquels on trouve ; la régression progressive du nombre des spermatogonies, le rétrécissement du diamètre des tubes séminifères ainsi que l'épaississement de la gaine péri-tubulaire et une fibrose du tissu interstitiel. De plus, ces anomalies touchent non seulement les cellules de sertoli, mais aussi, il est révélé par l'analyse en microscopie électronique du parenchyme testiculaire de patients ayant un antécédent de cryptorchidie la présence des anomalies de l'ultrastructure des cellules de Leydig, confirmant un certain nombre de dysfonctionnement de la fonction endocrine testiculaire.

- Les anomalies spermatiques intrinsèques : il existe un certain nombre des anomalies de spermatozoïde caractéristique des patients ayant un antécédent de cryptorchidie. Par exemple selon une étude menée en 1996, par Baccetti et al, la fragmentation de l'ADN spermatique est plus élevée chez les patients ayant un antécédent de cryptorchidie et la visualisation des cellules spermatiques en microscope électronique montre qu'elles sont en cours de l'apoptose.[139]



**Figure 56:** Les mécanismes de cryptorchidies conduisant à l'infertilité. [139]

Les connaissances sur les facteurs de risque de cryptorchidie sont encore rares, mais en raison d'une augmentation possible de l'incidence, l'exposition à des produits chimiques environnementaux, en particulier les perturbateurs endocriniens, a été suggérée comme un facteur de risque potentiel.[142]

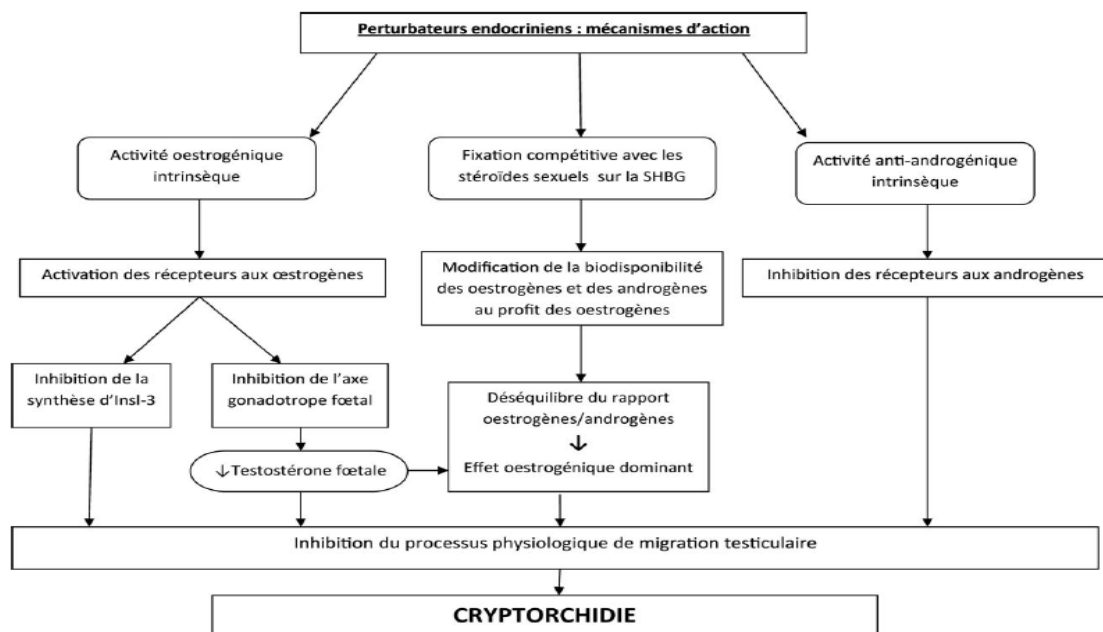
Plusieurs études sur des animaux de laboratoire ont montré que l'exposition à des niveaux élevés de produits chimiques œstrogéniques ou anti-androgéniques pendant la vie fœtale peut provoquer une cryptorchidie et ainsi affecter la fonction de reproduction des mâles.

Un composé largement étudié est le diéthylstilbestrol (DES), un œstrogène synthétique non stéroïdien qui provoque un large spectre de malformations de la reproduction chez la progéniture mâle. Il a été démontré que l'exposition maternelle au DES provoque entre autres un mauvais développement du *gubernaculum* et une cryptorchidie. les fœtus de souris mâles exposés *in utero* au DES présentaient une diminution de 3 fois des niveaux d'expression de l'ARNm de l'Insl-3 testiculaire par rapport au traitement témoin.[143]

Les esters de phtalate inhibent aussi l'expression d'Insl-3 et la production de testostérone par les cellules de Leydig fœtales chez les rongeurs

Le phtalate de di-*n*-butyle (DBP) est l'un des phtalates qui provoque des troubles dans les organes génitaux externes masculins à un niveau de dose élevé. Il a été démontré que l'exposition maternelle au DBP à l'ordre de 500 mg/kg provoque de petits testicules intra-abdominaux chez les rats mâles.

Il a été démontré également qu'environ 45 % des mâles traités à la vinclozoline pendant la période critique de différenciation androgénique avaient des testicules non descendus situés dans un sac crémaster ectopique antérieur à la musculature abdominale. La migration du gubernaculum et le développement du nerf génito-fémoral ont également été rapportés comme étant affectés par le traitement maternelle à la vinclozoline (dose de 200 mg/kg). [143]



**Figure 57:** Mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens et conséquences sur la cryptorchidie.[139]

Chez l'homme l'association entre la cryptorchidie et l'exposition aux PE est encore mal connu en raison de l'absence des résultats claires et directs, sauf le DES qui est rapporté dans plusieurs études comme une substance oestrogénique associée à un risque presque 2 fois plus élevé de cryptorchidie chez un nourrisson exposé *in utero*. Une association plus forte a été observée pour les expositions commençant avant la 11ème semaine de grossesse.

Il est suggéré par des études que l'exposition professionnelle possible des parents aux pesticides peut également être associée à un risque accru de cryptorchidie chez leurs garçons. Les taux de phtalate et de PBDE dans le lait maternel ont montré des associations de type anti-androgène avec les taux d'hormones de reproduction chez le nourrisson. D'autres études sont nécessaires pour confirmer les associations observées et évaluer les associations entre la cryptorchidie et les expositions combinées.

### 3. L'hypospadias

L'hypospadias est une malformation congénitale anatomique des organes génitaux externes masculins. Elle se caractérise par un développement anormal du pli urétral et du prépuce ventral du pénis qui provoque un positionnement anormal de l'orifice urétral.

L'hypospadias est la deuxième maladie congénitale la plus courante chez les hommes après la cryptorchidie, mais c'est la malformation congénitale pénienne la plus courante.

L'incidence de l'hypospadias aux États-Unis a été signalée à un homme sur 250 (0,4%) tandis qu'au Danemark, la prévalence estimée est de 0,5% à 0,8%. Une étude sud-américaine a estimé la prévalence mondiale à 11,3 sur 10 000 nouveau-nés (moins de 0,1 %).

La classification des hypospadias a changé au cours du temps. La classification la plus couramment utilisée divise l'hypospadias comme suit : distal, médian (midshaft), proximal. (Figure 58)

- L'hypospadias distal est le plus fréquent (60 % à 70 %). Il est également appelé antérieur ou mineur et comprend les hypospadias glandulaires et sous-coronaires.
- L'hypospadias médian, également appelé pénien, comprend les hypospadias distal, médian et proximal.
- Les hypospadias postérieurs comprennent les hypospadias péno-scrotaux, scrotaux et périnéaux.



**Figure 58:** Les différents types d'hypospadias. [144]

L'hypospadias chez la plupart des patients se présente comme une malformation isolée, mais dans certains cas, il peut s'accompagner de malformations génito-urinaires supplémentaires. La malformation la plus fréquente associée à l'hypospadias proximal est la cryptorchidie (8 % à 10 % des cas) et les hernies inguinales (9 % à 15 %).

L'étiologie exacte de l'hypospadias est inconnue, mais on pense qu'elle comprend des facteurs génétiques, endocriniens et environnementaux. L'hypospadias est couramment observé chez les hommes présentant une diminution des androgènes ou des récepteurs présentant une sensibilité réduite aux androgènes. Des études récentes suggèrent également que l'exposition in utero aux œstrogènes présents dans les pesticides peut avoir une activité antiandrogène.[144]

Une diminution de la production d'hCG pourrait entraîner une altération de la virilisation, entraînant un hypospadias. Les PEs antiandrogènes comme les phtalates peuvent affecter l'hCG placentaire des hommes et des femmes de manière distincte, entraînant un développement génital sexuellement dimorphe. Selon une étude récente, l'action sexuellement dimorphe des phtalates sur la fonction placentaire et le développement génital peut se refléter dans les taux de hCG au premier trimestre chez les femmes enceintes. [145]

Des progrès récents ont permis aux enfants de moins de 12 mois de subir une réparation en une seule étape avec des résultats relativement bons.

#### **4. Le cancer du testicule**

Le cancer du testicule constitue l'une des complications majeures de la cryptorchidie, il représente la forme de cancer la plus fréquente chez les hommes jeunes (de 15 à 45ans) et son taux d'incidence n'a cessé d'augmenter passant de 3,4 à 6,7 cas pour 100.000 personnes entre 1980 et 2008. Toutefois, il existe des variations géographiques ; les taux les plus élevés se situent en Lorraine, Alsace, Bretagne et Pays de la Loire et les taux les plus bas en Languedoc Roussillon et Ile de France, ce qui laisse à penser que des facteurs environnementaux jouent un rôle dans la survenue de ces pathologies. Les hypothèses actuelles s'orientent vers le rôle des expositions aux pesticides et aux perturbateurs endocriniens, lors des périodes prénatales.[146]

Le cancer du testicule peut être favorisé par une exposition aux PEs durant la vie embryonnaire pendant laquelle se développent des cellules germinales appelées « gonocytes » et qui sont à l'origine de ce cancer. Une forte corrélation a été rapporté entre les taux de certains polluants principalement le chlordane, un pesticide organochloré oestrogénique dans le sang des femmes enceintes et le survenu du cancer du testicule chez les garçons de celles-ci.

Il est démontré que bisphénol A ou l'atrazine (pesticide organochloré) à faibles doses compatibles avec celles retrouvées dans la population générale ont modifié la prolifération de cellules humaines séminomateuses in vitro. La séminome est une forme de cancer du testicule.[82]

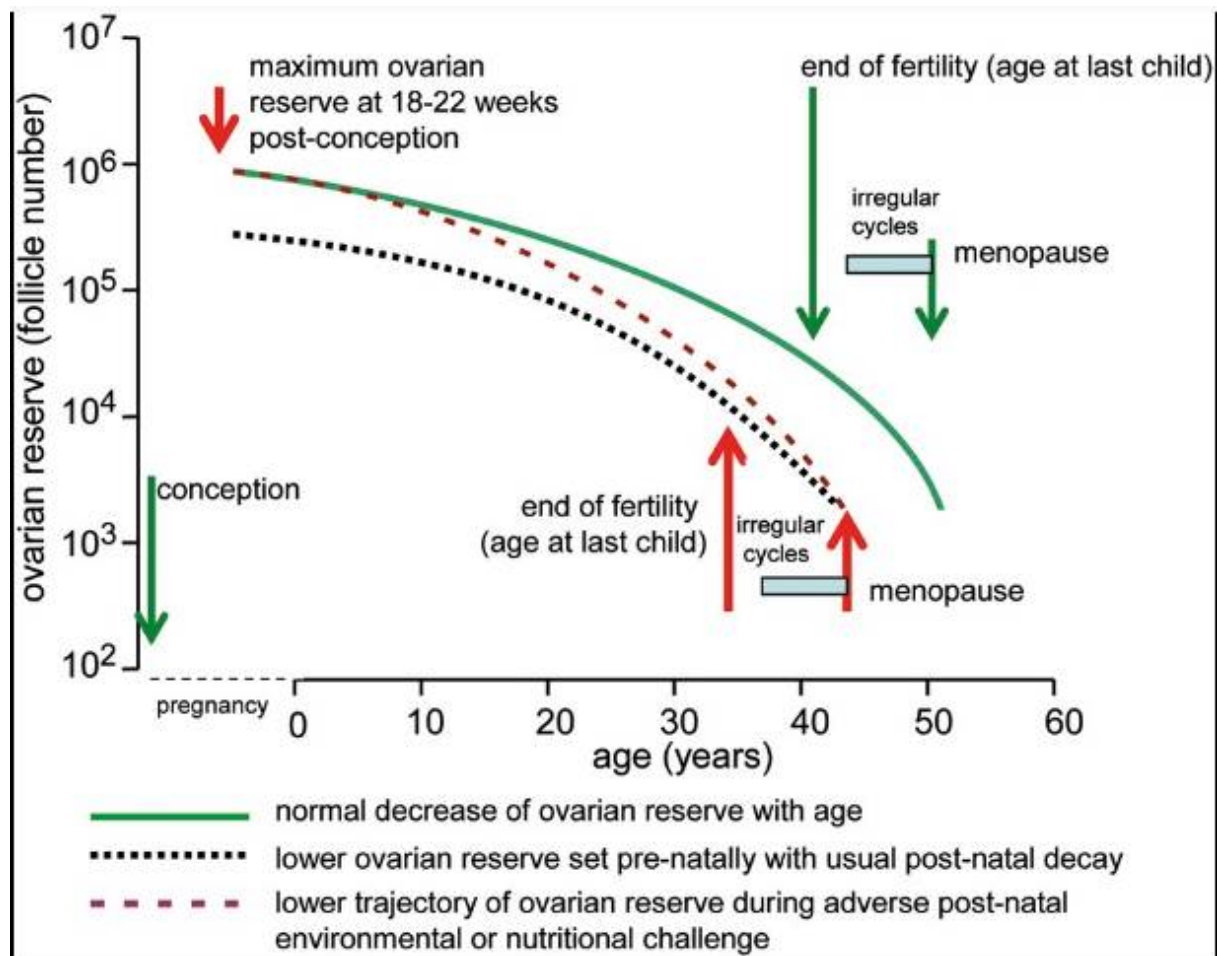
## VII. L'IMPACT DES PES SUR LA FERTILITE FEMININE

Contrairement au donné de spermogramme la fertilité féminine est extrêmement difficile à apprécier :

- Il est **difficile à apprécier la réserve ovarienne** qui est défini aujourd'hui par la capacité d'une femme à avoir des ovaires qui produisent des ovocytes de bonne qualité et en bonne quantité.
- On dispose de quelques marqueurs indirects qui sont la **FSH** (taux de FSH en début de cycle), **AMH** et **CFA** (le compte des follicules antraux) à l'échographie qui est probablement le meilleur marqueur. Mais c'est quelque chose que nous avons de façon ponctuelle. Mais comment dans une population savoir si la fertilité féminine baisse ? Aucune étude basée sur ces marqueurs n'est capable de l'apprécier.
- **Peu de données**
- **Délai Nécessaire à concevoir (DNC) :** c'est le seul marqueur en épidémiologie qui est capable d'approcher indirectement la fertilité féminine.

### ❖ L'altération de la réserve ovarienne

Plus au déclin physiologique du nombre et de la qualité des ovocytes que nous avons déjà expliqué dans ce présent travail, la réserve ovarienne peut être altérée par d'autres facteurs environnementaux et nutritionnels. Comme le montre la (Figure 59), la courbe verte représente le décroissement physiologique naturel, la courbe pointée en noir montre qu'une trajectoire inférieure de la réserve ovarienne peut-être initiée avant la naissance est susceptible de conduire à un épuisement précoce de la réserve ovarienne et la courbe pointée rouge montre qu'une exposition pendant la vie post-natale et à l'âge adulte à des facteurs environnementaux ou nutritionnels peut provoquer une perte accélérée de la réserve ovarienne et par conséquent une ménopause précoce. [147]



**Figure 59:** Le déclin de la réserve ovarienne en fonction de l'âge. [147]

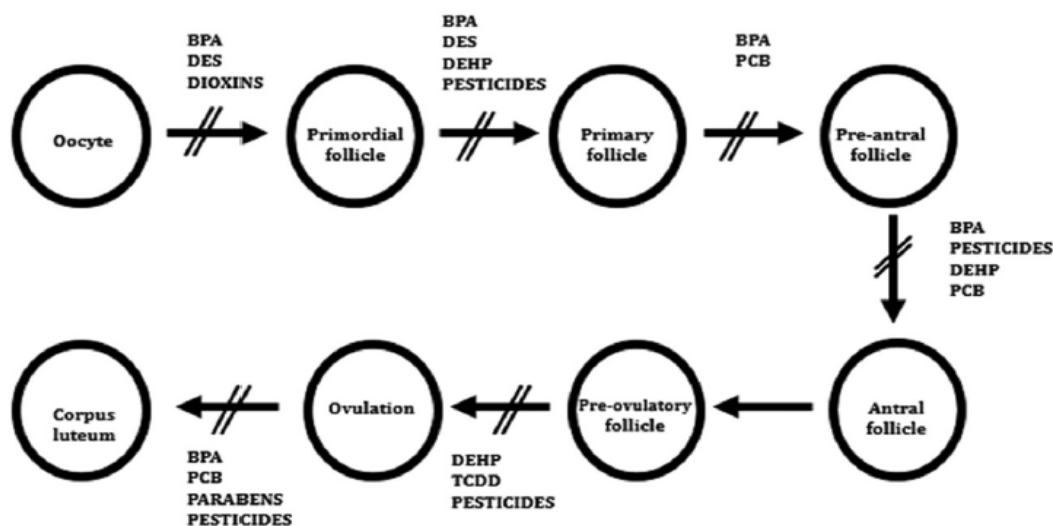
Ce déclin folliculaire est dû principalement au phénomène d'atréxie folliculaire.

## 1. L'altération de la réserve ovarienne et exposition aux PE

### 1.1 L'impact des PE sur folliculogénèse :

Le phénomène d'ovogenèse chez la femme soumise à une régulation locale du type endocrine, paracrine et autocrine qui sont impliqués dans le développement d'un ovocyte fécondable qui est considéré comme un marqueur de la santé reproductive. Parallèlement, l'ovaire obéit également à un minutieux contrôle assuré par l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarienne.

Au niveau de l’ovaire, chaque étape de la folliculogénèse (primordial, primaire, secondaire, pré-antral, préovulatoire et ovulatoire) constitue une véritable cible potentielle à l’action des perturbateurs endocriniens (Figure 60). Toutes anomalies au sein de l’une des étapes de régulations de la folliculogénèse altèrent la fonction ovarienne.[137]



**Figure 60:** Actions de l’exposition pré- et post-natale aux PE sur l’ovaire(modèle animal) [137]

Les métaux lourds (tels que le cadmium, plomb, mercure, zinc, arsenic...) peuvent altérer la folliculogénèse et jouent des rôles considérables dans la physiopathologie de l’altération de la fertilité féminine. Ils sont capables d’altérer l’expression de gènes cibles, en modulant les mécanismes épigénétiques et l’expression de micro-RNA. [148]

L’altération précoce de la réserve ovarienne est l’une des causes principales d’infertilité chez la femme. Cependant la relation entre cette altération et des expositions aux agents chimiques notamment perturbateurs endocriniens a été très peu étudiée. Nous devons donc donner l’état de la littérature qui nous permet de penser que l’exposition précoce aux PE peut nuire à la qualité et à la quantité des ovocytes. Parmi les marqueurs cliniques utilisés dans l’identification de l’altération de la réserve ovarienne on trouve : **un DNC prolongé, une insuffisance ovarienne précoce ou une ménopause précoce, SOPK...**

Nous disposons aujourd'hui de nombreux arguments que nous allons les présenter sous forme des données épidémiologiques aiguës (exposition professionnelle ou accidentelle), des données épidémiologiques sur la population générale, des données de la fécondation in vitro ainsi que des données expérimentales : in vitro ou in vivo.

## **1.2 Données épidémiologiques aiguës : Exposition professionnelle ou accidentelle**

Certaines professions nous obligent à rechercher ou à suspecter une éventuelle exposition aux PE. C'est le cas, par exemple, dans le secteur de la coiffure et de l'esthétique, le nettoyage, l'agriculture, l'industrie, le secteur des soins (personnel infirmier), etc...

❖ Une étude réalisée au Danemark dans le but de savoir si le fait de travailler dans des serres avec une exposition potentielle aux pesticides entraîne un risque de réduction de la fécondité en termes de délai de conception. Les chercheurs ont recruté dans cette étude des jeunes femmes désirant d'avoir un enfant, et ils ont les réparties en fonction qu'elles travaillent directement dans la serre ou dans la partie commerciale, qu'elles mettent des gants ou pas pour manipuler les pesticides. Les résultats de ce travail suggèrent que les travailleuses dans les serres de fleurs peuvent avoir une fécondabilité réduite et que l'exposition aux pesticides peut faire partie de la chaîne causale. (Tableau 9)

La manipulation des cultures pendant de nombreuses heures par semaine, la pulvérisation de pesticides et le fait de ne pas porter de gants, étaient tous liés à une fécondité plus faible chez les employés des serres florales [ratio de fécondabilité ajusté de 0,69, 0,78 et 0,67, respectivement] et par conséquent à un délai pour concevoir beaucoup plus long. [149]

**Tableau 9:** Le pourcentage de femmes enceintes à 6 et 12 mois, les ratios de fécondité non ajustés et ajustés et la grossesse la plus récente. [149]

|                                                    | Number of pregnancies | Percentage of women pregnant within 6 months | Percentage of women pregnant within 12 months | Unadjusted fecundability ratio | 95% CI <sup>a</sup> | Adjusted fecundability ratio | 95% CI <sup>c</sup> |
|----------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------|---------------------|------------------------------|---------------------|
| Members of the gardeners' trade union              |                       |                                              |                                               |                                |                     |                              |                     |
| Other union members                                | 239                   | 75.3                                         | 85.4                                          | 1.00                           |                     | 1.00                         |                     |
| Workers in flower greenhouses                      | 253                   | 78.7                                         | 85.4                                          | 1.04                           | 0.86—1.27           | 1.11                         | 0.90—1.36           |
| Workers in greenhouses                             |                       |                                              |                                               |                                |                     |                              |                     |
| <20 hours of contact with cultures                 | 33                    | 84.8                                         | 93.9                                          | 1.00                           |                     | 1.00                         |                     |
| ≥20 hours of contact with cultures                 | 220                   | 77.7                                         | 84.1                                          | 0.64                           | 0.43—0.94           | 0.69                         | 0.47—1.03           |
| Workers in greenhouses                             |                       |                                              |                                               |                                |                     |                              |                     |
| Always using gloves when in contact with plants    | 40                    | 80.0                                         | 95.0                                          | 1.00                           |                     | 1.00                         |                     |
| Sometimes using gloves when in contact with plants | 57                    | 82.5                                         | 86.0                                          | 0.82                           | 0.54—1.26           | 0.78                         | 0.50—1.21           |
| Never using gloves when in contact with plants     | 156                   | 76.9                                         | 82.7                                          | 0.73                           | 0.51—1.06           | 0.67                         | 0.46—0.98           |
| Workers in greenhouses                             |                       |                                              |                                               |                                |                     |                              |                     |
| Not spraying pesticides                            | 171                   | 81.3                                         | 88.3                                          | 1.00                           |                     | 1.00                         |                     |
| Spraying pesticides                                | 82                    | 73.2                                         | 79.3                                          | 0.75                           | 0.56—1.00           | 0.78                         | 0.59—1.06           |
| Workers in greenhouses                             |                       |                                              |                                               |                                |                     |                              |                     |
| Low exposure (see table 2)                         | 51                    | 86.3                                         | 96.1                                          | 1.00                           |                     | 1.00                         |                     |
| High exposure (see table 2)                        | 202                   | 76.7                                         | 82.7                                          | 0.58                           | 0.42—0.80           | 0.64                         | 0.45—0.90           |

<sup>a</sup> Adjusted by maternal smoking, paternal smoking, maternal age when child born, parity, education, caffeine consumption, and oral contraception.

<sup>b</sup> For the unadjusted fecundability ratio.

<sup>c</sup> For the adjusted fecundability ratio.

❖ Une autre étude menée sur les coiffeuses constituant un groupe important d'employées qui sont exposées à des produits chimiques qui causent des problèmes de reproduction dans des modèles animaux. L'objectif de cette étude était de voir si les coiffeuses présentent un risque plus élevé d'insuffisance ovarienne précoce (IOP) que les femmes d'autres secteurs d'activité du même âge.

Cette étude a porté sur un échantillon de 443 coiffeuses et 508 femmes exerçant d'autres professions qui ont répondu à une enquête par courrier. Tous les sujets éligibles ont fait l'objet d'une évaluation de leur IOP par le biais d'un diagnostic établi par un médecin. Avant de discuter les résultats nous allons rappeler que l'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) est définie comme l'arrêt spontané et irréversible des menstruations avant l'âge de 40 ans en raison d'une insuffisance ovarienne. Selon des études basées sur la population, environ 1 % des femmes sont atteintes d'IOP, les femmes afro-américaines présentant un risque plus élevé que les femmes de race blanche. [150]

**Tableau 10:** l'incidence de (IOP) chez les coiffeuses par rapport aux femmes exerçant une autre profession.[150]

|                  | POF cases | Person years <sup>a</sup> | Unadjusted RR (95% CI) | Adjusted RR (95% CI) <sup>b</sup> |
|------------------|-----------|---------------------------|------------------------|-----------------------------------|
| All ages         |           |                           |                        |                                   |
| All races        |           |                           |                        |                                   |
| Non-hairdressers | 7         | 20 887                    | 1.00 (reference)       | 1.00 (reference)                  |
| Hairdressers     | 14        | 18 719                    | 2.06 (0.83, 5.09)      | 1.90 (0.76, 4.72)                 |
| Caucasian women  |           |                           |                        |                                   |
| Non-hairdressers | 4         | 17 963                    | 1.00 (reference)       | 1.00 (reference)                  |
| Hairdressers     | 14        | 16 264                    | 3.53 (1.16, 10.74)     | 3.24 (1.06, 9.91)                 |
| Ages 40–55 years |           |                           |                        |                                   |
| All races        |           |                           |                        |                                   |
| Non-hairdressers | 5         | 14 539                    | 1.00 (reference)       | 1.00 (reference)                  |
| Hairdressers     | 12        | 14 232                    | 2.46 (0.87, 6.97)      | 2.31 (0.81, 6.62)                 |
| Caucasian women  |           |                           |                        |                                   |
| Non-hairdressers | 2         | 12 891                    | 1.00 (reference)       | 1.00 (reference)                  |
| Hairdressers     | 11        | 12 352                    | 5.78 (1.29, 25.82)     | 5.58 (1.24, 25.22)                |

Parmi 443 coiffeuses et 508 femmes exerçant d'autres professions, 14 (3,2 %) et 7 (1,4 %) ont développé une IOP, respectivement. Les coiffeuses présentaient une augmentation non significative de l'incidence de (IOP) par rapport aux non-coiffeuses. L'augmentation du risque était statistiquement significative lorsqu'elle était limitée aux seules femmes de race blanche (85 % des réponses). Parmi les femmes caucasiennes (de race blanche) âgées de 40 à 55 ans, les coiffeuses étaient plus de cinq fois plus susceptibles de déclarer une ménopause précoce que les autres. (Tableau 10)

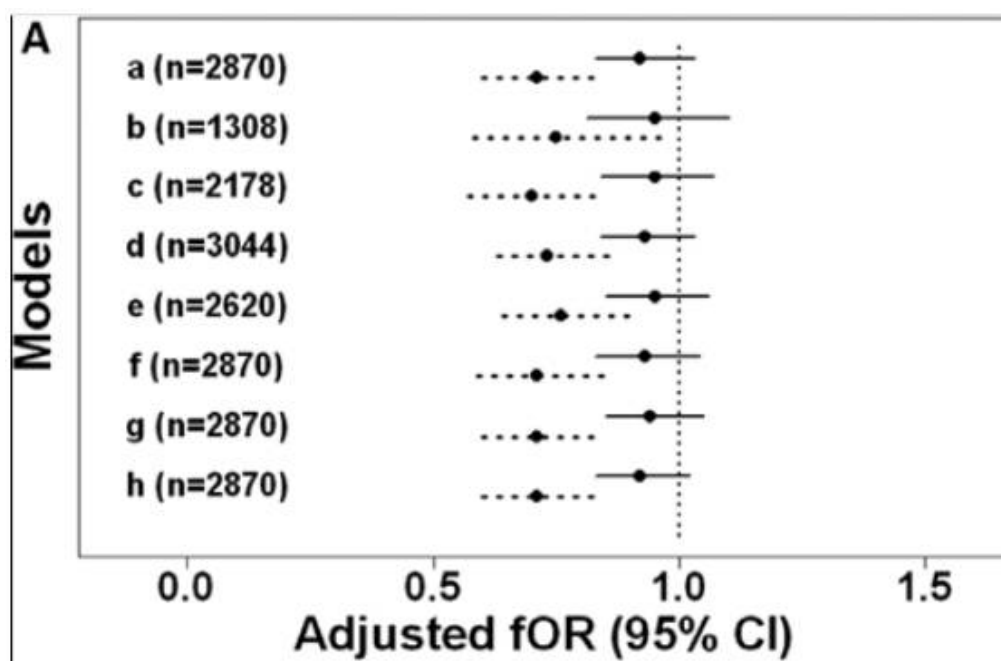
### 1.3 Données épidémiologiques sur la population générale

Malgré la rareté des études épidémiologiques au nom de la population générale, il existe quelques-unes qui peuvent nous permettre à poser la main sur le lien discret de la fertilité féminine et l'exposition au PE. Parmi ces études on cite :

❖ Une étude française menée sur une cohorte PELAGIE, Bretagne de 3 421 femmes enceintes dont le but est de savoir si le délai nécessaire à concevoir dans la population générale en France variait en fonction de la consommation de fruits de mer ou des niveaux sériques de divers polluants organiques persistants, notamment les pesticides organochlorés, les PCB et les PBDE.

Pour réaliser ce travail, les chercheurs ont réparti cette cohorte des femmes enceintes selon deux niveaux de consommation de poissons et des fruits de mer, et ils ont déterminé le DNC en leur demandant combien de temps elles avaient mis pour concevoir.

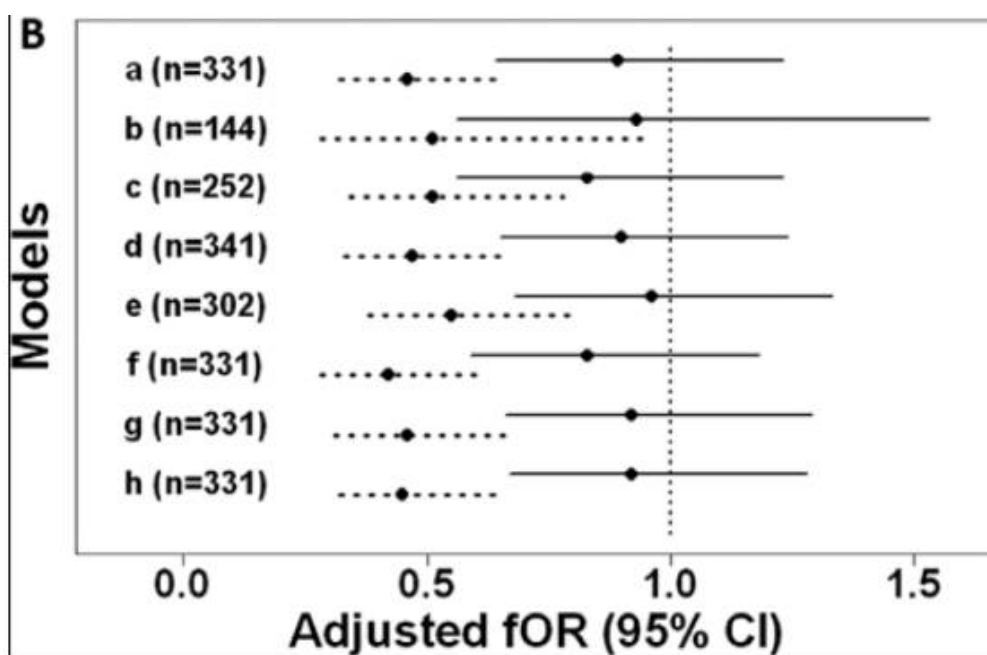
Comme le montre la figure 61, le DNC est plus prolongé chez les femmes qui consomment beaucoup de poissons (>2 fois/semaine) et qui sont représentées par les lignes pointillées, par rapport aux femmes qui ont un niveau de consommation normal (<8fois/mois), représentées par les lignes continues. Donc, plus les femmes de PELAGIE mangent de fruits de mer, plus elles mettent plus de temps pour devenir enceintes.



**Figure 61:** Consommation de fruits de mer. >2 fois/semaine VS. <8fois/mois.[151]

La première partie de cette étude a montrée, statistiquement et de manière significative que la consommation de mollusques et crustacés était associée à un délai de grossesse plus long. Mais pour établir le lien avec les perturbateurs endocriniens la même équipe avait réalisé des dosages de PCB dans le sang chez la même cohorte de suivi.

Nous savons très bien que les poissons, les mollusques et les crustacés sont des organismes susceptibles d'accumuler les contaminants tels que le PCB, les pesticides, le chlordécone, le mercure etc... Par analogie la consommation des poissons contaminés entraine des taux élevés de ces polluants dans toutes les matrices biologiques de l'organisme humain. Donc plus les femmes consomment plus de poissons, plus elles concentrent plus de PCB, plus elles mettent beaucoup de temps pour être enceintes. Ce qui est confirmé dans la figure 62.



**Figure 62:** Concentration en PCBs (total) et le temps pour concevoir. [151]

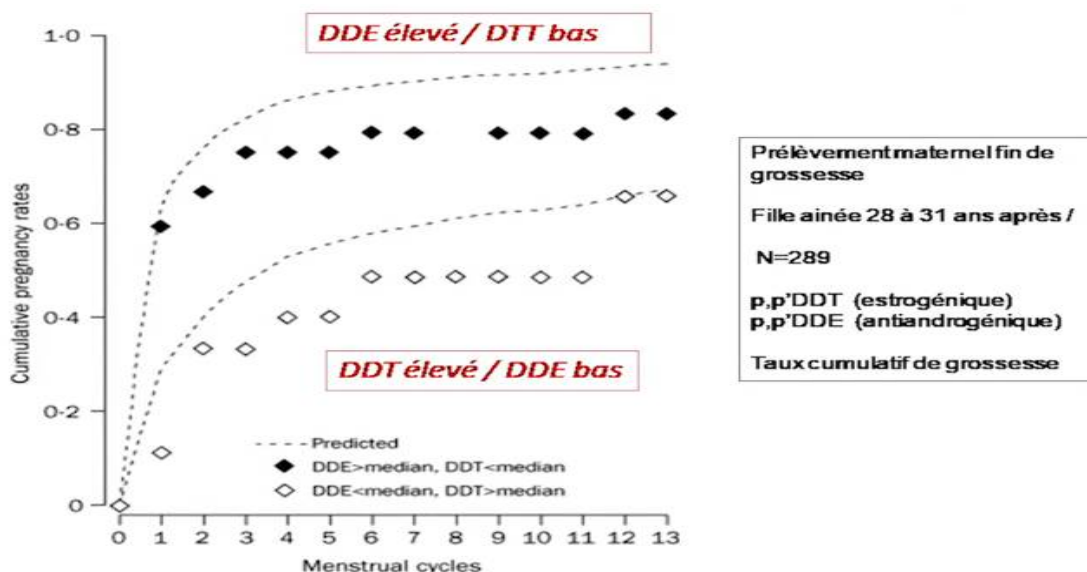
Le délai nécessaire pour concevoir a augmenté avec l'augmentation des taux sériques pour la plupart des composés étudiés (pour les PCB totaux > 0,410 µg/L vs <0,266 µg/L, fécondabilité OR = 0,46 [0,32–0,66]). La consommation de mollusques et de crustacés a été systématiquement liée à une fertilité plus faible lors de tests de sensibilité multiple.

❖ Dans une étude Américaine Madame Cohn a eu la chance de bénéficier d'une bande de sang maternel collectée dans plusieurs maternités des Etats-Unis et qui est conservée et prélevée 1 à 3 jours après l'accouchement entre 1960 et 1963. Madame Cohn et son équipe ont suivi la cohorte 45ans après et ils ont enregistré le délai de grossesse chez 289 filles aînées 28 à 31 ans plus tard.

Ils ont dosé le taux de DDT des mères pendant la grossesse (le DDT, oestrogénique, très fugace et se transforme rapidement à son métabolite le DDE qui est anti-androgénique).

La probabilité de grossesse des filles a diminué de 32 % pour 10 µg/L de p, p'-DDT dans le sérum maternel. En revanche, la probabilité de grossesse a augmenté de 16 % par 10 µg/L de p, p-DDE).[152]

Le résultat de cette étude est mieux représenté dans la figure 63, et qui montre que le délai pour concevoir est plus élevé chez les filles qui sont devenues adultes et qui voulaient avoir un enfant quand le taux de DDT est plus élevé (losange blanc) dans le sang de leurs mères auquel elles ont été exposées au cours de leur vie intra-utérine.



**Figure 633:** Exposition au DDT et au DDE chez les mères et délai de grossesse chez les filles.[152]

#### 1.4 Données de la fécondation in vitro

Depuis le début de la mise en œuvre de l'ART pour traiter l'infertilité humaine, la qualité des ovocytes a toujours été considérée comme la clé la plus importante du succès de la FIV, et représente un facteur limitant clé de la fertilité féminine qui se reflète principalement dans les caractéristiques morphologiques. La granulation cytoplasmique centrale (CLCG) est un type de dimorphisme cytoplasmique présenté par les ovocytes qui pourrait être lié à l'exposition aux pesticides avec un risque important de diminution des résultats ICSI.

❖ Merviel et son équipe ont réalisé une étude rétrospective et de géolocalisation qui inclut 633 femmes ayant participé à un programme d'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI) entre 2009 et 2011. Les participantes vivaient dans la région française de Picardie et avaient été exposées à des pesticides.[153]

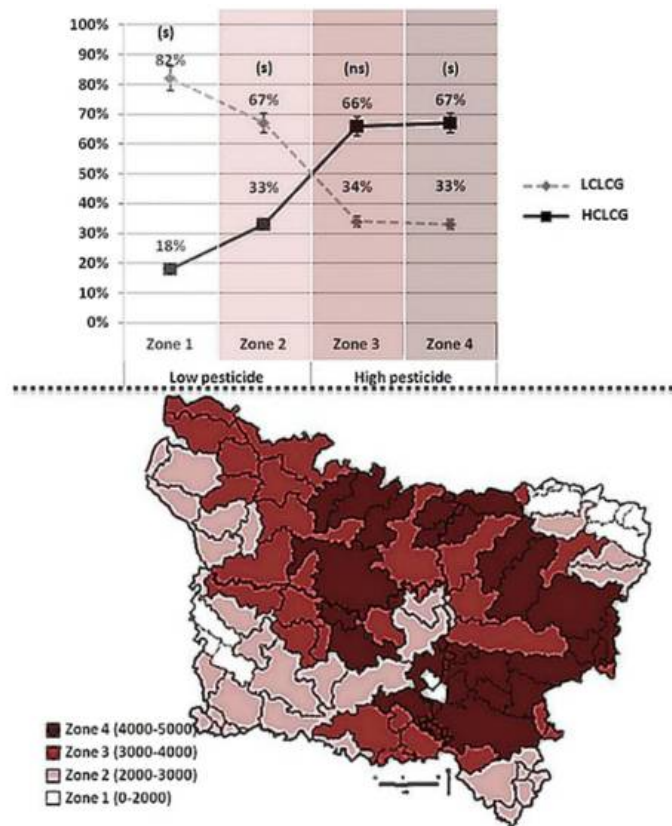
Le but de cette étude était d'étudier les résultats de l'ICSI de couples présentant différentes prévalences de CLCG d'ovocytes récupérés (faible prévalence de CLCG ; moins de 25 % [LCLCG] et forte prévalence de CLCG ; plus de 75 % [HCLCG]) et sa corrélation aux zones d'exposition aux pesticides dans la région de Picardie, France.



**Figure 64** : Ovocytes en métaphase II observés en microscopie optique (400x) :  
 ( **a** ) ovocyte normal ; ( **b** ) ovocyte anormal présentant une zone granuleuse cytoplasmique  
 située au centre (CLCG ; flèche noire ) [153]

Pour établir le lien de corrélation entre le lieu habitation et la qualité morphologique de l'ovocyte, l'équipe de Merviel a fait une géolocalisation des femmes ayant participé dans la FIV. D'après les résultats représentés dans la figure 65, plus la femme était issue d'une zone où elle était proche de l'agriculture intensive et de l'utilisation massive des pesticides moins elle avait des ovocytes fécondables et plus elle avait des ovocytes morphologiquement de mauvaise qualité.

La figure 65 représente le nombre de couples avec HCLCG par rapport à ceux avec LCLCG dans les zones à risques. La zone 4 avait une forte exposition aux pesticides, supérieure à 3000 g/ha, et HCLCG par rapport à LCLCG était de 67 % contre 33 % ( $p < 0,05$ ). Dans les zones 1 et 2, il y avait un HCLCG significativement plus faible par rapport au LCLCG, mais la zone 3 n'a pas montré de différence significative entre les groupes.

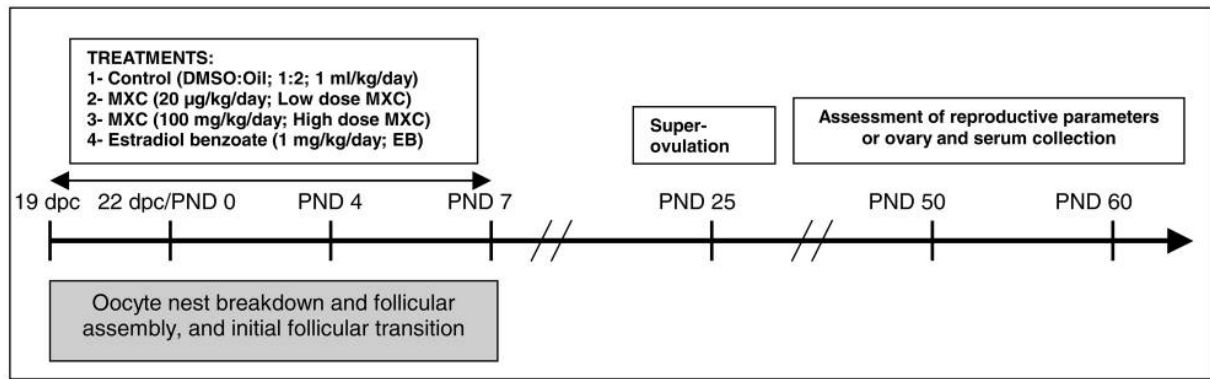


**Figure 65:**l'impact de lieu d'habitation sur la qualité morphologique des ovocytes. [153]

### 1.5 Données expérimentales : in vitro ou in vivo

On dispose aujourd'hui de multitude des données expérimentales évaluent l'impact des perturbateurs endocriniens sur la réserve ovarienne et qui ont été principalement étudié à travers des études utilisant le modèle animal. D'après plusieurs études, il est très simple d'exposer les rongeurs (les rats ou les souris gestantes) à un PE et de regarder la fertilité de leurs enfants à l'âge adulte. Il existe beaucoup de données de ce type, dont nous allons prendre l'exemple du Méthoxychlore.

❖ Le méthoxychlore (MXC) est un pesticide organochloré aux propriétés œstrogéniques, anti-œstrogéniques et antiandrogènes. Pour déterminer si une exposition développementale transitoire au MXC pouvait provoquer un dysfonctionnement ovarien a l'âge adulte, les rats Fischer ont été exposés en prénatale et en postnatal immédiat à des doses plus ou moins fortes de MXC. (Figure 66)



**Figure 66:** la conception expérimentale proposer pour étudier l'effet du MXC sur l'ovaire.[154]

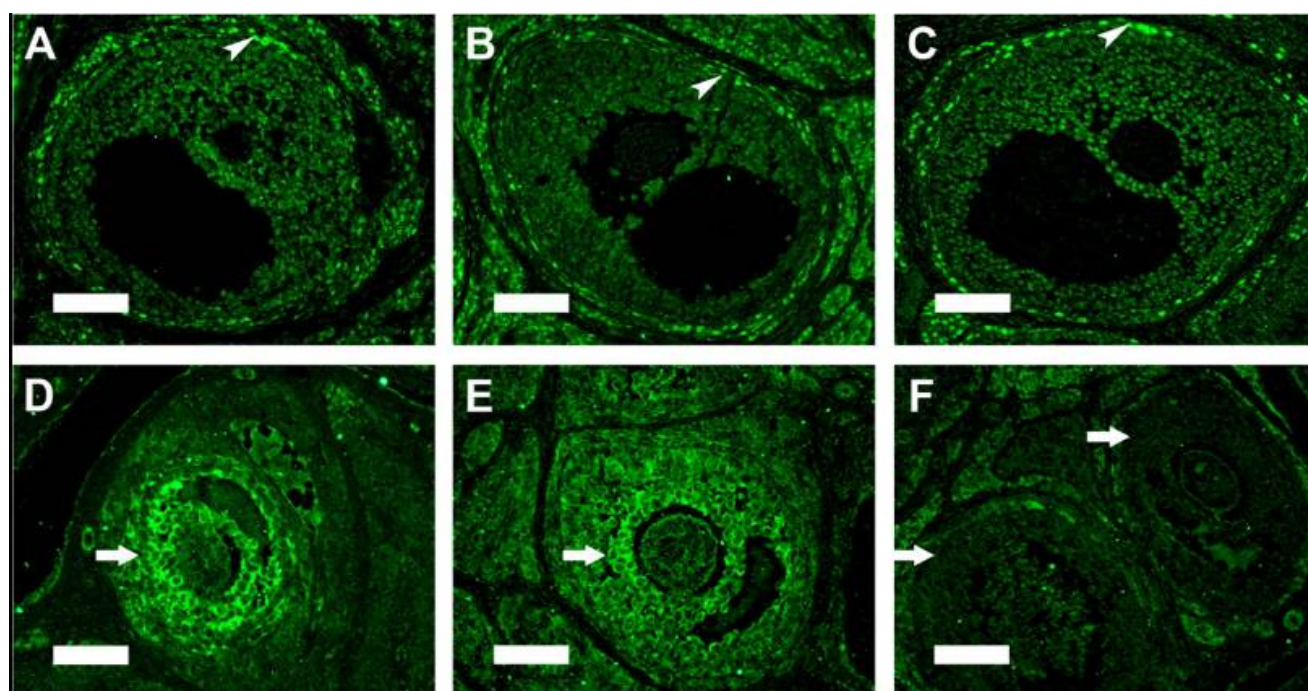
❖ Les femelles gestantes ont reçu deux doses différentes de MXC. Une dose faible de 20 µg/kg/jour qui est adaptée à l'environnement ou une dose élevée de 100 mg/kg/jour entre 19 jours après le coït et le jour postnatal 7. De multiples paramètres de reproduction, les taux d'hormones sériques, la morphologie ovarienne et les marqueurs moléculaires ont été examinés du stade prépubère au stade adulte. Cette étude a montré les résultats suivants :

L'observation de la fonction ovarienne à l'âge adulte a montré un déclin progressif de la fertilité par extinction ovarienne précoce avec :

- ✚ Accélération de la puberté
- ✚ Cycles irréguliers
- ✚ Diminution de la réponse ovarienne aux gonadotrophines
- ✚ Diminution de la taille des portées
- ✚ Aspect dystrophique des ovaires
- ✚ Altération progressive et prématurée des cycles œstraux
- ✚ Vieillesse prématurée des ovaires. [154]

❖ Restant toujours dans l'étude de l'impact de MXC sur l'ovaire, Zamma et son équipe[155] sont allés très loin dans le mécanisme d'action et ils ont réalisé une analyse de la méthylation de l'ADN des promoteurs connus des gènes ER $\alpha$  et ER $\beta$  dans les ovaires en postnatale dans les jours 50 à 60 en utilisant le séquençage au bisulfite et des PCR spécifiques à la méthylation. (Figure 67)

Au cours du développement et de l'âge adulte les récepteurs ostrogéniques ER $\alpha$  et  $\beta$  sont exprimés dans l'ovaire. Des études de suppression de gènes montrent que ER $\beta$  joue un rôle plus important localement dans l'ovaire, tandis que, ER $\alpha$  régule la rétroaction médié par les œstrogènes dans l'hypothalamus et l'hypophyse chez la souris.[156]

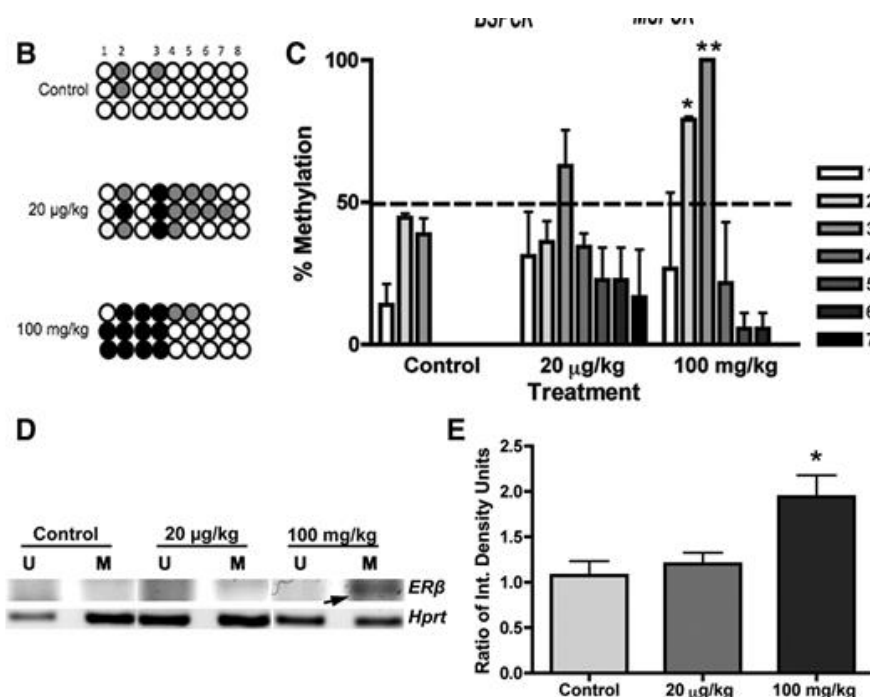


**Figure 67 :** l'impact de l'exposition au MXC sur l'expression des ER $\alpha$  et ER $\beta$  dans les ovaires adultes.[155]

Les coupes ovariennes PND 50-60 avec coloration immunohistochimique pour ER $\alpha$  et ER $\beta$  de rats traités avec le véhicule (témoin ; A et D), 20  $\mu$ g/kg de MXC (B et E) ou 100 mg/kg de MXC (C et F) sont illustrées. La coloration avec le marqueur isothiocyanate de streptavidine-fluorescéine (*vert*) indique l'immunoréactivité pour ER $\alpha$  et ER $\beta$ . L'expression de ER $\alpha$  n'est pas affectée (montrée dans les cellules de la thèque dans les grands follicules antraux, pointes de *flèches* (A–C), alors que les follicules antraux précoces (montrés dans les

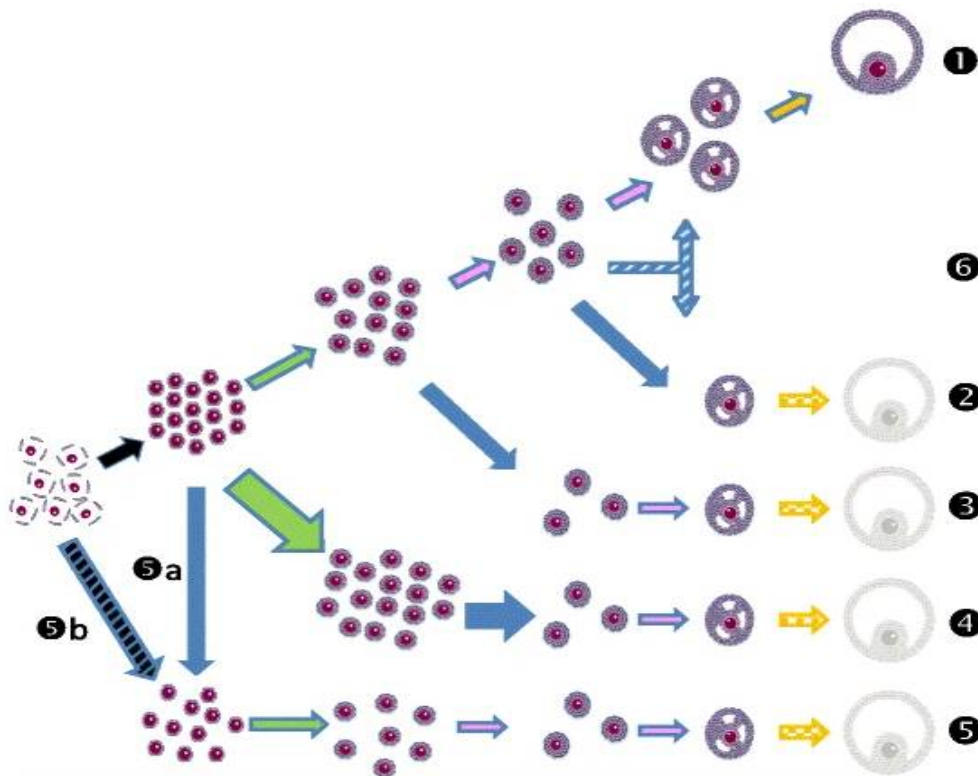
cellules de la granulosa, *flèches* ) ont réduit l'expression de ER $\beta$  dans les ovaires traités au MXC à une dose de 100 mg/kg (F) .*Barre d'échelle* , 100  $\mu$ m (A–C) et 50  $\mu$ m (DF) ; (n = 3–4 animaux/traitement)

Chez les rats traités par une forte dose de MXC (100 mg/kg) l'expression du récepteur ER $\beta$  était diminuée ce qui est expliqué plus tard par l'hyperméthylation de promoteur qui code pour le gène ER $\beta$  (Figure 68) C'est le mécanisme principal de l'épigénétique (méthylation d'ADN)



**Figure 68:**l'impact du MXC sur le promoteur codant pour ER $\beta$ . [155]

## 1.6 Les principaux mécanismes d'altération de la réserve ovarienne avec quelques exemples



**Figure 69:** les différents scénarios possibles de l'altération de la réserve ovarienne. [157]

Scénario 1 : durant le second trimestre de grossesse, les follicules primordiaux s'assemblent et s'activent en croissance, ce processus s'enchaîne dès le troisième trimestre de la vie fœtale à la ménopause. L'activation en croissance est indépendante à l'action des gonadotrophines et résulte principalement de l'action des facteurs locaux, tandis que la croissance folliculaire basale résulte de l'action de facteur paracrines.

Dès le stade précoce du follicule antral, leur croissance dépend des gonadotrophines pour entrer dans la phase finale (couleur *orange*) jusqu'à l'ovulation. À tous les stades, les follicules connaissent une atresie physiologique qui entraîne l'appauvrissement de la réserve au cours du temps.

**Scénario 5a :** diminution du pool de follicules primordiaux par une atresie massive

**Scénario 5b :** diminution du pool de follicules primordiaux par un défaut d'assemblage

**Scénario 4:** augmentation de l'activation (grande *flèche verte*) du pool de follicules primordiaux induisant son épuisement généralement suivi d'une augmentation de l'atrésie aux stades folliculaires suivants.

**Scénario 2 et 3 :** une atrésie augmenté des autres stades folliculaires.

**Scénario 6 :** défaut de la croissance folliculaire basale induisant l'arrêt de la croissance avant le stade antral empêchant l'ovulation mais avec un pool de follicules primordiaux normal.

- **Problème d'assemblage dans l'ovaire fœtal**

L'exposition intra utérine au BPA, réduit le nombre de mitoses des cellules germinales. Les expositions in utero au DEHP[158], BPA [159], génistéine[160] inhibent la décomposition des « kystes » ovocytaires, altèrent la formation des follicules primordiaux et augmentent la formation de MOF (follicules multi-ovocytaires).

- **Atrésie folliculaire**

Une exposition chronique aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAPs) active le récepteur AhR et induit la synthèse du facteur pro-apoptotique responsable d'une atrésie des follicules primordiaux.[161] L'exposition in utero, néonatale et prépubère aux phtalates réduit l'expression des gènes impliqués dans la survie cellulaire, entraînant une atrésie des follicules primordiaux et antraux.[162]

L'exposition au méthoxychlore et à la génistéine a également augmenté le taux d'atrésie folliculaire à tous les stades. Enfin, l'exposition au BPA à l'âge adulte perturbe la méiose des ovocytes et augmente les taux d'aneuploïdie et d'atrésie.[163]

- **Apoptose et stress oxydatif**

Un stress oxydatif responsable d'apoptose ovocytaire et d'atrésie folliculaire peut être secondaire à une exposition au DEHP, BPA, HAP, méthoxychlore et la génistéine.

- **Accélération du recrutement des follicules primordiaux**

L'exposition aux phtalates in utero, pendant la période néonatale et même à l'âge adulte peut également entraîner une accélération du recrutement folliculaire, conduisant à l'épuisement du stock de folliculaires primordiaux. [162]

De plus de l'altération de la réserve ovarienne, nous allons aborder ci-après les pathologies gynécologiques les plus fréquentes chez les jeunes femmes et susceptibles d'avoir de véritables répercussions sur leur fertilité ; le syndrome des ovaires micro-polykystiques (SOMPK), le fibrome utérin et l'endométriome.

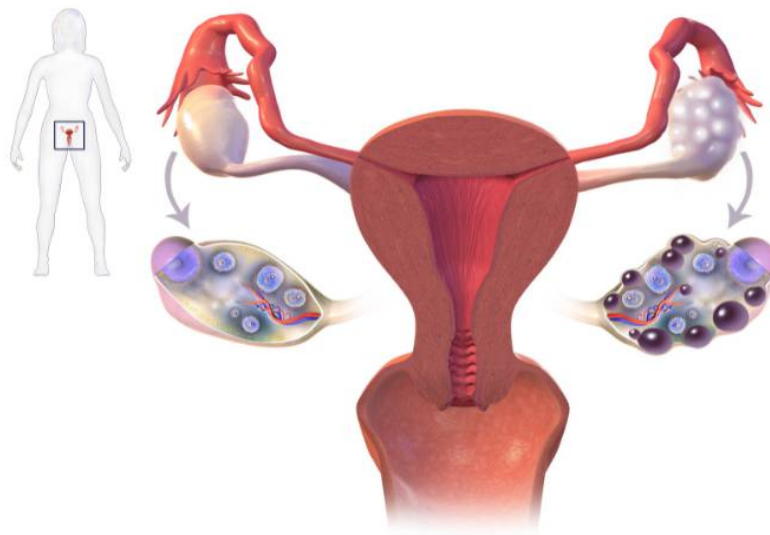
## 2. Le syndrome des ovaires polykystiques :

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est une endocrinopathie multifactorielle dont l'étiologie est inconnue qui touche environ 10 % des femmes en âge de procréer. Il est considéré comme la maladie hormonale la plus fréquente chez les femmes et l'une des principales causes d'infertilité féminine. Le SOPK se caractérise par une sécrétion excessive d'androgènes notamment la testostérone, une oligo-ovulation ou anovulation, et il s'accompagne généralement d'une anomalie métabolique telle que la résistance à l'insuline et l'obésité, qui prédispose les femmes atteintes de SOPK au diabète du type 2 (DT2) et aux maladies cardiovasculaires.



**Figure 70:** A propos du syndrome des ovaires polykystiques.[164]

Le syndrome des ovaires polykystiques est généralement défini par le syndrome clinique plutôt que par la présence de kystes ovariens. Typiquement, les ovaires contiennent de nombreux kystes folliculaires d'une taille de 2 à 6 mm, parfois plus ; les cellules de la granulosa sont entourées d'une hyperplasie kystique. Les ovaires peuvent être agrandis, avec des parois lisses et épaisses, ou ils peuvent conserver une taille normale.[165] (Figure 71)



**Figure 71:** Les ovaires polykystiques.[165]

Depuis sa première description par Stein & Leventhal, un certain nombre d'hypothèses physiopathologiques ont été proposées et plusieurs mécanismes impliqués dans sa physiopathologie globale ont été décomposés, tels que ; une hyperandrogénie ovarienne, une hypertonie de la LH, une coque épaisse et résistante à la rupture folliculaire, une hyperinsulinisme et les anomalies intra-ovarienne de la maturation folliculaire avec excès d'hormone anti-müllérienne (AMH), un facteur paracrine qui s'oppose physiologiquement à la maturation folliculaire. Cependant, l'origine et la physiopathologie exacte de cette maladie si fréquente restent à élucider.

Le problème qui se pose aujourd'hui est de savoir de quelle part appartient, d'une part à la génétique, dont les implications sont suggérées par des cas familiaux dont les jumeaux homozygotes et les associations avec certaines variantes retrouvées par des techniques modernes de dépistage, et d'autre part à l'environnement, dont les données expérimentales et épidémiologiques reflètent des tableaux proches du SOPK dans un environnement délétère pour les ovaires.

Cette dualité conflictuelle puisse être dépassée par les modifications épigénétiques provoquées par l'environnement et qui commencent à être rapportées dans cette affection. Fénichel en 2017 a publié une étude appelée « **Le SOPK, la plus fréquente des endocrinopathies féminines, est-il d'origine génétique ou environnementale ?** » dont laquelle il a précisé que depuis longtemps les chercheurs ont pensé que c'était de cause génétique. Mais jusqu'à maintenant il n'existe pas de gène candidat vraiment, il y'a des prédispositions génétiques avec des polymorphismes, mais pas de cause génétiques, et il a conclu que le SOPK est surtout de cause environnementale ou plurielle.

L'hyperandrogénie ovarienne chronique constitue le cœur du SOPK L'hyperinsulinémie souvent associé, augmente l'activation de la stéroïdogénèse thécale et conduit à une altération de la maturation folliculaire. Cependant, il a été bien documenté que l'exposition fœtale à un excès d'androgènes chez les singes rhésus induit une série de changements physiologiques irréversibles et prévisibles, telle que la puberté retardée, le dysfonctionnement ovarien, l'hypertonie de la LH avec anovulation, l'augmentation de l'IMC, et la résistance à l'insuline présentent un tableau très similaire au SOPK. Nous allons établir ci-après la relation entre l'hyperandrogénie et l'exposition aux PE's in utero notamment au BPA.

Chez la femme, l'hyperplasie surrénalienne par bloc en 21 OH est presque toujours associée à un tableau de SOPK avec une hypertonie de la LH qui pourrait être consécutive, selon certains auteurs, à une imprégnation androgénique prénatale. Quand on sait que le fœtus est théoriquement protégé contre les androgènes maternels par l'aromatase présent dans le placenta et que la SHBG maternelle est élevée pendant la grossesse, on s'interroge sur l'origine d'une telle hyperandrogénie fœtale.

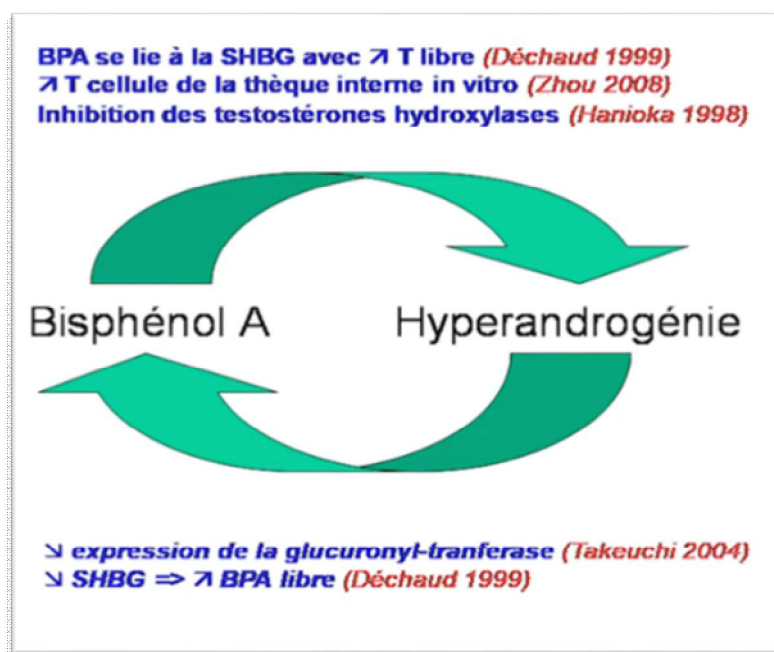
L'hyperandrogénie fœtale peut provoquer des modifications épigénétiques au niveau de gènes impliqués dans le contrôle folliculaire ce qui ressemble beaucoup au mécanisme des PE's. Suite à une exposition maternelle aux PE's qui sont généralement moins bien liés par la SHBG, leur forme libre augmente, et en absence aromatisation ils franchissent la barrière placentaire. De plus, l'immaturité du foie fœtal rend leur détoxification par oxydation et conjugaison inefficace.

Plusieurs arguments expérimentaux et épidémiologiques soutiennent l'hypothèse de la contribution de l'exposition aux PEs dans l'étiopathogénie du SOPK, soit par une exposition en intra utérine via l'exposition de la mère soit une exposition chronique à l'âge adulte en impactant la maturation folliculaire, la stéroïdogénèse ovarienne ou en favorisant insulino-résistance.

Le BPA est le perturbateur de choix qui illustre la relation suspectée entre le SOPK et les agents PEs, car il peut favoriser à la fois l'hyperandrogénie ovarienne et l'hyperinsulinisme, qui sont deux caractéristiques clés dans la physiopathologie du SOPK. Cependant, le BPA a été largement démontré expérimentalement pour sa capacité à perturber le métabolisme des glucides et des lipides dans le sens d'une insulino-résistance, en altérant la sécrétion d'insuline, en modifiant la différenciation des adipocytes et la sécrétion d'adipokines. Ces effets ont été obtenus à des concentrations de BPA correspondant à celles retrouvées dans l'environnement humain.

Malheureusement les données épidémiologiques humaines sont très rares et seuls les dosages réalisés au moment du diagnostic peuvent être rapportés. La concentration de BPA est plus élevée chez l'homme que chez la femme et particulièrement en cas de SOPK, corrélé à la testostérone totale ou libre suggérant un effet de l'hyperandrogénie sur le métabolisme du BPA (**Figure 72**). Dernièrement, le BPA sérique libre s'est avéré plus élevé dans le SOPK, indépendamment de la présence ou de l'absence d'obésité, et associé au taux de la testostérone et à la résistance à l'insuline. Ces résultats ont été confirmés dans une étude portant sur un groupe d'adolescentes de 13 à 19 ans atteintes du SOPK, mais pas dans une autre étude.

Il existe des interactions bidirectionnelles potentielles entre le BPA et hyperandrogénie comme le montre la **Figure 72**. Le BPA favorise l'hyperandrogénie et l'hyperandrogénie favorise le BPA à sous sa forme libre, il existe un véritable cycle vicieux parce que le BPA se lie d'une manière compétitive avec la protéine porteuse des androgènes la SHBG, il se fixe au niveau des récepteurs des androgènes en favorisant la stéroïdogénèse et le métabolisme des androgènes ce qui engendre l'hyperandrogénie. Cette dernière à son tour consomme les SHGB et par conséquent le BPA libre augmente ce qu'il dit que les effets délétères de ce produit seront plus élevés.



**Figure 72:** Interactions bidirectionnelles entre le BPA et les androgènes.[166]

Une étude américaine récente portant sur des dosages sanguins et urinaires de différentes classes de PE, a montré une corrélation en cas de SOPK avec deux composés perfluorés sanguins le PFOS et PFOA après correction pour l'âge, l'ethnie et IMC.

### 3. Endométriose

Endométriose est un trouble gynécologique courant qui est considéré comme la principale cause d'infertilité touchant environ 10 % des femmes en âge de procréer selon l'OMS en 2021.[167] Il s'agit de l'une des affections les moins bien comprises affectant la santé des femmes jeunes. Elle se caractérise par la présence de glandes endométriales et de stroma dans des zones extérieures à l'utérus, le plus souvent dans le bas-ventre et le bassin. L'endométriose est considérée comme une affection bénigne et peut être asymptomatique. Cependant, la majorité des femmes atteintes de cette maladie souffrent de douleurs pelviennes chroniques, de dyspareunie, de dysménorrhée et/ou d'hypofertilité. De plus, les patientes atteintes d'endométriose présentent souvent une ou plusieurs comorbidités,

notamment l'adénomyose, la maladie adhésive et des affections inflammatoires telles que la cystite interstitielle et la maladie intestinale inflammatoire. Plusieurs théories ont tenté d'expliquer le développement de l'endométriose ; cependant, aucun ne peut expliquer toutes les incidences de la maladie. De plus, plusieurs sources de données suggèrent que l'endométriose pourrait être une maladie auto-immune puisque il est associé à la fois à une inflammation chronique et à l'expression d'auto-anticorps. Notre manque de compréhension de l'étiologie de l'endométriose a limité le développement d'options de traitement efficaces pour ces femmes, conduisant souvent à des manipulations hormonales peu efficaces et/ou à l'ablation chirurgicale des tissus atteints. Malheureusement, la récurrence de la maladie après traitement, y compris la résection chirurgicale, est courante.

Malgré notre compréhension limitée des mécanismes précoces associés à l'initiation de l'endométriose, il est bien établi que la croissance des lésions ectopiques est à la fois un processus dépendant des œstrogènes et un trouble inflammatoire. De plus, la majorité des femmes atteintes d'endométriose présentent un certain degré de résistance de l'endomètre à la progestérone, ce qui contribue à l'hypofertilité et à la perte de grossesse. Tout aussi important est le fait que les hormones influencent la réponse inflammatoire ; ainsi, les altérations en réponse à ces stéroïdes auraient probablement des effets considérables dans plusieurs systèmes. Pour ces raisons, il convient d'explorer un rôle potentiel de l'exposition aux perturbateurs endocriniens environnementaux dans le développement de cette maladie courante et débilitante.[168]

De plus en plus de preuves suggèrent que les produits chimiques perturbateurs endocriniens (PE) peuvent être impliqués d'un point de vue étiologique dans le développement et la gravité de l'endométriose. [169] Commençant par les données animales :

Des études antérieures chez des primates non humains ont montré que l'exposition à la dioxine « Seveso » 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (TCDD) augmente le risque d'incidence et de gravité de l'endométriose. Les études sur les rongeurs soutiennent le rôle possible des polluants environnementaux dans la physiopathologie de l'endométriose, bien qu'une hypothèse mécaniste convaincante reste à émettre. Chez des singes traités avec du TCDD à des doses de 0, 1, 5 et 25 ng/kg/jour pendant 12 mois, le volume de fragments

d'endomètre implantés chirurgicalement a été augmenté aux deux doses les plus élevées. Les niveaux sériques de TCDD et de PCB de type dioxine ont été analysés chez des singes de 13 ans après la fin d'une étude de 4 ans avec une exposition alimentaire à 0, 5 et 25 ng/kg/j. Les taux sériques élevés de composés de type dioxine totaux étaient fortement corrélés à l'endométriose. Ces résultats peuvent être pertinents pour les humains puisque les concentrations sériques enregistrées chez les animaux exposés au TCDD étaient similaires aux concentrations signalées dans le sérum, le lait et les tissus de la population générale.[170]

Il existe également des preuves humaines impliquant les perturbateurs endocriniens dans la physiopathologie de l'endométriose et il est estimé que les PE causent 145 000 cas d'endométriose par an, ce qui coûte à l'Union européenne environ 1,41 milliard d'euros pour la prise en charge clinique de l'endométriose et des fibromes. Les preuves disponibles sur ce sujet sont menés principalement sur les produits persistants (les métaux/oligo-éléments, les dioxines...) ainsi que des produits chimiques non persistants, tels que les benzophénones et les phtalates. [169]

- **Dioxine et composés similaires**

Une étude cas-témoins comparant 44 femmes atteintes d'endométriose à 35 témoins appariés selon l'âge et souffrant d'infertilité tubaire a révélé une corrélation positive entre l'endométriose et l'exposition aux dioxines.[171]. Un nombre significativement plus élevé de femmes atteintes d'endométriose [8 (18%) par rapport à une seule femme (3%) dans le groupe témoin] présentaient des quantités détectables de dioxine dans leur sérum ( $P= 0,04$ ), mais aucune corrélation entre la concentration de dioxine et la gravité de l'endométriose n'a été démontrée.

Une étude cas-témoins portant sur des femmes fortement exposées à Seveso n'a trouvé aucun lien significatif entre les niveaux de dioxine et la présence ou la croissance de l'endométriose, bien qu'il y ait eu une tendance à l'augmentation du risque dans le groupe ayant une charge pondérale élevée ( $>100$  ng/l de sérum). Les auteurs ont noté que la mauvaise classification de la maladie dans une étude basée sur la population pourrait avoir entraîné une sous-estimation du risque d'endométriose.[172]

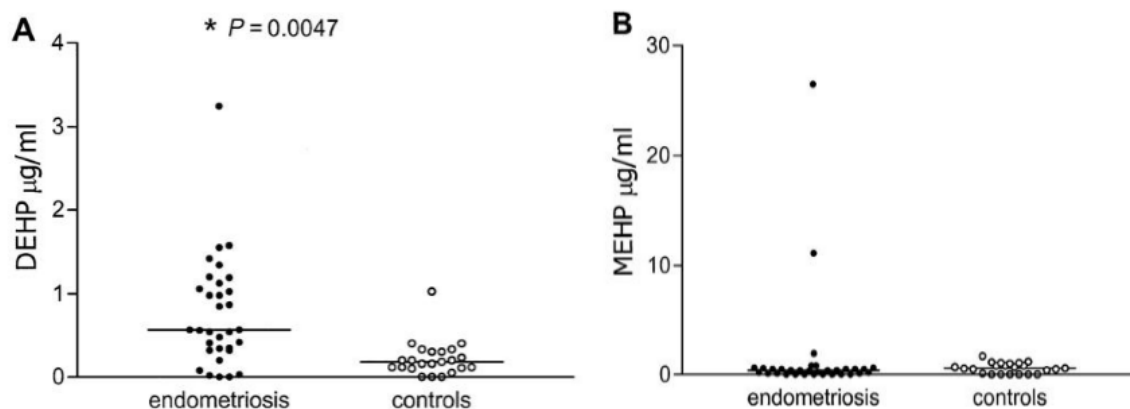
- **Les métaux**

Des augmentations significatives de la probabilité d'un diagnostic d'endométriose ont été signalées pour le cadmium dans un échantillon représentatif de femmes américaines qui ont autodéclaré leur état d'endométriose, mais pas dans deux échantillons cliniques avec une maladie visualisée chirurgicalement. En fait, le cadmium sanguin a été associé à une réduction considérable du risque de maladie dans une étude, alors que deux oligo-éléments (c'est-à-dire le chrome et le cuivre) évalués dans l'urine ont été associés à un risque élevé multiplié par deux ou plus. L'hétérogénéité des résultats sur le cadmium pourrait s'expliquer en partie par les milieux biologiques distincts, car le cadmium sanguin reflète des expositions récentes (semaines), alors que le cadmium urinaire reflète des expositions à long terme. [169]

- **Les phtalates**

Plusieurs études de littérature ont rapporté l'implication des esters de phtalates dans cette pathologie. une méta-analyse très récente a révélé que les femmes atteintes d'endométriose présentaient des taux urinaires plus élevés de MBP, MEOHP et MEHHP, ainsi que des taux sanguins plus élevés de BBP, DEHP, DnBP et MEHP, que les femmes sans endométriose. Par contre, les femmes exposées au MBzP avaient un risque significativement plus faible de développer une endométriose par rapport au groupe témoin. [173]

En 2003 une étude italienne a montré pour la première fois une association entre les concentrations plasmatiques de DEHP et l'endométriose, suggérant un rôle possible des esters de phtalate dans la pathogenèse. [174] la (Figure 73) montre que les femmes endométriosiques présentaient des concentrations plasmatiques de DEHP significativement plus élevées que les témoins, et des concentrations moins élevées de MEHP.



**Figure 73:** Concentrations plasmatiques de DEHP ( **A** ) et de MEHP ( **B** ) chez des patientes atteintes d'endométriose par rapport à des témoins sains.[174]

La majorité des études étaient rétrospectives, avec un petit nombre de participants, et diverses méthodologies ont été utilisées pour déterminer l'exposition aux phtalates. Néanmoins, l'ensemble des preuves suggère que davantage de recherches sont nécessaires pour démontrer un lien entre l'exposition aux phtalates et l'endométriose, ainsi que pour transférer ces résultats dans la pratique clinique.[173]

- Les phytoestrogènes

Il n'existe pas de données directes sur les effets des phytoestrogènes tels que les isoflavones et les flavanones sur l'endomètre humain ectopique, mais des impacts sont possibles étant donné que les isoflavones de soja inhibent la croissance endométriale médiée par le E 2 chez les singes macaques. Par conséquent, il n'existe pas, à l'heure actuelle, de preuves convaincantes pour ou contre une association de PEs et d'endométriose sur la base de données humaines.[170]

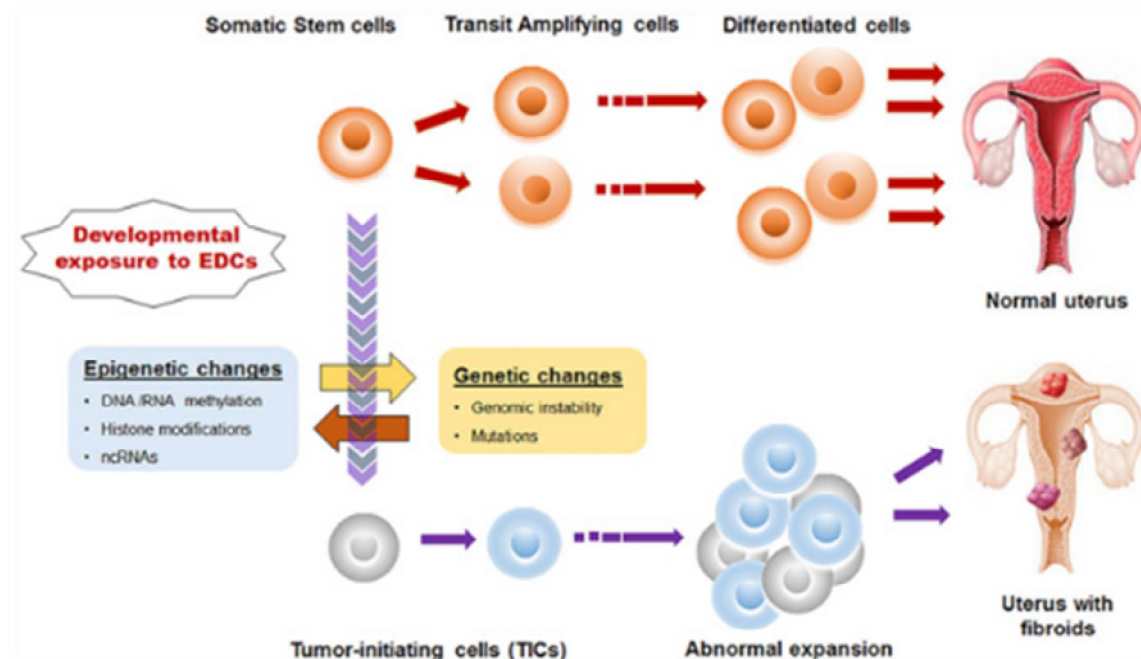
#### 4. Fibrome utérin

Les fibromes utérins (FU) touchent 70 à 80 % des femmes au cours de leur vie et sont la principale indication des hystérectomies chez les femmes préménopausées, avec plus de 200 000 par an aux États-Unis. Bien que les UF soient des tumeurs bénignes, elles peuvent provoquer un certain nombre de symptômes, notamment une gêne, des saignements et un dysfonctionnement de la vessie, ainsi que des complications pouvant entraîner une infertilité, une fausse couche et d'autres problèmes de reproduction. [175]

Les UF se forment dans la couche myométriale utérine et sont hormonosensibles à l'estradiol, à la progestérone et à d'autres hormones stéroïdes. Ils régressent après la ménopause. Bien que l'étiologie des fibromes utérins soit inconnue, certains facteurs de risque ont été identifiés, notamment l'augmentation de l'âge jusqu'à la ménopause, l'augmentation de l'IMC, la nulliparité, l'âge précoce des premières règles, les antécédents familiaux et l'ethnie afro-américaine. Bien que de nombreux facteurs de risque de la maladie soient liés aux hormones, le mécanisme qui fait que les femmes afro-américaines sont plus à risque que les Caucasiennes n'a pas encore été découvert.

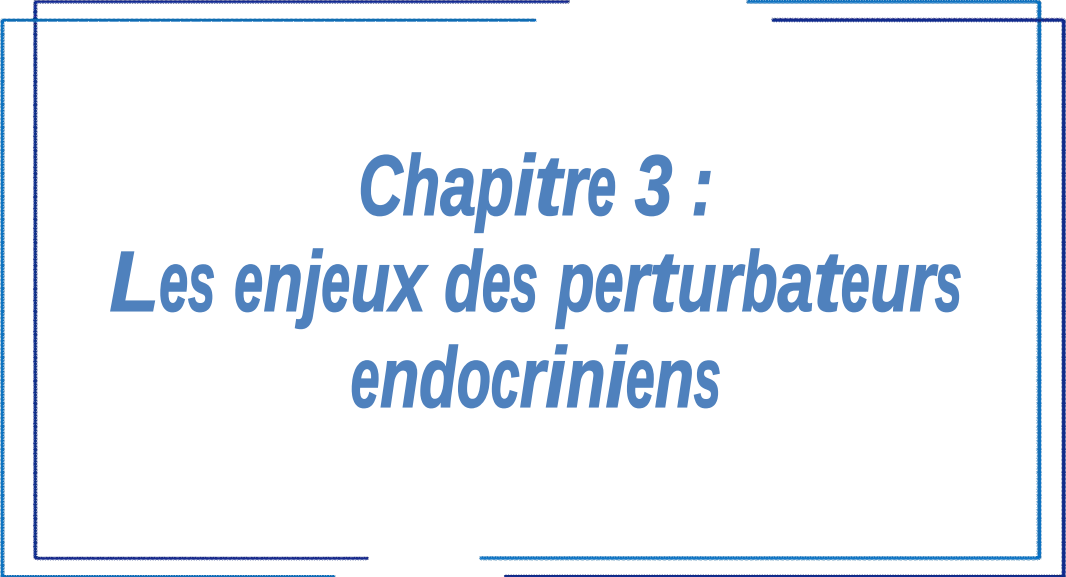
La prévalence des fibroïdes est probablement sous-estimée, puisque seulement 20 % à 50 % des femmes atteintes de fibromes développeront des symptômes. Bien que l'on pense que le moment de l'apparition est de 10 à 15 ans plus tôt pour les femmes afro-américaines

Les expositions environnementales aux perturbateurs endocriniens (PE), dont la génistéine et le diéthylstilbestrol, ont été identifiées comme des facteurs de risque de tumeurs malignes. (Figure 74) Il a été démontré que certaines expositions prénatales aux PE favorisent la tumorigenèse dans des modèles de rongeurs et des études épidémiologiques humaines, ce qui suggère que le développement utérin pourrait être une fenêtre particulièrement vulnérable aux expositions environnementales. [175]



**Figure 74 :** L'exposition aux PE pendant le développement.[175]

Deux grandes études prospectives ont découvert un lien entre l'exposition au DES pendant le développement et le risque d'UF. La Nurses Health Study II a trouvé 11 831 cas d'UFs sur 1,3 million personnes de suivi (sur 20 ans), ce qui en fait la plus grande étude prospective évaluant l'effet de l'exposition prénatale au DES sur les UF à ce jour. Dans cette étude, l'exposition prénatale au DES a augmenté le risque d'UF de 13 % chez les femmes de plus de 35 ans.[176] En outre, l'exposition au cours du premier trimestre de la grossesse était la plus dangereuse, avec un risque accru de 21 % par rapport aux femmes non exposées. La deuxième étude pour trouver une association positive entre l'exposition au DES et les UF est l'étude NIEHS sur les fibromes utérins, dans laquelle 1364 femmes exposées ou non exposées au DES âgées de 35 à 49 ans dans la région de Washington DC ont été dépistées pour les UF.[177] Dans cette étude, les gros fibromes étaient plus fréquents chez les personnes exposées au DES prénatal.



## ***Chapitre 3 : Les enjeux des perturbateurs endocriniens***

Au cours des dernières décennies, le concept de perturbateurs endocriniens est sorti de l'obscurité totale pour devenir un sujet de discussion, de controverse et de préoccupation pour les scientifiques, les cliniciens, les organismes de réglementation et le grand public. La création et l'évolution de ce domaine d'étude n'ont pas toujours été simples, et les chercheurs sont constamment mis au défi par les contraintes, les nouvelles questions qui surgissent alors que les anciennes persistent. [178]

## **I. DEFI REGLEMENTAIRE**

À ce jour, il n'existe pas de définition réglementaire commune et formelle de « perturbateurs endocriniens » dans l'ensemble de la législation européenne, ce qui constitue une lacune importante utilisée par les industriels pour la mise en marché des produits renfermant des substances chimiques non contrôlées, qui peuvent être des PEs. En effet, une définition réglementaire européenne des perturbateurs endocriniens employés comme composants actifs biocides (règlement délégué n° 2017/2100 du 4 septembre 2017) et des pesticides (règlement 2018/605 de la Commission du 19 avril 2018) a été promulguée en septembre 2017 et avril 2018. Cependant, ce terme n'a pas encore été inclus dans le cadre des autres règles européennes relatives aux produits chimiques (REACH et CLP).[179]

Le marché mondial reçoit chaque année un nombre énorme de produits chimiques. En 2017 on estime que 84 000 produits chimiques ont été commercialisés, mais seulement 1 % de ces substances ont fait l'objet d'une étude sur leur potentiel de perturbation endocrinienne. Plus de 1400 PE putatifs sont répertoriés par l'institut de recherche à but non lucratif Endocrine Disruption Exchange (TEDX), tandis que l'OMS en compte plus de 800, sans oublier ceux qui sont suspectés mais non explorés.[180]

### **1. L'insuffisance des tests requis dans le cadre de REACH pour qualifier un PE :**

En Europe, la directive REACH (Registration, Évaluation, Autorisation and restriction of Chemicals) adoptée en 2006, qu'est responsable de déterminer qu'une substance est un perturbateur endocrinien ou pas. Mais elle présente plusieurs limites :

- Les prérequis relatifs aux perturbateurs endocriniens sont très limités dans REACH. Les tests demandés sont ceux de la toxicité pour la reproduction sur une génération, avec extension à la génération suivante si l'exposition est suffisante et si des preuves d'un ou de plusieurs mécanismes d'action liés aux perturbateurs endocriniens sont apportées par des recherches in vivo ou des études ne portant pas sur les animaux.
- Les études approfondies de toxicité pour la reproduction ne sont pas requises en dessous d'un seuil de 100 tonnes de produit chimique fabriqué ou importé chaque année.
- Les éléments requis semblent peu exigeants en matière de perturbation endocrinienne, car le règlement prévoit que des informations sur un effet néfaste sur l'environnement en matière de potentiel de perturbation endocrinienne doivent être fournies, lorsqu'elles sont disponibles. Il convient de souligner qu'il est peu probable que des études sur la perturbation endocrinienne et des effets néfastes sur l'environnement soient disponibles lorsqu'il s'agit d'une substance nouvellement mise sur le marché.[93]

## **2. Le non transversalité des normes :**

La problématique de l'absence de transversalité de la norme doit également être posée. Elle constitue très clairement une source de retard de la réglementation universelle et de protection de la santé et de l'environnement. Prenons l'exemple du phtalate ;

Plusieurs phtalates ont été interdits (DEHP, DBP, BBP et DIBP). Cependant, toutes ces interdictions ne s'appliquent pas aux produits en contact avec les aliments car, il appartient à l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), elle est chargée d'évaluer la sécurité des phtalates dans les matériaux en contact avec les aliments. La Commission européenne a demandé à l'EFSA d'enquêter sur la sécurité des phtalates. Cette évaluation est en cours d'achèvement et sera bientôt disponible.

Ces interdictions ne s'appliquent également pas aux matériaux relevant de la législation spécifique comme les dispositifs médicaux et les produits de conditionnement primaire des médicaments. Néanmoins, une part importante de l'exposition au phtalate provient de la

contamination des aliments par leur emballage ou, dans certains cas, de l'exposition au phtalate par des dispositifs médicaux tels que les tubulures.[93]

La transversalité du traitement des PE est un aspect crucial de l'efficacité de la réglementation par la Commission européenne dans sa communication *Vers un cadre complet de l'Union européenne en matière de perturbateurs endocriniens* (COM(2018)734 du 7 novembre 2018).

## II. LES LOBBIES INDUSTRIELS :

L'Institut allemand d'évaluation des risques et l'Agence allemande pour l'environnement ont indiqué en août 2018 que seulement 31 % des articles fabriqués ou importés en Europe étaient réellement compatibles au règlement. 32 % d'entre eux étaient non conformes, et 37 % nécessitaient une enquête plus approfondie. L'ECHA a annoncé en mars 2019 (statistiques 2018) que sur les 286 enregistrements examinés, l'agence a demandé des informations supplémentaires dans 211 cas pour prouver que les médicaments pouvaient être utilisés en toute sécurité. « *La plupart des déclarants mettent à jour leurs dossiers* », affirme l'agence.[93]

Les lobbyistes du plastique, des produits chimiques et des pesticides ont tenté de bloquer toute législation à Bruxelles. Par exemple, Le bisphénol A, a été remplacé par le bisphénol B sur les tétines des nourrissons, mais nous ne savons pas si cela fait une différence. La réglementation sur les perturbateurs endocriniens, les phtalates et le bisphénol n'évoluent pas. regrette le Dr Feltz.[181]

## III. LES ETUDES MENEES SUR LES ANIMAUX

À ce jour, les études animales axées sur un petit nombre de produits chimiques et de paramètres ont fourni la majorité des données sur les effets nuisibles des perturbateurs endocriniens. En outre, les difficultés de traduire les effets des animaux à l'homme ayant été identifiées comme un obstacle majeur, donc la sélection de modèles animaux expérimentaux est d'une importance cruciale. On s'accorde de plus en plus à dire que les études de toxicité

classiques basées sur des critères apicaux ne sont pas réalisées à des doses pertinentes pour l'homme, à des stades de vie appropriés ou dans des modèles d'essai suffisamment sensibles pour détecter ou prévoir les troubles endocriniens tels que l'endométriose, la puberté précoce, l'infertilité... Prenons l'exemple des souris, traditionnellement utilisées pour dépister l'action des médicaments, sont qualifiées moins sensibles à la thalidomide que d'autres espèces. L'applicabilité des études animales à l'homme est également limitée, du fait que la signalisation hormonale varie souvent d'une espèce à l'autre. Cependant, une résilience spécifique à l'espèce n'est pas inhabituelle et des différences de sensibilité peuvent également exister entre les souches de rongeurs. Par exemple, la vulnérabilité à la dioxine de Seveso (TCDD) varie considérablement d'une espèce à l'autre, certaines souches étant complètement résistantes à cela et à d'autres cancérogènes chimiques, tandis que d'autres succombent même à de très faibles doses. [182]

Malgré tous ces défis, de nouvelles recherches sont nécessaires pour faciliter l'application des données provenant des animaux de laboratoire et de la faune au profit des humains.

#### **IV. LA RECHERCHE EPIDEMIOLOGIQUE :**

La recherche sur les perturbateurs endocriniens directement chez l'homme présente certains avantages par rapport à la recherche sur les animaux, dans la mesure où elle élimine la nécessité d'extrapolations inter-espèces et permet d'étudier les voies, les mélanges et les durées d'exposition réelles chez l'homme. De même, les plages d'exposition réelles peuvent être examinées lorsque les concentrations d'exposition dans la population humaine cible sont connues, ce qui élimine la nécessité d'extrapolations de doses élevées à faibles. Dans les cas où les modèles animaux appropriés ne sont pas disponibles ou ont une utilité limitée, les données humaines issues des études épidémiologiques peuvent être utiles.[183]

En raison de la nature de l'exposition au PE, la plupart des études épidémiologiques sont basées sur l'observation, ce qui a pour conséquence que les chercheurs ne peuvent pas contrôler l'exposition à des facteurs de risque autres que les PEs qui pourraient augmenter le risque du résultat recherché chez les participants à l'étude. Par conséquent, il peut être difficile de mener des recherches par observation. Parmi les autres défis, citons le fait que :

o **Les PEs sont omniprésents**, ce qui rend difficile, voire inappropriée, la comparaison des risques avec un groupe témoin réellement non exposé.

o **Le caractère dose-réponse non monotone**, complique davantage l'étude des PEs dans les populations humaines. Puisque des doses faibles peuvent induire des effets graves, alors que les doses élevées peuvent ne pas avoir d'effets dans la modèle courbe dose-effet en U inversé.

o **Latence d'exposition** : Les PEs n'ont pas toujours un effet instantané. En effet, les symptômes et/ou maladies peuvent ne se développer qu'à l'âge adulte dans certains cas, et dans d'autre cas ce n'est qu'après une ou plusieurs générations (effet transgénérationnel). Le cas du Distilbène® est l'une des meilleures illustrations de ce phénomène.[184]

Pour aggraver encore le problème de latence, les êtres humains sont exposés à un nombre important de produits chimiques, dont près de 1 500 sont des perturbateurs endocriniens présumés, et ce nombre devrait augmenter car des milliers de nouveaux composés arrivent sur le marché chaque année.[183]

o **L'effet cocktail** : Les mélanges chimiques peuvent avoir des effets plus ou moins puissants que les effets des ingrédients individuels testés seuls ; par exemple, le glyphosate est toujours mélangé à des adjuvants qui sont eux-mêmes des perturbateurs endocriniens et peuvent fortement potentialiser son effet. Cependant, les effets des mélanges de PE avec différents mécanismes d'action (par exemple, agoniste ou antagoniste) ne peuvent pas être facilement prédits et doivent donc être soigneusement étudiés.

o **Fenêtres de susceptibilité** : Quelles sont les périodes clés où l'exposition aux perturbateurs endocriniens peut causer le plus de dommages ? Nous avons signalé précédemment que la préconception, la gestation, la petite enfance, la puberté et la ménopause sont les périodes critiques, mais il reste beaucoup à apprendre sur d'autres fenêtres sensibles potentielles, ainsi que sur la façon dont les expositions pendant ces fenêtres contribuent aux effets sur la santé

o **Identification et détection des PEs** : en raison du faible niveau de détection exigé ainsi que la nature complexe des matrices dans lesquelles les PEs sont présents, la préparation d'échantillon, la détection et l'identification des PEs à des niveaux de traces sont des aspects importants des méthodes analytiques.

Malgré l'avancée des techniques analytiques, les échantillons sont trop complexes pour être analysés sans étape préalable de traitement de l'échantillon. Cette dernière permet à la fois de fournir un extrait enrichi en analyte recherché mais aussi de minimiser au maximum la présence d'interférents lors de la détection finale. La préparation de l'échantillon comprend en général l'extraction, la concentration et éventuellement une purification. [185]

Par exemple : en raison de leur complexité et de leur teneur en protéines, les échantillons obtenus à partir des matrices biologiques ne sont généralement pas directement compatibles avec la chromatographie liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse (HPLC/SM), qui est la technique analytique moderne dominante utilisée pour l'analyse des PEs.[186]

Dans l'attente de données additionnelles chez l'animal et l'homme et, surtout, d'une réglementation efficace. Le principe de précaution demeure la seule solution que nous disposons aujourd'hui.

***Chapitre 4 :  
La place du pharmacien  
dans la réduction de l'exposition  
des femmes enceintes aux PEs.***

## I. INTRODUCTION

Comme vu précédemment, jusqu'à présent, la prévention contre l'exposition aux perturbateurs endocriniens demeure la principale solution que nous disposons pour faire face à leur danger, notamment au cours des périodes critiques de vulnérabilité, donc nous sommes intéressés ici aux femmes enceintes, parce que la plupart des études citées dans ce présent travail ont montré que les problèmes de l'infertilité chez l'homme comme chez la femme sont probablement le résultat d'une exposition fœtale.

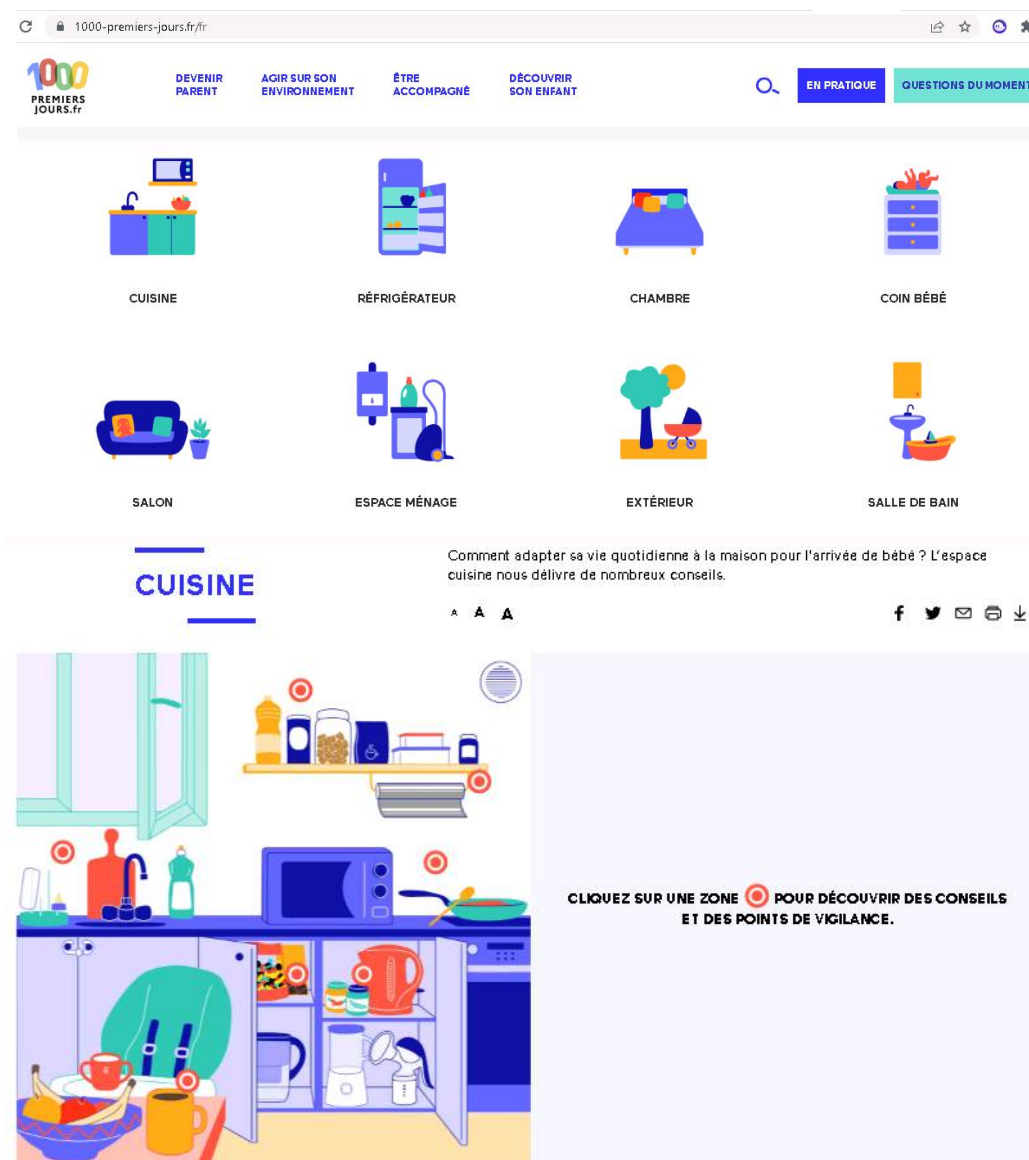
La sensibilisation des femmes en préconception ou bien pendant la grossesse est très intéressante, car si la femme qui désire avoir un enfant est bien informée, elle sera consciente du danger que représentent les PE sur sa santé et la santé de leur enfant. D'où la nécessité d'implication de tous les professionnels de santé que ça soit pharmacien, médecin, gynécologue, sage-femme... dans la prévention des effets PE.

Afin d'aider les professionnels de santé dans la délivrance des conseils pertinents et ciblés à leurs patientes, L'ARS a mis à leur disposition un guide de santé environnementale sous formes des fiches simples et claires visant à diminuer l'exposition quotidienne aux substances chimiques chez les femmes enceintes. (Figure 75)



Figure 75: Exemple de plaquettes mises à disposition pour les futurs parents.[187]

Le ministère de la santé en France a élaboré un site internet disponible sur <https://www.1000-premiers-jours.fr/>, permet d'identifier les risques liés à l'environnement pour les femmes enceintes et les jeunes enfants d'un point de vue sanitaire. Il s'intéresse particulièrement aux facteurs de risque d'exposition aux PEs et sensibilise les femmes enceintes avec un guide pratique interactif répertoriant les principales sources d'exposition à domicile. (Figure 76)



**Figure 76 :** Les conseils proposés pour les femmes enceintes.[188]

Dans le but de préserver la santé des futurs enfants, le docteur Alexandre Feltz, l'adjoint de la ville de Strasbourg a incité sur l'obligation d'agir et en urgence pour limiter les effets toxiques des perturbateurs endocriniens, il a déclaré que la ville de Strasbourg veut proposer des ordonnances vertes aux femmes enceintes à partir de septembre 2022.

Cette ordonnance verte sera délivrée par un médecin généraliste auprès des femmes enceintes, elle constitue un guide pratique aidant les femmes à minimiser leur contact avec les PE, elle leur permettra d'assister à des ateliers de sensibilisation aux bons réflexes pour limiter les effets sanitaires des perturbateurs endocriniens et de bénéficier d'un panier hebdomadaire de fruits et légumes issus de l'agriculture biologique.

Pour veuille à bien mener ce projet, la ville de Strasbourg a investi 300 000 euros et elle visera à accompagner 800 femmes enceintes dans la première année et si cette expérimentation réussira ce programme va élargir le nombre des femmes couvertes dans les années qui suivent.[181]

## II. LES CONSEILS PRATIQUES DU PHARMACIEN D'OFFICINE

Grâce à sa proximité et son accessibilité le pharmacien d'officine est l'interlocuteur de choix pour la femme enceinte et son entourage. Il constitue le premier maillon en matière de prévention et doit contribuer à mieux conseiller les futurs parents pour limiter au maximum l'exposition aux PE.

### 1. Lutter contre l'exposition par voie inhalée

Même si l'exposition au PE via l'air est encore faible, il existe des gestes simples permettant d'en réduire davantage son impact :

- ✚ Il est préférable de bien aérer le lieu d'habitation au minimum 10 minutes chaque jour en éteignant les radiateurs, de préférence de matin en période chaude même avec la disponibilité d'un système de ventilation.
- ✚ Arrêter le tabagisme et éviter de fumer à la maison pour limiter l'exposition à la fumée de cigarette.
- ✚ Éviter les parfums d'ambiances et les bougies d'ambiances parfumées.
- ✚ Limitez l'utilisation d'insecticides (répulsifs contre les moustiques, les puces ou les acariens) et isolez-vous en portant des vêtements longs ou en utilisant des moustiquaires.

L'utilisation de produits ménagers est l'une des principales sources de pollution de l'air intérieur. Par conséquent, il est préférable de limiter la quantité de produits utilisés pour éviter au maximum les interactions chimiques et les effets cocktails potentiels. Lors des activités ménagères, il est important de recommander le port de gants et d'aérer l'endroit pendant et après le nettoyage. Il est préférable d'utiliser des lingettes plutôt qu'un vaporisateur. On privilégie les produits simples comme le vinaigre blanc, le savon noir, le bicarbonate de sodium ou la microfibre pour un nettoyage efficace sans avoir à utiliser plusieurs produits. Si cela n'est pas possible, il est préférable d'utiliser les écolabels (Figure 77), qui garantissent la sécurité en exigeant le respect de diverses conditions dans leur cahier des charges. Par conséquent, grâce à l'inspection de l'organisme de certification, il est garanti que la production répond aux exigences du label.



Figure 77 : Exemple de plaquette explicative disponible dans le guide santé environnement.[187]

Exemple des labels à privilégier et pourquoi ?



Figure 78 : logo du label Ecocert. [189]

Le label Français Ecocert est un leader dans le domaine de certification de produits d'origine naturelle ou biologique. Les produits d'entretien mentionnant le logo Ecocert (Figure 78) sont à privilégier, car son cahier des charges exige des procédés de production et de transformation, respectueux de l'environnement, il certifie les produits dont leur formule est constituée des ingrédients d'origine naturelle ou biologique et refuse toute substance pétrochimique potentiellement perturbatrice endocrinienne.

L'organisme Ecocert est actif au Maroc depuis 20 ans, il représente le premier organisme de certification des produits «bio» au royaume (détergent bio, Agriculture et cosmétique biologique...). Dernièrement, il s'est vu attribué un agrément de 3 ans pour certifier les produits issus de l'agriculture biologique surtout ceux destinés à l'exportation. [190]



**Figure 79:** logo Ecolabel Européen et NF Environnement. [191]

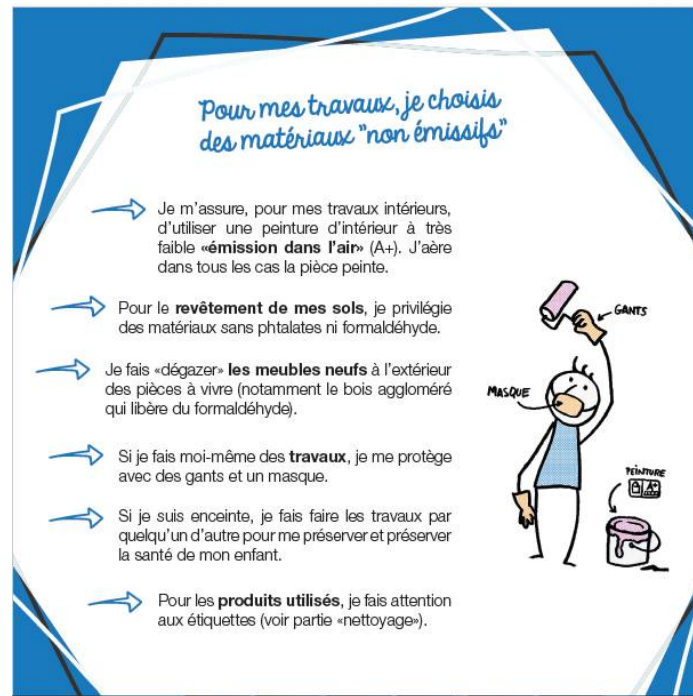
Ecolabel Européen (EE) es un label communément utilisable dans tous les pays de l'union européenne. L'EE n'accorde pas sa certification « *aux produits contenant des substances ou des préparations ou mélanges classés comme toxiques, nuisibles pour l'environnement, mutagènes, cancérrogènes ou toxiques pour le système reproducteur (CMR) ni aux produits qui contiennent des substances telles que définies à l'article 57 du règlement REACH* » Cet article regroupe les substances organiques persistantes et bioaccumulables ainsi que les substances qui perturbent le système endocrinien.

NF Environnement est une marque ayant pour objectif d'attester la conformité de produits aux normes définies dans des cahiers des charges, en offrant un double garanti qui est la qualité d'usage et la qualité écologique. Tout en respectant que le produit tout au long de son cycle de vie doit répondre au cahier des charges en faveur de l'environnement.[191]



**Figure 80:** Logo Nordic Ecolabel. [192]

Ce label situé à Stockholm est constitué de l'écolabel officiel des pays scandinaves comme la Norvège, la Suède... Il s'applique à un large éventail de catégories de produits dont les produits d'entretien, les lessives, les peintures... En plus qu'il respecte l'écologie, il n'utilise pas de substances classées CMR et diverses substances problématiques comme les perturbateurs endocriniens.[192]



**Figure 81:** une fiche explicative disponible dans le guide santé environnement.[187]

Il est par ailleurs déconseillé de réaliser des travaux et de meubler la chambre du nouveau-né dans les deux mois précédant sa naissance afin d'éviter sa contamination par des produits PE émit par les matériaux et meubles neufs. Il faut aérer pendant les travaux et les semaines qui suivent.

Évitez les travaux impliquant des substances à risque telles que des peintures ou des vernis. Sinon, limiter l'utilisation du produit au strict nécessaire et utiliser des produits mentionnant dans leur étiquète un logo des labels précédemment cités. Porter des équipements de protection adéquats tels que des gants, des masques et des lunettes pour éviter autant que possible la contamination.

Évitez les meubles neufs dans les pièces à vivre pour se protéger contre les produits inquiétants diffuser dans l'air comme le formaldéhyde, et privilégier les meubles fabriqués en bois brut plutôt qu'en aggloméré (formaldéhyde, retardateurs de flamme polybromés).

Évitez d'utiliser les répulsifs contre les moustiques, les insecticides ou les produits antipuces pour animaux domestiques. Il est préférable d'utiliser des produits naturels comme la citronnelle, les boules de cèdre et la Terre de diatomée.

## 2. Lutter contre la contamination par ingestion

Comme nous avons déjà vu l'ingestion représente la voie principale de contamination aux PEs chez la femme enceinte. Par conséquent, l'avis d'un pharmacien sur cette question est essentiel. De nombreux perturbateurs endocriniens se retrouvent dans nos aliments, comme le soja, qui en contiennent naturellement, mais surtout à cause de 109 additifs alimentaires et résidus de pesticides. Pour limiter les pesticides, il faut particulièrement privilégier les produits « bio ». Être prudent avec les contenants alimentaires en plastique, les revêtements de boîtes de conserve ou les poêles antiadhésives.

Multiples conseils peuvent donc être apportés :

- ✚ Privilégier des produits alimentaires Bio certifiés par des labels spécifiques tels que le label Ecocert ou Agriculture Biologique (AB). (Figure 82)



**Figure 82:** logo du label AB.[193]

AB est un label français encadré par le gouvernement de l'agriculture et de l'alimentation. Il est utilisé dans toutes les pays de l'union européenne et il s'étend à plusieurs types de produits dont des produits agricoles vivants ou non transformés et produits agricoles transformés destinés à l'alimentation humaine et animale.

Au Maroc, ce sont des certificateurs étrangers qui certifient les produits biologiques et il en existe 6 opérateurs sur la base des cahiers des charges de l'agriculture biologique selon des référentiels européens, ou américains, ou japonais.

Exemple de Certificateurs européens :

- Ecocert
- Institut méditerranéen de certification (IMC Italie)
- Société LACON MAROC Inspection et certification (Allemagne)
- QUALITE France
- Q.C & I (Allemagne)...

Bientôt, tous les produits «bio» importés devront présenter le logo bio marocain et les nombreux producteurs du Maroc pourront aussi opposer le logo bio marocain. (Figure 83)



**Figure 83** :Le logo réglementaire marocain de l'agriculture biologique.[194]

- ✚ Laver et éplucher systématiquement les fruits et légumes pour éliminer les résidus de pesticides et les produits toxiques pour la femme enceinte.
- ✚ Évitez les aliments de conserve, les additifs alimentaires et les produits ultra-transformés, et privilégier les repas préparés à la maison et les produits frais.
- ✚ Diminuez la quantité de céréales complètes chargées en pesticides.
- ✚ Il faut faire beaucoup d'attention aux gommes à mâcher, car ils contiennent l'hydroxyanisole butylé (BHA) et le butylhydroxytoluène (BHT).

- ✚ Varier votre alimentation pour ne pas avoir une exposition répétée aux mêmes substances PE.
- ✚ Utiliser les contenant en verre et éviter tout contenant en plastique surtout lors du chauffage d'aliments en micro-onde pour éviter le relargage de bisphénol A.
- ✚ Évitez les poissons en bout de chaîne qui peuvent accumuler des toxines environnementales comme les PCB ou les métaux lourds (saumon, hareng, sardine, maquereau, truite, etc.). Alternez entre poisson gras et poisson maigre. Limitez les poissons gras à une fois par semaine.
- ✚ Ne mangez pas de gros poissons prédateurs (requins, espadons, lamproies, etc.).
- ✚ Limiter la consommation de poisson d'eau douce à une fois tous les 2 mois.
- ✚ Évitez les produits à base de Phytoestrogènes comme le soja
- ✚ Réduire la consommation de produits gras comme les produits laitiers ou les viandes grasses (PCB, dioxines dans les graisses animales).
- ✚ Évitez les emballages plastiques marqués 1, 3 et 7 (Figure 84) et évitez les boîtes



de conserve.

**Figure 84:** Les types de plastiques.[195]

Les mécanismes épigénétiques semblent être des capteurs de l'environnement dans lequel évolue le fœtus. Ce sont des réponses à l'exposition environnementale aux perturbateurs endocriniens. Si l'exposition prénatale au bisphénol A semble produire une réduction de la méthylation de l'ADN, cela peut être contrecarré si les mères ont un régime alimentaire riche en donneurs de méthyle (acide folique, vitamine B12). En outre, la

recherche d'une diminution de la méthylation de l'ADN au niveau des promoteurs de gènes dans le placenta après l'exposition du fœtus au bisphénol A pendant la grossesse pourrait révéler des signes précoces d'exposition aux perturbateurs endocriniens. En raison de ces indicateurs précoces d'exposition, des actions préventives devraient être mises en place chez ces femmes enceintes.

### **3. Lutter contre la contamination par voie cutanée**

La contamination de la peau est induite par l'utilisation quotidienne de produits dermocosmétiques contenant des perturbateurs endocriniens. Les phtalates, qui sont utilisés comme plastifiants dans les flacons ou comme fixateurs dans les colles et les vernis à ongles, les parabènes et les filtres UV comme le méthoxy-cinnamate d'octyle, le triclosan ou l'hydroxy-anisole butyle (BHA) sont des exemples de ces produits. Par conséquent, certaines recommandations permettent de limiter l'exposition :

-  Préférez les produits dont la formule est la plus simple et la plus courte possible, sans parfum ni conservateur.
-  Lire attentivement les étiquettes de vos produits cosmétiques pour éviter les parabènes, les composés d'isothiazolinone, BHA, phénoxyéthanol, etc.
-  Préférez les produits "bio" et ceux qui nécessitent un rinçage.
-  N'utiliser que les produits nécessaires, en quantité minimale.
-  Évitez de vous maquiller pendant la grossesse et l'allaitement.
-  Pulvériser votre parfum préférentiellement sur vos vêtements.
-  Préférer les écrans solaires à base de minéraux et si possible, exempts de nanoparticules.
-  Évitez tout produit mentionne dans leur étiquette le pictogramme qui signale le danger pour les femmes enceintes. (Figure 85)



**Figure 85:** le pictogramme qui signale le danger chez la femme enceinte. [93]

En France, le laboratoire OFFICINEA a développé en 2017 une application mobile « CLEAN BEAUTY » dirigée par un docteur en pharmacie spécialiste, qui permet d'identifier les composés dangereux tels que les PE par l'intermédiaire d'une photo de la liste des ingrédients. Malheureusement cette application ne fonction pas au Maroc. (Figure 86)

La première association de consommateurs « Que Choisir » propose des fiches de substance toxiques à éviter dans les cosmétiques (Figure 87) recensant ainsi la plupart des produits PE à éviter.



**Figure 86:** l'application mobile CLEAN BEAUTY. [196]

| Substances à éviter                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Les substances à risque sont encore plus préoccupantes dans les produits non rincés.</p> <p>Elles sont à éviter scrupuleusement pour les tout-petits (moins de 3 ans).</p> <p>Les perturbateurs endocriniens sont à bannir chez les tout-petits, les adolescents et les femmes enceintes.</p> |                                                                                                                                                                         |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ammonium Lauryl Sulfate<br/><i>Irritant</i></li> </ul>                                                                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cyclopentasiloxane, Cyclotetrasiloxane, Cyclomethicone<br/><i>Perturbateurs endocriniens</i></li> </ul>                        |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Benzophenone-1, Benzophenone-3<br/><i>Perturbateurs endocriniens, allergènes</i></li> </ul>                                                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ethylhexyl Methoxycinnamate<br/><i>Perturbateur endocrinien</i></li> </ul>                                                     |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• BHA<br/><i>Perturbateur endocrinien</i></li> </ul>                                                                                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Methylchloroisothiazolinone, Methylisothiazolinone<br/><i>Allergènes</i></li> </ul>                                            |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• BHT<br/><i>Perturbateur endocrinien</i></li> </ul>                                                                                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Phenoxyethanol<br/><i>Toxique pour le foie. Cette substance ne semble pas présenter de danger pour les adultes.</i></li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Butylparaben, Potassium Butylparaben ou Sodium Butylparaben<br/><i>Perturbateurs endocriniens</i></li> </ul>                                                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• P-phenylenediamine (et substances dont le nom contient « P-phenylenediamine »)<br/><i>Allergènes</i></li> </ul>                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Propylparaben, Potassium Propylparaben ou Sodium Propylparaben<br/><i>Perturbateurs endocriniens</i></li> </ul>                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sodium Lauryl Sulfate<br/><i>Irritant. Le sodium laureth sulfate est moins irritant.</i></li> </ul>                            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Triclosan<br/><i>Perturbateur endocrinien</i></li> </ul>                                                                       |

**Figure 87:** carte-repère des molécules toxiques présentes dans les produits cosmétiques. Selon « Quechoisir ».[197]

A decorative frame made of blue lines, consisting of two concentric rectangles with a small gap between them on the top and bottom sides.

## ***Conclusion***

Du fait de la complexité de la toxicologie environnementale et les caractères particuliers que représentent les substances perturbatrices du system endocrinien. Les arguments cités jusqu'à aujourd'hui montrent que les PE impact négativement la fertilité. Il existe un besoin urgent de poursuivre les études sur les perturbateurs endocriniens, tant dans le cadre d'études épidémiologiques sur les animaux que sur les humains, afin de mieux comprendre le risque et les mécanismes d'action de ces substances sur la fonction de reproduction, ainsi que d'identifier et de caractériser de nouveaux perturbateurs endocriniens. En outre, les premières études se sont concentrées sur des composés uniques alors qu'il est de plus en plus nécessaire de se concentrer sur l'exposition à des mélanges de PE qui reflètent mieux la vie réelle.

La perturbation endocrinienne est un grave problème de santé publique qui ne doit pas être ignoré. Les autorités devraient approuver des mesures préventives concernant l'exposition aux PE, telles que la limitation de leur production dans l'industrie mondiale, car l'élimination de ces substances de l'environnement n'est ni simple ni bon marché.

La toxicologie classique ne permet pas à définir et réglementer ces substances agissant à dose infime, en synergie avec d'autres PE sur une multitude de cibles, rendant ainsi l'analyse scientifique très difficile. Les effets peuvent être latents ou opérer sur les générations suivantes si l'exposition a lieu au moment de grande vulnérabilité.

La grossesse représente donc une fenêtre de vulnérabilité pour la mère et le développement du fœtus. D'où la nécessité de sensibilisation des femmes enceintes sur le danger des PEs, et de leur donner des conseils pertinents afin de minimiser au maximum leur exposition à ces produits.



## ***Résumés***

# RESUME

**Titre : Les perturbateurs endocriniens et la fertilité.**

**Auteur : TAHRI Mohammed**

**Directeur de thèse : Pr. Yassir BOUSLIMAN**

**Mots clés : Perturbateurs endocriniens, infertilité féminine, infertilité masculine.**

L'incidence de l'infertilité du couple et bien d'autres problèmes sanitaires, a augmenté d'une manière exponentielle, proportionnellement à l'aggravation de la pollution de l'environnement induite par le monde industriel. Un nombre énorme de produits chimiques produits et mis sur le marché chaque année, dont plusieurs sont des perturbateurs endocriniens.

Les perturbateurs endocriniens sont des composés exogènes d'origine naturelle ou synthétique, omniprésents dans l'environnement. Ces composés perturbent la fonction endocrinienne par interaction avec le récepteur hormonal ou par altération de la synthèse hormonale. Les êtres humains sont exposés aux perturbateurs endocriniens principalement par ingestion (l'eau, la nourriture). Au cours de ces dernières décennies, on s'est inquiété que l'exposition aux perturbateurs endocriniens puisse contribuer à une altération de la fonction reproductrice humaine. L'objectif de ce travail de thèse est de mettre en lumière et de synthétiser les principaux arguments épidémiologiques et expérimentaux sur le thème de l'infertilité du couple associée à l'exposition aux PEs.

Les perturbateurs endocriniens affectent la fertilité masculine à plusieurs niveaux ; ils peuvent altérer les paramètres spermatiques en induisant une diminution de la motilité, de la concentration, du volume et de la morphologie des spermatozoïdes. Ils peuvent également être à l'origine de certaines anomalies congénitales de l'appareil génital masculin tel que la cryptorchidie, l'hypospadias...

Malgré l'absence de biomarqueurs fiables permettant d'étudier la fertilité chez la femme, nous élucidons les arguments les plus forts qu'on a aujourd'hui pour penser que l'exposition aux perturbateurs endocriniens puisse avoir un impact sur la fertilité féminine. Plusieurs études ont montré que les PEs peuvent impacter négativement la fertilité féminine en provoquant des altérations de la réserve ovarienne (ménopause précoce, insuffisance ovarienne précoce...), d'endométriose, de syndrome des ovaires polykystiques, des fibromes utérins...etc.

## ABSTRACT

**Title: Endocrine disruptors and fertility.**

**Author: Mohammed TAHRI**

**Supervisor: Pr. Yassir BOUSLIMAN**

**Key words: Endocrine disruptors, female infertility, male infertility.**

The incidence of couple infertility and many other health problems have increased exponentially in reaction to the increasing environmental pollution caused by the industrial world. Every year, a huge number of chemicals, many of which are endocrine disruptors, is produced and put on the market.

Endocrine disruptors are exogenous compounds of natural or synthetic origin that are omnipresent in the environment. These compounds disrupt endocrine function by interacting with the hormone receptor or by altering hormone synthesis. Humans are exposed to endocrine disruptors mainly through ingestion (water, food). Over the past decades, there has been concern that exposure to endocrine disruptors may contribute to impaired human reproductive function. The objective of this thesis is to review and synthesize the main epidemiological and experimental arguments on the subject of couple infertility associated with exposure to EDs.

Endocrine disruptors affect male fertility at several levels; they can alter sperm parameters by inducing a decrease in motility, concentration, volume, and morphology of spermatozoa. They can further be the cause of certain male genital tract congenital anomalies such as cryptorchidism and hypospadias...

Despite the lack of reliable biomarkers to study women's fertility, we have elucidated the strongest arguments that we have today to consider that exposure to endocrine disruptors may have a link to female fertility. Several studies have shown that EDs can negatively impact female fertility by causing, among others, alterations in ovarian reserve (early menopause, primary ovarian insufficiency), endometriosis, Polycystic ovary syndrome, uterine fibroids, etc.

## ملخص

العنوان: مخلات الغدد الصماء والخصوبة.

الكاتب: الطاهري محمد.

الأستاذ الموجه: ياسر بوسليمان.

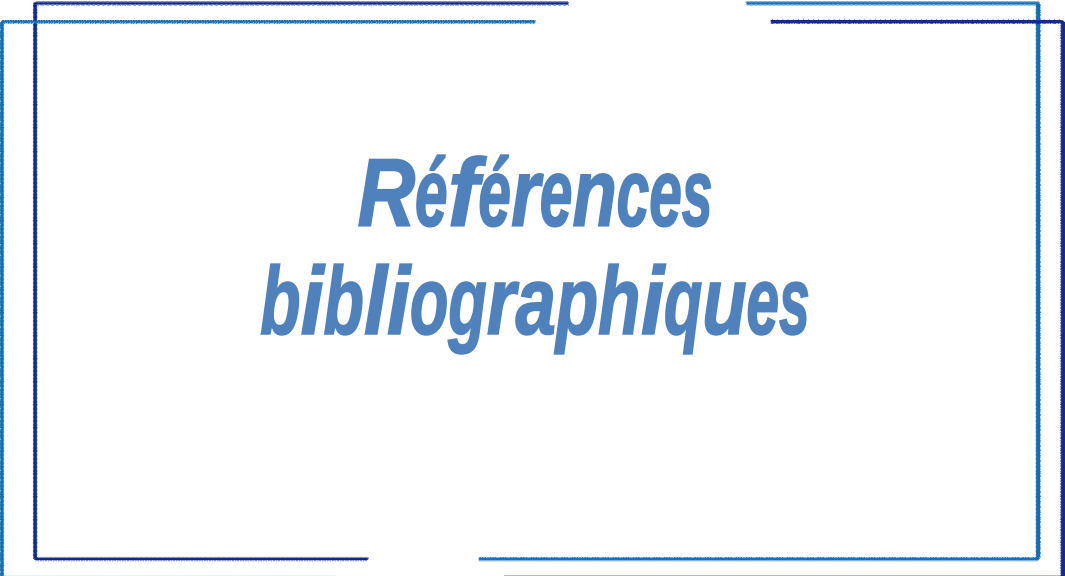
الكلمات الأساسية: مخلات الغدد الصماء، عقم المرأة، عقم الرجل.

ارتفعت حالات العقم بين الزوجين والعديد من المشاكل الصحية الأخرى بشكل كبير نتيجة لتفاقم مشكل التلوث البيئي الناجم عن المخلفات الصناعية، حيث يتم إنتاج كمية ضخمة من المواد الكيميائية وضخها سنوياً في الأسواق، وكثير من هذه المواد قد تسبب خلل في وظيفة الغدد الصماء.

المواد المسببة لاضطرابات الغدد الصماء هي مركبات خارجية من أصل طبيعي أو اصطناعي، وتتواجد بشكل منتشر في البيئة. تعطل هذه المركبات وظيفة الغدد الصماء عن طريق التفاعل مع مستقبلات الهرمون أو عن طريق تغيير تخليق الهرمونات. يتعرّض الإنسان لمخلات الغدد الصماء بشكل رئيسي من خلال ابتلاعها (الماء والغذاء). في العقود الأخيرة، كان هناك قلق من أن التعرض لمخلات الغدد الصماء قد يساهم في ضعف وظيفة الإنجاب البشري. الهدف من هذه الأطروحة هو مراجعة وتجميع الحجج الوبائية والتجريبية الرئيسية حول موضوع العقم الزوجي المرتبط بالتعرض لمخلات الغدد الصماء.

تؤثر مخلات الغدد الصماء على خصوبة الذكور على عدة مستويات؛ فيمكنها تغيير معايير الحيوانات المنوية عن طريق إحداث انخفاض في حركية الحيوانات المنوية وتركيزها وحجمها وتشكلها. يمكن أن تكون أيضاً سبباً لبعض التشوهات الخلقية في الجهاز التناسلي الذكري مثل الخصيتين الخفيتين، والإحليل التحتي...

على الرغم من عدم وجود مؤشرات حيوية موثوقة لدراسة الخصوبة عند النساء، فقد أوضحنا أقوى الحجج التي لدينا اليوم للاعتقاد بأن التعرض لمخلات الغدد الصماء قد يكون له صلة بخصوبة الإناث. أظهرت العديد من الدراسات أن هذه المواد يمكن أن تؤثر سلباً على خصوبة الإناث من خلال إحداث تغييرات في احتياطي المبيض (انقطاع الطمث المبكر، فشل المبايض المبكر)، بطانة الرحم، متلازمة تكيس المبايض، الأورام الليفية الرحمية ... إلخ



## ***Références bibliographiques***

- [1] A. ZAIDOUNI, « Evaluation des effets de la Consultation Infirmière sur le Stress de l'infertilité Perçu: Cas du Centre Public de Procréation Médicalement Assistée de Rabat », Thesis, Université Mohammed V de Rabat, Rabat, 2020.
- [2] A. Sokal, S. Jarmakiewicz-Czaja, J. Tabarkiewicz, et R. Filip, « Dietary Intake of Endocrine Disrupting Substances Presents in Environment and Their Impact on Thyroid Function », *Nutrients*, vol. 13, n° 3, p. 867, mars 2021, doi: 10.3390/nu13030867.
- [3] A. Alavian-Ghavanini et J. Rüegg, « Understanding Epigenetic Effects of Endocrine Disrupting Chemicals: From Mechanisms to Novel Test Methods », *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, vol. 122, n° 1, p. 38-45, janv. 2018, doi: 10.1111/bcpt.12878.
- [4] M. J. Kim, R. Barouki, et N. Chevalier, « Chapitre 21 - Polluants, perturbateurs endocriniens et obésité », in *Les Obésités*, J.-M. Lecerf, K. Clément, S. Czernichow, M. Laville, J.-M. Oppert, F. Pattou, et O. Ziegler, Éd. Paris: Elsevier Masson, 2021, p. 109-114. doi: 10.1016/B978-2-294-76753-1.00021-7.
- [5] S. Patel, C. Zhou, S. Rattan, et J. A. Flaws, « Effects of Endocrine-Disrupting Chemicals on the Ovary<sup>1</sup> », *Biol. Reprod.*, vol. 93, n° 1, juill. 2015, doi: 10.1095/biolreprod.115.130336.
- [6] C. Rougier et P. Fenichel, « Female fertility and endocrine disruptors: is there an impact? », *Médecine Reprod.*, vol. 20, n° 3, p. 178-183, juill. 2018, doi: 10.1684/mte.2018.0708.
- [7] E. Carlsen, A. Giwercman, N. Keiding, et N. E. Skakkebaek, « Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years », *BMJ*, vol. 305, n° 6854, p. 609-613, sept. 1992, doi: 10.1136/bmj.305.6854.609.
- [8] S. H. Swan, E. P. Elkin, et L. Fenster, « The question of declining sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934-1996. », *Environ. Health Perspect.*, vol. 108, n° 10, p. 961-966, oct. 2000.

- [9] Y. H. Chiu *et al.*, « Fruit and vegetable intake and their pesticide residues in relation to semen quality among men from a fertility clinic », *Hum. Reprod.*, vol. 30, n° 6, p. 1342-1351, juin 2015, doi: 10.1093/humrep/dev064.
- [10] N. E. Skakkebaek *et al.*, « Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility », *Physiol. Rev.*, vol. 96, n° 1, p. 55-97, janv. 2016, doi: 10.1152/physrev.00017.2015.
- [11] « Système endocrinien - Définition », *Journal des Femmes Santé*. <https://sante-medecine.journaldesfemmes.fr/faq/33062-systeme-endocrinien-definition> (consulté le 10 juin 2021).
- [12] S. Hiller-Sturmhöfel et A. Bartke, « The Endocrine System », *Alcohol Health Res. World*, vol. 22, n° 3, p. 153-164, 1998.
- [13] « Molécule de signal : définition et explications », *AquaPortail*. <https://www.aquaportail.com/definition-14461-molecule-de-signal.html> (consulté le 5 mai 2022).
- [14] « Revue générale du système endocrinien - Troubles endocriniens et métaboliques », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/principes-endocrinologie/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-du-syst%C3%A8me-endocrinien> (consulté le 10 juin 2021).
- [15] E. Masson, « Biochimie des hormones et leurs mécanismes d'action. Généralités et synthèse des hormones polypeptidiques », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/25620/biochimie-des-hormones-et-leurs-mecanismes-d-action> (consulté le 13 juin 2021).
- [16] T. DARDE, « Identification et classification de composés reprotoxiques par des approches de toxicogénomique prédictive », UNIVERSITÉ DE RENNES 1, 2017.

- [17] « PERTURBATEURS ENDOCRINIENS : ÉTAT DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES ». juillet 2019. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/content/download/269110/3805570/file/FR%20perturbateurs%20endocriniens-2019.pdf>
- [18] E. Simon, A. Afif, M. M'Baye, et P. Mertens, « Anatomy of the pineal region applied to its surgical approach », *Neurochirurgie*, vol. 61, n° 2-3, p. 70-76, avr. 2015, doi: 10.1016/j.neuchi.2013.11.008.
- [19] K. Anna, « Relation entre la phase circadienne de la mélatonine et le profil d'exposition à la lumière chez les personnes d'âge moyen », Université de Montréal, 2005. [En ligne]. Disponible sur: [https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/bitstream/handle/1866/15340/Kawinska\\_Anna\\_2005\\_memoire.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/bitstream/handle/1866/15340/Kawinska_Anna_2005_memoire.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- [20] A. Dekar-Madoui *et al.*, « Aspects cellulaires du vieillissement de la glande pinéale chez la musaraigne, *Crocidura russula* », *C. R. Biol.*, vol. 335, n° 1, p. 9-18, janv. 2012, doi: 10.1016/j.crvi.2011.11.001.
- [21] R. Terjung, Éd., *Comprehensive Physiology*, 1<sup>re</sup> éd. Wiley, 2011. doi: 10.1002/cphy.
- [22] P.-Y. Gueugniaud, C. Ferretti, et J.-S. David, « La vasopressine : ses indications en réanimation », *Prat. En Anesth. Réanimation*, vol. 10, n° 1, p. 25-30, févr. 2006, doi: 10.1016/S1279-7960(06)75511-5.
- [23] N. Lahlou et M. Roger, « Hormone somatotrope », *EMC - Endocrinol. - Nutr.*, vol. 3, n° 2, p. 1-16, janv. 2006, doi: 10.1016/S1155-1941(06)38684-2.
- [24] E. Masson, « Hormone lutéinisante (HL) », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/61097/hormone-luteinisante-hl> (consulté le 25 octobre 2021).
- [25] K. Hull, « Growth hormone: a reproductive endocrine-paracrine regulator? », *Rev. Reprod.*, vol. 5, n° 3, p. 175-182, sept. 2000, doi: 10.1530/ror.0.0050175.

- [26] R.-S. A., « Ontogenèse, anatomie, histologie et physiologie de la thyroïde », in *EM-Consulte*, 2010. Consulté le: 26 septembre 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/246021/ontogenese-anatomie-histologie-et-physiologie-de-l>
- [27] B. Letombe *et al.*, *Endocrinologie en gynécologie et obstétrique*. Elsevier Masson, 2012.
- [28] E. Masson, « Calcitonine et peptides apparentés », *EM-Consulte*, 2004, Consulté le: 26 septembre 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/28571/calcitonine-et-peptides-apparentes>
- [29] J. T. Potts, « Parathyroid hormone: past and present », *J. Endocrinol.*, vol. 187, n° 3, p. 311–325, déc. 2005, doi: 10.1677/joe.1.06057.
- [30] « Chirurgie des glandes surrénales », *Centre Lyonnais de Chirurgie Digestive*, 8 juillet 2020. <https://www.chirurgien-digestif.com/chirurgie-des-glandes-surrenales> (consulté le 26 septembre 2021).
- [31] A. Turquetil et Y. Reznik, « Les glandes surrénales, rôle et dysfonctionnement », *Actual. Pharm.*, vol. 58, n° 585, p. 18–22, avr. 2019, doi: 10.1016/j.actpha.2019.02.004.
- [32] F. Bessaguet et A. Desmoulière, « Le pancréas », *Actual. Pharm.*, vol. 60, n° 607, p. 55–59, juin 2021, doi: 10.1016/j.actpha.2021.03.037.
- [33] M. Dufresne, « Physiologie du pancréas exocrine », *EMC - Hépatologie*, vol. 7, n° 3, p. 1–9, juill. 2012, doi: 10.1016/S1155-1976(12)59709-3.
- [34] Q. Zhou et D. A. Melton, « Pancreas regeneration », *Nature*, vol. 557, n° 7705, p. 351–358, mai 2018, doi: 10.1038/s41586-018-0088-0.
- [35] G. Kraft et A. D. Cherrington, « Actions physiologiques du glucagon », *Médecine Mal. Métaboliques*, vol. 5, n° 2, p. 122–128, avr. 2011, doi: 10.1016/S1957-2557(11)70205-X.

- [36] C. Magnan et A. Ktorza, « Production et sécrétion de l'insuline par la cellule  $\beta$  pancréatique », *EMC - Endocrinol.*, vol. 2, n° 4, p. 241-264, déc. 2005, doi: 10.1016/j.emcend.2005.07.001.
- [37] « Stéroïde », *Wikipédia*. 9 février 2022. Consulté le: 29 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur:  
<https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=St%C3%A9ro%C3%AFde&oldid=190674277>
- [38] W. L. Miller et R. J. Auchus, « The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders », *Endocr. Rev.*, vol. 32, n° 1, p. 81-151, févr. 2011, doi: 10.1210/er.2010-0013.
- [39] W. Boron, W. F. Boron, et E. L. Boulpaep, *Medical Physiology: A Cellular and Molecular Approach*. W.B. Saunders, 2003.
- [40] « Les hormones sexuelles ».  
[https://www.gfmer.ch/Presentations\\_Fr/Hormones\\_sexuelles.htm](https://www.gfmer.ch/Presentations_Fr/Hormones_sexuelles.htm) (consulté le 18 juin 2021).
- [41] S. Laborie, « Exposition Humaine aux perturbateurs endocriniens par inhalation Caractérisation de la contamination de l'air intérieur par analyses chimiques et biologiques in vitro », École doctorale de l'École Pratique des Hautes Études, 2015.
- [42] N. Heldring *et al.*, « Estrogen Receptors: How Do They Signal and What Are Their Targets », *Physiol. Rev.*, vol. 87, n° 3, p. 905-931, juill. 2007, doi: 10.1152/physrev.00026.2006.
- [43] M. Adlanmerini *et al.*, « Effets membranaires du récepteur alpha des œstrogènes: Une question de spécificité tissulaire », *médecine/sciences*, vol. 31, n° 12, p. 1083-1091, déc. 2015, doi: 10.1051/medsci/20153112011.
- [44] S. Mosselman, J. Polman, et R. Dijkema, « ER $\beta$ : Identification and characterization of a novel human estrogen receptor », *FEBS Lett.*, vol. 392, n° 1, p. 49-53, août 1996, doi: 10.1016/0014-5793(96)00782-X.

- [45] K. Dahlman-Wright *et al.*, « International Union of Pharmacology. LXIV. Estrogen Receptors », *Pharmacol. Rev.*, vol. 58, n° 4, p. 773–781, déc. 2006.
- [46] A. Escande *et al.*, « Evaluation of ligand selectivity using reporter cell lines stably expressing estrogen receptor alpha or beta », *Biochem. Pharmacol.*, vol. 71, n° 10, p. 1459–1469, mai 2006, doi: 10.1016/j.bcp.2006.02.002.
- [47] « Récepteur nucléaire », *Wikipédia*. 29 octobre 2017. Consulté le: 29 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur:  
[https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=R%C3%A9cepteur\\_nucl%C3%A9aire&oldid=142040632](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=R%C3%A9cepteur_nucl%C3%A9aire&oldid=142040632)
- [48] W. Gao, C. E. Bohl, et J. T. Dalton, « Chemistry and Structural Biology of Androgen Receptor », *Chem. Rev.*, vol. 105, n° 9, p. 3352–3370, sept. 2005, doi: 10.1021/cr020456u.
- [49] E. Schreyer *et al.*, « Variants du récepteur des androgènes dans le cancer de la prostate », *médecine/sciences*, vol. 33, n° 8–9, Art. n° 8–9, août 2017, doi: 10.1051/medsci/20173308021.
- [50] Z. Laanibi, « Les perturbateurs endocriniens et leur impact sur la fertilité masculine », Thesis, 2015. Consulté le: 6 juin 2021. [En ligne]. Disponible sur:  
<http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/16744>
- [51] G. Clementine, « Activation du récepteur Pregnane X Receptor humain et poisson zèbre par les pesticides », p. 14.
- [52] P. D. Darbre, « The history of endocrine-disrupting chemicals », *Curr. Opin. Endocr. Metab. Res.*, vol. 7, p. 26–33, août 2019, doi: 10.1016/j.coemr.2019.06.007.
- [53] T. T. Schug *et al.*, « Minireview: Endocrine Disruptors: Past Lessons and Future Directions », *Mol. Endocrinol.*, vol. 30, n° 8, p. 833–847, août 2016, doi: 10.1210/me.2016-1096.

- [54] D. Thomas, « « Physiology and physiopathology of the urogenital tract » », UNIVERSITÉ DE RENNES 1, 2017. Consulté le: 13 juin 2021. [En ligne]. Disponible sur:  
[https://www.google.com/search?q=pr%C3%A9sent%C3%A9+par+Thomas+DARDE+Pr%C3%A9par%C3%A9+%C3%A0+l%E2%80%99IRSET+Inserm+U1085+%C3%89quipes+%C2%AB+Physiology+and+physiopathology+of+the+urogenital+tract+%C2%BB+UFR+Sciences+de+le+Vie+et+de+l%E2%80%99Environnement&rlz=1C1GGRV\\_frMA820MA820&oq=pr%C3%A9sent%C3%A9+par+Thomas+DARDE+Pr%C3%A9par%C3%A9+%C3%A0+l%E2%80%99IRSET+Inserm+U1085+%C3%89quipes+%C2%AB+Physiology+and+physiopathology+of+the+urogenital+tract+%C2%BB+UFR+Sciences+de+le+Vie+et+de+l%E2%80%99Environnement&aqs=chrome..69i57.877j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.com/search?q=pr%C3%A9sent%C3%A9+par+Thomas+DARDE+Pr%C3%A9par%C3%A9+%C3%A0+l%E2%80%99IRSET+Inserm+U1085+%C3%89quipes+%C2%AB+Physiology+and+physiopathology+of+the+urogenital+tract+%C2%BB+UFR+Sciences+de+le+Vie+et+de+l%E2%80%99Environnement&rlz=1C1GGRV_frMA820MA820&oq=pr%C3%A9sent%C3%A9+par+Thomas+DARDE+Pr%C3%A9par%C3%A9+%C3%A0+l%E2%80%99IRSET+Inserm+U1085+%C3%89quipes+%C2%AB+Physiology+and+physiopathology+of+the+urogenital+tract+%C2%BB+UFR+Sciences+de+le+Vie+et+de+l%E2%80%99Environnement&aqs=chrome..69i57.877j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8)
- [55] R. T. Zoeller *et al.*, « Endocrine-Disrupting Chemicals and Public Health Protection: A Statement of Principles from The Endocrine Society », *Endocrinology*, vol. 153, n° 9, p. 4097-4110, sept. 2012, doi: 10.1210/en.2012-1422.
- [56] F. Pillière et M. Bouslama, « Perturbateurs endocriniens : contexte, dangers, sources d'exposition et prévention des risques en milieu professionnel - Article de revue - INRS », p. 19, 2016.
- [57] P. Balaguer, V. Delfosse, M. Grimaldi, et W. Bourguet, « Vers des bisphénols sans effets hormonaux », *médecine/sciences*, vol. 29, n° 1, Art. n° 1, janv. 2013, doi: 10.1051/medsci/2013291004.
- [58] « Effet agoniste des perturbateurs endocriniens. - Recherche Google ». [https://www.google.com/search?q=Effet+agoniste+des+perturbateurs+endocriniens.&rlz=1C1GGRV\\_frMA820MA820&sxsrf=ALiCzsar5DyzcGhwXq21pIWJa2\\_rY7p6XQ%3A1651769274093&ei=uv9zYuKeBYSUlWSP87nQCw&ved=0ahUKEwji49SG6Mj3AhUEyoUKHY95DroQ4dUDCA4&uact=5&oq=Effet+agoniste+des+perturbateurs+endocriniens.&gs\\_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EAMyBwgjELADECCyBwgAEEcQsAMyBwgAEEcQsAMyBwgAEEcQsAMyBwgAEEcQsAMyBwgAEEcQsAMyBwgAEEcQsANKBAhBGABKBAhGGABQAFgAYNMOaAFwAXgAgAEAiAEAkGAmAEAyAEJwAEB&sclient=gws-wiz](https://www.google.com/search?q=Effet+agoniste+des+perturbateurs+endocriniens.&rlz=1C1GGRV_frMA820MA820&sxsrf=ALiCzsar5DyzcGhwXq21pIWJa2_rY7p6XQ%3A1651769274093&ei=uv9zYuKeBYSUlWSP87nQCw&ved=0ahUKEwji49SG6Mj3AhUEyoUKHY95DroQ4dUDCA4&uact=5&oq=Effet+agoniste+des+perturbateurs+endocriniens.&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EAMyBwgjELADECCyBwgAEEcQsAMyBwgAEEcQsAMyBwgAEEcQsAMyBwgAEEcQsAMyBwgAEEcQsAMyBwgAEEcQsAMyBwgAEEcQsANKBAhBGABKBAhGGABQAFgAYNMOaAFwAXgAgAEAiAEAkGAmAEAyAEJwAEB&sclient=gws-wiz) (consulté le 5 mai 2022).

- [59] J. Beltrand *et al.*, « Utilisation d'un serious game dans l'éducation thérapeutique des patients d'âges pédiatriques atteints de diabète de type 1 : évaluation de l'intérêt et de l'adhérence chez des patients âgés de 10 à 16 ans », *Ann. Endocrinol.*, vol. 78, n° 4, p. 203–204, sept. 2017, doi: 10.1016/j.ando.2017.07.749.
- [60] P. Balaguer et W. Bourguet, « Caractérisation des interactions entre récepteurs nucléaires et perturbateurs endocriniens contenus dans l'alimentation », *Cah. Nutr. Diététique*, vol. 52, n° 5, p. 239–243, nov. 2017, doi: 10.1016/j.cnd.2017.06.003.
- [61] « Epigénétique », *Inserm - La science pour la santé*.  
<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/epigenetique>  
 (consulté le 15 juillet 2021).
- [62] S. Rattan et J. A. Flaws, « The epigenetic impacts of endocrine disruptors on female reproduction across generations† », *Biol. Reprod.*, vol. 101, n° 3, p. 635–644, sept. 2019, doi: 10.1093/biolre/ioz081.
- [63] A. Alavian-Ghavanini et J. Rüegg, « Understanding Epigenetic Effects of Endocrine Disrupting Chemicals: From Mechanisms to Novel Test Methods », *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, vol. 122, n° 1, p. 38–45, janv. 2018, doi: 10.1111/bcpt.12878.
- [64] S. Rattan et J. A. Flaws, « The epigenetic impacts of endocrine disruptors on female reproduction across generations† », *Biol. Reprod.*, vol. 101, n° 3, p. 635–644, sept. 2019, doi: 10.1093/biolre/ioz081.
- [65] E. M. F. Costa, P. M. Spritzer, A. Hohl, et T. A. S. S. Bachega, « Effects of endocrine disruptors in the development of the female reproductive tract », *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, vol. 58, p. 153–161, mars 2014, doi: 10.1590/0004-2730000003031.
- [66] A. S. Nassouri, F. Archambeaud, et R. Desailoud, « Perturbateurs endocriniens : échos des congrès d'Endocrinologie 2012 », *Ann. Endocrinol.*, vol. 73, p. S36–S44, oct. 2012, doi: 10.1016/S0003-4266(12)70013-6.

- [67] « Les effets sur la santé des perturbateurs endocriniens varient », *Les perturbateurs endocriniens - Parlons en*.  
<https://www.perturbateurendocrinien.fr/essentiel/periodes-grande-vulnerabilite/>  
 (consulté le 28 septembre 2021).
- [68] B. Claire, « L'exposition aux perturbateurs endocriniens pendant la grossesse », Université de Lille 2, 2018. [En ligne]. Disponible sur: <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/49e7b9f2-3a06-49d6-a0b6-f2af9778046d>
- [69] F. Marion, « Exposition aux perturbateurs endocriniens et Conseils à l'officine », Université de Lille 2, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, 2017.
- [70] L. Edwards *et al.*, « Phthalate and novel plasticizer concentrations in food items from U.S. fast food chains: a preliminary analysis », *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.*, p. 18, oct. 2021, doi: 10.1038/s41370-021-00392-8.
- [71] « Selon une étude, la nourriture des fast-foods contient des substances qui perturbent vos hormones », *Trust My Science*, 28 octobre 2021.  
<https://trustmyscience.com/principaux-fast-foods-produits-perturbant-hormones/>  
 (consulté le 2 novembre 2021).
- [72] A. C. Gore, D. Crews, L. L. Doan, M. L. Merrill, H. Patisaul, et A. Zota, « INTRODUCTION AUX PERTURBATIONS DU SYSTEME ENDOCRINIEN PAR LES SUBSTANCES CHIMIQUES ». [En ligne]. Disponible sur: [https://ipen.org/sites/default/files/documents/ipen-intro-edc-v1\\_9e-fr.pdf](https://ipen.org/sites/default/files/documents/ipen-intro-edc-v1_9e-fr.pdf)
- [73] A. S. Nassouri, F. Archambeaud, et R. Desailoud, « Perturbateurs endocriniens : échos des congrès d'Endocrinologie 2012 », *Ann. Endocrinol.*, vol. 73, p. S36-S44, oct. 2012, doi: 10.1016/S0003-4266(12)70013-6.
- [74] G. Barbier, « Rapport sur les perturbateurs endocriniens, le temps de la précaution. », 2011.
- [75] C. Chatenet, « Les phytoestrogènes », *Actual. Pharm.*, vol. 47, n° 473, p. 10-23, avr. 2008, doi: 10.1016/S0515-3700(08)70236-2.

- [76] « Dioxines et leurs effets sur la santé ». <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dioxins-and-their-effects-on-human-health> (consulté le 15 septembre 2021).
- [77] « 2,3,7,8-Tétrachlorodibenzo-*p*-dioxine », *Wikipédia*. 22 février 2022. Consulté le: 30 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=2,3,7,8-T%C3%A9trachlorodibenzo-p-dioxine&oldid=191302939>
- [78] « Polychlorobiphényle », *Wikipédia*. 8 avril 2022. Consulté le: 30 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Polychlorobiph%C3%A9nyle&oldid=192687504>
- [79] F. Pillière et M. Bouslama, « Perturbateurs endocriniens : contexte, dangers, sources d'exposition et prévention des risques en milieu professionnel », déc. 2016, [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=TC%20156>
- [80] « Bisphénol A », *Wikipédia*. 21 janvier 2022. Consulté le: 30 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Bisph%C3%A9nol\\_A&oldid=190089258](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Bisph%C3%A9nol_A&oldid=190089258)
- [81] « Phtalate de bis(2-éthylhexyle) », *Wikipédia*. 1 février 2022. Consulté le: 30 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Phtalate\\_de\\_bis\(2-%C3%A9thylhexyle\)&oldid=190431714](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Phtalate_de_bis(2-%C3%A9thylhexyle)&oldid=190431714)
- [82] P. Fenichel, F. Brucker-Davis, et N. Chevalier, « Perturbateurs endocriniens – Reproduction et cancers hormono-dépendants », *Presse Médicale*, vol. 45, n° 1, p. 63–72, janv. 2016, doi: 10.1016/j.lpm.2015.10.017.
- [83] P. Ingaramo, R. Alarcón, M. Muñoz-de-Toro, et E. H. Luque, « Are glyphosate and glyphosate-based herbicides endocrine disruptors that alter female fertility? », *Mol. Cell. Endocrinol.*, vol. 518, p. 110934, déc. 2020, doi: 10.1016/j.mce.2020.110934.

- [84] « Glyphosate », *Wikipédia*. 21 avril 2022. Consulté le: 30 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur:  
<https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Glyphosate&oldid=193030752>
- [85] « Dichlorodiphényltrichloroéthane », *Wikipédia*. 25 avril 2022. Consulté le: 30 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur:  
<https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Dichlorodiph%C3%A9nyltrichloro%C3%A9thane&oldid=193158729>
- [86] L. Multigner, P. Kadhel, F. Rouget, P. Blanchet, et S. Cordier, « Chlordecone exposure and adverse effects in French West Indies populations », *Environ. Sci. Pollut. Res.*, vol. 23, n° 1, p. 3 8, janv. 2016, doi: 10.1007/s11356-015-4621-5.
- [87] « Chlordécone », *Wikipédia*. 21 avril 2022. Consulté le: 30 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur:  
<https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Chlord%C3%A9cone&oldid=193029729>
- [88] « Diéthylstilbestrol », *Wikipédia*. 30 mars 2022. Consulté le: 30 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur:  
<https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Di%C3%A9thylstilbestrol&oldid=192419684>
- [89] « Éthinylestradiol », *Wikipédia*. 15 mars 2021. Consulté le: 30 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur:  
<https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=%C3%89thinylestradiol&oldid=180897140>
- [90] « Tamoxifène », *Wikipédia*. 30 mars 2022. Consulté le: 30 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur:  
<https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Tamoxif%C3%A8ne&oldid=192423530>
- [91] « Paracétamol », *Wikipédia*. 27 avril 2022. Consulté le: 30 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur:  
<https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Parac%C3%A9tamol&oldid=193202425>

- [92] A. Barbaud et C. Lafforgue, « Risks associated with cosmetic ingredients », *Ann. Dermatol. Vénéréologie*, vol. 148, n° 2, p. 77-93, juin 2021, doi: 10.1016/j.annder.2020.04.027.
- [93] R. Mme Laurianne et P. Mme Claire, « Rapport d'information déposé en application de l'article 145 du règlement en conclusion des travaux de la mission d'information commune sur les perturbateurs endocriniens présents dans les contenants en plastique », *Assemblée nationale*. [https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/micendocri/l15b2483\\_rapport-information](https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/micendocri/l15b2483_rapport-information) (consulté le 3 octobre 2021).
- [94] B. Eskenazi *et al.*, « Dioxin exposure associated with fecundability and infertility in mothers and daughters of Seveso, Italy », *Hum. Reprod.*, vol. 36, n° 3, p. 794-807, févr. 2021, doi: 10.1093/humrep/deaa324.
- [95] C. M. K. Nelson et R. G. Bunge, « Semen Analysis: Evidence for Changing Parameters of Male Fertility Potential », *Fertil. Steril.*, vol. 25, n° 6, p. 503-507, juin 1974, doi: 10.1016/S0015-0282(16)40454-1.
- [96] « Catastrophe de Seveso, Accident industriel », *Natura Sciences*, 7 janvier 2020. <https://www.natura-sciences.com/environnement/catastrophe-de-seveso.html> (consulté le 4 novembre 2021).
- [97] J. Toppari *et al.*, « Male reproductive health and environmental xenoestrogens. », *Environ. Health Perspect.*, vol. 104, n° Suppl 4, p. 741-803, août 1996.
- [98] L. Multigner, J.-R. Ndong, A. Oliva, et P. Blanchet, « Polluants environnementaux et cancer de la prostate : données épidémiologiques », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, vol. 36, n° 9, p. 848-856, sept. 2008, doi: 10.1016/j.gyobfe.2008.07.005.
- [99] N. Chevalier et P. Fénichel, « Perturbateurs endocriniens : responsabilités dans l'obésité et le diabète de type 2 », *Médecine Mal. Métaboliques*, vol. 11, n° 4, p. 341-346, juin 2017, doi: 10.1016/S1957-2557(17)30078-0.

- [100] M. Preciados, C. Yoo, et D. Roy, « Estrogenic Endocrine Disrupting Chemicals Influencing NRF1 Regulated Gene Networks in the Development of Complex Human Brain Diseases », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 17, n° 12, p. 2086, déc. 2016, doi: 10.3390/ijms17122086.
- [101] « Programme de Gestion Sécurisée des PCB au Maroc ». <https://www.environnement.gov.ma/fr/strategies-et-programmes/prevention-risques?showall=1&limitstart=&catid=0&id=192> (consulté le 1 mai 2022).
- [102] « MINISTERE DE L'AMENAGEMENT DU TERRITOIRE, DE L'EAU ET DE L'ENVIRONNEMENT, Direction de la Surveillance et de la Prévention des Risques, PLAN NATIONAL DU MAROC POUR LA MISE EN ŒUVRE DE LA CONVENTION DE STOCKHOLM sur les polluants organiques persistants Mai 2006 ».
- [103] « Le col de l'utérus - Cancer du col de l'utérus ». <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-col-de-l-uterus/Le-col-de-l-uterus> (consulté le 10 septembre 2021).
- [104] L. Lévy-Dutel, I. Berthaut, L. Brunet, C. Dudkiewicz-Sibony, C. Minker, et J. Pfeffer, *Le grand livre de la fertilité : Si la grossesse se fait attendre - Le guide pratique de l'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) et des autres traitements - Comment se faire aider et accompagner*, 1er édition. Paris: Eyrolles, 2015.
- [105] E. Masson, « Physiologie de la trompe », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/945500/physiologie-de-la-trompe> (consulté le 7 septembre 2021).
- [106] J. Rosner, T. Samardzic, et M. S. Sarao, « Physiology, Female Reproduction », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. Consulté le: 7 septembre 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537132/>

- [107] « Genital Feminin Page4 ».  
<http://lecannabiculteur.free.fr/SITES/UNIV%20LYON/cri-cirs-wnts.univ-lyon1.fr/Polycopies/HistologieFonctionnelleOrganes/GenitalFeminin/TexteP4.html#vagin> (consulté le 16 septembre 2021).
- [108] S. Idelman et J. Verdeti, « CHAPITRE 12 PHYSIOLOGIE DE L'APPAREIL DE REPRODUCTION FEMELLE », in *Endocrinologie et communications cellulaires*, EDP Sciences, 2021, p. 407-442. doi: 10.1051/978-2-86883-476-8.c015.
- [109] S. Wang, Y. Gong, Z. Wang, J. Greenbaum, H.-M. Xiao, et H.-W. Deng, « Cell-specific network analysis of human folliculogenesis reveals network rewiring in antral stage oocytes », *J. Cell. Mol. Med.*, vol. 25, n° 6, p. 2851-2860, 2021, doi: 10.1111/jcmm.16315.
- [110] J. E. Holesh, A. N. Bass, et M. Lord, « Physiology, Ovulation », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Consulté le: 21 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441996/>
- [111] « Aménorrhée - Gynécologie et obstétrique », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/gyn%3%A9cologie-et-obst%3%A9trique/troubles-menstruels/am%3%A9norrh%C3%A9e> (consulté le 5 octobre 2021).
- [112] « L'appareil Genital Masculin ».  
<http://lecannabiculteur.free.fr/SITES/UNIV%20LYON/cri-cirs-wnts.univ-lyon1.fr/Polycopies/HistologieFonctionnelleOrganes/GenitalMasculin/TexteP1.html> (consulté le 16 septembre 2021).
- [113] *Livre : Physiologie humaine écrit par Bernard Lacour et Jean-Paul Belon - Elsevier Masson*. Consulté le: 18 septembre 2021. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.lalibrairie.com/livres/physiologie-humaine\\_0-3233885\\_9782294753763.html](https://www.lalibrairie.com/livres/physiologie-humaine_0-3233885_9782294753763.html)

- [114] « Devenir un homme ou une femme », *Site de cours de collège et lycée en SVT*. <http://clercsvt.jimdofree.com/lycee/1ere-es-l/devenir-homme-ou-femme/> (consulté le 26 novembre 2021).
- [115] L. O'Donnell, P. Stanton, et D. M. de Kretser, « Endocrinology of the Male Reproductive System and Spermatogenesis », in *Endotext*, K. R. Feingold, B. Anawalt, A. Boyce, G. Chrousos, W. W. de Herder, K. Dhatariya, K. Dungan, A. Grossman, J. M. Hershman, J. Hofland, S. Kalra, G. Kaltsas, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, C. S. Kovacs, W. Kuohung, B. Laferrère, E. A. McGee, R. McLachlan, J. E. Morley, M. New, J. Purnell, R. Sahay, F. Singer, C. A. Stratakis, D. L. Trencé, et D. P. Wilson, Éd. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000. Consulté le: 7 octobre 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279031/>
- [116] S. H. Suede, A. Malik, et A. Sapra, « Histology, Spermatogenesis », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Consulté le: 21 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553142/>
- [117] « Cellules souches et spermatogénèse | Le monde en images ». <https://monde.ccdmd.qc.ca/ressource/?id=121368&demande=desc> (consulté le 1 mai 2022).
- [118] L. MATIN, « Le Matin - Première édition de la Semaine nationale de l'infertilité au Maroc », *Le Matin*. <https://lematin.ma/journal/2015/premiere-edition-de-la-semaine-nationale-de-l-infertilite-au-maroc/226080.html> (consulté le 19 août 2021).
- [119] J. Schlosser, I. Nakib, F. Carré-Pigeon, et F. Staerman, « Infertilité masculine: définition et physiopathologie », *Ann. Urol.*, vol. 41, n° 3, p. 127-133, juin 2007, doi: 10.1016/j.anuro.2007.02.004.
- [120] T. Hafsa, E. Ghali Hassan, B. Issam, A. Naima, S. Hanane, et M. Ahmed, « Profil épidémiologique de l'infertilité au Maroc », 2020, doi: 10.1684/mte.2020.0799.

- [121] N. E. Skakkebaek *et al.*, « Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility », *Physiol. Rev.*, vol. 96, n° 1, p. 55–97, janv. 2016, doi: 10.1152/physrev.00017.2015.
- [122] « World Development Indicators | DataBank ».   
 <https://databank.worldbank.org/reports.aspx?source=world-development-indicators> (consulté le 6 mars 2022).
- [123] C. de Angelis *et al.*, « Smoke, alcohol and drug addiction and female fertility », *Reprod. Biol. Endocrinol.*, vol. 18, n° 1, p. 21, mars 2020, doi: 10.1186/s12958-020-0567-7.
- [124] J. M. Steed, S. Parker, et B. Reed, « Smoking and Maternal Health: Evidence that Female Infertility Can Be Attributed to Smoking and Improved with Smoking Cessation », *Adv. Fam. Pract. Nurs.*, vol. 3, p. 135–157, mai 2021, doi: 10.1016/j.yfpn.2021.01.006.
- [125] L. G. González-Rodríguez, A. M. López-Sobaler, J. M. Perea Sánchez, et R. M. Ortega, « [Nutrition and fertility] », *Nutr. Hosp.*, vol. 35, n° Spec No6, p. 7–10, sept. 2018, doi: 10.20960/nh.2279.
- [126] K. L. Rooney et A. D. Domar, « The relationship between stress and infertility », *Dialogues Clin. Neurosci.*, vol. 20, n° 1, p. 41–47, mars 2018.
- [127] S. Bisht, M. Faiq, M. Tolahunase, et R. Dada, « Oxidative stress and male infertility », *Nat. Rev. Urol.*, vol. 14, n° 8, p. 470–485, août 2017, doi: 10.1038/nrurol.2017.69.
- [128] A. Gambineri, D. Laudisio, C. Marocco, S. Radellini, A. Colao, et S. Savastano, « Female infertility: which role for obesity? », *Int. J. Obes. Suppl.*, vol. 9, n° 1, p. 65–72, avr. 2019, doi: 10.1038/s41367-019-0009-1.
- [129] S. S. Du Plessis, S. Cabler, D. A. McAlister, E. Sabanegh, et A. Agarwal, « The effect of obesity on sperm disorders and male infertility », *Nat. Rev. Urol.*, vol. 7, n° 3, p. 153–161, mars 2010, doi: 10.1038/nrurol.2010.6.

- [130] A. Penzias *et al.*, « Smoking and infertility: a committee opinion », *Fertil. Steril.*, vol. 110, n° 4, p. 611–618, sept. 2018, doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.016.
- [131] D. A. Paira, G. Molina, A. D. Tissera, C. Olivera, R. I. Molina, et R. D. Motrich, « Results from a large cross-sectional study assessing Chlamydia trachomatis, Ureaplasma spp. and Mycoplasma hominis urogenital infections in patients with primary infertility », *Sci. Rep.*, vol. 11, n° 1, p. 13655, juill. 2021, doi: 10.1038/s41598-021-93318-1.
- [132] J. N. Meirinhos *et al.*, « Impact du SARS-CoV-2 sur la fertilité, les gamètes et l'Assistance Médicale à la Procréation », *Gynécologie Obstétrique Fertil. Sénologie*, p. S2468718921002166, sept. 2021, doi: 10.1016/j.gofs.2021.09.006.
- [133] C. Mauduit *et al.*, « Effets à long terme des perturbateurs endocriniens environnementaux sur la fertilité masculine », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, vol. 34, n° 10, p. 978–984, oct. 2006, doi: 10.1016/j.gyobfe.2006.08.010.
- [134] M. J. Laws, A. M. Neff, E. Brehm, G. R. Warner, et J. A. Flaws, « Chapter Five - Endocrine disrupting chemicals and reproductive disorders in women, men, and animal models », in *Advances in Pharmacology*, vol. 92, L. N. Vandenberg et J. L. Turgeon, Éd. Academic Press, 2021, p. 151–190. doi: 10.1016/bs.apha.2021.03.008.
- [135] E. Carlsen, A. Giwercman, N. Keiding, et N. E. Skakkebaek, « Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. », *BMJ*, vol. 305, n° 6854, p. 609–613, sept. 1992.
- [136] S. Sifakis, V. P. Androutsopoulos, A. M. Tsatsakis, et D. A. Spandidos, « Human exposure to endocrine disrupting chemicals: effects on the male and female reproductive systems », *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, vol. 51, p. 56–70, avr. 2017, doi: 10.1016/j.etap.2017.02.024.
- [137] L. Gaspari, F. Paris, M.-O. Soyer-Gobillard, N. Kalfa, C. Sultan, et S. Hamamah, « Perturbateurs endocriniens environnementaux et fertilité », *Gynécologie Obstétrique Fertil. Sénologie*, sept. 2021, doi: 10.1016/j.gofs.2021.09.009.

- [138] « cryptorchidie », *Wiktionnaire*. 30 août 2020. Consulté le: 27 novembre 2021. [En ligne]. Disponible sur:  
<https://fr.wiktionary.org/w/index.php?title=cryptorchidie&oldid=28523984>
- [139] G. Robin *et al.*, « Cryptorchidie : de la physiopathologie à l'infertilité », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, vol. 38, n° 10, p. 588-599, oct. 2010, doi: 10.1016/j.gyobfe.2010.08.015.
- [140] H. E. Virtanen *et al.*, « Cryptorchidism: classification, prevalence and long-term consequences », *Acta Paediatr.*, vol. 96, n° 5, p. 611-616, 2007, doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00241.x.
- [141] J. K. Gurney *et al.*, « Risk factors for cryptorchidism », *Nat. Rev. Urol.*, vol. 14, n° 9, p. 534-548, sept. 2017, doi: 10.1038/nrurol.2017.90.
- [142] J. Axelsson *et al.*, « Exposure to polychlorinated compounds and cryptorchidism; A nested case-control study », *PLOS ONE*, vol. 15, n° 7, p. e0236394, juill. 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0236394.
- [143] H. E. Virtanen et A. Adamsson, « Cryptorchidism and endocrine disrupting chemicals », *Mol. Cell. Endocrinol.*, vol. 355, n° 2, p. 208-220, mai 2012, doi: 10.1016/j.mce.2011.11.015.
- [144] A. E. Donaire et M. D. Mendez, « Hypospadias », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. Consulté le: 3 décembre 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482122/>
- [145] E. Haraux *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*, vol. 14, n° 1, p. 27, janv. 2017, doi: 10.3390/ijerph14010027.
- [146] V. Chasles, « Cancers du testicule et expositions précoces aux pesticides », *Cah. Rech. Santé Environ. Trav.*, n° 5, p. 30, 2014.

- [147] M. C. Richardson, M. Guo, B. C. J. M. Fauser, et N. S. Macklon, « Environmental and developmental origins of ovarian reserve », *Hum. Reprod. Update*, vol. 20, n° 3, p. 353–369, mai 2014, doi: 10.1093/humupd/dmt057.
- [148] S. Rattan et J. A. Flaws, « The epigenetic impacts of endocrine disruptors on female reproduction across generations† », *Biol. Reprod.*, vol. 101, n° 3, p. 635–644, sept. 2019, doi: 10.1093/biolre/ioz081.
- [149] A. A, J. S, et B. Jp, « Time to pregnancy among female greenhouse workers », *Scand. J. Work. Environ. Health*, vol. 26, n° 2, avr. 2000, doi: 10.5271/sjweh.522.
- [150] L. Gallicchio, S. Miller, T. Greene, H. Zacur, et JA. Flaws, « Premature ovarian failure among hairdressers », *Hum. Reprod.*, vol. 24, n° 10, p. 2636–2641, oct. 2009, doi: 10.1093/humrep/dep252.
- [151] C. Chevrier *et al.*, « Organochlorine Pesticides, Polychlorinated Biphenyls, Seafood Consumption, and Time-to-Pregnancy », *Epidemiology*, vol. 24, n° 2, p. 251–260, mars 2013, doi: 10.1097/EDE.0b013e31827f53ec.
- [152] « DDT and DDE exposure in mothers and time to pregnancy in daughters », *The Lancet*, vol. 361, n° 9376, p. 2205–2206, juin 2003, doi: 10.1016/S0140-6736(03)13776-2.
- [153] P. Merviel *et al.*, « Impact of oocytes with CLCG on ICSI outcomes and their potential relation to pesticide exposure », *J. Ovarian Res.*, vol. 10, n° 1, p. 42, juill. 2017, doi: 10.1186/s13048-017-0335-2.
- [154] A. E. Armenti, A. M. Zama, L. Passantino, et M. Uzumcu, « Developmental Methoxychlor Exposure Affects Multiple Reproductive Parameters and Ovarian: Folliculogenesis and Gene Expression in Adult Rats », *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, vol. 233, n° 2, p. 286–296, déc. 2008, doi: 10.1016/j.taap.2008.09.010.
- [155] A. M. Zama et M. Uzumcu, « Fetal and Neonatal Exposure to the Endocrine Disruptor Methoxychlor Causes Epigenetic Alterations in Adult Ovarian Genes », *Endocrinology*, vol. 150, n° 10, p. 4681–4691, oct. 2009, doi: 10.1210/en.2009-0499.

- [156] T. K. Woodruff et K. E. Mayo, « To beta or not to beta: estrogen receptors and ovarian function », *Endocrinology*, vol. 146, n° 8, p. 3244–3246, août 2005, doi: 10.1210/en.2005-0630.
- [157] P. Vabre *et al.*, « Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data », *Environ. Health*, vol. 16, n° 1, p. 37, avr. 2017, doi: 10.1186/s12940-017-0242-4.
- [158] X.-F. Zhang *et al.*, « Transgenerational inheritance of ovarian development deficiency induced by maternal diethylhexyl phthalate exposure », *Reprod. Fertil. Dev.*, vol. 27, n° 8, p. 1213–1221, nov. 2015, doi: 10.1071/RD14113.
- [159] H.-Q. Zhang *et al.*, « Fetal exposure to bisphenol A affects the primordial follicle formation by inhibiting the meiotic progression of oocytes », *Mol. Biol. Rep.*, vol. 39, n° 5, p. 5651–5657, mai 2012, doi: 10.1007/s11033-011-1372-3.
- [160] W. N. Jefferson, J. F. Couse, E. Padilla-Banks, K. S. Korach, et R. R. Newbold, « Neonatal exposure to genistein induces estrogen receptor (ER)alpha expression and multioocyte follicles in the maturing mouse ovary: evidence for ERbeta-mediated and nonestrogenic actions », *Biol. Reprod.*, vol. 67, n° 4, p. 1285–1296, oct. 2002, doi: 10.1095/biolreprod67.4.1285.
- [161] A. Jurisicova *et al.*, « Maternal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons diminishes murine ovarian reserve via induction of Harakiri », *J. Clin. Invest.*, vol. 117, n° 12, p. 3971–3978, déc. 2007, doi: 10.1172/JCI28493.
- [162] X.-F. Zhang *et al.*, « Diethylhexyl phthalate exposure impairs follicular development and affects oocyte maturation in the mouse », *Environ. Mol. Mutagen.*, vol. 54, n° 5, p. 354–361, juin 2013, doi: 10.1002/em.21776.
- [163] P. A. Hunt *et al.*, « Bisphenol a exposure causes meiotic aneuploidy in the female mouse », *Curr. Biol. CB*, vol. 13, n° 7, p. 546–553, avr. 2003, doi: 10.1016/s0960-9822(03)00189-1.

- [164] « Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) · Inserm, La science pour la santé », *Inserm*. <https://www.inserm.fr/dossier/syndrome-ovaires-polykystiques-sopk/> (consulté le 21 décembre 2021).
- [165] « Syndrome des ovaires polykystiques - Gynécologie et obstétrique », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/troubles-menstruels/syndrome-des-ovaires-polykystiques> (consulté le 19 avril 2022).
- [166] P. Fenichel, C. Rougier, S. Hieronimus, et N. Chevalier, « Which origin for polycystic ovaries syndrome: Genetic, environmental or both? », *Ann. Endocrinol.*, vol. 78, n° 3, p. 176–185, juill. 2017, doi: 10.1016/j.ando.2017.04.024.
- [167] « Endometriosis ». <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis> (consulté le 19 avril 2022).
- [168] J. T. Rumph, V. R. Stephens, A. E. Archibong, K. G. Osteen, et K. L. Bruner-Tran, « Environmental Endocrine Disruptors and Endometriosis », *Adv. Anat. Embryol. Cell Biol.*, vol. 232, p. 57–78, 2020, doi: 10.1007/978-3-030-51856-1\_4.
- [169] M. M. Smarr, K. Kannan, et G. M. B. Louis, « Endocrine disrupting chemicals and endometriosis », *Fertil. Steril.*, vol. 106, n° 4, p. 959–966, sept. 2016, doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.06.034.
- [170] D. Caserta, L. Maranghi, A. Mantovani, R. Marci, F. Maranghi, et M. Moscarini, « Impact of endocrine disruptor chemicals in gynaecology », *Hum. Reprod. Update*, vol. 14, n° 1, p. 59–72, janv. 2008, doi: 10.1093/humupd/dmm025.
- [171] A. Mayani, S. Barel, S. Soback, et M. Almagor, « Dioxin concentrations in women with endometriosis. », *Hum. Reprod.*, vol. 12, n° 2, p. 373–375, févr. 1997, doi: 10.1093/humrep/12.2.373.
- [172] B. Eskenazi *et al.*, « Serum dioxin concentrations and endometriosis: a cohort study in Seveso, Italy. », *Environ. Health Perspect.*, vol. 110, n° 7, p. 629–634, juill. 2002, doi: 10.1289/ehp.02110629.

- [173] A. Conforti *et al.*, « Unravelling the link between phthalate exposure and endometriosis in humans: a systematic review and meta-analysis of the literature », *J. Assist. Reprod. Genet.*, vol. 38, n° 10, p. 2543-2557, oct. 2021, doi: 10.1007/s10815-021-02265-3.
- [174] L. Cobellis *et al.*, « High plasma concentrations of di-(2-ethylhexyl)-phthalate in women with endometriosis », *Hum. Reprod.*, vol. 18, n° 7, p. 1512-1515, juill. 2003, doi: 10.1093/humrep/deg254.
- [175] T. A. Katz, Q. Yang, L. S. Treviño, C. L. Walker, et A. Al-Hendy, « Endocrine disrupting chemicals and uterine fibroids », *Fertil. Steril.*, vol. 106, n° 4, p. 967-977, sept. 2016, doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.023.
- [176] S. Mahalingaiah, J. E. Hart, L. A. Wise, K. L. Terry, R. Boynton-Jarrett, et S. A. Missmer, « Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of uterine leiomyomata in the Nurses' Health Study II », *Am. J. Epidemiol.*, vol. 179, n° 2, p. 186-191, janv. 2014, doi: 10.1093/aje/kwt250.
- [177] B. Dd et N. R., « Prenatal diethylstilbestrol (DES) exposure is associated with uterine leiomyoma development », *Reprod. Toxicol. Elmsford N*, vol. 20, n° 1, juin 2005, doi: 10.1016/j.reprotox.2005.01.002.
- [178] T. T. Schug *et al.*, « Minireview: Endocrine Disruptors: Past Lessons and Future Directions », *Mol. Endocrinol.*, vol. 30, n° 8, p. 833-847, août 2016, doi: 10.1210/me.2016-1096.
- [179] « Perturbateurs endocriniens. Cadre réglementaire - Risques - INRS ». <https://www.inrs.fr/risques/perturbateurs-endocriniens/cadre-reglementaire.html> (consulté le 26 avril 2022).
- [180] « Comment agir sur la problématique des perturbateurs endocriniens ? », *Mutualités Libres*, 26 février 2019. <https://www.mloz.be/fr/content/comment-agir-sur-la-problematique-des-perturbateurs-endocriniens> (consulté le 28 décembre 2021).

- [181] « Perturbateurs endocriniens : “il y a urgence à agir pour les femmes enceintes à Strasbourg” ». <https://www.topmusic.fr/perturbateurs-endocriniens-il-y-a-urgence-a-agir-pour-les-femmes-enceintes-a-strasbourg> (consulté le 9 avril 2022).
- [182] H. B. Patisaul, S. E. Fenton, et D. Aylor, « Animal Models of Endocrine Disruption », *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 32, n° 3, p. 283–297, juin 2018, doi: 10.1016/j.beem.2018.03.011.
- [183] V. Ho, L. Pelland-St-Pierre, S. Gravel, M. F. Bouchard, M.-A. Verner, et F. Labrèche, « Endocrine disruptors: Challenges and future directions in epidemiologic research », *Environ. Res.*, vol. 204, p. 111969, mars 2022, doi: 10.1016/j.envres.2021.111969.
- [184] P. Fénichel, F. Brucker-Davis, et N. Chevalier, « The history of Distilbène® (Diethylstilbestrol) told to grandchildren – the transgenerational effect », *Ann. Endocrinol.*, vol. 76, n° 3, p. 253–259, juill. 2015, doi: 10.1016/j.ando.2015.03.008.
- [185] R. Andreoli, « Solid-phase microextraction–gas chromatography–mass spectrometry for the analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in environmental water☆ », *J. Chromatogr. A*, janv. 2004, Consulté le: 5 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.academia.edu/13733723/Solid\\_phase\\_microextraction\\_gas\\_chromatography\\_mass\\_spectrometry\\_for\\_the\\_analysis\\_of\\_selective\\_serotonin\\_reuptake\\_inhibitors\\_in\\_environmental\\_water\\_](https://www.academia.edu/13733723/Solid_phase_microextraction_gas_chromatography_mass_spectrometry_for_the_analysis_of_selective_serotonin_reuptake_inhibitors_in_environmental_water_)
- [186] Z. Sosa-Ferrera, C. Mahugo-Santana, et J. J. Santana-Rodríguez, « Analytical Methodologies for the Determination of Endocrine Disrupting Compounds in Biological and Environmental Samples », *BioMed Res. Int.*, vol. 2013, p. 674838, 2013, doi: 10.1155/2013/674838.
- [187] « Guide santé environnement : des solutions pour un quotidien plus sain ». <https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/guide-sante-environnement-des-solutions-pour-un-quotidien-plus-sain> (consulté le 5 avril 2022).
- [188] « 1000 Premiers Jours - Là où tout commence », *1000 premiers jours - Là où tout commence*. <https://www.1000-premiers-jours.fr/fr/node> (consulté le 11 avril 2022).

- [189] « Certification produits d'entretien et de nettoyage écologiques | Ecocert ». <https://www.ecocert.com/fr/certification/produits-de-nettoyage-ecologiques-ecodetergents> (consulté le 12 avril 2022).
- [190] « Ecocert, premier organisme de certification du “bio” marocain », *Telquel.ma*. [https://telquel.ma/2018/08/11/ecocert-premier-organisme-de-certification-bio-selon-les-criteres-marocains\\_1607069?fbrefresh=10](https://telquel.ma/2018/08/11/ecocert-premier-organisme-de-certification-bio-selon-les-criteres-marocains_1607069?fbrefresh=10) (consulté le 12 avril 2022).
- [191] « NF environnement », *Wikipédia*. 13 octobre 2019. Consulté le: 12 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=NF\\_environnement&oldid=163504653](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=NF_environnement&oldid=163504653)
- [192] webelse.fr, « Nordic Ecolabel ou Nordic Swan : un écolabel scandinave », *Vacances Vertes*. <https://www.vacances-vertes.net/articles/decouvrir/labels/nordic-ecolabel-ou-nordic-swan-un-ecolabel-scandinave-260.html> (consulté le 12 avril 2022).
- [193] « Qu'est-ce que l'agriculture biologique ? » <https://agriculture.gouv.fr/quest-ce-que-lagriculture-biologique> (consulté le 5 mai 2022).
- [194] « ft\_certificationfr.pdf ». Consulté le: 17 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: [http://reseauiam.org/wp-content/uploads/2019/06/ft\\_certificationfr.pdf](http://reseauiam.org/wp-content/uploads/2019/06/ft_certificationfr.pdf)
- [195] « Types de plastiques: comment les différencier ? », *Arapack.FR*, 19 février 2020. <https://arapack.fr/classification-des-plastiques/> (consulté le 3 mai 2022).
- [196] « Clean Beauty, l'appli pratique qui décrypte nos cosmétiques », *Marie Claire*. <https://www.marieclaire.fr/application-clean-beauty,1186209.asp> (consulté le 2 mai 2022).
- [197] « Produits cosmétiques – Téléchargez notre carte-repère des molécules... ». <https://www.quechoisir.org/decryptage-produits-cosmetiques-telechargez-notre-carte-repere-des-molecules-toxiques-n11449/> (consulté le 5 mai 2022).



## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur  
témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*

*D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique,  
sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa  
dignité humaine.*

*D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux  
règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*

*De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont  
j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais  
consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs  
et favoriser les actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,  
que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



## قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم  
أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أجهل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقي دوماً وفيها لتعاليمهم.

أن أزالول مهنتي بواجب من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأتأقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

أن لا أفضي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحضي بتقدير الناس إن أنا تنهيت بعهودي، أو أحقر من طرف زملائي إن أنا لم أفى بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم: 78

سنة : 2202

## مخلات الغدد الصماء والخصوبة

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2022

من طرف

السيد: الطاهري محمد

المزاداد في 18 يناير 1996 بعرب الصباح زيز، الرشيدية

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : مخلات الغدد الصماء، عقم المرأة، عقم الرجل.

أعضاء لجنة التحكيم:

|       |                                             |
|-------|---------------------------------------------|
| رئيسة | السيدة مينة أيت القاضي                      |
|       | أستاذة في علم السموم                        |
| مشرف  | السيد ياسر بوسليمان                         |
|       | أستاذ في علم السموم                         |
| عضو   | السيد مصطفى بوعطية                          |
|       | أستاذ في الكيمياء التحليلية والبروماتولوجيا |
| عضو   | السيد جواد كواش                             |
|       | أستاذ أخصائي في أمراض النساء والتوليد       |
| عضو   | السيدة سميرة السراغي                        |
|       | أستاذة في علم الأدوية                       |