
Malformations génitales

GENERALITES

Ces dernières décennies dans les pays occidentaux a été observée une augmentation de l'incidence des malformations de l'appareil génital masculin, avec la naissance de l'hypothèse de syndrome de dysgénésie testiculaire, lequel désigne un ensemble d'anomalies telles qu'une faible qualité du sperme, la cryptorchidie, l'hypospadias et le cancer du testicule (2). Il a été observé en particulier une augmentation des cryptorchidies chez les enfants dans des milieux ruraux très exposés aux pesticides (1).

MECANISMES D'ACTION

Les PE induisent une perturbation du développement embryofœtal qui peut se traduire par une diminution du poids des testicules suite à l'exposition à des substances oestrogéniques et à un hypospadias suite à l'exposition à des substances antiandrogéniques (1). L'un des mécanismes pouvant expliquer une augmentation du risque de cryptorchidie serait l'inhibition de l'hormone Insulin-like 3 (INSL3), hormone sécrétée par les cellules de Leydig impliquée dans la descente testiculaire chez le fœtus. Le BPA a justement la capacité de diminuer la production de cette hormone ainsi que celle de la testostérone (8). Certains analgésiques, le paracétamol, l'aspirine et l'indométacine, peuvent induire cette inhibition de l'INSL3 (11).

EFFETS PATHOLOGIQUES

Les malformations génitales pourraient résulter d'une exposition à certains contaminants chimiques dont il est parfois difficile d'identifier la responsabilité exacte, étant donné la multiplicité des expositions et les divers mécanismes de toxicité possibles :

- **Le DES :** Outre les effets délétères du DES sur le risque de cancers féminins et sur la fertilité, les nombreux cas de malformations génitales féminines et masculines engendrées par ce médicament sont connus depuis longtemps.
 - Chez la fille exposée in utero, des conséquences sur l'appareil génital en particulier des malformations utérines (utérus en T, béance cervico-isthmique, hypoplasie utérine...) et tubaires ont pu être décrites de manière détaillée dans la littérature scientifique (14).
 - Chez le garçon, des études de cohorte réalisées aux USA ont mis en évidence une association entre exposition au DES et augmentation du risque de cryptorchidie chez la 1ère génération de garçons exposés in utero et un risque augmenté d'hypospadias chez la deuxième génération de garçons exposés (12).
- **Substances multiples et solvants :**
 - Une étude (2) a mis en évidence un lien significatif entre exposition de la mère à des peintures, solvants, adhésifs, détergents, cosmétiques et risque d'hypospadias chez l'enfant.

Malformations génitales

- De façon similaire, l'étude de cohorte PELAGIE a retrouvé un lien significatif entre l'exposition professionnelle de femmes enceintes à certains produits et malformations génitales chez le garçon exposé in utero (10) ; les différents produits étudiés étaient notamment des peintures, vernis, encres, colles, détergents et cosmétiques...

• **Les Pesticides** : Un lien a été retrouvé entre exposition aux pesticides chez la mère et risque d'hypospadias et de micropénis chez les enfants exposés in utero (3,4).

- Organochlorés : Dans une étude cas-témoin, la cryptorchidie et l'hypospadias ont été reliés à l'exposition à ces substances et en particulier au DDT dont les concentrations étaient mesurés dans le placenta (6).

cryptorchidie et exposition à ces produits mesurés dans le colostrum (5).

• **Le BPA** : Une étude cas-témoins a montré que les taux sériques de BPA étaient plus élevés chez des garçons atteints de cryptorchidie par rapport aux témoins (7).

• **Les Phtalates** : l'exposition aux phtalates a également été relié à la survenue d'hypospadias (9).

• **Médicaments** : l'exposition in utero à plusieurs analgésiques dont le paracétamol, serait un facteur de risque de malformations génitales (11) notamment de cryptorchidie (13) chez le garçon exposé à certaines périodes de la grossesse.

OU TROUVE-T-ON CES PE ?

PESTICIDES ORGANOCHLORES : aliments gras (poissons, produits laitiers, viandes), eau potable, air

PCB : aliments gras (poissons, produits laitiers, viandes), adhésifs, matériel informatique, lubrifiants, adhésifs, peintures,

BISPHENOLS : emballages alimentaires, récipients en plastique, canettes et conserves

PHTALATES : emballages alimentaires, récipients et sacs en plastique gélules à libération prolongée, claviers, crayons de couleur (résine synthétique, vernis), jouets, matériaux en PVC, revêtements de sols et de murs, cosmétiques (parfums, déodorants), savons, médicaments et matériel de perfusion.

QUELS PRODUITS CHIMIQUES PEUT-ON TROUVER DANS LES PEINTURES ET SOLVANTS ? (15)

Solvants : hydrocarbures aromatiques, hydrocarbures chlorés, alcools, cétones, éthers de glycols

Peintures : solvants, phtalates, résines époxydiques, plomb, cobalt, manganèse, aluminium, styrène

BIBLIOGRAPHIE

1. Global assessment of the State of the Science of Endocrine Disruptors WHO/IPCS/EDC/, 2002
2. Kalfa, Nicolas, Françoise Paris, Pascal Philibert, Mattea Orsini, Sylvie Broussous, Nadege Fauconnet-Servant, Françoise Audran, et al. « Is Hypospadias Associated with Prenatal Exposure to Endocrine Disruptors? A French Collaborative Controlled Study of a Cohort of 300 Consecutive Children Without Genetic Defect. » *European Urology* 68, no 6 (décembre 2015): 1023-30. doi:10.1016/j.eururo.2015.05.008.
3. Gaspari, Laura, Françoise Paris, Claire Jandel, Nicolas Kalfa, Mattea Orsini, Jean Pierre Daurès, et Charles Sultan. « Prenatal environmental risk factors for genital malformations in a population of 1442 French male newborns: a nested case-control study ». *Human Reproduction* 26, no 11 (1 novembre 2011): 3155-62. doi:10.1093/humrep/der283.
4. Gaspari, L., D. R. Sampaio, F. Paris, F. Audran, M. Orsini, J. B. Neto, et C. Sultan. « High Prevalence of Micropenis in 2710 Male Newborns from an Intensive-Use Pesticide Area of Northeastern Brazil. » *International Journal of Andrology* 35, no 3 (juin 2012): 253-64. doi:10.1111/j.1365-2605.2011.01241.x
5. Brucker-Davis, Françoise, Kathy Wagner-Mahler, Isabelle Delattre, Béatrice Ducot, Patricia Ferrari, André Bongain, Jean-Yves Kurzenne, Jean-Christophe Mas, et Patrick Fénelichel. « Cryptorchidism at birth in Nice area (France) is associated with higher prenatal exposure to PCBs and DDE, as assessed by colostrum concentrations ». *Human Reproduction* 23, no 8 (1 août 2008): 1708-18. doi:10.1093/humrep/den186
6. Fernandez, Mariana F, Begoña Olmos, Alicia Granada, Maria José López-Espinosa, José-Manuel Molina-Molina, Juan Manuel Fernandez, Milagros Cruz, Fátima Olea-Serrano, et Nicolás Olea. « Human Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals and Prenatal Risk Factors for Cryptorchidism and Hypospadias: A Nested Case-Control Study ». *Environmental Health Perspectives* 115, no Suppl 1 (décembre 2007): 8-14. doi:10.1289/ehp.9351.
7. Komarowska, Marta Diana, Adam Hermanowicz, Urszula Czyzewska, Robert Milewski, Ewa Matuszczak, Wojciech Miltky, et Wojciech Debek. « Serum Bisphenol A Level in Boys with Cryptorchidism: A Step to Male Infertility? » *International Journal of Endocrinology* 2015 (2015): 973154. doi:10.1155/2015/973154.
8. Chevalier, Nicolas, Françoise Brucker-Davis, Najiba Lahlou, Patrick Coquillard, Michel Pugeat, Patricia Pacini, Patricia Panaia-Ferrari, Kathy Wagner-Mahler, et Patrick Fénelichel. « A negative correlation between insulin-like peptide 3 and bisphenol A in human cord blood suggests an effect of endocrine disruptors on testicular descent during fetal development ». *Human Reproduction* 30, no 2 (1 février 2015): 447-53. doi:10.1093/humrep/deu340.
9. Ormond, Gillian, Mark J Nieuwenhuijsen, Paul Nelson, Mireille B Toledano, Nina Iszatt, Sara Geneletti, et Paul Elliott. « Endocrine Disruptors in the Workplace, Hair Spray, Folate Supplementation, and Risk of Hypospadias: Case-Control Study ». *Environmental Health Perspectives* 117, no 2 (février 2009): 303-7. doi:10.1289/ehp.11933.
10. Garlantezec et al. Maternal Occupational Exposure to Solvents and Congenital Malformations: A Prospective Study in the General Population. *Occupational and Environmental Medicine* 66, no 7 (juillet 2009): 456-63. doi:10.1136/oem.2008.04177
11. Mazaud-Guittot, Severine, Christophe Nicolas Nicolaz, Christele Desdoits-Lethimonier, Isabelle Coiffec, Millissia Ben Maamar, Patrick Balaguer, David M. Kristensen, et al. « Paracetamol, Aspirin, and Indomethacin Induce Endocrine Disturbances in the Human Fetal Testis Capable of Interfering with Testicular Descent. » *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 98, no 11 (novembre 2013): E1757-67. doi:10.1210/jc.2013-2531.
12. Snijder, Claudia A., Andreas Kortenkamp, Eric A. P. Steegers, Vincent W. V. Jaddoe, Albert Hofman, Ulla Hass, et Alex Burdorf. « Intrauterine Exposure to Mild Analgesics during Pregnancy and the Occurrence of Cryptorchidism and Hypospadias in the Offspring: The Generation R Study. » *Human Reproduction (Oxford, England)* 27, no 4 (avril 2012): 1191-1201. doi:10.1093/humrep/der474.
13. Kalfa N, Paris F, Soyer-Gobillard MO, Daurès JP, Sultan C. Prevalence of hypospadias in grandsons of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy: a multigenerational national cohort study. *Fertil Steril.* 2011 Jun 30;95(8):2574-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.02.047.
14. Fénelichel P. L'histoire du distilbène* (DES): une erreur médicale riche en enseignements v Endocrinologie, Diabétologie et Reproduction INSERM 1065 CHU Nice, janvier 2017
15. INRS. Peintures en solvant. Composition, risques toxicologiques, mesures de prévention- aide mémoire technique. Mise à jour novembre 2009