

## Anomalies du développement testiculaire : l'hypothèse d'une exposition aux perturbateurs endocriniens doit-elle se limiter à la vie fœtale et aux cellules germinales ?

**Abnormal testicular development: must the exposure to endocrine disruptors be limited to fetal life and germ cells?**

**R. Miousset**

© SALF et Springer-Verlag France 2012

Les deux malformations congénitales les plus fréquemment observées à la naissance chez le garçon sont la maldescence du testicule et l'hypospadias ; il est maintenant établi que ces troubles du développement de l'appareil reproducteur masculin sont en augmentation dans les pays industrialisés [1]. Si certaines de ces malformations peuvent être d'origine génétique, la plupart restent inexplicables. L'hypothèse explicative actuelle est celle d'une anomalie du développement du testicule au cours de la vie fœtale [2]. Cette anomalie du développement testiculaire serait due aux effets délétères de substances exogènes, appelées perturbateurs endocriniens (PE). Ces PE sont définis comme des substances capables de modifier les fonctions endocrines d'un organe [3]. Ces PE peuvent appartenir à différentes classes de produits tels que les hormones, produits chimiques et industriels [4], mais aussi les médicaments ; si le plus connu est le diéthylstilbestrol (DES) [5], il apparaît que d'autres plus couramment utilisés lors de la grossesse pourraient être impliqués dans la survenue de ces deux malformations congénitales, tels que les analgésiques et les anti-inflammatoires [6–8]. En bref, l'hypothèse d'une exposition pendant la vie fœtale à des substances environnementales à l'origine de ces malformations congénitales prend de plus en plus corps [9], bien que d'autres facteurs du style de vie soient probablement aussi en cause [10].

Pour autant, il serait bon que cette avancée conceptuelle fondamentale – la compréhension que le développement foetal de l'appareil génital masculin est à la merci de son environnement au sens large – ne soit à l'origine d'une nouvelle théorie qui résumerait tout à la vie fœtale. Il existe en effet un long chemin entre ces deux états, l'enfance et la puberté.

On a longtemps dit que le testicule infantile était « dormant », puis se réveillait au moment de la puberté, ce qui ne devrait plus être répété [11]. À titre d'exemple, l'une des deux malformations congénitales, la maldescence testiculaire, que l'on pensait être purement congénitale, s'avère en fait se présenter sous deux formes : l'une primaire, congénitale (présente à la naissance), l'autre acquise qui survient pendant l'enfance sur des testicules normalement descendus à la naissance [12–14]. Peut-on envisager que ces formes acquises surviendraient suite à une exposition aux PE qui se feraient à deux périodes successives : la première pendant la vie fœtale, induisant la persistance d'un processus vaginal ouvert ; la seconde pendant la petite enfance avec une « remontée » des testicules associée à la persistance de l'ouverture du processus vaginal et, vraisemblablement, à une non-adéquation entre la croissance du corps et l'allongement du cordon spermatique, la régulation de ce dernier peut-être aussi en partie sous contrôle hormonal ? La maldescence testiculaire acquise est un signe que la période infantile n'est pas un état « dormant » du développement du système reproducteur masculin.

Puis arrive la puberté, porte d'entrée dans l'état adulte. Les modifications subies par le testicule au cours de la puberté sont résumées le plus souvent à la mise en route d'une spermatogenèse jusqu'à son stade ultime, la production de spermatozoïdes. Mais cette dernière ne peut se faire que grâce à l'ensemble des modifications hormonales et architecturales concomitantes. Le volume du testicule s'accroît de façon importante durant cette période, par la multiplication des cellules germinales mais aussi des cellules somatiques qui constituent l'architecture du testicule ; et cette multiplication cellulaire est tributaire de l'apport indispensable d'éléments nutritifs, c'est-à-dire de la vascularisation. Le développement de la vascularisation est l'un des parents pauvres du développement testiculaire à toutes ses étapes. Chez l'humain, si les données dans ce domaine sont

R. Miousset (✉)

Centre de stérilité masculine, CHU Hôpital Paule de Viguier,  
330, avenue Grande Bretagne, TSA 70034,  
F-31059 Toulouse cedex 9, France  
e-mail : miousset.r@chu-toulouse.fr

rare, la clinique est riche. En effet, la fertilité masculine peut être réduite par la présence d'une anomalie vasculaire qui se traduit par une dilatation des veines spermaticques appelée varicocèle. Si l'implication réelle de la varicocèle dans la fertilité est encore débattue, ce qui est important ici est la genèse de cette anomalie. Elle apparaît au moment de la puberté, voire en prépuberté [15,16]. Son « apparition » est bien sûr tributaire des moyens qui permettent de la mettre en évidence (cliniques et échographiques), mais ce qui est alors mis en évidence n'est que le résultat d'anomalies préexistantes qui ont évolué jusqu'à une déformation morphologiquement visible de la veine : pourrait-on émettre l'hypothèse que le développement péripubertaire du système vasculaire testiculaire est spécifique, et ainsi potentiellement aussi hormonodépendant, une telle spécificité ayant été évoquée lors du développement de la gonade XY des rongeurs avec une implication potentielle sur la masculinisation de la gonade via le transport de la testostérone [17] ?

Enfin, la puberté faite ne signifie pas pour autant que l'appareil génital masculin est adulte. En effet, à titre d'exemple, les glandes dites « accessoires », prostate et vésicules séminales, ne « deviendront » adultes que lentement : on sait que le volume de l'éjaculat, en partie reflet quantitatif de la sécrétion de ces glandes, n'atteint le niveau observé chez l'adulte que 12 à 14 mois après la première éjaculation [18]. Ces glandes sont hormonodépendantes, et donc cibles potentiels d'une exposition aux PE, entre autres.

Le développement de l'appareil reproducteur masculin se fait ainsi de la vie fœtale à la période post-pubertaire. Pour atteindre un âge adulte normal, il nécessite la mise en place, au cours de ces périodes successives, des testicules (organes vascularisés et innervés ayant une architecture propre contribuant à constituer une niche géante dans laquelle une spermatogenèse normale peut se développer), des épидидymes (organes dont les fonctions sont indispensables à la reproduction naturelle), des « voies séminales » – en fait non pas des tuyaux véhiculant les spermatozoïdes mais des organes aux fonctions spécifiques encore très mal connues (canaux déférents, ampoules déférentielles) – et des glandes dites « accessoires » (prostate et vésicules séminales) dont le rôle est de fournir le liquide de transport des spermatozoïdes dans le vagin, mais aussi de participer activement à la fécondation des gamètes. Tous ces organes étant hormonodépendants, l'hypothèse que les PE sont à l'origine des malformations congénitales de l'appareil reproducteur masculin ne peut qu'être questionnée aussi à toutes les étapes de son développement.

## Références

1. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, et al (1996) Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect* 104:741–803
2. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Kain KM (2001) Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 16:972–8
3. Main KM, Skakkebaek NE, Virtanen HE, Toppari J (2010) Genital anomalies in boys and the environment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2:279–89
4. Scott HM, Mason JI, Sharpe RM (2009) Steroidogenesis in the fetal testis and its susceptibility to disruption by exogenous compounds. *Endocr Rev* 7:883–9
5. Goodman A, Schorge J, Greene MF (2011) The long-term effects of in utero exposure – the DES story. *N Engl J Med* 22:2083–4
6. Snijder CA, Kortenkamp A, Steegers EA, et al (2012) Intrauterine exposure to mild analgesics during pregnancy and the occurrence of cryptorchidism and hypospadias in the offspring: the Generation R Study. *Hum Reprod* 27:1191–201
7. Kristensen DM, Hass U, Lesne L, et al (2011) Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. *Hum Reprod* 26:235–44
8. Jensen MS, Rebordosa C, Tulstrup AM, et al (2010) Maternal use of acetaminophen, ibuprofen, and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism. *Epidemiology* 21:779–85
9. Habert R, Mucszynski V, Lehraiki A, et al (2011) Altérations environnementales du développement du testicule fœtal : zoom sur les phtalates. *Andrologie* 21:24–33
10. Auger J (2011) Les différentes anomalies de la reproduction masculine sont-elles en augmentation ? Faits et controverses, possibles facteurs en cause : une analyse actualisée des données de la littérature et des registres. *Andrologie* 21:7–23
11. Chemes HE (2001) Infancy is not a quiescent period of testicular development. *Int J Androl* 24:2–7
12. Dobremez E, Harper L (2010) Cryptorchidie acquise, testicule oscillant et autres formes secondaires de cryptorchidie. *Andrologie* 20:190–3
13. Eijsbouts SW, de Muinck Keizer-Schrama SM, Hazebroek FW (2007) Further evidence for spontaneous descent of acquired undescended testes. *J Urol* 178:1726–9
14. Hack WW, van der Voort-Doedens LM, Goede J, et al (2010) Natural history and long-term testicular growth of acquired undescended testis after spontaneous descent or pubertal orchidopexy. *BJU Int* 106:1052–9
15. Zampieri N, Cervellione RM (2008) Varicocele in adolescents: a 6-year longitudinal and followup observational study. *J Urol* 180:1653–6
16. Tekgül S, Gerharz E, Hoebeke P, et al (2011) Guidelines on paediatric urology. Arnhem: European Association of Urology. [www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/](http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/)
17. Brennan J, Karl J, Capel B (2002) Divergent vascular mechanisms downstream of Sry establish the arterial system in the XY gonad. *Dev Biol* 244:418–28
18. Janczewski Z, Bablok L (1985) Semen characteristics in pubertal boys. IV. Semen quality and hormone profile. *Arch Androl* 1985 15:219–23