

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

Université Mouloud MAMMARI de Tizi-Ouzou

Faculté des Sciences Biologiques et Sciences Agronomiques

Département de Biologie



Mémoire

De fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de Master en Sciences Biologiques
Option : Biologie et Physiologie de la Reproduction

Thème

**Synthèse Bibliographique sur l'Impact des Pesticides sur
la Fonction de Reproduction : Aspects
physiopathologiques**

Réalisé par:

M^{elle} FERHATI Samira
M^{elle} KHENANE Kenza

Préparé sous la direction de :

M^{me} BENABDESSELAM R.

Mémoire soutenu devant le jury composé de:

Président: M^{me} Zerrouki-Daoudi N, Professeur.
Promotrice : M^{me} benabdesselam R, Professeur.
Examineur: M^{me} Guendouzi S, *Maitre Assistante «A»*.
Examineur: M^r Kheddache A, *Maitre de Conférence «B»*.

Date de soutenance : 04/01/2021

Promotion 2020

Remerciements

Au terme de la rédaction de ce mémoire, c'est un devoir agréable d'exprimer en quelques lignes la reconnaissance qu'on doit à tous ceux qui ont contribué à l'élaboration de ce travail.

Dans un premier temps, on tient à exprimer notre profonde gratitude à Madame BENABDESSELAM R. ; notre promotrice, Pour avoir accepté de diriger ce mémoire. On ne trouve certainement pas la formule pour exprimer notre reconnaissance et notre entière gratitude pour son soutien total. Un honneur pour nous d'avoir travaillé avec elle et certainement sans elle ce travail n'aurait jamais abouti.

On remercie également Madame Zerrouki N. pour nous avoir fait l'honneur de présider le jury et pour l'intérêt qu'elle a apporté a notre travail.

On tient à remercier également les membres de jury Mme GUENDOUI S et M^r KHEDDACHE A. pour l'intérêt qu'ils ont apporté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail.

Enfin, on adresse nos sincères sentiments de gratitude et de reconnaissances à toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin a la réalisation de ce travail.



Dédicaces

Je dédie ce travail :

A la mémoire de mon cher père Smaïl, qui m'a toujours poussé et motivé dans mes études. Que Dieu ait son âme. Il serait sans doute fier de mon parcours et heureux de me voir finir mes études.

A ma chère petite famille : ma mère et mes deux frères, Samy et Djaffar.

A tous mes oncles paternels, spécialement mon cher oncle Rabah ainsi que sa femme Nadia.

A ma chère et unique tante Baya.

A tous mes petits cousins et mes cousines spécialement ma chère cousine Rym.

A tous mes amis notamment ma chère Chahra et ma chère binôme Samira.

Enfin, Je dédie ce travail à mon cher Kader pour son encouragement et son soutien sans limite.

Kenza





Dédicaces

*Je dédie ce modeste travail en témoignage de
gratitude à :*

*A mes très chers parents, pour leur amour,
leurs sacrifices et leur soutien, durant toute
ma vie.*

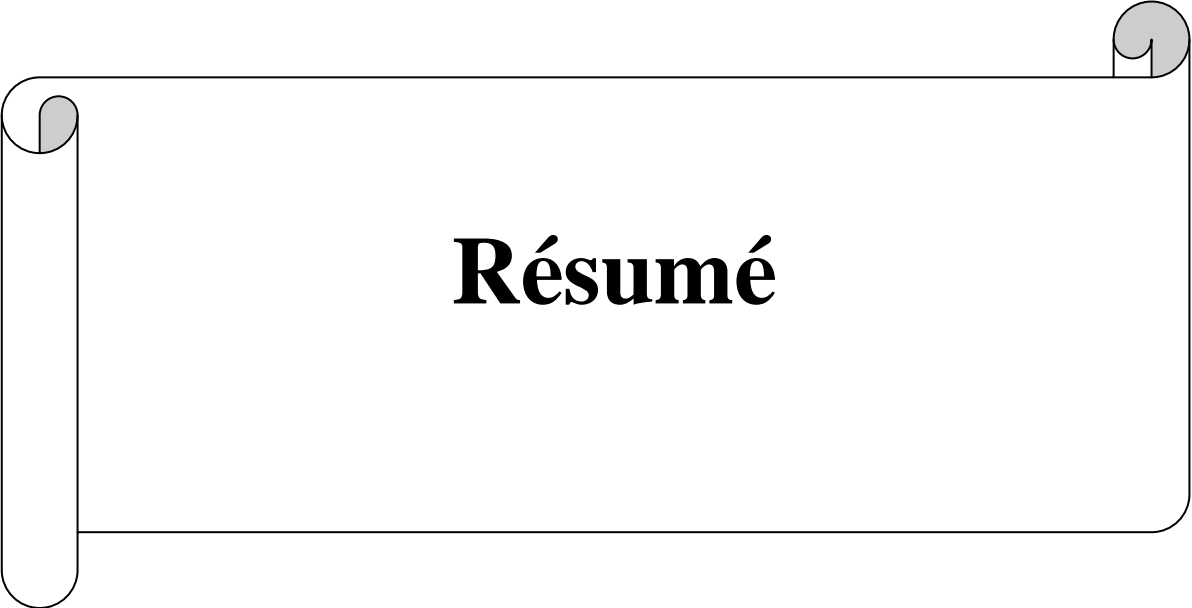
Que Allah les garde et les protège

*A mes chers frères et sœurs qui m'ont toujours
soutenu et crus en moi.*

*A mes chers amis sans oublier ma chère
binôme Kenza.*

Samira





Résumé

En français :

Les pesticides comprennent plusieurs classes, tels que les insecticides, les herbicides, les fongicides, les fumigants, les rodenticides et sont largement utilisés notamment dans l'agriculture et la santé publique. Contrairement à la plupart des autres produits chimiques importants, les pesticides sont conçus pour avoir un impact sur les systèmes vivants. Par conséquent, leur toxicité, ne se limite pas aux seules espèces que l'on souhaite éliminer, mais elle se traduit également par des effets nocifs sur l'environnement ainsi que sur la santé humaine et animale. Plusieurs études ont mis en évidence des liens entre l'exposition aux pesticides et le risque d'apparition de pathologies et de sérieux problèmes de santé. Au cours des dernières décennies, une attention particulière a été accordée aux effets nocifs des pesticides sur la fonction de reproduction chez l'homme.

L'objectif de notre travail était de faire une synthèse des données de la littérature sur l'impact des pesticides sur la fonction de reproduction. Le fonctionnement de l'appareil reproducteur mâle ou femelle est sous le contrôle, d'une part de l'axe gonadotrope mettant en jeu des neuropeptides et des hormones gonadiques, et d'autre part des sécrétions endogènes (gonades) à actions paracrines. Ces régulations semblent être fortement perturbées par certains pesticides, engendrant entre autres : des altérations des fonctions gonadiques, des défauts de la mise en place de la puberté, des anomalies gynécologiques et même des tumeurs malignes des organes reproducteurs (prostate, testicules, sein et ovaires). Ces dysfonctionnements sont à l'origine des infertilités dont le nombre ne cesse d'augmenter à travers le monde.

Mots clés : pesticides, fonction de reproduction, hormones,

En Anglais

Pesticides include several classes, such as insecticides, herbicides, fungicides, fumigants, rodenticides, and are widely used around the world especially in agriculture and public health. Unlike most other important chemicals, pesticides are designed to impact living systems. Therefore, their toxicity is not limited to only the species that one wishes to eliminate, but it also has harmful effects on the environment as well as on human and animal health. Several studies have shown links between exposure to pesticides and the risk of developing pathologies and serious health problems. In recent decades, special attention has been paid to the harmful effects of pesticides on reproductive function in humans.

The objective of our present work was to synthesize data from the literature on the impact of pesticides on reproductive function. The functioning of the male or female reproductive system is controlled, on the one hand by the gonadotropic axis involving neuropeptides and gonadal hormones, and on the other hand by endogenous secretions (gonads) with paracrine actions. These regulations seem to be strongly disturbed by certain pesticides, causing among others: alterations in gonadal functions, defects in the establishment of puberty, gynecological abnormalities and even malignant tumors of the reproductive organs (prostate, testes, breast and ovaries). These dysfunctions are at the origin of infertility, the number of which continues to increase throughout the world.

Key words: pesticides, reproductive function, hormones



Liste des abréviations

Liste des abréviations

3-PBA : 3-Phenoxybenzoic acid

ABP : Androgen-binding Protein

ACTH : Adreno CorticoTropic Hormone

AMH : Anti-müllerian hormone

AR : androgen receptor

ATP : Adénosine-Triphosphate

CIS : carcinome *in situ*

CRH : Corticotropin-Releasing Hormone

CSBP : cortico-steroid-binding protein

CT : Cancer du testicule

DBCP : 1,2-dibromo-3-chloropropane

DDE : Dichlorodiphényldichloroéthylène

DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane

DES : Diéthylstilbestrol

DHT : dihydrotestostérone

DRO : dérivé réactif d'oxygène

E2 : estradiol

EDC : Endocrine-disrupting chemical

EGFR : epidermal growth factor receptor

ER : estrogen receptor

FAO : food and agriculture organization

FSH : Follicle Stimulating Hormone

GH : Growth Hormone

GHIH : Growth Hormone-Inhibiting Hormone

GH-RH : Growth Hormon Releasing Hormon

GnRH : Gonadotropin-Releasing Hormone

GPR30 : G protein-coupled receptor 30

GSH : Glutathion

HCB : hexachlorobenzène

HCH : hexachlorocyclohexane

HPTE : 1,1,1-trichloro-2,2-bis(4-hydroxyphenyl) ethane

HTEB : heptachlore époxyde B

IL : Interleukine

IOP : insuffisance ovarienne prématurée

LH : luteinizing hormone

MCPA : 2-methyl-4-chlorophenoxyacetic acid

MXC : méthoxychlore

OMS : Organisation mondiale de la santé

PCB : polychlorobiphényles

PIF : Prolactin Inhibiting Factor

PIH : Prolactin inhibitor hormone

PRF : Prolactin Releasing Factor

PRH : Prolactin Releasing Hormone

PRL : Prolactin Releasing Hormone

SA : serum albumin

SBP : sex-steroid-binding protein

SHBG : sex-hormone-binding globulin

SMD : Sodium diethyldithiocarbamate

SOPK : Syndrome des ovaires poly kystiques

STAR : Steroidogenic Acute Regulatory

TCDD : Tetrachlorodibenzo-p-dioxin

TCDD : Tetrachlorodibenzo-p-dioxin

TCPM : tris(chlorophenyl)methane

TRH : thyrotropin-releasing hormone

TSH : thyroid-stimulating hormone



Liste des figures et tableaux

Liste des figures

Figure 01 : Localisation de l'hypothalamus et de ses noyaux.

Figure 02 : Illustration schématique de la structure de la porte hypothalamo-hypophysaire et sa vascularisation.

Figure 03 : Représentation schématique du testicule, l'épididyme et la portion intra-scrotale du canal déférent.

Figure 04 : Représentation schématique d'une coupe transversale d'un tube séminifère.

Figure 05 : Les principaux segments de l'urètre.

Figure 06 : Localisation des glandes annexes dans l'appareil urogénital.

Figure 07 : organisation des organes génitaux internes chez la femme.

Figure 08 : Structure de la glande mammaire.

Figure 09 : Régulation de la fonction de reproduction chez l'homme.

Figure 10 : Représentation des différentes étapes de l'ovogenèse et la folliculogénèse chez la femme.

Figure 11 : Synchronisation des cycles de l'ovaire et de l'utérus.

Figure 12 : Représentation schématique du fonctionnement de l'axe gonadotrope chez la femme.

Figure 13 : Régulation de la lactation.

Figure 14 : Les différentes méthodes d'évaluation de l'exposition des pesticides.

Figure 15 : Processus de détoxification et de biotransformation des xénobiotiques.

Figure 16 : Effet d'une substance xénostrogénique sur l'axe hypothalamo-antéhypophysogonadique.

Figure 17 : Effet des pesticides à activité anti-androgénique chez le mâle.

Figure 18 : Photomicrographie de spermatozoïdes morphologiquement anormaux des souris traitées au chlorpyrifos.

Figure 19 : Image montrant une cryptorchidie unilatérale et une cryptorchidie bilatérale.

Figure 20 : L'activité transcriptionnelle en fonction de la concentration de la procymidone.

Figure 21 : Pourcentage de liaison des AR humains en fonction de la concentration de la procymidone.

Figure 22 : Différentes phases de la cancérogenèse induite par un pesticide.

Figure 23 : Représentation schématique de l'origine des cellules du carcinome *in-situ* et de leur rôle dans la formation des tumeurs testiculaires.

Figure 24 : Rôle des pesticides organochlorés et la menstruation rétrograde dans le cancer de l'épithélium ovarien.

Liste des Tableau

Tableau 01 : Exemples de quelques bio-pesticides commercialisés.

Tableau 02 : Classification des pesticides selon leur danger.

Tableau 03 : Paramètres du sperme chez les souris traitées et non traitées par le chlorpyrifos.

Table des matières

Remerciement

Dédicaces

Résumé

Liste abréviation

Liste des figures et tableaux

Table des matières

Introduction générale01

CHAPITRE I : Appareil reproducteur et son fonctionnement

1. Organisation anatomique et structurale de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique et - mammaire.....	02
1.1. L'hypothalamus	02
1.2. L'hypophyse.....	04
1.3. Les gonades, voies génitales et mammelles	05
1.3.1. Les testicules, voies spermatiques et organes annexes	05
1.3.1.1. Les testicules	05
1.3.1.2. Les voies spermatiques	06
a) L'épididyme	06
b) Le canal déférent	06
c) L'urètre.....	07
1.3.1.3. Les glandes annexes.....	07
a) Les vésicules séminales.....	07
b) La prostate	08
c) Les glandes de Cowper ou glande bulbo-urétrales.....	08
1.3.2. Les ovaires et voies génitales femelles	08
1.3.2.1. Les ovaires	09
1.3.2.2. Les trompes de Fallope	09
1.3.2.3. L'utérus	09
1.3.2.4. Le vagin.....	10
1.3.3. Les glandes mammaires	10
1.3.3.1. Le tégument mammaire	10
a) La zone périphérique.....	10
b) La zone moyenne	10
c) La zone centrale	10
1.3.3.2. Le tissu cellulaire sous cutané	10
1.3.3.3. La glande mammaire proprement dite	10

2. Fonctions de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique et mammaire	11
2.1. Régulation de la fonction de reproduction chez l'homme	12
2.1.1. Le rôle des neurohormones dans le testicule	12
2.1.2. Contrôle hormonale de la spermatogenèse	13
2.1.3. Régulation de la sécrétion gonadotrope	13
2.2. Régulation de la fonction de reproduction chez la femme.....	13
2.2.1.. Ovogenèse.....	13
2.2.2. Folliculogenèse	15
a) l'initiation de la croissance,	15
b) la croissance basale,.....	15
c)la croissance terminale,.....	15
2.2.3. Le cycle menstruel et régulation	15
2.2.3.1. Le cycle menstruel	15
2.2.3.2. Régulation hormonale du cycle menstruel.....	16
2.3. Mammogenèse et régulation de la lactation.....	17
2.3.1. Mammogenèse	17
2.3.2. Régulation de la lactation.....	18

CHAPITRE II: Pesticides et santé

1. Généralités sur les pesticides	20
1.1.. Historique.....	20
1.2. Définition	21
1.3. Classification des pesticides.....	21
1.3.1. Classification selon les organismes ciblés	21
• Les insecticides	21
• Les fongicides.....	22
• Les herbicides	22
• Les molluscicides	22
• Les rodenticides.....	22
• Les corvicides et les corvifuges.....	22
• Les nématocides	22
• Les acaricides.....	22
1.3.2. Classification selon leurs caractéristiques chimiques	22
• Pesticides inorganiques.....	22
• Pesticides organiques de synthèse	22
• Les bio-pesticides	22
1.3.3. Classification selon le risque.....	23
1.4. Utilisation des pesticides.....	23
2. Effet des pesticides sur la santé.....	24

2.1. Source et voies d'expositions aux pesticides	24
2.1.1. Voie d'exposition orale.....	24
2.1.2. Voie d'exposition cutanée.....	25
2.1.3. Voie d'exposition respiratoire.....	25
2.2. Evaluation de l'exposition aux pesticides	25
2.2.1. Les mesures directes	25
2.2.1.1. Mesures de pesticides présents dans les poussières, dans l'air intérieur ou extérieur ...	25
2.2.1.2. Dosage dans les matrices biologiques.....	27
2.2.2. L'évaluation de l'exposition à partir de méthodes indirectes	27
2.2.2.1.L'évaluation de l'exposition aux lieux de résidence	27
2.2.2.2.L'évaluation de l'exposition par l'auto-déclaration.....	28
2.3. Métabolismes et mécanismes généraux d'action des pesticides	28
• La première phase	29
• La deuxième phase.....	29
• La troisième phase.....	29
2.4. La toxicité des pesticides	29
2.4.1. Les facteurs influençant la toxicité des pesticides	29
2.4.1.1. Les facteurs individuels	30
2.4.1.2. Les facteurs environnementaux	30
2.4.2. Les forme de toxicité induites par les pesticides.....	30
2.4.2.1. La toxicité aigüe.....	30
2.4.2.2. La toxicité chronique	30

CHAPITRE III : Impact des pesticides sur la fonction de reproduction

1. Influence des pesticides sur la fonction hormonale	31
1.1. Effets agoniste / antagoniste	31
1.2. Interférence avec la synthèse hormonale	31
1.3. Interférence avec le stockage et la libération d'hormones.....	33
1.4. Interférence avec le transport hormonal.....	34
1.5. Interférence avec la fonction thyroïdienne.....	34
2. Altération des fonctions gonadiques, anomalies gynécologiques et défauts de développement	35
2.1. Altération des fonctions gonadiques et anomalies du développement chez le mâle	35
2.1.1. Altération de la spermatogenèse et des paramètres spermatiques	35
2.1.2. Anomalie du défaut de développement.....	39
2.1.2.1. La cryptorchidie	39
2.1.2.2. L'hypospadias	40
2.2. Altération des fonctions gonadiques et anomalies gynécologiques chez la femelle.....	42
2.2.1. Perturbation du cycle ovarien	43
2.2.2. Anomalies gynécologiques	44
2.2.2.1. Insuffisance ovarienne prématuré (IOP)	44
2.2.2.2. Syndrome des ovaires poly kystiques (SOPK)	45

2.2.2.3. Endométriose	46
3. Effets cancérigènes des pesticides	47
3.1. Mécanisme d'action des pesticides en cancérogenèse	47
3.1.1. Phase d'initiation.....	47
3.1.2. Phase de promotion.....	48
3.1.3. Phase de progression	48
3.2. Cancer de la prostate	48
3.3. Cancer du testicule	50
3.4. Cancer de l'ovaire	52
3.5. Cancer du sein.....	54

Conclusion	57
-------------------------	-----------

Références bibliographique



Introduction

Introduction générale

Selon la Food and Agriculture Organisation des Nations Unies (FAO) plus de 4 millions de tonnes de pesticides sont pulvérisés dans le monde chaque année, soit 146kg de pesticides par seconde. Les pesticides sont largement produits et utilisés à large spectre dans la lutte contre les organismes jugés indésirables pour l'homme (insectes, bactéries, champignons, mauvaises herbes...), offrant ainsi des avantages importants pour la santé publique, la production agricole, alimentaire, et l'esthétique. Cependant, ces produits chimiques s'avèrent des effets nocifs, pouvant nuire à l'environnement, ainsi qu'à la santé humaine et animale.

De nombreux effets négatifs aigus ou chroniques sur la santé ont été associés à l'exposition aux pesticides. Les effets aigus comprennent, d'une part : l'irritation du nez, de la gorge et de la peau, provoquant des brûlures, des picotements, des démangeaisons, des éruptions cutanées et des cloques, et d'autre part dans plusieurs cas des nausées, des étourdissements et de la diarrhée. Concernant les effets chroniques, des études épidémiologiques ont rapporté des liens entre l'exposition aux pesticides et une grande variété de pathologies et de problèmes sanitaires, tels que les cancers, comme: les leucémies et les lymphomes, la toxicité neurologique et développementale, l'immunotoxicité, la perturbation du système endocrinien, les anomalies congénitales et les troubles de la reproduction. Ces pathologies pouvant être liées.

La fonction de reproduction étant un véritable défi physiologique pour la survie d'un organisme. Elle consiste en un ensemble d'événements qui fournissent les moyens de produire de nouveaux descendants de sorte qu'une espèce puisse continuer à survivre sur terre. D'un œil biologique, il s'agit des fonctions assurant la production et la rencontre des gamètes parentaux (spermatozoïdes et l'ovule), le développement d'un embryon et la naissance d'un nouvel individu. La perturbation de cette fonction vitale chez l'homme constitue un problème de santé majeur, notamment au cours de ces dernières années et avec l'augmentation des taux d'infertilité et des personnes traitants pour des maladies de l'appareil génital.

L'impact des pesticides sur la fonction de reproduction chez l'homme et la femme constitue un des principaux objets de recherche de la santé liée à l'environnement. En effet, des études épidémiologiques de plus en plus nombreuses ont mis en évidence une augmentation des troubles de la reproduction chez des utilisateurs de pesticides. De plus, ces études épidémiologiques sur l'homme sont soutenues par des études expérimentales sur plusieurs espèces animales, affirmant ainsi la toxicité des pesticides sur la fonction de reproduction par des preuves scientifiques plus ou moins élucidés.

Ainsi, ce présent mémoire propose une synthèse construite à partir d'éléments de la bibliographie scientifique sur les pesticides et leurs conséquences sur la fonction de reproduction. Notre travail est présenté en trois chapitres, le premier est consacré aux généralités sur l'appareil reproducteur et son fonctionnement. Le second est dédié à des notions générales sur les pesticides et leurs effets sur la santé. Enfin le dernier chapitre porte sur les différents aspects de l'impact des pesticides sur la fonction de reproduction.



CHAPITRE I :
Appareil reproducteur et
son fonctionnement

1. Organisation anatomique et structurale de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique et -mammaire

L'axe hypothalamo-hypophysaire est un système fondamental de notre corps. Il est situé au niveau du système nerveux central et intervient dans la régulation de la majorité des grandes fonctions physiologiques. Cet axe contrôle l'activité de nombreux organes et surtout glandes endocrines périphériques, notamment les gonades et ça définit l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique et les glandes mammaires d'où l'axe hypothalamo-hypophysio-mammaire.

Chacun des deux axes est constitué de trois structures structurellement et fonctionnellement lié, la région hypothalamique, la partie antérieure de l'hypophyse, nommée antéhypophyse et enfin la région glandulaire périphérique : les gonades ou les glandes mammaires.

1.1. L'hypothalamus

L'hypothalamus est une petite structure cérébrale sous-corticale qui représente moins de 1 % du volume total du cerveau (Reeve, 2017). Il est situé sous le thalamus à la face ventrale de l'encéphale (Delamarche et *al.* 2018). Cette structure diencephalique est retrouvée dans tous les cerveaux des vertébrés et joue un rôle important dans le contrôle de plusieurs activités physiologiques et dans la régulation de l'homéostasie.

L'hypothalamus est composé de plusieurs noyaux situés sous la paroi inférieure du troisième ventricule et réparti dans différentes régions (Mellal, 2010; Tortora et Derrickson, 2018) :

- La région mamillaire : la partie la plus postérieure de l'hypothalamus. Elle est constituée de noyaux postérieurs et de corps mamillaires. Ces derniers sont deux éminences rondes qui servent de relais synaptique pour les réflexes olfactifs.
- La région tubérale : la partie la plus large de l'hypothalamus. Elle comprend le noyau dorso-médial, le noyau ventro-médial, le noyau arqué et la tige pituitaire qui relie l'hypothalamus à l'hypophyse.
- La région supra-optique : située au-dessus du chiasma optique. Elle se compose du noyau para-ventriculaire, noyau supra-optique, le noyau hypothalamique antérieur et le noyau supra-chiasmatic.
- La région pré-optique : c'est une région antérieure à la région supra-optique. Elle contient les noyaux pré-optiques médial et latéral (Figure 1).

L'hypothalamus intervient dans la régulation de plusieurs fonctions telles que : la régulation des activités du système nerveux végétatif, l'émotion, le comportement, la faim, la soif, la température corporelle et les rythmes circadiens (Tortora et Derrickson, 2018). De plus, l'hypothalamus contrôle de nombreuses glandes périphériques en agissant indirectement via l'hypophyse.

En effet selon Delamarche et *al.* (2018) l'hypothalamus est le cerveau endocrinien de l'organisme étant donné qu'il contrôle toutes les sécrétions des glandes endocrines du corps.

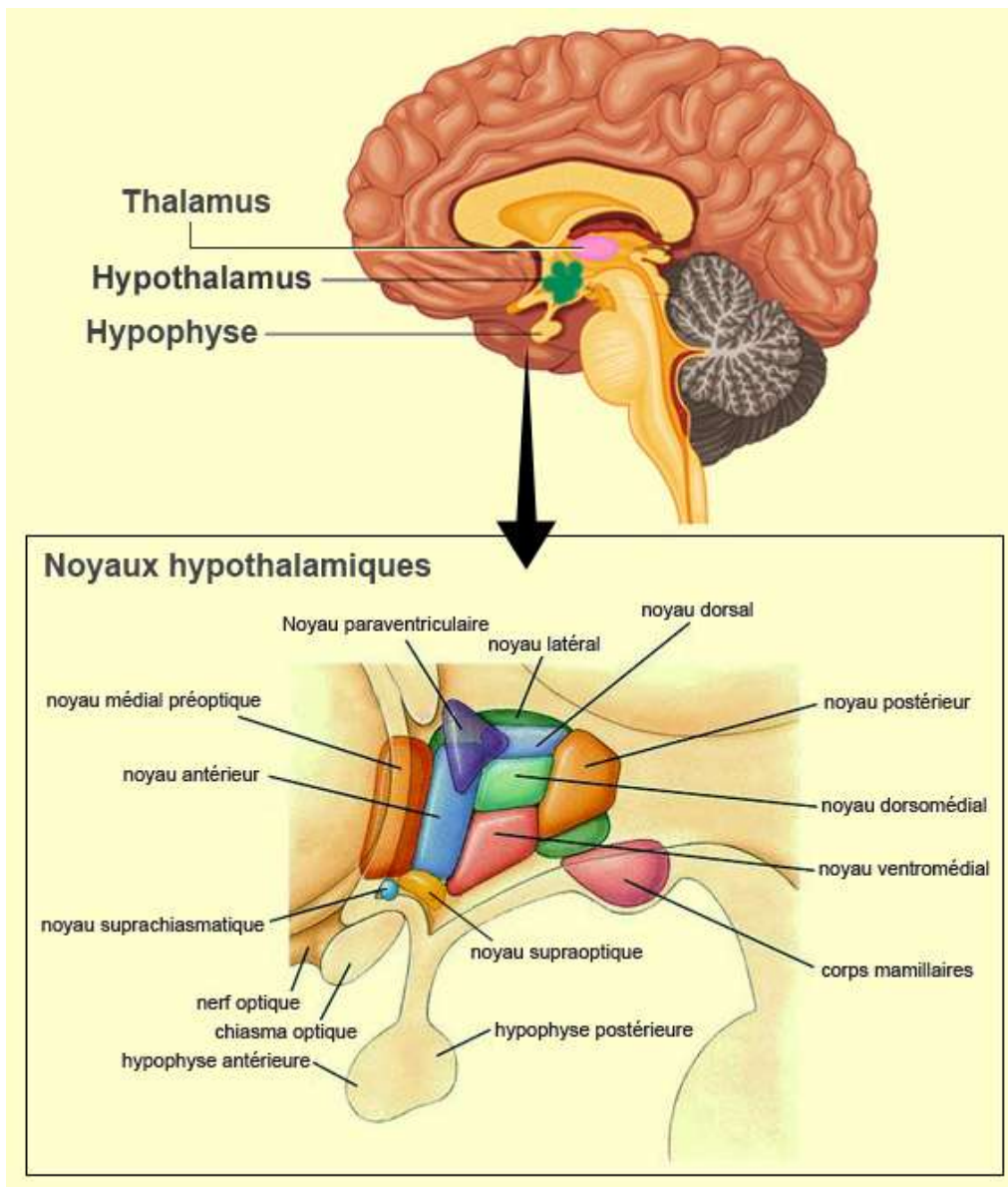


Figure 01 : Localisation de l'hypothalamus et de ses noyaux

L'hypothalamus sécrète deux types d'hormones : D'une part, deux neuropeptides, en l'occurrence, la vasopressine et l'ocytocine, qui sont acheminées directement via les axones neuronaux jusqu'à la posthypophyse où elles seront stockées puis libérées dans la circulation sanguine, et d'autre part, les hormones qui contrôlent les sécrétions de l'antéhypophyse, qui peuvent soit stimuler, grâce aux libérines, ou inhiber, grâce aux inhibines, les sécrétions de l'antéhypophyse (Sherwood, 2016) comme suit :

- La corticolibérine (CRH) qui agit sur la sécrétion de la corticotrophine (ACTH).
- La thyroélibérine (TRH) qui agit sur la sécrétion de la thyrostimuline (TSH).
- La gonadolibérine (GnRH) qui agit sur la sécrétion des gonadotrophines l'hormone folliculostimulantes (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH)
- La somatolibérine (GH-RH) qui permet la libération de l'hormone de croissance (GH).
- La somatostatine (GHIH), inhibe la sécrétion de la GH et de la TSH.
- La libérine de la prolactine (PRH).
- L'inhibine de la prolactine (PIH).

1.2. L'hypophyse

L'hypophyse, ou la glande pituitaire, est une petite glande endocrine de 1.3 cm accrochée à la partie inférieure de l'hypothalamus par la tige pituitaire (Lacolombe, 2015). Cette glande est logée dans une cavité osseuse de l'os sphénoïde, la selle turcique et sécrète des hormones citées ci-dessus qui agissent sur l'activité d'autres glandes endocrines périphériques (Mellal, 2010; Spear et Brassett, 2019).

La glande hypophysaire est composée de trois lobes. Un lobe antérieur appelé l'antéhypophyse ou encore l'adénohypophyse qui s'adosse au lobe postérieur plus petit c'est la neurohypophyse ou posthypophyse. Les deux lobes, antérieur et postérieur sont séparés par un autre lobe intermédiaire très mince (Johnson et Everitt, 2001).

Dénommée glande maîtresse depuis les années cinquante (Stellman, 2000), l'hypophyse contrôle la fonction de la majorité des glandes de l'organisme. L'adénohypophyse assure la production et la sécrétion de plusieurs hormones peptidiques, citées ci-dessus : GH, ACTH, FSH, LH, TSH et enfin la prolactine (PRL). Quant à la neurohypophyse, elle libère les hormones fabriquées par l'hypothalamus : l'ocytocine et la vasopressine (Figure 2).

L'hypothalamus et l'hypophyse sont liés par un système appelée : Système porte hypothalamo-hypophysaire. Un système porte est une vascularisation originale dans lequel le sang veineux s'écoule directement d'un réseau de capillaire à un autre sans passer par le cœur. Le système porte hypothalamus hypophysaire débute de la base de l'hypothalamus par un ensemble de capillaires formant des veines portes tout au long de la tige pituitaire jusqu'à l'hypophyse antérieure. Arrivées à ce niveau, les veines se ramifient et le sang gagne la circulation systémique (Scherwood et *al.*, 2016). Ce système porte permet le passage des hormones sécrétées par l'hypothalamus jusqu'à l'adénohypophyse.

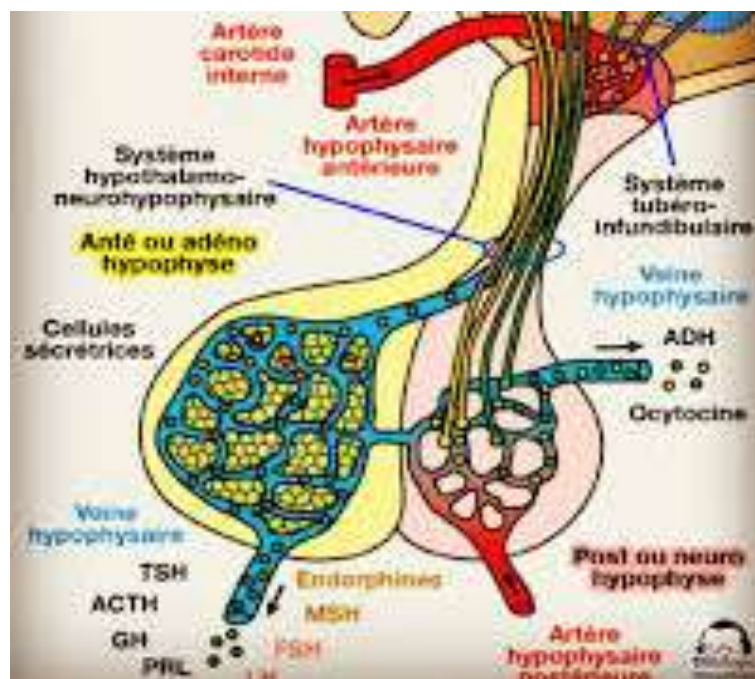


Figure 02 : Illustration schématique de la structure de la porte hypothalamo-hypophysaire et sa vascularisation (Delamarche et *al.*, 2018).

1.3. Les gonades, voies génitales et mammelles

1.3.1. Les testicules, voies spermatiques et organes annexes

1.3.1.1. Les testicules

Les testicules sont une paire de gonades ou glandes génitales mâles, responsables de la formation et libération des gamètes, les spermatozoïdes, et des hormones sexuelles mâles dont la testostérone (Kierszenbaum, 2006).

Chez l'homme, ce sont des glandes ovales mesurant 5 cm de haut, 2.5 cm de diamètre et pesant chacun 10 à 15 grammes environ (Tortora et Derrickson, 2018). Le testicule est enrobé de la tunique albuginée. Sa face postérieure est en contact avec l'épididyme et sont tous les deux suspendus dans le sac scrotal par le cordon spermatique (Kierszenbaum, 2006).

Le testicule comporte deux collectivités tissulaires :

- Le tissu testiculaire composé de tubes séminifères organisés dans des tubules qui sont séparés par des cloisons : septa (Figure 3). Le tube séminifère est le siège de la spermatogenèse. Il contient des cellules souches (spermatogonies) et des cellules périphériques ramifiées : les cellules de Sertoli (Figure 4 ; Orsini et Pellet, 2005).
- Le tissu conjonctif lâche et vascularisé dans lequel se trouvent les cellules de Leydig responsable de la sécrétion des androgènes dont la testostérone (Figure 4 ; Orsini et Pellet, 2005).

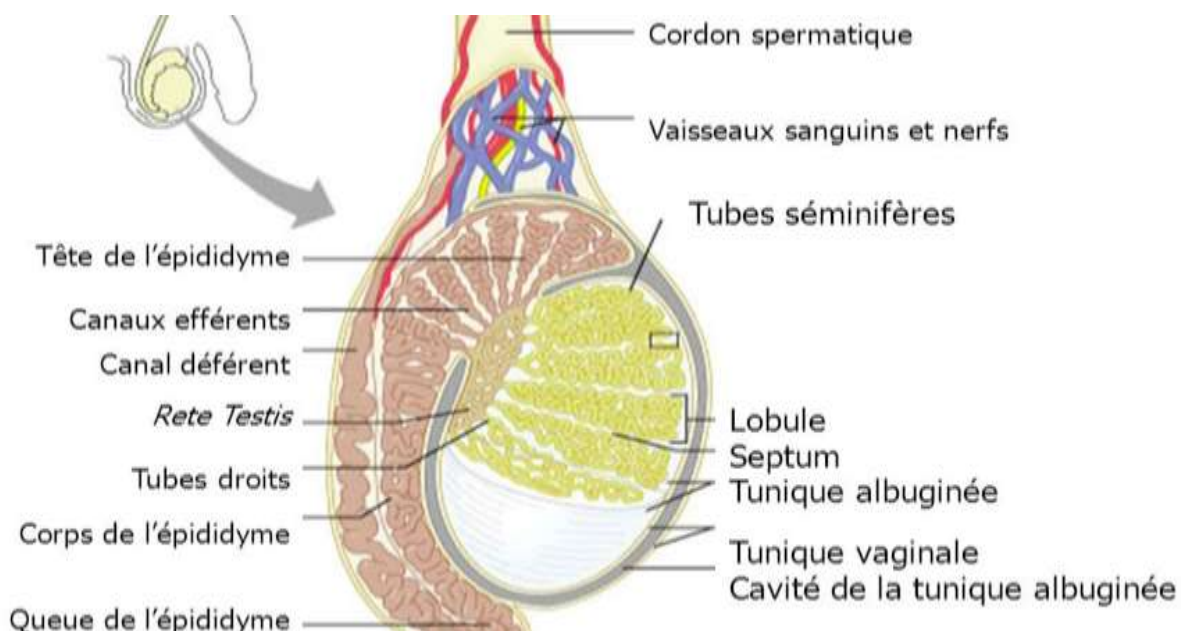


Figure 03 : Représentation schématique du testicule, l'épididyme et la portion intra-scrotale du canal défèrent (MILLS, 2012)

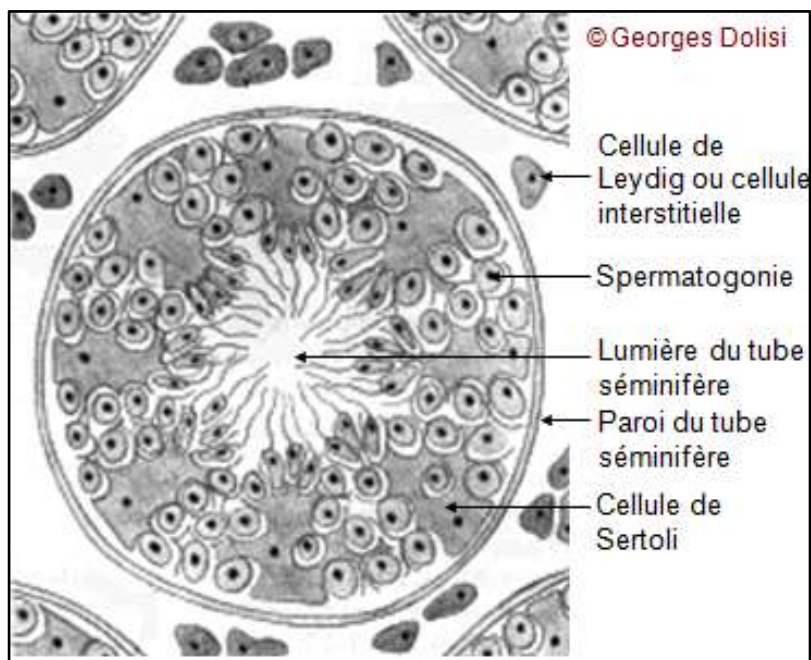


Figure 04 : Représentation schématique du d'une coupe transversale d'un tube séminifère D'après Orsini et Pellet (2005)

1.3.1.2. Les voies spermatiques

Ce sont les conduits qui transportent les spermatozoïdes depuis le testicule jusqu'à l'extérieur du corps (Marieb et Hoehn, 2014).

a) L'épididyme

L'épididyme est un organe allongé, courbe, placé sur le bord postéro-supérieur du testicule à la manière d'un cimier de casque (Figure 3 ; Mellal, 2010). Chez l'homme, c'est une formation de 5 cm de longueur. Il est constitué d'un long conduit enroulé sur lui-même qui peut atteindre jusqu'à 3 à 4 m lorsqu'il est déroulé. L'épididyme est subdivisé en trois régions bien distinctes : la tête, le corps est la queue qui est en continuité avec le canal déférent (Laville, 2007). L'épithélium du canal épидидymaire est pseudostratifié prismatique possédant des cellules avec des stéréocils ce qui permet l'absorption du liquide testiculaire en excès (Marieb et Hoehn, 2014). L'épididyme en plus d'être un segment de voie spermatique, c'est également un réservoir et un lieu de maturation des spermatozoïdes (Bommas-Ebert *et al.*, 2008).

b) Le canal déférent

Le canal déférent est un long conduit qui s'étend de la queue de l'épididyme jusqu'aux canaux éjaculateur de la prostate (Figure 3). Il a 30 à 35 cm de longueur et 0.5 mm de diamètre chez l'homme. Il est composé de quatre parties : la portion intravaginale, scrotale, inguinale, pelvienne et enfin l'ampoule différentielle (Laville, 2007).

Du point de vue structural, la muqueuse du canal déférent est composée d'un épithélium pseudostratifié. Sa musculature est très épaisse, ce qui permet de créer de fortes ondes péristaltiques permettant le passage rapide des spermatozoïdes le long du conduit vers l'urètre (Marieb et Hoehn, 2014).

c) L'urètre

L'urètre masculin mesure environ 18 à 20 cm de longueur (Opsomer et Leval, 2011). Il s'étend du col vésical jusqu'à l'extrémité de la verge. Il est constitué de deux portions : l'urètre postérieur, contenant l'urètre prostatique et l'urètre membraneux; l'urètre antérieur divisé en segments bulbaires et spongieux (Figure 5 ; Nahum, 2014).



Figure 05 : Les principaux segments de l'urètre (Nahum, 2014)

1.3.1.3. Les glandes annexes

Ce sont des glandes qui participent à la formation du liquide séminale ou baignent les spermatozoïdes. En effet, leurs sécrétions représentent 50 à 95 % du volume total du plasma séminal (Thibault et Levasseur, 2001). Elles sont trois : les vésicules séminales, la prostate et la glande bulbo-urétrale (Figure 6)

a) Les vésicules séminales

Les vésicules séminales sont des diverticules du canal déférent et sont adhérentes à la vessie (Figure 6). Elles mesurent environ 5 cm de long (Heffner, 2003). Elles sont souvent conformées en S et contiennent à l'intérieur un conduit excréteur pelotonné qui s'ouvre dans l'ampoule du canal déférent. Les vésicules séminales possèdent une muqueuse ayant un épithélium cubique jusqu'à cylindrique simple et une musculature fortement développée (Bommas-Ebert, 2008).

Les vésicules séminales déversent leur sécrétion dans l'urètre par l'intermédiaire du conduit éjaculateur. Ses sécrétions sont légèrement alcalines pour un PH de 7.4 et riches en fructose. Ces sécrétions représentent 70% du volume de l'éjaculat (Schünke et *al.*, 2017).

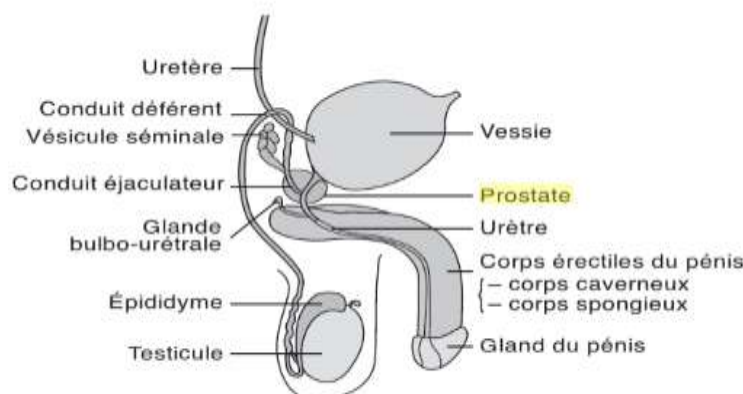


Figure 06: Localisation des glandes annexes dans l'appareil urogénital (vue d'ensemble). (Cosset et *al.* 2008)

b) La prostate

La prostate est une petite glande de la taille d'une châtaigne située sous le col vésical de la vessie (Pfeifer, 2005). Elle est formée de glandes tubulo-alvéolaires ayant un épithélium constitué de cellules cylindriques sécrétoires (Abbou et Dubernard, 2006). Ces cellules glandulaires élaborent un liquide fluide, laiteux faiblement acide (PH = 6.4) contenant beaucoup d'enzyme principalement des phosphatases acides (Bommas-Ebert, 2008).

c) Les glandes de Cowper ou glande bulbo-urétrales

Ce sont des glandes de la taille d'un petit pois, situées à l'intérieur de la membrane urogénitale. Ce sont des glandes muqueuses à trajet tubulaires ramifiés. Elles s'ouvrent par un conduit excréteur dans le segment initial de l'urètre spongieux (Lüllmann-Rauch, 2008). Les glandes de Cowper sécrètent une substance muqueuse avant l'éjaculation. Cette sécrétion muqueuse sert à nettoyer l'urètre et rendre le gland plus glissant (Bommas-Ebert, 2008) 20.

1.3.2. Les ovaires et voies génitales femelles

L'appareil reproducteur féminin, comprend les ovaires et les voies génitales (Figure 7). Il est l'ensemble des organes et structures situés principalement à l'intérieur du corps, autour de la région pelvienne, qui fonctionne pour produire des gamètes et des hormones reproductrices, cependant il assure également la tâche de soutenir le fœtus en développement et de le livrer au monde extérieur.

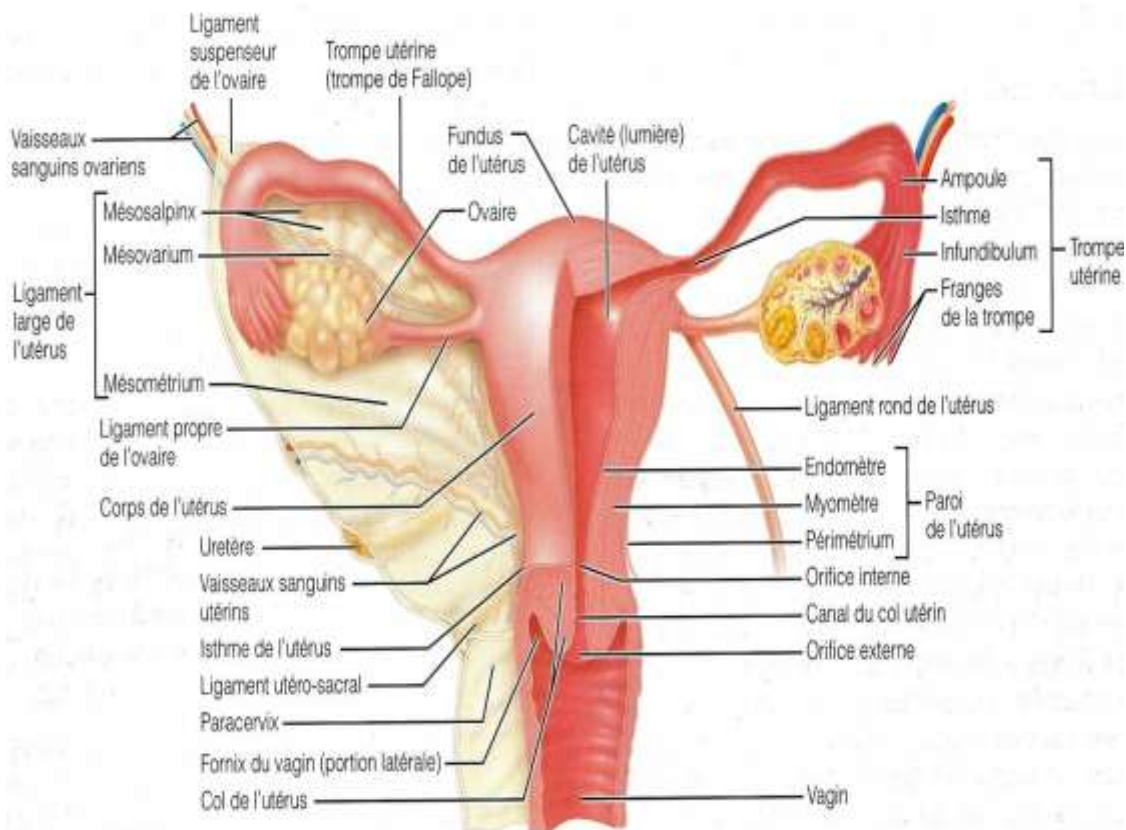


Figure 07 : Organisation des organes génitaux internes chez la femme (Marieb, 2005)

Ce système complexe de reproduction se met en place au cours du développement embryonnaire sous le contrôle de plusieurs gènes et hormones, et se développe ensuite lors de la puberté ou commence la fonction reproductrice des femmes. Celle-ci prend fin par la suite lors de la ménopause avec atrophie des organes génitaux.

L'ensemble de ces structures assure la production d'hormones reproductrices et des gamètes femelles (les ovules), l'accueil des gamètes males (les spermatozoïdes) et leur transport, la constitution d'un environnement approprié à la fécondation de l'ovule par le spermatozoïde, le développement de l'embryon puis du fœtus, ainsi que son expulsion à la fin de la grossesse, et enfin la nutrition du nouveau-né grâce au lait sécrété par les glandes mammaires du sein. (Young et *al.*, 2015). Les glandes mammaires, bien qu'elles ne soient pas des organes génitaux proprement dits mais elles sont souvent considérées comme appartenant à l'appareil reproducteur féminin.

1.3.2.1. Les ovaires

Ce sont des gonades féminines, homologues des testicules chez les mâles. Ils sont une paire et sont situés dans la partie supérieure de la cavité pelvienne, contre l'arrière de la paroi pelvienne de chaque côté de l'utérus, auquel ils sont reliés par des ligaments. Ces petits organes en forme d'amande sont de couleur blanche ou jaunâtre et présentent une surface grumeleuse. Chez la femme, l'ovaire mature mesure environ 2,5 à 5 cm de long et 1,5 à 3 cm de large (Jones et Lopez, 2013).

Le corps de l'ovaire comprend deux régions : Une région centrale très vascularisée et innervée, la médullaire ; et une région périphérique, le cortex qui comporte une couche conjonctive dense sous épithéliale, l'albuginée. Sous cette couche se trouve le stroma (tissu conjonctif) où sont éparpillés les follicules ovariens (contenant les ovocytes) à différents stades de maturation, et même des formes de dégénérescences notamment le corps jaune.

Ces gonades ont deux rôles essentiels dans la reproduction : la production de gamètes femelles (ovocytes ou ovules) mûres et susceptibles d'être fécondés et la sécrétion de plusieurs hormones, dont les œstrogènes, la progestérone et l'inhibine.

1.3.2.2. Les trompes de Fallope

Les trompes utérines sont deux conduits musculo-membraneux de 10 à 16 centimètres de long, étendus du fond de l'utérus et flottants dans l'excavation pelvienne, destinés à mettre en communication les ovaires avec la cavité utérine (Becqiequerel, 1859). Chacune des deux trompes est constituée de quatre parties : le pavillon, recouvrant l'ovaire et qui permet la réception de l'ovule lors de l'ovulation ; l'ampoule, le lieu de fécondation ; l'isthme ; et enfin le segment utérin permettant la connexion avec l'utérus.

1.3.2.3. L'utérus

Il est l'organe de la gestation. Il est situé dans l'excavation pelvienne, sur la ligne médiane entre la vessie et le rectum. Cet organe musculaire creux mesure environ 7 à 8 centimètres de long et 4 à 5 centimètres de large (Coujard et *al.*, 1980). Il présente une partie rétrécie appelée l'isthme, qui sépare l'utérus en deux parties, l'une supérieure, le corps, par lequel il communique avec les trompes de Fallope; et l'autre inférieure, le col qui s'ouvre dans le vagin.

Le corps de l'utérus possède une paroi épaisse d'environ 2 centimètres, qui comporte de l'intérieur vers l'extérieur trois couches : l'endomètre ou tunique muqueuse ; le myomètre ou tunique musculaire; le périmètre comprenant les tuniques subséreuses et séreuses.(Lüllmann-Rauch, 2008)

1.3.2.4. Le vagin

Canal musculo-membraneux qui s'étend depuis le col utérin jusqu'à l'orifice vulvaire. Il présente la forme d'un cylindre aplati d'avant en arrière et mesure en moyenne 8 centimètres de longueur. (Mellal, 2000).

Il représente l'organe de copulation et de l'accouchement, et permet également l'écoulement sanguin des règles.

1.3.3. Les glandes mammaires

Les glandes mammaires ou seins, bien qu'ils ne soient pas des organes génitaux proprement dits mais ils sont souvent considérés comme appartenant à l'appareil reproducteur féminin.

Ce sont des glandes cutanées tubulo-alvéolaires qui ont pour principale fonction la production de lait afin de nourrir un nouveau-né. Ces glandes sont annexées à la paroi antérieure du thorax essentiellement entre la troisième et la sixième cote (Bulter et *al.*, 2014)

Leur développement commence au cours des premières semaines de la vie fœtale et se poursuit jusqu'à la naissance. Par la suite, elles subissent de nombreux changements lors de la puberté puis au cours de chaque cycle menstruel et de grossesse chez la femme.

Globalement, la glande mammaire comporte d'avant en arrière trois constituants : le tégument, le tissu conjonctif sous cutané, et le corps mammaire qui renferme lui-même la glande mammaire (Figure 8).

1.3.3.1. Le tégument mammaire

Il est richement innervé et sur lequel on distingue 3 zones :

- a) **La zone périphérique** où la peau est fine et se continue vers l'aréole.
- b) **La zone moyenne**, appelée aréole, c'est la partie du sein la plus pigmentée, elle est circulaire, de 15 à 30 mm de diamètre environ. Sur cette zone moyenne se trouve 12 à 15 tubercules de Morgani, se sont des glandes sébacées.
- c) **La zone centrale** qui est le mamelon. Il a environ 1 cm de long et 8 à 15 mm de large. cette structure présente à son sommet les perforations des orifices des conduits lactifères (Bettes et *al.*, 2007).

1.3.3.2. Le tissu cellulaire sous cutané

Il est une couche adipeuse pré-mammaire assez épaisse et vascularisée (Figure 8).

1.3.3.3. La glande mammaire proprement dite

Elle est fixée au thorax par un ligament reposant sur le muscle du grand pectoral. Cette glande comporte 15 à 20 lobes qui sont des unités glandulaires indépendantes, séparées par du tissu adipeux. Chaque lobe est constitué par un ensemble de canaux, les canaux tubulo-alvéolaires, d'où naissent un grand nombre d'alvéoles ou acini glandulaires qui constituent la partie sécrétrice de la glande.

Les lobes sont reliés à la surface par l'intermédiaire de canaux galactophores qui se dilate formant le sinus lactifère avant de s'ouvrir au niveau du mamelon par les pores galactophores (Figure 8 ; Young, et *al.*, 2015).

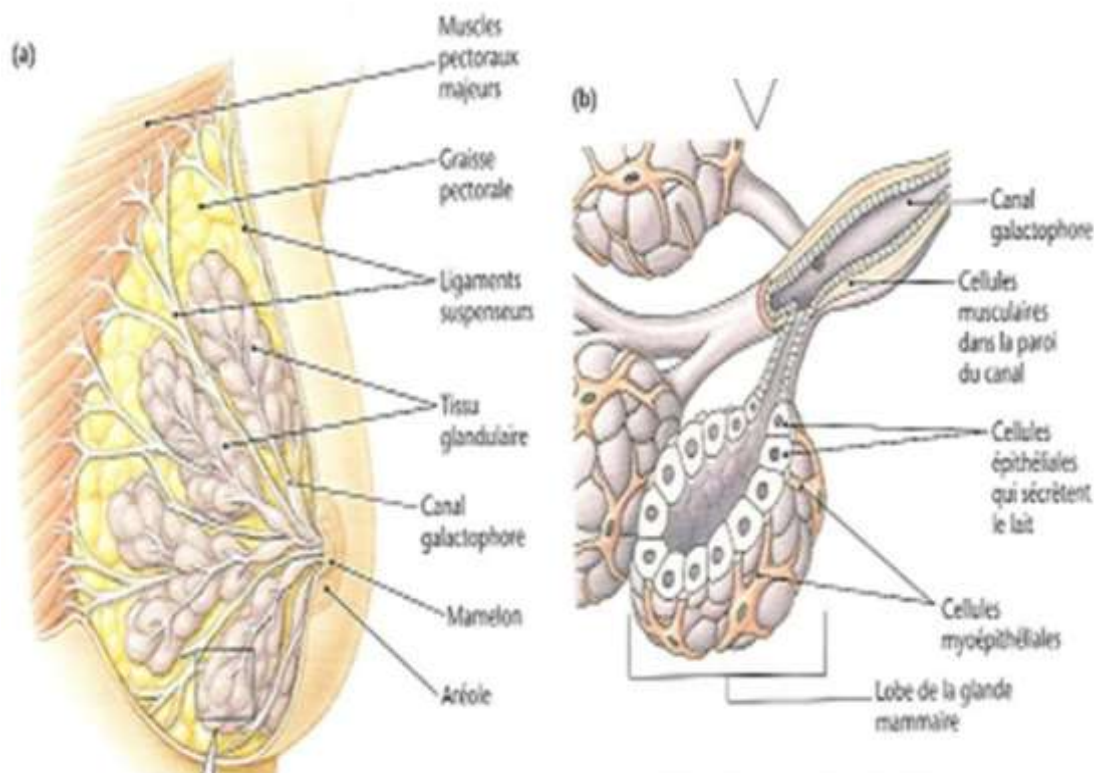


Figure 08 : Structure de la glande mammaire a) Coupe longitudinale de la glande et b) Structure d'un acinus mammaire (Martini et Peyrefitte, 2008)

2. Fonctions de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique et mammaire

L'axe gonadotrope est composé de trois organes : l'hypothalamus, l'hypophyse et les gonades (mâles et femelles). Il joue un rôle important dans la régulation de la fonction de reproduction chez l'homme et chez la femme. En effet les neurones de l'hypothalamus sécrètent de la GnRH. Une neurohormone qui stimule l'hypophyse. Ce dernier à son tour libère les gonadotropes LH et FSH qui vont agir sur les fonctions des gonades (production d'hormones et de gamètes).

L'axe lactotrope est quant à lui constitué de l'hypothalamus, l'hypophyse et les glandes mammaires. Il joue un rôle dans la régulation de la synthèse de la prolactine (PRL). Cette dernière à son tour assure la régulation de la lactation et de la trophicité de la glande mammaire. De plus, elle peut intervenir dans la reproduction et la libido. La synthèse de la prolactine par l'hypophyse antérieure se fait grâce aux stimuli des hormones sécrétées par les neurones hypothalamiques comme la TRH (l'hormone thyroïdienne). L'hypothalamus peut également sécréter des hormones qui peuvent inhiber la sécrétion de la prolactine comme la dopamine.

2.1. Régulation de la fonction de reproduction chez l'homme

Dès la puberté, l'appareil reproducteur masculin devient fonctionnel. Le testicule qui est la glande génitale commence alors à fabriquer les gamètes mâles (les spermatozoïdes) et les hormones sexuelles mâles : principalement la testostérone. La production des spermatozoïdes est contrôlée par les androgènes : testostérone, et à son tour la sécrétion de cette hormone dépend d'une boucle de régulation qui fait appel aux hormones de l'axe hypothalamo-hypophysaire (Figure 9).

2.1.1. Le rôle des neurohormones dans le testicule

Le système hypothalamo-hypophysaire joue un rôle primordial dans la régulation des activités androgéniques et spermatogéniques du testicule. L'hypothalamus en réponse à différents stimuli incluant des hormones et des neurotransmetteurs sécrète la GnRH d'une façon pulsatile. Cette gonadoliberine se fixe sur ses récepteurs spécifiques au niveau de la membrane de l'hypophyse et stimule ce dernier à synthétiser et à sécréter les gonadotrophines LH et FSH. Ces gonadotrophines libérées dans la circulation générale empruntent directement le chemin vers leur organe cible qui est : le testicule.

Une fois dans le testicule, les gonadostimulines (LH et FSH) agissent différemment. En effet chacune possède des récepteurs spécifiques sur les membranes des cellules cibles. La LH agit sur les cellules de Leydig et stimule la sécrétion de la testostérone. La FSH quant à elle active directement la spermatogénèse en stimulant les cellules de Sertoli et peut également potentialiser la synthèse de la testostérone (Figure 9).

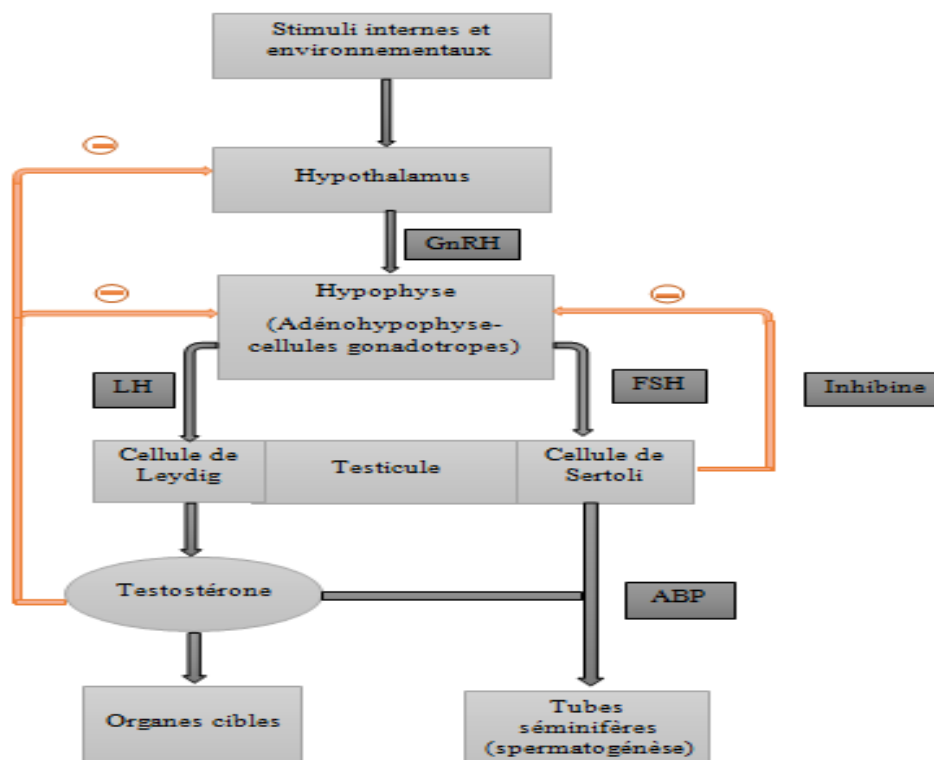


Figure 09 : Régulation de la fonction de reproduction chez l'homme

2.1.2. Contrôle hormonale de la spermatogenèse

La spermatogenèse est le processus de formation des spermatozoïdes. Ces derniers ont une forme bien spécifique : une tête, une pièce intermédiaire et un flagelle. Ce processus lent et continu dure 64 jours. La spermatogenèse se déroule au niveau des tubes séminifères et sa réalisation nécessite l'intervention d'un ensemble d'hormones.

La LH une fois liée à ces récepteurs spécifiques, elle stimule la synthèse et la sécrétion de la testostérone par les cellules de Leydig. Cette hormone sexuelle est nécessaire pour le maintien de la spermatogenèse.

La FSH stimule indirectement la spermatogenèse en déclenchant la sécrétion d'ABP (protéine de transport des androgènes) par les cellules de Sertoli. L'ABP transporte la testostérone vers les tubes séminifères et permet le maintien d'une concentration élevée de cette hormone sexuelle près des cellules germinales (spermatogonies) (Marieb et Hoehn, 2014).

2.1.3. Régulation de la sécrétion gonadotrope

Les androgènes gonadiques sont sous le contrôle de l'axe hypothalamo hypophysaire. La testostérone contrôle à son tour les sécrétions gonadotropes effectuées par cet axe (Figure 9). En effet, lorsque sa concentration dans le sang atteint son seuil, la testostérone exerce un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus et l'antéhypophyse qui vont diminuer leurs activités. La fréquence des pics de libération de la GnRH se réduit ce qui induit une diminution des sécrétions antéhypophysaires. L'inhibine qui est une hormone peptidique sécrétée par la cellule de Sertoli exerce également un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de la FSH. Les actions combinées de l'inhibine et de la testostérone entraînent une suppression maximale de la libération de la FSH (Heffner, 2003).

2.2. Régulation de la fonction de reproduction chez la femme

Chez la femme, l'appareil reproducteur fonctionne de façon cyclique de la puberté à la ménopause. Son activité se manifeste notamment au niveau des ovaires (cycle ovarien) et de l'utérus (cycle utérin).

En effet, à chaque cycle de reproduction de la femme (cycle menstruel), un des deux ovaires produit un ovule qui est expulsé dans le pavillon de la trompe, où il est susceptible de rencontrer un spermatozoïde. En même temps, la muqueuse utérine s'épaissit en vue d'accueillir un embryon. En l'absence de fécondation, le gamète femelle est détruit au cours des 24 heures suivant l'ovulation, par la suite l'endomètre utérin se désagrège et il est expulsé pendant la période de saignement : menstruation.

2.2.1.. Ovogenèse

L'ovogenèse ou la formation des gamètes femelles, s'effectue dans la zone corticale de l'ovaire. C'est un phénomène discontinu qui débute lors de la vie intra-utérine et se termine au moment de la ménopause (Camelot, et *al.*, 2012)

En effet, au cours de la vie embryonnaire aux alentours de la septième semaine du développement in-utéro, les cellules germinales primitives subissent de multiples divisions mitotiques, puis se différencient en ovogonies (Figure 10). A partir de la 15^e semaine de développement in-utéro, les ovogonies se multiplient par mitose, et se différencient en ovocytes de premier ordre qui seront bloqués en prophase de la première division méiotique. Ces ovocytes primaires entourés de cellules folliculaires (granulosa) sont appelés follicules primordiaux. Au septième mois de la vie fœtale, le fœtus femelle constitue un stock d'environ sept million de follicules primordiaux. La majorité de ses follicules dégénèrent avant la naissance puis tout au long de l'enfance (phénomène d'atrésie folliculaire) pour atteindre à la puberté une réserve d'environ 400000 follicules.

A partir de la puberté, un petit nombre d'ovocytes est activé à chaque mois dont un seul poursuivra la méiose I et donnera naissance à un globule polaire I, et un ovocyte de première ordre bloqué en métaphase II et qui sera expulsé au cours de l'ovulation (Le Coz, 2014). Si il ya fécondation l'ovocyte II termine sa méiose et provoque l'expulsion d'un second globule polaire. Dans le cas contraire, si ya pas fécondation, l'ovocyte II dégénère et sera éliminé lors des menstruations (Camelot, et al., 2012).

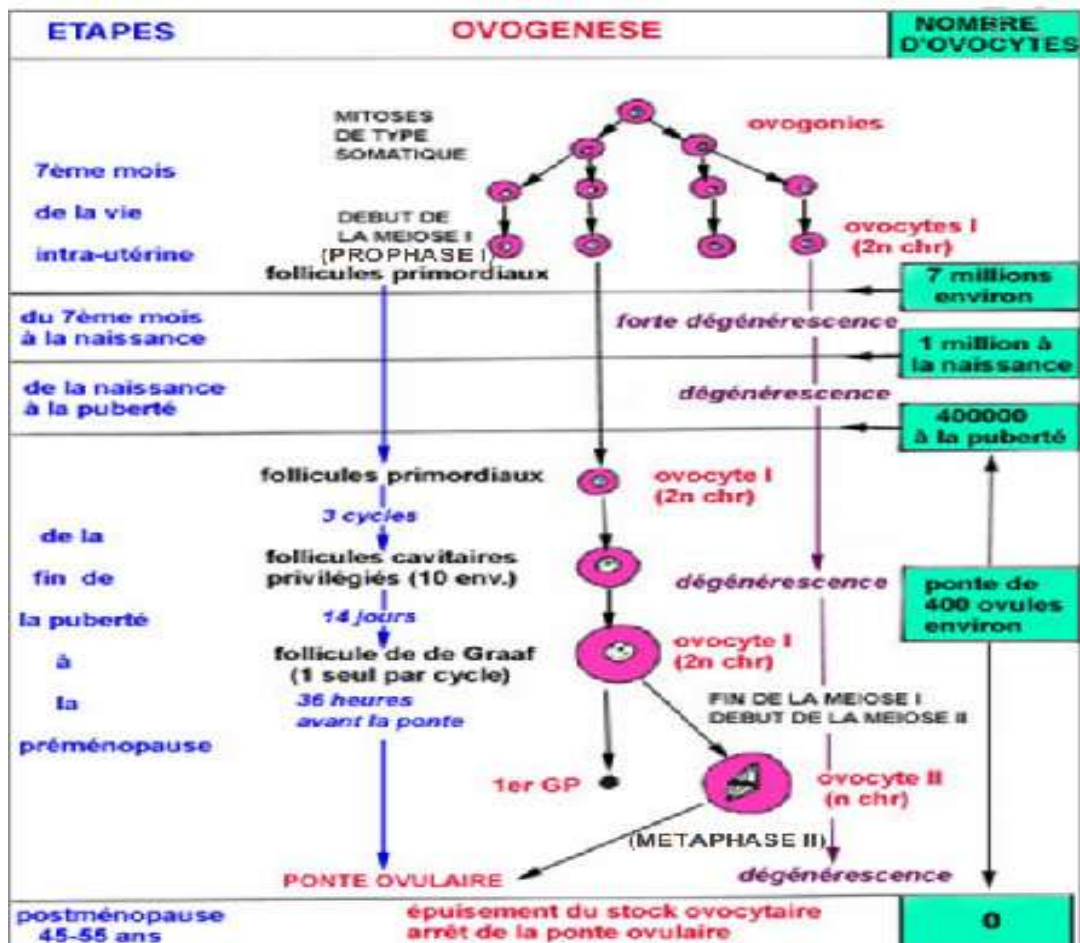


Figure 10 : Représentation des différentes étapes de l'ovogenèse et la folliculogénèse chez la femme. (Léveque, 2003)

2.2.2. Folliculogenèse

Elle correspond au cycle de développement folliculaire qui s'étend du stade primordiale jusqu'au stade pré-ovulatoire ou à l'ovulation. C'est un phénomène continu qui s'étend de la vie embryonnaire jusqu'à la ménopause. La majeure partie de la folliculogenèse est indépendante d'une stimulation par les hormones gonadotropes (Le Coz, 2014).

Ce processus se divise en trois étapes :

- a) **l'initiation de la croissance**, qui correspond à l'activation des follicules au repos.
- b) **la croissance basale**, au cours de laquelle les follicules primordiaux se transforment en follicules secondaires en un peu plus de 120 jours. Une période supplémentaire de 71 jours conduit les follicules secondaires jusqu'au stade pré-antral et/ou antral précoce.
- c) **la croissance terminale**, qui contrairement aux phases précédentes est dépendante des gonadotrophines (FSH et LH). Au début de chaque cycle menstruel, une dizaine de follicules pré-antraux et antraux précoces commence à se développer en follicules antraux plus volumineux. C'est à partir de ces follicules que sera sélectionné le follicule ovulatoire dominant qui lui seul va continuer son développement jusqu'à l'ovulation (follicule de DeGraaf). Cette période qui dure environ 14 jours constitue la phase folliculaire du cycle ovarien.

2.2.3. Le cycle menstruel et régulation

2.2.3.1. Le cycle menstruel

Le cycle menstruel regroupe l'ensemble des variations anatomiques de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien et du tractus génital du début d'une menstruation à la suivante (Merviel et *al.*, 2010). Sa durée moyenne est de 28 jours.

Au cours du cycle menstruel on distingue au niveau de l'ovaire trois phases (Figure 11): la phase folliculaire qui dure environ 14 jours, elle est caractérisée par la maturation d'un follicule jusqu'au stade follicule mur de De Graaf. La phase ovulatoire de courte durée caractérisée par la rupture du follicule mur de De Graaf libérant ainsi un ovocyte mature qui sera capté par l'ampoule de la trompe de Fallope (Le Coz, 2014). La phase lutéale au cours de laquelle le follicule vidé de son contenu s'affaisse et se plisse et se transforme en corps jaune. En l'absence de fécondation le corps jaune dégénère deux semaines après son ovulation (Léveque, 2003).

Parallèlement, au niveau de l'utérus on observe l'évolution de la muqueuse utérine (cycle utérin). Dans la première phase du cycle menstruel, aux alentours du sixième jour environ (fin des menstruations), la muqueuse utérine se régénère et s'épaissit sous l'effet des œstrogènes jusqu'au quatorzième jour où elle mesure environ 2 à 3 mm (Camelot et *al.*, 2012). C'est la phase proliférative. La phase sécrétoire débute au même temps que la phase lutéale du cycle ovarien, sous l'influence de la progestérone l'endomètre se prépare à l'implantation d'un embryon par épaissement de la muqueuse utérine qui atteint 5 à 7 mm (Camelot et *al.*, 2012). En l'absence de grossesse l'endomètre est détruit et éliminé en 3 à 6 jours, c'est la phase menstruelle. Le premier jour de menstruation marque le début d'un nouveau cycle.

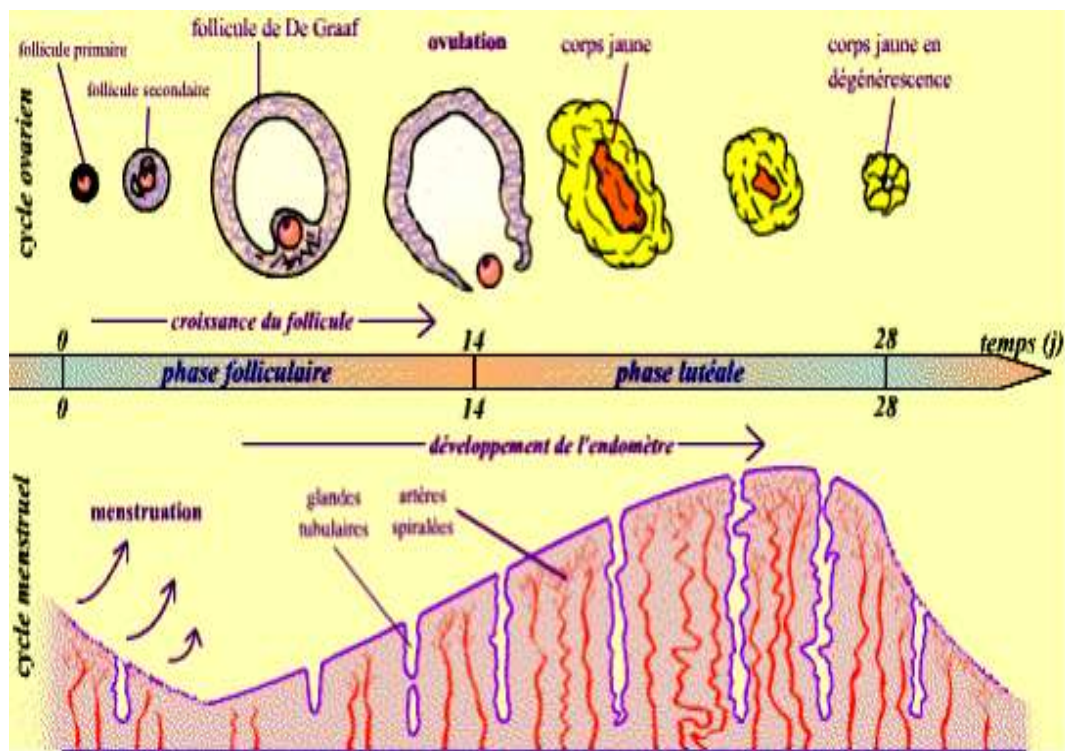


Figure 11 : Synchronisation des cycles de l'ovaire et de l'utérus (Le Coz, 2014).

2.2.3.2. Régulation hormonale du cycle menstruel

L'hypothalamus sécrète la GnRH de manière pulsatile et commande la libération des gonadostimulines LH et FSH par l'hypophyse antérieure (Figure 12). Au cours de la phase folliculaire, la FSH assure la croissance et la maturation d'une dizaine de follicules. Les follicules en croissance sécrètent des œstrogènes en quantité croissante. Au niveau des cellules de la granulosa, les récepteurs à LH augmentent permettant à cette dernière de participer à la folliculogénèse et la stimulation de la sécrétion d'œstrogènes. Au milieu de la phase folliculaire, l'augmentation du taux plasmatique des œstrogènes exerce un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, entraînant une baisse des taux de FSH provoquant l'atrésie folliculaire et la maturation d'un seul follicule dominant responsable de la quasi-totalité des sécrétions d'œstrogènes dans l'ovaire (Figure 12). A de forte dose, les œstrogènes exercent un rétrocontrôle positif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire entraînant une décharge de FSH et surtout de LH à l'origine de l'ovulation. Lors de la phase lutéale du cycle, la LH induit la formation du corps jaune en déclenchant la lutéinisation des cellules de la granulosa. Le corps jaune produit la progestérone et les œstrogènes qui exercent un rétrocontrôle négatif sur le complexe hypothalamo-hypophysaire d'où les taux faibles des gonadostimulines pendant la phase lutéale. En fin de cycle, s'il n'y a pas eu fécondation, le taux de progestérone chute et la production de FSH reprend dans l'hypophyse en prévision du nouveau cycle.

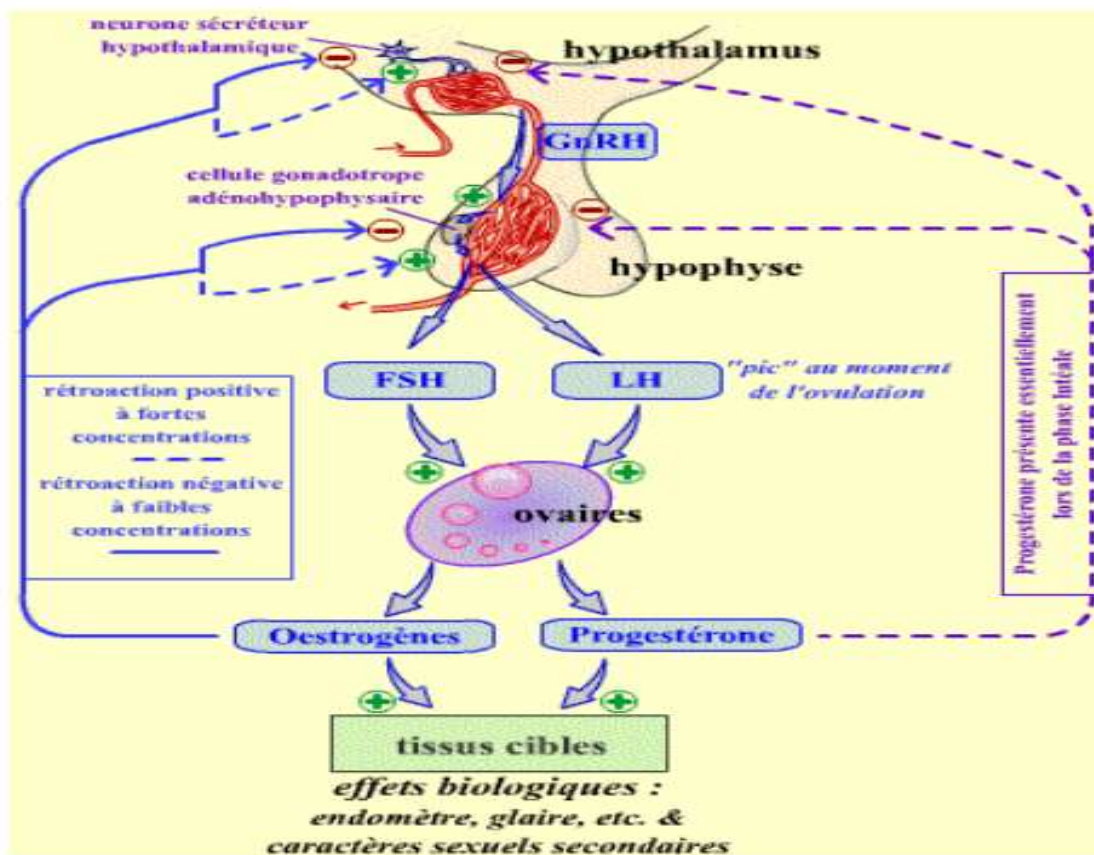


Figure 12 : Représentation schématique du fonctionnement de l'axe gonadotrope chez la femme (Le Coz, 2014).

2.3. Mammogenèse et régulation de la lactation

L'établissement d'une sécrétion lactée nécessite le développement d'une glande mammaire totalement fonctionnelle (Hartmann, 2000). Le développement de la glande mammaire durant l'embryogenèse est identique chez l'homme et la femme. Le développement spécifique du sein de la femme commence à la puberté et est dépendant des œstrogènes produits par les ovaires ainsi que de la progestérone et de la prolactine. Après la puberté, la croissance et l'involution (régression du tissu) de la glande mammaire sont régulées par les cycles menstruels, la grossesse et la lactation. (Payer, 2008).

2.3.1. Mammogenèse

Le développement de la glande mammaire à la puberté est dû à l'action de plusieurs hormones. Les œstrogènes, la progestérone et la prolactine ont un rôle essentiel mais il faut également la présence de l'hormone de croissance (GH), du cortisol et des hormones thyroïdiennes.

Pendant le cycle menstruel, les œstrogènes stimulent la croissance des canaux galactophores. La progestérone stimule les structures sécrétoires au niveau des acini. Alors que la prolactine a une action modeste en absence de grossesse.

Pendant la grossesse, les œstrogènes et la progestérone sécrétés par le placenta stimulent fortement la prolifération cellulaire des canaux galactophores et l'hypertrophie des cellules

sécrétoires. La prolactine est l'hormone de la lactogénèse, sa sécrétion atteint son maximum au neuvième mois. Cependant, les taux élevés d'œstrogènes et de progestérones exercent une inhibition sur l'action de la prolactine pendant la grossesse.

2.3.2. Régulation de la lactation

Au moment de l'accouchement, la chute brutale des œstrogènes et de progestérones provoque une levée de l'inhibition sur la prolactine, ce qui déclenche la montée laiteuse dans les deux à trois jours suivant l'accouchement (Figure 13). Les acini commencent par produire le colostrum (un lait pauvre en lactose et en lipides mais très riche en protéines, notamment en immunoglobulines) puis, au bout de quelques jours, le véritable lait. Dès lors, la sécrétion lactée se fait sous la dépendance de deux hormones : la prolactine qui agit en stimulant la production de lait par les cellules glandulaires et dont la sécrétion est principalement régulée par deux facteurs hypothalamiques de nature peptidique, l'un excitateur, le PRF (*Prolactin Releasing Factor*), l'autre inhibiteur, le PIF (*Prolactin Inhibiting Factor*) ; et l'ocytocine qui agit sur les cellules myo-épithéliales entourant les acini en provoquant leur contraction de manière à évacuer le lait par les canaux galactophores.

Cette production n'est toutefois maintenue que s'il y a tétée, la succion du mamelon agissant directement sur le fonctionnement de l'hypothalamus par voie réflexe et régulant ainsi la libération de prolactine par le système parvocellulaire et celle d'ocytocine par le système magnocellulaire. Pendant cette période, les taux élevés de prolactine provoquent un blocage de la FSH et de la LH, ce qui provoque une aménorrhée.

A la fin de la période de l'allaitement, les taux de la prolactine vont diminuer, l'inhibition sur la FSH et la LH est levée et ce qui conduit donc à une reprise de l'ovulation.

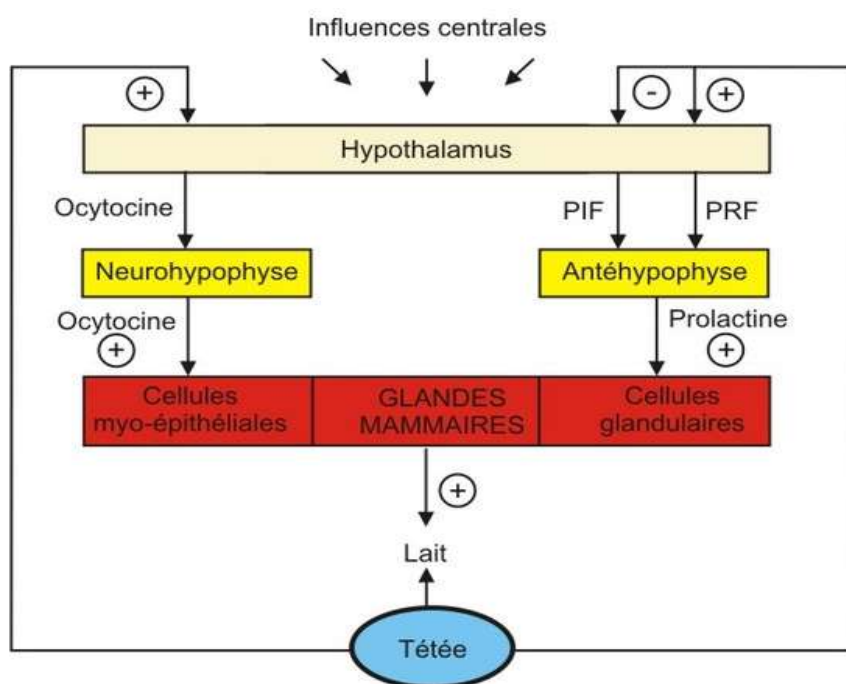


Figure 13 : Régulation de la lactation

Appartenant au système endocrinien, l'appareil reproducteur ainsi que son fonctionnement dépend fortement de celui du système endocrinien et il peut donc être altéré si celui-ci est défectueux.

Le système endocrinien est un système complexe composé de nombreux organes : l'hypophyse, hypothalamus, la thyroïde, le thymus, les glandes surrénales et le pancréas, ainsi que les ovaires et les testicules. Celui-ci peut être perturbé par différentes substances connues sous le nom de perturbateurs endocrinien.

Selon l'OMS : « les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle étrangères à l'organisme qui peuvent interférer avec le fonctionnement des systèmes endocriniens et induire ainsi des effets délétères sur cet organisme ou sur ses descendants ».

De nombreux perturbateurs endocriniens sont présents dans notre vie quotidienne, en particulier dans notre alimentation, la cosmétique ou les textiles. Les principaux sont : les bisphénols, les phtalates, les parabens, les composés perfluorés et téflon, le triclosan, les pesticides, de nombreux additifs ...etc.



CHAPITRE II:
Pesticides et santé

1. Généralités sur les pesticides

1.1.. Historique

Au cours des siècles, les connaissances et les compétences nécessaires pour protéger les cultures contre les ravageurs et les maladies ont grandement évolué. Les personnes ont toujours utilisé des produits chimiques botaniques et inorganiques dans leurs efforts de réduire les dommages produits par les ravageurs et les maladies au niveau de leurs cultures et de leurs élevages (Jeroen et *al.*, 2004).

Selon l'OMS, l'utilisation des pesticides en agriculture remonte à l'antiquité gréco-romaine. En effet, Homère mentionne l'intérêt du soufre comme désinfectant tandis que Pline l'Ancien préconise l'utilisation de l'arsenic comme insecticide et signale l'utilisation de la soude et de l'huile d'olive pour le traitement des semences de légumineuses. De leur côté, les Chinois ont utilisé de petites quantités d'arsenic comme insecticides dès le XVI^e siècle puis, peu après, la nicotine, sous forme d'extraits de tabac.

Au cours des XIX et XX siècles, les propriétés biocides de nombreux produits chimiques ont été mises en évidence et ont donné lieu à de considérables développements des techniques de protection des plantes. Plusieurs facteurs ont contribué à ce développement : l'apparition de graves épidémies, la nécessité de nourrir une population humaine croissante, les progrès considérables de la chimie organique de synthèse, des innovations techniques, la pratique des semis en lignes et malheureusement les conflits mondiaux (Calvet et *al.*, 2005).

En effet au cours du XIX siècle, de graves épidémies touchant les productions agricoles vitales sont apparus; à savoir le mildiou de la pomme de terre apparu en Europe en 1845 et qui fut à l'origine d'une famine dramatique en Irlande, de multiples invasions fongiques sur les céréales et la vigne, et de nombreux insectes ravageurs. C'est alors durant cette période que l'utilisation plus généralisée des pesticides a réellement démarré avec les progrès de la chimie minérale. La lutte contre les champignons pathogène a été menée avec le soufre et avec divers produits à base de cuivre, en particulier la fameuse bouillie bordelaise mis au point par Millardet (1838-1902). Des composés d'arsenic ont été également utilisés contre les insectes ravageurs, tels que l'arséniate de plomb utilisé en Algérie en 1888. La fin du XIX siècle a vu la découverte du désherbage sélectif par Bonnet, en utilisant des solutions cupriques. Cette pratique a ensuite été perfectionnée par l'utilisation d'acide sulfurique dilué et est connue sous le nom de méthode de Rabaté (Calvet et *al.*, 2005).

La première moitié du XX siècle, est marqué par l'usage très répandu des produits arsenicaux. A côté de ces insecticides minéraux, on assiste au développement considérable des insecticides organiques d'origine naturels et synthétiques. Ces composés sont avant tout représentés par des composés organochlorés qui sont des biocides particulièrement efficaces. Le DDT a eu un grand succès dans la lutte contre de nombreux insectes ravageurs et aussi contre les moustiques. Certaines sources estiment les années 1940 et 1950 pour le début de l'ère des pesticides. Durant cette période; la lutte contre les maladies des plantes est toujours assurés par le soufre et par le cuivre. (Debbache et *al.*, 2017).

A partir de 1950, l'utilisation des produits phytopharmaceutiques (pesticides) s'est beaucoup développé face à la recherche de rendements élevés et de qualité, et a une main d'œuvre plus réduite.

Ainsi, de nombreuses substances ont été découvertes ; elles appartiennent aux familles chimiques des organophosphorés, des carbamates et des pyréthrinoides (Calvet et *al.*, 2005). L'usage des pesticides a augmenté de 50 fois depuis 1950 et 2,3 millions de tonnes de pesticides industriels sont maintenant utilisés chaque année. Soixante-cinq pour cent de tous les pesticides dans le monde sont utilisés dans les pays développés, mais l'utilisation dans les pays en développement est de plus en plus élevée (Awatef, 2011).

1.2. Définition

Le mot pesticide est composé de deux parties : la racine anglaise « pest » qui signifie animal ou plantes nuisibles à la culture, et le suffixe « cide » qui a pour origine le verbe latin « caedo, cadere » qui signifie «tuer » (Lopez et *al.*, 2005).

Le Code international de conduite pour la distribution et l'utilisation des pesticides de la Food and Agriculture Organization des Nations Unies (FAO, 2002), qui est le document mondial d'orientation concernant la gestion des pesticides, définit le terme « pesticide » comme : « toute substance ou association de substances qui est destinée à repousser, détruire ou combattre les ravageurs, y compris les vecteurs de maladies humaines ou animales, et les espèces indésirables de plantes ou d'animaux causant des dommages ou se montrant autrement nuisibles durant la production, la transformation, le stockage, le transport ou la commercialisation des denrées alimentaires, des produits agricoles, du bois et des produits ligneux, ou des aliments pour animaux, ou qui peut être administrée aux animaux pour combattre les insectes, les arachnides et les autres endo- ou ecto-parasites.

Le terme pesticide inclut les substances destinées à être utilisées comme régulateur de croissance des plantes, comme défoliant, comme agent de dessiccation, comme agent d'éclaircissage des fruits ou pour empêcher la chute prématurée de ceux-ci, ainsi que les substances appliquées sur les cultures, avant ou après la récolte, pour protéger les produits contre la détérioration durant l'entreposage et le transport ».

1.3. Classification des pesticides

L'hétérogénéité de ce vaste ensemble de produits rend difficile toute classification. Certains auteurs séparent les pesticides minéraux de pesticides organiques (organochlorés et organophosphorés), d'autres préfèrent les classer en fonction de l'organisme vivant visé (insecticides, herbicides, fongicides .etc.), le domaine d'utilisation ou la gravité des risques correspondant pour la santé. Il existe alors plusieurs classifications des pesticides. (Mairif, 2015)

1.3.1. Classification selon les organismes ciblés

On distingue en fonction des organismes vivants visés plusieurs catégories de pesticides dont les principales sont les insecticides, les fongicides et les herbicides.

- **Les insecticides**

Ce sont les premiers pesticides utilisés et sont des substances destinées à lutter contre les insectes en les tuant ou en empêchant leur reproduction par perturbation des processus vitaux par action chimique (Cottard, 2008). Les insecticides appartiennent à quatre grandes familles chimiques : les organochlorés, les organophosphorés, les carbamates et les pyréthrinoides de synthèse (Kouadio, 2015).

- **Les fongicides**

Les fongicides servent à combattre la prolifération des champignons pathogènes. Ils permettent de lutter contre les maladies cryptogamiques qui causent de graves dommages aux végétaux cultivés mais aussi les maladies bactériennes et virales. (Kouadio, 2015 ; Mamane, 2015).

- **Les herbicides**

Les herbicides également appelés désherbant, représentent les pesticides les plus utilisés dans le monde. Ils sont destinés à éliminer les végétaux entrant en concurrence avec les plantes à protéger en ralentissant leur croissance (Mairif, 2015).

A côté de ces trois grandes catégories de pesticides, d'autres peuvent être cités :

- **Les molluscicides** (contre les mollusques : limaces et escargots).
- **Les rodenticides** (contre les rongeurs).
- **Les corvicides et les corvifuges** (contre les corbeaux et les oiseaux ravageurs de cultures).
- **Les nématocides** (contre les nématodes et les vers).
- **Les acaricides** (contre les acariens).

1.3.2. Classification selon leurs caractéristiques chimiques

Selon leur nature chimique, les pesticides se divisent en composés inorganiques, produits organiques de synthèse, et bio-pesticides. (Boland et al., 2004).

- **Pesticides inorganiques**

Les pesticides inorganiques ou minéraux figurent parmi les premiers produits chimiques utilisés pour combattre les fléaux. Nous pouvons mentionner le sulfure, l'arsenate de plomb, les mélanges de cuivre et de chaux, le borax et les chlorates, et les composés de mercure.

Les pesticides inorganiques sont basés sur des éléments chimiques qui ne se dégradent pas, c'est pourquoi pour beaucoup d'entre eux l'utilisation a de graves effets toxicologiques et sur l'environnement. Par exemple, certains s'accumulent dans le sol ; le plomb, l'arsénique et le mercure sont fort toxiques (Boland et al., 2004).

- **Pesticides organiques de synthèse**

Les compositions organiques ont une structure à base d'atome de carbone combiné avec de l'hydrogène et d'autres éléments. Les pesticides organiques de synthèse sont dérivés chimiquement des huiles minérales, des produits pétroliers et du gaz. (Stellman, 2000). Les pesticides organiques sont séparés en groupes en fonction de la nature chimique de la substance active qui les compose :

- Les organochlorés
- Les Organophosphorés
- Les Carbamates
- Les Pyréthroïdes
- Les triazines
- Les urées substituées

- **Les bio-pesticides**

Ce sont des substances dérivées de plantes ou d'animaux. Ils peuvent également être constitués d'organismes et contenir des moisissures, des bactéries, des virus, des nématodes,

des composés chimiques dérivés de plantes ainsi que des phéromones d'insectes. (Boland et al., 2004).

Tableau 01 : exemples de quelques bio-pesticides commercialisés (Deravel et al., 2013)

	Catégorie	Type	Organisme	Produit commercial	Cible	Culture	
microbiens	Bactérie	Fongicide	<i>Bacillus subtilis</i> QST713	Serenade®	<i>Botrytis</i> spp.	Légumes, fruits	
		Fongicide	<i>Bacillus subtilis</i>	HiStick®	<i>Fusarium, Rhizoctonia, Aspergillus</i>	Soja, arachide	
		Fongicide	<i>Bacillus licheniformis</i> SB 3086	EcoGuard®	<i>Sclerotinia</i> spp., anthracnose	Gazon	
		Fongicide	<i>Bacillus amyloliquefaciens</i>	Taegro®	<i>Rhizoctonia, Fusarium</i>	Arbustes, plantes ornementales	
		Fongicide	<i>Pseudomonas chlororaphis</i> MA342	Cerall®	<i>Tilletia caries, Fusarium nivale, Septoria nodorum</i>	Blé	
		Insecticide	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Rona Eco®	Chenille, larves de lépidoptères	Pelouse et jardin	
		Insecticide	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Biobit®DF	Lépidoptères	Vignes, arbres fruitiers, maraichage	
		Virus	Insecticide	<i>Cydia pomonella granulosis virus</i>	Carpovirusine®	Carpocapse (<i>Cydia pomonella</i>)	Pommiers, poiriers
		Larvicide	<i>Helicoverpa zea</i> HzSNPV	Gemstar®	<i>Heliothis</i> et <i>Helicoverpa</i> larve	Maïs, cultures maraichères, coton, blé,...	
		Larvicide	<i>Spodoptera exigua nucleopolyhedrosis virus</i>	SpodX®	Larves de <i>Spodoptera exigua</i>	Cultures maraichères, pomme de terre, tabac, tournesol, etc.	
Champignon	Fongicide	<i>Coniothyrium constans</i>	Constans® WG	<i>Sclerotinia</i> spp.	Endives		
	Fongicide	<i>Trichoderma atroviride</i>	Esquive® WG	<i>Eutypa lata</i>	Vignes		
	Nématocide	<i>Paeecilomyces lilacinus</i>	BioAct ® WG	<i>Meloidgyne</i> spp., <i>Rodopholus similis</i> , <i>Heterodera</i> spp., <i>Globodera</i> spp., <i>Pratylenchus</i> spp.	Cultures maraichères, bananiers		
végétaux	Extrait végétal	Insecticide	<i>Chrysanthemum cinerariaefolium</i>	Trounce®	Pucerons, cochenilles, aleurodes	Arbustes, plantation en serre, pépinières	
		Insecticide	<i>Quassia amara</i>	Quassam®	<i>Hoplocampa testudinea</i>	Pommiers	
		Insecticide	<i>Azadirachta indica</i>	TotalCare®	± 400 espèces d'insectes ravageurs	Toutes cultures	
		Insecticide	<i>Brassica napus</i>	VegOil®	Pucerons et acariens	Maraichage, arbres fruitiers, plantes ornementales	
Biopesticides animaux	Insectes	Insecticide	Acariens	Bioline®	Insectes, ravageurs	Cultures sous abris	
		Insecticide	Coccinelle	Adaline b®	Pucerons	Cultures sous abris	
	Semio-chimiques issus d'insectes	Lutte par confusion sexuelle	Phéromones naturelles de <i>Cydia pomonella</i>	Ginko®	<i>Cydia pomonella</i>	Vergers de pommiers, poiriers, noyers	
	Nématodes	Anti limace	Nématodes entomopathogènes	Bioslug®	<i>Derocecas reticulatum, Arion distinctus</i>	Légumes, fraises, plantes ornementales	

1.3.3. Classification selon le risque

Le tableau 2 résume ce chapitre

1.4. Utilisation des pesticides

Les pesticides sont utilisés dans plusieurs domaines d'activités pour lutter contre les organismes vivants nuisibles. Ils sont majoritairement utilisés en agriculture pour lutter contre les insectes, les parasites, les champignons et les herbes estimés nuisible à la production et à la conservation des cultures agricoles. Ils sont également utilisés dans l'industrie en vue de la conservation des produits en cours de fabrication (textiles, papier), et vis-à-vis des moisissures pour la désinfection des locaux, ainsi que pour la protection des bois et des matériaux. Les pesticides jouent également un rôle important en médecine humaine et vétérinaire en permettant de lutter contre les parasites et les insectes vecteurs de maladies, tels que le paludisme, la malaria, le typhus, et autres épidémies. (Ayad-Moukhtari, 2012).

Tableau 02: classifications des pesticides selon leur danger (Gastinel et Kerlorchg, 2010).

classe de danger pour les caractéristiques physiques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ explosibles ▪ gaz inflammables ▪ aérosols inflammables ▪ gaz comburants ▪ gaz sous pression ▪ liquides inflammables ▪ matières solides inflammables ▪ substances et mélanges auto réactifs ▪ liquides pyrophoriques ▪ matières solides pyrophoriques ▪ substances et mélanges auto-échauffants ▪ substances et mélanges qui, au contact de l'eau, dégagent des gaz inflammables ▪ liquides comburants ▪ matières solides comburantes ▪ peroxydes organiques ▪ substances ou mélanges corrosifs pour les métaux
Classe de danger pour la santé	<ul style="list-style-type: none"> ▪ toxicité aiguë ▪ corrosion cutanée/irritation cutanée ▪ lésions oculaires graves/irritation oculaire ▪ sensibilisation respiratoire ou cutanée ▪ mutagénicité sur les cellules germinales ▪ cancérogénicité ▪ toxicité pour la reproduction ▪ toxicité spécifique pour certains organes cibles-exposition unique et répétée ▪ danger par aspiration
Classe de danger pour l'environnement	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dangers pour le milieu aquatique ▪ dangereux pour la couche d'ozone ▪ -danger pour le sol ▪ -danger pour l'air

2. Effet des pesticides sur la santé

2.1. Source et voies d'expositions aux pesticides

L'exposition aux pesticides peut être à l'origine de plusieurs sources de contamination soit directement lors de leurs fabrications ou de leurs utilisations ou indirectement par l'aire, le contacte des surfaces contaminées ou la consommation des eaux et denrées alimentaires. L'exposition aux pesticides se caractérise par une multiplicité des voies d'exposition. Qu'ils s'agissent d'activité professionnelle ou non, l'introduction des substances dans le corps a lieu selon trois voies d'exposition :

2.1.1. Voie d'exposition orale

Elle est habituellement considérée comme la voie d'exposition la plus importante. Elle est due à l'ingestion d'aliments ou de boissons contenant des résidus de pesticides ainsi qu'à l'ingestion non alimentaire (poussières). Elle peut également être due au contact de la bouche avec les mains, les gants ou le matériel souillé ainsi à l'onychophagie et au tabagisme (Baldi et al., 2013).

Une étude dans le Maryland, réalisée à partir de la National Human Exposure Assessment Survey, a indiqué une corrélation positive entre le niveau d'un insecticide organophosphoré (chlorpyrifos) se trouvant dans les aliments et le niveau urinaire de TCPy (3,5,6-trichloro-2-pyridinol, principal métabolite du chlorpyrifoset du méthyl-chlorpyrifos) chez les enfants (Macintosh et *al.*, 2001).

D'un autre coté aux Etats- Unis, une diminution du niveau de métabolites d'insecticides organophosphorés a été observée dans les urines d'enfants après un régime alimentaire constitué d'aliments d'origine biologique comparé à un régime alimentaire classique (Curl et *al.*, 2003 ; Lu et *al.*, 2006).

2.1.2. Voie d'exposition cutanée

Elle est beaucoup plus observée dans le secteur agricole. En effet, en 1962, l'exposition cutanée au Dichloro-diphényl-trichloroéthane (DDT) durant le traitement des pommes était évaluée à 271 mg/homme/heure par rapport à la valeur de l'exposition respiratoire qui était de 0,12 mg/homme/ heure (Durham et Wolfe, 1962).

En outre, une étude effectuée sur des tomates sous serre mesurant les expositions aux organophosphorés et aux pyréthrinoïdes de synthèse (des insecticides) a démontré que l'exposition n'était pas homogène selon les zones du corps et dépendait notamment des tâches effectuées. En effet, les applicateurs présentaient une contamination sur les mains, les bras et les jambes, dont l'importance dépendait de la méthode d'application des pesticides (Adamis et *al.*, 1985).

2.1.3. Voie d'exposition respiratoire

Elle concerne généralement le milieu professionnel. Elle touche les personnes travaillant dans des conditions misérables exemple : dans la fumigation, la préparation ou l'application dans des endroits fermés (serres, silos, bâtiment d'élevage...).L'exposition par inhalation a été estimée de 7 à 9 % de l'exposition totale chez des applicateurs de Fosétyl-Aluminium (un fongicide) dans des serres (Fenske et *al.*, 1987).

La voie d'exposition respiratoire dépend des caractéristiques individuelles (respiration, activité physique...) et des caractéristiques physicochimiques des substances actives, ainsi que des formulations (aérosol solide, liquide, lipophilie, granulométrie... ; Baldi et *al.*, 2013).

2.2. Evaluation de l'exposition aux pesticides

On peut distinguer deux grandes familles de méthodes d'évaluation des pesticides : les mesures directes et les estimations (Figure 14 ; Aschan-Leygonie et *al.*, 2015).

2.2.1. Les mesures directes

Elles consistent à mesurer la concentration de pesticides afin de mettre en évidence un lien avec la santé, soit pour mieux comprendre les déterminants de l'exposition. Les mesures directes sont classées en deux catégories selon qu'elles sont effectuées dans l'environnement (l'aire, poussière...) ou dans une matrice biologique (urine, sang, serum...) (Aschan-Leygonie et *al.*, 2015).

2.2.1.1. Mesures de pesticides présents dans les poussières, dans l'air intérieur ou extérieur

Ce sont des méthodes qui sont très peu utilisées. Les auteurs de cette méthode effectuent des mesures dans l'air intérieur afin de déterminer l'exposition en population générale (Bouvier et al., 2006). Ils procèdent alors à une collecte des pesticides se trouvant dans l'aire du milieu résidentiel (milieu intérieur) des adultes non exposés professionnellement, et de la comparer à une exposition professionnelle de sujets travaillant à l'intérieur (Aschan-Leygonie et al., 2015).

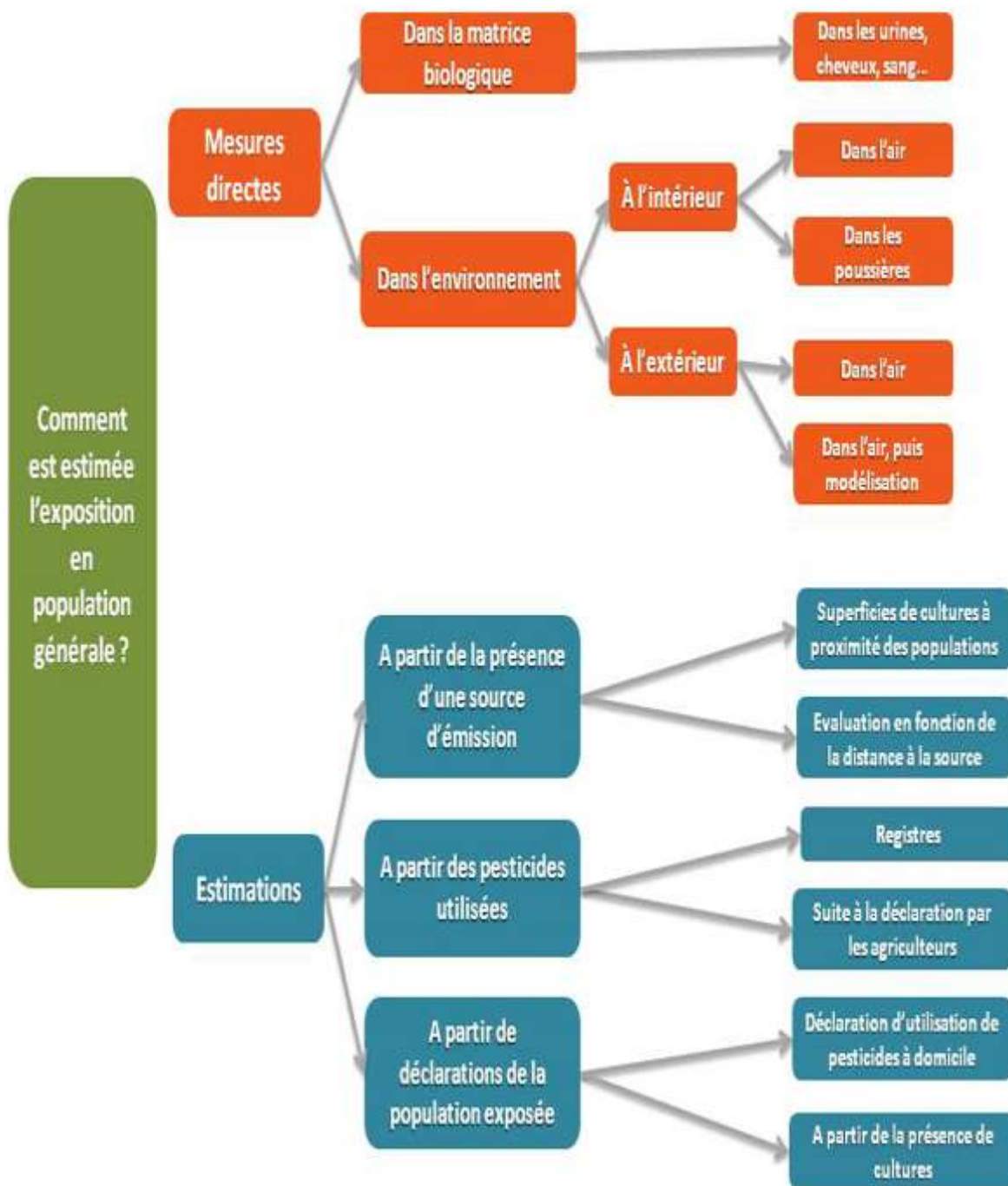


Figure 14: Les différentes méthodes d'évaluation de l'exposition des pesticides (Aschan-Leygonie et al., 2015).

2.2.1.2. Dosage dans les matrices biologiques

Il se fait généralement auprès d'habitants qui résident à proximité de zones traitées en agriculture. Il permet de détecter la présence de pesticides ou de leurs produits de dégradation dans les urines, dans le sang, dans les cheveux (plus rarement dans le cordon ombilical, le lait maternel ou le sérum). Ce dosage se fait avec utilisation de biomarqueurs pour évaluer la présence des substances chimiques dans différents endroits de l'organisme (Aschan-Leygonie et *al.*, 2015). A titre d'exemple, pour évaluer l'exposition des pesticides par voie cutanée on utilise généralement deux méthodes : des patchs répartis sur le corps ou une combinaison en coton, permettent une estimation quantitative de la contamination externe cutanée des opérateurs ou l'utilisation des tracteurs fluorescents. Ces biomarqueurs permettent démontrer les variations de l'exposition cutanée selon les zones corporelles. (Baldi et *al.*, 2013). Cependant, ces méthodes par les biomarqueurs sont d'une efficacité très limitée du fait que les concentrations de pesticides observées dans les matrices biologiques ne sont pas le résultat de l'exposition aux seuls pesticides de l'air, mais peuvent résulter d'une autre exposition alimentaire ou par l'eau par exemple (voie digestive). De plus, cette mesure est extrêmement coûteuse, intrusive pour les populations et ne peut être réalisée sur un très grand nombre de sujets (Aschan-Leygonie et *al.*, 2015).

2.2.2. L'évaluation de l'exposition à partir de méthodes indirectes

Ces méthodes sont basées sur des estimations, c'est-à-dire des connaissances et des informations recueillies sur les pesticides et leurs utilisations.

2.2.2.1.L'évaluation de l'exposition aux lieux de résidence

Elle se fait à partir de la présence des cultures voisines, ou des déclarations d'utilisation de pesticides. L'exposition aux pesticides utilisés en milieu agricole est fréquemment estimée en tenant compte de la présence de cultures au voisinage du lieu de résidence. La distance entre les champs et les résidences et du voisinage est souvent découpé en fonction de rayons de distances allant de 250 à plus de 1000 mètres (Xiang et *al.*, 2000 ; Rull et *al.*, 2005 ; Walker et *al.*, 2007 ; Carozza et *al.*, 2009 ; Petit et *al.*, 2010 ; Chevrier et *al.*, 2011 ; Babina et *al.*, 2012 et Bonvallot et *al.*, 2013). A titre d'exemple, Carozza et ses collaborateurs. (2009) se sont appuyés sur l'intégration d'ortho-photos dans un système d'information géographique afin d'identifier le nombre et la superficie des champs agricoles autour des résidences de chacun des individus inclus dans leur étude et ce dans un rayon d'un kilomètre.

Dans un certain nombre de travaux notamment très fréquents en Amérique, les indicateurs d'exposition sont créés à partir de la quantité de pesticides supposée épanchée dans une zone qui est à son tour estimée à partir de la quantité de substances chimiques vendue aux agriculteurs de la zone (Parrón et *al.*, 2011).

Alors que la plupart des auteurs crée des indicateurs d'exposition en fonction de la distance aux champs, certains vont plus loin. C'est le cas de Green-Brody et ses collaborateurs (2002) qui modélisent la diffusion potentielle des pesticides autour des champs en intégrant dans le modèle des systèmes et des méthodes qui permettent de tenir compte de la dissolution et du transport potentiel des pesticides à leur voisinage.

Enfin, dans certaines études, un indicateur d'exposition est créé au niveau de la commune plutôt qu'au niveau des lieux de résidences, à partir des données décrivant les superficies agricoles, le nombre de champs et les types de culture de la commune, le tout associé à une information sur l'utilisation de pesticides (Marusek et *al.*, 2006 ; Clementi et *al.*, 2008 ; Cornelis et *al.*, 2009 et Costello et *al.*, 2009). L'objectif de Clementi et *al.* (2008), par exemple, est d'évaluer si le fait de résider dans une commune très agricole avec une forte utilisation de pesticides, représente un facteur de risque plus important pour l'infertilité que le fait de résider dans une commune avec une faible utilisation de pesticides.

2.2.2.2.L'évaluation de l'exposition par l'auto-déclaration

Cette méthode d'estimation repose sur des enquêtes par questionnaires ou entretiens. Les personnes sont interrogées sur les pesticides utilisés au domicile (Fabbro-Peray et *al.*, 2001; Green Brody et *al.*, 2002; Chen et *al.*, 2006; Menegaux et *al.*, 2006; Tsai, et *al.*, 2006; Rudant et *al.*, 2007; Gunier et *al.*, 2011 et Babina et *al.*, 2012). Les résultats des auto-déclarations sont souvent confrontés à une deuxième méthode d'analyse comme par exemple l'estimation de la quantité de pesticides agricoles utilisée à proximité de la résidence (Babina et *al.*, 2012; Ritz et Costello, 2006; Rull et *al.*, 2005). Afin de mieux comprendre les effets de l'exposition aux pesticides de l'air sur le développement fœtal, Ritz et Costello (2006) et Rull et *al.* (2005) ont défini des zones tampons autour des résidences avec l'attribution des quantités de pesticides épandues dans différents rayons autour de la résidence. Cette information a ensuite été complétée par un questionnaire portant sur l'exposition auto-déclarée avant la conception et pendant la grossesse.

Cette méthode de l'auto-déclaration est intéressante car elle permet d'approcher l'historique de l'exposition des individus, de connaître les caractéristiques et les comportements des individus (par exemple le tabagisme, usages de produits biocides) qui constituent des facteurs de confusion dans les études (mélanges de substances, multi-expositions) (Aschan-Leygonie et *al.*, 2015). D'un autre côté, plusieurs problèmes sont liés à l'auto-déclaration, en effet selon Berthier (2010) parfois lors des entretiens certaines personnes présentent des défauts de mémoires. De plus, il y'a ceux qui font bonne figure et déclarent une utilisation de pesticides à domicile moins fréquente ou en plus faibles doses qu'en réalité.

2.3. Métabolismes et mécanismes généraux d'action des pesticides

Les pesticides sont considérés comme des xénobiotiques c'est-à-dire des substances étrangères à l'organisme et qui peuvent être parfois toxiques.

Les pesticides peuvent être absorbés par voie orale, cutanée ou respiratoire. Cette absorption dépend du type de la barrière à franchir et des caractéristiques physicochimiques des molécules. En effet, les substances hydrophobes traversent facilement les membranes cellulaires tandis que les substances hydrophiles seront bloquées. Après pénétration dans l'organisme, les pesticides sont rapidement pris en charge par des transporteurs membranaires ou pompes d'efflux qui vont les exporter à l'extérieur de la cellule. Ils peuvent également être transformé par les enzymes du métabolisme des xénobiotiques (Baldi et *al.*, 2013).

La biotransformation des pesticides se fait au niveau du foie pour faciliter et rendre hydrosolubles des molécules lipophiles afin de faciliter leur élimination par voie rénale (Hodgson et Goldstein, 2001). Elle se fait selon trois étapes (Figure 15) :

• **La première phase** : appelée la phase de fonctionnalisation qui met en jeu les cytochromes p450 (Baldi et *al.*, 2013). Elle consiste à modifier ou adjoindre des groupements fonctionnels impliquant principalement l'oxydation, la réduction, et l'hydrolyse (Kadish et *al.*, 2000). Notant que l'activité de ces derniers peut être parfois toxique. En effet, ils peuvent conduire à la production de dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) et selon leur niveau de production, ces dérivés réactifs de l'oxygène peuvent exercer un effet toxique pour la cellule en favorisant la formation d'adduits à des macromolécules par exemple : former des adduits sur l'ADN, ce qui rend compte de leur toxicité, et plus précisément de leur génotoxicité (Baldi et *al.*, 2013).

• **La deuxième phase** : permet de greffer des résidus hydrophiles aux pesticides par des enzymes de conjugaison et donc obtenir des métabolites hydrosolubles (Baldi et *al.*, 2013).

• **La troisième phase** : l'élimination des métabolites issus de la deuxième phase par des transporteurs appelés : les transporteurs membranaires d'efflux (Baldi et *al.*, 2013).

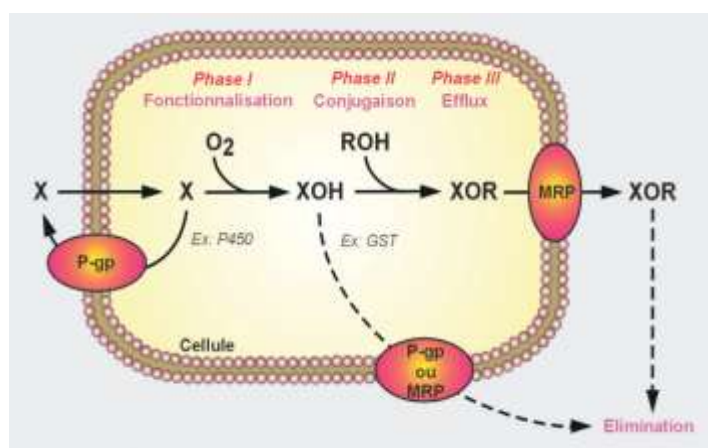


Figure 15: Processus de détoxification et de biotransformation des xénobiotiques.
(Baldi et *al.*, 2013)

2.4. La toxicité des pesticides

L'utilisation des pesticides entraîne des problèmes de santé et des décès dans de nombreuses régions du monde. Souvent en raison d'une exposition sur le lieu de travail ou d'une intoxication accidentelle ou intentionnelle ou encore suite à une contamination environnementale, s'il consomme des denrées alimentaires et de l'eau contenant des résidus de pesticides. En effet, selon l'OMS, l'ingestion volontaire de pesticides a entraîné, en 2002, 186 000 suicides et 4 420 000 années de vies ajustées sur l'incapacité (DALY) dans le monde.

Les pesticides n'ont pas tous le même degré de toxicité. Cependant, une forte exposition à un pesticide de très faible toxicité n'aura généralement que peu de conséquences nocives pour l'organisme. Par contre, une faible exposition à une substance très toxique pourra provoquer des effets dangereux pour la santé (Samuel et Saint-Laurent, 2001).

2.4.1. Les facteurs influençant la toxicité des pesticides

Les pesticides n'ont pas tous le même degré de toxicité. Les effets toxiques de ces substances dépendent de plusieurs facteurs :

2.4.1.1. Les facteurs individuels

Il existe certains facteurs qui ont fait que les individus ne s'expriment pas tous de la même manière vis-à-vis des doses toxiques des pesticides. Cependant, certaines personnes peuvent être plus sensibles que d'autres lors de leurs expositions à ces substances (Samuel et Saint-Laurent, 2001).

- Des facteurs génétiques peuvent influencer la biosynthèse des produits toxiques.
- Les fœtus, les enfants, les personnes âgées et les individus ayant des problèmes de santé sont souvent les plus sensibles.
- Les hommes et les femmes peuvent absorber et métaboliser les produits différemment.
- La toxicité peut être influencée par l'état nutritionnel de la personne.
- Les femmes enceintes subissent une modification de leur activité métabolique (Samuel et Saint-Laurent, 2001).

2.4.1.2. Les facteurs environnementaux

- Certains agents physiques, comme la lumière et la température, peuvent modifier les effets toxiques d'un produit chimique.
- L'exposition à plusieurs produits peut modifier les effets toxiques.
- Certains pesticides peuvent se décomposer en produits encore plus toxiques dans l'environnement (Samuel et Saint-Laurent, 2001).

2.4.2. Les formes de toxicité induites par les pesticides

Les pesticides peuvent provoquer deux types de toxicité :

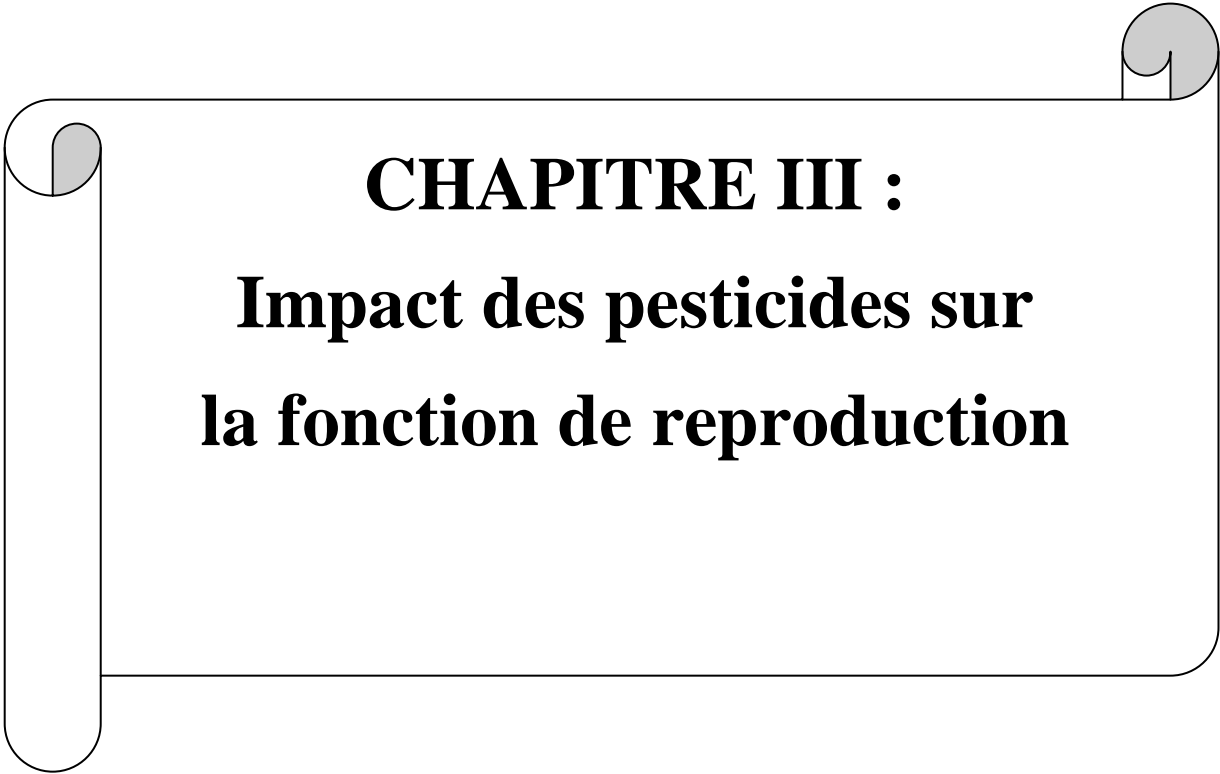
2.4.2.1. La toxicité aiguë

La toxicité aiguë se manifeste suite à une exposition à une dose importante. Elle entraîne des effets immédiats ou rapprochés (Batsch, 2011).

Les individus présentant une intoxication aiguë présentent souvent ces signes ou symptômes : maux de tête, nausées, vomissements, étourdissements, perte d'appétit, fatigue et irritation cutanée ou oculaire. La sévérité de l'intoxication aiguë varie en fonction de la dose absorbée et de la toxicité intrinsèque du pesticide. En effet, en plus de l'ingrédient actif, certaines substances inertes présentes dans les formulations commerciales peuvent contribuer à moduler le niveau de risque d'intoxication. Cependant, les symptômes deviennent plus importants : Crampes abdominales, diarrhée, nervosité, transpiration excessive, difficulté d'attention, trouble de vision, difficultés respiratoires, convulsions et coma (Samuel et Saint-Laurent, 2001).

2.4.2.2. La toxicité chronique

La toxicité chronique est induite après des expositions répétées à faibles doses de pesticides. Le délai avant l'apparition des symptômes peut être parfois très long, dans certains cas il s'agit de plusieurs dizaines d'années ce qui rend difficile à établir un lien entre l'exposition chronique aux pesticides et les symptômes observés (Batsch, 2011). Les principales pathologies suspectées suite à l'utilisation des pesticides sont les cancers les troubles neurodégénératifs (maladie de Parkinson), et des troubles de la fertilité ou de la reproduction (Leon et al., 2011).



CHAPITRE III :
Impact des pesticides sur
la fonction de reproduction

1. Influence des pesticides sur la fonction hormonale

Des études expérimentales sur des animaux de laboratoire et des examens biologiques chez l'Homme ont révélé que de nombreux pesticides peuvent entraver les fonctions endocriniennes de l'Homme et provoquer des altérations des organes reproducteurs et des cellules germinales (Bretveld et *al.*, 2006). L'impact sur le système reproducteur se traduit par une voie à double sens car la modification des fonctions des organes provoque des changements de sécrétions hormonales et ces changements endocriniens affectent principalement le système reproducteur et entraînent des dysfonctionnements via l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique (Kara et Oztas, 2020).

Il est à noter que les effets perturbateurs des pesticides sont exercés à différents stades de vie notamment pendant la vie intra-utérine. En effet, les fœtus et les nourissants sont extrêmement vulnérables aux expositions à ces substances et reçoivent des doses plus importantes en raison de la mobilisation de la graisse maternelle réservées pendant la grossesse (Skakkebaek, 2002) et l'allaitement (Przyrembel et al., 2000).

Les pesticides agissent sur la fonction hormonale par différentes manières :

1.1.Effets agoniste / antagoniste

Les pesticides peuvent se fixer aux récepteurs hormonaux, remplaçant ainsi l'hormone endogène. Les réponses provoquées vont être « agonistes » en mimant l'effet de l'hormone endogène, ou « antagoniste » en se fixant sur les récepteurs de l'hormone endogène, bloquant ainsi son action physiologique.

Des effets œstrogéniques des pesticides ont été aperçus chez les deux sexes. Chez l'homme, il semble exister de grandes ressemblances entre l'effet des œstrogènes et celui des substances anti-androgéniques peut être du fait que les œstrogènes peuvent diminuer le taux de récepteurs aux androgènes (Sharpe et *al.*, 2003 ; Willians et *al.*, 2001). Ces caractéristiques agonistes/antagonistes perturbent les taux d'hormones sexuelles dans l'organisme conduisant ainsi à l'apparition de larges conséquences (Figure 16 et 17).

Par l'intermédiaire d'un rétrocontrôle négatif, les pesticides mimant les œstrogènes inhibent les sécrétions hypophysaires de LH et de la FSH responsable de la régulation de plusieurs fonctions gonadiques.

Le récepteur « AR » des androgènes ou xéno-androgènes (substance avec des propriétés analogues à celles des androgènes) est responsable de l'apparition des caractères primaires et secondaires masculins. L'inhibition des androgènes provoque le retard ou l'absence d'apparition des caractères primaires et secondaires masculins, le gigantisme et une diminution de la fertilité masculine (Massaad et Barouki, 1999).

1.2. interférence avec la synthèse hormonale

Toutes les hormones diffèrent par leur structure chimique et ont une voie de synthèse différente avec d'innombrables étapes différentes. Il s'est avéré que les pesticides sont aptes d'interagir avec cette synthèse hormonale en perturbant une substance ou un maillon dans la chaîne de synthèse. Par conséquence, l'hormone peut ne pas être produite ou acquérir des propriétés différentes.

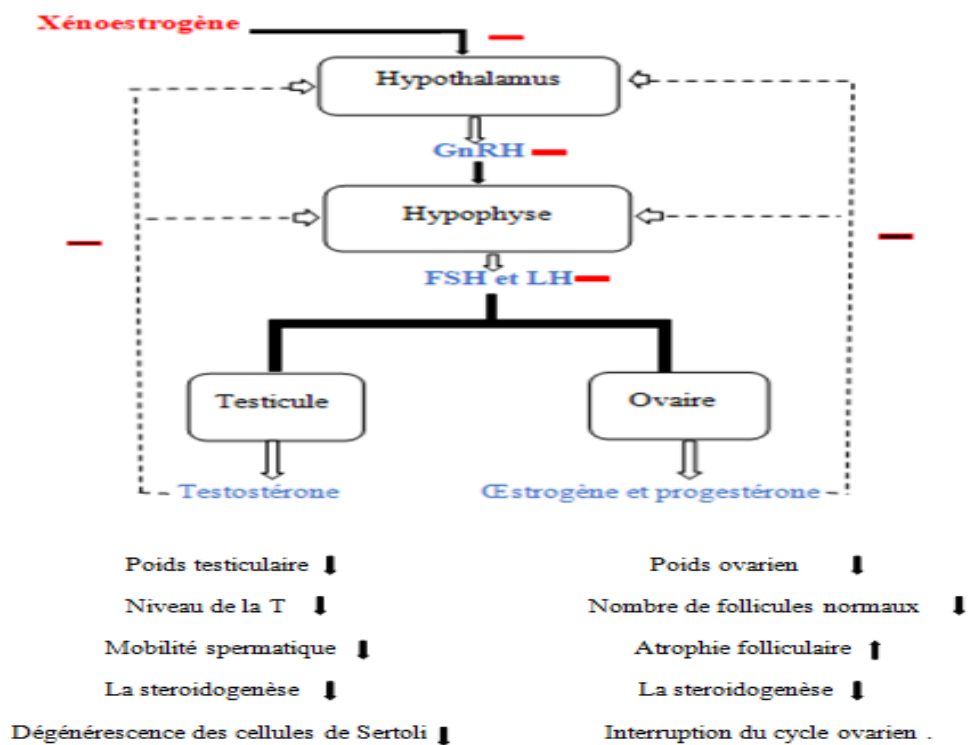


Figure 16: Effet d'une substance xénoestrogénique sur l'axe hypothalamo-antéhypophysio-gonadique.

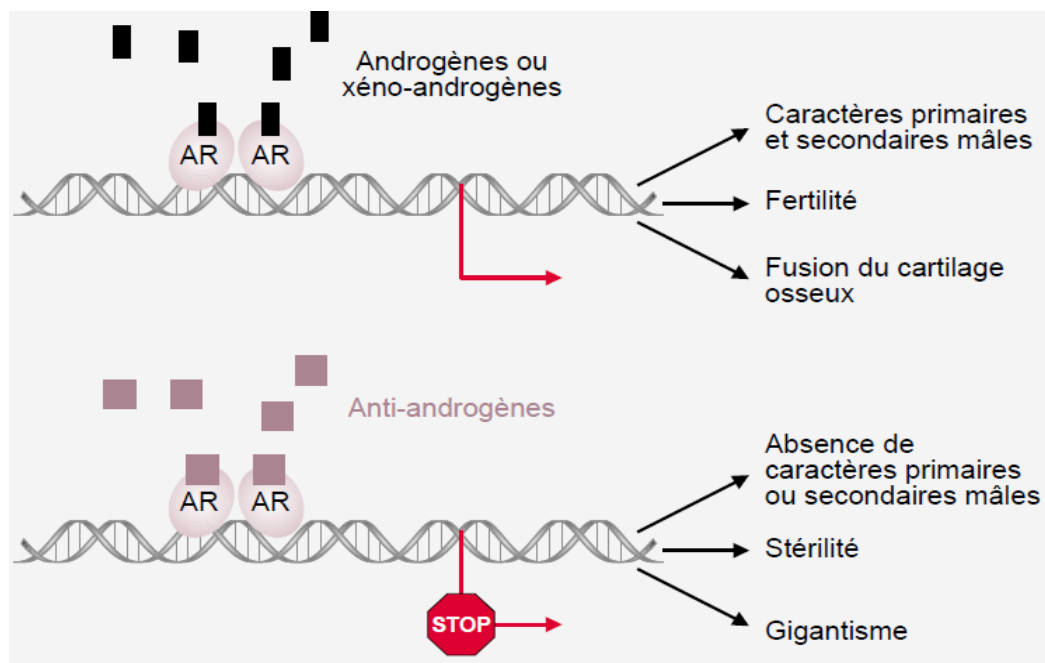


Figure 17: Effet des pesticides à activité anti-androgénique chez le mâle (Massaad et Barouki.,1999).

Plusieurs études ont associé les pesticides à des altérations de la fonction aromatasase, une glycoprotéine appartenant à la super famille du cytochrome P450, responsable de la biosynthèse des œstrogènes (Laville et *al.*, 2006). En effet, il existe des pesticides qui diminuent l'expression de l'aromatase, c'est le cas du 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-*p*-dioxine (TCDD), des pesticides qui augmentent l'expression de l'aromatase, comme l'atrazine, le chlordane, l'endosulfan et l'aldrine, ainsi que des pesticides qui inhibent carrément l'activité de cette enzyme, en l'occurrence : l'heptachlore et le Toxaphene (Laville et *al.*, 2006). D'après Yang et Chen. (1999) le Toxaphene conduit à une inhibition de l'aromatase en se liant par son effet antagoniste au récepteurs orphelins nucléaires ERR α ayant la même structure que les récepteurs des œstrogènes. L'heptachlore, quant à lui, il a tendance à impliquer une régulation négative de l'expression de l'aromatase plutôt qu'une inhibition au niveau du site actif (Laville et *al.*, 2006).

D'autres études ont démontré le rôle des pesticides dans l'altération des enzymes STAR qui régulent le transfert du cholestérol dans les mitochondries, qui est l'étape limitante de la production d'hormones stéroïdes. Selon Walsh et *al.* (2000) le Roundup, un herbicide produit par une compagnie américaine, provoque dans les cellules de Leydig une altération de ces enzymes en diminuant l'activité post-transcriptionnelle des gènes STAR.

De plus, Les pesticides peuvent également perturber la 17 α -hydroxylase (17,20-lyase), une enzyme clé dans la voie stéroïdogène qui produit des progestatifs, des minéralocorticoïdes, des glucocorticoïdes, des androgènes et des œstrogènes. Hinfray et *al.* (2011) ont pu démontré que le Clotrimazole perturbe les taux de ces enzymes en interagissant probablement avec la régulation de la transcription des gènes associés à l'enzyme.

Au niveau cérébral, le thirame, le N-méthylthiocarbamate de sodium (SMD) et d'autres dithiocarbamates sont connus pour supprimer l'activité de la dopamine-bêta-hydroxylase, conduisant à une conversion réduite de la dopamine en norépinephrine. Cela peut entraîner des changements dans l'activité des catécholamines hypothalamiques impliquées dans la génération de l'augmentation proœstrus de la LH, entraînant le blocage de la poussée de LH et de l'ovulation (Goldman et *al.*, 1994).

1.3. Interférence avec le stockage et la libération d'hormones

Les hormones protéiniques, hydrosolubles, sont des hormones qui sont synthétisées puis stockées dans des vésicules de sécrétions, quand la cellule reçoit le stimulus de libération, les vésicules de sécrétion fusionnent avec la membrane de la cellule, permettant ainsi la libération de l'hormone par exocytose. Par conséquent, ils peuvent être libérés rapidement sur demande. Parmi ces hormones, la neurohormone GnRH, et les gonadotrophines FSH et LH.

En revanche, les hormones stéroïdes, œstrogènes, progestérone et la testostérone, sont des hormones liposolubles et ne sont pas stockées à l'intérieur de la cellule dans des granules sécrétoires, mais sont facilement synthétisées après stimulation des gonades par les gonadotrophines.

Certains pesticides perturbent la libération des hormones peptidiques qui restent stocker en niveau des vésicules, les empêchent ainsi de stimuler la libération des hormones stéroïdes. En effet, il a été rapporté que les pesticides formamidines, chlordimeform et amitraz, par leur

effet antagoniste, bloquent la liaison de la noradrénaline aux récepteurs alpha 2 adrénergiques. Cette dernière est essentielle pour la libération pulsatile de la GnRH. La GnRH ne sera donc pas sécrétée ce qui provoque la diminution des taux de LH et de FSH, et donc la diminution des hormones : œstrogènes et progestérones (Costa *et al.*, 1998 ; Gray *et al.*, 1999).

1.4. interférence avec le transport hormonal

Chez les vertébrés, les hormones stéroïdes ne sont pas libres dans la circulation sanguine, mais sont liées majoritairement à des protéines plasmatiques de haute affinité appelées sex-steroid-binding protein (SBP) ou sex-hormone-binding globulin (SHBG), et de plus faible affinité telles que l'albumine sérique (serumalbumin, SA) et les cortico-steroid-binding protein (CSBP) (Siiteri *et al.* 1982).

Tollefsen *et al.* (2002) ont affirmé que les pesticides sont des substances capables d'interférer avec le transport des hormones endogènes *via* le phénomène de compétition pour la liaison à ces protéines de transport entre des pesticides et les hormones endogènes. En effet, ils ont démontré que certains pesticides connus pour leur interaction avec les récepteurs d'estrogène ER se lient avec les SBP du saumon atlantique (*Salmosalar*), de l'omble chevalier (*Salvelinus alpinus*) ou de la truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*) et que le DDT est capable de déplacer la liaison de l'œstradiol avec les SBP de manière compétitive et dose dépendante.

De plus, les œstrogènes sont connus pour augmenter la synthèse de SHBG dans le foie et ainsi augmenter la concentration de SHBG dans le plasma, tandis que les androgènes diminuent ces concentrations. De leur côté, les pesticides ayant des propriétés oestrogéniques risquent d'augmenter le taux de ces protéines de transport ce qui peut induire une élévation anormale du taux d'hormones dans le sang (Crisp *et al.*, 1998).

1.5. interférence avec la fonction thyroïdienne

Les pesticides peuvent également affecter indirectement le niveau d'hormone stéroïdes. Il a été avéré que les pesticides, représentant les chlorophénols, les chlorophénoxyacides, les organochlorés et les quinones, modifient les taux d'hormones thyroïdiennes (T4) circulantes et / ou la fonction de la glande thyroïde (Hill *et al.*, 1989). La réduction des taux de T4 en circulation par ces pesticides abaisse la P450 réductase et réduit le métabolisme des androgènes médiés par P450. Ainsi, les pesticides, entraînant une réduction des niveaux de thyroxine circulante, pourraient avoir un effet sur l'homéostasie des androgènes (LeBlanc *et al.* 1997).

Les pesticides peuvent agir en synergie et améliorer ainsi leur action au niveau de l'organisme. Le DDT et l'endosulfan (insecticide), par exemple, peuvent tous les deux améliorer l'élimination des androgènes. Ils peuvent également s'associer au propiconazole (fongicide) et inhiber la synthèse de la testostérone. Les effets combinés de ces composés sur l'homéostasie de la testostérone dépasseraient probablement de loin la somme des effets individuels (LeBlanc *et al.* 1997).

2. Altération des fonctions gonadiques, anomalies gynécologiques et défauts de développement

Des bilans de plusieurs recherches épidémiologiques et expérimentales ont révélé que chez l'homme, l'exposition à certaines doses de pesticides peut causer des altérations au niveau des gonades en affectant les processus physiologiques nécessaires pour la fonction de reproduction, et que l'exposition aiguë ou chronique aux pesticides peut déclencher l'apparition de plusieurs anomalies touchant la femme comme l'homme. De plus, il a été signalé que l'apparition de ces anomalies peut être favorisée pendant le développement embryonnaire.

2.1. Altération des fonctions gonadiques et anomalies du développement chez le mâle

2.1.1. Altération de la spermatogenèse et des paramètres spermatiques

La spermatogenèse est un processus sensible vis à vis de l'exposition aux pesticides. En effet, le déséquilibre entre les hormones de la reproduction induit par les pesticides affecte directement la sécrétion des gonadostimulines ce qui influe sur le processus de spermatogenèse et sur la qualité des spermatozoïdes obtenus du fait que le déclenchement et le déroulement normal de la spermatogenèse nécessite des taux bien précis de ces hormones, notamment : la testostérone, LH et FSH.

De plus, les pesticides peuvent également altérer la spermatogenèse par stress oxydatif. Ainsi, les radicaux libres formés peuvent modifier la structure membranaire des cellules testiculaires ainsi que l'acide désoxyribonucléique (ADN) ce qui peut entraîner la transmission de matériel génétique paternel défectueux avec des conséquences néfastes pour le développement embryonnaire et de l'enfant (Nantia *et al.* 2018).

C'est le cas de l'insecticide parastar composé d'imidaclopride (insecticide néonicotinoïde) et la lambda-cyhalothrine (insecticide pyréthriinoïde) qui, selon Nantia *et al.* (2018) s'est avéré capable d'augmenter le risque de la survenue du stress oxydatif dans le testicule des rats "Wistar" mâles, en provoquant une altération du poids des testicules, une diminution des activités des enzymes antioxydantes et des taux du glutathion (GSH), un tripeptide intervenant dans des réactions de détoxification et d'élimination d'espèces réactives de l'oxygène, comme les radicaux libres, et une augmentation de la peroxydation lipidique, responsable de dommages tissulaires des cellules testiculaires dus à la formation de radicaux libres. Toutes ces altérations au niveau des testicules conduisent à un défaut de spermatogenèse.

Le quinalphos, un insecticide organothiophosphate, est également démontré comme facteur d'induction de stress oxydatif au niveau des testicules. Ainsi, une administration intrapéritonéale de faibles doses répétées de cet insecticide à des rats albinos *Sprague-Dawley* a entraîné un rétrécissement des tubes séminifères et des dommages drastiques au niveau des membranes des cellules de Sertoli liés à la production de radicaux libres (Debnath et Mandal, 2000). Les radicaux libres conduisent à une peroxydation lipidique accrue et à une perte de lipides. Cela provoque une déstabilisation de la fluidité de la membrane avec dysfonctionnement concomitant des membranes cellulaires (Poli *et al.*, 1987).

En outre, d'autres études ont fortement suggéré que le stress oxydatif pourrait induire des perturbations au niveau de l'ADN. D'après Piña-Guzmán et *al.* (2006) le stress oxydatif, généré pendant le métabolisme des perturbateurs endocriniens, notamment des pesticides, pourrait être impliqué dans les dommages d'ADN des spermatozoïdes matures. Une exposition aiguë des souris mâles au Parathion méthyl, un insecticide organophosphoré, a causé un stress oxydatif dans le sperme, en l'occurrence, une altération de l'enveloppe nucléaire de la chromatine des cellules germinales et des spermatozoïdes ont été observées pendant deux stades critiques de la spermatogenèse : la méiose et la maturation épидидymaire (Piña-Guzmán et *al.*, 2006).

De plus, les pesticides organochlorés ont été reconnus comme agents alkylants de l'ADN et il a été rapporté que l'alkylation de l'ADN du sperme provoque un stress oxydatif important au niveau de la structure de la chromatine, menant à des dommages d'un brin ou des deux brins d'ADN (Evenson et *al.*, 1993).

Suite à la perturbation de la spermatogenèse par les pesticides, plusieurs paramètres spermatiques, qualitatifs ou quantitatifs, nommés indicateurs de la fertilité, peuvent être touchés. Ils s'agit, selon Jensen et *al.* (2006) du volume du sperme, la concentration du sperme, le pourcentage des spermatozoïdes mobiles, celui des spermatozoïdes de morphologie normale ainsi le nombre total des spermatozoïdes. En effet, d'après une étude qui a collecté les résultats de nombreuses recherches réalisées dans le monde entier, les paramètres cités ci-dessus, ont subi une diminution importante ; ainsi, de 1940 à 1990, le nombre de spermatozoïdes est passé de $113 \cdot 10^6 \text{ ml}^{-1}$ à $66 \cdot 10^6 \text{ ml}^{-1}$ et le volume séminal, est passé de 3,40 à 2,75 ml (Kumar et Singh 2015).

Les observations ayant souligné le rôle toxique des pesticides sur ces paramètres, menant à un défaut de reproduction ou au pire à une infertilité sont conformes aux observations faites sur les animaux (Kumar et Singh 2015).

En effet, l'histoire de l'atteinte des indicateurs de la fertilité remonte aux années 1977 après le scandale du DBCP (1,2-dibromo-3-chloropropane) pesticide dibromochloropropane, vendu sous la marque Nemagon. En effet, il a été constaté que les naissances chez des citoyens travaillant dans une usine chimique du nord de la Californie étaient trop faibles pendant la période de leur emploi. Les résultats de l'évaluation endocrinienne, de l'analyse du sperme et des biopsies testiculaires ont révélé une atteinte de la quantité des spermatozoïdes chez tous les hommes testés de cette usine qui avaient au moins trois ans d'exposition directe au DBCP. Les hommes concernés par ce déficit présentaient pas ou peu de spermatozoïdes (inférieur à 1 million de spermatozoïdes par éjaculation) (Marshall et *al.*, 1978). La toxicité du DBCP est en grande partie expliquée par ses effets sur les spermatogonies, cellules souches testiculaires, entraînant de graves conséquences sur la spermatogenèse et la qualité du sperme. En outre, ses effets se sont avérés être réversibles au cours du temps suite à l'arrêt de l'exposition (Slutsky et *al.*, 1999). Plusieurs centaines de milliers de travailleurs agricoles de par le monde ont pu être ainsi victimes de l'utilisation de ce pesticide.

Au cours de la même période du DBCP et ses effets néfastes sur la reproduction, un autre pesticide fut l'objet d'études : le dibromure d'éthylène qui est un fumigant utilisé dans divers cultures sous-tropicales et tropicales. Des études épidémiologiques réalisées chez les

applicateurs de ce pesticide ont montré des atteintes au niveau de leur spermatozoïdes : une baisse du nombre, de la mobilité et du pourcentage des spermatozoïdes morphologiquement normaux (Schrader et *al.*, 1988).

De plus, d'autres études ont démontré les effets toxiques de quelques insecticides de la famille des carbamates sur les paramètres spermatiques :

Le carbaryl, largement employé dans de nombreuses activités agricoles (principalement cultures fruitières et céréalières) et non agricole (entretien des parcs, jardins et pelouses) provoquaient chez la majorité de sujets travaillant dans une usine de production de carbaryl en USA des concentrations en spermatozoïdes inférieures et des anomalies morphologiques touchant les têtes des spermatozoïdes comparés au groupe témoin non exposé (Wyrobek et *al.*, 1981). Cette observation a été réapparue chez les anciens employés (ayant cessé d'être exposé depuis 6 ans), suggérant donc un effet réversible de ce pesticide. De plus, une autre étude chinoise a démontré une forte proportion de fragmentation de l'ADN et d'aberrations chromosomiques induite par le carbaryl. En effet, certains pesticides altèrent la marque épigénétique du sperme (méthylation de l'ADN) dans des gènes spécifiques, tels que ceux impliqués dans la réparation de l'ADN. Ces altérations donnent des défauts de morphologie des spermatozoïdes (Quintanilla-Vega, 2016). La toxicité spermatique du carbaryl administré par voie orale a été également constaté chez les rongeurs (Pant et *al.*, 1995 a).

Une exposition chronique au méthomyl chez le rat a provoqué une baisse du poids des testicules, organes accessoires mâles, une altération des tubes séminifères et du taux de testostérone sérique. Elle a également induit une diminution du nombre et la motilité des spermatozoïdes (Shalaby et *al.*, 2010).

L'administration du propoxur (insecticide) à des rats Wistar mâles adultes pendant 90 jours a conduit à une augmentation du poids des testicules et de l'épididyme et une diminution de la densité des spermatozoïdes (Ngoula et *al.*, 2007). L'administration du carbofuran à des rats mâles adultes a diminué la motilité le nombre de spermatozoïdes et a provoqué une hausse des anomalies morphologiques dans toutes les parties des spermatozoïdes ; tête, pièce intermédiaire et queue (Pant et *al.*, 1995 b).

Une expérience réalisée sur des souris suisses matures albinos mâles a permis de détecter des anomalies des spermatozoïdes induites par un insecticide organophosphoré : le chlorpyrifos (Dursban). Ce dernier montre des effets toxiques sur tous les paramètres du sperme : nombre, motilité et morphologie des spermatozoïdes (Tableau 3; Regeai et *al.*, 2016). Pour ce qui est de la morphologie des spermatozoïdes, une coloration à l'éosine a permis de visualiser les formes anormales sous microscope optique (figure 18)

Les changements dans les paramètres du sperme peuvent être attribués à des modifications histopathologiques sévères du testicule induites par l'exposition aux pesticides comme le chlorpyrifos. Ces modifications comprennent : une dégénérescence et atrophie des tubes séminifères avec un grand espace interstitiel, nombre décroissant de cellules spermatogènes, desquamation de l'épithélium germinale dans la lumière des tubes séminifères et apparition d'œdème et congestion dans le tissu interstitiel du testicule (Regeai et *al.*, 2016).

Tableau 3 : Paramètres du sperme chez les souris traitées et non traitées par le chlorpyrifos (Regeai et *al.*, 2016).

Paramètres du sperme	Groupe témoin	Groupe traité
Nombre de spermatozoïde	$25,4 \times 10^6 / \text{mL}$	$22,4 \times 10^6 / \text{mL}$
Pourcentage de motilité des spermatozoïdes	94.2%	4.7%
Pourcentage des spermatozoïdes morphologiquement anormaux	4.8%	14.2%
Pourcentage des spermatozoïdes morphologiquement normaux	95.2%	85.8%

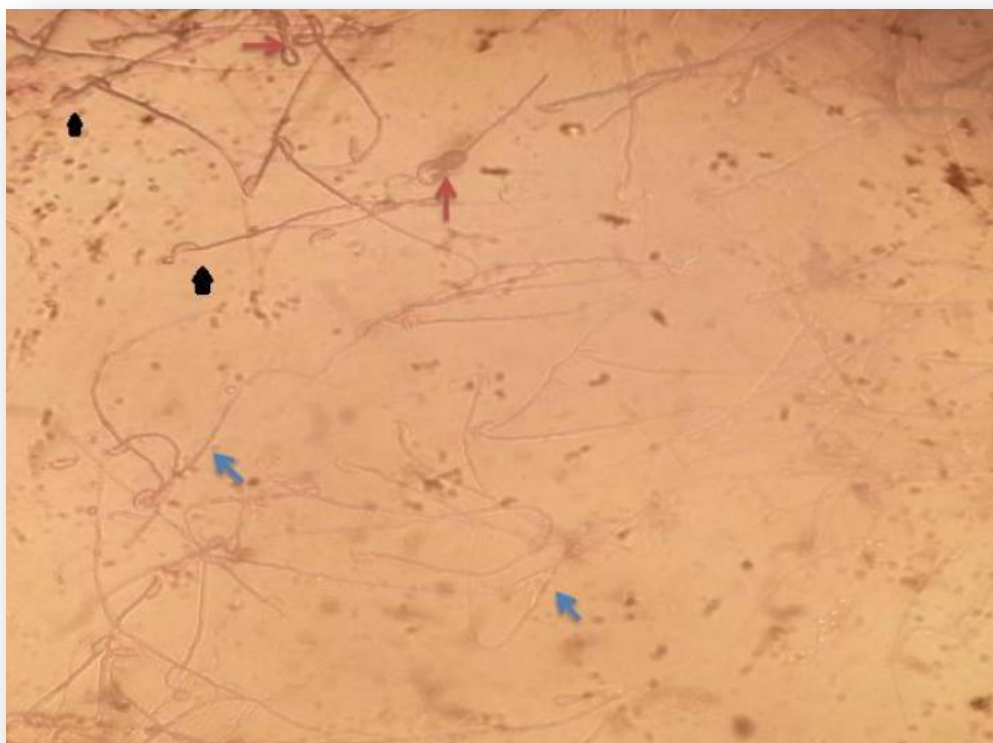


Figure 18 : Photomicrographie de spermatozoïdes morphologiquement anormaux des souris traitées au chlorpyrifos. Tête en banane (flèches rouges), queue fine (flèches bleues) queue enroulée (flèches noires). Coloration à l'éosine 1,0%, 400X.

(Regeai et *al.*, 2016)

2.1.2. Anomalie du défaut de développement

2.1.2.1. La cryptorchidie

La cryptorchidie correspond à un arrêt de migration du testicule sur le trajet normal entre l'aire lombaire et le scrotum. Le plus souvent, elle est unilatérale quand c'est un seul testicule qui est touché, mais elle peut également être bilatérale quand les deux testicules sont touchés (figure 19). La localisation la plus fréquente du testicule cryptorchidique est à l'orifice inguinal superficiel (Collège Français des urologues, 2018).

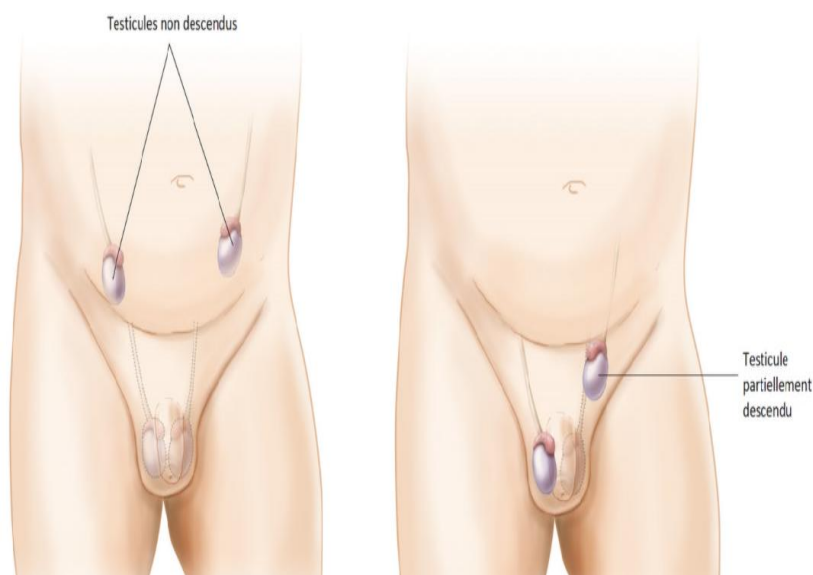


Figure 19 : Image montrant une cryptorchidie unilatérale (A droite) et une cryptorchidie bilatérale (A gauche)

Cependant, plusieurs études et preuves épidémiologiques ont pu relier la cryptorchidie à l'exposition aux pesticides. En effet, il s'est avéré que ces derniers interfèrent avec le phénomène de la migration testiculaire.

La descente physiologique des testicules au cours du développement fœtal est assez bien comprise et a été décrite dans plusieurs revues (Hutson et *al.*, 2013 ; Hughes et Acerini, 2008). En bref, elle comprend deux phases successives : la phase trans-abdominale et la phase inguino-scrotale. La phase trans-abdominale est caractérisée par le développement du gubernaculum, le ligament qui fixe le testicule au scrotum. Quant à la phase inguino-scrotale c'est la phase durant laquelle le testicule et l'épididyme migrent de la zone inguinale vers le scrotum et dans ce cas le gubernaculum rétrécit (Virtanen et Adamsson, 2012). Cela se produit avant la naissance dans la plupart des cas, ou pendant la période néonatale pour certains d'entre eux, comme la cryptorchidie transitoire (Fénichel et *al.*, 2018). Les deux phases sont sous la régulation de trois hormones essentielles : l'hormone antimüllérienne (AMH) sécrétée par les cellules de Sertoli, la testostérone et le peptide 3, analogue de l'insuline (insl3) sécrétés par les cellules de Leydig. Classiquement, insl3 et l'AMH sont les régulateurs de la phase trans-abdominale, et la testostérone est nécessaire pour la phase inguino-scrotale (Virtanen et Adamsson, 2012).

Des études ont démontré que certains pesticides peuvent perturber les trois hormones de régulation de la migration testiculaire. En effet, ces pesticides agissent *via* des mécanismes d'actions différents et bien spécifiques.

Les herbicides à base d'urée, comme linuron, inhibent directement la production de testostérone par la cellule de Leydig sans affecter sa structure (Hotchkiss et *al.*, 2004). Bien que linuron agit surtout au stade fœtal, il peut également agir sur les adultes. Les hommes exposés *in utero* au linuron ont eu comme conséquences des réductions de la distance anogénitale, une réduction du poids de la prostate, de la vésicule séminale et de l'épididyme, ainsi que des malformations de l'épididymes et du testicule (Wilson et *al.*, 2007).

Les fongicides dicarboximides (ex : vinclozoline), les fongicides à base de conazole (ex : prochloraz), ainsi les insecticides à base d'organochlorés (ex : DDT) agissent en réduisant ou bloquant l'action de la testostérone, et ce en se liant aux récepteurs des androgènes se trouvent sur le gubernaculum ; effet antagonistes (Wilson et *al.*, 2007).

En outre, en plus de réduire l'action de la testostérone, les pesticides organochlorés agissent sur la migration testiculaire *via* d'autres mécanismes. En effet, ils inhibent l'action de cet androgène, supprimer le développement des cellules de Leydig et réduire la sécrétion de l'AMH (Sharpe et Skakkebaek 1993). De plus, il s'est avéré que les substances à effet oestrogénique et c'est le cas des pesticides organochlorés, provoquent un échec de la différenciation gubernaculaire (Shono et *al.*, 1996). Cet échec, selon Adham et Agoulnik (2004) est probablement dû à une réduction de l'expression du peptide *inl3*, causé par ces pesticides et d'autres xénobiotiques, tel que le diéthylstilbestrol (DES).

La cryptorchidie est une anomalie qui peut être corrigée pendant l'enfance par une intervention chirurgicale. Si ce n'est pas le cas, elle mènera à des troubles du développement des cellules sexuelles, à l'atrophie testiculaire et ensuite à une stérilité (Lüllmann-Rauch, 2008). De plus, un risque de tumeur testiculaire est présent (Hennen, 2001).

2.1.2.2.L'hypospadias

L'hypospadias est l'anomalie congénitale la plus fréquente de la verge. Le méat urétral s'ouvre anormalement sur la face ventrale du pénis plutôt que la pointe (Bates et Bickley 2014). Elle affecte 4 à 6 nourrissons de sexe masculin pour 1000 naissances de garçons (Carmichael et *al.*, 2013).

L'hypospadias est la conséquence d'un processus complexe associé à un défaut ou un arrêt de développement de l'ensemble des tissus formant la face ventrale de la verge (Chin et *al.*, 2015 ; Redman, 2005). Les androgènes, la dihydrotestostérone essentiellement, sont largement impliqués dans le développement, la croissance et la différenciation du pénis (Boillot et *al.*, 2013). Pour cela, plusieurs recherches ont affirmé que l'hypospadias peut résulter d'un déficit en testostérone, d'une conversion inadéquate de la testostérone en dihydrotestostérone ou d'une déficience locale en récepteurs aux androgènes (Heffner, 2003).

L'une des pistes privilégiées par les scientifiques pour déterminer l'origine de ce déficit androgénique est : les perturbateurs endocriniens du fait que de multitudes recherches ont

démonstré que l'exposition aux pesticides lors de la grossesse augmente le risque d'hypospadias (Rocheleau et *al.*, 2009).

La Vinclozolin, un fongicide anti-androgène, utilisé sur les fruits et légumes mous, induit chez les rats gravides un hypospadias chez 100% des descendants mâles exposés pendant la différenciation sexuelle, à raison de 100 mg / kg / jour (Gray et *al.*, 1999). Il a été démontré que la vinclozoline agit par l'intermédiaire de deux métabolites actifs M1 et M2 qui lient et inhibent de manière compétitive le récepteur androgénique (AR) avec des puissances différentes (Kelce et *al.*, 1994). En effet, M1 et M2 se lient sur un petit fragment du domaine de liaison à l'ADN se trouvant au niveau du AR empêchant ainsi la liaison complète à l'ADN. Il en résulte alors une diminution de l'expression des gènes androgéno-dépendants et de la synthèse des protéines nécessaires à la formation des organes génitaux externes, et finalement une altération du développement du pénis (Baskin et *al.*, 2001).

La Procymidone, un autre fongicide anti-androgénique, induit également un hypospadias chez toute la progéniture mâle de rates gravides après une administration périnatale de procymidone, à 200 mg / kg / jour (Ostby et *al.*, 1999). Une réduction du poids des tissus androgéno-dépendants, y compris le gland du pénis a été également rapportée (Baskin et *al.*, 2001). *In vitro*, la procymidone agit comme un antagoniste des androgènes dans des cellules COS (dérivées de tissus rénaux de singes) transfectées avec des récepteurs androgéniques humains (ARh). La procymidone inhibe de manière compétitive la liaison de l'androgène synthétique (R1881) au ARh, ce qui implique une inhibition de la formation de la DHT et donc un blocage transcriptionnel de gènes importants pour le développement de la verge (Wolf et *al.*, 1999).

L'activité transcriptionnelle et la liaison des androgènes synthétiques avec leur récepteur montrent une sensibilité plus en plus faible lorsque la concentration de la procymidone augmente (Figure 20 ; 21 ; Wolf et *al.*, 1999).

Récemment, une méthode était mise en place pour mieux évaluer l'association entre l'hypospadias et l'exposition du fœtus aux pesticides pendant la grossesse. Cette méthode repose sur l'utilisation du méconium qui représente les premières selles excrétées par les nouveau-nés après la naissance (Ostrea et *al.*, 2009). Il constitue un très bon biomarqueur pour la détection d'exposition fœtale aux pesticides, plus efficace que les cheveux du nourrisson, le sang ombilical et le sang maternel (Haraux et *al.*, 2018).

La méthode du méconium a été utilisée dans une étude entre mars 2011 et mars 2014 dans la région Picardie du nord de la France au sein des régions agricoles sur les nouveau-nés suspects d'hypospadias. L'analyse du méconium a révélé une association entre des hypospadias et l'exposition aux herbicides phényluréeisoproturon et l'acide 2-méthyl-4-chlorophénoxyacétique (MCPA). En effet, ces deux herbicides étaient plus fréquemment détectés à un niveau modéré dans le groupe malade que dans le groupe témoin. Si bien que phényluréeisoproturon et MCPA possèdent des propriétés anti-androgénique, ils pourraient alors agir sur le développement des organes génitaux externes dont la verge par une perturbation de la signalisation des hormones androgéniques (Haraux et *al.*, 2018).

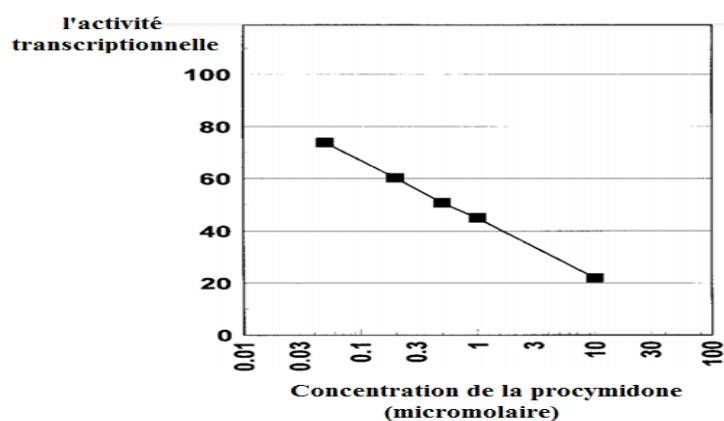


Figure 20 : L'activité transcriptionnelle en fonction de la concentration de la procymidone (Wolf *et al.*, 1999)

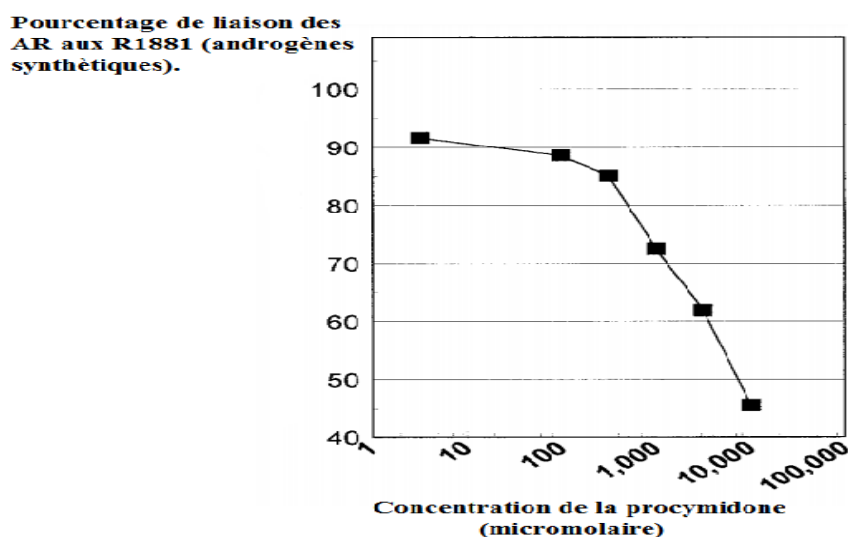


Figure 21 : Pourcentage de liaison des AR humains en fonction de la concentration de la procymidone (Wolf *et al.*, 1999).

Des interventions chirurgicales peuvent être effectuées après la naissance pour corriger cette malformation du pénis. Or, l'hypospadias peut provoquer à l'âge adulte des complications sexuelles : des troubles de la fonction érectile et de l'éjaculation, une gêne lors des rapports sexuels et un risque d'infertilité (Boillot *et al.*, 2013).

2.2. Altération des fonctions gonadiques et anomalies gynécologiques chez la femelle

Bien que de nombreuses recherches aient été menées pour associer l'exposition professionnelle aux pesticides aux problèmes de fertilité chez les hommes, l'impact des pesticides sur les voies de reproduction et la fertilité de la femme sont moins fréquemment

étudiés car la reproduction chez la femme implique le complexe de multiples étapes indépendantes (Marettova et *al.*, 2017).

Une autre raison peut être que l'exposition aux pesticides est plus élevée chez les hommes, parce que les hommes appliquent généralement des pesticides alors que les femmes ne sont exposées que par des activités de retour (Bretveld et *al.*, 2006).

La perturbation des activités ovarienne englobe les altérations de la synthèse hormonale, de la maturation folliculaire, du processus d'ovulation et du cycle ovarien, qui finissent par entraîner une baisse de la fertilité, des délais de grossesse prolongés, des avortements, des mortinaissances, et des défauts de développement.

2.2.1. Perturbation du cycle ovarien

Le cycle ovarien féminin est le résultat d'une coopération équilibrée entre plusieurs organes et est déterminé par une interaction complexe d'hormones. Les troubles ovariens résultent des perturbations des concentrations hormonales, de la folliculogénèse, de l'ovulation, et de la qualité des ovocytes.

En effet, de nombreuses études ont démontré l'effet des pesticides sur les fonctions ovariennes notamment le développement et la croissance folliculaire en agissant via des voies dépendantes ou indépendantes des récepteurs aux œstrogènes (Tiemann, 2008).

Des pesticides organophosphorés et organochlorés comme les pyréthrinoides, le DDT, TCPM, méthoxychlore, lindane, cyperméthrine, fénvalérate, parathion, malathion, et autres perturbent la folliculogénèse et provoquent l'atrésie folliculaire (Tiemann, 2008 ; Fei et *al.*, 2010 ; Al-Hamdani et Yajurvedi, 2017 ; Bhardwaj et *al.*, 2018 ; Bapayeva et *al.*, 2018 ; Jurewicz et *al.*, 2020). Par exemple, une diminution du pool de follicules sains, grands et moyens avec une augmentation des follicules atrétiques a été rapportée après un traitement avec certains pesticides, à savoir le chlordécone (Swartz et Mall, 1989) et le méthoxychlore (Martinez et Swartz, 1991) chez la souris et le carbofuran (Baligar et Kaliwal, 2004), l'endosulfan et le malathion (Koç et *al.*, 2009) et le tétradifon (Badraoui et *al.*, 2010) chez le rat.

Uzumcu et *al.* (2006) indique que le pesticide organochloré Methoxychlor (MXC) cible les follicules antraux de l'ovaire et qu'il inhibe leur développement, et il a démontré également et pour la première fois que le méthoxychlore et son produit métabolisé HPTE stimulent directement la production d'hormone anti-Müllerienne (AMH) dans l'ovaire du rat. Selon Tiemann (2008) la folliculogénèse modifiée induite par le Methoxychlor peut être causée par l'inhibition de la formation de jonction entre les cellules de l'ovocyte et du cumulus, supprimant ainsi l'activité d'organisation des follicules dirigée vers les ovocytes. Les ovocytes à tous les stades de développement sont entourés de cellules cumulus et peuvent communiquer par des canaux à jonctions lacunaires. Une telle communication entre les cellules ovariennes *via* les jonctions lacunaires peut également être impliquée dans le contrôle du développement folliculaire, de la maturation méiotique des ovocytes et de la croissance et de la régression lutéale (Mortie et *al.*, 2000 ; Fatehi et *al.*, 2002 ; Kidder et Mhawi, 2002).

Un autre mécanisme dans l'atrésie folliculaire induite par les pesticides semble être médié par le stress oxydatif. Le Malathion, par exemple, qui est un pesticide organochloré

qui diminue le pool folliculaire en augmentant l'incidence de l'atrésie folliculaire (Bhardwaj et Saraf, 2014). Cela est dû à l'apoptose des cellules de la granulosa sous l'effet du stress oxydatif qui a renforcé la formation des radicaux libres. La perturbation des mitochondries et de ses cristaux au sein des cellules de la granulosa altère le fonctionnement des mitochondries en augmentant la perméabilité des protons dans les mitochondries (Bonilla et *al.* 2007). En outre, le traitement au malathion perturbe le potentiel transmembranaire de la membrane mitochondriale, ce qui entraîne une baisse de la chaîne de transport des électrons et, par conséquent, du niveau d'ATP qui conduira à un stress oxydatif (Ricci et *al.* 2004) et, finalement, à l'apoptose des cellules de la granulosa.

De même, les organochlorés, comme le méthoxychlore (MXC), réduisent la fertilité chez les rongeurs femelles, endommagent l'ADN, diminuent le nombre de follicules anaux et augmentent l'atrésie folliculaire par le biais du stress oxydatif. (Gupta et *al.* 2006).

Par ailleurs, plusieurs pesticides, aux propriétés œstrogéniques, peuvent être en mesure de bloquer l'ovulation. Les pesticides comme le thirame et le N-méthylthiocarbamate de sodium peuvent inhiber l'ovulation chez le rat (Stoker et *al.*, 1993 ; Goldman et *al.*, 1994). L'hexachlorobenzène peut bloquer également l'ovulation chez les singes rhésus (Muller et *al.* 1998). Selon Ashby et *al.* (2002), l'atrazine, peut provoquer une anovulation et ce, par la suppression de la sécrétion de LH. Le pic de LH proestrus chez le rat a été supprimé après un traitement par le chlordécone (Uphouse et *al.*, 1984).

Les cellules de la granulosa exposées au DDT produisent une diminution significative de la synthèse de la prostaglandine E2 en raison de l'inhibition du gène COX-2. La réduction de la prostaglandine E2 diminue l'expression de la cyp19, ce qui abaisse à son tour le niveau d'estradiol ; cette baisse de la teneur en estradiol retarde ensuite le moment de l'ovulation (Cai et *al.* 2007 ; Wrobel et *al.* 2009).

Selon Costa et *al.* (1998) et Gray et *al.* (1999), les pesticides formamidines, chlordimeform et amitraz, perturbent l'ovulation en inhibant l'augmentation préovulatoire de la libération pulsatile de GnRH et donc la poussée ovulatoire ultérieure de LH, grâce à leur effet antagoniste de la noradrénaline, en bloquant la liaison de la noradrénaline aux récepteurs alpha 2-andrénergiques.

La perturbation des taux d'hormones et les troubles de l'ovulation se traduisent par des perturbations des cycles menstruels chez la femme qui sont généralement plus longs ou même absents dans certains cas (Far et *al.* 2004).

2.2.2. Anomalies gynécologiques

2.2.2.1. Insuffisance ovarienne prématurée (IOP)

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) se définit par une aménorrhée de plus de quatre mois avant l'âge de 40 ans avec un taux élevé de gonadotrophines (FSH supérieure à 40 UI/l) sur au moins deux prélèvements distincts, réalisés à quelques semaines d'intervalle. Sa prévalence est de 1/10.000 chez les femmes de moins de 20 ans, de 1/1.000 chez les femmes de moins de 30 ans et de 1 % chez les femmes de moins de 40 ans. Les différentes idiologies identifiées pour l'IOP sont : iatrogènes secondaires à la chimiothérapie et/ou la

radiothérapie, auto-immunes, virales, ou génétiques. Cependant, dans 80% des cas et en dehors du syndrome de Turner, l'IOP reste idiopathique (Christin-Maitre et *al.*, 2006).

La pathogenèse de l'AOP implique une diminution congénitale du nombre de follicules primordiaux de l'ovaire, une atrésie folliculaire accrue ou une altération de la maturation et/ou du recrutement des follicules primordiaux, ce qui représente une diminution ou une perte de la capacité de reproduction et de la durée de vie reproductive des femmes (Li et *al.*, 2018).

Les chercheurs ont donc associés l'exposition à de nombreux produits chimiques perturbateurs endocriniens à l'insuffisance ovarienne prématurée, y compris l'exposition aux pesticides.

Bien qu'il existe peu d'études sur la relation entre l'exposition aux pesticides et les effets néfastes sur les ovaires chez les femmes, quelques études *in vivo* ont démontré que les pesticides avaient des effets délétères sur les fonctions ovariennes et/ou folliculaires chez les animaux femelles.

En effet, certaines ont lié l'exposition au HCH, au mieux (Grindler et *al.*, 2015) aux pyréthriinoïdes (Whitworth *et al.*, 2015) et à leurs métabolites (en particulier l'acide 3-phénoxybenzoïque (Li et *al.*, 2018)), les PCB et le DDT (Pan et *al.*, 2019) au vieillissement ovarien et à une ménopause précoce. Selon (Whitworth et *al.*, 2015) l'exposition aux pyréthriinoïdes diminue le niveau d'hormone anti-müllérienne (AMH), l'un des prédicteurs de la réserve ovarienne et de la fertilité féminine.

Dans l'étude réalisée chez des femmes chinoises par Li et *al.* (2018), les taux urinaires de l'un des métabolites des pyréthriinoïdes: le 3-PBA (acide 3-phénoxybenzoïque) a augmenté le risque d'insuffisance ovarienne primaire. Selon les auteurs cette augmentation pourrait être attribuée à l'apoptose des cellules ovariennes induite par les pyréthriinoïdes et par conséquent l'inhibition de la stéroïdogenèse dans les cellules de granulosa ovariennes, et donc la perte du rétrocontrôle négative sur l'hypophyse, induisant ainsi des taux élevés de FSH et de LH

2.2.2.2. Syndrome des ovaires poly kystiques (SOPK)

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est la cause la plus fréquente des troubles d'ovulation, d'infécondité et d'hyperandrogénie chez la femme. Il est caractérisé par l'association d'anomalies des hormones sexuelles et la présence de nombreux petits kystes au niveau des ovaires. Sa physiopathologie est complexe et multifactorielle, mais l'hyperandrogénie primitivement ovarienne semble être l'élément «fondateur» de ce syndrome. Elle résulterait avant tout d'une dysrégulation des cellules thécales d'origine encore indéterminée, et serait modulée par des facteurs hormonaux, tels que la LH et l'insuline. Le deuxième élément physiopathologique du SOPK est représenté par les troubles de la folliculogenèse témoignant d'un dysfonctionnement des cellules de la granulosa, avec comme conséquences, un excès de croissance folliculaire et un défaut de sélection du follicule dominant ou « follicular arrest ». Ainsi, certains facteurs intraovariens sécrétés par les cellules de la granulosa comme l'hormone antimüllérienne AMH sont possiblement impliqués dans ces troubles de la folliculogenèse, notamment le blocage du processus physiologique de recrutement folliculaire (Azgaou et *al.*, 2015).

Plusieurs auteurs affirment que les pesticides organochlorés, DDE, MXC, sont associés à la présence de SOPK, en manifestant des taux d'AMH anormalement élevés et à un nombre élevé de petits follicules antraux (Manikkam et *al.*, 2014 ; Zhang et *al.*, 2014 ; et Yang et *al.*, 2015).

Guo et ses collaborateurs (2016) ont également étudié les concentrations sériques de pesticides organochlorés, comme l'hexachlorocyclohexane (HCH) et du DDT chez les patients atteints du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) et ils ont déduit que ces pesticides peuvent jouer un rôle dans la pathogenèse du SOPK en affectant les niveaux d'hormones. En effet selon (Diel et *al.*, 2002) le DDT présente des propriétés très similaires à l'œstradiol, et son énantiomère o,p'-DDT est un fort imitateur d'œstrogènes (Hoekstra et *al.*, 2001). Les taux élevés d'œstrogènes exercent alors un rétrocontrôle positif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, et provoque l'augmentation des taux de FSH et de LH.

L'o,p'-DDT a une fonction similaire à celle du bisphénol A, connu pour interférer avec le catabolisme des androgènes. le bisphénol A stimule la production d'androgènes par les cellules interstitielles des ovaires, par le biais d'une dysrégulation de la 17 α -hydroxylase, une enzyme clé dans la stéroïdogénèse gonadique (Zhou et *al.*, 2008). L'activation de cette voie stéroïdogène joue un rôle dans l'hyperandrogénisme ovarien du SOPK (Nelson et *al.*, 2001).

Guo et *al.* (2016) supposent également que l'o,p'-DDT pourrait se lier spécifiquement au SHBG, glycoprotéine qui se lie aux hormones sexuelles, en particulier la testostérone, afin de limiter leur action, et entraîner des niveaux élevés de testostérone. L'o,p'-DDT pourrait entraîner une baisse des niveaux de FSH par l'implication d'une enzyme stéroïde (Gregoraszcuk et Ptak, 2013), affectant le développement des follicules, tout en provoquant des niveaux élevés de LH. Des niveaux élevés de LH peuvent également conduire à une sécrétion excessive d'hormones mâles, ce qui perturbe ou inhibent le développement de l'appareil reproducteur féminin. Toutes ces conditions provoquent des symptômes tels que les kystes ovariens, qui jouent un rôle important dans la pathogenèse du SOPK.

2.2.2.3. Endométriose

L'endométriose est une maladie gynécologique œstrogéno-dépendante, touchant environ 176 millions de femmes dans le monde (Kvaskoff et *al.*, 2015). Cette pathologie se caractérise par la présence de tissu endométrial (glandes et stroma) en dehors de la cavité utérine, est une cause importante de douleurs pelviennes chroniques et de stérilité. Elle se localise principalement au niveau du péritoine, des ovaires et du cul de sac de Douglas (Charlier, 2009).

Bien que la cause de l'endométriose soit inconnue, plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer l'implantation des cellules endométriales en dehors de l'utérus, notamment la métaplasie coelomique, le transport vasculaire, le dysfonctionnement immunitaire et les menstruations rétrogrades des cellules endométriales. On pense que le reflux du contenu menstruel dans la cavité pelvienne permet aux cellules endométriales de s'implanter en dehors de l'utérus et constitue la théorie la plus largement acceptée pour l'étiologie de l'endométriose (Sampson, 1922).

Un certain nombre de preuves viennent étayer cette théorie. Premièrement, l'endométriase se rencontre plus souvent chez les femmes présentant des défauts d'écoulement de la cavité utérine (Olive & Henderson, 1987). Deuxièmement, l'obstruction partielle de l'orifice cervical chez les babouins a entraîné un taux d'induction de l'endométriase de 100% en 3 mois (D'Hooghe et al., 1994). Bien que la menstruation rétrograde ou les saignements dans la cavité péritonéale pendant les règles soient largement acceptés comme un facteur majeur de la pathogenèse de cette maladie, il s'agit d'un phénomène courant qui se produit chez environ 70 à 90 % des femmes (Halme et al., 1984). Donc, des facteurs autres que l'accès du contenu de l'endomètre au pelvis par des menstruations rétrogrades contribuent à la pathogénie de l'endométriase.

Il est rapporté que 145.000 cas d'endométriase résultent chaque année d'une exposition à des perturbateurs endocriniens (EDC), dans toute l'Union européenne (Hunt et al., 2016). Cependant, des études décrivant le lien entre l'endométriase et les pesticides ont donné des résultats mitigés (Li et al., 2019).

Certains pesticides (tels que le TCDD (Bofinger et al., 2001 ; Nayyar et al., 2007 ; Foster, 2018) , les PCB (Jirsova et al., 2005) et la perméthrine (Noori et al., 2013)) ont un impact documenté sur l'endomètre en augmentant la vascularisation, la prolifération cellulaire, et donc l'endométriase.

L'administration chronique de TCDD (2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin) au singe Rhésus entraîne un accroissement, dose dépendant, de l'incidence et de la sévérité de l'endométriase. En effet, une étude a été menée sur 3 groupes de singes Rhésus, nourris pendant une durée de 4 ans avec une administration contenant 0 ppt de TCDD, 5 ppt de TCDD et 25 ppt de TCDD. Après 10 ans d'exposition à ces composés organochlorés, l'endométriase était plus fréquente chez les singes exposés au TCDD et la sévérité de la pathologie était dépendante de la dose reçue (Charlier, 2009).

3. Effets cancérigènes des pesticides

Plusieurs recherches ont associé les produits chimiques avec la survenue du cancers et parmi les substances chimiques incriminées, les pesticides tiennent une place particulière.

3.1.Mécanisme d'action des pesticides en cancérogène

Certains pesticides sont considérés comme des produits cancérogènes, c'est-à-dire que leur administration aboutit dans des conditions bien précises au développement de tumeurs malignes au niveau d'un ou plusieurs tissus (Gomes-Carneiro et al., 1997 ; Huff, 1999). Au cours des dernières décennies, de nombreux progrès ont été réalisés dans la compréhension de l'étiologie des cancers et des mécanismes d'action des substances xénobiotiques dont les pesticides dans la cancérogénèse. L'action des pesticides en cancérogénèse peut être résumé en 3 phases (Figure 22):

3.1.1. Phase d'initiation

Une phase caractérisée par des modifications de l'ADN qui poussent des cellules normales à l'acquisition de la capacité de prolifération non contrôlée et indéfinie (immortalisation) et à une évolution maligne. Ces dommages de l'ADN peuvent être réparés par des mécanismes enzymatiques spécifiques après arrêt du cycle cellulaire. Si la réparation

ne peut avoir lieu, la cellule s'engage alors dans un processus de mort cellulaire programmée, l'apoptose.

3.1.2. Phase de promotion

La phase dans laquelle les cellules connaissent une forte instabilité génomique, correspondant à la prolifération (multiplication) anormale des cellules initiées. Les promoteurs tumoraux n'interagissent pas directement avec l'ADN, ils augmentent la prolifération cellulaire dans les tissus cibles par la levée du blocage du cycle cellulaire en phase quiescente ou G0 et contribuent à la fixation des mutations, potentialisent des modifications de l'expression génique, et perturbent le contrôle de l'apoptose. Ils peuvent également altérer de façon indirecte l'ADN par oxydation.

3.1.3. Phase de progression

Durant cette phase, les cellules cancéreuses élaborent une architecture plus complexe, les lésions pré-néoplasiques (lésions de la première et deuxième phase) sont transformées en lésions malignes et un phénotype néoplasique est acquis *via* des mécanismes génétiques et épigénétiques. Cette phase se caractérise par l'irréversibilité, l'instabilité génétique, une croissance cellulaire très rapide, l'invasion et la capacité des cellules à métastaser.

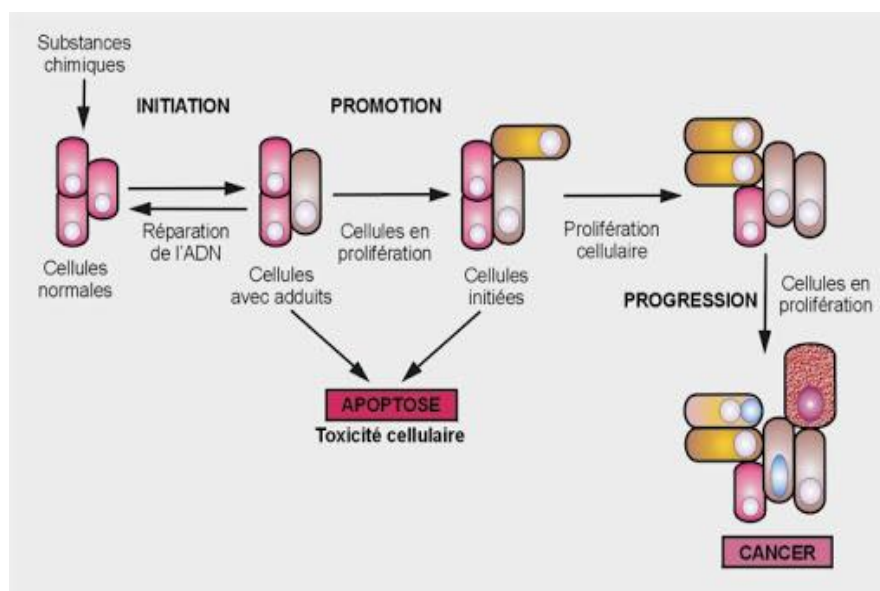


Figure 22 : Différentes phases de la cancérogenèse induite par un pesticide (Oliveira et al., 2007)

3.2. Cancer de la prostate

La majorité des cancers de la prostate sont des adénocarcinomes développés au sein des acini de la glande prostatique. Il existe des formes dites indolentes, à progression nulle ou limitée, et qui n'auront pas d'expressions cliniques et des formes qui auront tendance à se développer, entraînant dans un premier temps des troubles urinaires et ultérieurement des troubles osseux en lien avec la formation de métastases.

Les deux premières études soupçonnant le rôle des pesticides sur l'apparition du cancer de la prostate étaient publiées en 1992 et 1998. Elles ont souligné un excès de risque

significatif de survenue du cancer de la prostate dans les populations agricoles de 7 % (Blair et al., 1992) et 8 % (Acquavella et al., 1998) par rapport à la population générale.

Par la suite, de multiples méta-analyses portant sur le risque de cancer de la prostate dans des populations exposées aux pesticides dans un contexte professionnel (des applicateurs de pesticides et des employés travaillant dans des usines de production de pesticides) ont montré des excès de risque du cancer de prostate significatifs compris entre 12 et 28 %. Ce risque diffère selon les familles chimiques auxquelles les hommes sont exposés. D'après Van Maele-Fabry et al. (2006) le risque du cancer de prostate augmente chez les hommes travaillant dans une usine de pesticide après une exposition aux herbicides de type chlorophénoxy.

Des études de type cas-témoins ont été également réalisées en utilisant des évaluations biologiques des expositions aux organochlorés. Ces études ont suggéré des associations positives entre l'apparition du cancer de prostate et l'exposition au chlordéconedieldrine, l'isomère β de l'hexachlorocyclohexane et le trans-nonachlore.

D'autres part, des études *in-vitro* et *in-vivo* ont été menées pour comprendre l'association des pesticides avec la survenue du cancer de la prostate. Ainsi, il a été démontré que les pesticides et/ou leurs métabolites agissent sur la prostate *via* leurs propriétés oestrogéniques ou androgéniques. A titre d'exemple, le chlordécone agit comme agoniste du récepteur α (ER α) et comme antagoniste des récepteurs β (Er β) des œstrogènes (Multigner et al., 2010). Ces récepteurs des œstrogéniques sont exprimés au niveau du tissu prostatique. ER α est principalement exprimé dans les cellules stromales et dans les cellules basales-épithéliale, alors que ER β se limite principalement aux cellules de base-épithéliale (Royuela et al., 2001 ; Lau et al., 2000). Lorsque le chlordécone se lie au ER β , il exerce des effets bénéfiques, tels que l'effet antiprolifératif, effet anti-inflammatoires et effet anti carcinogènes (Ellem et Risbridger, 2009). En revanche, lorsque il se lie au ER α , il propage les effets indésirables des œstrogènes sur la prostate, tels que la prolifération aberrante, l'inflammation et la malignité. L'interaction du chlordécone avec les deux sous unité des œstrogènes (ER α et ER β) augmente la prolifération des tissus sensibles aux œstrogènes en augmentant le risque de cancer, ceci en initiant la transcription d'ADN autant que promoteur tumoral (Multigner et al., 2010). De plus, de nombreux pesticides peuvent interagir avec les facteurs génétiques susceptibles de causer le cancer de la prostate. En effet, plusieurs études à l'échelle du génome ont identifié plusieurs variantes génétiques se trouvant sur différentes régions chromosomiques et qui sont significativement associées à un risque de cancer de la prostate (Eeles et al., 2013). Le chromosome 8q24 est l'une des régions identifiées comme susceptible d'introduire le cancer du testicule. Les insecticides notamment organochlorés (coumaphos, terbufos, phorate et fonofos) et pyréthrinoïdes (perméthrine) se sont avérés interagir avec l'expression des gènes correspondants (Koutros et al., 2010). D'autres interactions entre les pesticides et d'autres régions chromosomiques ont été mises en évidence comme : le malathion (insecticide organochloré) en interaction avec le 2p15, l'aldrine (insecticide organochloré) avec le 4q24, malathion et terbufos (insecticides organophosphorés) avec le 17q24. Cependant, il est possible que l'exposition à ces pesticides puisse modifier les voies de transduction du signal et activer alors la transcription d'autres gènes dont ceux cités ci-dessus (Koutros et al., 2013).

3.3. Cancer du testicule

Le cancer du testicule (CT) est très rare et ne représente que 1 % de tous les cancers masculins. Cependant, il s'agit de la tumeur la plus souvent diagnostiquée chez l'homme entre 15 et 45 ans. Il regroupe deux types de cancer selon la nature des cellules testiculaires d'origine. Il peut se développer après la puberté à partir de cellules qui prolifèrent pour former une tumeur (Jouannet, 2012) ou pendant la vie intra-utérine à partir de cellules germinales qui ne se différencient pas en pré spermatogonie et se transforme en carcinome *in situ* (CIS) qui est identifiable dans les tubes séminifères (Rajpert-de Meys, 2006).

Environ 95% des cancers testiculaires sont des tumeurs des cellules germinales mâles. Les tumeurs germinales sont globalement classées en deux groupes principaux : tumeurs germinales séminomateuses et tumeurs germinales non séminomateuses (Mester et al., 2010).

Le cancer du testicule est lié à d'autres affections : la cryptorchidie, l'hypospadias ainsi que les anomalies de la spermatogénèse. Ces éléments représentent différents aspects d'un même syndrome (le syndrome de dysgénésie testiculaire) qui serait lié à un trouble du développement fœtal testiculaire en rapport avec une exposition maternel à un polluant chimique environnemental dont les pesticides (Joensen et al., 2008).

Des travaux cherchant à mettre en évidence une corrélation entre les pesticides et la survenue d'un CT ont été menés et ont concerné essentiellement des composés organochlorés dont certains sont interdits depuis de nombreuses années dans les pays développés. Il s'agit le plus souvent d'études épidémiologiques, principalement des études cas-témoins, comparant la quantité des différents produits testés présente dans le sérum d'hommes atteints de CT et prélevés soit quand le diagnostic a été fait, soit plusieurs années auparavant (Jouannet, 2012).

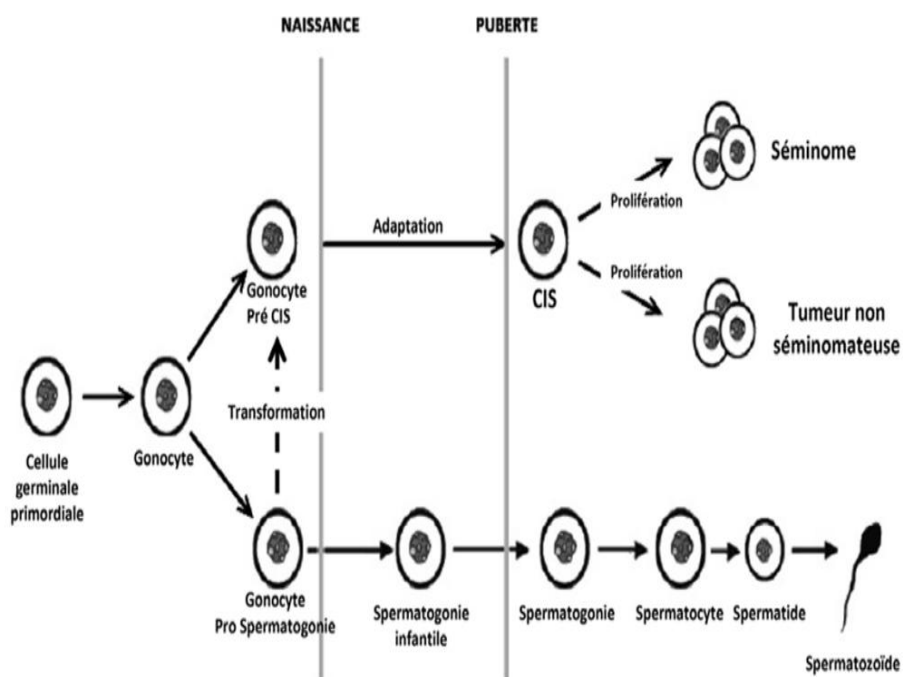


Figure 24 : Représentation schématique de l'origine des cellules du carcinome *in-situ* et de leur rôle dans la formation des tumeurs testiculaires (Jouannet, 2012).

La prépondérance du cancer du testicule dans des milieux ruraux comparée à celle des milieux urbains a été signalée pour la première fois dans deux études cas témoins datant de 1969 en Angleterre et Pays de Galles (Lipworth et Dayan, 1969). Par la suite, plusieurs études de type cas-témoins ont été réalisées sur des populations générales et des populations d'études. Elles concernent exclusivement des pesticides organochlorés réputés être persistants dans l'organisme. Ces études ont soutenu les résultats des premières études cas-témoins réalisées. En effet, elles ont montré que les concentrations sériques des pesticides organochlorés étaient élevées chez les gens exposés par rapport à celles observées chez les témoins (non exposés) (Hardell et *al.*, 2003 ; Cohn et *al.*, 2010 ; Giannandrea et *al.* 2011).

Des études de cohorte ont été également menées parmi des populations agricoles ou applicateurs de pesticides dans divers pays du monde. La plus part de ces études ont mis en évidence une corrélations positive entre l'exposition aux pesticides et l'apparition du CT. C'est le cas de l'étude cas témoin réalisée en Finlande sur des hommes qui ont fait l'objet d'un suivi entre 1971 et 1995. Trois catégories d'exposition ont été construites : non exposé, faiblement exposé et fortement exposé. Un risque significativement élevé de cancer du testicule a été retrouvé chez les sujets fortement exposés aux insecticides, ainsi qu'une relation dose-effet positive et significative a été retrouvée avec l'emploi de chacune des grandes catégorie de pesticides : herbicides, fongicides, insecticides (Guo et *al.*, 2005).

D'après plusieurs études, l'origine du processus du CT est embryonnaire et serait lié à un trouble du développement testiculaire fœtal, c'est-à-dire à une altération de la prolifération et différenciation des cellules germinales primitives (cryptorchidie et hypospadias) suite à une exposition maternelle à un polluant chimique environnemental (Fenichel et *al.*, 2015). Selon Jouannet (2012) il peut y avoir une deuxième phase complétant la phase embryonnaire à la puberté participant à l'apparition définitive du CT. Cette phase est également hormono-dépendante et donc sensible aux propriétés hormonales des perturbateurs endocriniens dont les pesticides.

C'est le cas du DDT et le DDE qui se sont avérés favoriser la survenue du CT dans des moments critiques du développement testiculaire : vie fœtale et puberté. En effet, une étude a montré que l'exposition à ces deux pesticides organochlorés après la puberté semble augmenter le risque d'apparition du CT (McGlynn et *al.*, 2008). Une autre étude a signalé des concentrations plus élevées chez les mères ayant porté des mâles avec un CT par rapport à celles ayant eu des mâles normaux (Cohn et *al.*, 2010).

Une association entre le CT et les taux sériques du chlordane a été rapportée dans une étude Suédoise. Les résultats ont montré des taux sériques du chlordane plus élevés chez les hommes atteints du CT. De plus, les mères des sujets de cette étude avaient également des niveaux statistiquement et significativement plus élevés en cet insecticide organochloré par rapport aux mères des sujets témoins (Hardell et *al.*, 2003).

Le mécanisme qui expliquerait l'association du chlordane avec le risque du CT n'est pas clair. Néanmoins, il a été démontré sur des modèles de rongeurs que le chlordane augmente le métabolisme hépatique des œstrogènes ce qui peut perturber les taux nécessaires pour le développement testiculaire (Welch et *al.*, 1971). De plus, le chlordane peut avoir un effet régulateur négatif sur l'expression de l'aromatase en agissant comme un antagoniste des

récepteurs orphelins α -1 lié aux œstrogènes qui régulent l'expression de l'aromatase (Yang et Chen, 1999). Sur la base d'études sur les propriétés cancérigènes du chlordane chez les rongeurs, le centre international de recherche sur le cancer a classé le chlordane comme un cancérigène possible pour l'homme (McGlynn et *al.*, 2008).

3.4. Cancer de l'ovaire

Le cancer de l'ovaire est la cinquième cause de décès par cancer dans le monde (Siegel et *al.*, 2015). 80 à 90% des cas de ce cancer comprennent le cancer épithélial de l'ovaire (Weil et *al.*, 2013).

Le cancer épithélial de l'ovaire est une tumeur bénigne ou maligne qui prend naissance dans la couche du tissu extérieur qui enveloppe l'ovaire. C'est un cancer hétérogène consistant en des tumeurs avec une histologie et un grade différent. Il existe plusieurs types de ce cancer, les plus courants sont : le cancer séreux qui est le type le plus fréquent de carcinome épithélial de l'ovaire et qui touche la trompe de Fallope, le cancer mucineux sous forme de tumeurs kystiques avec une muqueuse lisse de cellules épithéliales sécrétrices de mucine ressemblant à des épithéliums coliques, l'endométriome et cancer à cellules claires, liées à l'endométriose (Weil et *al.*, 2013).

Selon Mostafalou et Abdollahi (2013), de nombreux facteurs de risque associés à la pathologie du cancer épithélial de l'ovaire ne sont pas encore complètement connus. Cependant, il existe des preuves suggérant que les pesticides particulièrement les organochlorés constituent l'un des principaux facteurs environnementaux de ce cancer.

Plusieurs études récentes ont associé la survenue d'un cancer épithélial de l'ovaire avec une exposition aux pesticides organochlorés. C'est le cas de Shah et *al.* (2018) qui après une étude cas témoin ont indiqué la présence de niveaux significativement plus élevés de β -hexachlorocyclohexane (β -HCH), l'heptachlore, l'heptachlore époxyde B (HTEB), le dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE) et l'endosulfan-I dans les ovaires des patientes atteintes d'un cancer de l'épithélium ovarien par rapport aux ovaires des patientes saines. En effet, les patientes atteintes du cancer de l'épithélium ovarien étaient des femmes habitant une région indienne fortement exposée aux pesticides organochlorés. Cependant, il a été suggéré que le déséquilibre hormonal causé par ces pesticides peut initier ou promouvoir des voies mitogènes. En conséquence, la cascade de réponse des hormones naturelles peut être inhibée ou excessivement augmentée au mauvais moment ce qui pourrait jouer un rôle critique dans les changements cellulaires et moléculaires (Ejaz et *al.*, 2004).

L'atrazine, un autre pesticide présentant un effet herbicide a été signalé comme inducteur de voies de signalisations mitogènes dans les deux ovaires. En effet, grâce à son activité oestrogénique il se fixe sur les récepteurs membranaires des œstrogènes GPR30 et induit la voie de signalisation GPR30 – EGFR impliquée dans la prolifération des cellules épithéliales tumorales de l'ovaire (Albanito et *al.*, 2008).

De plus, d'autres études ont affirmé le rôle de certains pesticides organochlorés dans l'altération et la modification de l'expression de gènes impliqués dans l'étiologie du cancer de l'épithélium ovarien, comme TGF β R2, NKIRAS1, TXNRD2, CKLF, TNFRSF11A, PTPRC, IL37, CCL23, CCR2, G3BP2, IGFBP7 et UBE2V1, ce qui pourrait alors accentuer la survenue

de ce cancer. Une expression élevée du CCR2, un gène impliqué dans une gamme de maladies inflammatoires, y compris la polyarthrite rhumatoïde et les tumeurs ovariennes, a été signalé comme le résultat d'une exposition aux pesticides organochlorés. Cela a été expliqué par le rôle des pesticides organochlorés autant que promoteurs tumoraux. Il a été rapporté que le facteur de croissance analogue à l'insuline (IGFBP7), une fois lié à la protéine 7, fonctionne comme un suppresseur de tumeur et est impliquée dans plusieurs processus cellulaires, notamment la prolifération, la sénescence et l'apoptose. Le gène IGFBP7 a été régulé à la baisse par les pesticides organochlorés ce qui pourrait induire une étape critique dans le développement de tumeurs notamment celle de l'ovaire (Shah et *al.*, 2018).

Les pesticides organochlorés sont également associés à l'accumulation de dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) tels que les radicaux libres par le stress oxydatif et la survenue de l'inflammation. Ces deux éléments sont susceptibles d'induire le cancer de l'épithélium ovarien (Shah et *al.*, 2020). Dans une étude menée sur des ovaires humains en culture, l'introduction de pesticides organochlorés, le DDE et la Dieldrine, semble favoriser une réponse inflammatoire des cellules épithéliales de surface et un niveau élevé de production de DRO et de dommages au niveau de l'ADN, aussi une surexpression des cytokines inflammatoires a été observée (Shah et *al.*, 2020).

En effet, le stress oxydatif créé par les pesticides organochlorés est considéré comme un facteur essentiel dans l'induction d'inflammation au niveau de l'épithélium ovarien. Suite à cette inflammation, le système immunitaire sécrète des médiateurs inflammatoires et plusieurs cytokines telles que le TNF α , IL1 β , IL6 qui favorisent la survenue du cancer épithélial de l'ovaire (Macciò et Madeddu, 2012). IL1 et le facteur de nécrose tumorale TNF α par exemple induisent l'expression de gènes impliqués dans la croissance des cellules cancéreuses de l'épithélium ovarien (Wu et *al.*, 1992). La signalisation de IL6 joue un rôle crucial dans l'initiation, la promotion et la progression du cancer épithélial de l'ovaire (Lane et *al.*, 2011). L'IL6 est l'une des principales cytokines régulatrices présente dans le microenvironnement de ce cancer et est impliqué dans la croissance autocrine des cellules cancéreuses de l'ovaire (Rabinovich et *al.*, 2007).

De plus, des études ont révélé que la sécrétion répétée de DRO et de cytokines par les cellules immunitaires induit un microenvironnement inflammatoire qui initie la transformation maligne des cellules épithéliales de surface ovarienne principalement celles proches du site de l'ovulation (Tone et *al.*, 2012 ; Bahar-Shany et *al.*, 2014). Or, un certain nombre d'études ont affirmé qu'en plus des pesticides organochlorés, d'autres facteurs peuvent induire le stress oxydatif qui mène à l'inflammation de l'épithélium de surface ovarien conduisant alors au cancer de l'ovaire : l'endométriose, les maladies inflammatoires pelviennes et également une ovulation rétrograde (Macciò et Madeddu, 2012).

Yanez et *al.* (2004) ont révélé que le DDT favorise les dommages de l'ADN et l'instabilité génétique. Gomez-Arroyo et *al.* (2000) ont souligné que le DDT provoque la formation de micronoyaux et des échanges entre les chromatides sœurs. En outre, l'accumulation de ces dommages dans les cellules épithéliales de l'ovaire pourrait bien favoriser le développement de cancers (Shah et *al.*, 2018).

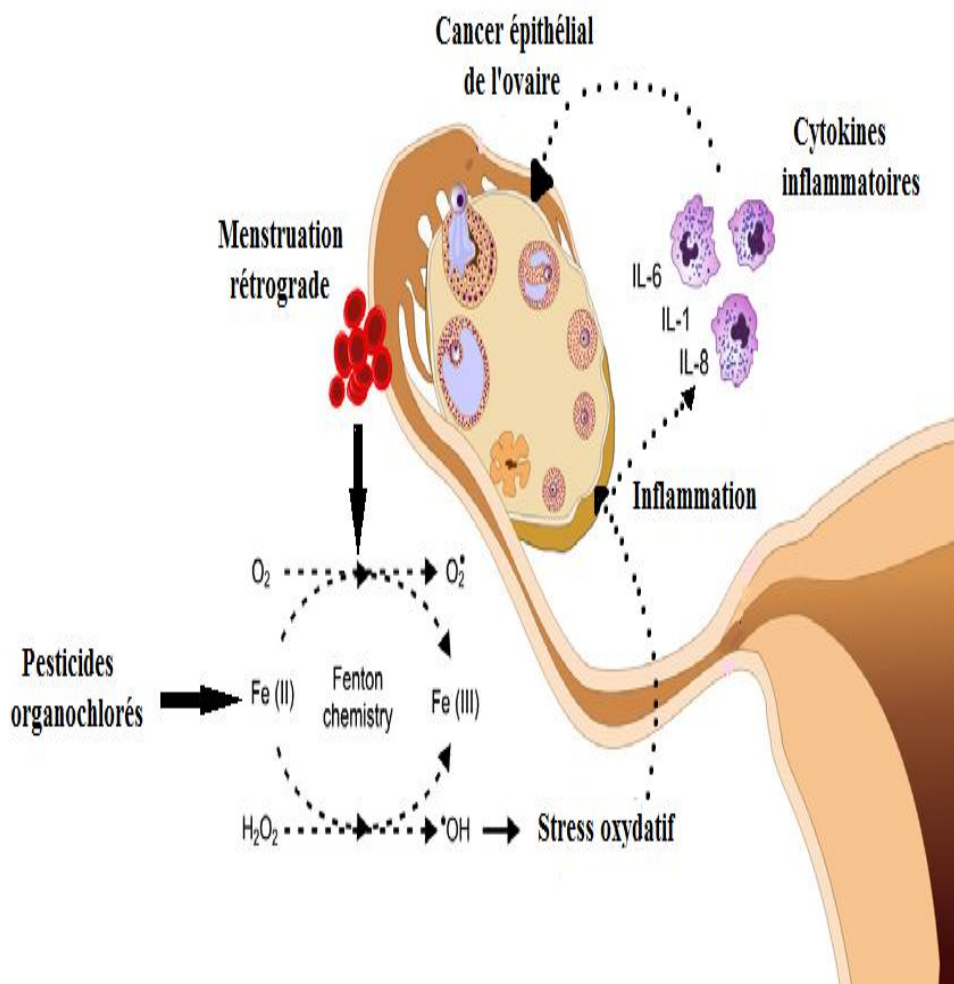


Figure 25 : Rôle des pesticides organochlorés et la menstruation rétrograde dans le cancer de l'épithélium ovarien.

Selon la revue de la littérature de Trivers et *al.* (2013), le cancer épithélial de l'ovaire apparaît en général avant 45 ans. Néanmoins, les symptômes du cancer de l'ovaire sont pour la plupart tardifs. De ce fait, il est souvent diagnostiqué à un stade avancé.

3.5. Cancer du sein

Le cancer du sein est une tumeur maligne qui se développe au niveau des glandes mammaires. Il est considéré comme la malignité la plus courante chez les femmes du monde entier et représente la principale cause de décès par cancer chez les femmes (He et *al.*, 2017).

Selon Girard et *al.* (2019) l'étiologie du cancer du sein trouve une explication dans la présence de facteurs de risque connus : antécédents familiaux, mutations génétiques, risque hormonal, irradiation thoracique, sédentarité, obésité, consommation d'alcool. Par ailleurs, l'accumulation de preuves a révélé une association possible entre l'exposition aux pesticides notamment les organochlorés et le risque du cancer du sein (Snedeker, 2001). Du fait que la

grande majorité de ces substances étant lipophiles, le sein, composé principalement de tissu adipeux, constitue un terrain propice à leur concentration (Andreotti et *al.*, 2010). De plus, il est à noter que ces pesticides peuvent également favoriser l'apparition de ce cancer avant la naissance. Un journal Français, en l'occurrence, Le figaro santé a publié en 2015 un article sur le risque du cancer du sein. Il a affirmé qu'une exposition prénatal au DDT pourrait multiplier le risque d'un cancer du sein par quatre.

Les études sur la relation entre le cancer du sein et les pesticides sont rares, cependant, celles qui s'y sont intéressées ont retrouvé une association positive entre ces substances chimiques et le cancer du sein (Attaullah et *al.*, 2018). C'est en 1993, que le groupe de Wolff ont détecté pour la première fois de fortes concentrations de résidus de pesticides organochlorés dans le sérum sanguin des patientes atteintes d'un cancer du sein, puis, des rapports épidémiologiques se sont émergés et ont suggéré que le pesticides organochlorés peuvent être des facteurs de risque potentiels de cancer du sein (Tang et *al.*, 2014).

Plusieurs études ont montré que des échantillons de graisses mammaires de femmes atteintes d'un cancer du sein ont des concentrations plus élevées de DDT ou de ses métabolites par rapport aux échantillons des femmes saines. Ces études ont révélé que l'exposition au DDT était liée à une augmentation de 2 à 10 fois du risque de cancer du sein (Wolff et *al.*, 1995). Des études animales montrent, en outre, que les injections de certains pesticides organochlorés notamment le DDT peuvent stimuler le développement de cancers du sein chez les souris mâles normalement résistantes au cancer du sein (Davis et *al.*, 1993).

Par ailleurs, selon (Henderson et *al.*, 1991), les femmes qui commencent à avoir leurs règles à un âge précoce et qui entrent en ménopause à un âge tardif sont plus sujettes au cancer du sein que les femmes qui sont menstruelles pendant des périodes relativement plus courtes. Egalement, La réduction des œstrogènes par un allaitement fréquent et prolongé ou par l'ablation des ovaires peut réduire le risque de cancer. Pour ces raisons, ils ont affirmé que le risque du cancer du sein est lié à une exposition cumulative aux œstrogènes.

Plusieurs études ont été menées en laboratoire pour comprendre comment les pesticides pourrait favoriser le cancer du sein. Après plusieurs analyses, les chercheurs ont associé les pesticides organochlorés avec la notion de « bon » et « mauvais » œstrogène. L'œstradiol, le principal type d'œstrogène généré par les femmes, est principalement converti dans le corps en 16- α -hydroxyestrone (C16) ou en 2-hydroxyestrone. Bien que ces composés ne diffèrent que par le placement d'un groupe OH, ils ont des effets nettement différents dans le corps. Le « bon œstrogène » qui est la 2-hydroxyestrone, interagit faiblement avec le récepteur des œstrogènes sans déclencher les gènes favorisant la croissance. Par contre, C16, le « mauvais œstrogène », active fortement le récepteur des œstrogènes, provoquant la prolifération des cellules mammaires. De plus, il a été démontré que les pesticides organochlorés à effet oestrogénique (DDT par exemple) ont tendance à se lier avec les récepteur de « mauvais œstrogènes » (Davis et *al.*, 1993).

Des études réalisées sur des animaux et les humains ont confirmé cette association des pesticides organochlorés avec le « mauvais œstrogène », ainsi, Comme Bradlow de Cornell a découvert que les cellules cancéreuses du sein humaines avaient des niveaux de mauvais œstrogènes qui étaient plus de quatre fois plus élevés que ceux des cellules mammaires

normales (Osborne et *al.*, 1993). Ceci et d'autres découvertes ont conduit les chercheurs pour postuler que certains pesticides pourraient favoriser le cancer du sein en modifiant le rapport des « mauvais et bons œstrogènes » dans le tissu mammaire (Patlak, 1996).

En outre, d'autres études ont signalé un rôle des pesticides organochlorés dans l'altération du phénomène apoptotique nécessaire dans la régulation de la progression tumorale. En effet, l'induction de l'apoptose est activement utilisée par le système immunitaire pour éliminer les cellules anormales et pour empêcher le développement de la tumeur. Il s'est avéré qu'une incidence plus élevée de cancers du sein est liée à la perturbation des mécanismes apoptotiques (Olimón-Andalón et *al.*, 2015). Alegría-Torres et *al.* (2009) ont démontré que le DDT et le DDE sont capables d'induire l'apoptose dans de nombreuses lignées cellulaires, telles que les cellules mononuclées du sang périphérique humain. Ces stimuli apoptotiques chroniques peuvent entraîner un taux élevé de régénération tissulaire avec une élévation du risque d'erreurs mitotiques pouvant prédisposer au développement du cancer de sein.

En outre, dans la glande mammaire du rat, il a été signalé que le pesticide organochloré HCB provoque un déséquilibre entre la mort cellulaire et la prolifération cellulaire, résultant en un nombre accru de cellules apoptotiques. Par conséquent, il a été suggéré que le HCB était un cocarcinogène tumoral (Randi et *al.*, 2006).

Enfin, les chercheurs ont découvert que le récepteur à l'insuline (IR) est un oncogène potentiel pour les cellules épithéliales mammaires puisque son contenu est augmenté dans la plupart des biopsies de cancer du sein humain (Frittitta et *al.*, 1997). Le pesticide organochloré HCB a été fortement associé à ce récepteur. D'après Frittitta et *al.* (1993), le HCB favorise l'activation de ces récepteurs par l'insuline en augmentant l'activité tyrosine kinase de ce récepteur. Randi et *al.* (2006) ont confirmé cet effet du HCB sur des rats Sprague-Dawley femelles vierges, en effet, ils ont observé une augmentation significative de la teneur en phosphotyrosine de la sous-unité IR- β chez les rats femelles avec un cancer de sein traitées par du HCB.



Conclusion

Conclusion générale

L'exposition quotidienne aux pesticides présente un danger sur la santé humaine, notamment pour les personnes qui travaillent dans les domaines agricoles et industriels. Ainsi, l'impact négatif des pesticides sur la fonction de reproduction, aussi bien chez l'homme que chez la femme, ne fait plus aucun doute.

La perturbation de la fonction hormonale représente la principale cause de l'altération des différents aspects de la fonction de reproduction par les pesticides. A celle-ci s'ajoute le stress oxydatif au niveau cellulaire et bien d'autres mécanismes qui ont été suggérés mais pas totalement élucidés. Parmi les mécanismes identifiés conduisant à des désordres fonctionnels de la reproduction : les perturbations des fonctions gonadiques, les anomalies gynécologiques et les défauts de développement, et dans les pires des cas l'apparition de cancers des organes reproducteurs.

Ces dysfonctionnements sont à l'origine des infertilités chez de nombreux couples dans le monde, suscitant des interrogations sur l'impact de ce fléau sur la dynamique et le maintien des populations humaine et animale. De ce fait, des mesures doivent être prises afin de réduire l'utilisation abusive de certaines molécules ou composés.

En complément à notre étude purement bibliographique, nous suggérons pour nos camarades des prochaines promotions de faire:

-Des études rétrospectives sur des populations choisies en fonction de certains paramètres (individus utilisateurs de pesticides, résidents à proximité de surface agricole,) et/ou sur la base de données récoltées à partir de dossiers médicaux des services de gynécologie ou de PMA. Les résultats escomptés pourraient aider à faire le point sur la question de l'ampleur des anomalies et pathologies, notamment de l'appareil reproducteur lié aux pesticides dans nos régions.

- Des études expérimentales en utilisant des animaux de laboratoire, notamment des rats souris et lapins, des deux sexes, afin d'examiner l'impact des pesticides les plus couramment utilisés en Algérie sur les aspects anatomo-structuro-fonctionnels de l'axe gonadotrope, mammaire et thyroïdien.

Enfin, les pesticides et leurs impacts sur la santé sont actuellement considérés comme un nouveau domaine de recherches scientifiques. Il est à noter que de nombreux grands laboratoires à travers le monde mettent de grands moyens afin d'éclairer sur les mécanismes par lesquelles les pesticides agissent sur les différents systèmes biologiques, y compris l'appareil reproducteur.



**Références
bibliographiques**

Références bibliographique

- **Abbou C. et Dubernard J.M. (2006).** Chirurgie de la prostate. Edition Elsevier Masson, Paris, 107P.
- **Acquavella J., Olsen G., Cole P., Ireland B., Kaneene J., Schuman S. et Holden L. (1998).** Cancer among farmers: a meta-analysis. *Ann Epidemiol*, 8 (1), 64-74.
- **Adamis Z., Antal A., Fuzesi I., Molnar J., Nagy L. et Susan M. (1985).** Occupational exposure to organophosphorus insecticides and synthetic pyrethroid. *Int Arch Occup Environ Health*, 56(4), 299-305.
- **Adham I.M. et Agoulnik A.I. (2004).** Insulin-like 3 signaling in testicular descent. *International journal of andrology*, 27(5), 257-265.
- **Albanito L., Lappano R., Madeo A., Chimento A., Prossnitz E.R., Cappello A.R., Dolce V., Abonante S., Pezzi V. et Maggolini M. (2008).** G-Protein-Coupled Receptor 30 and Estrogen Receptor- α Are Involved in the Proliferative Effects Induced by Atrazine in Ovarian Cancer Cells. *Environmental Health Perspectives*, 116 (12), 1648-1654.
- **Alegria-Torres J.A., Díaz-Barriga F., Gandolfi A.J. et Pérez-Maldonado I.N. (2009).** Mechanisms of p,p'-DDE-induced apoptosis in human peripheral blood mononuclear cells. *Toxicol in Vitro*, 23 (6), 1000-1006.
- **Al-Hamdani N.M.H. et Yajurvedi H.N. (2017).** Effect of cypermethrin on the ovarian activity and its impact on fertility and pubertal onset of offspring. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 6 (4), 374-382.
- **Andreotti G., Hou L., Freeman L.E.B., Mahajan R., Koutros S., Coble J., Lubin J., Blair A., Hoppin J.A. et Alavanja M. (2010).** Body mass index, agricultural pesticide use, and cancer incidence in the Agricultural Health Study cohort. *Cancer Causes Control*, 21 (11), 1759-1775.
- **Aschan-Leygonie C., Baudet-Michel S., Harpet C., Augendre M., Lavie E., Grésillon E. et Hechinger M. (2015).** Comment évaluer l'exposition aux pesticides de l'air en population générale. Enseignements d'une revue bibliographique. *Cybergeogéographie : European Journal of Geography*, document 729.
- **Ashby J., Tinwell H., Stevens J., Pastoor T. et Breckenridge C.B. (2002).** The effects of atrazine on the sexual maturation of female rats. *Regul Toxicol Pharmacol*, 35, 468-473.
- **Attaullah M., Yousuf M.J., Shaukat S., Anjum S.I., Ansari M.J., Buner I.D., Tahir M., Amin M., Ahmad N. et Ullah Khan S. (2018).** Serum organochlorine pesticides residues and risk of cancer: A case-control study. *Saudi J Biol Sci*, 25 (7), 1284-90.
- **Awatef B. (2011).** Etude sur les pesticides, In Mémoire en éco toxicologie appliqué. Université de Tbesa, Algérie.
- **Ayad-Mokhtari N. (2012).** Identification et dosage des pesticides dans l'agriculture et les problèmes d'environnement liés. Mémoire pour l'obtention du diplôme de magister, Université d'Oran, Algérie.
- **Azgaou I., El Mghari G. et El Ansari N. (2015).** Syndrome des ovaires polykystiques : Physiopathologie complexe et intriquée. *JMSM*, 20 (2), 1113-5867.
- **Babina K., Dollard M., Pilotto L. et Edwards J. (2012).** Environmental exposure to organophosphorus and pyrethroid pesticides in South Australian preschool children: a cross sectional study, *Environment international*, 48, 109-120.

Références bibliographique

- **Badraoui R., Abdelmoula N.B., Feki N., Nasr H.B. et Rebai T. (2010).** Endocrine disruption and ovarian morphometric responses in rats following exposure to tetradifon. *General and Comparative Endocrinology*, 166 (2), 268-272.
- **Bahar-Shany K., Brand H., Sapoznik S., Jacob-Hirsch J., Yung Y., Korach J. et Levanon K. (2014).** Exposure of fallopian tube epithelium to follicular fluid mimics carcinogenic changes in precursor lesions of serous papillary carcinoma. *Gynecol. Oncol*, 132 (2), 322-327.
- **Baldi I., Cordier S., Coumoul X., Elbaz A., Gamet-Payraastre L., Lebailly P., Multigner L., Rahmani R. et Spinosi J. (2013).** Pesticides : Effets sur la santé. Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), 1264-1782.
- **Baligar P.N. et Kaliwal B.B. (2004).** Carbofuran induced block of compensatory ovarian growth in hemicastrated albino mice. *Toxicology*, 204 (2-3), 87-95.
- **Bapayeva G., Poddighe D., Terzic S., Zhumadilova A., Kulbayeva S. et Terzic M. (2018).** Organochlorine pesticides exposure in female adolescents: potential impact on sexual hormones and interleukin-1 levels. *Immunologic Research*, 66, 756-760.
- **Baskin L.S., Himes K. et Kolborn T. (2001).** Hypospadias and endocrine disruption: is there a connection?. *Environmental Health Perspectives*, 109 (11), 1175-1183.
- **Bates B. et Bickley L.S. (2014).** Guide de l'examen clinique. Edition Arnette - John Libbey Eurotext, 7^{ème} Edition, France, 1040 p.
- **Batsch D. (2011).** L'impact des pesticides sur la santé humaine. Thèse pour l'obtention de Doctorat, Université Henri Poincaré - Nancy 1, France.
- **Becquerel L.A. (1859).** Traité clinique des maladies de l'utérus et de ses annexes. Paris, 438P.
- **Berthier N. (2010).** Les techniques d'enquête en sciences sociales. Méthodes et exercices corrigés, 4^{ème} Ed, Paris, Armand Colin, 352 P.
- **Bettes B. A., Coleman V. H., Zinberg S., Spong C.Y., Portnoy B., DeVoto E. et Schulkin J. (2007).** Cesarean Delivery on Maternal Request: Obstetrician–Gynecologists' Knowledge, Perception, and Practice Patterns. *Obstetrics & Gynecology*, 109 (1), 57-66.
- **Bhardwaj J. K., Mittal M., Saraf P. et Kumari P. (2018).** Pesticides induced oxidative stress and female infertility: a review. *Toxin Reviews*, 1-13.
- **Bhardwaj J.K. et Saraf P. (2014).** Influence of Toxic Chemicals on Female Reproduction: A Review. *Cell Biology Research & Therapy*, 3 (1), 1000110.
- **Blair A., Zahm S.H., Pearce N.E., Heineman E.F. et Fraumeni J.F. (1992).** Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand J Work Environ Health*, 18 (4), 209-215.
- **Boillot B., Teklali Y., Moog R. et Droupy S. D. (2013).** Les Malformations Congénitales Du Pénis, *Prog Urol*, 23 (9), 664-673.
- **Boland J., Koomen I., van Lidth de Jeude J. et Oudejans J. (2004).** Les pesticides : Composition, utilisation et risques. Fondation Agromisa (Agrodok 29), 1^{ère} Ed, Wageningen, Pays bas (Hollande), 124 P.
- **Boland J., Koomen I., van Lidth de Jeude J. et Oudejans J. (2004).** Les pesticides : Composition, utilisation et risques. Edition CTA, 2^{ème} Edition, Wageningen, Pays bas (Hollande), 124 P.

Références bibliographique

- **Bommas-Ebert U., Teubner P. et Voss R. (2008).** Cours d'anatomie. Edition De Boeck Supérieur, Bruxelles, 514P.
- **Bonilla E., Hernández F., Cortés L., Mendoza M., Mejía J., Carrillo E., Casas E. et Betancourt M. (2007).** Effects of the insecticides malathion and diazinon on the early oogenesis in mice in vitro. *Environmental toxicology*, 23 (2), 240-245.
- **Bonvallet N., Tremblay-Franco M., Chevrier C., Canlet C., Warembourg C., Cravedi J. P. et Sylvaine C. (2013).** Metabolomics Tools for Describing Complex Pesticide Exposure in Pregnant Women in Brittany (France). *PLoS ONE*, 8(5), e64433.
- **Bouvier G., Blanchard O., Momas I., et Seta N. (2006).** Pesticide exposure of non-occupationally exposed subjects compared to some occupational exposure: A French pilot study. *Science of the total environment*, 366, 74-91.
- **Bretveld R.W., Thomas C.M., Scheepers P.T., Zielhuis G. A. et Roeleveld N. (2006).** *Reproductive Biology and Endocrinology*, 4, 30.
- **Butler P., Healy J. et Michell A.W.M. (2014).** Radiologie anatomique. Edition De Boeck Supérieur, 1^{ère} Ed, Bruxelles, 400P.
- **Cai Z., Kwintkiewicz J., Young M.E. et Stocco C. (2007).** Prostaglandin E2 increases cyp19 expression in rat granulosa cells: Implication of GATA-4. *Mol Cell Endocrinol*, 263 (1-2), 181-189.
- **Calvet R., Barriuso E., Bedos C., Benoit P., Charnay M.P. et Coquet Y. (2005).** Les pesticides dans les sols. Conséquences agronomiques et environnementales. France Agricole Edition, France, 640P.
- **Camelot S., Mesguich L. et Vasin B. (2012).** Concours Kiné Le tout-en-un Épreuves écrites. Edition Elsevier Masson, 2^{ème} Ed, Paris, 488 P.
- **Carmichael S.L., Yang W., Roberts E.M. Kegley S.E., Wolff C., Guo L., Lammer E.J., English P. et Shaw G.M. (2013).** Hypospadias and Residential Proximity to Pesticide Applications. *Pediatrics*, 132 (5), 1216-1226.
- **Carozza S.E., Li B., Wang Q., Horel S., et Cooper S. (2009).** Agricultural pesticides and risk of childhood cancers. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 212 (2), 186-95.
- **Charlier C. (2009).** Pathologies endocriniennes observées chez l'Homme en rapport avec l'exposition aux pesticides organochlorés. *Ann Toxicol Anal*, 21 (3), 113-117.
- **Chen Z., Robison L., Giller R., Krailo M., Davis M., Davies S. et Shu X.O. (2006).** Environmental exposure to residential pesticides, chemicals, dusts, fumes, and metals, and risk of childhood germ cell tumors. *International journal of hygiene and environmental health*, 209 (1), 31-40.
- **Chevrier C., Limon G., Monfort C., Rouget F., Garlantézec R., Petit C., Durand G. et Cordier S. (2011).** Urinary Biomarkers of Prenatal Atrazine Exposure and Adverse Birth Outcomes in the PELAGIE Birth Cohort. *Environmental Health Perspective*, 119 (7), 1034-1041.
- **Chin T.W., Tsai H.L. et Liu C.S. (2015).** Déploiement du prépuce modifié pour pénis enterré : un bilan de 12 ans d'expérience. *Asiatique J Surg*, 38 (2), 74-8
- **Christin-Maitre S., Pasquier M., Donadille B. et Bouchard P. (2006).** Premature ovarian failure. *Ann Endocrinol (Paris)*, 67 (6), 557-66.

Références bibliographique

- **Clementi M., Tiboni G. M., Causin R., Rocca C. L., Maranghi F., Raffagnato F. et Tenconi R. (2008).** Pesticides and fertility: An epidemiological study in Northeast Italy and review of the literature. *Reproductive Toxicology*, 26(1), 13-8.
- **Cohn B.A., Cirillo P.M. et Christianson R.E. (2010).** Prenatal DDT Exposure and Testicular Cancer: A Nested Case-Control Study, *Archives of Environmental & Occupational Health*, 65 (3), 127-134.
- **Collège Français des urologues, (2018).** Urologie : Réussir les ECNi. Edition Elsevier Masson, 4^{ème} Ed, France, 440 P.
- **Cornelis C., Schoeters G., Kellen E., Buntinx F. et Zeegers M. (2009).** Development of a GIS-based indicator for environmental pesticide exposure and its application to a Belgian case-control study on bladder cancer. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 212 (2), 172-1.
- **Cosset J.M., Cussenot O. et Haab F. (2008).** Le cancer de la prostate. Edition John LibbeyEurotext, Paris, 128P.
- **Costa L.G., Olibet G. et Murphy S.D. (1988).** Alpha 2-adrenoceptors as a target for formamidine pesticides: in vitro and in vivo studies in mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, 93 (2), 319-328.
- **Costello S., Cockburn M., Bronstein J., Zhang X. et Ritz B. (2009).** Parkinson's Disease and Residential Exposure to Maneb and Paraquat From Agricultural Applications in the Central Valley of California. *American Journal of Epidemiology*, 169 (8), 919-26.
- **Coujard R., Poirier J. et Racadot J. (1980).** Précis d'histologie humaine. Edition Elsevier Masson, Paris, 752 P.
- **Crisp T.M., Clegg E.D., Cooper R.L., Wood W.P., Anderson D.G., Baetcke K.P., Hoffmann J.L., Morrow M.S., Rodier D.J., Schaeffer J.E., Touart L.W., Zeeman M.G. et Patel Y.M. (1998).** Environmental endocrine disruption: an effects assessment and analysis. *Environ Health Perspect*, 106 (1), 11-56.
- **Curl C.L., Fenske R.A. et Elgethun K. (2003).** Organophosphorus pesticide exposure of urban and suburban preschool children with organic and conventional diets. *Environ Health Perspect*, 111 (3), 377-382.
- **Davis D.L., Bradlow H.L., Wolff M., Woodruff T., Hoel D.G. et Anton-Culver H. (1993).** Medical hypothesis: xenoestrogens as preventable causes of breast cancer *Environ. Health Perspect*, 101(5), 372- 77.
- **Debbache M. Foughali I. et Merghid M. (2017).** Impacts des pesticides utilisés dans la plasticulture sur la santé humaine En Algérie - Etude de cas la wilaya de Constantine. Mémoire, Université des frères Mentouri Constantine, Algérie.
- **Debnath, D. et Mandal, T.K. (2000).** Study of quinalphos (an environmental oestrogenic insecticide) formulation (Ekalux 25 E.C.)-induced damage of the testicular tissues and antioxidant defense systems in Sprague-Dawley albino rats. *J. Appl. Toxicol*, 20 (3), 197-204.
- **Delamarche P., Multon F., Horrut T. et Nougier V. (2018).** STAPS : anatomie, physiologie, neurosciences et biomécanique. Edition Elsevier Health Sciences, France, 336 P.

Références bibliographique

- **Deravel F., Kirier F. et Jacques P. (2013).** Les biopesticides, compléments et alternatives aux produits phytosanitaires chimiques (synthèse bibliographique), *BASE*, 18 (2), 1780-4507.
- **D'Hooghe T.M., Bambra C.S., Suleman M.A., Dunselman G.A., Evers H.L. et Koninckx P.R. (1994).** Development of a model of retrograde menstruation in baboons (*Papio anubis*). *Fertil Steril*, 62, 635-638.
- **Durham W.F. et Wolfe H.R. (1962).** Measurement of the exposure of workers to pesticides. *Bull WHO*, 26(1), 75-91.
- **Eeles R.A., Olama A.A., Benlloch S., Saunders E.J. et Leongamornlert D.A. (2013).** Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array. *Nat Genet*, 45 (4), 385-391.
- **Ejaz S., Akram W., Lim C.W., Lee J.J. et Hussain I. (2004).** Endocrine disrupting pesticides: A leading cause of cancer among rural people in Pakistan. *Exp. Oncol*, 26 (2), 98-105.
- **Ellem S.J. et Risbridger G.P. (2009).** The dual, opposing roles of estrogen in the prostate. *Ann N Y Acad Sci*, 1155, 174-186.
- **Evenson D.P., Jost L.K. et Gandy J. (1993).** Glutathione depletion potentiates ethyl methanesulfonate-induced damage to sperm chromatin structure. *Reprod. Toxicol*, 7 (4), 297-304.
- **Fabbro-Peray P., Daures J.P. et Rossi J.F. (2001).** Environmental Risk Factors for non-Hodgkin's Lymphoma: A Population-based Case-Control Study in Languedoc-Roussillon, France. *Cancer Causes and Control*, 12 (3), 201-212.
- **Farr S.L., Cooper G.S., Cai J., Savitz D.A. et Sandler D.P. (2004).** Pesticide use and menstrual cycle characteristics among premenopausal women in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol*, 160 (12), 1194-1204.
- **Fatehi A.N., Zeinstra E.C., Kooij R.V. et Colenbrander B. (2002).** Effect of cumulus cell removal of in vitro matured bovine oocytes prior to in vitro fertilization on subsequent cleavage rate. *Theriogenology*, 57, 1347-55.
- **Fei J., Qu J.H., Ding X.L., Xue K., Lu C.C., Chen, J.F., Song L., Xia Y.A., Wang S.L. et Wang X.R. (2010).** Fenvalerate inhibits the growth of primary cultured rat preantral ovarian follicles. *Toxicology*, 267 (1-3), 1-6.
- **Fénichel P., Brucker-Davis F. et Chevalier N. (2015).** Perturbateurs endocriniens – Reproduction et cancers hormono-dépendants. *La Presse Médicale*, 45 (1), 63-72.
- **Fénichel P., Chevalier N., Lahlou N., Coquillard P., Wagner-Mahler K., Pugeat M., Panaïa-Ferrari P. et Brucker-Davis F. (2018).** Endocrine Disrupting Chemicals Interfere with Leydig Cell Hormone Pathways During Testicular Descent in Idiopathic Cryptorchidism. *Endocrinol avant (Lausanne)*, 9-786.
- **Fenske R.A., Hamburger S.J. et Guyton C.L. (1987).** Occupational exposure to fosetyl-Al fungicide during spraying of ornamentals in greenhouses. *Archives Environmental Contamination and Toxicology*, 16, 615-621.
- **Foster W.G. (2008).** Endocrine Toxicants Including 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin (TCDD) and Dioxin-like Chemicals and Endometriosis: Is There A Link?. *Endocrine Toxicants and Human Health Risks*, 11 (3-4), 177-187.

Références bibliographique

- **Frittitta L., Cerrato A., Sacco M. G., Weidner N., Goldfine I.D. et Vigneri R. (1997).** The insulin receptor content is increased in breast cancers initiated by three different oncogenes in transgenic mice. *Breast Cancer Res. Treat*, 45 (2), 141–147.
- **Frittitta L., Vigneri R., Papa V., Goldfine I. D., Grasso G. et Trischitta V. (1993).** Structural and functional studies of insulin receptors in human breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat*, 25 (1), 73-82.
- **Gastinel A. et Kerlorch G. (2010).** Guide pratique : utilisation des produits phytosanitaires à l'usage des communes. Edition : Direction de l'environnement. C.G.F.P.T.D.L. (Centre de Gestion de la Fonction Publique Territoriale des Landes) : 11.
- **Giannandrea F., Gandini L., Paoli D., Turci R. et Figà-Talamanca I. (2011).** Pesticide exposure and serum organochlorine residuals among testicular cancer patients and healthy controls. *Journal of Environmental Science and Health*, 46 (8), 780-787.
- **Girard L., Reix N. et Mathelin C. (2019).** Impact des pesticides perturbateurs endocriniens sur le cancer du sein. *Gynécologie Obstétrique Fertilité and Sénologie*, 1-29.
- **Goldman J.M., Stoker T.E., Cooper R.L., McElroy W.K. et Hein J.F. (1994).** Blockade of ovulation in the rat by the fungicide sodium N-methyldithiocarbamate: relationship between effects on the luteinizing hormone surge and alterations in hypothalamic catecholamines. *Neurotoxicol Teratol*, 16 (3), 257-268.
- **Gomes-Carneiro M.R., Ribeiro-Pinto L.F. et Paumgarten F.J. (1997).** Environmental risk factors for gastric cancer: the toxicologist's standpoint. *Cad Saude Publica*, 13 (1), 27-38.
- **Gomez-Arroyo S., Diaz-Sanchez Y., Meneses-Perez M.A., Villalobos-Pietrini R., De Leon-Rodriguez J. (2000).** Cytogenetic biomonitoring in a Mexican floriculture worker group exposed to pesticides. *Mutat, Res*, 466 (1), 117-124.
- **Gray L.E., Ostby J., Monosson E. et Kelce W.R. (1999).** Environmental antiandrogens: low doses of the fungicide vinclozolin alter sexual differentiation of the male rat. *Toxicol Ind Health*, 15(1-2), 48-64.
- **Green Brody J., Vorhees D., Cummins S., Swedis S. R., Drivas P. J. et Rudel R. A. (2002).** Using GIS and historical records to reconstruct residential exposure to large-scale pesticide application. *Journal of Exposure Analysis & Environmental Epidemiology*, 12 (1), 64-80.
- **Gregoraszczyk E.L. et Ptak A. (2013).** Endocrine-Disrupting Chemicals: Some Actions of POPs on Female Reproduction. *International Journal of Endocrinology*, 2013, 1-9.
- **Grindler N.M., Allsworth J.E., Macones G.A., Kannan K., Roehl K.A. et Cooper A.R. (2015).** Persistent organic pollutants and early menopause in U.S. Women. *PLoS One*, 10 (1), e0116057.
- **Guillette L.J., Gross T.S., Masson G.R., Matter J.M., Percival F. et Woodward A.R. (1994).** Developmental abnormalities of the gonad and abnormal sex hormone concentrations in Juvenile alligators from contaminated and control lakes in Florida. *Environ Health Perspect*, 102 (8), 680-688.
- **Gunier R. B., Ward M. H., Airola M., Bell E. M., Colt J., Nishioka M., Buffler P.A., Reynolds P., Rull R.P., Hertz A., Metayer C. et Nuckols J.R. (2011).** Determinants of Agricultural Pesticide Concentrations in Carpet Dust. *Environmental Health Perspective*, 119 (7), 970-976.

Références bibliographique

- **Guo J., Pukkala E., Kyyrönen P., Lindbohm M.L., Heikkilä P. et Kauppinen T. (2005).** Testicular cancer, occupation and exposure to chemical agents among Finnish men in 1971-1995. *Cancer Causes Control*, 16 (2), 97-103.
- **Guo Z., Qiu H., Wang L., Wang L., Wang C., Chen M. et Zuo Z. (2016).** Association of serum organochlorine pesticides concentrations with reproductive hormone levels and polycystic ovary syndrome in a Chinese population. *Chemosphere*, 171, 595–600.
- **Gupta R.K., Schuh R.A., Fiskum G. et Flaws J.A. (2006).** Methoxychlor causes mitochondrial dysfunction and oxidative damage in the mouse ovary. *Toxicology and applied pharmacology*, 216, 436-445.
- **Halme J., Hammond M.G., Hulka J.F., Raj S.G. et Talbert L.M. (1984).** Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstetrics & Gynecology*, 64 (2), 151-154.
- **Haraux E., Tourneux P., Kouakam C., Stephan-Blanchard E., Boudailliez B., Leke A., Klein C. et Chardon K. (2018).** Isolated hypospadias: The impact of prenatal exposure to pesticides, as determined by meconium analysis. *Environment International*, 119, 20-25.
- **Hardell L., Bavel B.V., Lindström G., Carlberg M., Dreifaldt A.C., Wijkström H., Starkhammar H., Eriksson M., Hallquist A. et Kolmert T. (2003).** Increased Concentrations of Polychlorinated Biphenyls, Hexachlorobenzene, and Chlordanes in Mothers of Men with Testicular Cancer, *Environ Health Perspect*, 111 (7), 930-934.
- Hartmann P. (2000). **DA Hors Série sur la JIA 2000 : Régulation de la synthèse du lait chez les femmes. Les dossiers de l'allaitement, 7.**
- **He T.T., Zuo A.J., Wang J.G. et Zhao P. (2017).** Organochlorine pesticides accumulation and breast cancer: A hospital-based case–control study. *Tumor Biology*, 39 (5), 1-6.
- **Heffner L.J. (2003).** Reproduction humaine. Edition De Boeck Supérieur, 1ère Ed, Paris, 128P.
- **Henderson B. E., Ross R.K. et Pike M.C. (1991).** Toward the primary prevention of cancer. *Science*, 254 (5035), 1131-1138
- **Hennen G. (2001).** Endocrinologie. Edition De Boeck Supérieur, 1^{ère} Edition, Bruxelles, 520 p.
- **Hill R.N., Erdreich L.S., Paynter O.E., Roberts P.A., Rosenthal S.L. et Wilkinson C.F. (1989).** Thyroid follicular cell carcinogenesis. *Fund. Appl. Toxicol*, 12 (4), 629-697.
- **Hinfray N., Baudiffier D., Leal M.C, Porcher J.M, Aït-Aïssa S., Le Gac F., Schulz R.W. et Brion F. (2011).** Characterization of testicular expression of P450 17 α -hydroxylase, 17,20-lyase in zebrafish and its perturbation by the pharmaceutical fungicide clotrimazole. *General and comparative endocrinology*, 174 (3), 309-17.
- **Hodgson E. et Goldstein J.A. (2001).** Metabolism of toxicants: phase I reactions and pharmacogenetics. In: Hodgson E, Smart RC. Introduction to biochemical toxicology. New York: Wiley, 67- 113.
- **Hotchkiss A. K., Parks-Saldutti L. G., Ostby J. S., Lambright C., Furr J., Vandenberg J. G. et Gray, L. E. (2004).** A mixture of the “Antiandrogens” Linuron and butyl benzyl phthalate alters sexual differentiation of the male rat in a cumulative fashion. *Biology of Reproduction*, 71 (6), 1852–1861.
- **Huff J. (1999).** Animal and human carcinogens. *Environ Health Perspect*, 107 (7), 341-342.

Références bibliographique

- **Hughes I.A. et Acerini C.L. (2008).** Factors controlling testis descent. *Eur Jr Endocrinol*, 2159, 975-82.
- **Hunt P.A., Sathyanarayana S., Fowler P.A. et Trasande L. (2016).** Female reproductive disorders, diseases, and costs of exposure to endocrine disrupting chemicals in the European Union. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 101 (4), 1562-1570.
- **Hutson J.M., Southwell B.R., Li R., Ismail K., Harisis G. et Chen N. (2013).** The regulation of testicular descent and the effects of cryptorchidism. *Endocr Rev*, 34 (5), 725-752.
- **Jensen T.K., Bonde J.P. et Joffe M. (2006).** The influence of occupational exposure on male reproductive function. *Occup. Med*, 56 (8), 544-553.
- **Jirsova S., Masata J.V., Drbohlava P., Pavelkova J., Jech L., Omelka M. et Zvárová J. (2005).** Différences dans les niveaux de polychlorobiphényle dans le liquide folliculaire dans les différents types de stérilité. *Ceska Gynekologie*, 70 (4), 262-268.
- **Joensen U.N., Jørgensen N., Rajpert-De Meyts E. et Skakkebaek N.E. (2008).** Testicular Dysgenesis Syndrome and Leydig Cell Function. *Nordic Pharmacological Society. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 102 (2), 155-161.
- **Johnson M.H. et Everitt B.J. (2001).** *Reproduction*. Edition De Boeck Supérieur, 1ère Ed, Paris, 298 P.
- **Jones R.E. et Lopez K.H. (2013).** *Human Reproductive Biology*. 4ème Ed. Cambridge: Academic Press, 400 P.
- **Jouannet P. (2012).** Le cancer du testicule : facteurs de risque génétiques et environnementaux. *Andrologie*, 22, 10-19.
- **Jurewicz J., Radwan P., Wielgomas B., Radwan M., Karwacka A., Kaluźny P., Piskunowicz M., Dziewirska E. et Hanke W. (2020).** Exposure to pyrethroid pesticides and ovarian reserve. *Environment International*, 144, 106028.
- **Kadish K.M., Smith K.M., et Guillard R. (2000).** *The Porphyrin handbook, biochemistry and binding: activation of small molecules*. Elsevier Edition, New York, 205 P.
- **Kara M. et Oztas E. (2020).** Reproductive toxicity of insecticides. *Animal Reproduction in Veterinary Medicine*, 7.
- **Kelce W.R., Monosson E., Gamcsik M.P., Laws S.C. et Gray Jr L.E. (1994).** Environmental hormone disruptors: evidence that vinclozolin developmental toxicity is mediated by antiandrogenic metabolites. *Toxicol Appl Pharmacol*, 126 (2), 276-285 (1994).
- **Kidder G.M. et Mhawi A.A. (2002).** Gap junctions and ovarian folliculogenesis. *Reproduction*, 123, 613-20.
- **Kierszenbaum A.L. (2006).** *Histologie et biologie cellulaire : Une introduction à l'anatomie pathologique*. Edition De Boeck Supérieur, 1ère Ed, Bruxelles, 619 P.
- **Kouadio A. (2015).** *Etude de la contamination du poivron par les produits phytosanitaires*, UFR-SGE, Cote d'Ivoire.
- **Koutros S., Berndt S.I., Barry K.H., Andreotti G., Hoppin J.A., Sandler D.P., Yeager M., Laurie A., Burdett L.A., Yuenger J., Michael C.R., Alavanja M.C.R. et Freeman L.E.B. (2013).** Genetic Susceptibility Loci, Pesticide Exposure and Prostate Cancer Risk. *Plos one*, 8 (4), 58195.

Références bibliographique

- **Koutros S., Freeman L.E.B., Sonja I., Berndt S.I., Andreotti G., Lubin J.H., Sandler D.P., Hoppin J.A., Yu K., Li Q., Burdette L.A., Yuenger J., Yeager M. et Alavanja M.C.R. (2010).** Pesticide Use Modifies the Association Between Genetic Variants on Chromosome 8q24 and Prostate Cancer. *Prevention and Epidemiology*, 70 (22), 9224-9233.
- **Koç N.D., Kayhan F.E., Sesal C. et Muşlu M.N. (2009).** Effets dose-dépendants de l'endosulfan et de la malathoïne sur les ovaires de rats Wister Albino adultes. *Pak. J. Biol. Sci.*, 12 (6), 498-503.
- **Kumar N. et Singh A.M. (2015).** Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: A review of literature. *J Hum Reprod Sci*, 8 (4), 191-196.
- **Kvaskoff M., Mu F., Terry K.L., Harris H.R., Poole E.M., Farland L. et Missmer S.A. (2015).** Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases ?. *Hum. Reprod. Update*, 21 (4), 500-516.
- **Lacolombe M. (2015).** L'abrégé d'anatomie et de physiologie humaine. Edition Lamarre, 7ème Ed, Paris, 272 P.
- **Lane D., Matte I., Rancourt C. et Piche A. (2011).** Prognostic significance of IL-6 and IL8 ascites levels in ovarian cancer patients. *BMC Canc*, 11, 210.
- **Lau K.M., LaSpina M., Long J. et Ho S.M. (2000).** Expression of estrogen receptor (ER)-alpha and ER-beta in normal and malignant prostatic epithelial cells: regulation by methylation and involvement in growth regulation. *Cancer Res*, 60 (12), 3175-82.
- **Laville M. (2007).** Néphrologie et urologie : soins infirmiers. Edition Elsevier Masson, 4ème Ed, Paris, 262 P.
- **Laville N., Balaguer P, Brion F., Hinfrey N., Casellas C., Porcher J.M. et Aït-Aïssa S. (2006).** Modulation of aromatase activity and mRNA by various selected pesticides in the human choriocarcinoma JEG-3 cell line. *Toxicology*, Elsevier, 228 (1), 98-108.
- **LeBlanc G.A., Lisa J., Bain L.J. et Wilson V.S. (1997).** Pesticides : multiple mechanisms of demasculinization. *Endocrinologie moléculaire et cellulaire*, 126 (1), 1-5.
- **LeCoz S. (2014).** Traitements actuels de l'infertilité en vue d'une procréation médicalement assistée. Thèse de doctorat à l'Universitaire Nantes UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, France.
- **Leon M.E., Beane Freeman L.E., Douwes J., al et Agricoh B.A. (2011).** A Consortium of Agricultural Cohorts. *Int J Environ Res Public Health*, 8 (5), 1341-1357.
- **Léveque S. (2003).** Etude comparative des résultats de l'ICSI au CHU de Nantes selon l'origine des spermatozoïdes. Thèse de doctorat à l'Université de Nantes. France.
- **Li A.J., Martinez-Moral M.P. et Kannan K. (2019).** variability in urinary pesticide concentrations in repeated-spot and first-morning-void samples and its association with oxidative stress in healthy individuals. *Environ. Int.*, 130, e104904.
- **Li C., Cao M., Ma L., Ye X., Song Y., Pan W., Xu Z., Ma X., Lan Y., Chen P., Liu W., Jing Liu J. et Zhou J. (2018).** Pyrethroid pesticide exposure and risk of primary ovarian insufficiency in Chinese women. *Environmental Science and Technology*, 52 (5), 3240-3248.
- **Lipworth L. et Dayan A.D. (1969).** Rural preponderance of seminoma of the testis. *Cancer*, 23 (5), 1119-1122.

Références bibliographique

- **Lopez B.C., Gomez A.S., Rey G.M., Cancho G.B. et Sima G.J. (2005).** Determination of carbamates and organophosphorus pesticides by SDME-GC in natural water Analytical and bioanalytical chemistry, 383 (4), 557-561.
- **Lu C., Toepel K., Irish R., Fenske R.A., Barr D.B. et Bravo R. (2006).** Organic diets significantly lower children's dietary exposure to organophosphorus pesticides. Environ HealthPerspect, 114 (2), 260-263.
- **Lüllmann-Rauch R. (2008).** Histologie. Edition De Boeck Supérieur, 1^{ère}Ed, Bruxelles, 704 P.
- **Macciò A. et Madeddu C. (2012).** Inflammation and ovarian cancer. Cytokine 58 (2), 133-147.
- **Macintosh D.L., Kabiru C., Echols S.L. et Ryan P.B. (2001).** Dietary exposure to chlorpyrifos and levels of 3,5,6- trichloro-2-pyridinol in urine. J Expo Anal Environ Epidemiol, 11 (4), 279-285.
- **Mairif S. (2015).** Contribution à l'étude de l'effet toxique des pesticides à usage domestique utilisé en Algérie. Thèse de doctorat à l'université 8 Mai 1945 Guelma, Algérie.
- **Mamane A. (2015).** Effets sanitaires aigus de l'exposition aux pesticides en milieu rural : étude dans un pays du nord : étude PhytoRiv : étude dans un pays du sud : PhytoNiger. Thèse de doctorat à l'université de Bordeaux, France.
- **Manikkam M., Haque M.M., Guerrero-Bosagna C., Nilsson E.E. et Skinner M.K. (2014).** Pesticide Methoxychlor Promotes the Epigenetic Transgenerational Inheritance of Adult-Onset Disease through the Female Germline. PLoS ONE, 9 (7), e102091.
- **Marettova E., Marett M. et Legáth, J. (2017).**Effect of pyrethroids on female genital system. Review. Animal Reproduction Science, 184, 132-138.
- **Marieb E. (2005).** Anatomie et physiologie humaine. Edition Pearson Education, France, 6^{ème} Edition, 1288P.
- **Marieb E. et Hoehn K. (2014).** Anatomie et physiologie humaines. Edition Pearson Education France, 5^{ème} Edition, Montréal, Canada, 1504 P.
- **Marshall S., Whorton D., Krauss R.M. et Palmer W.S. (1978).** Effect of Pesticides on Testicular Function. Urology, 11 (3), 257-9.
- **Martinez E.M. et Swartz W.J. (1991).** Effects of methoxychlor on the reproductive system of the adult female mouse 1. Gross and histologic observations. Reproductive Toxicology, 5 (2), 139-147.
- **Martini M.C. et Peyrefitte G. et (2008).** Esthétique-Cosmétique. Edition Elsevier Masson, France, 377 P.
- **Marusek J. C., Cockburn M. G., Mills P. K. et Ritz B. R. (2006).** Control Selection and Pesticide Exposure Assessment Via GIS in Prostate Cancer Studies. American Journal of PreventiveMedicine, 30,109- 116.
- **Massaad C. et Barouki R. (1999).** Xénohormones : mode d'action et effets suspectés. Médecine/sciences, 15 (12), 1362-9.
- **McGlynn K.A., Quraishi S.M., Graubard B.I., Weber J.P., Rubertone M.V. et Erickson R.L. (2008).** Persistent organochlorine pesticides and risk of testicular germ cell tumor. J Natl Cancer Inst, 100 (9), 663-671.

Références bibliographique

- **Mellal A. (2000).** Application pratique de l'anatomie humaine-tome 1-Viscères du tronc. Editions Publibook, 270 P.
- **Mellal A. (2010).** Application pratique de l'anatomie humaine : Tome 2, Appareils de relation, Volume 2. Editions Publibook, 442 P.
- **Menegaux F., Baruchel A., Bertrand Y., Lescoeur B., Leverger G., Nelken B., Sommelet D., Hémon D. et Clavel J. (2006).** Household exposure to pesticides and risk of childhood acute leukaemia. *Occupational and Environmental Medicine*, 63 (2), 131-134.
- **Merviel P., Cabry R., Brzakowski M., Dupond S., Boulard V., Lourdel E. et Sevestre H. (2010).** Cycle menstruel. *Gynécologie* 11,1-16.
- **Mester B., Behrens T., Dreger S., Hense S. et Fritschi L. (2010).** Occupational Causes of Testicular Cancer in Adults. *Ijoem*, 1 (4), 160-167.
- **Mills S.E. (2012).** Histology for pathologists. Edition Lippincott Williams and Wilkins, 4ème Ed, USA, 1328 P.
- **Mori T., Amano T. et Shimizu H. (2000).** Roles of gap junctional communication of cumulus cells in cytoplasmic maturation of porcine oocytes cultured in vitro. *Biol Reprod*, 62 (4), 913-919.
- **Mostafalou S. et Abdollahi M. (2013).** Pesticides and human chronic diseases: Evidences, mechanisms, and perspectives. *Toxicol. Appl. Pharmacol*, 268 (2), 157-177.
- **Muller W.F., Hobson W., Fuller G.B., Knauf W., Coulston F. et Korte F. (1978).** Endocrine effects of chlorinated hydrocarbons in rhesus monkeys. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2 (2), 161-172.
- **Multigner L., Ndong J.R., Giusti A., Romana M., Delacroix-Maillard H., Cordier S, Jégou B., Thome J.P. et Blanchet P. (2010).** Chlordecone Exposure and Risk of Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 28 (21), 3457-3462.
- **Nahum H. (2014).** Traité d'imagerie médicale. Volume 2 : Appareil urogénital, os et articulations, radiopédiatrie. Edition Lavoisier, 2^{ème} Ed, Paris, 570P.
- **Nantia E.A., Kada A.S., Manfo F.P.T., Nehemiah N., Tangu N.T., Mbifung K.M., Mbouobda D.H. et Kenfack A. (2018).** Parastar insecticide induced changes in reproductive parameters and testicular oxidative stress biomarkers in Wistar male rats. *Toxicology and Industrial Health*, 34 (7), 499-506.
- **Nayyar T. et Bruner-Tran K.L. (2007).** Piestrzeniewicz-Ulanska D, Osteen KG. L'exposition développementale des souris à la TCDD provoque un phénotype utérin similaire chez les animaux adultes, comme observé chez les femmes atteintes d'endométriose. *Reproductive Toxicology*, 23, 326-336.
- **Nelson V.L., Qin K., Rosenfield R.L., Wood J.R., Penning T.M., Legro R.S. et McAllister J.M. (2001).** The Biochemical Basis for Increased Testosterone Production in Theca Cells Propagated from Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86 (12), 5925-5933.
- **Ngoula F., Watcho P., Bouseko T.S., Kenfack A., Tchoumboué J. et Kamtchouing P. (2007).** Effects of propoxur on the reproductive system of male rats. *Afr. J. Reprod. Health*, 11 (1), 125-132.

Références bibliographique

- **Noori E., Nasri S., Janan A., Mohebbi A., Moini A., Ramazanali F. et Aflatoonian R. (2013).** Expression des récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire dans l'endométriiose. *International Journal of Fertility and Sterility*, 7 (1), 114-115.
- **Olimón-Andalón V., Aguilar-Lemarroy A., Ratkovich-González S., Uribe-López A., Mariscal-Ramírez I., Delgado-Cristerna R., Ortiz-Lazareno P., Hernández-Flores G., de Celis R., Bravo-Cuellar A. et Jave-Suárez L.F. (2015).** Proapoptotic CD95 L levels in normal human serum and sera of breast cancer patients. *Tumor Biol*, 36 (5), 3669-3678.
- **Olive D.L. et Henderson D.Y. (1987).** Endometriosis and mullerian anomalies. *Obstetrics and Gynecology*, 69(3-1), 412-415.
- **Oliveira P.A., Colaáo A., Chaves R., Guedes-Pinto H., De-La-Cruz P. et Lopes C. (2007).** Chemical carcinogenesis. *An Acad Bras Cienc*, 79 (4), 593-616.
- **Opsomer R-J. et Leval J. (2011).** Incontinences urinaires de l'homme. Edition Springer Science & Business Media, Paris, 431P.
- **Orsini J-C. et Pellet J. (2005).** Introduction biologique à la psychologie. Editions Bréal, 2^{ème} Ed, Rome, 552P.
- **Osborne M.P., Bradlow H.L., Wong G.Y. et Telang N.T. (1993).** Upregulation of estradiol C16 alpha-hydroxylation in human breast tissue: a potential biomarker of breast cancer risk. *JNCI*, 85 (23), 1917-20.
- **Ostby J., Kelce W.R., Lambright C., Wolf C.J., Mann P. et Gray Jr L.E. (1999).** The fungicide procymidone alters sexual differentiation in the male rat by acting as an androgen-receptor antagonist in vivo and in vitro. *Toxicol Ind Health*, 15 (1-2), 80-93.
- **Ostrea Jr E.M., Bielawski D.M., Posecion Jr N.C., Corrion M., Esterlita Villanueva-Uy E., Bernardo R.C., Jin Y., Janisse J.J. et Ager J.W. (2009).** Combined analysis of prenatal (maternal hair and blood) and neonatal (infant hair, cord blood and meconium) matrices to detect fetal exposure to environmental pesticides. *109 (1)*, 116-122.
- **Ostrea Jr E.M., Bielawski D.M., Posecion Jr N.C., Corrion M., Villanueva-Uy E., Bernardo R.C., Jin Y., Janisse J.J. et Ager J.W. (2009).** Combined analysis of prenatal (maternal hair and blood) and neonatal (infant hair, cord blood and meconium) matrices to detect fetal exposure to environmental pesticides. *Environ Res*, 109 (1), 116-2.
- **Pan W., Ye X., Yin S., Ma X., Li C., Zhou J., Liu W. et Liu J. (2019).** Selected persistent organic pollutants associated with the risk of primary ovarian insufficiency in women. *Environment International*, 129, 51-58.
- **Pant N., Prasad A.K., Srivastava S.C., Shankar R. et Srivastava S.P. (1995b).** Effect of oral administration of carbofuran on male reproductive system of rat. *Hum. Exp. Toxicol*, 14 (11), 889-894.
- **Pant N., Srivastava S.C., Prasad A.K., Shankar R. et Srivastava S.P. (1995a).** Effects of carbaryl on the rat's male reproductive system. *Vet Hum Toxicol*, 37 (5), 421-425.
- **Parrón T., Requena M., Hernández A. et Alarcón R. (2011).** Association between environmental exposure to pesticides and neurodegenerative diseases, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 256 (3), 379-85.
- **Patlak, M. (1996).** Estrogens May Link Pesticides, Breast Cancer. *Environmental Science & Technology*, 30 (5), 210-211.

Références bibliographique

- **Payer B. (2008).** Identification de nouvelles cibles du Tamoxifène impliquées dans son activité pharmacologique. Thèse de doctorat à l'Université de Toulouse, France.
- **Petit C., Chevrier C., Durand G., Monfort C., Rouget F., Garlantezec R. et Cordier S. (2010).** Impact on fetal growth of prenatal exposure to pesticides due to agricultural activities: a prospective cohort study in Brittany, France. *Environmental Health*, 9, 71.
- **Pfeifer P. (2005).** Docteur, c'est la prostate ? Alpen Editions, France, 95P.
- **Piña-Guzmán B.P., Solís-Heredia M.J., Rojas-García A.E., Urióstegui-Acosta M. et Quintanilla-Vega B. (2006).** Genetic damage caused by methyl-parathion in mouse spermatozoa is related to oxidative stress. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 216 (2), 216-224.
- **Poli G., Albano E. et Diazani M.U. (1987).** The role of lipid peroxidation in liver damage. *Chem. Phys. Lipid*, 45 (2-4), 117-42.
- **Przyrembel H., Heinrich-Hirsch B. et Vieth B. (2000).** Exposition to and health effects of residues in human milk. *Adv. Exp. Med. Biol*, 478, 307-325.
- **Quintanilla-Vega B. (2016).** Sperm cells are target of pesticides toxicity depending on the stage of maturation and type of pesticide. *Toxicology Letters*, 259 (10), 36.
- **Rabinovich A., Medina L., Piura B., Segal S. et Huleihel M. (2007).** Regulation of ovarian carcinoma SKOV-3 cell proliferation and secretion of MMPs by autocrine IL-6. *Anticancer Res*, 27 (1), 267-272.
- **Rajpert-de Meyts E. (2006).** Developmental model for the pathogenesis of testicular carcinoma in-situ: genetic and environmental aspects. *Hum Reprod Update*, 12 (3), 303-23.
- **Randi A.S., Cocca C., Carbone V., Nuñez M., Croci M., Gutiérrez A., Bergoc R. et Kleiman de Pisarev D.L. (2006).** Hexachlorobenzene is a tumor co-carcinogen and induces alterations in insulin-growth factors signaling pathway in the rat mammary gland. *Toxicol Sci*, 89 (1), 83-92.
- **Redman J.F. (2005).** Pénis enterré : syndrome congénital d'une tige du pénis court et d'une rareté de la peau de la tige du pénis. *J Urol*, 173 (5), 1714-7.
- **Reeve J. (2017).** Psychologie de la motivation et des émotions. Edition De Boeck Supérieur, 2^{ème} Ed, France, 684 P.
- **Regeai S., Abusrer S., Shibani N., et El Jaafari H. (2016).** The Effect of Pesticide Chlorpyrifos (DursbanR) on Sperm Parameters and Testicular Tissue in Mice. *Libyan Journal of Veterinary and Medical Sciences*, 2 (2), 13 -18.
- **Ricci J.E., Muñoz-Pinedo C., Fitzgerald P., Bailly-Maitre B., Perkins G.A., Yadava N., Scheffler I., Ellisman M.H. et Green D.R. (2004).** Disruption of mitochondrial function during apoptosis is mediated by caspase cleavage of the p75 subunit of complex 1 of the electron transport chain. *Cell*, 117 (6), 773-786.
- **Ritz B. et Costello S. (2006).** Geographic Model and Biomarker-Derived Measures of Pesticide Exposure and Parkinson's Disease. *Annals of the New York Academy of Science*, 1076, 378-387.
- **Rocheleau C.M., Romitti P.A. et Dennis L.K. (2009).** Pesticides and hypospadias: a meta-analysis. *J Pediatr Urol*, 5 (1), 17-24.

Références bibliographique

- **Royuela M., De Miguel M.P., Bethencourt F.R., Sánchez-Chapado M., Fraile B., Arenas M. et Paniagua R. (2001).** Estrogen receptors alpha and beta in the normal, hyperplastic and carcinomatous human prostate. *J Endocrinol*, 168 (3) ,447-54.
- **Rudant J., Menegaux F., Leverger G., al et Clavel J. (2007).** Household Exposure to Pesticides and Risk of Childhood Hematopoietic Malignancies: The ESCALE Study (SFCE). *Environmental Health Perspective*, 115 (12), 1787-1793.
- **Rull R.P., Ritz B. et Shaw G.M. (2005).** Neural Tube Defects and Maternal Residential Proximity to Agricultural Pesticide Applications. *American Journal of Epidemiology*, 163 (8), 743-753.
- **Sampson J.A. (1922).** Intestinal adenomas of endometrial type. *Arch. Surg*, 5, 217-280.
- **Samuel O. et Saint-Laurent L. (2001).** Guide de prévention pour les utilisateurs de pesticides en agriculture maraichère. Institut de recherche en santé et en sécurité de travail du Québec (IRSST), 85 p.
- **Schrader S.M., Turner T.W. et Ratcliffe J.M. (1988).** The effects of ethylene dibromide on semen quality: a comparison of short-term and chronic exposure. *Reprod Toxicol*, 2 (3-4), 191-198.
- **Schünke M., Schulte E. et Schumacher U. et. (2017).** Atlas d'anatomie Prométhée - Tome 3 : Organes internes, Volume 3. Edition e Boeck Supérieur, louvain-la-neuve, 520P.
- **Shah H.K., Sharma T. et Banerjee B.D. (2020).** Organochlorine pesticides induce inflammation, ROS production, and DNA damage in human epithelial ovary cells: An in vitro study. *Chimosphère*, 246, 125691.
- **Shah H.K., Bhat M.A., Sharma T., Banerjee B.D. et Guleria K. (2018).** Delineation of the potential transcriptomic association with organochlorine pesticides in the etiology of epithelial ovarian cancer. *Ouvert Biochem J*. 12, 16-28.
- **Shalaby M.A., El Zorba H.Y. et Ziada R.M. (2010).** Reproductive toxicity of methomyl insecticide in male rats and protective effect of folic acid. *Food Chem. Toxicol*, 48 (11), 3221-3226.
- **Sharpe R.M. et Skakkebaek N.E. (1993).** Les œstrogènes sont-ils impliqués dans la baisse du nombre de spermatozoïdes et les troubles de l'appareil reproducteur masculin?. *Lancette*, 341, 1392-1395.
- **Sherwood L., Klandorf H. et Yancey P. (2016).** Physiologie animale. Edition De Boeck Supérieur, 1ère Ed, Paris, 904 P.
- **Shono T., Hutson J.M., Watts L., Goh D.W., Momose Y., Middlesworth B., Zhou B. et Ramm-Anderson S. (1996).** Scanning electron microscopy shows inhibited gubernacular development in relation to undescended testes in oestrogentreated mice. *International Journal of Andrology* 19, 263-270.
- **Siegel R.L., Miller K.D. et Jemal A. (2015).** Cancer Statistics. *CA Cancer J. Clin*, 65, 5-29.
- **Siiteri P.K., Murai J.T., Raymoure W.J., Kuhn R.W., Hammond G.L. et Nisker J.A. (1982).** The Serum Transport of Steroid Hormones. *Laurentian Hormone Conference*, 38, 457-510.
- **Skakkebaek N.N. (2002).** Endocrine disrupters and testicular dysgenesis syndrome. *Horm*, 57 (2), 43.

Références bibliographique

- **Slutsky M., Levin J.L. et Levy B.S. (1999).** Azoospermia and oligospermia among a large cohort of DBCP applicators in 12 countries. *Int J Occup Environ Health*, 5 (2), 116-122.
- **Snedeker S.M. (2001).** Pesticides and breast cancer risk: a review of DDT, DDE, and dieldrin. *Environ Health Perspect*, 109 (1), 35-47.
- **Spear M. et Brassett C. (2019).** Anatomie 143 planches à colorier. Edition De Boeck Supérieur, Belgique, Louvain-la-Neuve, 144 P.
- **Stellman J.M. (2000).** Encyclopédie de sécurité et de santé au travail. Edition International Labour Organization, 3^{ème} Ed, Genève, Suisse ,4838 P.
- **Stoker T.E., Goldman J.M. et Cooper R.L. (1993).** The dithiocarbamate fungicide thiram disrupts the hormonal control of ovulation in the female rat. *Reprod Toxicol*, 7 (3), 211-218.
- **Swartz W.J. et Mall G.M. (1989).** Chlordecone-induced follicular toxicity in mouse ovaries. *Reproductive Toxicology*, 3 (3), 203-206.
- **Tang M., Zhao M., Zhou S., Chen K., Zhang C. et Liu W. (2014).** Assessing the underlying breast cancer risk of Chinese females contributed by dietary intake of residual DDT from agricultural soils. *Environ Int*, 73, 208-215.
- **Thibault C. et Levasseur M.C. (2001).** La reproduction chez les mammifères et l'homme. Editions Ellipses, Paris, 928P.
- **Tiemann U. (2008).** In vivo and in vitro effects of the organochlorine pesticides DDT, TCPM, methoxychlor, and lindane on the female reproductive tract of mammals: A review. *Reproductive Toxicology*, 25 (3), 316-326.
- **Tollefsen K.E., Mathisen R. et Stenersen J. (2002).** Estrogen Mimics Bind with Similar Affinity and Specificity to the Hepatic Estrogen Receptor in Atlantic Salmon (*Salmo salar*) and Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*). *General and Comparative Endocrinology*, 126 (1), 14-22.
- **Tone A.A., Salvador S., Finlayson S.J., Tinker A.V., Kwon J.S., Lee C.H. et McAlpine J.N. (2012).** The role of the fallopian tube in ovarian cancer. *Clin. Adv. Hematol. Oncol*, 10 (5), 296-306.
- **Tortora G J. et Derrickson B. (2018).** Anatomie et physiologie. Edition De Boeck Supérieur, 5^{ème} Ed, Paris ,1240 P.
- **Trivers K. F., Patterson J. R., Roland K. B. et Rodriguez J. L. (2013).** Issues of ovarian cancer survivors in the USA: a literature review. *Supportive Care in Cancer*, 21(10), 2889-2898.
- **Tsai J., Kaye W.E. et Bove F.J. (2006).** Wilms' tumor and exposures to residential and occupational hazardous chemicals. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 209 (1), 57-64.
- **Uphouse L., Mason G. et Hunter V. (1984).** Persistent vaginal estrus and serum hormones after chlordecone (kepone) treatment of adult female rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 72, 177-186.
- **Uzumcu M., Kuhn P.E., Marano J.E., Armenti A.E. et Passantino L. (2006).** Early postnatal methoxychlor exposure inhibits folliculogenesis and stimulates anti-Mullerian hormone production in the rat ovary. *J Endocrinol*, 191,549-58.

Références bibliographique

- **Van Maele-Fabry G., Libotte V., Willems J. et Lison D. (2006).** Review and meta-analysis of risk estimates for prostate cancer in pesticide manufacturing workers. *Cancer Causes Control*, 17 (4), 353-373.
- **Virtanen H.E. et Adamsson A. (2012).** Cryptorchidism and endocrine disrupting chemicals, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 355 (2),208-220.
- **Walker K., Carozza S., Cooper S. et Elgethun K. (2007).** Childhood cancer in Texas counties with moderate to intense agricultural activity. *Journal of agricultural safety and health*, 13 (1), 9-24.
- **Walsh L.P., McCormick C.,Martin C. et Stocco D.M. (2000).**Roundup Inhibits Steroidogenesis by Disrupting Steroidogenic Acute Regulatory (StAR) Protein Expression. *Environmental Health Perspectives*, 108 (8), 769-775.
- **Wei W., Dizon D., Vathipadiekal V. et Birrer M.J. (2013).**Ovarian cancer: genomic analysis. *Annals of Oncology*, 24 (10) ,7-15.
- **Welch R.M., Levin W., Kuntzman R., Jacobson M. et Conney A.H. (1971).** Effect of halogenated hydrocarbon insecticides on the metabolism and uterotropic action of estrogens in rats and mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 19 (2), 234-246.
- **Whitworth K.W., Baird D.D., Steiner A.Z., Bornman R.M., Travlos G.S. et Wilson R.E. et Longnecker M.P. (2015).** Longnecker MP. AntiMüllerian hormone and lifestyle, reproductive, and environmental factors among women in rural South Africa. *Epidemiology*, 26 (3), 429-435.
- **Wilson V.S., Blystone C.R., Hotchkiss A.K., Rider C.V. et and Earl Gray Jr L. (2007).** Diverse mechanisms of anti-androgen action: impact on male rat reproductive tract development. *International journal of andrology*, 31 (2), 178-187.
- **Wolf Jr C., Lambright C., Mann P., Price M., Cooper R.L., Ostby J. et L.E Gray Jr L.E. (1999).** Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron, iprodione, chlozolinate, *p,p'*-DDE, and ketoconazole) and toxic substances (dibutyl and diethylhexyl phthalate, PCB 169, and ethane dimethane sulphonate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the male rat. *Toxicol Ind Health*, 15 (1-2), 94-118.
- **Wolff M.S. et Toniolo P. (1995).** Environmental organochlorine exposure as a potential etiologic factor in breast cancer. *Environ. Health Perspect*, 103 (7), 141-145.
- **Wrobel M., Mlynarczuk J. et Kotwica J. (2009).** The adverse effect of dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and its metabolite (DDE) on the secretion of prostaglandins and oxytocin in bovine cultured ovarian and endometrial cells. *Reprod Toxicol*, 27 (1), 72-78.
- **Wu S., Rodabaugh K., Martinez-Maza O., Watson J.M., Silberstein D.S., Boyer C.M. et Bast Jr R.C. (1992).**Stimulation of ovarian tumor cell proliferation with monocyte products including interleukin-1, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha. *Am. J. Obstet. Gynecol*, 166 (3), 997-1007.
- **Wyrobek A.J., Watchmaker G., Gordon L., Wong K., Moore D. et Whorton D. (1981).** Sperm shape abnormalities in carbaryl-exposed employees. *Environ Health Perspect*, 40, 255-265.

Références bibliographique

- **Xiang H., Nuckols J.R. et Stallones L. (2000).** A Geographic Information Assessment of Birth Weight and Crop Production Patterns around Mother's Residence. *Environmental Research*,82,160-167.
- **Yanez L., Borja-Aburto V.H., Rojas E., de la Fuente H., Gonzalez-Amaro R., Gomez H. et Diaz-Barriga F. (2004).**DDT induces DNA damage in blood cells. *Studies in vitro and in women chronically exposed to this insecticide. Environ. Res.*, 94 (1), 18-24.
- **Yang C. et Chen S. (1999).** Two organochlorine pesticides, toxaphene and chlordane, are antagonists for estrogen-related receptor α -1 orphan receptor. *Canc. Rec.*, 59 (18), 4519-4524.
- **Yang Q., Zhao Y., Qiu X., Zhang C., Li R. et Qiao J. (2015).**Association of serum levels of typical organic pollutants with polycystic ovary syndrome (PCOS): a case-control study. *Human Reproduction*, 30(8), 1964-1973
- **Young B., O'Dowd G. et Woodford P. (2015).** Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheater. Edition De Boeck Supérieur, 2^{ème} Ed. Belgique, 455 P.
- **Zhang J., Liu X.F., Liu Y., Xu L.Z., Zhou L.L., Tang L.L., Zhuang J., Li T.T., Guo W.Q, Hu R., Qiu D.S. et Han D.W. (2014).** Environmental risk factors for women with polycystic ovary syndrome in china: a population-based case-control study. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 28 (2), 203-211.
- **Zhou W., Liu J., Liao L., Han S. et Liu J. (2008).** Effect of bisphenol A on steroid hormone production in rat ovarian theca-interstitial and granulosa cells. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 283 (1-2), 12-18.

- **Sites consulté:**
- <https://www.who.int/fr>
- <http://www.fao.org/home/fr/>
- Cottard C. (2008).Les pesticides encore appelées produits phytosanitaires. Sur le site : institut français de l'éducation. Consulté le 23.10.2020.<http://ife.ens-lyon.fr/ife>
- <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/4820/Sommaire.html>
- Thibert C. (2015). Le risque de cancer du sein quadruplé par l'exposition au DDT. Sur le site : Le FIGARO FRANÇAIS.Consulté le 18.11.2020. <https://sante.lefigaro.fr/actualite/2015/06/19/23867-risque-cancer-sein-quadruple-par-lexposition-ddt>.