

Trente-septième Journée thématique de la SFEF (18 mai 2006)

Effets des estrogènes sur le développement du testicule pendant la vie fœtale et néonatale

Effects of estrogens on the development of the testis during fetal and neonatal life

R. Habert*, G. Delbes, C. Duquenne, G. Livera, C. Levacher

*Unité mixte de recherche sur la gamétogenèse et la génotoxicité, Inserm U566, CEA, université Paris-VII,
Équipe différenciation et radiobiologie des gonades, CEA-DSV-DRR/SEGG-LDRG, BP 6, route du Panorama, 92265 Fontenay-aux-Roses, France*

Reçu le 17 juillet 2006 ; accepté le 28 juillet 2006

Disponible sur internet le 12 septembre 2006

Résumé

L'importance fondamentale des estrogènes dans la reproduction féminine est bien connue mais un nombre croissant d'arguments suggère que ces hormones féminines exercent également un rôle important dans les fonctions de reproduction masculine. Au cours des dernières décennies, la production spermatique humaine a clairement diminué tandis que l'incidence du cancer testiculaire et celle de l'hypospadias et de la cryptorchidie ont augmenté. Des altérations de la reproduction masculine ont également été observées dans la faune sauvage. Ces désordres de la reproduction masculine ont été attribués à l'augmentation dans l'environnement et dans la nourriture du nombre et de la concentration des xénobiotiques et en particulier des xéno-estrogènes. Les études épidémiologiques, cliniques et expérimentales ont suggéré qu'une exposition excessive aux estrogènes pendant la vie fœtale et/ou néonatale pouvait conduire aux désordres des fonctions de reproduction observées à la naissance (hypospadias, cryptorchidisme) et chez l'adulte (cancer testiculaire, hypospermie). En utilisant un modèle de culture organotypique de testicule fœtal et néonatal qui reproduit le développement observé *in vivo*, nous avons montré que les estrogènes affectent directement le développement de la stéroïdogénèse et de la gamétogenèse et nous avons mis en évidence l'existence de fenêtres chronologiques de sensibilité. Enfin, nous avons montré que le testicule fœtal/néonatal est très sensible aux estrogènes puisque l'inactivation du récepteur alpha des estrogènes conduit à une augmentation de la production testiculaire de testostérone et que l'inactivation du récepteur bêta stimule le développement de la lignée germinale chez le mâle.
© 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Estrogens are classically known to play a major role in female reproduction but there is now compelling evidence that they may also be involved in the regulation of male reproductive function. In humans, a decrease in sperm count and an increase in the incidences of testicular cancer, cryptorchidism and hypospadias have been observed in many countries over the last 50 years. Male reproductive alterations were also observed in wildlife. Such male reproductive disorders have been attributed to the increase in concentration of xenobiotics, and of xenoestrogens in particular, in the environment and in food. Epidemiological, clinical and experimental studies have suggested that excessive exposure to estrogens during fetal/neonatal life can lead to reproductive disorders in adulthood. Using an *in vitro* model we showed that estrogens directly affected the development of the fetal testis and we evidenced the existence of periods of sensitivity throughout development. Lastly, we clearly demonstrated that the fetal and neonatal testis is very sensitive to estrogens since the inactivation of estrogen receptor alpha leads to an increase of steroidogenesis and the inactivation of estrogen receptor beta enhances the development of the germ cell lineage in the male.
© 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Estrogènes ; Xéno-estrogènes ; Développement testiculaire ; Fœtus ; Nouveau-né ; Gonocytes

Keywords: Estrogens; Xenoestrogens; Testis development; Fetal and neonatal life; Gonocytes

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : rene.habert@cea.fr (R. Habert).

Les inquiétudes vis-à-vis des changements survenus dans l'environnement et de leurs conséquences possibles sur la fonction de reproduction humaine et animale se sont amplifiées au cours des dernières décennies.

1. Altération des fonctions de l'appareil reproducteur mâle

On a observé une augmentation au cours des dernières décennies de diverses anomalies des capacités reproductives de certaines espèces aquatiques et une baisse qualitative et quantitative de la production spermatique humaine [1,2]. En outre, l'incidence du cancer du testicule (qui est le cancer le plus fréquent chez l'homme jeune) s'est accrue de façon régulière au cours des 20 dernières années dans tous les pays où des études ont été réalisées [3]. Enfin, il semble que l'incidence de plusieurs affections du tractus génital mâle soit également en augmentation [4]. C'est le cas du cryptorchidisme qui s'observe chez 2 à 4 % des nouveau-nés et de l'hypospadias qui atteint 0,3 à 0,7 % des garçons à la naissance (Fig. 1).

Divers arguments laissent penser que ces anomalies sont liées entre elles. Par exemple, une étude comparative dans plusieurs pays européens montre que l'incidence de chacune de ces quatre altérations (qualité du sperme, cancer testiculaire, cryptorchidisme et hypospadias) est maximum au Danemark et minimum en Finlande [3]. En outre, il est clairement établi que le cryptorchidisme est un facteur de risque des trois autres altérations et que l'hypospadias et l'oligospermie sont des facteurs de risque du cancer testiculaire [2]. Enfin, la fertilité est diminuée chez les hommes qui développeront ultérieurement un cancer testiculaire [5]. Ainsi, ces quatre altérations correspondraient vraisemblablement à différents symptômes d'un même syndrome : le syndrome de dysgénésie testiculaire (TDS) [5].

2. Perturbation du développement testiculaire pendant la vie fœtale

Cette perturbation du développement testiculaire pendant la vie fœtale serait à l'origine de ces altérations. Les deux grandes fonctions testiculaires (gamétogenèse et stéroïdogénèse) se mettent en place dès la vie fœtale. Les cellules de Sertoli sont les premières cellules à se différencier. Elles englobent les cellules germinales, alors appelées gonocytes, pour former les cordons séminifères dès 12 jours postconception (jpc) chez la souris, 13,5 jpc chez le rat et 42–45 jours chez l'Homme. Elles se multiplient activement jusqu'à la puberté et ne seront ensuite jamais renouvelées pendant toute la vie de l'individu. Les cellules germinales se forment dans l'épiblaste et migrent à travers les territoires extraembryonnaires et embryonnaires jusqu'aux crêtes génitales. Lors de cette migration, puis dans la gonade, les cellules germinales prolifèrent activement puis elles se différencieront en spermatogonies souches après la naissance. Les cellules de Leydig fœtales se différencient peu de temps après les cellules de Sertoli et secrètent deux hormones nécessaires à la masculinisation du fœtus : la testostérone et l'*insulin like factor 3* (Insl 3) [6].

L'hypothèse actuellement la plus plausible est que le TDS décrit plus haut résulte d'une altération du développement du testicule fœtal [2,5] (Fig. 2).

- En effet, l'hypospadias résulte d'un défaut de production ou d'action des androgènes pendant la vie fœtale.
- Le cryptorchidisme résulte d'anomalies de la production ou de l'action de l'Insl 3 ou des androgènes qui régulent respectivement la descente transabdominale et transinguinale des testicules [7].
- Bien que l'origine cellulaire du cancer testiculaire reste hypothétique, plusieurs arguments suggèrent que les cellules tumorales proviendraient des gonocytes qui ne se seraient pas différenciés normalement en spermatogonies [5]. En effet, les cellules tumorales des premiers stades du cancer (carcinome in situ (CIS)) montrent les mêmes caractéristiques morphologiques et expriment les mêmes marqueurs immunohistochimiques (phosphatase alcaline, c-kit...) que les gonocytes [8]. En outre, des CIS ont été découverts chez des enfants âgés de quelques mois, ce qui renforce l'hypothèse d'une origine fœtale des cellules cancéreuses.
- Enfin, la diminution de la production spermatique chez l'adulte peut résulter de dysfonctionnements très variés. Le contrôle de la spermatogenèse reste encore largement méconnu et fait intervenir des régulations endocrines, intra-testiculaires et intragerminales extraordinairement complexes. Nous avons vu que c'est pendant le développement du testicule fœtal que se met en place le stock de gonocytes qui deviendront les spermatogonies souches de l'adulte. En outre, la réduction expérimentale du nombre de gonocytes pendant la vie fœtale provoque une diminution de la production spermatique adulte. Il en est de même après réduction expérimentale du nombre de cellules de Sertoli pendant la vie périnatale [9]. Ainsi, la production spermatique adulte dépend en partie de la gamétogenèse fœtale et de la capacité des gonocytes à se transformer en spermatogonies souches.

3. Effets délétères des xéno-estrogènes

De nombreuses observations et expériences effectuées au cours des 20 dernières années confortent l'hypothèse initialement formulée par Sharpe et Skakkebaek en 1993 selon laquelle les problèmes répertoriés dans le domaine de la reproduction masculine pourraient résulter d'effets délétères, pendant la vie fœtale, de polluants chimiques dont la diversité et la concentration dans l'environnement augmentent régulièrement [2,3,10]. Les principaux polluants chimiques incriminés sont les perturbateurs endocriniens à activité estrogénique (xéno-estrogènes) ou à effet antiandrogénique. Il s'agit entre autres de pesticides (insecticide, herbicides, fongicides), d'agents plastifiants, de surfactants, et de phytoestrogènes présents essentiellement dans l'alimentation et plus accessoirement dans l'atmosphère.

Le premier argument en faveur de cette hypothèse concerne l'étude de la faune sauvage. En effet, des publications ont relaté l'effet d'expositions d'animaux dans leur milieu naturel

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3950551>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3950551>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)