

> Les humains et la faune sauvage sont très largement exposés à des molécules chimiques issues de l'activité humaine et notamment aux perturbateurs endocriniens environnementaux (PÉE) suspectés d'altérer la reproduction masculine. Lorsque l'exposition aux PÉE a lieu pendant la période périnatale (fœtus, nouveau-né, enfance), les altérations sont irréversibles suggérant une origine développementale de cette pathologie. À l'heure actuelle, de nombreuses données épidémiologiques et expérimentales sont en faveur de ce concept. Cette revue est un synopsis des mécanismes épigénétiques (méthylation de l'ADN, remodelage de la chromatine, petits ARN non-codants) supportant cette hypothèse. <

Les humains et la faune sauvage sont très largement exposés à des molécules chimiques issues de l'activité humaine. La recherche de ces molécules dans les fluides corporels a identifié des niveaux détectables chez une large proportion d'individus [34] (→). Chez les femmes enceintes, on détecte jusqu'à une douzaine de perturbateurs endocriniens environnementaux [1] suggérant que le fœtus puisse être exposé à un grand nombre de ces molécules. C'est à l'issue d'une conférence, organisée à l'initiative de Theo Colborn en 1991, que naît la notion de perturbateurs endocriniens environnementaux (PÉE), publiée dans l'appel Wingspread [2]. Un PÉE est défini comme un « agent exogène qui interfère avec la synthèse, la sécrétion, le transport, la liaison, l'action ou l'élimination des hormones présentes dans notre corps, hormones maintenant l'homéostasie, la reproduction, le développement et/ou le comportement » [3]. En 2010, plus de 1 000 molécules commercialisées ont été recensées comme ayant une activité de PÉE avérée ou potentielle. Durant la décennie 1990, les données sur l'action des PÉE étaient éparses et insuffisamment structurées, donnant prise à des controverses. Depuis les années

(→) Voir la Synthèse de B. Le Magueresse et al., page 51 de ce numéro

Origine développementale et environnementale de l'infertilité masculine

Rôle des perturbateurs hormonaux

Claire Mauduit¹⁻⁴, Bénazir Siddeek^{1,2}, Mohamed Benahmed^{1,2,5}



¹ Inserm, U1065, centre méditerranéen de médecine moléculaire (C3M), équipe 5, Centre hospitalier l'Archet 2, 151, route St Antoine Ginestière, Nice, F-06204, France ;
² Université de Nice-Sophia, UFR médecine, Nice, F-06000, France ;
³ Université Lyon 1, UFR médecine Lyon sud, Lyon, F-69921, France ;
⁴ Hospices civils de Lyon, hôpital Lyon sud, laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques, Pierre-Bénite, F-69495, France ;
⁵ Centre hospitalier universitaire de Nice, pôle digestif reproduction, CECOS, Nice, F-06202, France.
mauduit@univ-lyon1.fr

2000, les données épidémiologiques et expérimentales ont été agrégées et confèrent des bases fortes pour l'implication des PÉE dans certaines pathologies [4]. Les périodes de développement fœtal et néonatal ont été longtemps considérées comme strictement sous le contrôle du programme génétique et il semblait peu probable que l'environnement puisse en modifier le cours. Depuis les études de D.J. Barker, il est maintenant clair que l'organisme en développement est plastique et que l'environnement affecte son devenir et sa santé à l'âge adulte (DOHaD [5]) bousculant ainsi l'axiome prévalent jusqu'alors qui stipulait que les maladies cardiovasculaires de l'adulte découlaient des habitudes de vie avec une contribution de facteurs génétiques. Le concept de DOHaD s'applique maintenant à d'autres maladies de l'adulte dont l'infertilité masculine. 15 à 20 % des couples présentent des difficultés à concevoir [6] (→). L'infertilité masculine est impliquée dans plus de la moitié des infertilités du couple. Dans certaines régions françaises (régions Aquitaine et Midi-Pyrénées), jusqu'à 40 % des hommes jeunes présentent une altération de la qualité du sperme, ce qui réduit leur chance de devenir père [7]. Outre le mode de vie (stress, alcool, tabac, obésité, sédentarité¹)

(→) Voir le numéro thématique *Cellules germinales et infertilité mâle*, m/s n° 5, vol. 28, mai 2012

¹ La sédentarité accroît la température des gonades via une station assise prolongée.

et les infections génito-urinaires, des causes de type environnemental sont suspectées d'induire une modification de la fertilité. En effet, l'incidence des anomalies spermatiques a progressé très rapidement ces dernières années, et leur fréquente association avec d'autres pathologies (cancer testiculaire, malformation du tractus génital) suggèrent une origine commune ; ces pathologies ont été regroupées sous le terme de syndrome de dysgénésie testiculaire (SDT) [8]. Ce syndrome de dysgénésie testiculaire pourrait être « programmé » par une exposition développementale (fœtale, néonatale, puberté) à des PEE estrogénomimétiques ou antiandrogéniques.

Exposition périnatale aux perturbateurs endocriniens environnementaux et pathologies de la reproduction masculine

Chez l'homme adulte, des études épidémiologiques ont associé la notion d'exposition aux perturbateurs endocriniens environnementaux, via le taux de ces derniers dans l'urine ou le sperme, et l'infertilité [9]. Par exemple, des taux élevés d'hydrocarbures aromatiques polycycliques (issus des pollutions automobile et industrielle) dans les urines sont associés à l'infertilité masculine liée à une augmentation des dommages à l'ADN des spermatozoïdes [10]. Une exposition professionnelle au bisphénol A (BPA)² est associée à des altérations hormonales (diminution de la testostérone), voire spermatiques (diminution du nombre de spermatozoïdes, de leur vitalité et de leur mobilité) même si certaines données sont contradictoires [11]. Si les éléments concernant les conséquences d'une exposition périnatale sur les fonctions de reproduction sont plus difficiles à colliger compte tenu de la latence de plusieurs décennies précédant la survenue de la pathologie, plusieurs facteurs de risque incombant à la mère et susceptibles d'affecter la fonction de reproduction de sa descendance mâle ont toutefois été identifiés : tabagisme, patch de nicotine, consommation d'alcool, régime végétarien strict de la mère et faible poids du fœtus pour l'âge gestationnel. Le tabagisme maternel pendant la grossesse (> 19 cigarettes par jour) engendre des défauts de développement testiculaire de l'enfant mâle se traduisant par une diminution du nombre de spermatozoïdes [12] ; la consommation d'alcool (5 verres par semaine ou plus) au cours de la grossesse est associée à un fort taux de cryptorchidie³ [13] ; la nutrition maternelle durant la grossesse influencerait également les paramètres spermatiques de la descendance mâle [14]. Concernant les perturbateurs endocriniens, les hommes ayant été exposés pendant la période fœtale à un estrogénomimétique, le diéthylstilbestrol (prescrit en France jusqu'en 1977, pour prévenir les fausses couches) (→), présentent plus fréquemment des malformations du tractus génital, une cryptorchidie et une baisse du nombre de spermatozoïdes [15]. Enfin, une exposition au paracétamol lors de la grossesse (plus de 2 semaines

pendant les deux premiers trimestres) exposerait aussi à un risque accru de cryptorchidie [16].

L'expérimentation animale a permis de démontrer le lien causal entre l'exposition aux perturbateurs endocriniens (antiandrogène et/ou estrogénomimétique) et le syndrome de dysgénésie testiculaire (Tableau 1). Par exemple, une apoptose accrue des cellules germinales mâles, observée après exposition aux PEE, a été reliée à une détérioration du signal androgénique [17]. Selon leur activité, les PEE exerceraient leur action néfaste au cours de fenêtres de vulnérabilité différentes : gestation pour les antiandrogènes (en particulier des jours 14 à 19 de la gestation chez le rat) et période néonatale pour les estrogénomimétiques [11, 18]. La projection de ces données chez l'être humain indique qu'à partir de la 7^e semaine de gestation et jusqu'à la puberté, l'individu est très sensible aux PEE. Les modèles expérimentaux ont également permis d'établir que l'exposition périnatale aux PEE induit des lésions irréversibles de la spermatogénèse (diminution du nombre de spermatozoïdes), alors que ces mêmes altérations sont réversibles (pour des doses faibles de PEE) chez l'adulte [19]. En somme, l'exposition périnatale (*in utero* et/ou néonatale) chez le rongeur à des substances susceptibles d'être toxiques, est un bon outil pour identifier leur activité perturbatrice endocrinienne, le développement testiculaire du rat mâle étant très proche de celui de l'homme. Les modèles expérimentaux de rongeurs sont pertinents pour l'analyse de la toxicité chez l'homme et toutes les altérations observées dans le syndrome de dysgénésie testiculaire⁴ ont été reproduites, excepté le cancer testiculaire.

Programmation fœtale de l'infertilité masculine : mécanismes d'action épigénétiques

La plasticité de l'organisme en développement est assurée par un ensemble de protéines ou molécules (appelées effecteurs épigénétiques) qui modifient l'expression des gènes sans altérer la séquence de l'ADN génomique. Trois mécanismes interviennent : la méthylation de l'ADN, les modifications des histones, protéines chaperons de l'ADN, et des régulations via des petits ARN non codants (microARN, endosiARN [*endogenously produced small interfering RNA*], piARN [*piwi interacting RNA*]) [33]. Malgré l'absence de

(→) Voir la Synthèse de B. Le Magueresse et al., page 51 de ce numéro

² Le bisphénol A (4,4'-dihydroxy-2,2-diphénylpropane) est une molécule de synthèse utilisée dans la fabrication de polycarbonates et de résines époxydes.

³ La cryptorchidie, ou testicule non descendu, correspond à l'absence du testicule dans la bourse.

⁴ Le syndrome de dysgénésie testiculaire (en anglais, *testicular dysgenesis syndrome* ou TDS) associe des malformations urogénitales et, à l'âge adulte, une mauvaise qualité du sperme et une augmentation de risque de cancer du testicule.

Composés	Activité PEE	Usage	Impact sur la santé humaine
Diphényles polychlorés (PCB)	Anti A	Fluide diélectrique dans les transformateurs et condensateurs, additif de peinture	Infertilité, ↓ taux de testostérone
Dioxines	E2	Déchets d'incinération, de blanchiment du papier, de la fabrication de certains pesticides	↓ taux de testostérone, ↓ nombre de spermatozoïdes
Bisphénol A (BPA)	E2	Utilisé pour la production de résines polyacrylates, polyesters, époxy pour la production de plastique. Entre dans la composition des résines dentaires	↓ nombre et de la qualité des spermatozoïdes, ↓ fertilité, ↑ hypospadias, ↑ cryptorchidie
Phtalates	Anti A	Entrent dans la composition de plastiques, solvants pour les encres, emballages alimentaires, cosmétiques	↓ taux de testostérone, altération de la spermatogénèse
Méthoxychlore	Anti A, E2	Pesticide	↑ apoptose des spermatozoïdes, ↓ mobilité
Dichlorodiphényl trichloroéthane (DDT)	E2	Pesticide retiré du marché mais polluant persistant	↑ cryptorchidie
Vinclozoline	Anti A	Fongicide	↓ distance anogénitale, ↑ cryptorchidie et apoptose des cellules germinales
Flutamide	Anti A	Médicament	↓ distance anogénitale, ↑ cryptorchidie et apoptose des cellules germinales
Œstradiol benzoate ou 17β éthinyl œstradiol	E2	Médicament	↓ taux testostérone intra-testiculaire, ↑ cryptorchidie et altérations de la spermatogénèse

Tableau 1. Effets de l'exposition périnatale des perturbateurs endocriniens environnementaux (PEE) sur la reproduction mâle. Anti A : antiandrogène ; E2 : œstrogénomimétique (pour revue, voir [32]).

modification de la séquence de l'ADN génomique, certaines altérations touchant ces effecteurs épigénétiques peuvent se transmettre à la génération suivante, en particulier lorsque les cellules germinales sont affectées [20] (→).

(→) Voir la Synthèse de C. Junien et al., page 35 de ce numéro

Méthylation de l'ADN

Chez les mammifères, ce processus correspond à la méthylation en 5' d'une cytosine située dans un dinucléotide CG présent dans une séquence d'ADN. Il influence la transcription des gènes. Cette réaction de méthylation est catalysée par des ADN méthyltransférases (DNMT). En général, l'hyperméthylation au niveau du promoteur d'un gène est associée à une diminution de sa transcription. Chez le fœtus, les profils de méthylation génomique sont « reprogrammés », en particulier dans les cellules germinales, faisant de cette période une fenêtre de grande sensibilité pour l'épigénome (→).

Des anomalies de la méthylation de l'ADN ont été identifiées chez des patients infertiles : 14 % présentent un patron de méthylation anormal de l'empreinte

(→) Voir la Synthèse de C. Junien et al., page 35 de ce numéro

paternelle (locus *H19* et *MEG3*⁵) et 20 % de l'empreinte maternelle (locus *MEST*, *PEG3*, *KCNQ1*, *SNRPN*) [21]. Dans les modèles expérimentaux de souris, le lien entre anomalies de méthylation et syndrome de dysgénésie testiculaire a été caractérisé. Ainsi, une exposition des mères gestantes à la vinclozoline, un fongicide fréquemment utilisé dans l'industrie viticole, provoque *in utero* des anomalies histologiques des tubes séminifères et une infertilité totale (par mort – apoptose – des cellules germinales) de la descendance mâle touchant les générations suivantes jusqu'à F4 [18]. Chez ces animaux, des centaines de gènes testiculaires sont différenciellement exprimés selon les altérations de profils de méthylation induites, dont plusieurs gènes impliqués dans le développement testiculaire (*Sry*, *Vanin*, *Fgf9*, *Amh*) [22]. Après exposition, on observe

⁵ MEG3 : maternally expressed 3 ; MEST : mesoderm specific transcript ; PEG3 : paternally expressed 3 ; KCNQ1 : opposite strand/antisense transcript 1 ; SNRPN : small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N.

en fait une altération du profil global de méthylation de l'ADN ainsi qu'une diminution de la méthylation au niveau de promoteurs des gènes à empreinte paternelle (*H19*, *Meg3*) et une augmentation de méthylation des gènes à empreinte maternelle (*Mest*, *Snrpn*, *Peg3*), comme rapporté dans l'infertilité masculine. L'altération du profil de méthylation aurait pour origine la diminution d'expression des méthyltransférases (DNMT) dans le testicule [23]. Les effets, lors d'une exposition fœtale à la vinclozoline, sur le profil de méthylation semblent être transgénérationnels de F1 à F4 [24], même si d'autres études n'ont pas réussi à confirmer ces données [18]. L'exposition néonatale au bisphénol A (BPA) induit, quant à elle, une hyperméthylation du promoteur des gènes codant les récepteurs des œstrogènes dans le testicule adulte qui est directement liée à une augmentation des taux d'ADN méthyltransférases 3a et 3b [25]. Les méthyltransférases semblent être un élément critique dans les mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens puisque des défauts de leur expression sont également retrouvés dans d'autres modèles, tels que celui de souris exposées en période périnatale à du di-2-(éthylhexyl) phtalate [26] ou bien aux alkylphénols [27]. *In vitro*, les alkylphénols inhibent l'expression de la DNMT3 dans des lignées de cancer testiculaire, DNMT3 étant connue pour contrôler la méthylation du promoteur des récepteurs des œstrogènes [27]. Ces défauts de méthylation pourraient faire le lien entre exposition aux perturbateurs endocriniens œstrogéniques et cancers testiculaires. Enfin, l'exposition néonatale à un œstrogénomimétique pharmacologique (l'œstradiol benzoate) met en évidence le lien entre anomalie de la méthylation de l'ADN et phénotype testiculaire puisque la diminution des DNMT observée dans le testicule adulte induit une hypométhylation du génome, notamment du gène codant le facteur HSF1 (*heat shock factor protein 1*) dont l'augmentation d'expression provoque une apoptose massive des cellules germinales testiculaires [28].

Modifications des histones et remodelage de la chromatine

Les acides aminés de la queue amino-terminale des histones peuvent être modifiés par méthylation, acétylation, phosphorylation, ubiquitylation ou sumoylation. Ces modifications, et les informations qu'elles véhiculent, sont appelées le *code histone*. La méthylation est la modification la plus fréquente. Elle est sous le contrôle des histones méthyltransférases (par exemple : G9a) et est généralement associée à une répression de la transcription des gènes ciblés. G9a contrôle la spermatogénèse. Sa perte de fonction entraîne en effet une apoptose massive des cellules germinales lors de la méiose. Ainsi, des souris mâles exposées en période néonatale au diéthylstilbestrol (DES)⁶ présentent, à l'âge adulte, une apoptose chronique des cellules germinales qui est associée à une diminution de l'expression de G9a [29]. Le DES exercerait ses effets délétères par l'entremise du récepteur nucléaire NROB2 (*nuclear receptor subfamily 0, group B, member 2*). La conséquence étant que NROB2 diminue la méthylation des histones

(H3K9), empêchant ainsi le bon déroulement de la méiose et aboutissant à la mort des cellules germinales [29]. Enfin, l'exposition néonatale à l'œstradiol benzoate induit dans le testicule adulte une diminution de l'histone méthyltransférase EZH2 (*enhancer of zeste 2 polycomb repressive complex 2 subunit*) et donc de la méthylation des histones que celle-ci régule. Cette modification du code histone induirait l'apoptose chronique des cellules germinales adultes (Siddeek *et al.*, en préparation).

ARN non codants

Les petits ARN non codants sont des ARN ayant une taille de 21 à 30 nucléotides, ne codant pour aucune protéine mais impliqués dans la régulation de l'expression génique [35] (→). En particulier, les microARN (ou miARN) régulent de très nombreuses fonctions cellulaires (prolifération, différenciation, apoptose). Certains miARN sont exclusivement ou préférentiellement exprimés au niveau du testicule. À ce niveau, ils jouent un rôle crucial dans la maturation de la lignée germinale et le contrôle de la fertilité masculine, l'expression d'au moins 7 miARN (miR-34c-5p, miR-122, miR-146b-5p, miR-181a, miR-374b, miR-509-5p, miR-513a-5p) étant en effet altérée dans l'infertilité masculine [30, 31] (→).

(→) Voir la Synthèse de T. Pedrazzini, m/s n° 4, mars 2015, page 261

Récemment, les différents mécanismes induits par des perturbateurs endocriniens entre l'effeteur épigénétique (miR-29) et le phénotype (infertilité) ont été décryptés, identifiant ainsi un épiphénotype. Ainsi, l'exposition néonatale à l'œstrogénomimétique, œstradiol benzoate, provoque chez l'animal adulte, par un mécanisme non encore élucidé, une augmentation de l'expression des miR-29. Celle-ci induit une diminution d'expression des DNMT (3A, 3B et 1), ce qui se traduit par une hypométhylation du génome et en particulier du rétrotransposon Line-1 (*long interspersed element-1*). L'hypométhylation de Line-1 augmente son expression ce qui induit une instabilité chromosomique des cellules germinales mâles et leur apoptose. De plus, l'augmentation d'expression de miR-29 induit également une diminution du facteur anti-apoptotique MCL-1 (*myeloid cell leukemia 1*), autre cause d'apoptose accrue des gamètes mâles [23]. Enfin, un élément remarquable est l'augmentation d'expression des miR-29 dans le tissu testiculaire mais également le sang des animaux, ce qui suggère l'utilisation possible

(→) Voir le numéro thématique Cellules germinales et infertilité mâle, m/s n° 5, vol. 28, mai 2012

⁶ Le diéthylstilbestrol (DES) (Distilbène®) est une hormone de synthèse prescrite aux femmes en France entre 1950 et 1977 pendant leur grossesse pour prévenir les fausses couches.

de ces microARN comme nouveaux outils non invasifs dans le suivi et la prise en charge de l'infertilité [28].

Conclusions et perspectives

Cette dernière décennie a permis de grandes avancées dans la compréhension des mécanismes impliqués dans la programmation périnatale de l'infertilité masculine par les perturbateurs endocriniens (PÉE) [32]. Néanmoins, deux grandes questions restent posées : (1) la plupart des études expérimentales ont été réalisées avec un seul PÉE, utilisé à des doses souvent supérieures à la dose d'exposition humaine (excepté pour le bisphénol A). Il faut rappeler que les humains ne sont pas exposés à un seul PÉE mais à un ensemble de substances, avec pour conséquence une additivité ou même une potentialisation des effets des PÉE même si la dose de chacun est, prise individuellement, sans effet. Les prochains défis sont donc d'analyser *in vivo* les effets des mélanges à faibles doses et de déterminer leurs mécanismes d'action épigénétique. Plusieurs effecteurs épigénétiques identifiés – les petits ARN non codants dont les miARN – pourraient être des outils non invasifs d'exploration de la spermatogenèse car leur taux sanguin est le reflet des altérations tissulaires. En effet, la conservation inter-espèces des petits ARN non codants est un élément de réponse à la question de la pertinence, chez l'homme, des effets toxiques observés chez l'animal. Ils offriraient, ainsi, de nouveaux outils intéressants pour le diagnostic et la prise en charge en toxicologie et pathologie humaine. (2) Ces données pourraient remettre en question les concepts de la toxicologie classique. En effet, à l'heure actuelle, les effets à long terme d'une exposition périnatale (par exemple la programmation développementale d'une pathologie adulte) ne sont pas pleinement évalués. Il est tout à fait possible que la réponse à ces questions puisse ouvrir sur de nouveaux paradigmes de la toxicologie des perturbateurs endocriniens, peut-être généralisables à tous les toxiques. ♦

SUMMARY

Developmental and environmental origin of male infertility: role of endocrine disruptors

Human and wildlife exposure to chemicals is thought to be extensive and particularly to endocrine-disrupting chemicals (EDCs) suspected to alter male reproductive tract. When the exposure occurs during perinatal period (fetal, neonatal periods or puberty) the reproductive health alterations are irreversible suggesting a developmental origin to male infertility. This concept is supported by numerous epidemiologic and experimental studies. This review summarizes the data concerning the epigenetic mechanisms (DNA methylation, chromatin remodelling, small-non coding RNAs) involved in developmentally-induced male infertility. These data open potentially to new diagnosis tools and new trails to assessment of EDCs risks. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Woodruff TJ, Zota AR, Schwartz JM. Environmental chemicals in pregnant women in the United States: NHANES 2003-2004. *Environ Health Perspect* 2011 ; 119 : 878-85.
2. Colborn T, vom Saal FS, Soto AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect* 1993 ; 101 : 378-84.
3. Kavlock RJ, Daston GP, DeRosa C, et al. Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the U.S. EPA-sponsored workshop. *Environ Health Perspect* 1996 ; 104 (suppl 4) : 715-40.
4. Cravedi JP, Zalko D, Savouret JF, et al. Le concept de perturbation endocrinienne et la santé humaine. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 198-204.
5. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, et al. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989 ; 2 : 577-80.
6. Bonde JP. Male reproductive organs are at risk from environmental hazards. *Asian J Androl* 2010 ; 12 : 152-6.
7. Le Moal J, Rolland M, Gorla S, et al. Semen quality trends in French regions are consistent with a global change in environmental exposure. *Reproduction* 2014 ; 147 : 567-74.
8. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001 ; 16 : 972-8.
9. Wong EW, Cheng CY. Impacts of environmental toxicants on male reproductive dysfunction. *Trends Pharmacol Sci* 2011 ; 32 : 290-9.
10. Han X, Zhou N, Cui Z, et al. Association between urinary polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites and sperm DNA damage: a population study in Chongqing, China. *Environ Health Perspect* 2011 ; 119 : 652-7.
11. Knez J. Endocrine-disrupting chemicals and male reproductive health. *Reprod Biomed Online* 2013 ; 26 : 440-8.
12. Hakonsen LB, Ernst A, Ramlau-Hansen CH. Maternal cigarette smoking during pregnancy and reproductive health in children: a review of epidemiological studies. *Asian J Androl* 2014 ; 16 : 39-49.
13. Damgaard IN, Jensen TK, Petersen JH, et al. Cryptorchidism and maternal alcohol consumption during pregnancy. *Environ Health Perspect* 2007 ; 115 : 272-7.
14. Faure C, Dupont C, Chavatte-Palmer P, et al. Are semen parameters related to birth weight? *Fertil Steril* 2015 ; 103 : 6-10.
15. Gill WB, Schumacher GF, Bibbo M, et al. Association of diethylstilbestrol exposure *in utero* with cryptorchidism, testicular hypoplasia and semen abnormalities. *J Urol* 1979 ; 122 : 36-9.
16. Kristensen DM, Hass U, Lesne L, et al. Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. *Hum Reprod* 2011 ; 26 : 235-44.
17. Benbrahim-Tallaa L, Siddeek B, Bozec A, et al. Alterations of Sertoli cell activity in the long-term testicular germ cell death process induced by fetal androgen disruption. *J Endocrinol* 2008 ; 196 : 21-31.
18. Paoloni-Giacobino A. Epigenetic effects of methoxychlor and vinclozolin on male gametes. *Vitam Horm* 2014 ; 94 : 211-27.
19. Omezzine A, Chater S, Mauduit C, et al. Long-term apoptotic cell death process with increased expression and activation of caspase-3 and -6 in adult rat germ cells exposed *in utero* to flutamide. *Endocrinology* 2003 ; 144 : 648-61.
20. Barouki R, Gluckman PD, Grandjean P, et al. Developmental origins of non-communicable disease: Implications for research and public health. *Environ Health* 2012 ; 11 : 42.
21. Kobayashi H, Sato A, Otsu E, et al. Aberrant DNA methylation of imprinted loci in sperm from oligospermic patients. *Hum Mol Genet* 2007 ; 16 : 2542-51.
22. Clement TM, Savenkova MI, Settles M, et al. Alterations in the developing testis transcriptome following embryonic vinclozolin exposure. *Reprod Toxicol* 2010 ; 30 : 353-64.
23. Meunier L, Siddeek B, Vega A, et al. Perinatal programming of adult rat germ cell death after exposure to xenoestrogens: role of microRNA miR-29 family in the down-regulation of DNA methyltransferases and Mcl-1. *Endocrinology* 2012 ; 153 : 1936-47.
24. Stouder C, Paoloni-Giacobino A. Transgenerational effects of the endocrine disruptor vinclozolin on the methylation pattern of imprinted genes in the mouse sperm. *Reproduction* 2010 ; 139 : 373-9.
25. Doshi T, Mehta SS, Dighe V, et al. Hypermethylation of estrogen receptor promoter region in adult testis of rats exposed neonatally to bisphenol A. *Toxicology* 2011 ; 289 : 74-82.



RÉFÉRENCES

26. Wu S, Zhu J, Li Y, et al. Dynamic effect of di-2-(ethylhexyl) phthalate on testicular toxicity: epigenetic changes and their impact on gene expression. *Int J Toxicol* 2010 ; 29 : 193-200.
27. Ajj H, Chesnel A, Pinel S, et al. An alkylphenol mix promotes seminoma derived cell proliferation through an ERalpha36-mediated mechanism. *PLoS One* 2013 ; 8 : e61758.
28. Lakhdari N, Siddeek B, Inoubli I, et al. Environmental neonatal programming of miRNA-heat shock response pathways mediates adult germ cell death disease. *PLoS One* 2016 (sous presse).
29. Volle DH, Decourteix M, Garo E, et al. The orphan nuclear receptor small heterodimer partner mediates male infertility induced by diethylstilbestrol in mice. *J Clin Invest* 2009 ; 119 : 3752-64.
30. Kotaja N. MicroRNAs and spermatogenesis. *Fertil Steril* 2014 ; 101 : 1552-62.
31. Wang L, Xu C. Role of microRNAs in mammalian spermatogenesis and testicular germ cell tumors. *Reproduction* 2015 ; 149 : R127-37.
32. Becher G, Bergman Å, Bjerregaard P, et al. *State of the science of endocrine disrupting chemicals, 2012*. An assessment of the state of the science of endocrine disruptors prepared by a group of experts for the United Nations Environment Programme and World Health Organization. Geneva : UNEP/WHO, 2013 : 296 p.
33. Hartmann C, Corre-Menguy F, Boualem A, Jovanovic M, Lelandais-Brière C. Les microARN. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 894-8.
34. Le Magueresse-Battistoni B, Vidal H, Naville D. Exposition maternelle aux polluants et altération de la santé métabolique à l'âge adulte. *Med Sci (Paris)* 2015 ; 32 : 51-6.
35. Pedrazzini T. Le cœur des ARN non codants : un long chemin à découvrir. *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 261-7.

TIRÉS À PART

C. Mauduit



The poster features a vibrant, abstract background of orange and red wavy lines. In the top right corner, the AFM Téléthon logo is displayed with the tagline 'CURE THROUGH INNOVATION'. The main title 'MYOLOGY 2016' is written in large, bold, white letters, followed by '5TH INTERNATIONAL CONGRESS OF MYOLOGY' in a smaller font. Below this, a white box contains the dates '2016, March 14-18' and the location 'LYON CONVENTION CENTRE FRANCE'. A circular inset image on the right shows a night view of the Lyon Convention Centre and the city lights. A vertical credit line on the far right reads '© J. Lecomte - Centre International des Congrès de Lyon - DR / Institut de Myologie'. In the bottom left corner, there is an orange circular button with the text 'SIGN UP NOW!'.

SIGN UP
NOW!

JOIN AN OUTSTANDING GATHERING OF INTERNATIONAL EXPERTS IN MYOLOGY!

Since the last edition of our congress in 2011, Myology has undoubtedly reached a new milestone: pathophysiological and therapeutic breakthroughs multiply, and clinical trials thrive. The best specialists in this emerging discipline will come from the five continents to present and challenge their latest findings not only in fundamental research but also in clinical science and therapeutics. At Myology 2016, excellence will again be at the rendezvous!

Visit our website

www.myology2016.org

➔ Registration Early bird fees **until January 31st 2016**