

Le syndrome de dysgénésie testiculaire en 2018

Update on testicular dysgenesis syndrome

Nicolas Chevalier^{1,2}
Patrick Fénelichel^{1,2}

¹ Université Côte d'Azur, CHU de Nice, département d'endocrinologie, diabétologie et médecine de la reproduction, hôpital de l'Archet 2, 151 route de Saint-Antoine de Ginestière, CS23079, 06202 Nice Cedex 3, France

² Université Côte d'Azur, Inserm UMR U1065, UNS, C3M, bâtiment universitaire Archimède, 151 route Saint-Antoine de Ginestière, BP 2 3194, 06204 Nice Cedex 3, France
<fenichel.p@chu-nice.fr>

Résumé. Le syndrome de dysgénésie testiculaire est un trouble du développement des testicules pouvant conduire à des malformations congénitales chez le garçon (hypospadias, cryptorchidie) ainsi qu'à un risque accru de cancer testiculaire et à une mauvaise qualité spermatique à l'âge adulte. Il a été décrit pour la première fois en 2001, par l'équipe de Niels Skakkebaek, et plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été émises quant à sa survenue, avec un rôle majeur des facteurs d'environnement pendant la période de vie fœtale. Cet article présente l'ensemble des données disponibles permettant de mieux comprendre la physiopathologie de ce syndrome.

Mots clés : syndrome de dysgénésie testiculaire, perturbateur endocrinien, santé reproductive, homme

Abstract. Testicular dysgenesis syndrome is a testicular development disorder that can lead to congenital malformations in boys (hypospadias, cryptorchidism) but also an increased risk of testicular cancer and poor semen quality at adulthood. First described in 2001 by Niels Skakkebaek's team, several pathophysiological hypotheses have been proposed but environmental factors constitute main determinants, especially during fetal life. This article reviews all the publications concerning the pathophysiological data concerning the testicular dysgenesis syndrome.

Key words: testicular dysgenesis syndrome, endocrine disruptors, reproductive health, man

Depuis plus de quarante ans, l'ensemble des données épidémiologiques disponibles ont mis en évidence une augmentation constante des pathologies du tractus génital masculin. Parmi ces pathologies, certaines peuvent être observées dès la naissance, qu'il s'agisse de l'hypospadias (malposition de l'orifice urétral) ou de la cryptorchidie uni- ou bilatérale (non-descente testiculaire). Les sujets touchés présentent ensuite, plus fréquemment que la population générale, une mauvaise qualité du sperme, responsable à l'âge adulte d'une possible hypofertilité, voire d'une infertilité. Ces trois pathologies sont habituellement associées à une survenue plus fréquente de cancer du testicule, dont la forme majoritaire correspond à une tumeur des cellules germinales (dans près de 98 % des cas).

En 2001, le danois Niels Skakkebaek a proposé de regrouper ces quatre pathologies sous le terme

de syndrome de dysgénésie testiculaire (TDS, pour *testicular dysgenesis syndrom*) qu'il a décrit comme un trouble du développement des testicules durant la vie *in utero*, responsable de la survenue de l'ensemble de ces pathologies à un âge plus ou moins variable [1]. À ce jour, en dehors des pays scandinaves, la prévalence exacte du TDS à travers le monde n'est pas clairement établie. Les fréquences respectives de la cryptorchidie et de l'hypospadias varient selon les populations considérées, allant de 2 à 9 % pour la cryptorchidie (avec un pourcentage dépendant également de l'âge au diagnostic) et de 0,2 à 1 % pour l'hypospadias [2]. Différentes publications font état d'un accroissement constant des anomalies spermatiques, tant qualitatives que quantitatives, depuis environ trente ans [3]. Ainsi, le nombre de spermatozoïdes diminue en moyenne de 1,9 % par an, en France [4]. Néanmoins, cette modification de la concentration

Médecine
de la **Reproduction**

Tirés à part : P. Fénelichel

doi:10.1684/mte.2018.0716

spermatique ne suffit pas à elle seule pour affirmer un risque d'hypofertilité, puisqu'il est maintenant établi que les paramètres spermatiques peuvent être variables selon la population considérée [5]. La fréquence du cancer du testicule, dont le pic est observé entre 15 et 45 ans, est elle aussi en constante augmentation depuis les années 1970, avec un accroissement annuel moyen allant de 1,5 à 2,5 % selon la population considérée (en sachant que la population d'origine caucasienne a une prédisposition plus importante de développer ce type de tumeur que les autres populations du globe) [4, 6, 7].

L'incidence de ces diverses pathologies a donc globalement considérablement augmenté, mais elle varie également selon les régions du globe considérées. L'étude des populations européennes a ainsi pu mettre en évidence un gradient de risque dont l'épicentre est situé au niveau du Danemark, avec une distribution, non pas Nord-Sud, comme cela est habituellement observé, mais de manière centrifuge [8]. La comparaison des populations danoise et finlandaise, pour lesquelles les fréquences des pathologies incluses dans le TDS sont extrêmement différentes, a d'ailleurs permis à l'équipe de Niels Skakkebaek de construire l'hypothèse du TDS (*figure 1*) [1].

Si, en 2018, l'existence du TDS ne fait quasiment plus aucun doute en termes d'entité clinique, les mécanismes physiopathologiques à l'origine de ce syndrome restent imparfaitement compris, avec un rôle des facteurs d'environnement probablement très important. Nous proposons, à travers cette revue de la littérature, de rapporter les principales données biologiques pouvant expliquer la survenue d'un TDS.

Origine développementale

Compte tenu de l'existence d'anomalies dès la période néonatale, il est assez licite de considérer que le TDS a une origine précoce, dès le développement *in utero*. La descente testiculaire représente un événement essentiel de la différenciation sexuelle masculine et se divise en deux phases dont les mécanismes moléculaires ont été précisés au cours des dernières années. La première phase de migration, précoce (entre la huitième et la quatorzième semaine de gestation), strictement intra-abdominale, correspond à une croissance et à un élargissement du gubernaculum testis dont le développement est principalement dépendant d'une hormone sécrétée par les cellules de Leydig fœtales, nommée *insuline-like 3* (INSL-3) [9]. Cette croissance va entraîner la migration du testicule fœtal à l'orifice inguinal. La seconde phase de migration, appelée inguinoscrotale, a lieu dans le dernier trimestre de la grossesse (de la vingt-cinquième à la trente-cinquième semaine de gestation) et correspond à la migration de l'ensemble gubernaculum/testicule depuis la région inguinale jusque dans le scrotum, cette migration étant guidée par le trajet du nerf génitofémoral, directement sous la dépendance des androgènes sécrétés par le testicule fœtal [10]. Ainsi, tout déséquilibre dans la sécrétion de l'une et/ou de l'autre de ces deux hormones produites par le testicule fœtal peut potentiellement être à l'origine du développement d'une cryptorchidie. Plusieurs modèles expérimentaux ont pu reproduire ce phénotype de cryptorchidie, en particulier lorsqu'il existe une atteinte des cellules de Leydig fœtales [11].

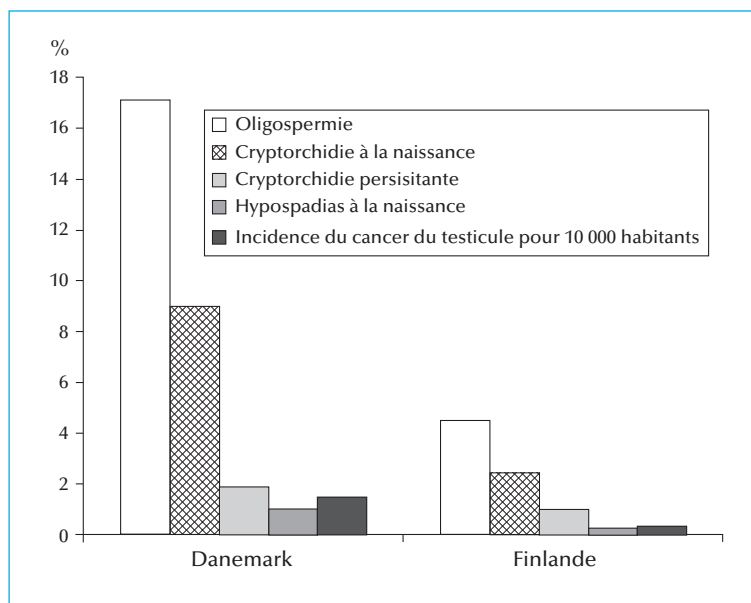


Figure 1. Prévalence des anomalies constituant le syndrome de dysgénésie testiculaire au Danemark et en Finlande d'après Wohlfahrt-Veje *et al.* [59].

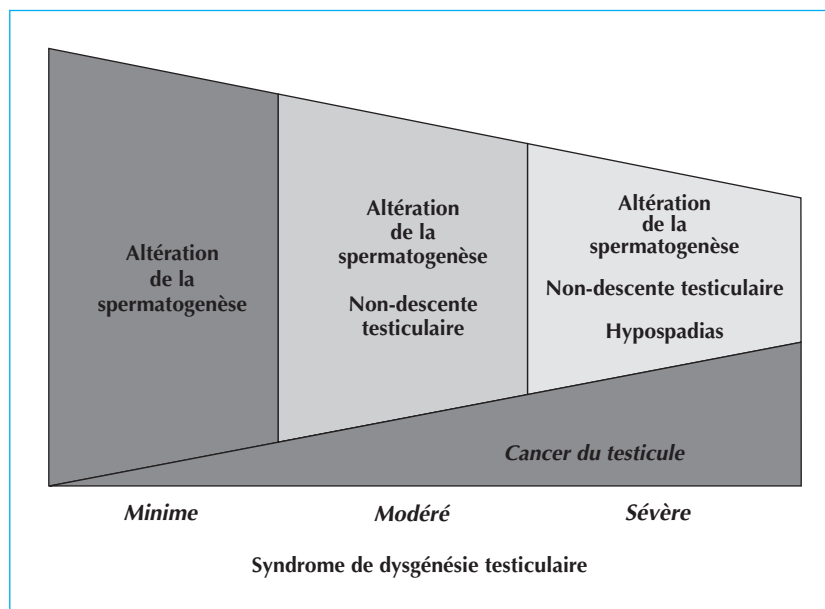


Figure 2. Relation entre les différentes composantes cliniques du syndrome de dysgénésie testiculaire, en sachant que son incidence diminue avec sa sévérité alors que l'incidence du cancer germlinal testiculaire augmente parallèlement à la sévérité du TDS, adapté de Skakkebaek *et al.* [1].

De la même manière, l'hypospadias, qui est un défaut de développement de la partie ventrale du pénis, associé à un abouchement ectopique de l'urètre, est lié à un défaut de différenciation terminale du sinus urogénital, sous la dépendance de la dihydrotestostérone (DHT), obtenue par action de la 5- α réductase sur la testostérone fœtale. Toute situation pouvant diminuer le taux de cette hormone, de manière absolue ou relative, peut donc être à l'origine de cette malformation génitale [12].

Si l'atteinte du compartiment leydigien a un impact majeur et rapidement visible sur le développement du tractus génital masculin, l'atteinte du compartiment sertolien, dont les cellules sont un support indispensable à la gamétogenèse masculine, sera responsable d'une altération de la spermatogénèse et de la spermiogénèse – anomalie qui ne sera observée que beaucoup plus tardivement, le plus souvent lorsque le patient aura un projet de parentalité. Il est en effet maintenant clairement établi que le nombre de cellules de Sertoli dans le testicule adulte est un déterminant essentiel de la production quotidienne de spermatozoïdes (et donc *in fine* de la taille testiculaire). Toute anomalie de cette fonction sertolienne sera donc responsable d'une baisse de la quantité et de la qualité spermatiques, et donc potentiellement à l'origine d'une hypofertilité voire d'une infertilité masculine [13].

Dans l'hypothèse de Niels Skakkebaek, ces altérations très précoces observées dans les compartiments leydigien et sertolien sont à l'origine d'un développement anormal des cellules germinales souches fœtales (les gonocytes), ce qui conditionnerait l'apparition d'un carcinome testi-

culaire *in situ* de manière très précoce, dès la vie *in utero*. Présentes dès la naissance, ces cellules ne proliféreraient qu'à partir de la puberté, probablement sous l'effet de la stimulation des gonadotrophines hypophysaires et de la reprise d'une activité hormonale testiculaire [1].

Tous les patients atteints de TDS n'en présentent pourtant pas tous les symptômes (*figure 2*), et il a été suggéré que cette variabilité phénotypique pourrait en fait être liée à une susceptibilité génétique plus importante de la part de certains patients, que cette susceptibilité soit innée (en raison d'un fond génétique spécifique) ou acquise (par modifications épigénétiques) [1, 5].

Impact des perturbateurs endocriniens

Les perturbateurs endocriniens environnementaux (PEE) sont des molécules d'origine exogène, principalement produites par l'industrie chimique, qui miment, bloquent ou interfèrent avec les effets naturels des hormones produites par l'organisme, ce qui a pour conséquence la survenue d'un ou de plusieurs effets néfastes chez l'individu exposé et/ou sa descendance [14]. Leurs mécanismes d'action ne sont pas intégralement connus mais, pour la plupart, ces molécules ont une activité antiandrogénique ou une activité œstrogénomimétique. Les PEE ont donc été très tôt suspectés d'intervenir dans le déterminisme du TDS dans l'espèce humaine, et ce d'autant que des animaux exposés accidentellement à de fortes doses de PEE ont développé dans leur descendance

des tableaux proches de celui observé chez l'homme atteint de TDS :

- malformations chez les cormorans du lac Ontario par contamination à la dioxine [15],
- micropénis et anomalies testiculaires chez les alligators de l'Apopka Lake exposés au dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) et au dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE) [16],
- cryptorchidie et hypofertilité chez les panthères des Everglades exposées au DDE, au méthoxychlore et aux polychlorobiphényles (PCB) [17].

Dans l'espèce humaine, l'exemple le plus représentatif est probablement apporté par l'exposition pergravidique au diéthylstilbestrol (DES ou Distilbène®), puissant œstrogène de synthèse utilisé de la fin des années 1940 au début des années 1970 pour prévenir les fausses couches précoces. L'exposition *in utero* au DES est responsable d'anomalies bien connues du tractus génital féminin avec un surrisque d'adénocarcinome vaginal à cellules claires [18, 19]. L'analyse secondaire des garçons exposés *in utero* au DES a également montré une augmentation de fréquence de l'hypospadias, de l'oligospermie [19] et de la cryptorchidie [20, 21] dans cette population. Cet effet néfaste est également observé dans la descendance de ces enfants exposés *in utero*, même en l'absence d'exposition secondaire, suggérant donc la participation de modifications épigénétiques induites par le DES [18], déjà observées pour d'autres perturbateurs endocriniens dont le bisphénol A (BPA) et soulignant la dangerosité des PEE.

Le BPA, couramment utilisé dans l'industrie plastique en raison de ses capacités de polymérisation, était initialement considéré comme un estrogène de synthèse. Plusieurs travaux ont pu confirmer de tels effets œstrogénomimétiques du BPA, aussi bien *in vitro* que dans des modèles animaux, y compris à des faibles doses comme celles auxquelles nous sommes quotidiennement exposés [22]. Ces données ont été pour la plupart confirmées dans l'espèce humaine [23], l'exposition au BPA étant impliquée dans les différents aspects du TDS. Des travaux récents ont ainsi pu montrer qu'une exposition chronique au BPA était associée, dans l'espèce humaine, à une élévation des taux plasmatiques de prolactine, d'estradiol et de SHBG dans le sexe masculin, ces modifications hormonales pouvant être à l'origine d'une altération de la fertilité masculine [24]. De la même manière, il a été montré que les concentrations les plus élevées de BPA dans le sang et dans le liquide séminal étaient associées à une diminution de la quantité de spermatozoïdes ainsi qu'à une augmentation des anomalies morphologiques et de la fragmentation de l'ADN spermatique, paramètres qui sont habituellement associés à un plus grand risque d'hypofertilité et d'infertilité masculines [25, 26]. Cet effet pourrait avoir une origine très précoce, dès le premier trimestre de la grossesse, puisqu'il a été montré une aug-

mentation de l'apoptose et une perte des marqueurs de pluripotence dans les cellules germinales souches en cas d'exposition à de faibles doses de BPA dans un modèle de culture *in vitro* de testicule fœtal [27]. Notre équipe a, quant à elle, pu montrer, à partir d'une cohorte de naissances prospective, l'existence d'une corrélation inverse entre les taux d'INSL-3 et les taux de BPA mesurés dans le sang du cordon d'enfants de sexe masculin nés cryptorchides [28], suggérant pour la première fois une hypothèse mécanistique à cet aspect du TDS. Nous avons également pu mettre en évidence, dans un modèle *in vitro* de cellules séminomateuses humaines (forme la plus fréquente de cancer germinal testiculaire de l'homme jeune), que le BPA était capable d'augmenter la prolifération des cellules tumorales aux doses habituellement mesurées dans la population humaine, via un récepteur membranaire non classique des œstrogènes nommé GPER (pour *G protein-coupled estrogen receptor 1*), ou GPR30 (pour *G protein-coupled receptor 30*) [29, 30]. L'ensemble de ces données confirme donc le rôle très probable d'une exposition au BPA, un PEE à activité œstrogénomimétique, dans le déterminisme du TDS.

Les phtalates sont des plastiques et plastifiants largement utilisés. Aussi la population est-elle couramment exposée à des taux détectables et variables de plusieurs congénères (et métabolites) de phtalates, parmi lesquels les plus connus sont le diéthyl phtalate (DEP), le butyle benzyle phtalate (BBP), le diéthylhexyle phtalate (DEHP) et le dioctyle téréphtalate (DOTP) [31]. Chez l'animal, il a été montré qu'une exposition prénatale et périnatale était responsable d'anomalies du tractus génital masculin en raison d'une activité antiandrogénique de ces molécules [32]. Les anomalies observées étaient en tout point similaires à celles observées dans le cadre du TDS décrit chez l'homme, avec une surincidence des hypospadias, un raccourcissement de la distance anogénitale, une hypoplasie ou agénésie épидidymaire et une augmentation de la fréquence de la cryptorchidie [32]. Les anomalies observées chez les animaux exposés aux congénères de phtalates sont liées à une diminution globale de la production fœtale de testostérone mais également d'INSL-3 [33, 34] – plutôt qu'à une anomalie de la réceptivité hormonale, comme il avait été initialement suggéré. Il a été également rapporté une baisse de la spermatogenèse, quel que soit le congénère auquel les animaux ont été exposés [5]. Cela a été confirmé *in vitro*, le monodéthyle phtalate (MEHP) étant capable d'augmenter l'apoptose des cellules germinales fœtales humaines, y compris pour des doses très faibles, ceci étant susceptible d'expliquer la diminution de spermatogenèse et l'hypofertilité observées à l'âge adulte [35] et suggérant ainsi que l'effet des phtalates sur le testicule fœtal n'est pas limité à la seule atteinte du compartiment leydigien, comme habituellement avancé [5, 36].

Malgré des données expérimentales, le lien direct de causalité entre exposition chronique aux PEE et surve-

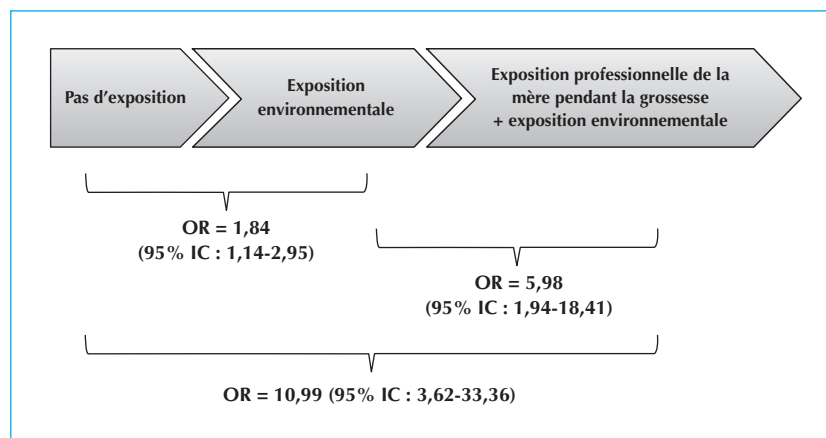


Figure 3. Effet d'une exposition cumulative à des perturbateurs endocriniens environnementaux sur le risque de développer un hypospadias dans la descendance, adapté de Kalfa *et al.* [12]. OR : odds ratio ; IC : intervalle de confiance.

nue d'un TDS n'a jamais été rigoureusement démontré en dehors des expositions aiguës accidentelles (comme pour le DES). En effet, de nombreux facteurs confondants peuvent intervenir et nous sommes surtout exposés à un cocktail de molécules, dont la résultante n'est pas forcément additive ou synergique. Ceci explique pourquoi les données épidémiologiques les plus détaillées et convaincantes proviennent de l'étude des anomalies observées dans la période néonatale, comme nous avons pu le montrer dans notre équipe concernant l'impact de l'exposition prénatale aux phtalates ou aux PCB sur la survenue de cryptorchidie à la naissance [37, 38]. Ces données ont été confirmées également pour l'hypospadias avec un risque multiplié par 11 par l'exposition chronique de la mère à des PEE (*figure 3*) [12].

Quelle place pour la génétique ?

De nombreux gènes candidats ont été proposés, au cours des dernières années, pour expliquer les anomalies du tractus génital mâle, et donc le TDS. Néanmoins, ces anomalies s'intègrent le plus souvent dans des dysgénésies gonadiques plus ou moins complexes, ne correspondent finalement pas au tableau clinique du TDS tel que décrit par Skakkebaek [1].

Concernant la cryptorchidie, les principaux gènes candidats sont ceux de l'INSL-3, de l'AMH [39, 40] et de leurs récepteurs respectifs, ainsi que celui du TGFB [41], lesquels correspondent en fait aux acteurs impliqués dans les différentes phases de la migration testiculaire. Dans cette hypothèse physiopathologique, la cryptorchidie constituerait alors à elle seule un facteur de risque d'hypofertilité et de cancer testiculaire à l'âge adulte par altération de la programmation des cellules germinales fœtales [42, 43]. Si l'on considère l'association cryptorchidie/hypospadias, d'autres gènes ont été suggérés – et validés pour la plupart

au moins dans des modèles murins –, tels que *HOXA-10* (pour *homeo box A10*), *FGF* (pour *fibroblast growth factor*), *Shh* (pour *Sonic hedgehog*), *WT1* (pour *Wilms' tumor 1*), *SRY* (pour *sex-determining region of Y chromosom*) ou *ATF3* (pour *activating transcription factor 3*) [5, 44]. Aucun n'explique pourtant à lui seul l'ensemble des atteintes du TDS.

Concernant le cancer germinale testiculaire, l'hypothèse d'une origine génétique a été suggérée compte tenu de la plus grande fréquence de ces cancers chez les frères et les fils de patients atteints de tumeur germinale testiculaire, mais en raison également des différences de prévalence observées selon l'origine ethnique des patients [45, 46]. Les nouvelles techniques de génétique moléculaire, en particulier les études d'association pangénomiques (GWAS, pour *genome-wide association studies*), ont permis de mettre en évidence plusieurs variants pouvant prédisposer à la survenue de tumeurs germinales testiculaires, notamment sur le bras long du chromosome 12 (12q22), région qui avait déjà été évoquée dans des études précédentes [47, 48]. Cette région porte le gène *KIT* et son ligand (*KITLG*) qui sont des éléments de signalisation impliqués dans la viabilité des cellules germinales ainsi que dans leur migration. Cette voie de signalisation a également été décrite comme hyperactivée dans le carcinome *in situ* testiculaire ainsi que dans les tumeurs germinales du testicule [49-52]. L'implication d'autres gènes a été suggérée sans que leur rôle initiateur ou promoteur n'ait été clairement démontré, qu'il s'agisse de *DMRT1* (pour *doublesex and mab-3 related transcription factor 1*) [53, 54] ou des polymorphismes dans le récepteur non classique aux œstrogènes *GPR30/GPER* [55, 56].

Enfin, les études de cohortes, en particulier au Danemark, qui ont évalué de manière systématique toutes les familles avec TDS et tumeurs des cellules germinales, ont mis en évidence, comme facteurs de risque majeurs

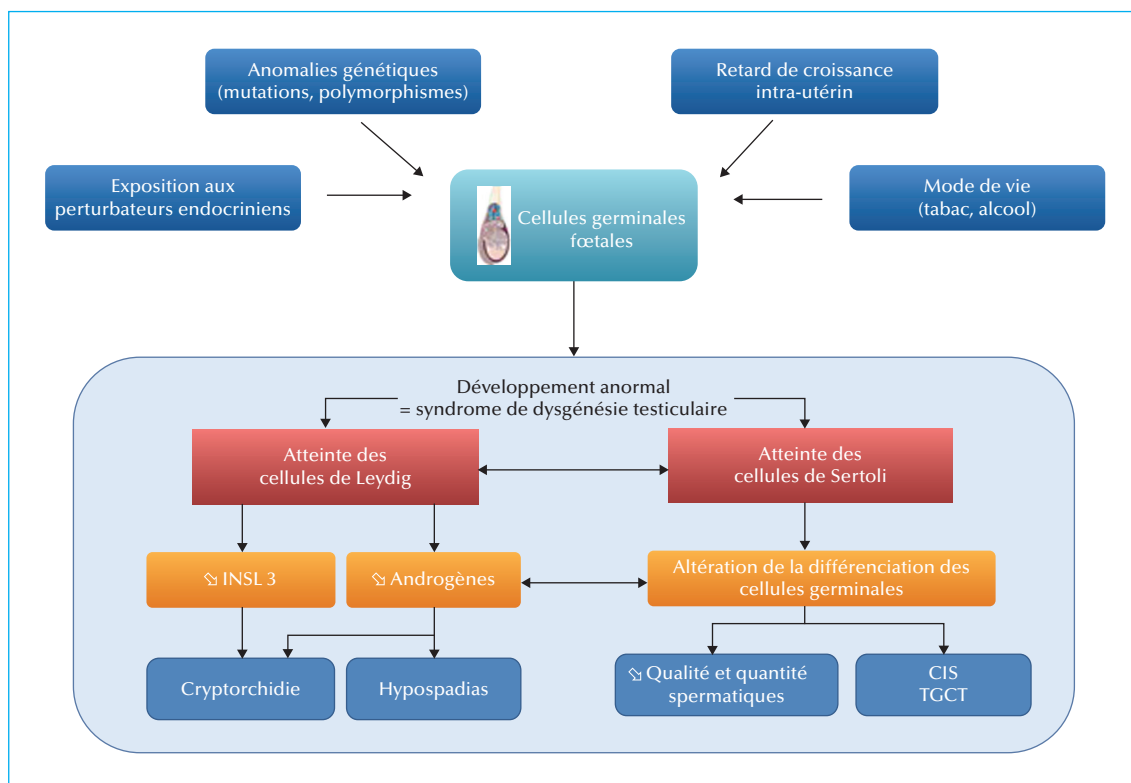


Figure 4. Représentation schématique des interactions conduisant à la survenue d'un syndrome de dysgénésie testiculaire par modification de la programmation des cellules germinales fœtales, adapté de Skakkebaek *et al.* [1]. CIS : carcinome *in situ*. TGCT : tumeur des cellules germinales testiculaires.

de survenue d'un cancer testiculaire, uniquement les antécédents familiaux d'hypospadias, de cryptorchidie et surtout la notion d'exposition environnementale et professionnelle à des polluants de type PEE [57, 58], sans pouvoir identifier de gène candidat. Ceci renforce finalement l'hypothèse de Niels Skakkebaek, selon laquelle le TDS aurait une origine développementale et environnementale, plutôt que génétique [1].

Conclusion

Un peu plus de quinze ans après la première publication de l'hypothèse de Niels Skakkebaek sur l'origine du syndrome de dysgénésie testiculaire, l'origine développementale et environnementale du TDS est devenue une quasi-certitude, les progrès de la génétique moléculaire, y compris le séquençage à haut débit, n'ayant pas permis de mettre en évidence un cluster de gènes potentiellement responsables – en dehors d'anomalies très spécifiques qui correspondent finalement plus à des dysgénésies gonadiques. Les mécanismes physiopathologiques impliqués restent néanmoins à préciser, même si une modulation de l'action des deux principales hormones testiculaires

fœtales que sont la testostérone et l'INSL-3 semble constituer un des événements principaux.

Les progrès de la génétique n'ont pas permis non plus d'expliquer la variabilité phénotypique observée chez les différents patients atteints de TDS, variabilité qui finalement semble être essentiellement liée à la notion de fenêtre de vulnérabilité, qui comprend à la fois le moment et la dose d'exposition, comme récemment démontré par les travaux de Niels Skakkebaek et de Richard Sharpe [13]. Les connaissances physiopathologiques du TDS continuent donc de s'améliorer (*figure 4*). Il restera à étudier, dans les années à venir, si une réduction d'exposition aux molécules incriminées dans la survenue du TDS permet d'observer une diminution de son incidence. . .

Liens d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001 ; 16(5) : 972-8.

2. Toppari J, Virtanen HE, Main KM, Skakkebaek NE. Cryptorchidism and hypospadias as a sign of testicular dysgenesis syndrome (TDS): environmental connection. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010; 88(10): 910-9.
3. Bujan JA. Évolution temporelle et géographique des caractéristiques du sperme en France et dans le monde. Quo Vadis ? *Bull Epidemiol Hebd* 2017; 7-9: 91-7.
4. Le Moal J, De Crouy-Chanel RA, Gorla P, et al. Analyse combinée des quatre indicateurs du syndrome de dysgénésie testiculaire en France, dans le contexte de l'exposition aux perturbateurs endocriniens : cryptorchidies, hypospadias, cancer du testicule et qualité du sperme. *Bull Epidemiol Hebd* 2018; 22-23: 452-63.
5. Xing JS, Bai ZM. Is testicular dysgenesis syndrome a genetic, endocrine, or environmental disease, or an unexplained reproductive disorder? *Life Sci* 2018; 194: 120-9.
6. McGlynn KA, Cook MB. Etiologic factors in testicular germ-cell tumors. *Future Oncol* 2009; 5(9): 1389-402.
7. Shah MN, Devesa SS, Zhu K, McGlynn KA. Trends in testicular germ cell tumours by ethnic group in the United States. *Int J Androl* 2007; 30(4): 206-13.
8. Huyghe E, Muller A, Miesusset R, et al. Impact of diagnostic delay in testis cancer: results of a large population-based study. *Eur Urol* 2007; 52(6): 1710-6.
9. Virtanen HE, Toppari J. Embryology and physiology of testicular development and descent. *Pediatr Endocrinol Rev* 2014; 11(Suppl 2): 206-13.
10. Favorito LA, Costa SF, Julio-Junior HR, Sampaio FJ. The importance of the gubernaculum in testicular migration during the human fetal period. *Int Braz J Urol* 2014; 40(6): 722-9.
11. van den Driesche S, Kilcoyne KR, Wagner I, et al. Experimentally induced testicular dysgenesis syndrome originates in the masculinization programming window. *JCI Insight* 2017; 2(6): e91204.
12. Kalfa N, Paris F, Philibert P, et al. Is hypospadias associated with prenatal exposure to endocrine disruptors? A french collaborative controlled study of a cohort of 300 consecutive children without genetic defect. *Eur Urol* 2015; 68(6): 1023-30.
13. Sharpe RM, McKinnell C, Kivlin C, Fisher JS. Proliferation and functional maturation of Sertoli cells, and their relevance to disorders of testis function in adulthood. *Reproduction* 2003; 125(6): 769-84.
14. Diamanti-Kandaraki E, Bourguignon JP, Giudice LC, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2009; 30(4): 293-342.
15. Colborn T. The wildlife/human connection: modernizing risk decisions. *Environ Health Perspect* 1994; 102(Suppl 12): 55-9.
16. Guillelte Jr. LJ, Gross TS, Masson GR, Matter JM, Percival HF, Woodward AR. Developmental abnormalities of the gonad and abnormal sex hormone concentrations in juvenile alligators from contaminated and control lakes in Florida. *Environ Health Perspect* 1994; 102(8): 680-8.
17. Facemire CF, Gross TS, Guillelte Jr. LJ. Reproductive impairment in the Florida panther: nature or nurture? *Environ Health Perspect* 1995; 103(Suppl 4): 79-86.
18. Fenichel P, Brucker-Davis F, Chevalier N. The history of Distilbene(R) (Diethylstilbestrol) told to grandchildren—the transgenerational effect. *Ann Endocr* 2015; 76(3): 253-9.
19. Newbold RR. Lessons learned from perinatal exposure to diethylstilbestrol. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 199(2): 142-50.
20. Henderson BE, Benton B, Cosgrove M, et al. Urogenital tract abnormalities in sons of women treated with diethylstilbestrol. *Pediatrics* 1976; 58(4): 505-7.
21. Gill WB, Schumacher GF, Bibbo M, Straus 2nd FH M, Schoenberg HW. Association of diethylstilbestrol exposure in utero with cryptorchidism, testicular hypoplasia and semen abnormalities. *J Urol* 1979; 122(1): 36-9.
22. Cabaton NJ, Canlet C, Wadia PR, et al. Effects of low doses of bisphenol A on the metabolome of perinatally exposed CD-1 mice. *Environ Health Perspect* 2013; 121(5): 586-93.
23. Beausoleil C, Emond C, Cravedi JP, et al. Regulatory identification of BPA as an endocrine disruptor: context and methodology. *Mol Cell Endocrinol* 2018; 475: 4-9.
24. Liu X, Miao M, Zhou Z, et al. Exposure to bisphenol A and reproductive hormones among male adults. *Environ Toxicol Pharmacol* 2015; 39(2): 934-41.
25. Vitku J, Sosvorova L, Chlupacova T, et al. Differences in bisphenol A and estrogen levels in the plasma and seminal plasma of men with different degrees of infertility. *Physiol Res* 2015; 64(Suppl 2): S303-11.
26. Meeker JD, Ehrlich S, Toth TL, et al. Semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary bisphenol A among men from an infertility clinic. *Reprod Toxicol* 2010; 30(4): 532-9.
27. Eladak S, Moison D, Guerquin MJ, et al. Effects of environmental bisphenol A exposures on germ cell development and Leydig cell function in the human fetal testis. *PLoS One* 2018; 13(1): e0191934.
28. Chevalier N, Brucker-Davis F, Lahlou N, et al. A negative correlation between insulin-like peptide 3 and bisphenol A in human cord blood suggests an effect of endocrine disruptors on testicular descent during fetal development. *Hum Reprod* 2015; 30(2): 447-53.
29. Chevalier N, Bouskine A, Fenichel P. Bisphenol A promotes testicular seminoma cell proliferation through GPER/GPR30. *Int J Cancer* 2012; 130(1): 241-2.
30. Bouskine A, Nebout M, Brucker-Davis F, Benahmed M, Fenichel P. Low doses of bisphenol A promote human seminoma cell proliferation by activating PKA and PKC via a membrane G-protein-coupled estrogen receptor. *Environ Health Perspect* 2009; 117(7): 1053-8.
31. Blount BC, Silva MJ, Caudill SP, et al. Levels of seven urinary phthalate metabolites in a human reference population. *Environ Health Perspect* 2000; 108(10): 979-82.
32. Gray Jr. LE, Ostby J, Furr J, Price M, Veeramachaneni DN, Parks L. Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP and DINP, but not DEP, DMP or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicol Sci* 2000; 58(2): 350-65.
33. Mahood IK, Hallmark N, McKinnell C, Walker M, Fisher JS, Sharpe RM. Abnormal Leydig Cell aggregation in the fetal testis of rats exposed to di (n-butyl) phthalate and its possible role in testicular dysgenesis. *Endocrinology* 2005; 146(2): 613-23.
34. Thompson CJ, Ross SM, Gaido KW. Di(n-butyl) phthalate impairs cholesterol transport and steroidogenesis in the fetal rat testis through a rapid and reversible mechanism. *Endocrinology* 2004; 145(3): 1227-37.
35. Muczynski V, Cravedi JP, Lehraiki A, et al. Effect of mono-(2-ethylhexyl) phthalate on human and mouse fetal testis: *In vitro* and *in vivo* approaches. *Toxicol Appl Pharmacol* 2012; 261(1): 97-104.

36. Hu GX, Lian QQ, Ge RS, Hardy DO, Li XK. Phthalate-induced testicular dysgenesis syndrome: Leydig cell influence. *Trends Endocrinol Metab* 2009; 20(3): 139-45.
37. Brucker-Davis F, Wagner-Mahler K, Delattre I, et al. Cryptorchidism at birth in Nice area (France) is associated with higher prenatal exposure to PCBs and DDE, as assessed by colostrum concentrations. *Hum Reprod* 2008; 23(8): 1708-18.
38. Wagner-Mahler K, Kurzenne JY, Delattre I, et al. Prospective study on the prevalence and associated risk factors of cryptorchidism in 6246 newborn boys from Nice area, France. *Int J Androl* 2011; 34(5 Pt 2): e499-510.
39. Abduljabbar M, Taheini K, Picard JY, Cate RL, Josso N. Mutations of the AMH type II receptor in two extended families with persistent Müllerian duct syndrome: lack of phenotype/genotype correlation. *Horm Res Paediatr* 2012; 77(5): 291-7.
40. Keukens L, Zijp G, Mul D. Persistent Müllerian duct syndrome: a rare cause of unilateral cryptorchidism. *BMJ Case Rep* 2012; 2012.
41. Barthold JS, Wang Y, Kolon TF, et al. Phenotype specific association of the TGFBR3 locus with nonsyndromic cryptorchidism. *J Urol* 2015; 193(5): 1637-45.
42. Nef S, Parada LF. Cryptorchidism in mice mutant for *Ins13*. *Nat Genet* 1999; 22(3): 295-9.
43. Bogatcheva NV, Ferlin A, Feng S, et al. T222P mutation of the insulin-like 3 hormone receptor LGR8 is associated with testicular maldescent and hinders receptor expression on the cell surface membrane. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292(1): E138-44.
44. Kalfa N, Philibert P, Sultan C. Is hypospadias a genetic, endocrine or environmental disease, or still an unexplained malformation? *Int J Androl* 2009; 32(3): 187-97.
45. Hemminki K, Chen B. Familial risks in testicular cancer as aetiological clues. *Int J Androl* 2006; 29(1): 205-10.
46. Litchfield K, Shipley J, Turnbull C. Common variants identified in genome-wide association studies of testicular germ cell tumour: an update, biological insights and clinical application. *Andrology* 2015; 3(1): 34-46.
47. Rapley EA, Turnbull C, Al Olama AA, et al. A genome-wide association study of testicular germ cell tumor. *Nat Genet* 2009; 41(7): 807-10.
48. Ferlin A, Pengo M, Pizzol D, Carraro U, Frigo AC, Foresta C. Variants in *KITLG* predispose to testicular germ cell cancer independently from spermatogenic function. *Endocr Relat Cancer* 2012; 19(1): 101-8.
49. Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE. Expression of the c-kit protein product in carcinoma-in-situ and invasive testicular germ cell tumours. *Int J Androl* 1994; 17(2): 85-92.
50. Stoop H, Honecker F, van de Geijn GJ, et al. Stem cell factor as a novel diagnostic marker for early malignant germ cells. *J Pathol* 2008; 216(1): 43-54.
51. Azevedo MF, Horvath A, Bornstein ER, et al. Cyclic AMP and c-KIT signaling in familial testicular germ cell tumor predisposition. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(8): E1393-400.
52. Kratz CP, Han SS, Rosenberg PS, et al. Variants in or near *KITLG*, *BAK1*, *DMRT1* and *TERT-CLPTM1L* predispose to familial testicular germ cell tumour. *J Med Genet* 2011; 48(7): 473-6.
53. Turnbull C, Rapley EA, Seal S, et al. Variants near *DMRT1*, *TERT* and *ATF7IP* are associated with testicular germ cell cancer. *Nat Genet* 2010; 42(7): 604-7.
54. Looijenga LH, Hersmus R, Gillis AJ, et al. Genomic and expression profiling of human spermatocytic seminomas: primary spermatocyte as tumorigenic precursor and *DMRT1* as candidate chromosome 9 gene. *Cancer Res* 2006; 66(1): 290-302.
55. Chevalier N, Vega A, Bouskine A, et al. GPR30, the non-classical membrane G protein related estrogen receptor, is overexpressed in human seminoma and promotes seminoma cell proliferation. *PLoS One* 2012; 7(4): e34672.
56. Chevalier N, Paul-Bellon R, Camparo P, Michiels JF, Chevallier D, Fenichel P. Genetic variants of *GPER/GPR30*, a novel estrogen-related G protein receptor, are associated with human seminoma. *Int J Mol Sci* 2014; 15(1): 1574-89.
57. Schnack TH, Poulsen G, Myrup C, Wohlfahrt J, Melbye M. Familial coaggregation of cryptorchidism, hypospadias and testicular germ cell cancer: a nationwide cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(3): 187-92.
58. Walschaerts M, Muller A, Auger J, et al. Environmental, occupational and familial risks for testicular cancer: a hospital-based case-control study. *Int J Androl* 2007; 30(4): 222-9.
59. Wohlfahrt-Veje C, Main KM, Skakkebaek NE. Testicular dysgenesis syndrome: foetal origin of adult reproductive problems. *Clin Endocr* 2009; 71(4): 459-65.