



HAL
open science

Les effets de l'exposition chronique aux phtalates sur les comportements sexuel et cognitif chez la souris mâle adulte

Suzanne Ducroq

► **To cite this version:**

Suzanne Ducroq. Les effets de l'exposition chronique aux phtalates sur les comportements sexuel et cognitif chez la souris mâle adulte. Neurosciences [q-bio.NC]. Sorbonne Université, 2022. Français. NNT : 2022SORUS545 . tel-04698421

HAL Id: tel-04698421

<https://theses.hal.science/tel-04698421v1>

Submitted on 16 Sep 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE DE DOCTORAT**DE SORBONNE UNIVERSITE**

Dans le but d'obtenir le titre de

DOCTEUR DE SORBONNE UNIVERSITE

Spécialité Neurosciences

Ecole doctorale CERVEAU, COGNITION COMPORTEMENT

Présentée par Suzanne DUCROQ

**LES EFFETS DE L'EXPOSITION CHRONIQUE AUX PHTALATES
SUR LES COMPORTEMENTS SEXUEL ET COGNITIF CHEZ LA
SOURIS MALE ADULTE**

Jury composé de

Pr. Martine Maibeche	Présidente du jury
Dr. Valérie Simoneaux	Rapporteur
Dr. Matthieu Keller	Rapporteur
Dr. Catherine Viguiier	Examinatrice
Dr. Sylvie Babajko	Examinatrice
Dr. Sakina Mhaouty-Kodja	Directrice de thèse

Les phtalates sont des perturbateurs endocriniens fréquemment détectés dans l'environnement en raison de leur utilisation intensive dans la fabrication et le traitement de nombreux produits, ce qui provoque une large contamination environnementale et humaine. L'exposition chronique à l'âge adulte au DEHP seul à des faibles doses comprises dans la fenêtre d'exposition environnementale induit des altérations du comportement sexuel. Cette vulnérabilité est associée à une sous-expression du récepteur des androgènes (AR) dans le circuit neural impliqué dans la régulation du comportement sexuel, mais aussi dans l'hippocampe. L'hippocampe est une structure sensible aux androgènes avec une modulation par de la testostérone via l'AR de comportements cognitifs.

Ce projet de thèse s'est donc intéressé aux effets et mécanismes de l'exposition chronique de souris mâles adultes au DEHP seul ou en mélange de phtalates sur le comportement sexuel et l'apprentissage et mémoire. L'exposition au DEHP seul ou en mélange de phtalates altère le comportement sexuel avec une diminution de l'émission des vocalisations ultrasonores, de l'attractivité des mâles ou de leur urine et du comportement copulatoire. Des perturbations de comportements hippocampe-dépendants comme la mémoire spatiale et temporelle ont été également observées. De manière intéressante, ces altérations comportementales ont été associées à des modifications de la plasticité synaptique structurale et fonctionnelle avec une diminution de la densité des épines dendritiques et des niveaux protéiques de marqueurs pré- et postsynaptiques dans l'aire préoptique, région clé du comportement sexuel, et dans les régions CA1 et CA2/3 de l'hippocampe impliquées dans les processus d'apprentissage et de mémoire. L'ensemble des résultats obtenus associés à des analyses métabolomiques réalisées par nos collaborateurs ont permis de proposer un « Adverse Outcome Pathway » pour les effets de l'exposition adulte aux phtalates sur le système nerveux central mâle.

ABSTRACT

Phthalates are endocrine disruptors frequently detected in the environment due to their extensive use in the manufacture and processing of many products, resulting in widespread environmental and human contamination. Chronic adult exposure to DEHP alone at low doses within the environmental exposure window induces alterations in sexual behavior. This vulnerability is associated with under-expression of the androgen receptor (AR) in the neural circuitry involved in the regulation of sexual behavior, but also in the hippocampus. The hippocampus is an androgen-sensitive structure with modulation by testosterone via the AR of cognitive behaviors.

This thesis project therefore investigated the effects and mechanisms of chronic exposure of adult male mice to DEHP alone or in a mixture of phthalates on sexual behavior and learning and memory. Exposure to DEHP alone or in a mixture of phthalates alters sexual behavior with a decrease in the emission of ultrasonic vocalizations, the attractiveness of males or their urine and copulatory behavior. Disruptions in hippocampal-dependent behaviors such as spatial and temporal memory were also observed. Interestingly, these behavioral alterations were associated with changes in structural and functional synaptic plasticity with a decrease in the density of dendritic spines and protein levels of pre- and postsynaptic markers in the preoptic area, a key region for sexual behavior, and in the CA1 and CA2/3 regions of the hippocampus involved in learning and memory processes. All the results obtained associated with metabolomic analyses carried out by our collaborators allowed us to propose an "Adverse Outcome Pathway" for the effects of adult exposure to phthalates on the male central nervous system.

<u>LES EFFETS DE L'EXPOSITION CHRONIQUE AUX PHTALATES SUR LES COMPORTEMENTS SEXUEL ET COGNITIF CHEZ LA SOURIS MALE ADULTE</u>	1
<u>SOMMAIRE</u>	6
<u>TABLE DES FIGURES</u>	8
<u>TABLE DES TABLEAUX</u>	9
<u>ABREVIATIONS</u>	10
<u>REVUE BIBLIOGRAPHIQUE</u>	12
I. CHAPITRE 1 : LES HORMONES STEROÏDES SEXUELLES	12
A. DIFFERENTIATION SEXUELLE ET SYNTHÈSE DES HORMONES GONADIQUES	12
1. La différenciation sexuelle génétique et gonadique	12
2. La différenciation sexuelle du tractus urogénital.....	13
3. Evolution des taux d'hormones stéroïdes chez les rongeurs (rat, souris)	16
B. LA BIOSYNTHESE DE LA TESTOSTERONE ET DE SES METABOLITES.....	17
C. L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE GONADIQUE	18
1. Testostérone et SNC : effets organisationnels et activationnels de la testostérone	22
a) Effets organisationnels de la testostérone	23
b) Effets activationnels de la testostérone.....	25
2. Mécanismes d'action de la testostérone au niveau central	25
a) Expression neurale de l'AR et des ERs	27
b) La voie de signalisation génomique de l'AR	29
c) Les voies de signalisation non génomiques de l'AR.....	29
d) Les voies de signalisation génomique et non-génomiques des récepteurs ER α et ER β	32
II. CHAPITRE 2 : LE COMPORTEMENT SEXUEL	35
A. LES DIFFÉRENTES PHASES DU COMPORTEMENT SEXUEL MALE.....	35
1. La phase motivationnelle	36
2. La phase consommatoire	39
B. CIRCUIT NEURAL IMPLIQUÉ DANS LE COMPORTEMENT SEXUEL MALE	41
1. Les régions cérébrales impliquées dans l'expression du comportement sexuel mâle	42
a) Le système olfactif.....	42
b) L'amygdale médiane (AMe).....	44
c) Le noyau du lit de la strie terminale (BNST)	45
d) L'aire préoptique médiane (mPOA)	46
2. Les régions spinales impliquées dans l'expression du comportement sexuel mâle.....	50
3. Les neuromédiateurs impliqués dans le contrôle du comportement sexuel mâle.....	50
C. LE RÔLE DES RÉCEPTEURS DES HORMONES STEROÏDES DANS LE COMPORTEMENT SEXUEL.....	52
1. Modèles d'invalidation du récepteur des androgènes	53
2. Modèles d'invalidation des récepteurs des estrogènes.....	54
D. LA PLASTICITÉ LIÉE AU COMPORTEMENT SEXUEL	56
III. CHAPITRE 3 : LES COMPORTEMENTS COGNITIFS	59
A. APPRENTISSAGE ET MÉMOIRE.....	59
1. Qu'est-ce que la mémoire et l'apprentissage ?	59
2. Les tests comportementaux.....	61
a) Le test de mémoire temporelle	61

a) Le test de reconnaissance de nouvel objet.....	63
b) La piscine de Morris pour tester la mémoire spatiale.....	64
B. CIRCUITS NEURONAUX IMPLIQUES DANS LA MEMOIRE SPATIALE ET TEMPORELLE.....	65
a) L'Hippocampe.....	66
b) Le cortex préfrontal médian	69
c) Le cortex entorhinal	72
2. Plasticité synaptique et cognition.....	72
a) La potentialisation à long terme LTP	73
b) La plasticité structurale	75
C. LE ROLE DE LA TESTOSTERONE DANS L'APPRENTISSAGE ET LA MEMOIRE CHEZ LE MALE.....	76
a) Modulations du comportement cognitif par les androgènes à l'âge adulte	77
b) Implication des androgènes dans la plasticité structurale	79
c) La régulation des fonctions cognitives par les estrogènes	80
IV. CHAPITRE 4 : L'IMPACT DE L'EXPOSITION ENVIRONNEMENTALE AUX PERTURBATEURS ENDOCRINIENS	83
A. LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS	84
1. Qu'est-ce qu'un perturbateur endocrinien ?	84
2. Les voies d'expositions aux perturbateurs endocriniens	85
3. Modes d'action des perturbateurs endocriniens	86
4. Les doses de référence	86
B. LES PHTALATES.....	89
1. Les sources des phtalates	89
2. Contamination environnementale et humaine	90
3. Les voies d'exposition aux phtalates	91
4. Les métabolites des phtalates	93
5. Les mécanismes d'action des phtalates	95
6. La réglementation de l'usage des phtalates.....	97
C. L'IMPACT DES PHTALATES SUR LA REPRODUCTION MALE.....	98
1. Etudes sur le système reproducteur périphérique.....	98
2. Etudes sur les comportements de reproduction.....	101
D. APPRENTISSAGE ET MEMOIRE	105
1. Les études humaines	105
2. Les études expérimentales	106
<u>OBJECTIF DE LA THESE.....</u>	<u>113</u>
<u>RESULTATS</u>	<u>117</u>
<u>DISCUSSION.....</u>	<u>338</u>
<u>CONCLUSION ET PERSPECTIVES</u>	<u>347</u>
<u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	<u>349</u>
<u>ANNEXES</u>	<u>408</u>

TABLE DES FIGURES

FIGURE 1 – DIFFERENCIATION SEXUELLE DU TRACTUS GENITAL CHEZ LES MAMMIFERES.	15
FIGURE 2 – LES VARIATIONS DES TAUX D’HORMONES STEROÏDES SEXUELLES AU COURS DE LA VIE..	17
FIGURE 5 – SYNTHÈSE TESTICULAIRE DE LA TESTOSTERONE A PARTIR DU CHOLESTEROL.....	18
FIGURE 3 – REGULATION DE L’AXE GONADOTROPE CHEZ LA SOURIS.	20
FIGURE 4 - IMPLICATION DES NEURONES EXPRIMANT LA KISSPEPTINE DANS LA REGULATION DE L’AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSIAIRE GONADOTROPE.....	22
FIGURE 6 - DEMONSTRATION DES EFFETS ORGANISATIONNELS DE LA TESTOSTERONE EN PERIODE PERINATALE.	24
FIGURE 7 - STRUCTURE DES RECEPTEURS ACTIVES PAR LA TESTOSTERONE.....	27
FIGURE 8 – VUE D’ENSEMBLE DE LA LOCALISATION ET DENSITE DES RECEPTEURS AUX HORMONES STEROÏDES SEXUELLES DANS LE CERVEAU.....	28
FIGURE 9 - VOIES GENOMIQUE ET NON GENOMIQUE DE L’ACTION CELLULAIRE DES RECEPTEURS DES ANDROGENES (AR).....	31
FIGURE 10 - VOIES GENOMIQUE ET NON GENOMIQUE DE L’ACTION CELLULAIRE DES RECEPTEURS DES CESTROGENES (ER).	34
FIGURE 11 – SUCCESSION DES TROIS PHASES DU COMPORTEMENT SEXUEL DE LA SOURIS MALE.	36
FIGURE 12 - DESCRIPTION DES DIFFERENTS COMPORTEMENTS DE LA PHASE MOTIVATIONNELLE.	37
FIGURE 13 – DESCRIPTION DES DIFFERENTS TYPES ET CATEGORIES DE VOCALISATIONS ULTRASONORES CHEZ LA SOURIS.....	39
FIGURE 14 – DESCRIPTION DES DIFFERENTES ETAPES DE LA PHASE CONSOMMATOIRE DU COMPORTEMENT SEXUEL.....	41
FIGURE 15 - LE CIRCUIT NEURAL IMPLIQUE DANS LE COMPORTEMENT SEXUEL MALE.	41
FIGURE 16 – ACTIVATION DIFFERENTIELLE DE L’AMYGDALE MEDIANE SELON LE STIMULUS OLFACTIF PERÇU.	45
FIGURE 17 – AFFERENCES SENSORIELLES PROJETANT SUR LA MPOA.....	47
FIGURE 18 – EFFERENCES EN PROVENANCE DE LA MPOA..	49
FIGURE 19 – DIFFERENTS SYSTEMES DE NEUROTRANSMISSION DE LA MPOA DE RAT IMPLIQUES DANS LA REGULATION DU COMPORTEMENT SEXUEL MALE.	52
FIGURE 20 - CLASSIFICATION DES DIFFERENTES MEMOIRES.	60
FIGURE 22 - EXPERIENCE DE MEMOIRE TEMPORELLE DE MACDONNALD ET AL. 2011.	62
FIGURE 22 - TEST DE RECONNAISSANCE DE NOUVEL OBJET.	64
FIGURE 25 - CIRCUIT DE CONNEXIONS DANS L’HIPPOCAMPE.	68
FIGURE 26 - VOIES DE SIGNALISATION DIRECTE ET INDIRECTE ENTRE LE CORTEX PREFRONTAL (PFC) ET L’HIPPOCAMPE..	71
FIGURE 28 - FIGURE 29 - DIFFERENT TYPE D’EPINES DENDRITIQUES OBSERVEES GRACE A LA TECHNIQUE DE GOLGI.	76
FIGURE 28 - STRUCTURES CHIMIQUES DES HORMONES STEROÏDES ET DE QUELQUES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS.	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
FIGURE 29 - EXEMPLE DE COURBES DOSES-REPONSES DE L’ACTION DES HORMONES NATURELLES ET DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
FIGURE 30 - PHTALATES PRESENTS DANS L’EAU POTABLE DANS LE MONDE. .	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
FIGURE 31 - VOIE METABOLIQUE DES PHTALATES.....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
FIGURE 32 - STRUCTURES CHIMIQUES DES HORMONES STEROÏDES ET DE QUELQUES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS..	86
FIGURE 33 - EXEMPLE DE COURBES DOSES-REPONSES DE L’ACTION DES HORMONES NATURELLES ET DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS	88
FIGURE 34 - PHTALATES PRESENTS DANS L’EAU POTABLE DANS LE MONDE.....	92
FIGURE 35 - VOIE METABOLIQUE DES PHTALATES.	94

TABLE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 - PHTALATES LES PLUS COURAMMENT RETROUVES DANS L'ENVIRONNEMENT	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
TABLEAU 2 - PRINCIPAUX PHTALATES ET LEURS METABOLITES	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
TABLEAU 3 - EFFETS DE L'EXPOSITION AUX PHTALATES SUR LE COMPORTEMENT SEXUEL ET LES REGIONS NEURALES IMPLIQUEES DANS SA REGULATION	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
TABLEAU 4 -RESUME DES PREUVES EPIDEMIOLOGIQUES DES EFFETS SUR LE DEVELOPPEMENT NEUROLOGIQUE ASSOCIES AUX PHTALATES.	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
TABLEAU 5 - EFFETS DE L'EXPOSITION AUX PHTALATES SUR LE COMPORTEMENT COGNITIF ET LES REGIONS NEURALES IMPLIQUEES DANS SA REGULATION	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
TABLEAU 6 - PHTALATES LES PLUS COURAMMENT RETROUVES DANS L'ENVIRONNEMENT	90
TABLEAU 7 - PRINCIPAUX PHTALATES ET LEURS METABOLITES	95
TABLEAU 8 - EFFETS DE L'EXPOSITION AUX PHTALATES SUR LE COMPORTEMENT SEXUEL ET LES REGIONS NEURALES IMPLIQUEES DANS SA REGULATION	105
TABLEAU 9 -RESUME DES PREUVES EPIDEMIOLOGIQUES DES EFFETS SUR LE DEVELOPPEMENT NEUROLOGIQUE ASSOCIES AUX PHTALATES.	106
TABLEAU 10 - EFFETS DE L'EXPOSITION AUX PHTALATES SUR LE COMPORTEMENT COGNITIF ET LES REGIONS NEURALES IMPLIQUEES DANS SA REGULATION.....	112

ABREVIATIONS

A

ACC : cortex cingulaire antérieur (anterior cingulate cortex)

AF1/2 : région transactivatrice ou d'activation transcriptionnelle

AMe : Amygdale médiane

AMepd : Amygdale médiane postéro-dorsale

AMepv : Amygdale médiane postéro-ventrale

AMH : hormone anti-Müllerienne

AMPA : α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid

AOB : bulbe olfactif accessoire

AR : androgene receptor

ARE : androgene receptor element

AVPV : région antéroventrale périventriculaire

B

BNST : noyau du lit de la strie terminale

C

CA : Corne d'Ammons (Cornu Ammonis) CA1, CA2 et CA3.

CAM : calmoduline

CREB : c-AMP Response Element binding protein

D

DBD : DNA-Binding Domain

DHT : 5 α -dihydrotestostérone

E

E : jours embryonnaires

E2 : œstradiol

EC : cortex entorhinal

ER : estrogene receptor

ERE : estrogene responsive element

ERK1/2 : Extracellular signal-regulated kinase

F

FSH : folliculo-stimulating hormone

G

GABA : γ -aminobutyrique

GD : Gyrus denté

H

HPG : Hypothalamo-hypophysaire-gonadique

I

ILC : et le cortex infralimbique (infralimbic cortex)

J

JPC : jours post coïtum

K

L

LBD : Ligand Binding Domain

LEC : le compartiment latéral du cortex entorhinal

LH : luteinizing hormone

LTP : potentialisation à long terme

M

MAPK : Mitogen-activated protein kinases

mAR : membrane associated androgen receptor

MEC : le compartiment médian du cortex entorhinal

mER : membrane associated estrogen receptor

mGLUR : récepteurs métabotropiques du glutamate

MOB : Bulbe olfactif principale

MOE : épithélium olfactif principal

mPFC : cortex pré-frontal médian

mPOA : l'Aire préoptique médiane

MWM : piscine de Morris (Morris water maze)

N

NAH : noyau antérieur de l'hypothalamus

NArc : noyau arqué

NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique

NO : monoxyde d'azote

NOR : reconnaissance de nouvel objet

NTD : NH₂-Terminal domain

O

OPP : préférence de place d'objet

ORT : test de reconnaissance d'objet (object recognition test)

P

P : Jour postnatal

PAG : substance grise périaqueducule

PFC : cortex pré-frontal

Pg : progestagènes

PK : protéine kinase A/C

PLC : cortex pré- limbique (prelimbic cortex)

PMv : noyau ventral prémammilaire

PRh : cortex perirhinal

Q

R

Re : noyau thalamique *reuniens*

S

SHBG : sex hormone binding globulin

SHBGR : sex hormone binding globulin receptor

SRY : Sex-determining region of Y chromosome

T

TDF : facteur de détermination testiculaire

TOM : la mémoire temporelle (temporal order memory)

U

USV : vocalisations ultrasonores

V

VMH : noyau ventro-médian de l'hypothalamus

VMHdm : partie dorsomédiane du noyau ventromédian

VMHvl : partie ventrolatérale du noyau ventromédian de l'hypothalamus

VNO : organe voméronasale

VTA : l'aire tegmentale ventrale

W

Wnt4 : Wingless-type MMTV integration site family, member 4

X

Y

Z

I. Chapitre 1 : Les hormones stéroïdes sexuelles

A. Différenciation sexuelle et synthèse des hormones gonadiques

1. La différenciation sexuelle génétique et gonadique

Chez les mammifères au début du développement embryonnaire, mâles et femelles possèdent tous une paire de gonades indifférenciées. La différenciation sexuelle est définie comme l'ensemble des mécanismes qui vont permettre le développement de gonades et de caractères sexuels secondaires spécifiques à chacun des deux sexes. Chez la majorité des mammifères, le sexe est déterminé génétiquement lors de la conception grâce à la présence de chromosomes sexuels. Les femelles possèdent les chromosomes sexuels XX qui induisent la différenciation des gonades indifférenciées en ovaires, tandis que les mâles possèdent les chromosomes sexuels XY qui induisent la différenciation en testicules.

Chez le mâle, c'est la présence sur le bras court du chromosome Y, du gène SRY (Sex-determining region of Y chromosome) qui, lorsqu'il est exprimé induit la différenciation des gonades en testicules. Le gène SRY est un facteur de détermination testiculaire (TDF) découvert par l'équipe de Sinclair et al. (Sinclair et al. 1990). Ce sont les études chez le rongeur et l'humain, des mutations avec gain ou perte de fonction de ce gène qui ont permis de montrer son rôle important dans le développement testiculaire chez les mammifères (Berta et al. 1990; Jäger et al. 1990; Koopman et al. 1991). L'expression précoce au 10^{ème} jour embryonnaire (E10) du gène SRY dans les cellules somatiques déclenche leur différenciation en cellules de Sertoli. Les cellules germinales primordiales migrent alors vers le territoire génital (Capel et al. 1999). Cette migration est suivie d'une prolifération cellulaire gonadique (Brennan et al. 1998; Schmahl et al. 2000). Les cellules de Sertoli s'associent et englobent les cellules germinales pour former une ébauche de cordons séminifères (Magre et Jost 1991). Dans l'espace interstitiel autour des cordons séminifères, apparaissent les cellules de Leydig qui sont responsables de la sécrétion de la testostérone (Lejeune, Habert, et

Saez 1998). Ces cellules stéroïdogènes sont ensuite responsables de 95% de la sécrétion totale de testostérone chez le mâle.

Chez la femelle, en l'absence du gène SRY, les gonades se différencient en ovaires. Cependant, des études montrent que la présence de certains gènes comme R-spondin1 et Wnt4 (Wingless-type MMTV integration site family, member 4) participent activement à cette différenciation. Les gonades restent indifférenciées plus longtemps que chez le mâle, le premier événement spécifique de la femelle est l'entrée en méiose des cellules germinales (Menke, Koubova, et Page 2003). Elles se différencient alors en ovocytes et se regroupent avec les cellules somatiques dans les cordons ovariens. Les follicules primordiaux vont se former par l'association d'un ovocyte et d'une assise de cellules somatiques qui seront les précurseurs des cellules de la granulosa. Enfin, les cellules de la thèque se différencient autour des follicules en croissance. La folliculogénèse ne débutera qu'au 3^{ème} jour postnatal (P3) (Marie-Claire Levasseur et Thibault, Charles 2001).

2. La différenciation sexuelle du tractus urogénital

Au début de la différenciation gonadique, les ébauches embryonnaires des appareils reproducteurs mâle et femelles coexistent chez l'embryon. Deux paires de canaux excréteurs sont présents, les canaux de Wolff qui sont à l'origine du tractus mâle et les canaux de Müller à l'origine du tractus femelle (figure 1A).

Chez le mâle, la testostérone joue un rôle important dans la masculinisation du tractus génital et des tissus périphériques (Jost 1947). C'est sa sécrétion par les cellules de Leydig à partir de 12,5 jours post coïtum (JPC) qui va induire la stabilisation des canaux de Wolff à l'origine du tractus urogénital mâle et donner ainsi naissance à l'épididyme, aux bourgeons de vésicules séminales et aux canaux déférents qui vont se connecter aux tubes séminifères en formation. Le pénis et la prostate se différencient respectivement depuis le tubercule génital et le sinus urogénital. Les cellules de Sertoli vont synthétiser l'hormone anti-Müllerienne (AMH) qui est responsable de la déféminisation du tractus, entraînant la résorption des canaux de Müller à l'origine du tractus femelle (Marie-Claire Levasseur et Thibault, Charles 2001; O'Shaughnessy et al. 2009)(figure 1).

Chez la femelle, l'absence d'AMH et de testostérone induit la disparition des canaux de Wolff et les canaux de Müller se développent pour former l'utérus, les oviductes et la région antérieure du vagin alors que la région postérieure se développe à partir du sinus urogénital. Enfin, le tubercule génital se développe et forme le clitoris. Chez la femelle, le développement des organes génitaux ne nécessite pas de sécrétion d'hormones stéroïdes et se produit en l'absence de gonades fonctionnelles contrairement au mâle (Jost 1947; Quinn et Koopman 2012; Marie-Claire Levasseur et Thibault, Charles 2001)(figure1).

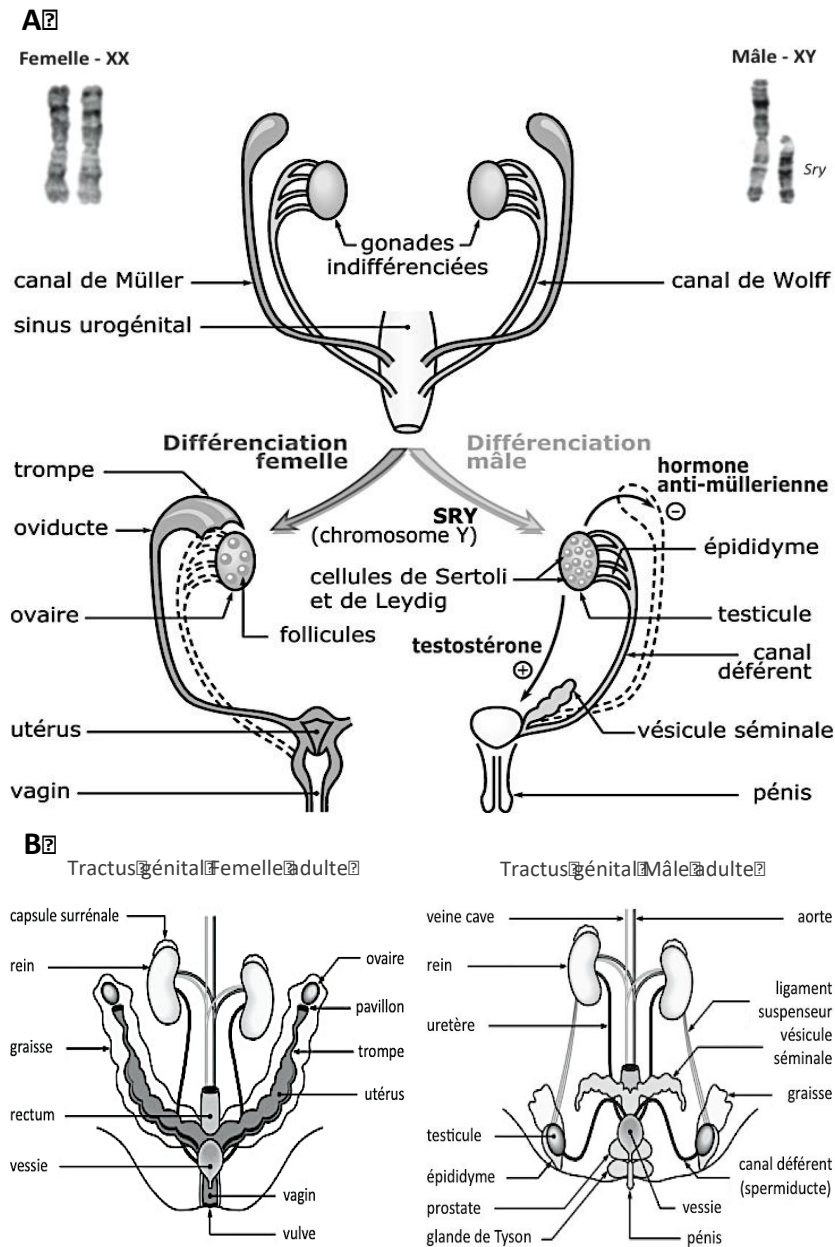


Figure 1 – Différenciation sexuelle du tractus génital chez les mammifères. A. Chez les mammifères, les mâles et femelles possèdent au départ des gonades indifférenciées avec deux paires de canaux excréteurs, les canaux de Wolff et de Müller. Chez le mâle, le gène SRY sur le chromosome Y, induit la différenciation des gonades en testicules. La synthèse de testostérone par les cellules de Leydig stabilise les canaux de Wolff alors que la synthèse de l’hormone anti-Müllérienne par les cellules de Sertoli induit la régression des canaux de Müller. Chez la femelle, en l’absence des hormones testiculaires, les canaux de Wolff disparaissent et les canaux de Müller se développent. **B.** Structure des appareils génitaux mâle et femelle chez la souris adulte. Chez le mâle, l’appareil génital est composé des testicules qui produisent les spermatozoïdes et sécrètent des androgènes. L’épididyme et le canal déférent conduisent les spermatozoïdes jusqu’à l’extrémité du pénis qui permet l’éjection du sperme, constitué de spermatozoïdes et de sécrétions des glandes accessoires (vésicule séminale et prostate). Les glandes de Tyson sécrètent des phéromones sexuelles libérées à l’extrémité du pénis. L’appareil génital femelle comporte des organes internes dont le vagin, les ovaires qui sécrètent les hormones stéroïdes sexuelles (œstradiol et progestérone) et produisent les ovules qui sont expulsés au niveau du pavillon et migrent le long des trompes de Fallope. Lors de la fécondation, les embryons se répartissent le long des cornes utérines où a lieu la nidation (Salgueiro et Reyss 2002).

3. Evolution des taux d'hormones stéroïdes chez les rongeurs (rat, souris)

Chez le mâle, les taux de testostérone varient au cours de la vie. Dès la fin de la différenciation testiculaire vers le 14^{ème} jours embryonnaire (E14) les taux augmentent et atteignent un premier pic vers E18-19. Pendant cette période, la testostérone sécrétée induit la différenciation sexuelle du tractus urogénital (Salgueiro et Reyss 2002). Un second pic de testostérone se produit quelques heures après la parturition (Pang et Tang 1984; Motelica-Heino et al. 1988; Corbier, Edwards, et Roffi 1992). Les taux de testostérone chutent après la première semaine postnatale et restent bas jusqu'à l'initiation de la puberté. L'augmentation progressive des taux de testostérone pendant la période pubertaire à partir de P20 est responsable de l'acquisition des caractères physiques secondaires et du déclenchement de la spermatogenèse. Vers P50-60 les taux de testostérone se stabilisent pour toute la durée de l'âge adulte (Jean-Faucher et al. 1978; Schulz, Molenda-Figueira, et Sisk 2009; O'Shaughnessy et al. 2009)(figure 2A).

Chez la souris femelle, la stéroïdogénèse ovarienne apparaît plus tardivement avec une sécrétion d'oestrogènes qui débute à partir du 7^{ème} jour postnatal (Lamprecht et al. 1976; Greco et Payne 1994). Un premier pic d'œstradiol semble atteint entre le 10^{ème} et le 17^{ème} jour postnatal (P10-P17) (François et al. 2017). La cyclicité ovarienne s'amorcera progressivement pendant la période pubertaire. Chez d'autres espèces de mammifères comme le lapin ou chez l'humain, une synthèse transitoire d'oestrogènes au cours de la vie fœtale est tout de même observée (Gondos, George, et Wilson 1983; George et Wilson 1978). Les taux d'œstradiol (E2) augmentent progressivement de la première semaine postnatale jusqu'à la puberté ou la synthèse d'hormones ovariennes devient cyclique vers P40-50 (Kauffman 2009)(figure2B).

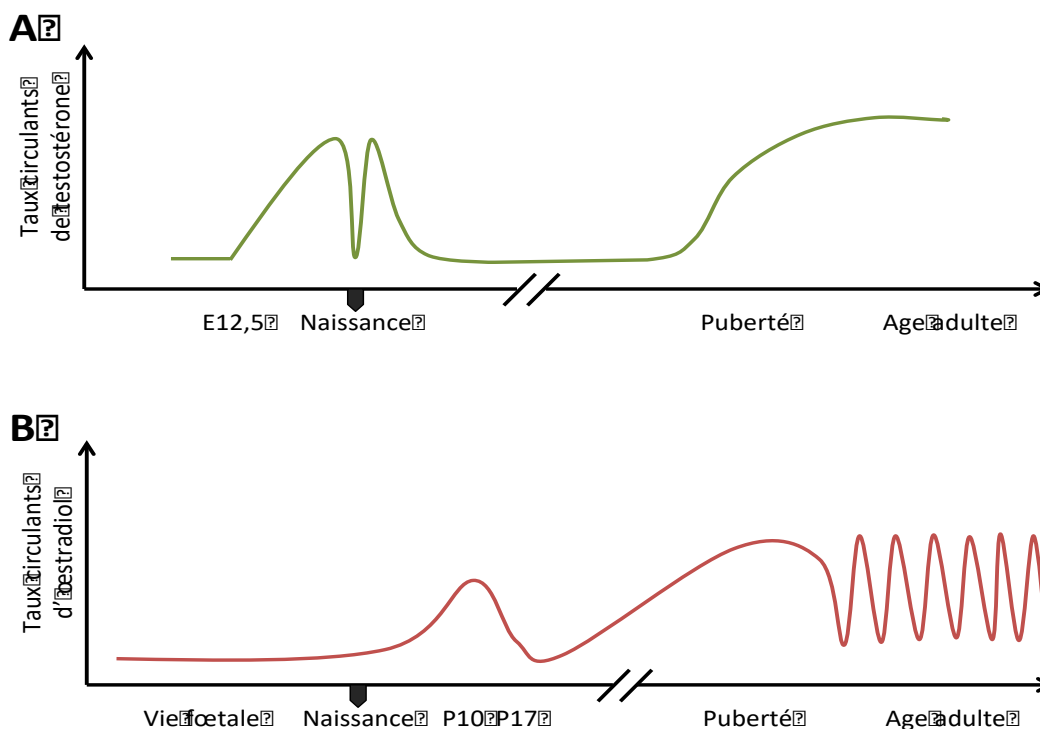


Figure 2 – Les variations des taux d’hormones stéroïdes sexuelles au cours de la vie. A. Chez le mâle, la variation de testostérone est sécrétée à partir des jours embryonnaires E12,5-E13. Pendant la période périnatale il y a deux pics de testostérone puis les taux circulants de testostérone restent faibles jusqu’à la puberté où ils augmentent. À l’âge adulte, chez la souris, les taux circulants de testostérone restent stables autour de 1 ng/ml. B. Chez la femelle, les ovaires sécrètent un pic d’œstradiol entre le 10^{ème} et le 17^{ème} jour postnatal (P10-P17). Les taux circulants d’œstradiol augmentent au moment de la puberté et à l’âge adulte, la sécrétion d’œstradiol varie au cours du cycle œstrien.

B. La biosynthèse de la testostérone et de ses métabolites

La synthèse de testostérone se fait à partir du cholestérol et se produit dans les cellules de Leydig qui sont situées dans les espaces interstitiels des cordons séminifères (Gnessi et al. 2000; Habert et Picon 1984; Tang et al. 2004). Il s’agit d’une chaîne de biosynthèse qui met en jeu un système enzymatique en cascade. Au niveau de la mitochondrie a lieu un clivage de la chaîne latérale du cholestérol pour obtenir de la pregnénolone qui sera ensuite métabolisée en testostérone dans le réticulum endoplasmique lisse (Figure 5).

Chez le mâle, la majeure partie de la testostérone est produite par les testicules, environ 95%, et les 5% restant sont produits par les glandes surrénales. La testostérone est l’hormone gonadique majoritaire mais ce n’est pas la seule à être synthétisée et à pouvoir agir sur les tissus cibles. Elle peut dans le système nerveux, le testicule et d’autres tissus être réduite en 5 α -dihydrotestostérone (DHT) par la 5 α -

réductase (Shimazaki et al. 1965). La testostérone peut aussi être aromatisée en œstradiol par l'aromatase cytochrome p450 au niveau des cellules de Sertoli. Les taux circulants d'œstradiol proviennent à 15% des testicules.

Chez la femelle, l'œstradiol est produit dans le follicule ovarien, dans les cellules de la thèque où a lieu la production d'androstènedione qui est ensuite converti en œstrogène par l'aromatase dans la granulosa (Bremer 2010; Young et McNeilly 2010).

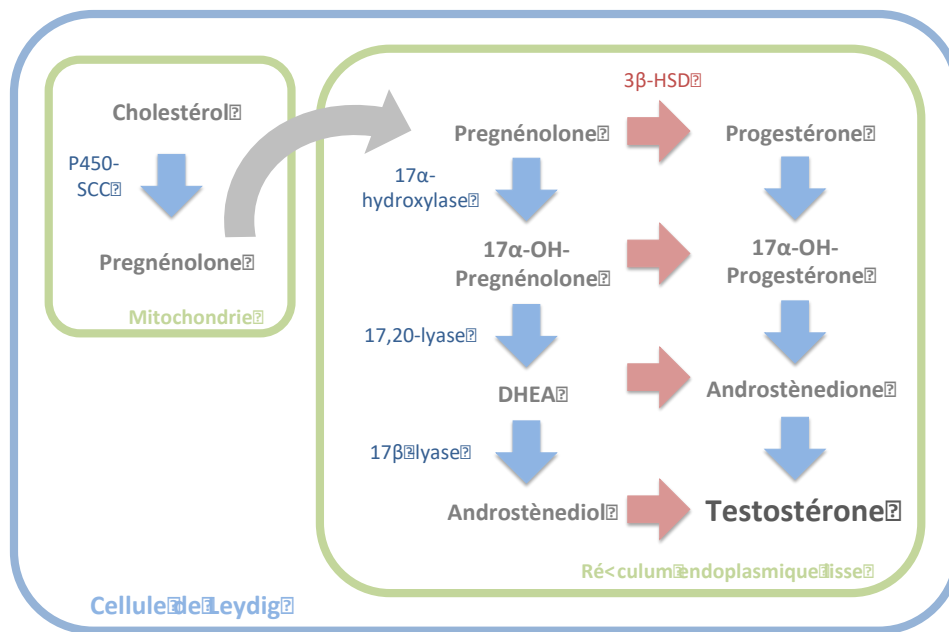


Figure 3 – Synthèse testiculaire de la testostérone à partir du cholestérol. La synthèse de la testostérone se fait dans les cellules de Leydig. Dans la mitochondrie le clivage de la chaîne latérale du cholestérol permet l'obtention de la pregnénolone. Celle-ci est ensuite métabolisée en testostérone dans le réticulum endoplasmique lisse.

C. L'axe hypothalamo-hypophysaire gonadique

Chez les mammifères, c'est l'axe Hypothalamo-hypophysaire-gonadique (HPG) qui contrôle la reproduction grâce à son action sur la synthèse et la libération des hormones stéroïdes sexuelles. Les neurones hypothalamiques libèrent de façon pulsatile la GnRH (gonadotropin releasing hormone ou gonadolibérine) dans le système porte hypothalamo-hypophysaire, où elle stimule la sécrétion des gonadotrophines, la luteinizing hormone (LH) et la folliculo-stimulating hormone (FSH) (Tilbrook et Clarke 2001)(Figure 3A). Cette sécrétion pulsatile des neurones GnRH est sexuellement dimorphique. Les mâles présentent une fréquence de décharge des neurones GnRH supérieure à celle observée chez les femelles, alors que l'amplitude

des pics est similaire pour les deux sexes (Levine 2003) (Figure 3B). Les gonadotrophines libérées dans la circulation vont, en agissant sur les gonades, jouer un rôle fondamental dans la gamétogenèse et la sécrétion des hormones stéroïdes gonadiques chez les deux sexes.

La puberté est plus précoce chez la femelle que chez le mâle pour beaucoup d'espèces de mammifères. Chez le mâle, après la naissance, les testicules sont placés en état de quiescence jusqu'à la puberté. Pendant cette période, les cellules de Leydig testiculaires sont peu actives et les taux de testostérone sont faibles. Chez la femelle, les taux d'E2 croissent progressivement jusqu'à la puberté (Kauffman 2009). Un changement de l'activité pulsatile des neurones à GnRH induit une augmentation de la synthèse des gonadotrophines, ce qui marque le début de la puberté (Ojeda et al. 2003) (Figure 3B). La taille des testicules et des ovaires augmente à cette période en même temps que la synthèse de stéroïdes sexuels.

Chez le mâle, les jonctions serrées des cellules de Sertoli testiculaires se forment sous l'action de la FSH, créant ainsi la barrière hémato-testiculaire. C'est cet événement qui va permettre l'initiation de la spermatogenèse et le développement des caractères sexuels secondaires (Terasawa et Ojeda 2009). La fixation de la LH sur les récepteurs présents au niveau des cellules de Leydig testiculaires stimule la sécrétion pulsatile de la testostérone (Coquelin et Bronson 1979). La FSH et la testostérone agissent en même temps sur les cellules de Sertoli pour réguler la spermatogenèse (Y. T. Sun et al. 1989). À l'âge adulte, la sécrétion de testostérone est épisodique avec des pics spontanés 4 fois par jours chez les souris mâles (Coquelin et Desjardins 1982; James, Nyby, et Saviolakis 2006). Les mâles ont aussi une libération réflexe de testostérone en présence de phéromones issues de femelles, de mâles intrus ou encore après l'éjaculation (Coquelin et Desjardins 1982; James, Nyby, et Saviolakis 2006). La testostérone exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de la GnRH hypothalamique et de la LH hypophysaire alors que l'inhibine sécrétée par les cellules de Sertoli inhibe la sécrétion de FSH au niveau hypophysaire (figure 3).

Chez la femelle, l'axe HPG contrôle la synthèse des œstrogènes par les cellules de la thèque interne et de la granulosa, et la synthèse de la progestérone (Pg) par les cellules lutéales ovariennes. Pendant la phase lutéale du cycle œstrien qui est composée des diestrus 1 et 2, l'E2 exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de

GnRH hypothalamique, de plus les taux de LH sont bas. Durant la phase folliculaire (proestrus) les taux d'E2 atteignent un pic, exerçant ainsi un rétrocontrôle positif au niveau hypothalamique, ce qui déclenche par la suite la décharge ovulante de LH hypophysaire. Ce sont les conditions requises pour l'ovulation, qui correspond à la rupture du follicule ovarien (figure 3).

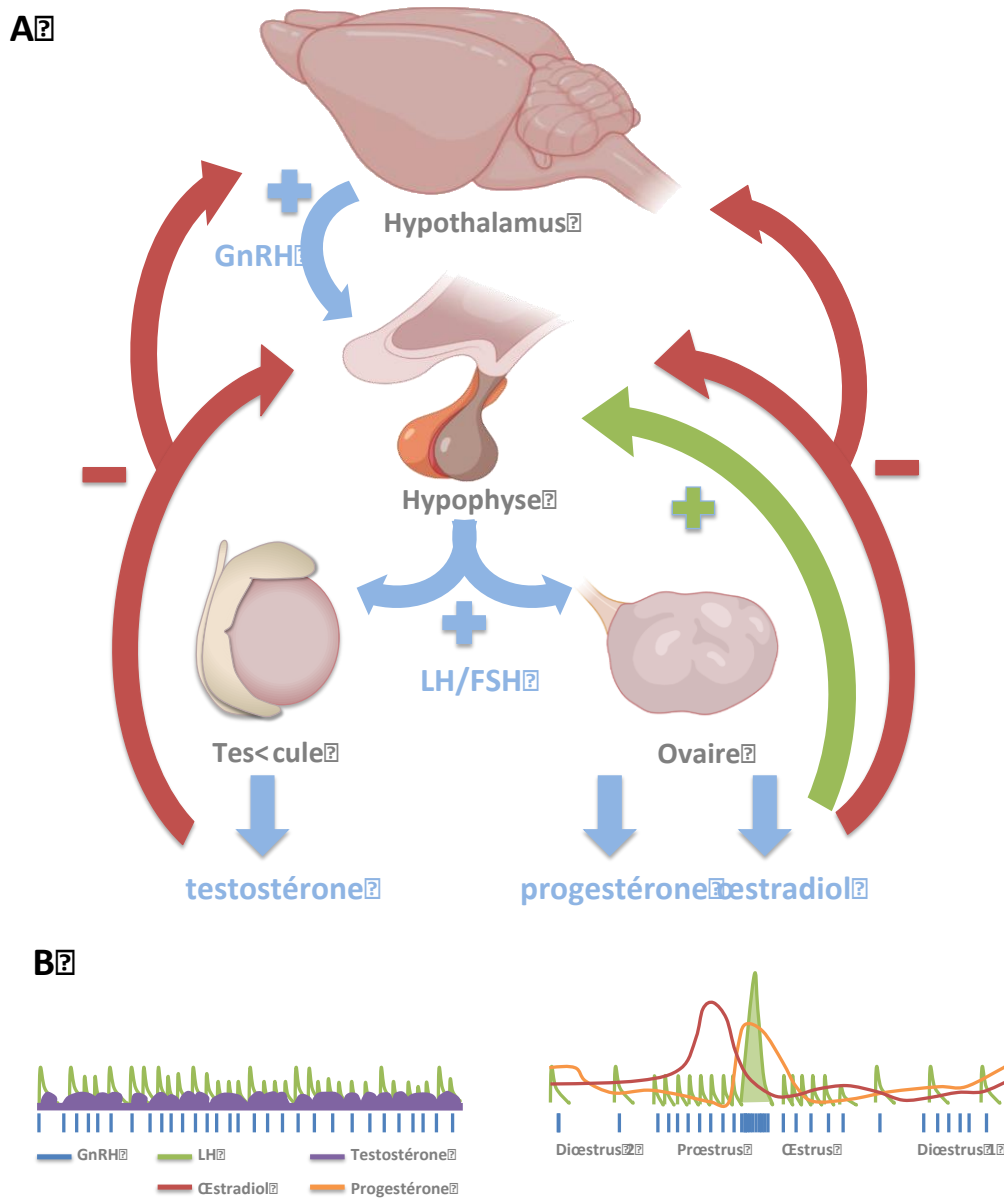


Figure 4 – Régulation de l'axe gonadotrope chez la souris. A. Représentation schématique de l'axe hypothalamo-hypophysaire gonadotrope chez le mâle et la femelle. **B.** Diagramme de la sécrétion des hormones gonadiques, hypophysaires et hypothalamiques. Chez le mâle, la sécrétion de testostérone est épisodique. Les taux basaux de testostérone sont d'environ 1 ng/ml la plupart du temps. Environ 4 fois par jour, à intervalles réguliers, des pics spontanés d'environ 25-35 ng/ml apparaissent et durent 1h30 (Coquelin et Desjardins 1982; James, Nyby, et Saviolakis 2006). Chez la femelle, le cycle œstrien est composé de 2 phases. La phase folliculaire (proestrus et œstrus) et la phase lutéale (diestrus 1 et 2)(Foster, Jackson, et Padmanabhan 2006).

Chez les mammifères, le rétrocontrôle exercé sur l'axe HPG par les stéroïdes sexuels est intégré en amont des neurones GnRH. L'activité des neurones à GnRH est régulée par de nombreux neurotransmetteurs et neuropeptides excitateurs et/ou inhibiteurs comme le glutamate, l'acide γ -aminobutyrique (GABA), la kisspeptine, la neurokinine B, la neurotensine ou encore le monoxyde d'azote (NO) (Christian et Moenter 2010; Herbison 2008). Dans le noyau arqué (NArc) et la région antéro-ventrale périventriculaire (AVPV), des neurones sécrétant les kisspeptines ont été localisés. Ces neurones sont largement décrits comme étant les cibles des stéroïdes sexuels pour réguler la sécrétion de la GnRH (Dungan, Clifton, et Steiner 2006; Oakley, Clifton, et Steiner 2009; Roa et al. 2008). Ils envoient des projections sur les neurones à GnRH qui expriment le récepteur GPR54 des kisspeptines (J. T. Smith, Clifton, et Steiner 2006). Les neurones à kisspeptine qui sont localisés dans l'AVPV sont impliqués dans le rétrocontrôle positif de l'axe HPG chez la femelle (Gu et Simerly 1997), alors que la population présente dans le NArc sont eux impliqués dans le rétrocontrôle négatif de la sécrétion de GnRH par les stéroïdes gonadiques chez les femelles et les mâles de nombreuses espèces de mammifères dont les rongeurs (J. T. Smith, Cunningham, et al. 2005; J. T. Smith, Dungan, et al. 2005)(figure 4).

Chez la femelle, l'administration centrale ou périphérique de kisspeptine augmente la libération de gonadotropine (J. T. Smith, Clifton, et Steiner 2006). La mutation de leur récepteur GPR54 chez la souris comme chez l'Humain résulte en un hypogonadisme hypogonadotropique idiopathique (de Roux et al. 2003; Funes et al. 2003; Seminara et al. 2003). Le manque de récepteurs GPR54 fonctionnel entraîne un problème d'apparition de la puberté chez la souris comme chez l'humain (Dungan, Clifton, et Steiner 2006).

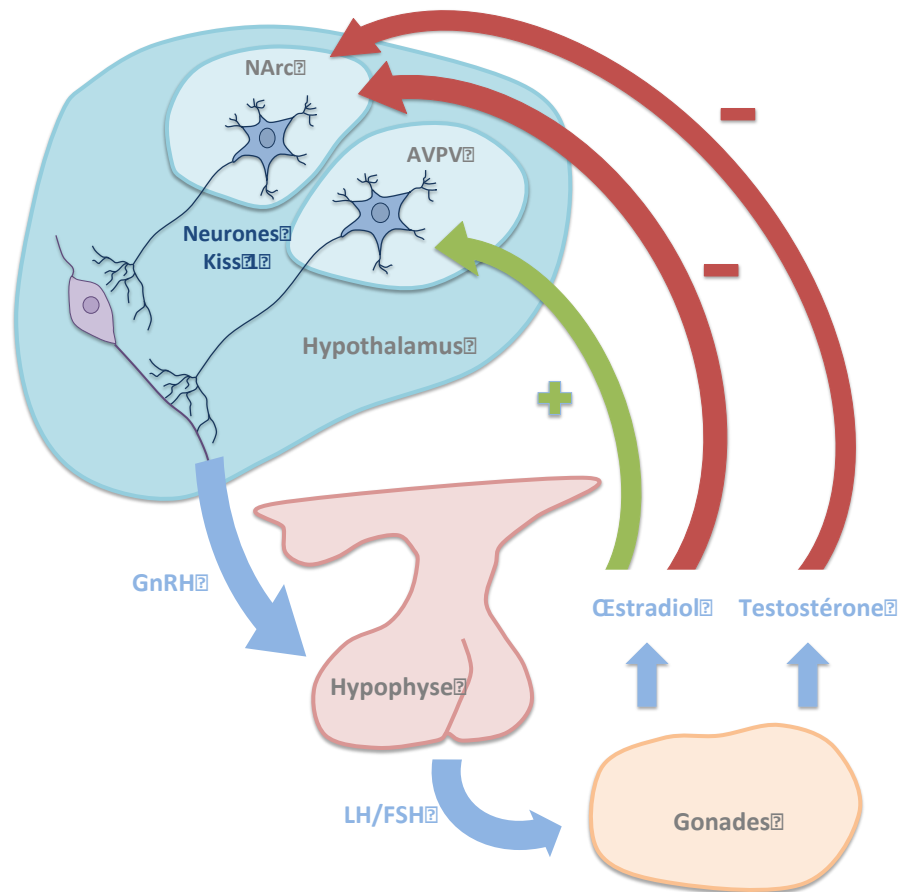


Figure 5 - Implication des neurones exprimant la kisspeptine dans la régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire gonadotrope. Les stéroïdes sexuels exercent un rétrocontrôle négatif sur l'axe HPG par l'intermédiaire des neurones Kiss-1 du noyau arcué (NArc), chez le mâle et la femelle. La population de neurones Kiss-1 présents dans le noyau antéroventral périventriculaire (AVPV) est impliquée dans le rétrocontrôle positif de la synthèse de gonadotrophines exercé par l'E2 chez la femelle au cours de la décharge ovulante.

1. Testostérone et SNC : effets organisationnels et activationnels de la testostérone

La testostérone régule une multitude de fonctions neurales et comportements liés ou non à la reproduction. Ces effets neuraux ont été suspectés dès le 19^{ème} siècle, même si à l'époque le facteur testiculaire qui en est responsable n'avait pas été encore identifié.

Chez le bétail, la castration a pour effet d'abolir les comportements sexuels et l'agressivité. L'élément responsable de cet effet a été décrit en 1849 comme un facteur testiculaire transporté par le sang (Berthold AA 1849). Lorsqu'il est injecté, il restaure le comportement sexuel d'un animal castré (Nissen 1931). Ce facteur est la testostérone. Le travail de C. Phoenix et ses collaborateurs a marqué un tournant dans l'étude de la différenciation sexuelle comportementale (Phoenix et al. 1959). En effet,

pour la première fois, il a été suggéré que comme le tractus génital, le cerveau est à l'origine indifférencié et que la testostérone périnatale participe à la différenciation sexuelle de celui-ci. Cette régulation développementale a été essentiellement documentée pour les comportements de reproduction.

a) Effets organisationnels de la testostérone.

En 1938, V. Dantchakoff montra que l'administration prénatale d'androgènes masculinisait les organes génitaux des femelles cochon d'Inde. De plus, celles-ci présentaient un comportement de montées en présence d'une congénère, ce qui est un comportement typiquement mâle (Dantchakoff 1938). Dans leur étude, C. Phoenix et ses collaborateurs ont utilisé un protocole similaire. Des femelles cochons d'Inde ont été traitées en prénatal avec de la testostérone et présentaient à l'âge adulte une diminution du comportement de lordose et une augmentation du nombre de montées en comparaison avec des femelles non traitées. C'est à partir de ces résultats que l'hypothèse suivante a été posée : la testostérone foétale masculiniserait les structures cérébrales impliquées dans le comportement sexuel en favorisant les comportements mâles chez les animaux. Il a été ajouté que la testostérone foétale déféminiserait ces structures et diminuerait les comportements femelles. Enfin ces effets semblent permanents puisqu'ils persistent après la fin du traitement, ils ont donc un rôle organisationnel sur les structures nerveuses car ils modifient leur réponse aux hormones à l'âge adulte.

Peu après la publication de ces résultats, des études ont montré des effets similaires chez le rat où la castration postnatale de mâles induisait une forte réduction de la masculinisation et de la déféminisation (Baum et al. 1990; Beach, Noble, et Orndoff 1969; Feder, Phoenix, et Young 1966; Grady, Phoenix, et Young 1965). Ce processus a aussi été vérifié chez la souris (Corbier, Edwards, et Roffi 1992; Edwards 1971; Luttge et Hall 1973; Manning et McGill 1974; Rubinow et Schmidt 1996).

Les dimorphismes sexuels observés dans la régulation de l'axe HPG résultent également d'un effet organisationnel de la testostérone car chez plusieurs espèces de mammifères, l'administration de testostérone à des femelles pendant la vie périnatale induit une perte de l'expression de la décharge ovulante (après injection d'E2 et de

Pg), et un déclenchement tardif de la puberté (Kauffman 2009). Inversement, des mâles castrés à la naissance présentent une décharge ovulante en réponse à l'E2 et à la Pg à l'âge adulte (Corbier 1985; Homma et al. 2009)(Motelica-Heino et al. 1988)¹⁷(Motelica-Heino et al. 1988)(Motelica-Heino et al., 1988). Ces résultats montrent que la testostérone périnatale est nécessaire à la programmation de la sensibilité des neurones hypothalamiques aux stéroïdes sexuels à la puberté, à la mise en place du rétrocontrôle négatif par la testostérone et à la perte du rétrocontrôle positif. La testostérone périnatale masculinise et déféminise les mécanismes de régulation de l'axe HPG (figure 6). Néanmoins, plusieurs données suggèrent que la période pubertaire joue également un rôle chez le mâle dans la maturation des processus organisationnels qui ont débuté pendant la période périnatale (voir réfs dans la revue Mhaouty-Kodja, 2018).

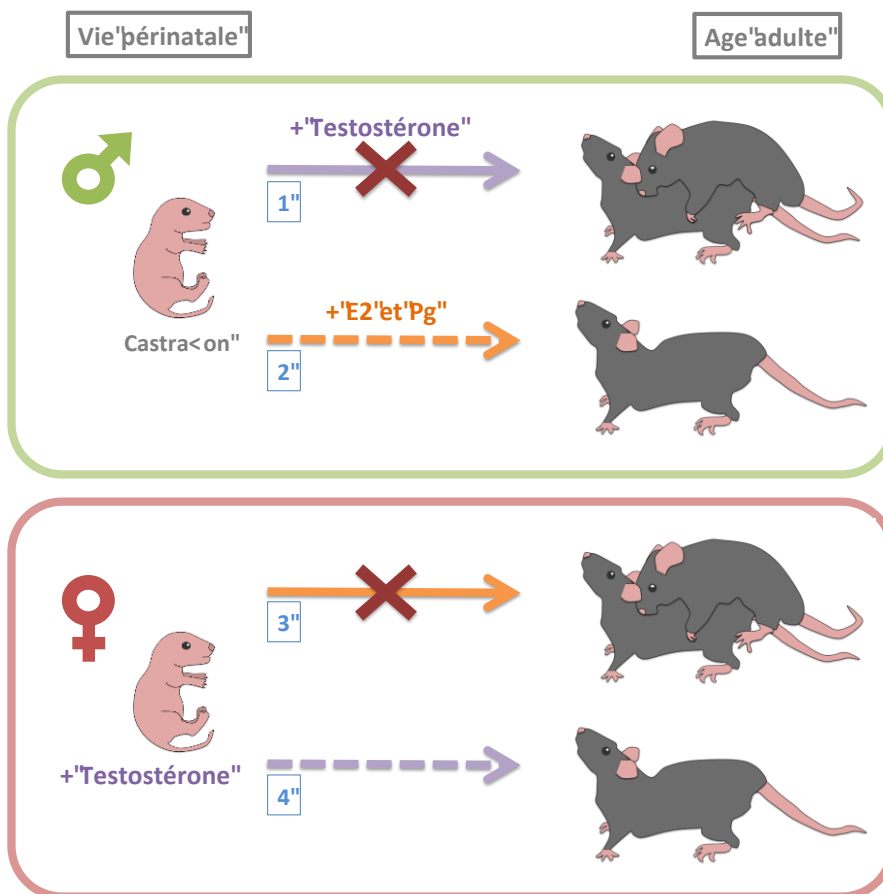


Figure 6 - Démonstration des effets organisationnels de la testostérone en période périnatale. Les effets d'un traitement hormonal pendant la période périnatale sur le comportement sexuel chez la souris mâle ou femelle à l'âge adulte : (1) La castration de mâle en période néonatale induit la perte totale de leur capacité à exprimer un comportement sexuel mâle à l'âge adulte. (2) Le phénotype n'est pas restauré par une injection de testostérone à l'âge adulte. Chez les animaux castrés, l'administration séquentielle d'hormones femelles (E2 et Pg) provoque un comportement femelle à l'âge adulte. (3) Le traitement des femelles avec de la testostérone en période périnatale a

pour conséquence de diminuer l'expression du comportement sexuel femelle (4) et d'augmenter l'expression du comportement sexuel mâle.

b) Effets activationnels de la testostérone.

À la différence du rôle organisationnel périnatal de la testostérone, le rôle activationnel a lieu à l'âge adulte. Il est maintenant établi que, chez de nombreuses espèces, l'expression à l'âge adulte des comportements liés à la reproduction dépend fortement des taux circulants d'hormones stéroïdes gonadiques. Chez le rongeur, la castration à l'âge adulte induit une abolition des comportements sexuel et agressif. Une supplémentation de testostérone suffit pour restaurer les comportements de reproduction (Crews 2010; Elaine M. Hull, Meisel, et Sachs 2002; K. Xiao et al. 2015). Chez la femelle adulte, le comportement sexuel est sous le contrôle des hormones ovariennes. Ainsi, au cours du cycle œstrien de multiples espèces, la sécrétion séquentielle d'E2 et de Pg par les ovaires induit une réceptivité en même temps que la décharge ovulante (Barfield et Lisk 1974; Powers 1970).

Enfin, la testostérone est impliquée dans l'expression des dimorphismes sexuels associés à l'exploration, l'apprentissage et la mémoire spatiale. En effet, il a été montré chez le rat adulte, que la privation en androgènes diminue les performances de mémoire et une injection de testostérone les rétablit (Edinger et Frye 2004). Chez l'homme âgé, de faibles taux de testostérone sont associés à une mémoire déficiente (Moffat et al. 2002) et une supplémentation de testostérone semble améliorer leur mémoire de travail et spatiale (Janowsky 2006).

2. Mécanismes d'action de la testostérone au niveau central

Dans le système nerveux, la testostérone ou sa forme réduite, la 5 α -dihydrotestostérone (DHT) peuvent activer le récepteur des androgènes (AR). Lorsqu'elle est aromatisée par l'aromatase cytochrome P450 en œstradiol, l'œstradiol neural active les récepteurs des estrogènes ER α et ER β (Ryan et al. 1972; Shimazaki et al. 1965). Ces trois récepteurs sont des facteurs de transcription appartenant à la famille des récepteurs nucléaires des hormones stéroïdes. Ils partagent une structure commune, composés d'un domaine N-terminal variable (NTD), d'un DNA-Binding Domain (DBD) et d'un ligand Binding Domain (LBD). Structures des récepteurs à la testostérone.

Le récepteur des androgènes est une protéine de 110 kDa codée par un seul locus sur le chromosome X (Lubahn et al. 1988). Comme présenté précédemment, la testostérone peut être aromatisée en œstradiol (E2) et se lier aux récepteurs des estrogènes ER α et ER β . Ces deux récepteurs sont des protéines de 66 kDa pour l'ER α et 54 kDa pour l'ER β , ils sont codées par des gènes localisés chez la souris sur les chromosomes 10 et 12 respectivement (Sluysers et al. 1988; Tremblay et al. 1998).

Les récepteurs de la testostérone appartiennent à la superfamille des récepteurs nucléaires, des facteurs de transcription activés par des ligands. Bien qu'il y ait des différences entre les espèces, une structure moléculaire commune les rassemble. Le récepteur est organisé en plusieurs domaines fonctionnels (Figure 7):

- Le NH₂-Terminal domain (NTD) est le domaine le plus variable. Il contient une région d'activation transcriptionnelle (AF1) qui est impliquée dans l'interaction avec de nombreuses protéines corégulatrices et divers facteurs de transcription participant à la répression ou à l'activation de gènes cibles (Kumar et Thompson 2003; Leung et Sadar 2017). L'interaction de cofacteurs de l'AF1, ou encore la fixation du récepteur nucléaire sur l'ADN, provoque des changements de conformation permettant l'exposition de sites de fixation (Bennett et al. 2010).

- Le Ligand Binding Domain (LBD), est situé dans la région C-terminale. Il est hautement conservé et contient des régions trans-activatrices (AF2) importantes pour l'interaction avec différents corégulateurs et pour la fixation des protéines chaperonnes. La reconnaissance du ligand entraîne un changement de conformation du récepteur et sa translocation dans le noyau où il pourra induire l'activation des gènes cibles. Les domaines AF1 et AF2 sont indépendants mais l'activation du domaine AF2 est nécessaire à l'activation complète par les hormones.

- Le DNA-Binding Domain (DBD) est hautement conservé et lie le récepteur aux régions promotrices et amplificatrices des gènes régulés par les récepteurs grâce à une liaison directe à l'ADN permettant ainsi l'activation des fonctions des régions NTD et Ligand Binding Domain (LBD), ce qui entraîne la stimulation ou la suppression de la transcription génique conformément à leur fonction d'activation 1 et 2 (AF1 et AF2).

Le DBD est hautement conservé entre l'ER α et l'ER β avec 97% de correspondance en acides aminés, alors que le LBD ne présente seulement que 59% de

correspondance, cependant les deux sous-types ne présentent que très peu de différences de structure (figure 7).

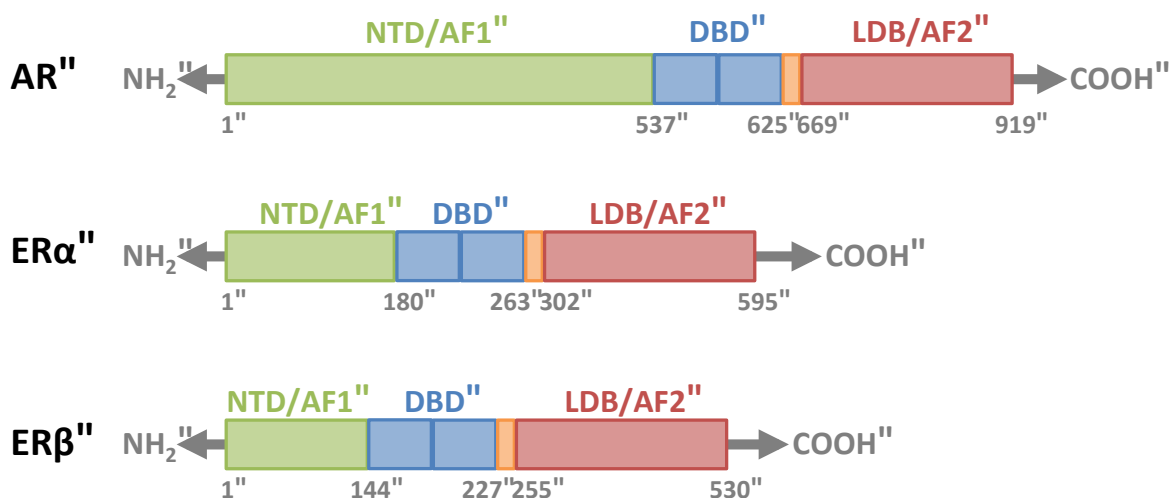


Figure 7 - Structure des récepteurs activés par la testostérone. Les domaines structuraux des récepteurs AR (919 acides aminés), Erα (595 acides aminés) et Erβ (530 acides aminés), qui sont composés du NH₂-Terminal Domain (NTD) qui contient la région d'activation transcriptionnelle AF1, le DNA-Binding Domain (DBD) et le Ligand Binding Domain qui contient la région trans-activatrice AF2.

a) *Expression neurale de l'AR et des ERs*

Les récepteurs des androgènes et des oestrogènes présentent une forte expression dans les régions régulant le comportement sexuel mâle et l'axe HPG (Laflamme et al. 1998; Merchenthaler et al. 2004; Shah et al. 2004; Simerly et al. 1990), sauf dans les motoneurones des noyaux spinaux impliqués dans l'érection et l'éjaculation où seul l'AR est exprimé à l'âge adulte (Jordan et al. 1997; Zuloaga et al. 2007). Chez la souris, ils sont exprimés très tôt dans le système nerveux. Dans l'amygdale médiane (AMe), le noyau du lit de la strie terminale (BNST), l'aire pré-optique médiane (mPOA), les ERs sont abondants dès la naissance (ref). En revanche, l'expression de l'AR dans ces régions et dans les motoneurones du noyau spinal bulbocaverneux, est à peine détectable à P4 et augmente ensuite à P7 pour atteindre un niveau d'expression similaire à celui observé à l'âge adulte (Juntti et al. 2010; M. R. Smith et al. 2012).

Ils sont également exprimés dans la région CA1 de l'hippocampe et le cortex, qui sont des régions impliquées dans les processus cognitifs comme la mémoire et l'apprentissage (Loy, Gerlach, et McEwen 1988; Simerly et al. 1990; H.-W. Tsai et al. 2015). De plus, les enzymes permettant la conversion de la testostérone en DHT ou en

œstradiol sont aussi présentes dans ces régions (Melcangi et al. 1998; Stanić et al. 2014; Wagner et Morrell 1996)(figure 8).

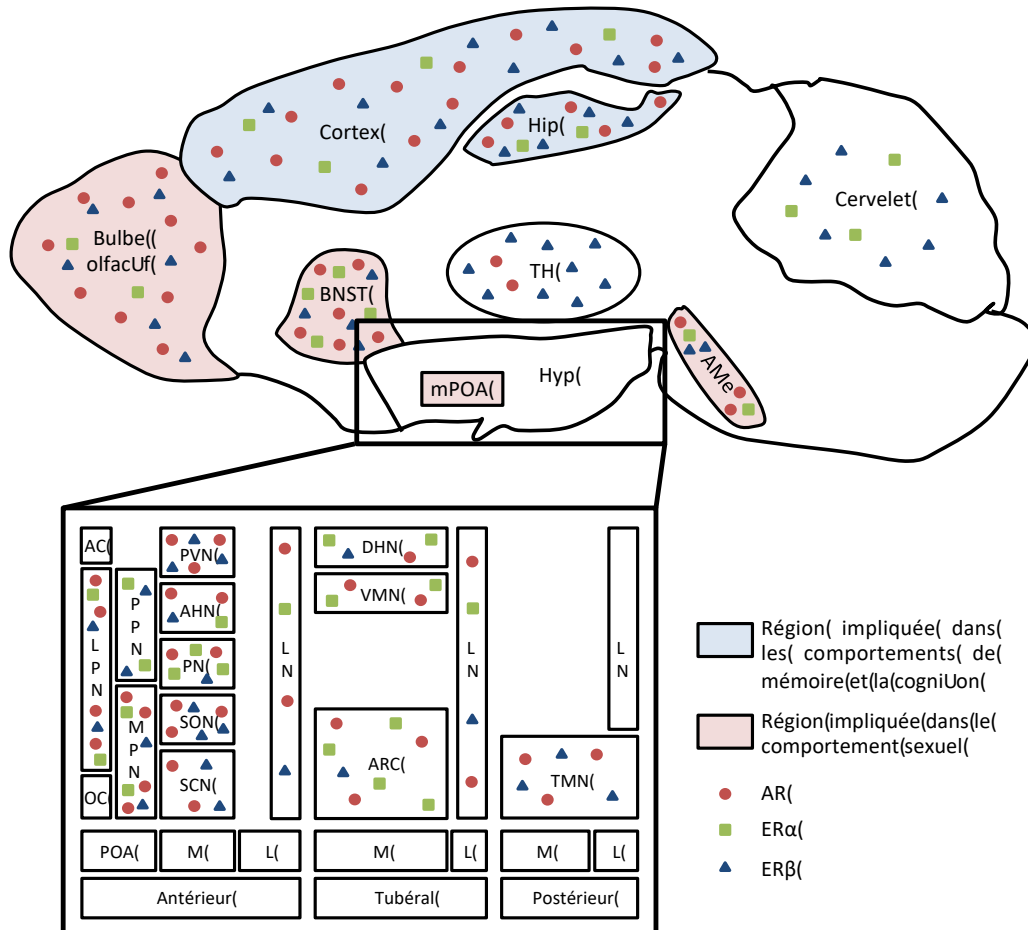


Figure 8 – Vue d’ensemble de la localisation et densité des récepteurs aux hormones stéroïdes sexuelles dans le cerveau. Vue d’ensemble d’un cerveau mâle de rat avec le détail des noyaux hypothalamiques de la distribution et de la densité des ARNm du récepteur des androgènes (AR/ronds rouges) et des récepteurs aux œstrogènes (ERα/carrés verts, ERβ/ triangles bleus), obtenus grâce à l’hybridation in situ (Patchev et al. 2004; P. J. Shughrue, Lane, et Merchanthaler 1997; Simerly et al. 1990). AC, anterior commissure; AHN, anterior hypothalamic nucleus; AMe, medial amygdala; ARC, arcuate nucleus; BNST, bed nucleus of stria terminalis; DHN, dorsomedial hypothalamic nucleus; Hip, hippocampus; Hyp, hypothalamus; L, lateral; LN, lateral nucleus; LPN, lateral preoptic nucleus; M, medial; MPN, median preoptic nucleus; OB, olfactory bulb; OC, optic chiasma; PN, periventricular nucleus; POA, preoptic area; PPN, periventricular preoptic nucleus; PVN, paraventricular hypothalamic nucleus; SCN, supraoptic nucleus; SON, supraoptic nucleus; TH, thalamus; TMN, tuberomammillary nucleus; VMN, ventromedial nucleus (adapté de Ahmadpour et Grange-Messent 2021).

L’AR et les ERs sont maintenus dans le cytoplasme sous forme inactive grâce aux protéines chaperonnes HSP 70 (Heat shock protein 70). En présence d’hormones le récepteur change de conformation, se libère de la HSP 70 et est transloqué sous forme de dimère vers le noyau où il agit comme facteur de transcription après sa liaison à l’ADN, c’est la voie de signalisation génomique. Cependant, ce rôle de facteur de

transcription n'est pas le seul, il est maintenant bien établi que ces récepteurs ont une action cellulaire de modulation des voies de signalisations sans pour autant transloquer dans le noyau. Ces récepteurs sont donc des médiateurs dans des voies de signalisations du système nerveux central, impliqués dans des activités passant par des actions génomiques et non génomiques (Bennett et al. 2010; Gonzales et al. 2007; Patchev et al. 2004).

b) La voie de signalisation génomique de l'AR

C'est la voie de signalisation classique du récepteur des androgènes. En absence d'hormone, l'AR est impliqué dans un complexe cytosolique multiprotéique qui maintient le récepteur sous sa forme inactive grâce aux protéines chaperonnes : HSP90, HSP70 et HSP40. La fixation de la testostérone ou de la DHT, qui a une plus forte affinité pour l'AR, induit une déstabilisation du complexe et cause la dimérisation du récepteur qui est ensuite transloqué dans le noyau (Azad et al. 2015; Bulynko et O'Malley 2011; Glass et Rosenfeld 2000). Le dimère se lie à des séquences spécifiques de l'ADN au niveau des androgenes receptors elements (AREs) grâce aux formations en doigts de zinc du DBD, ce qui permet le recrutement des co-activateurs transcriptionnels ainsi que de la machinerie de transcription. Après une stimulation par les androgènes, le pic de transcription est souvent observé au bout de quelques heures. Cette voie de signalisation génomique est facilement identifiable grâce à l'utilisation d'inhibiteurs de transcription ou de translocation qui annulent les effets cellulaires normalement observés (Foradori, Weiser, et Handa 2008)(figure 9).

c) Les voies de signalisation non génomiques de l'AR

La voie de signalisation non génomique de l'AR, ou voie non classique fait intervenir des mécanismes plus rapides qui ne nécessitent pas la translocation nucléaire du récepteur.

Premièrement, les androgènes possèdent la capacité d'interagir directement comme modulateur allostérique de certains récepteurs comme les récepteurs GABA_A, modulant ainsi les propriétés de perméabilité membranaire et d'excitabilité des cellules (Rahman et Christian 2007).

Les androgènes peuvent aussi se fixer au niveau des récepteurs membranaires couplés à des protéines G qui sont appelés mAR (membrane associated androgen receptor). Certains de ces récepteurs sont des isoformes tronqués de l'AR provenant de la voie classique mais ils peuvent aussi être codés par des gènes différents de celui de l'AR (Foradori, Weiser, et Handa 2008; X. Yang et al. 2011). Le point commun entre ces récepteurs membranaires réside dans leur capacité à activer des protéines G, ce qui induit une augmentation rapide et transitoire de la concentration intracellulaire en calcium. C'est soit par l'activation de canaux calcium voltage-dépendant de type L (origine extracellulaire) ou par l'activation de la voie de signalisation IP3DAG qui déclenche la libération de calcium depuis le réticulum endoplasmique (origine intracellulaire) que cette augmentation de calcium intracellulaire est possible. Cette augmentation aboutit à l'activation de plusieurs voies de signalisation par l'intermédiaire de la protéine kinase C (PKC) ou de la calmoduline (CAM) qui active notamment la protéine kinase A (PKA) ou les voies Mitogen-activated protein kinases (MAPK).

Les androgènes peuvent également stimuler l'activité de la PKA par un autre mécanisme rapide qui implique la sex hormone binding globulin (SHBG). Cette glycoprotéine assure le transport sanguin des stéroïdes hydrophobes et elle est reconnue au niveau d'un récepteur à 7 domaines transmembranaires, le sex hormone binding globuline receptor (SHBGR). Ce récepteur, couplé à une protéine G active l'adénylate cyclase qui synthétise de l'AMPc ce qui aboutit à l'activation de la PKA (Nakhla et al. 1999).

Enfin, les androgènes peuvent exercer une action rapide en se fixant à des récepteurs AR intracellulaires, similaires à ceux de la voie classique, qui se dimérisent et recrutent directement des kinases de la famille des c-Src qui activent les voies MAPK, dont notamment la voie ERK1/2 (Extracellular signal-regulated kinase). Cette activation aboutit à la phosphorylation de ERK1/2 qui se transloque dans le noyau et régule la transcription de gènes *via* la phosphorylation de coactivateurs transcriptionnels. Néanmoins, la distinction fonctionnelle entre la voie génomique et non génomique peut s'avérer délicate car l'activation des voies de signalisation de la voie non génomique module l'efficacité de l'action transcriptionnelle de l'AR de la voie classique. En effet, l'activation de la PKA aboutit à la phosphorylation indirecte de l'AR

(ce qui module son activité de régulateur de transcription). De plus, la translocation nucléaire de pERK1/2 dans le noyau aboutit à la phosphorylation de coactivateurs qui interagissent avec l'AR mais également de coactivateurs qui régulent la transcription de l'AR lui-même.

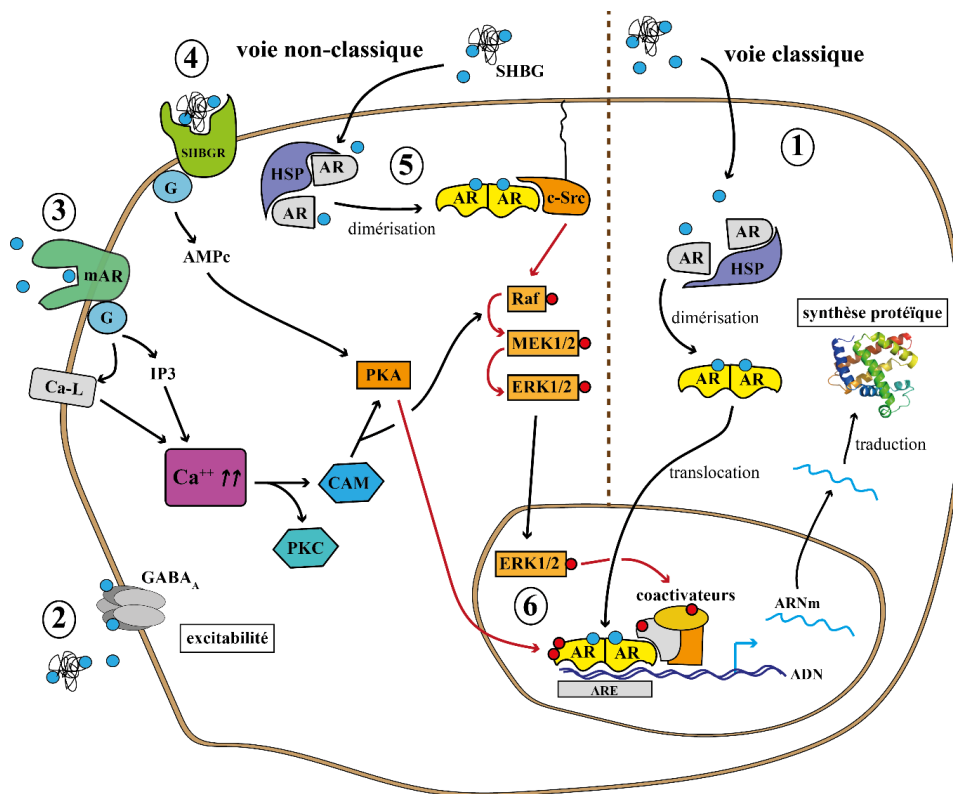


Figure 9 - Voies génomique et non génomique de l'action cellulaire des récepteurs des androgènes (AR). Les androgènes, testostérone et dihydrotestostérone (ronds bleus) sont liés à la SHBG (sex hormone binding globulin) dans la circulation sanguine. Une fraction libre est libérée à proximité des cellules cibles. Les flèches rouges représentent des activations induites par des phosphorylations. Les ronds rouges représentent l'ajout d'un groupement phosphate. (1) La voie génomique consiste en une action transcriptionnelle de l'AR qui nécessite plusieurs heures avant d'aboutir à des effets cellulaires visibles. L'AR est dans un état inactif lié à des protéines chaperons (HSP : heat shock porteins) dans le cytosol. La fixation des androgènes provoque la libération de l'AR qui s'homodimérise et transloque dans le noyau. Le dimère actif se fixe sur des séquences spécifiques (ARE : androgen response elements) et recrute des coactivateurs transcriptionnels ainsi que la machinerie de transcription. Les ARNm transcrits sont ensuite traduits dans le cytosol, ce qui aboutit à la synthèse de nouvelles protéines. La voie non-classique est caractérisée par des cinétiques beaucoup plus courtes et par l'absence de translocation des AR dans le noyau. (2) Les androgènes peuvent agir comme modulateurs allostériques de certains récepteurs comme les récepteurs GABA_A ce qui module les propriétés de perméabilité membranaire et d'excitabilité des cellules. (3) Les androgènes peuvent se fixer au niveau de récepteurs membranaires mAR couplés à des protéines G (membrane associated androgen receptor). Cette fixation aboutit à une augmentation de la concentration en calcium intracellulaire en activant des canaux calciques de type L (Ca-L) ou en stimulant la libération de calcium depuis le réticulum via l'activation de la voie inositol triphosphate (IP3). Cette augmentation active des voies de signalisation via la protéine kinase C (PKC) et la calmoduline (CAM). (4) Les androgènes liés à la SHBG peuvent se fixer à un récepteur à 7 domaines transmembranaires, le sex hormone binding globuline receptor (SHBGR). Cette fixation aboutit à l'activation d'une protéine G qui active l'adénylate cyclase qui produit de l'AMPc ce qui active la protéine kinase A (PKA). (5) Enfin, les androgènes peuvent se fixer sur l'AR intracellulaire qui recrute des kinases de la famille des c-Src ce qui active les voies Mitogen-activated protein kinases (MAPK). (6) Les voies génomiques et non génomiques sont interconnectées : l'activation de la PKA aboutit à la phosphorylation indirecte de l'AR ce qui module son activité de régulateur de transcription ; l'activation des voies MAPK aboutit à la translocation de la pERK1/2 dans le noyau qui va phosphoryler des coactivateurs qui interagissent avec l'AR de la voie classique ainsi que des co-activateurs qui régulent la transcription de l'AR lui-même (adapté de Jean 2017).

d) Les voies de signalisation génomique et non-génomiques des récepteurs ER α et ER β

Dans la voie de signalisation génomique, les deux isoformes ER α et ER β sont impliqués dans un complexe cytosolique multiprotéique qui maintient les récepteurs inactifs grâce à des protéines chaperonnes de la famille des HSP. La liaison de l'œstradiol induit une déstabilisation du complexe et provoque la formation d'homodimères (ER α -ER α ou ER β -ER β) ou d'hétérodimères (ER α -ER β) qui sont transloqués dans le noyau (P. E. Micevych et Kelly 2012). Le dimer actif se lie à une séquence spécifique de l'ADN au niveau de l'estrogène responsive elements (ERE) grâce aux formations en doigt de zinc du DBD, et il recrute des coactivateurs transcriptionnels ainsi que la machinerie de transcription (figure 10).

Dans le cas de la voie non génomique d'action des ERs, des mécanismes plus rapides et ne nécessitant pas la translocation nucléaire du récepteur interviennent. De manière très similaire aux androgènes, l'œstradiol peut se fixer directement au niveau des canaux ioniques comme certains canaux perméables au K⁺ (Valverde et al. 1999) et certains récepteurs nicotiques (Paradiso, Zhang, et Steinbach 2001) modulant ainsi les propriétés de perméabilité membranaire et d'excitabilité des cellules.

L'œstradiol possède également la capacité de se fixer à des récepteurs membranaires que l'on regroupe sous le nom de mERs (membrane associated estrogen receptor). Ces récepteurs peuvent être des isoformes tronquées des récepteurs ER α et ER β de la voie classique (par exemple R-X et GqmER) ou des récepteurs codés par gènes différents de *ESR1* et *ESR2* (par exemple GPR30) (Heldring et al. 2007). Le point commun de ces récepteurs membranaires réside dans leur capacité à activer des protéines G. Selon la protéine G impliquée, l'activation des mERs aboutit à une augmentation rapide et transitoire de la concentration intracellulaire en calcium par l'activation de la voie de signalisation IP3-DAG ou à l'activation de voies de signalisations liées à la PKC, à la PKA et à la calmoduline (Arevalo, Azcoitia, et Garcia-Segura 2015). Certains mERs peuvent également interagir directement avec des récepteurs métabotropiques du glutamate (mGluR) ce qui potentialise leur réponse et

augmente la phosphorylation du facteur de transcription CREB (c-AMP Response Elementbinding protein) (P. Micevych et Dominguez 2009).

Enfin, certaines formes non tronquées des ERs, similaires à ceux de la voie génomique, peuvent interagir avec les kinases de la famille des c-Src qui activent les voies MAPK (Varricchio et al. 2007). De façon intéressante, les ER possèdent des acides-aminés directement phosphorylables par pERK1/2 (Driggers et Segars 2002) et par la PKA (Lannigan 2003). Cette phosphorylation effectuée dans le cytosol permet d'activer les récepteurs ERs qui sont transloqués dans le noyau et jouent leur rôle d'activateur de la transcription sans même avoir fixé d'œstradiol (Heldring et al. 2007)(figure 10).

Ainsi, il apparaît que les récepteurs AR et ER partagent de nombreuses voies de signalisations intracellulaires. Certaines études indiquent même une interaction possible entre ces deux récepteurs au niveau des kinases de la famille c-Src (Migliaccio et al. 2000).

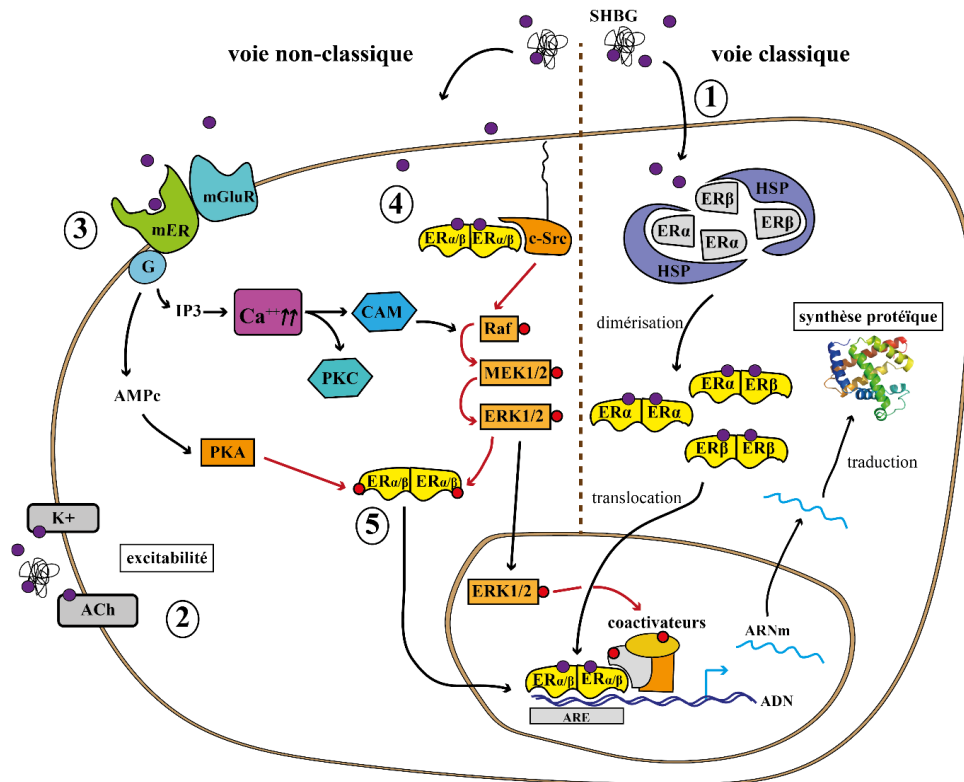


Figure 10 - Voies génomique et non génomique de l'action cellulaire des récepteurs des œstrogènes (ER). L'œstradiol (ronds violets), œstrogène majoritaire, est lié à la SHBG (sex hormone binding globulin) dans la circulation sanguine. Une fraction libre est libérée à proximité des cellules cibles. Les flèches rouges représentent des activations induites par des phosphorylations. Les ronds rouges représentent l'ajout d'un groupement phosphate. (1) La voie génomique consiste en une action transcriptionnelle des ER, trouvés sous deux formes majoritaires ER α et ER β . Cette action nécessite plusieurs heures avant d'aboutir à des effets cellulaires visibles. Les ER se trouvent dans un état inactif lié à des protéines chaperons de la famille des HSP (heat shock porteins) dans le cytosol. La fixation de l'œstradiol provoque la libération des ER qui se dimérisent en homodimères (ER α -ER α ou ER β -ER β) ou hétérodimère (ER α -ER β) puis transloque dans le noyau. Les dimères actifs se fixent sur des séquences spécifiques (ERE : estrogen response elements) et recrutent des coactivateurs transcriptionnels ainsi que la machinerie de transcription. Les ARNm transcrits sont ensuite traduits dans le cytosol, ce qui aboutit à la synthèse de nouvelles protéines. (2) L'œstradiol peut également agir comme modulateur allostérique de certains récepteurs K $^{+}$ et de certains récepteurs nicotiques (ACh) ce qui module les propriétés de perméabilité membranaire et d'excitabilité des cellules. (3) L'œstradiol possède la capacité de se fixer au niveau de récepteurs membranaires regroupés sous le nom de mER couplés à des protéines G (membrane associated estrogen receptor). L'activation des mERs aboutit à une augmentation rapide et transitoire de la concentration intracellulaire en calcium par l'activation de la voie de signalisation IP3-DAG ou à l'activation de voies de signalisations liées à la PKC, à la PKA et à la calmoduline (CAM). Certains mER ont également la capacité d'interagir directement avec des récepteurs métabotropiques du glutamate (mGluR) ce qui potentialise leur réponse. (4) Enfin, l'œstradiol peut se fixer sur les ER intracellulaires qui recrutent des kinases de la famille des c-Src ce qui active les voies Mitogen-activated protein kinases (MAPK). (5) Les voies génomique et non génomique sont interconnectées, l'activation de la PKA et de ERK1/2 peuvent aboutir à la phosphorylation des ERs ce qui induit leur translocation dans le noyau sans même avoir fixé d'œstradiol. De plus, la forme activée de ERK1/2 (pERK1/2) peut transloquer dans le noyau et phosphoryler des coactivateurs qui interagissent avec les ERs (adapté de Jean 2017).

II. Chapitre 2 : Le comportement sexuel

Le comportement sexuel est essentiel à la survie des espèces à reproduction sexuée. Chez les rongeurs, le comportement sexuel est stéréotypé et très largement conservé au sein de l'espèce, cependant certains paramètres peuvent changer au cours de la vie de l'individu suite par exemple à l'expérience sexuelle.

Chez la souris, la période de reproduction dépend de la souche considérée. La souris sauvage a une reproduction essentiellement saisonnière qui est régulée par le froid, la disponibilité en nourriture et en matériel pour construire le nid. En ce qui concerne les souris utilisées en laboratoire dans un environnement maîtrisé où ces conditions sont constantes, la reproduction peut avoir lieu toute l'année (Latham et Mason 2004). Certaines souches de souris souvent utilisées en laboratoire présentent tout de même une variation saisonnière de leur reproduction. Ce sont des lignées consanguines, les souris A/J et AKR/J en sont un exemple. Leur activité varie selon les mois de l'année, ce qui n'est pas le cas des souches C57BL6/J et CBA/CaJ qui ont une courbe de reproduction stable (The Jackson Laboratory). Pendant cette phase d'activité, le mâle présente une activité sexuelle continue contrairement à la femelle qui présente une activité cyclique. Dans ce chapitre nous allons essentiellement nous concentrer sur le comportement sexuel mâle. Le comportement sexuel femelle est tout aussi important et influence fortement le mâle, en effet la femelle accepte de s'accoupler lors de sa période de réceptivité qui coïncide avec sa période de fécondité et d'ovulation. En dehors de cette période la femelle refuse généralement de s'accoupler, ce refus est caractérisé par une fuite et un rejet du mâle qui s'accompagne de vocalisations et de « boxing ». Ce comportement de refus aboutit alors à l'abandon de la copulation par le mâle (Johansen, Clemens, et Nunez 2008).

A. Les différentes phases du comportement sexuel mâle

Le comportement sexuel mâle est initié lors qu'il est en présence d'une femelle réceptive, en phase d'œstrus. Ce comportement est divisé en deux grandes phases, au tout début, la phase motivationnelle pendant laquelle le mâle est en présence des

phéromones femelles, il va effectuer des investigations ano-génitales de la femelle réceptive, faire un marquage urinaire et émettre des vocalisations ultrasonores. Enfin, la phase copulatoire ou consommatoire qui comprend le comportement d'accouplement avec des montées avec ou sans intromissions entrecoupées de toilettages génitaux et qui se termine par l'éjaculation (Marie-Claire Levasseur et Thibault, Charles 2001).

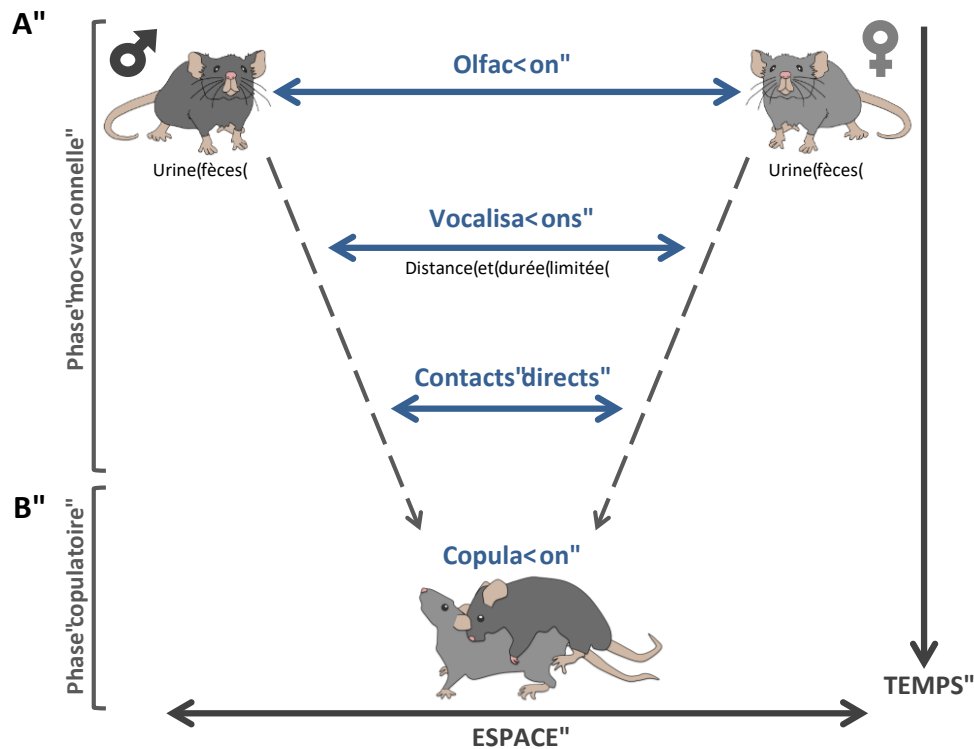


Figure 11 – Succession des trois phases du comportement sexuel de la souris mâle. A. Lors de la phase motivationnelle ou pré-copulatoire, le mâle et la femelle sont à proximité et effectuent des investigations ano-génitales associées à des vocalisations ultrasonores. **B.** Lors de la phase copulatoire, le mâle effectue plusieurs montées comprenant des poussées pelviennes ou thrusts avec ou sans intromissions, qui sont entrecoupées de toilettages génitaux et qui se termine par l'éjaculation (Pfaff et al. 2008).

1. La phase motivationnelle

Pendant cette phase, si le mâle a le choix entre plusieurs stimuli femelles, il présente une préférence olfactive vis-à-vis des femelles. Il effectue des investigations olfactives faciales et ano-génitales de la femelle réceptive en soulevant son arrière-train avec son museau et ses pattes avant. Cette stimulation olfactive induit l'émission de vocalisations ultrasonores chez la souris mâle qui renseigne sur son état de motivation et permet d'attirer et de maintenir la femelle à proximité pour faciliter l'accouplement (Figure 12).

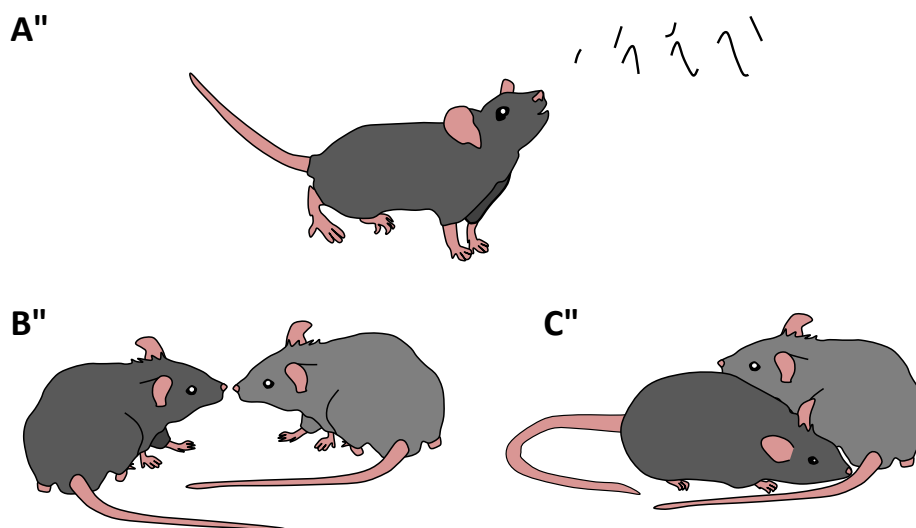


Figure 12 - Description des différents comportements de la phase motivationnelle. A. Emission de vocalisations ultrasonores par le mâle. B. Investigation faciale. C. Investigation ano-génitale.

La production de vocalisations ultrasonores (USV) par les souris est connue depuis longtemps (Sidebotham 1877), elles ont été enregistrées pour la première fois dans les années 50s (Zippelius et Schleidt 1956). L'émission des vocalisations ultrasonores semble être un caractère inné (Arriaga, Zhou, et Jarvis 2012), bien qu'un apprentissage semble possible pour s'adapter à l'environnement (Arriaga, Zhou, et Jarvis 2012). Les USVs émises pour attirer la femelle sont importantes pour initier le comportement d'accouplement, cependant leur quantité diminue fortement suite aux premières montées (Hanson et Hurley 2012). Les USVs émises lors du comportement sexuel sont enregistrées lorsqu'un mâle est mis en présence d'une femelle réceptive, dans ces conditions, il a été montré que c'est le mâle qui émet la majorité des vocalisations (White et al. 1998 ; Neunuebel et al. 2015 ; Warren et al. 2018). Les souris mâles vocalisent principalement à une fréquence comprise entre 35 et 110 kHz. Les USVs consistent en différents types de syllabes qui sont organisées en phrases (Holy et Guo 2005). Les caractéristiques des USVs en termes de composition syllabique, de fréquence d'émission et de durée varient entre les différentes souches de souris (Kikusui et al. 2011; Sugimoto et al. 2011). Chez la souris de souche C57BL/6, neuf types majeurs de syllabes ont été identifiés qui varient dans leur durée et complexité. Elles sont regroupées en trois grandes catégories. La catégorie simple, regroupe les short, flat, up et down, la catégorie complexe regroupe les modulated et

complex et enfin la catégorie with jumps regroupe les one jump, frequency jump et mixed (Ey et al. 2013)(Figure 13). Le nombre et la durée des syllabes émises lors du comportement sexuel ont été quantifiées et les différentes syllabes caractérisées (Adam, Brusamonti, et Mhaouty-Kodja 2021; Capela et al. 2018; Dombret et al. 2017; Ey et al. 2013 ; Chabout et al. 2015 ; Matsumoto et Okanoya 2016 ; Hanson et Hurley 2012). Malgré ces études, la signification des différentes syllabes reste de nos jours mal définie. Il a aussi été suggéré que les vocalisations renseignent sur les qualités du mâle comme dans le cas du chant des oiseaux puisqu'elles sont associées avec la dominance (Nyby, Dizinno, et Whitney 1976).

Cette phase motivationnelle est essentielle pour l'activation des circuits neuraux nécessaires à la réalisation de l'accouplement ainsi qu'au bon déroulement de celui-ci. En effet, les investigations de l'environnement et de la femelle permettent la détection de stimuli olfactifs provenant de l'urine, des fèces ou encore de l'individu rencontré directement pour les mâles comme pour les femelles. Tous ces stimuli peuvent influencer le choix du ou de la partenaire. Les femelles ont par exemple tendance quand elles ont le choix à préférer un mâle de fond génétique différent du leur afin de favoriser le brassage génétique ou vers un mâle possédant plus de testostérone (Asaba, Okabe, et al. 2014; Dwayne K. Hamson et al. 2009). Les femelles vont également préférer les mâles qui vocalisent par rapport à un mâle muet (Asaba et al. 2017), ce qui suggère un rôle à la fois de l'olfaction et des vocalisations dans le choix du partenaire par la femelle.

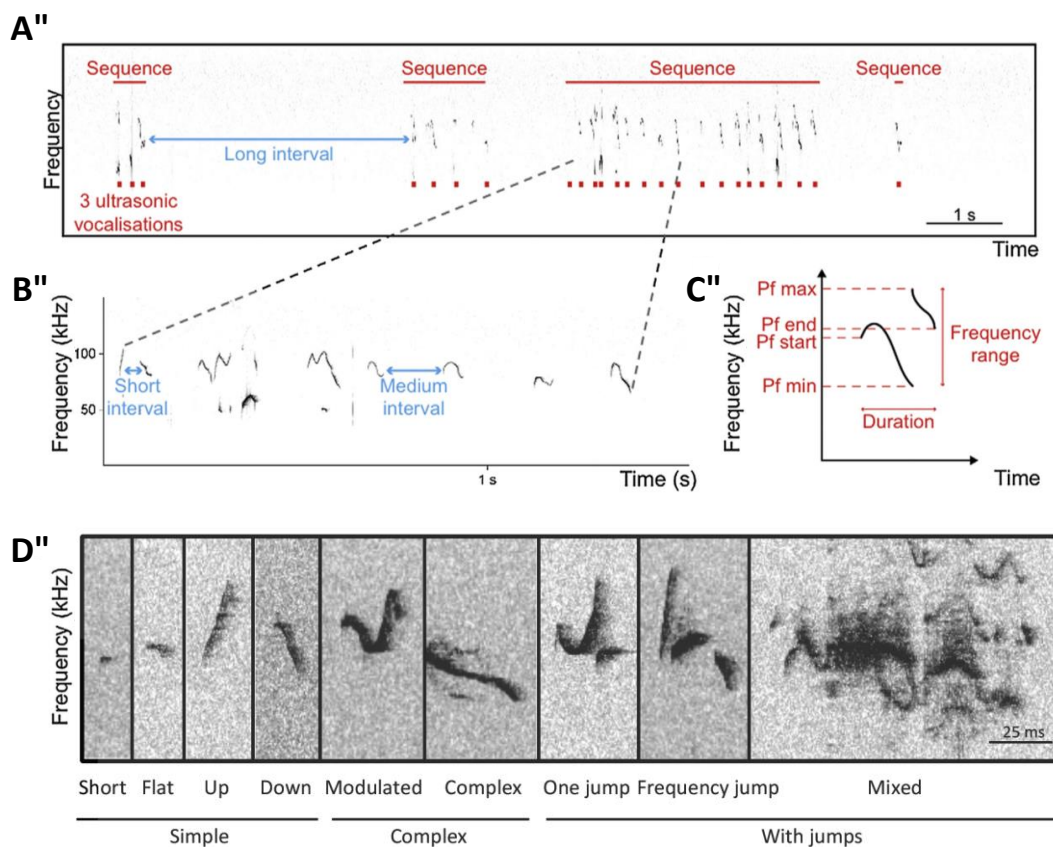


Figure 13 – Description des différents types et catégories de vocalisations ultrasonores chez la souris. A. Spectrogramme de quatre séquences de vocalisations ultrasonores d'une souris âgée de P4. Les séquences de vocalisations sont séparées entre elles par des intervalles dits longs (log interval). **B.** Spectrogramme d'un échantillon d'une séquence de vocalisations comprenant des intervalles court (Short interval) et moyen (medium interval) qui séparent chaque syllabe de vocalisation ultrasonore. **C.** Les variables acoustiques utilisées pour caractériser la structure acoustique de chaque syllabe de vocalisation ultrasonore. Dans cette étude : la durée (duration), le pic de fréquence au début (peak frequency : Pf start) à la fin (Pf end) du cri, les pics de fréquence maximum (Pf max) et minimum (Pf min) dans le cri, et enfin l'intervalle de fréquence (Pf max–Pf min). **D.** Description des différentes syllabes. La catégorie des simples qui comprend les shorts qui sont inférieure à 0,5 ms (millisecondes) et les flat, up et down qui sont supérieures à 0,5 ms mais avec une variation de fréquence dans une seule direction. La catégorie des complexes qui comprend les modulated qui ont des variations de la fréquence dans plus d'une direction et les complex qui sont des modulated avec des harmoniques. Enfin la catégorie des frequency jumps qui contient les one jump qui comme leur nom l'indique ont un saut de fréquence, les frequency jump qui présentent plusieurs sauts de fréquence et les mixed qui sont un mélange de plusieurs types de cris (adapté de Ey et al. 2013).

2. La phase consommatoire

La phase consommatoire encore appelée phase copulatoire, fait suite à la phase motivationnelle, elle commence dès que la souris mâle tente de monter sur la femelle. Elle est composée de plusieurs montées avec ou sans intromission entrecoupées de toilettages génitaux et se termine par l'éjaculation (Figure 14).

Le comportement de montée est caractérisé par le plaquage des pattes avant du mâle sur les flancs de la femelle et des mouvements pelviens rapides qui ont pour

but de faire pénétrer son pénis dans le vagin de la femelle, ces mouvements pelviens sont aussi appelé thrusts. Lorsque les mouvements ralentissent et deviennent plus amples, c'est que le mâle effectue des intromissions vaginales. La réussite des montées dépend de la réceptivité des femelles qui effectue un mouvement de lordose qui facilite la montée par le mâle. Sans cette position de lordose la montée n'est pas stable. Le mâle effectue la plupart du temps plusieurs montées lors d'un même accouplement, entre chacune d'entre elles, il effectue un toilettage génital, témoin de son activité érectile (Agmo 1997; Collins et al. 2009; Cruz et al. 1999). À la suite de plusieurs montées avec intromissions, l'accouplement se termine par la dernière montée caractérisée par des thrusts plus rapides avec une faible amplitude, puis l'éjaculation. Le mâle présente une torpeur pendant 20 à 30 secondes, juste après l'éjaculation, il tombe parfois sur le côté et la femelle s'extirpe pour effectuer un toilettage. Le mâle se toilette aussi durant quelques minutes de son côté. La durée de l'accouplement varie selon la souche de souris (Burns-Cusato, Scordalakes, et Rissman 2004). De plus, il existe un phénomène d'expérience sexuelle puisque les mâles sont plus rapides après un premier accouplement (Jean, Bonnet, et al. 2017; Jean, Trouillet, et al. 2017; Mhaouty-Kodja 2018; Picot et al. 2014).

Chez la souris, l'éjaculation provoque un état de quiescence sexuelle. Après celle-ci, le mâle ne répond à aucun stimulus et présente un désintérêt pour la femelle réceptive, il s'agit de la période réfractaire ou post éjaculatoire. Chez le rat, cette période peut-être assez courte puisqu'il peut quand il s'accouple sans restriction atteindre jusqu'à une dizaine d'éjaculations séparées par des épisodes post-éjaculatoire de quelques minutes en une nuit. Ensuite, il entre dans une période de satiété sexuelle totale qui dure plusieurs jours. Chez la souris cependant, il est rare d'observer plusieurs éjaculations lors d'un même comportement sexuel pour la plupart des souches de laboratoire. Il existe néanmoins une grande variabilité dans la durée de cet intervalle entre deux éjaculations. Pour la souche C57BL/6J utilisée pour cette thèse, l'intervalle qui sépare deux éjaculations est en moyenne de 2 jours mais il peut s'étendre de 1 à 38 jours selon les individus (Mosig et Dewsbury 1976).



Figure 14 – Description des différentes étapes de la phase consummatoire du comportement sexuel. A. Montées avec ou sans intromissions qui sont entrecoupées de **B.** toilettes génitales **C.** qui se termine par l'éjaculation.

B. Circuit neural impliqué dans le comportement sexuel mâle

Le comportement sexuel est régulé par un circuit neural, qui est activé par les phéromones émises par les femelles. Les phéromones femelles sont détectées par l'épithélium olfactif principal (MOE) et l'organe voméronasal (VNO). Ces signaux sont ensuite transmis à l'Amygdale médiane, le noyau du lit de la strie terminale et l'aire pré-optique médiane où ils sont intégrés en réponse comportementale. Des signaux partent également du noyau paraventriculaire hypothalamique vers le noyau spinal du bulbocaverneux impliqué dans l'érection. C'est ce circuit neural qui va être décrit plus en détail dans les parties qui suivent (Figure 15).

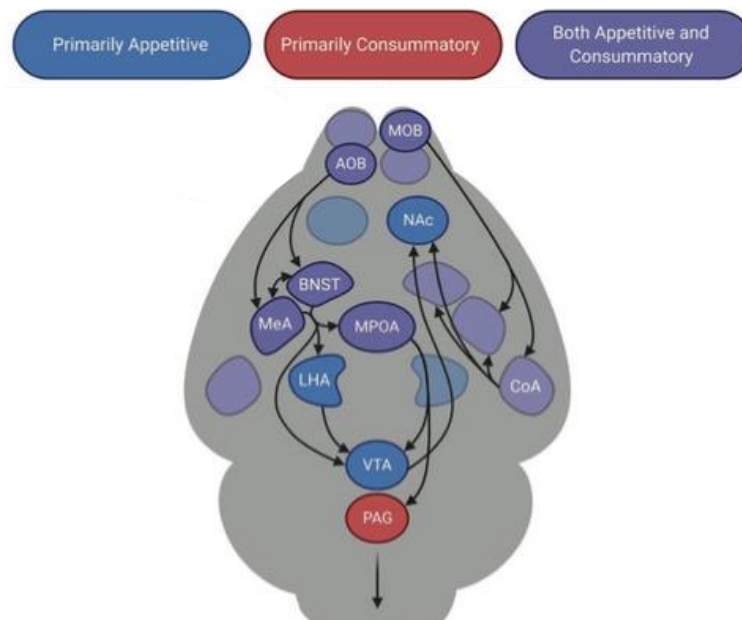


Figure 15 - Le circuit neural impliqué dans le comportement sexuel mâle. Les régions sont colorées en fonction de leur participation à la phase motivationnelle ou consummatoire du comportement sexuel. (MOB : Bulbe olfactif principal ; AOB : Bulbe olfactif accessoire ; NAc : Noyau Accumbens ; BNST : Noyau du lit de la strie terminale ; MeA : Amygdale médiane ; MPOA : Aire préoptique médiane ; LHA : Aire hypothalamique latérale ; CoA ; VTA : Aire tégmentale ventrale ; PAG : Substance grise périaqueducale)(Adapté de Jennings et de Lecea 2020).

1. Les régions cérébrales impliquées dans l'expression du comportement sexuel mâle

a) *Le système olfactif*

Grâce à leur mode de vie essentiellement nocturne, l'olfaction est le sens le plus développé chez les rongeurs. Cela leur permet d'obtenir des informations sur leur environnement grâce à la détection de molécules volatiles ou non-volatiles. On trouve parmi ces très nombreuses molécules la famille des phéromones. Le terme de phéromone a été défini pour la première fois par Karlson et Lüscher en 1959 comme étant une substance sécrétée provoquant ou modulant une réponse comportementale ou développementale d'un individu de la même espèce (Karlson et Lüscher 1959). On les retrouve dans la plupart des sécrétions corporelles telles que la salive, les larmes, l'urine ou encore les fèces. Elles permettent de renseigner sur le genre, l'âge, le statut hormonal et physiologique de l'individu. Leur détection joue donc un rôle important dans le déclenchement et la modulation du comportement sexuel mâle (Liberles 2014; Stowers et Kuo 2015; Tirindelli et al. 2009).

Les phéromones sexuelles sont détectées au niveau de deux groupes de neurones chemo-sensoriels localisés dans deux régions anatomiques distinctes ; l'épithélium olfactif principal (MOE) et l'organe voméronasal (VNO). Ils constituent respectivement le système olfactif principal et le système olfactif accessoire.

Le système olfactif principal est composé d'un organe sensoriel, le MOE. C'est ce système qui permet de détecter et de différencier de manière consciente les molécules odorantes volatiles de l'environnement (Trinh et Storm 2003; Xu et al. 2003). Les odeurs sont détectées par les neurones de l'épithélium olfactif qui tapissent la cavité nasale. Ces neurones projettent vers le Bulbe olfactif principal (MOB), où les cellules mitrales envoient ensuite l'information vers d'autres régions cérébrales, notamment vers des régions corticales comme le cortex entorhinal, le cortex piriforme ou le noyau cortical de l'Amygdale médiane (MeA). Le système olfactif principal est important pour le premier comportement de rapprochement des individus et les comportements d'attraction sociale basés sur les phéromones volatiles (Hashikawa et al. 2016; Root et al. 2014).

Le système olfactif accessoire possède comme organe sensoriel l'épithélium de l'organe voméronasal (VNO). Ses neurones projettent vers le bulbe olfactif accessoire (AOB) qui innerve la MeA directement ou après un relais au niveau du noyau du lit de la strie terminale (BNST). Les neurones de la MeA projettent ensuite dans différentes régions de l'hypothalamus comme l'aire préoptique médiane (mPOA). Ce système est nécessaire pour la détection inconsciente des phéromones, ce qui ne nécessite pas d'apprentissage au contraire de la détection d'odeurs classiques, il permet de déclencher des réponses comportementales adaptées aux signaux détectés ainsi qu'une réponse neuroendocrinienne (Baxi, Dorries, et Eisthen 2006; Keller et al. 2009; D. Y. Lin et al. 2005).

La détection des odeurs volatiles par le bulbe olfactif principale inciterait l'animal à réaliser une investigation nasale directement en contact avec l'animal, lui permettant d'entrer en contact avec les odeurs non-volatiles, ce qui permettrait d'activer le bulbe olfactif accessoire (Hurst et Beynon 2004; Keller et al. 2006). Il est souvent admis que les molécules volatiles sont détectées par l'épithélium olfactif principal et les molécules non volatiles sont détectées par l'organe voméronasal. Cependant, différentes études ont montré que la distinction n'est pas si tranchée (Moncho-Bogani et al. 2005; Restrepo et al. 2004; Spehr et al. 2006; Trinh et Storm 2003).

Pour étudier l'implication de l'épithélium olfactif principal dans le comportement sexuel, des lésions chimiques ou une ablation génétique de canaux ionique spécifique ont été faites, ces lésions induisent une suppression complète du comportement sexuel (Mandiyani, Coats, et Shah 2005; Yoon, Enquist, et Dulac 2005).

La lésion chimique du VNO et des modifications génétiques de ses différentes parties sont aussi étudiées. L'ablation de l'organe voméronasal ne provoque pas d'altérations de la composante copulatoire du comportement sexuel, mais une diminution de la préférence olfactive pour un individu de sexe opposé (Pankevich, Baum, et Cherry 2004). Une délétion génétique d'un canal ionique spécifique du VNO (TRPC2) montre des résultats similaires avec un comportement d'accouplement similaire aux contrôle mais avec une altération de la préférence pour la femelle et un comportement de montée anormalement élevé envers les mâles (Stowers et al. 2002; Leypold et al. 2002). Le VNO semble donc assurer un comportement spécifique en

fonction du sexe. Cependant, des études plus anciennes ont montré que lorsque l'on fait une ablation du VNO on obtient une forte altération de la phase copulatoire du comportement sexuel (Clancy et al. 1984; Wysocki et Lepri 1991). Les résultats contradictoires de ces études peuvent être expliqués par des conditions non optimales pour l'évaluation du comportement sexuel pour les anciennes études (durant la phase lumineuse et pendant un temps court). Une équipe a étudiée des mutants *Gai2-KO* ou *Gα0-KO* qui possèdent une invalidation restreinte au système olfactif des protéines G présentent dans les neurones du VNO et spécifique soit de la couche apicale pour *Gai2* soit basale pour *Gα0*. Ces mutants n'ont pas de modification de leur comportement sexuel ni de la préférence olfactive envers les femelles. Le VNO semble donc avoir un rôle mineur dans le comportement d'accouplement. La préférence olfactive étant affectée chez les mutant *Trpc2* mais pas chez les *Gai2-KO* et *Gα0-KO* suggère que les deux couches du VNO semblent importantes pour ce comportement (Norlin, Gussing, et Berghard 2003; Trouillet et al. 2019).

En conclusion, le consensus actuel semble établir la participation du VNO dans les processus de discrimination olfactive alors que l'épithélium olfactif principal semble majoritairement impliqué dans la régulation plus large du déroulement de la phase copulatoire. Cependant, la compréhension de l'interaction entre ces deux systèmes et de leur complémentarité dans le contrôle du comportement sexuel nécessite de plus ample recherches (Asaba, Hattori, et al. 2014; Keller et al. 2006).

b) L'amygdale médiane (AMe)

L'Amygdale médiane (AMe) est fortement impliquée dans la régulation du comportement sexuel, c'est une cible principale du système olfactif accessoire et une cible mineure système olfactif principal (Newman 1999). Elle intègre les informations de l'AOB et des organes génitaux à travers le noyau sous-parafasciculaire qui projette sur le BNST et la mPOA (E. Hull et Rodríguez-Manzo 2009). La région postéro-dorsale (AMepd) est activée par les stimuli femelles et projette ses afférences vers trois noyaux de l'hypothalamus, le noyau préoptique, la partie ventrolatérale du noyau ventromédian et le noyau ventral prémammillaire, impliqués dans l'expression, du

comportement sexuel. Lorsque la région AMepd est lésée la préférence de partenaire et le comportement sexuel sont altérés (Maras et Petrulis 2006; Kondo 1992). Lorsque la signalisation de l'ocytocine dans les neurones exprimant l'aromatase est altérée dans la AMepd, la préférence de partenaire est abolie alors que l'ablation de ces neurones n'altère pas le comportement sexuel (Yao et al. 2017). Les neurones GABAergiques de cette région peuvent induire le comportement de montée ou d'agression en fonction de l'intensité de leur stimulation. L'inhibition optogénétique de ces neurones n'interrompt pas les intromissions, ce qui suggère que ces neurones facilite l'initiation des montées sans forcément jouer un rôle dans le maintien du comportement sexuel (Hong, Kim, et Anderson 2014). La stimulation chemo-génétique des neurones exprimant la kisspeptine dans la AMepd active l'investigation sociale sans impacter la phase consommatrice du comportement sexuel (Adekunbi et al. 2018).

Les stimuli mâles quant à eux activent la région postéro-ventrale de l'amygdale médiane (AMepv) qui projette vers le noyau antérieur de l'hypothalamus et la partie dorsomédiale du noyau ventromédian pour induire un comportement agressif (Choi et al. 2005).

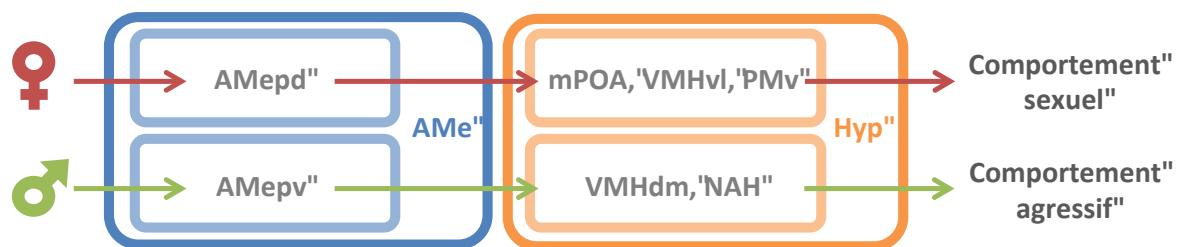


Figure 16 – Activation différentielle de l'amygdale médiane selon le stimulus olfactif perçu. C'est au niveau de l'AME que se dissocient les réponses selon les signaux olfactifs reçus. L'amygdale médiane postéro-dorsale (AMepd) est activée lorsque des phéromones femelles sont perçues, les signaux sont ensuite transmis à l'aire préoptique médiane (mPOA), la partie ventrolatérale du noyau ventromédian de l'hypothalamus (VMHvl) et le noyau ventral prémammillaire (PMv) pour induire le comportement sexuel. Au contraire, lorsque des phéromones mâles sont perçues, l'amygdale médiane postéro-ventrale (AMepv) envoie les informations à la partie dorsomédiane du noyau ventromédian (VMHdm) et du noyau antérieur de l'hypothalamus (NAH) (adapté de Capela 2017).

c) *Le noyau du lit de la strie terminale (BNST)*

Le noyau du lit de la strie terminale (BNST) reçoit des afférences de l'AME antérieure et projette vers l'aire préoptique médiane, l'hypothalamus ventro-médian ainsi qu'en retour vers l'AME (Segovia et Guillamón 1982). L'ablation de la portion

dorsale du BNST chez le rat mâle provoque des altérations de la préparation de l'accouplement plutôt que de l'acte lui-même, une lésion de la portion ventrale quant à elle provoque de sévères altérations du comportement (Y. C. Liu, Salamone, et Sachs 1997; Finn et Yahr 2005; Elaine M. Hull et Dominguez 2006; E. Hull et Rodríguez-Manzo 2009). Les neurones exprimant la cholecystokinine (CCK) dans le BNST médian sont activés par les odeurs du sexe opposé et produisent un renforcement du comportement lorsqu'ils sont stimulés, ce qui pourrait contribuer à la préférence de partenaire (Giardino et al. 2018). Les neurones exprimant l'aromatase montrent des réactions différentes quand le stimulus provient de mâles ou de femelles chez des mâles naïfs. L'ablation ou l'inhibition de ces neurones annule la préférence de partenaire, réduit la phase consommatoire du comportement sexuel et diminue l'agressivité alors que lorsque l'on stimule ces mêmes neurones, il y a une activation des montées dirigées vers les mâles (Bayless et al. 2019).

d) L'aire préoptique médiane (mPOA)

L'aire préoptique médiane joue un rôle très important dans l'expression du comportement sexuel mâle (Elaine M. Hull et Dominguez 2006), son implication a été montrée chez la totalité des espèces vertébrées étudiées (Donald W Pfaff, Marian Joels s. d.). Elle a été décrite pour la première fois chez le rat par Gorski (Gorski et al. 1978). Elle se situe dans l'hypothalamus antérieur entre la commissure antérieure et le chiasma optique autour du troisième ventricule. Et elle est constituée de plusieurs noyaux connectés entre eux qui ont des fonctions différentes ; la zone périventriculaire médiane régule les fonctions neuroendocrines alors que la zone médiane dont le noyau préoptique médian (MPN) fait partie et le noyau préoptique postéro-dorsal contrôle le comportement sexuel mâle.

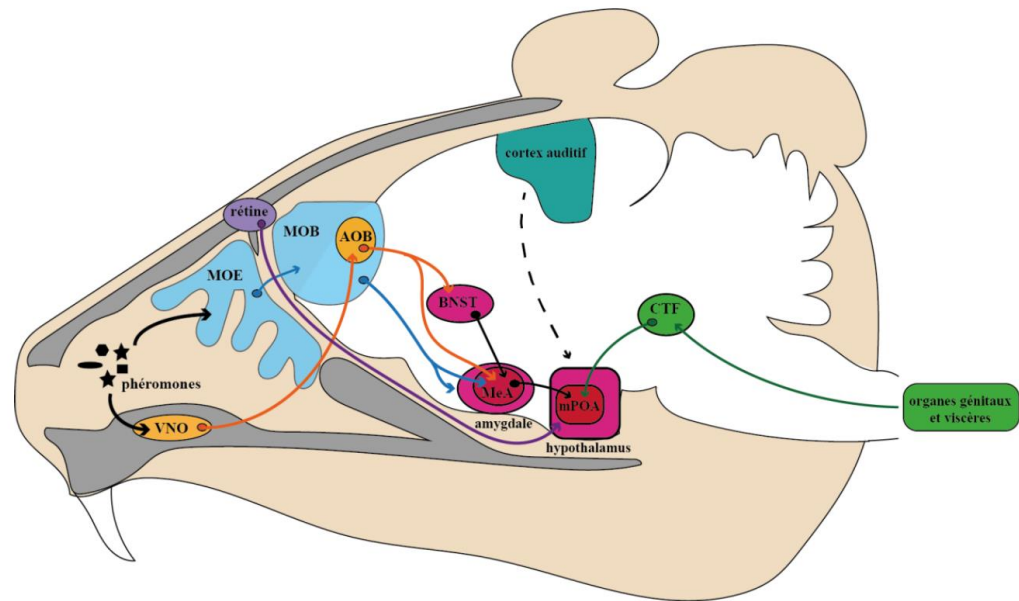


Figure 17 – Afférences sensorielles projetant sur la mPOA. Les phéromones sont détectées au niveau de deux systèmes distincts représentés en bleu et en orange. Des phéromones (essentiellement les composés non-volatiles) peuvent être détectées au niveau de l'organe voméronasal (VNO) dont les neurones projettent vers le bulbe olfactif accessoire (AOB). Cette structure projette ensuite vers l'amygdale médiane (MeA) directement ou indirectement via le noyau du lit de la strie terminale (BNST). Des phéromones (surtout les composés volatiles) peuvent aussi être détectées au niveau de l'épithélium olfactif principal (MOE) dont les neurones projettent vers le bulbe olfactif principal (MOB) qui projette à son tour vers l'amygdale médiane (MeA). L'ensemble des signaux olfactifs en provenance des deux systèmes atteignent ensuite l'aire pré-optique médiane (mPOA) dans l'hypothalamus. La mPOA reçoit également des projections du tegmentum central (CTF) qui relaye des informations somatosensorielles en provenance de la périphérie, notamment celles associées aux organes génitaux (vert). Les informations visuelles peuvent par ailleurs atteindre la mPOA grâce à des projections directes depuis la rétine (violet). (Adapté d'Asaba, Hattori, et al. 2014).

La mPOA est un centre intégrateur des signaux provenant de multiples régions sensorielles sur lesquelles elle projette en réponse (Simerly et Swanson 1986) (Figures 18 et 19). La multitude des cibles de ses projections s'explique par son implication dans des fonctions physiologiques différentes telle que la thermogenèse (Boulant 2000), le sommeil (Szymusiak et al. 2001), le comportement parental (Champagne et al. 2003; Z. Wu et al. 2014), et le comportement sexuel mâle. La figure 19 présente les efférences liées à la régulation du comportement sexuel, elles ont été mises en évidence grâce à des expériences de traçage histologiques et des micro-stimulations ou lésions.

Dans le cadre du comportement sexuel, la mPOA projette dans le noyau paraventriculaire qui projette ensuite vers le tronc cérébral, principalement vers la substance grise périaqueducale (PAG) où les structures activées vont moduler les systèmes nerveux autonomes qui contrôlent l'érection et l'éjaculation. Ces structures

projetent ensuite vers des régions spinales impliquées dans la coordination du mouvement (Rizvi et al. 1996). Des projections de la mPOA vers la substantia innominata, la zona incerta ou le noyau pédonculé pontin permettent la modulation plus fine d'actes moteurs (Simerly et Swanson 1988). La mPOA innerve le noyau paraventriculaire et le noyau ventro-médian de l'hypothalamus (VMH), qui en retour projettent sur la mPOA, constituant ainsi une boucle de rétrocontrôle (Canteras, Simerly, et Swanson 1994; Geerling et al. 2010) qui est impliquée dans la régulation du comportement sexuel (Argiolas et Melis 2004; Flanagan-Cato 2011; Geerling et al. 2010)(Figure 19).

De larges lésions ou l'inactivation par la lidocaïne provoque une altération de l'initiation de l'accouplement et de la performance du mâle. Lorsque que l'on effectue une lésion électrolytique de la mPOA, le comportement sexuel est aboli complètement (Agmo, Soullairac, et Soullairac 1977; Y. C. Liu, Salamone, et Sachs 1997; R. G. Paredes, Tzschentke, et Nakach 1998; Hurtazo, Paredes, et Agmo 2008; Edwards, Walter, et Liang 1996). Ces résultats suggèrent une forte implication de cette région dans le comportement sexuel. Si l'on effectue des lésions plus précises dans les différentes sous régions, on observe des altérations variables des différentes phases du comportement sexuel qui sont différentes en fonction du modèle animal étudié (Elaine M. Hull, Meisel, et Sachs 2002). Une distinction fonctionnelle a été proposée chez la caille entre les parties antérieures et postérieures de la mPOA, la phase motivationnelle serait principalement régulée par la partie rostrale alors que la phase copulatoire serait majoritairement régulée par la partie caudale de la mPOA (Balthazart et Ball 2007), cependant la variété de réponses obtenues chez le rongeur ne permet pas toujours de confirmer ce modèle (Raúl G. Paredes 2003).

La stimulation électrique de la mPOA à l'inverse des lésions provoque l'exécution du comportement sexuel chez une grande majorité des rongeurs (Malsbury 1971; Merari et Ginton 1975; Rodríguez-Manzo et al. 2000). Cette stimulation provoque l'érection chez le rat (Giuliano et al. 1996). Le comportement est accentué lors de la stimulation ce qui se traduit par une diminution du nombre de montées nécessaires pour atteindre l'éjaculation et une réduction du temps entre deux éjaculations (Elaine M. Hull et Dominguez 2006).

La mPOA est aussi impliquée dans l'activation du circuit de la récompense à travers ses projections vers l'aire tegmentale ventrale (VTA) (Tobiansky et al. 2016), ce qui donnerait une base anatomique à l'aspect consolidant du comportement sexuel (Elaine M. Hull et Dominguez 2019; Pitchers et al. 2010).

Une étude récente a montré que les neurones exprimant le gène du récepteur ER α , *esr1* dans la mPOA sont actifs lors du comportement d'investigation sociale et que leur activité augmente lors des montées. La manipulation optogénétique de l'activité neuronale de ces neurones régule l'expression du comportement de montées (Wei et al. 2018).

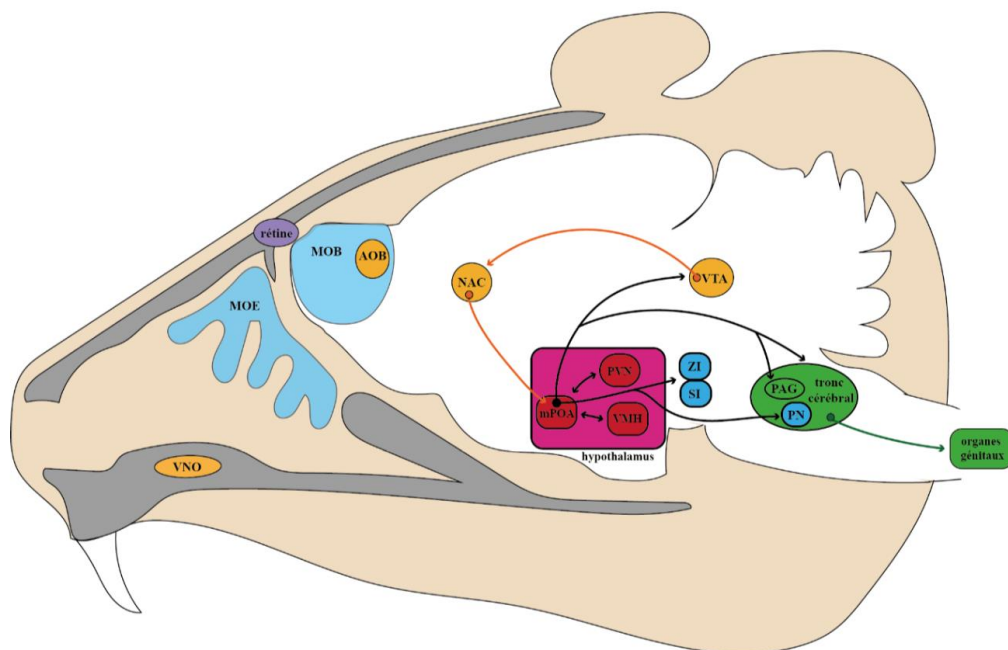


Figure 18 – Efférences en provenance de la mPOA. L'aire pré-optique médiane (mPOA) projette des efférences au niveau du tronc cérébral et plus particulièrement au niveau de la substance grise périaqueducale (PAG). Le tronc cérébral module par la suite les systèmes nerveux autonomes impliqués dans le contrôle de l'érection et de l'éjaculation et projette également vers des régions spinales impliquées dans des régulations motrices (vert). La mPOA projette aussi de nombreuses efférences vers le circuit de la récompense (orange) au niveau de l'aire tegmentale ventrale (VTA). Le circuit de la récompense, en étroite interaction avec la mPOA, peut moduler son activité via des projections issues du noyau accumbens (NAC). La mPOA envoie aussi des efférences vers des régions cérébrales impliquées dans le déclenchement et la régulation du mouvement (bleu) comme la zone incerta (ZI), la substantia innominata (SI) et le noyau pédonculépointin (PN) qui module l'activité de la voie nigrostriée et du cortex moteur. Enfin, la mPOA projette vers des régions hypothalamiques comme le noyau para-ventriculaire (PVN) et le noyau ventro-médian (VMH) qui projettent, eux aussi, vers le circuit de la récompense et vers les régions du tronc cérébral régulant les systèmes nerveux autonomes. (adapté de Asaba, Hattori, et al. 2014).

2. Les régions spinales impliquées dans l'expression du comportement sexuel mâle

Chez le rongeur, les régions spinales sont principalement impliquées dans la réponse érectile et dans l'éjaculation. Les stimulations olfactive et auditive pendant la phase motivationnelle vont déclencher cette réponse, les informations sont intégrées dans les régions limbiques, l'amygdale et les régions hypothalamiques transmettent ensuite cette information vers la partie basse de la moelle épinière dans les voies nerveuses spinales sympathiques et somatiques (E. Hull et Rodríguez-Manzo 2009; K. Raskin et Mhaouty-Kodja 2011). La voie nerveuse sympathique permet l'innervation du pénis alors que l'innervation somatique est nécessaire à l'activité des muscles striés périnéaux bulbocaverneux et levator ani (Giuliano et Rampin 2000; Steers 2000) qui vont moduler l'érection et l'éjaculation de l'animal (Sachs 1982; Holmes et Sachs 1994). L'innervation de ses muscles est assurée par un groupe de motoneurons situés entre la cinquième lombaire et la première vertèbre sacrée de la moelle épinière qui sont issus du noyau spinal bulbocaverneux (SNB) (Breedlove et Arnold 1980; Schrøder 1980). Un groupe de neurones contenant le peptide GRP (gastrin-releasing peptide) au niveau des vertèbres lombaires L3-L4 projettent vers le SNB et agissent comme régulateurs spinaux du comportement sexuel en contrôlant l'éjaculation (Truitt et Coolen 2002; Hirotaka Sakamoto et al. 2008; H. Sakamoto et Kawata 2009).

3. Les neuromédiateurs impliqués dans le contrôle du comportement sexuel mâle

Une très grande variété de neuromédiateurs est retrouvée dans la mPOA (Argiolas et Melis 2013; Hashikawa et al. 2016; Simerly et Swanson 1986). Cette diversité peut être expliquée par la variété de circuits neuronaux passant cette structure.

La dopamine est le neurotransmetteur pour lequel l'effet sur le comportement sexuel est le mieux décrit. Elle possède un effet facilitateur et sa concentration augmente au cours de celui-ci. La dopamine est libérée dans la mPOA lorsque le mâle est en présence d'une femelle réceptive et pendant la copulation, cette libération est spécifique du comportement sexuel (E. M. Hull et al. 1995). Trois voies de

signalisations de la dopamine sont impliquées dans la régulation des différentes phases, motivationnelle et consommatoire, du comportement sexuel chez le rat (E. M. Hull et al. 1999). (Damsma et al. 1992; E. M. Hull et al. 1997; Simerly, Gorski, et Swanson 1986).

Le glutamate est aussi un neurotransmetteur important pour l'activation du comportement sexuel (Drago et Busă 1997). Il provient de projections du septum latéral, du BNST, de l'AMe, du PVN et du noyau arqué. La concentration de glutamate augmente au cours du comportement sexuel pour atteindre son maximum pendant l'éjaculation et retourne à son niveau basal pendant la période de satiété (Dominguez, Gil, et Hull 2006; Vigdorichik et al. 2012).

Le troisième neurotransmetteur déterminant pour la régulation du comportement sexuel est le monoxyde d'azote (NO). L'isoforme neuronale de l'oxyde nitrique synthase (nNOS) est connue tout d'abord pour son rôle dans le contrôle de l'érection et permettant son déclenchement et son maintien (E. M. Hull et al. 1994). Le NO possède donc un effet facilitateur du comportement sexuel.

Ces trois neurotransmetteurs agissent de manière interconnectée chez le rat (Elaine M. Hull et Dominguez 2006)(Figure 19). Une étude récente de l'équipe montre que chez la souris, citer l'article de Jean qui montre que ça n'a pas l'aire de fonctionner comme le rat

Il existe d'autres neuromédiateurs qui jouent un rôle dans la régulation du comportement sexuel mais avec une moins grande importance. Le comportement sexuel est inhibé en permanence afin qu'il ne se déclenche que lorsque les conditions sont propices. La sérotonine et le GABA sont impliqués dans les processus d'inhibition et de désinhibition du comportement sexuel (Snoeren et al. 2014). La sérotonine agit aussi sur la régulation de la quiescence du comportement après l'éjaculation en réduisant la signalisation du glutamate dans la mPOA (Will, Hull, et Dominguez 2014). La norépinephrine quant à elle a un effet globalement activateur du comportement sexuel (Elaine M. Hull et Dominguez 2006). Enfin, chez le rat, l'ocytocine augmente la libération de dopamine dans la mPOA, active les réflexes génitaux et joue aussi un rôle dans la satiété (Argiolas et Melis 2004; Gil et al. 2011; Melis et al. 2007; Thackare, Nicholson, et Whittington 2006; Witt et Insel 1994).

En conclusion, il y a beaucoup de neurotransmetteurs impliqués dans le contrôle du comportement sexuel. Bien que ces systèmes soient répartis dans de nombreuses aires cérébrales différentes, ils convergent tous dans la mPOA où ils y modulent, l'expression du comportement sexuel.

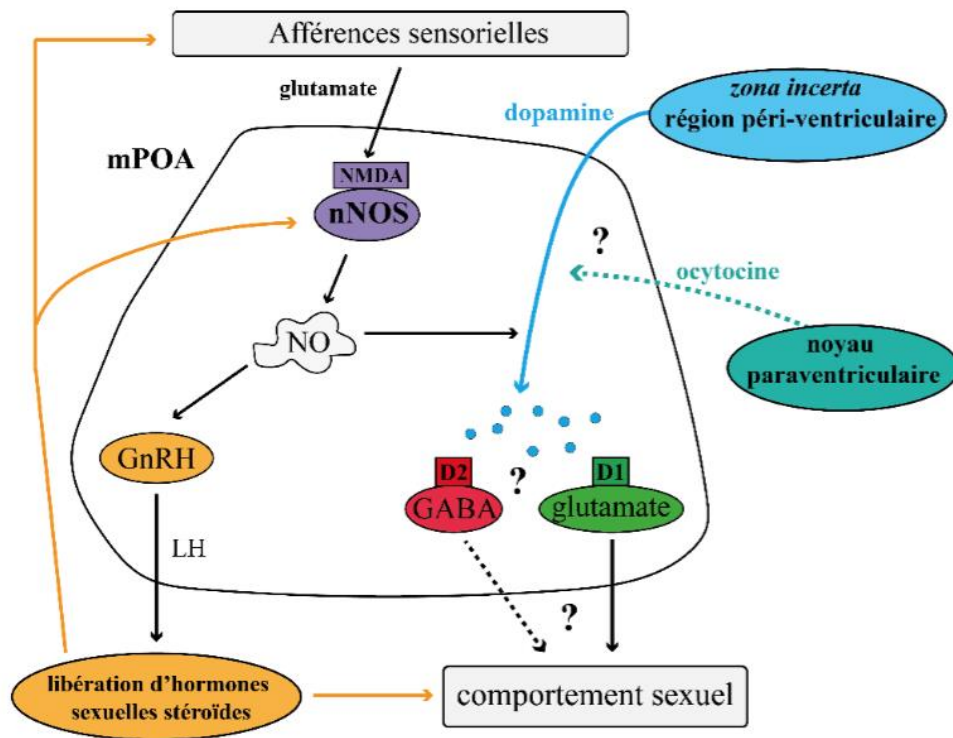


Figure 19 – Différents systèmes de neurotransmission de la mPOA de rat impliqués dans la régulation du comportement sexuel mâle. Les afférences sensorielles libèrent du glutamate dans la mPOA. Ce glutamate se fixe sur des récepteurs NMDA et active la production de NO (oxyde nitrique) par les nNOS (oxyde nitrique synthase neuronale). Le NO et l'ocytocine, issue de projections du noyau paraventriculaire, provoquent la libération de dopamine à partir de fibres qui proviennent de la zona incerta et de la région péri-ventriculaire. La dopamine libérée se fixe sur des récepteurs D1 et D2 qui, respectivement, activent des neurones glutamatergiques et inhibent des neurones GABAergiques, ce qui aboutit à l'activation du comportement sexuel. Le NO libéré dans la mPOA stimule également la libération de GnRH dans l'hypophyse ce qui provoque la libération d'hormones sexuelles qui modulent les niveaux d'expression de nNOS, régulent la sensibilité des afférences sensorielles et stimule le comportement sexuel (Jean 2017).

C. Le rôle des récepteurs des hormones stéroïdes dans le comportement sexuel

L'identification de la contribution relative des voies de signalisation des androgènes et des oestrogènes est importante pour comprendre la régulation centrale de la reproduction par la testostérone. Dans ce contexte, des modèles de souris invalidées génétiquement pour l'un ou l'autre de ces récepteurs ont été générés.

1. Modèles d'invalidation du récepteur des androgènes

Il existe une mutation spontanée de l'exon 1 de l'AR qui le rend non fonctionnel causant une indifférenciation sexuelle et une infertilité. Chez l'humain, c'est le syndrome d'insensibilité aux androgènes (Brown 1995b; 1995a) et chez les rongeurs il est nommé Tfm pour testicular feminization mutation. Le modèle Tfm a été décrit chez le rat et la souris (Allison et al. 1971; Lyon et Hawkes 1970). Chez le rat, la mutation diminue la fonction de l'AR de 85-90% et des hauts niveaux de testostérone sont retrouvés (Yarbrough et al. 1990). Pour la souris, cette mutation induit une absence de transcription de la protéine de l'AR et pratiquement aucune sécrétion de testostérone (Charest et al. 1991; He, Kumar, et Tindall 1991).

Des modèles génétiques de KO globaux de l'AR (ARKO) ont aussi été générés grâce au système Cre-loxP. L'excision de l'exon 1 ou 2 par la Cre recombinase induit une insensibilité aux androgènes similaire au modèle Tfm de souris (De Gendt et al. 2004; Sato et al. 2003; Yeh et al. 2002). Ces mâles ARKO ou Tfm présentent un phénotype externe femelle. Sur le plan comportemental, les latences à la première montée et au premier thrust sont augmentées chez les rats Tfm sans changement de leur préférence olfactive (Beach et Buehler 1977; Bodo et Rissman 2007; Dwayne K. Hamson et al. 2009). Chez les souris ARKO, le comportement sexuel est complètement absent (Sato et al. 2003). La préférence olfactive et les vocalisations ultrasonores sont altérées chez les souris Tfm (Bodo et Rissman 2007; Zuloaga et al. 2008).

Ces modèles d'invalidation globale de l'AR ne permettent pas de distinguer les effets centraux des effets périphériques de la testostérone à travers son récepteur. Des modèles d'invalidation de l'AR spécifiques de certains types cellulaires ont donc été développés pour étudier l'implication de l'AR dans la spermatogenèse, la descente testiculaire, ou encore le développement et la fonction de la vésicule séminale de l'épididyme ou de la prostate (Chang et al. 2013). Un modèle d'invalidation de l'AR dans le système nerveux a été développé en utilisant des souris floxées pour l'exon 2 de l'AR croisées avec des souris portant le Cre recombinase dirigée par le promoteur du gène de la nestine qui est spécifique au système nerveux (De Gendt et al. 2004; Kalina Raskin et al. 2009a). Cette mutation conditionnelle cible l'AR dans les neurones et les cellules gliales à partir du jour embryonnaire 10.5, ce qui permet un

développement normal du tractus urogénital. Chez ces animaux, les niveaux de testostérone, LH, DHT et œstradiol sont augmentés, ce qui montre l'importance de l'AR neural dans le rétrocontrôle négatif de la testostérone sur l'axe HPG. Les mâles mutants sont hypofertiles en comparaison avec leurs frères contrôles de portées. Le comportement sexuel de ces mutants est altéré, en effet ils présentent une latence à la première montée, à la première intromission et à l'éjaculation augmentées, de plus le nombre de montées avec intromissions et le nombre de poussées pelviennes sont diminués, ainsi que le nombre et la durée des vocalisations ultrasonores émises par les mâles mais sans modifications de la préférence olfactive (Kalina Raskin et al. 2009a; Dombret et al. 2017a; Marie-Luce et al. 2013; Kalina Raskin et al. 2012; Picot et al. 2014). La délétion neurale de l'AR n'affecte pas l'organisation périnatale de la mPOA qui contrôle le comportement sexuel (Juntti et al. 2010; Picot et al. 2014), mais elle altère l'organisation des noyaux spinaux impliqués dans l'érection et l'éjaculation (Kalina Raskin et al. 2012; Hirotaka Sakamoto et al. 2014).

La surexpression de l'AR neural ne modifie pas non plus l'investigation anogénitale et la préférence olfactive (Ashlyn Swift-Gallant et al. 2016; A. Swift-Gallant et al. 2016) Alors que la surexpression de l'AR global induit une augmentation de ces deux comportements. Cela suggère que la régulation de cette composante olfactive implique l'expression de l'AR dans des cellules non-issues des progéniteurs neuraux. La surexpression de l'AR neural agit aussi sur la phase consommatoire du comportement sexuel en augmentant le nombre de montées et poussées pelviennes (Ashlyn Swift-Gallant et al. 2016).

2. Modèles d'invalidation des récepteurs des estrogènes

Les modèles d'invalidation de l'*ERα* (*ERα*KO) (Lubahn et al. 1993), *ERβ* (*ERβ*KO) (Dupont et al. 2000; Krege et al. 1998; Paul J. Shughrue et al. 2002) ou encore le modèle de double invalidation *ERα-β* KO (Couse et al. 1999), ont été étudié pour l'expression des comportements de reproduction mâle. Les souris de ces trois modèles ont un tractus urogénital normal (Couse et Korach 1999; Dupont et al. 2000). Les *ERβ*KO sont fertiles alors que les *ERα* et doubles KO *ERα-β* ne le sont pas (Krege et al.

1998; Dupont et al. 2000; Paul J. Shughrue et al. 2002; Eddy et al. 1996). Une invalidation plus complète de l'ER β , réalisée plus tard, a montré que les mâles étaient infertiles (Antal et al. 2008). Concernant le comportement sexuel, les ER α KO présentent un comportement sexuel altéré avec une diminution du nombre de montées et une augmentation des latences (Trouillet et al. 2022a). Pour les ER β KO présentant une absence totale de la protéine ER β , une légère altération du comportement est observée avec une augmentation des latences et du nombre de montées de thrusts chez les mutants, mais cette différence disparaît avec l'expérience sexuelle (Antal et al. 2012).

Ces KO globaux pour l'ER α et l'ER β ne permettent néanmoins pas de différencier entre le rôle central versus périphérique de ces récepteurs. Comme pour l'AR, des KO conditionnels ont été développés pour l'ER α et ER β .

L'invalidation dans les neurones et les cellules gliales de l'ER β a été étudiée dans notre équipe (Naulé et al. 2015; 2016), les mâles mutants ne présentent pas d'altérations du comportement sexuel et de la préférence olfactive. L'ER β ne semble pas jouer un rôle crucial dans l'organisation et l'activation des circuits neuraux impliqués dans le comportement sexuel, mais plutôt dans les comportements sociaux et d'agressivité des mâles ainsi que dans les comportements liés à l'humeur chez les deux sexes (Naulé et al. 2016; 2015; Dombret et al. 2020).

L'étude du modèle d'invalidation neurale de l'ER α grâce au système Cre-loxP avec la Cre recombinase dirigée par la nestine effectuée dans notre équipe a montré chez le mâle une augmentation des latences pour l'initiation du comportement sexuel et l'éjaculation. Cependant, l'expérience sexuelle améliore leur capacité à s'accoupler ; ils sont par ailleurs aussi fertiles que leurs frères contrôles de portée. Ces mâles présentent une préférence olfactive normale avec une légère altération de l'émission des vocalisations ultrasonores. L'étude neuroanatomique de ces mutants a montré, néanmoins, une diminution du nombre de neurones immunoréactifs pour la calbindine et une augmentation du nombre de neurones immunoréactifs pour la tyrosine hydroxylase dans la mPOA. Ils ne présentent pas de changement dans le nombre de neurones AR-immunoréactifs dans les régions importantes pour le comportement sexuel (AMe, BNST, mPOA et le septum latéral) (Trouillet et al. 2022a). L'ensemble de

ces résultats et la comparaison avec le ko neural de l'AR indiquent donc que la voie de signalisation dépendante de l'ER α ne joue pas un rôle prédominant dans la régulation du comportement sexuel comme le montraient les études d'inactivation globale du gène.

Des souris ayant à la fois un KO neural pour l'ER α et l'AR ont été donc générées et étudiées. Ces mutants ont une préférence olfactive normale, mais présentent une altération plus importante de l'émission des vocalisations ultrasonores avec une diminution du nombre et de la durée de celles-ci. Le comportement sexuel de ces animaux est aussi fortement altéré, avec presque la moitié des mâles qui n'atteignent pas l'éjaculation. De plus les latences à la première montée avec ou sans intromissions et à l'éjaculation sont augmentées (Trouillet et al. 2022a). Les deux récepteurs jouent donc des rôles complémentaires dans la régulation du comportement sexuel mâle.

D'autres études ont étudié les effets de l'inactivation de l'ER α dans certaines régions cérébrales. La délétion spécifique de l'ER α dans la mPOA et le VMH pendant la période pré-pubertaire et adulte, entraîne une altération du comportement sexuel avec une diminution du nombre de montées et d'intromissions (Sano et al. 2013). L'inactivation de l'ER α dans l'AMe à l'âge adulte n'a pas d'effet sur le comportement sexuel, alors que lorsqu'elle est faite pendant la période pré-pubertaire elle induit une altération de ce comportement (Sano et al. 2013; 2016).

D. La plasticité liée au comportement sexuel

Le comportement sexuel est sujet à l'amélioration grâce à l'expérience sexuelle, elle se traduit par une augmentation de l'efficacité de la phase motivationnelle caractérisée par une réduction des latences de première montée avec et sans intromission ainsi que par l'efficacité de la phase copulatoire avec une réduction de la durée de l'accouplement. Cette amélioration est associée à des modifications neurales. Cette partie va se focaliser sur les modifications qui s'opèrent dans la mPOA.

L'étude de Swaney montre que des souris mâles expérimentés sexuellement présentent un nombre de cellules exprimant l'AR plus important que des mâles naïfs, particulièrement dans la mPOA sans qu'il y ait de changement dans le nombre de cellules exprimant l'ER α (Swaney et al. 2012). Ces résultats diffèrent de ceux obtenus par Jean et al. (2017) qui ne montrent pas de variations dans les niveaux protéiques AR

et ER α dans la mPOA après l'expérience sexuelle (Jean, Bonnet, et al. 2017). Cette divergence est possiblement liée à des différences dans les protocoles d'expérience utilisés, avec une immunoréactivité de l'AR inhabituellement très faible dans l'étude de Swaney et al. (2012). Chez les mâles expérimentés, les niveaux de phosphorylation de ERK1/2 augmentent dans cette région (Jean, Trouillet, et al. 2017; Taziaux et al. 2011). L'expérience sexuelle semble donc permettre chez le mâle une meilleure réactivité de la mPOA lorsqu'il se retrouve en présence d'une femelle réceptive. La modification de la mPOA suite à l'expérience sexuelle est un processus progressif qui dure environ 14 jours après le premier accouplement (Jean, Bonnet, et al. 2017). Cela suggère un processus de maturation qui pourrait mener à un stade ultime de fonctionnement de cette région.

En ce qui concerne les caractéristiques morphologiques et fonctionnelles de la mPOA, les mâles expérimentés sexuellement présentent une plus forte densité des épines dendritiques de type « mushroom » sans changement de la densité totale des épines. Les épines dendritiques sont des protrusions postsynaptiques qui permettent d'intégrer des signaux excitateurs (Hering et Sheng 2001). Il en existe différents types, les stubby, les thin et les mushroom, les branched, les wide et les doubles (K. Harris, Jensen, et Tsao 1989; Tarelo-Acuña, Olvera-Cortés, et González-Burgos 2000). La modification de leur taille ou de leur densité est souvent associée à des mécanismes de plasticité synaptique et d'apprentissage (Nimchinsky, Sabatini, et Svoboda 2002; Sala et Segal 2014). Il y a aussi une augmentation des niveaux de PSD-95, ce qui suggère que l'expérimentation sexuelle induit une différenciation des épines dendritiques qui sont déjà présentes dans la mPOA vers une forme plus mature (mushroom) plutôt que la formation de nouvelles épines dites immatures (stubby) (Jean, Bonnet, et al. 2017).

L'expérience sexuelle est aussi accompagnée d'une augmentation des niveaux de GluN1 (mais pas de GluN2), ce qui indique une augmentation de la sensibilité au glutamate dans la mPOA. Il y a aussi une augmentation des niveaux de calbindine qui est un tampon intracellulaire du calcium (Jean, Bonnet, et al. 2017; Lüscher et Malenka 2012). Une augmentation des niveaux de calcium en réponse à une activation des récepteurs NMDA peut déclencher les mécanismes de plasticité.

D'autres structures centrales qui expriment les récepteurs des hormones stéroïdes sexuelles présentent des changements dans leur activité après expérience sexuelle. L'hippocampe et le cortex préfrontal présentent une augmentation de la neurogenèse et des modifications dans l'arborisation de leurs épines dendritiques chez le rat sexuellement expérimenté. Ceci suggère que l'expérience sexuelle induit un changement dans ces réseaux amenant à une augmentation de leur réactivité (Glasper et al. 2015; Glasper et Gould 2013; Leuner, Glasper, et Gould 2010). L'AMe chez le rat présente un changement dans le type d'épines dendritiques convergeant vers le type mushroom après une expérience sexuelle (Zancan et al. 2018).

III. Chapitre 3 : Les comportements cognitifs

La cognition peut être décrite comme les processus par lesquels un individu acquiert différents types de connaissances sur son environnement, puis encode, stocke et restitue l'information apprise. Mais c'est aussi plus largement tous les processus mentaux qui se rapportent à la fonction de connaissance comme la mémoire, l'apprentissage, le langage, le raisonnement, l'intelligence, la résolution de problèmes, la prise de décision, la perception ou l'attention. Le rongeur est un modèle très largement utilisé pour étudier les fonctions cognitives car il présente des similitudes avec l'humain en ce qui concerne l'apprentissage et la mémoire, qu'elle soit temporelle, spatiale ou de reconnaissance d'objet. Ces comportements d'apprentissage et de mémoire mettent en jeu principalement l'hippocampe ainsi que certaines régions corticales associées comme le cortex préfrontal et le cortex entorhinal.

A. Apprentissage et mémoire

1. Qu'est-ce que la mémoire et l'apprentissage ?

La mémoire peut être divisée en plusieurs catégories, la mémoire sensorielle, la mémoire à court terme ou mémoire de travail qui est transformée en mémoire à long terme après un processus de consolidation (Dudai 2012; McGaugh 1966; Kitamura et Inokuchi 2014). La mémoire à long terme est aussi divisée en deux grandes catégories, la mémoire implicite ou procédurale qui est nécessaire pour la perception et les capacités motrices qui sont effectuées sans pensée consciente, elle repose principalement sur les régions du cerveau impliquées dans les fonctions motrices comme le cervelet et le striatum. La seconde catégorie de mémoire à long terme est la mémoire explicite ou déclarative, elle est divisée en deux parties, la mémoire sémantique des faits et concepts et la mémoire épisodique d'évènements et d'expériences. La mémoire explicite implique essentiellement l'hippocampe et ses régions corticales associées. La mémoire épisodique est souvent appelée mémoire quoi-où-quand (what-where-when) car c'est le fait de se rappeler de ce qui s'est passé (quoi), à l'endroit où cela s'est passé (où) et quand cela s'est passé (quand) (Figure 21). À l'émergence de ce concept de mémoire épisodique, un débat a eu lieu pour savoir si

les animaux non-humains présentent ce type de mémoire. Aujourd'hui de nombreuses études basées sur l'évolution, la neuro-anatomie et la neurobiologie chez différentes espèces animales ont montré que c'est le cas (T. A. Allen et Fortin 2013; Fortin, Wright, et Eichenbaum 2004; Manns et Eichenbaum 2006; Templer et Hampton 2013).

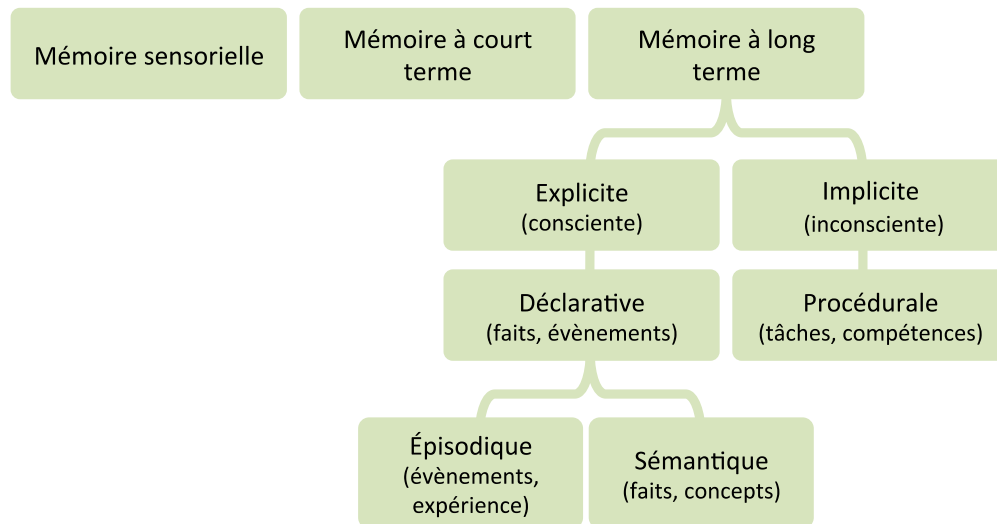


Figure 20 - Classification des différentes mémoires. Il a été montré que la mémoire peut être divisée en différentes catégories, la mémoire sensorielle, la mémoire à court terme ou mémoire de travail qui est transformée en mémoire à long terme après un processus de consolidation. La mémoire à long terme est aussi divisée en deux grandes catégories, la première mémoire implicite ou procédurale qui est nécessaire pour la perception et les capacités motrices qui sont effectuées sans pensée consciente. La seconde catégorie de mémoire à long terme est la mémoire explicite ou déclarative qui comprend d'une part la mémoire des faits et de concepts nommée la mémoire sémantique et la mémoire d'événements et d'expériences nommée la mémoire épisodique (adapté de Lazarov et Hollands 2016).

Les différents types de mémoires n'impliquent pas les mêmes régions cérébrales. Par exemple, la mémoire spatiale et la reconnaissance de nouvel objet sont principalement régulées par l'hippocampe et des régions corticales (Moser, Kropff, et Moser 2008; Winters, Saksida, et Bussey 2008; Tanimizu, Kono, et Kida 2018). Lorsqu'un test contient un conditionnement de peur pendant la période d'apprentissage, il met en jeu des informations émotionnelles qui sont régulées par l'amygdale (Roesler et al. 2021). Il existe plusieurs méthodes d'étude de la mémoire, celles qui utilisent une étape d'entraînement et celle sans entraînement, qui sont basées sur la tendance naturelle des rongeurs à explorer leur environnement. Les méthodes avec entraînement permettent d'étudier à la fois la mémoire et l'apprentissage alors que les méthodes d'analyses sans entraînement permettent d'analyser plutôt des comportements basés sur la nature innée de l'animal et ainsi de diminuer l'implication des émotions et des variables motivationnelles comme la restriction de nourriture ou encore les punitions.

2. Les tests comportementaux

Il existe une multitude de tests comportementaux pour étudier les processus d'apprentissage et de mémoire chez le rongeur. Ici je vais me concentrer sur l'étude de la mémoire temporelle et de la mémoire spatiale, toutes deux dépendantes de l'hippocampe. L'analyse de la mémoire temporelle requiert l'utilisation d'un test dédié (temporal order memory test, TOM) combiné à un test de reconnaissance de nouvel objet (Novel object recognition, NOR), nécessaire pour vérifier que les animaux différencient bien entre les d'objets familiers et nouveaux. Le test de la piscine de Morris (Morris water maze, MWM) est très largement utilisé pour l'étudier de la mémoire spatiale.

a) *Le test de mémoire temporelle*

Le test de mémoire temporelle (TOM) est utilisé pour étudier la capacité à se souvenir de la séquence d'évènements passés. Le test se base sur l'exploration spontanée des rongeurs. Ce test est composé de trois étapes. La première est l'habituation à l'environnement. Une seconde est l'étape d'exposition, pendant laquelle les animaux sont mis en présence de deux objets similaires pendant un temps donné et qui est répétée trois fois avec des objets différents. Trois paires d'objets différents sont donc présentées à l'animal, le premier est l'objet dit ancien, le second est l'objet intermédiaire et le dernier est l'objet récent. Lors de la dernière étape qui est la phase de test, l'animal est mis en présence d'un exemplaire de l'objet ancien et un exemplaire de l'objet récent. L'animal passera normalement plus de temps à explorer l'objet ancien par rapport à l'objet récent, différenciant ainsi quel objet il a vu le plus récemment (Mitchell et Laiacina 1998). Il existe différentes variantes de ce test comme en remplaçant les objets par des odeurs ou en faisant varier le temps compris entre la deuxième étape et la dernière, pour étudier plutôt la mémoire à court terme ou à long terme (Kesner, Hunsaker, et Ziegler 2010; Kesner et Hunsaker 2010; Hunsaker et Kesner 2008; Hoge et Kesner 2007).

Des études dans lesquelles des lésions de l'hippocampe sont réalisées ont montré que c'est une région importante pour le traitement de la mémoire temporelle dans le cadre du TOM (Albasser et al. 2012; G. R. I. Barker et Warburton 2011; Tam et

al. 2014). Dans une étude réalisée chez le rat avec une séquence d'odeurs, lors de la phase de test, quand le rat doit se souvenir de l'ordre des stimuli, une activité neuronale est enregistrée dans la région CA1 de l'hippocampe. Les neurones du CA1 semblent donc encoder l'information du contexte temporel (Manns, Howard, et Eichenbaum 2007). Une autre étude où les rats doivent se souvenir d'une séquence d'objets associés à des odeurs, avec l'objet présenté entre 5 et 20 secondes avant l'odeur, il a été montré que les neurones du CA1 s'activent spécifiquement pendant la période d'attente (Figure 23A). De plus, ces cellules liées au contexte temporel varient lorsque le délai est augmenté, avec des cellules spécifiques de la longueur du délai, indépendamment de l'emplacement ou du comportement de l'animal ; ces cellules ont été appelées « cellules temporelles » (MacDonald et al. 2011)(Figure 23B-C). D'autres cellules temporelles ont été identifiées dans la région CA3 (Salz et al. 2016), cependant cette région ne paraît pas critique pour le traitement et l'encodage de l'information spatiale (Hoge et Kesner 2007; Beer et al. 2013; Beer, Chwiesko, et Sauvage 2014; Beer et al. 2018). L'existence de ces cellules temporelles dans l'hippocampe permet d'apporter une explication neurobiologique de la mémoire du « quand » (Eichenbaum 2014; 2017a).

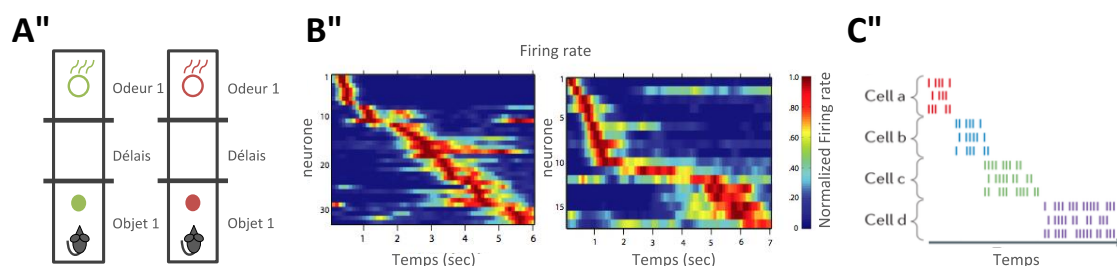


Figure 21 - Expérience de mémoire temporelle de MacDonald et al. 2011. A. Schéma récapitulatif de l'expérience d'objet-délais-odeur de MacDonald et al. 2011. La succession des événements de chaque essai est composé d'une période où le rat est en présence d'un objet puis il y a une période d'attente (délais) et enfin une période où une odeur est présentée au rat (les barres horizontales représentent des murs qui sont enlevés à un temps donné). B. Ensemble des cellules temporelles hippocampiques qui s'activent de manière séquentielle pendant le délai. Chaque diagramme représente les données d'enregistrement simultanément des neurones de deux rats. Et chaque ligne représente le taux d'activation (100ms bins) pour un seul neurone pendant la période de délai, normalisé sur tous les enregistrements de tous les essais qui répondaient aux critères d'activation minimum. C. Caractéristiques principales des séquences d'activation des cellules temporelles. Représentation matricielle idéalisée de l'activation des cellules temporelles enregistrées simultanément (une couleur par cellule). Pour chaque cellule, l'activité est représentée sous la forme d'une trame de pointes pour trois exemples d'essais dans lesquels la cellule se déclenche pendant une brève période à peu près au même moment dans chaque essai, les cellules temporelles à déclenchement tardif étant actives pendant des périodes plus longues (MacDonald et al. 2011; Eichenbaum 2014).

a) *Le test de reconnaissance de nouvel objet*

Le test de reconnaissance de nouvel objet (NOR) a été décrit pour la première fois par Ennaceur et Delacour en 1988. Il est basé sur le comportement spontané des rongeurs à explorer un nouvel environnement, ils passeront normalement plus de temps à explorer un nouvel objet par rapport à un objet familier. Ce test ne met donc pas en jeu de renforcement positif ni négatif et ne nécessite pas d'entraînement préalable (Ennaceur et Delacour 1988). Dans sa forme la plus simple, ce test est composé de trois étapes, une première étape d'habituation à l'open-field, à l'environnement et à la présence d'objets pour éviter la néophobie et l'anxiété qui pourraient réduire l'exploration des animaux, ce qui biaiserait l'expérience. La seconde étape est dite d'exposition ou les animaux sont mis en présence de deux objets identiques et une étape de test/souvenir pendant laquelle l'animal est mis en présence d'un objet de la phase précédente qui est donc familier et d'un objet nouveau/inconnu. Si l'animal passe plus de temps à explorer ce nouvel objet et présente alors une préférence pour celui-ci, cela veut dire qu'il se souvient de l'objet familier déjà exploré lors de la phase précédente. L'étape de test peut être effectuée juste après l'étape d'encodage (secondes/minutes), dans ce cas, on étudie la mémoire à court terme ou mémoire de travail tandis que lorsque le test est effectué plus tard (heures/jours) on étudie la mémoire à long terme (Figure 22).

Des études pharmacologiques et de lésions ont montré que différentes régions cérébrales participent à l'apprentissage et la formation de la mémoire de reconnaissance d'objets. La lésion du cortex perirhinal (PRh) induit une forte altération de la reconnaissance d'objet (Murray et al. 2000; Prusky et al. 2004). Les lésions de l'hippocampe induisent aussi une altération de la reconnaissance d'objet, mais dans une moindre mesure (Steckler et al. 1998; Aggleton et Brown 1999; D. G. Mumby 2001). Le cortex perirhinal et l'hippocampe sont donc des régions importantes dans la régulation de la reconnaissance de nouvel objet.

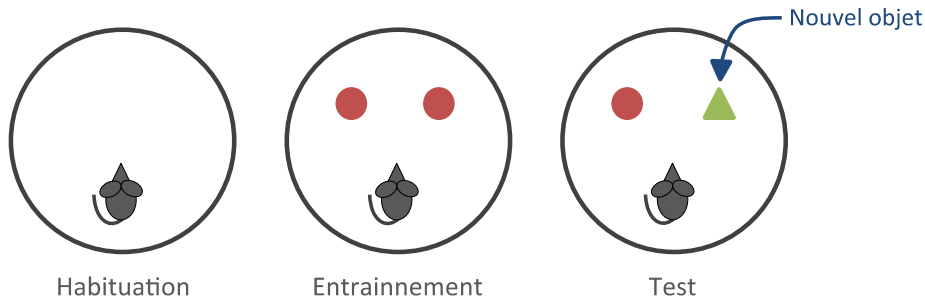


Figure 22 - Test de reconnaissance de nouvel objet. L'étape d'habituation à l'open-field, à l'environnement et à la présence d'objets. La seconde étape est dite d'entraînement/apprentissage ou les animaux sont mis en présence de deux objets identiques et l'étape de test/souvenir pendant laquelle l'animal est mis en présence d'un objet de la phase précédente qui est donc familier et d'un objet nouveau/inconnu.

b) La piscine de Morris pour tester la mémoire spatiale

La mémoire spatiale est une fonction cognitive à plusieurs facettes, elle nécessite la capacité à encoder, stocker et restituer des informations spatiales sur des trajets, des localisations ou des configurations spatiales. La mémoire spatiale peut être étudiée grâce à différents tests, par exemple la préférence de place d'objets (Object place preference, OPP), la piscine de Morris (Morris water maze, MWM) ou encore le labyrinthe en bras radial (Radial arm maze, RAM) (Figure 24).

Le test de la piscine de Morris (Morris water maze, MWM) a été décrit pour la première fois par Richard G. Morris en 1981 pour étudier l'acquisition de mémoire spatiale à court et à long terme (R. G. M. Morris 1981). Ce test se déroule dans une piscine d'eau opaque où est placée une plateforme juste sous le niveau d'eau pour laquelle ne soit pas visible. L'aversion des rongeurs pour l'eau les pousse à chercher une sortie et donc à monter sur cette plateforme. Le test est composé de trois étapes, pendant la première étape « Cue task » un repère spatial est posé sur la plateforme afin que l'animal la cherche, il n'y a pas d'autres repères spatiaux lors de cette étape. Pendant la seconde étape « spatial reference memory task », il n'y a plus de repère sur la plateforme mais des repères spatiaux qui sont placés autour de la piscine, permettant à l'animal de se repérer dans l'espace. Cette étape permet l'apprentissage de la localisation dans l'espace de la plateforme. Et enfin la dernière étape « Probe test » peut être réalisée à la suite pour étudier la mémoire à court terme ou longtemps après l'étape précédente pour étudier la mémoire à long terme. Durant cette étape, la

plateforme est enlevée de la piscine et on mesure différents paramètres, la trajectoire de l'animal, le temps qu'il a fallu à l'animal pour atteindre la zone de la plateforme, le temps passé dans la zone de la plateforme ou encore s'il y a une préférence pour la zone dans laquelle se trouvait la plateforme précédemment. Tous ses paramètres permettent de montrer si l'animal se souvient de la localisation de la plateforme et donc reflète ses capacités de mémorisation spatiale (Figure 24).

Il est maintenant bien établi que l'hippocampe est une région critique dans la régulation des informations spatiales. Des études montrent que chez le rongeur, la préférence de place d'objet (OPP) et la mémoire spatiale dans le cadre de la piscine de Morris sont hippocampe-dépendante (G. R. I. Barker et Warburton 2011; Dave G. Mumby et al. 2002; R. G. Morris et al. 1982) et une lésion à l'hippocampe chez le rat induit une altération de la performance au test (Langston et Wood 2010). Il a été rapporté que les neurones pyramidaux des régions CA1 et CA3 codaient l'information sur l'emplacement des objets lorsque ceux-ci étaient déplacés dans l'espace (Deshmukh et Knierim 2013; Manns et Eichenbaum 2009). La région CA1 est requise pour la reconnaissance de nouvel objet et la mémoire spatiale (OPP et la piscine de Morris) alors que la région CA3 est principalement recrutée pour l'OPP (Beer et al. 2013).

B. Circuits neuraux impliqués dans la mémoire spatiale et temporelle

La mémoire spatiale et temporelle est régulée par différentes régions du cerveau. L'implication de l'hippocampe et de ses régions corticales associées dans la régulation de ces comportements est largement accepté (Huijgen et Samson 2015). Des études de lésions de l'hippocampe ont montré que c'était une région critique dans le traitement de l'apprentissage et de la mémoire (El-Falougy et Benuska 2006; Ekstrom et Ranganath 2018). D'autres régions sont aussi impliquées comme le cortex préfrontal médian ou encore le cortex entorhinal. La plasticité fonctionnelle et structurelle de ces régions joue un rôle important dans ces comportements. Enfin, la régulation de ces comportements implique également une composante

neuroendocrine comprenant une modulation par plusieurs hormones dont les stéroïdes sexuels.

a) *L'Hippocampe*

Les études chez l'humain comme chez le rongeur ont établi le rôle vital de l'hippocampe dans la mémoire contextuelle. Comme décrit précédemment, cette région est importante dans la mémoire spatiale, dans la mémoire temporelle, dans l'encodage et la restitution de la mémoire et participe même à la reconnaissance de la nouveauté dans une moindre mesure.

L'hippocampe est composé de deux structures en forme de U inversés, le Gyrus denté (GD) et la Corne d'Ammon (Cornu Ammonis, CA). La corne d'Ammon est découpée en trois parties nommées CA1, CA2 et CA3 grâce à des différences morphologiques et des connexions synaptiques (Lorente De Nó 1934). L'hippocampe est aussi découpé de manière anatomique en trois sous-régions, dorsale, intermédiaire et ventrale, ce découpage se base en plus de la forme anatomique de l'hippocampe sur la cartographie de l'expression génétique qui montre que chacune de ses sous-parties possède des domaines moléculaires qui les distingue (Fanselow et Dong 2010).

L'hippocampe est composé de trois couches principales de cellules. Dans la corne d'Ammon, la couche la plus profonde est nommée *stratum oriens*, elle est polymorphe et comprend des fibres afférentes et efférentes ainsi que des interneurons. Dans le gyrus denté cette couche se nomme *hile*. La couche principale est le *stratum pyramidal* qui est constituée de neurones pyramidaux dans la corne d'Ammon, dans le gyrus denté elle est nommée couche granulaire (*stratum granulosum*). Et enfin la couche superficielle se nomme couche moléculaire (*stratum moleculare*) dans les deux régions de l'hippocampe. Elle est composée de dendrites apicales provenant des cellules granulaires et pyramidales ainsi que de leur afférences.

Les voies de signalisations impliquées dans la mémoire dans l'hippocampe sont très bien décrites chez les mammifères. Il y a beaucoup de similitudes entre les différentes espèces étudiées (Manns et Eichenbaum 2006). Chez le rongeur, les neurones principaux de l'hippocampe communiquent à travers la boucle trisynaptique; les neurones du cortex entorhinal envoient des informations de l'environnement en provenance des aires corticales sensorielles et associatives vers les neurones

granulaires du gyrus denté et les neurones pyramidaux de la région CA3 de la corne d'Ammon, tout cela à travers la voie perforante. Les neurones granulaires du gyrus denté projettent vers le CA3 via les fibres moussues et reçoivent en retour un rétrocontrôle excitateur des cellules granulaire du GD mais aussi inhibiteur (Danielson et al. 2017). Ensuite, les neurones pyramidaux du CA3 projettent vers les dendrites proximales et basales des neurones pyramidaux du CA1 via les collatérales de Schaffer. La région CA1 peut aussi recevoir aussi des informations directement du cortex entorhinal à travers la voie perforante, c'est ce que l'on appelle la voie monosynaptique. En retour, les neurones pyramidaux du CA1 projettent directement vers le cortex entorhinal pour compléter la boucle, il projette aussi vers le subiculum et des structures corticales et subcorticales constituant ainsi le principal nœud de sortie de l'hippocampe. La région CA2 reçoit aussi des afférences directement du CA3 et du cortex entorhinal et projette seulement au sein de l'hippocampe vers les régions CA1 et CA3 (Andersen et al. 2006; van Strien, Cappaert, et Witter 2009; Hitti et Siegelbaum 2014). Il existe aussi entre le cortex entorhinal et le CA1 des projections inhibitrices réciproques à longue portée (reciprocal long-range inhibitory projections LRIPs) qui ciblent spécifiquement les interneurones GABAergiques (Melzer et al. 2012; Basu et al. 2016) (Figure 26). Enfin, d'autres afférences provenant de noyaux neuro-modulateurs ciblent aussi l'hippocampe comme les projections glutamatergiques et sérotoninergiques du noyau du Raphé (Varga et al. 2009), des projections cholinergiques et GABAergiques du septum médian (Klausberger et Somogyi 2008) ainsi que des projections dopaminergiques et noradrénergiques de l'aire tegmentale ventrale (VTA) et du locus coeruleus (Gasbarri, Sulli, et Packard 1997; Foote, Bloom, et Aston-Jones 1983).

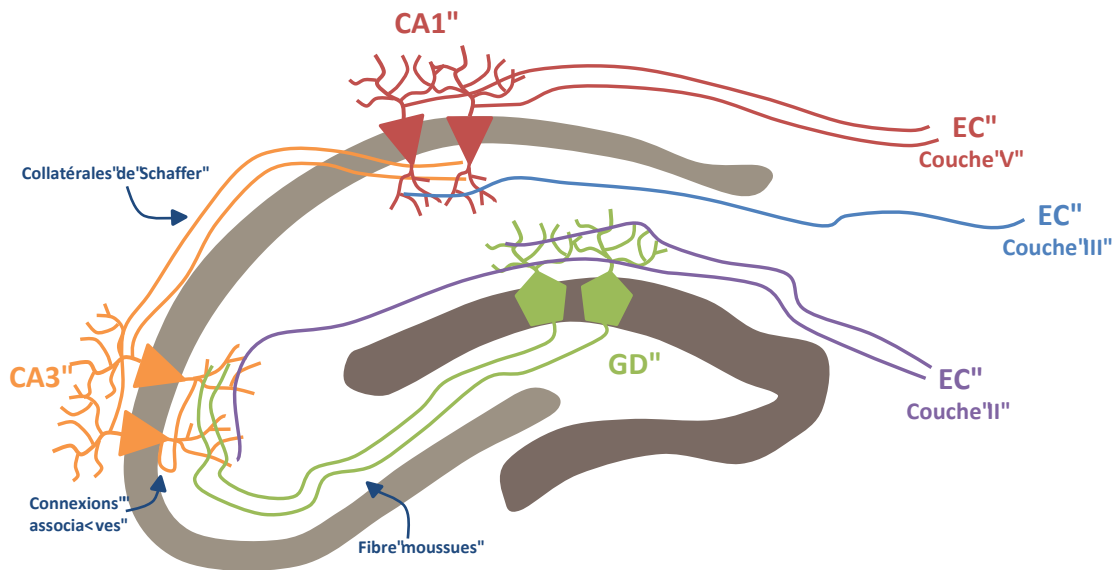


Figure 23 - Circuit de connexions dans l'hippocampe. Les axones de la voie perforante provenant de la couche II du cortex entorhinal (EC) forment des synapses excitatrices avec les dendrites des cellules granulaires dans le gyrus denté (GD). Ces cellules granulaires projettent des fibres moussues sur des neurones pyramidaux dans la région CA3 qui projettent ensuite des collatérales de Schaffer sur les neurones pyramidaux de la région CA1. Les neurones de la CA3 forment aussi des interconnexions au sein de la même région. Ils sont aussi directement reliés à la couche II de l'EC. Les cellules de la région CA1 sont aussi innervées par la couche V de l'EC (adapté de Lazarov et Hollands 2016).

Il est maintenant admis que l'hippocampe joue un rôle dans la mémoire épisodique, d'expériences personnelles associées à un contexte spatio-temporel (Eichenbaum et Cohen 2001; Nadel et MacDonald 1980; Squire et Zola-Morgan 1991; Vargha-Khadem et al. 1997). Chez l'humain, la mise en évidence de l'implication de l'hippocampe dans la mémoire spatiale a été démontrée par exemple grâce à l'expérience de Maguire en 2000. Grâce à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), l'anatomie cérébrale des chauffeurs de taxi londoniens avec plus ou moins d'expérience professionnelle a été étudiée. Il a été observé que le volume de l'hippocampe postérieur chez les chauffeurs de taxi était significativement supérieure à celui des témoins exerçant une autre profession et que cette augmentation était proportionnelle à l'expérience des chauffeurs (Maguire et al. 2000).

John O'Keefe et John Dostrovsky ont montré que, lorsque l'on enregistre l'activité neuronale unitaire dans l'hippocampe de rats, on observe que certains neurones silencieux, la plupart du temps, présentaient des soudaines décharges de potentiel d'action lorsque l'animal se trouvait à un certain emplacement dans l'environnement. Ces cellules ont par la suite été nommées « cellules de lieu », on les retrouve dans les régions CA1 et CA3 de l'hippocampe dorsal et ventral (O'Keefe et Dostrovsky 1971; Poucet, Thinus-Blanc, et Muller 1994). Ces champs d'activité sont

formés en quelques minutes et restent stables dans le temps jusqu'à plusieurs semaines, formant ainsi un substrat cellulaire à la mémoire spatiale (Muller et Kubie 1987; Wilson et McNaughton 1993).

L'hippocampe joue aussi un rôle dans la consolidation et la restitution de la reconnaissance de nouvel objet à long terme. On observe une augmentation du potentiel d'action lors du test de préférence de nouvel objet (Cohen et al. 2013) et la consolidation est associée à une augmentation de l'efficacité synaptique dans les régions CA3-CA1 qui sont des régions recrutées pendant le test (Clarke et al. 2010; Beer et al. 2013). Il a aussi été montré que la neurogenèse hippocampique joue un rôle dans la mémoire d'objet déjà existante (Suárez-Pereira et Carrión 2015). Le gyrus denté est impliqué dans le traitement de la reconnaissance de nouvel objet (M. Suzuki et al. 2015; K. Yang et al. 2017). Cependant, une lésion du gyrus denté dorsal n'altère pas la reconnaissance de nouvel objet (Beselia et al. 2010), et une activation par la méthode du DREADD des neurones GABAergiques dans cette région influence les comportements de type anxieux, la nouveauté sociale et l'extinction de la peur contextuelle chez la souris (Zou et al. 2016). Il semblerait donc que l'hippocampe ne soit pas essentiel à la mémoire de nouvel objet lorsque la rétention est inférieure à 10 minutes. Son rôle lorsque la rétention est plus longue semble dépendre de différents facteurs comme la nouveauté contextuelle, les caractéristiques du contexte et les signaux allocentriques (Cohen et Stackman 2015; Oliveira et al. 2010; Yi et al. 2016; Piterkin et al. 2008; Langston et Wood 2010).

L'hippocampe est donc une structure très importante pour la régulation des comportements de cognition et particulièrement de la mémoire spatiale et temporelle. Cependant, les processus de mémoire ne se limitent pas à une seule région du cerveau, mais impliquent une interconnexion de plusieurs structures.

b) Le cortex préfrontal médian

Chez les rongeurs, le cortex préfrontal (prefrontal cortex, PFC) participe à des fonctions comme l'attention, la prise de décision et la mémoire (Chudasama 2011; Dalley, Cardinal, et Robbins 2004; Preston et Eichenbaum 2013). La partie du cortex préfrontal qui nous intéresse est le PFC médian (mPFC), il a été décrit comme impliqué dans la planification, le traitement temporel, l'attention, la flexibilité

comportementale, et les comportements sociaux, émotionnels et dirigé vers un but (Euston, Gruber, et McNaughton 2012; Riga et al. 2014). Lorsqu'il interagit avec l'hippocampe, il est impliqué dans le traitement de la mémoire (Eichenbaum 2017b). Chez le rongeur, le mPFC peut être anatomiquement découpé en trois sous-régions, le cortex cingulaire antérieur (anterior cingulate cortex, ACC), le cortex pré-limbique (prelimbic cortex, PLC) et le cortex infralimbique (infralimbic cortex, ILC), qui sont localisés le long de l'axe dorso-ventral et interconnectés entre eux (Dalley, Cardinal, et Robbins 2004; Gabbott et al. 2005; Heidbreder et Groenewegen 2003). Le mPFC dorsal projette principalement vers des régions sensorimotrices alors que le mPFC ventrale projette plutôt vers des régions limbiques (Hoover et Vertes 2007).

Le cortex préfrontal et l'hippocampe reçoivent et envoient beaucoup de projections dans des régions corticales et subcorticales, il y a donc un grand nombre de voies de signalisations possibles par lesquels ces deux régions pourraient interagir. Trois d'entre elles semblent majoritairement impliquées (Figure 27). La première est la voie de projections monosynaptiques partant de la région CA1 de l'hippocampe ventral et du subiculum vers toutes les couches du mPFC ainsi que le PFC orbital (Jay, Glowinski, et Thierry 1989; Jay et Witter 1991; Hoover et Vertes 2007). Les deux autres voies de signalisation impliquent un seul intermédiaire entre les deux régions, le thalamus ou une voie corticale. La voie de signalisation impliquant le thalamus est une voie bidirectionnelle entre le noyau thalamique *reuniens* (Re) et toutes les régions du mPFC ainsi qu'une connexion bidirectionnelle entre le Re et la région CA1 de l'hippocampe ainsi que les cortex perirhinal et entorhinal (Vertes 2006; Dolleman-Van Der Weel et Witter 1996). Enfin la dernière voie de signalisation implique une connexion bidirectionnelle entre le mPFC et les cortex perirhinal et entorhinal latéral qui sont connectés avec l'hippocampe de manière bidirectionnelle (Burwell et Amaral 1998; Agster et Burwell 2009). Ces deux régions sont spécialisées par exemple dans la représentation de l'information des objets et dans des événements comportementaux spécifiques (Eichenbaum 2017b), cette voie de signalisation pourrait donc être impliquée dans la représentation du codage spatial.

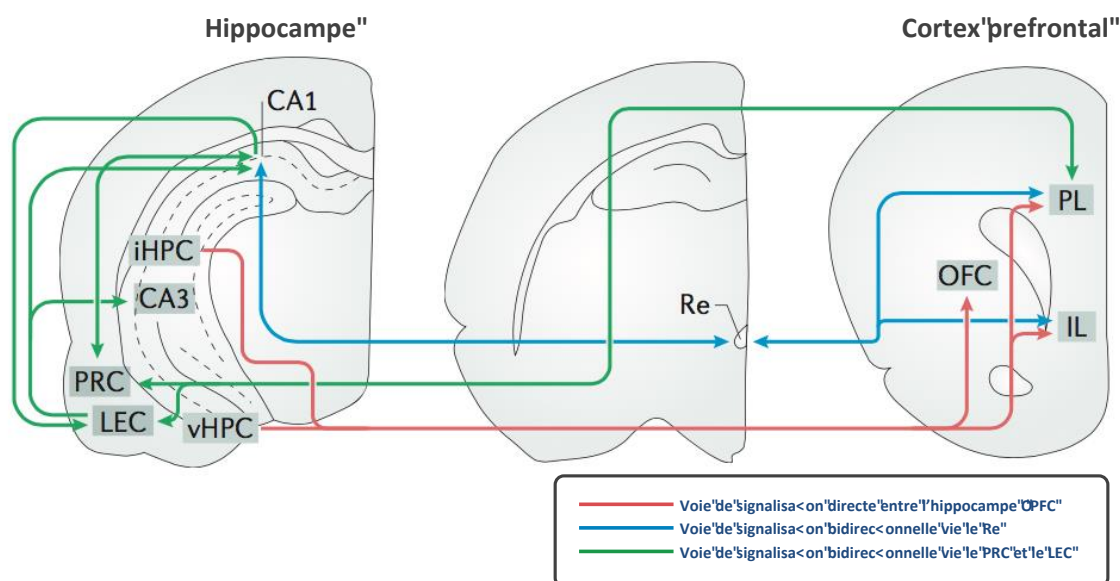


Figure 24 - Voies de signalisation directe et indirecte entre le cortex préfrontal (PFC) et l'Hippocampe. L'hippocampe ventral (vHPC), ainsi que différentes régions plus dorsales comme l'hippocampe intermédiaire (iHPC) envoient des connexions directes dans plusieurs régions du PFC comme le PFC orbitale (OFC), le cortex prélimbique (PL) et infralimbique (IL). De plus il y a deux voies de signalisation bidirectionnelle entre l'hippocampe et le PFC, la première passe par le noyau thalamique reunien (Re) puis vers la région CA1 de l'hippocampe. Et la seconde passe via le cortex perirhinal (PRC) vers le CA1 et via le cortex entorhinal latéral (LEC) vers les régions CA1 et CA3 de l'hippocampe (Eichenbaum 2017b).

L'implication du PFC dans la mémoire est moins marquée que celle de l'hippocampe. Des lésions du mPFC affectent la mémoire dans le test de reconnaissance d'objet à une place précise sans affecter la performance dans la reconnaissance de nouvel objet (Ennaceur, Neave, et Aggleton 1997; Mitchell et Laiacona 1998; Cross et al. 2012; Spanswick et Dyck 2012; G. R. I. Barker et al. 2007; G. R. I. Barker et Warburton 2011). Cependant, il semble avoir un rôle comme soutien de la mémoire lorsqu'elle demande plus de spécificité (Euston, Gruber, et McNaughton 2012). Il a été suggéré que le mPFC joue un rôle particulier dans la consolidation et la restitution de la mémoire (Tuscher et al. 2018; Akirav et Maroun 2006). Le PFC semble donc jouer un rôle dans la mémoire spatiale (Hok et al. 2005), le fait que celle-ci ne soit pas altérée après une lésion de cette région peut-être expliqué par exemple par une compensation de l'hippocampe qui entretient une forte interaction avec le PFC (Chao et al. 2017; Maharjan et al. 2018). Enfin, la mémoire temporelle est altérée après une lésion dans le mPFC (G. R. I. Barker et al. 2007; G. R. I. Barker et Warburton 2011; Cross et al. 2012; Mitchell et Laiacona 1998).

c) *Le cortex entorhinal*

Le cortex entorhinal (EC) est localisé dans le lobe temporal médian et peut être divisé anatomiquement en deux parties, le compartiment latéral (LEC) et médian (MEC). Le LEC reçoit principalement des projections du cortex perirhinal, du cortex insulaire, du cortex prélimbique et du cortex infralimbique alors que le MEC est principalement connecté avec les cortex postrhinal, occipital et pariétal (Burwell et Amaral 1998; Witter et al. 2000). La voie passant par les projections entre le cortex postrhinal et le MEC sembleraient intégrer la représentation spatiale alors que les connections entre le cortex perirhinal et le LEC seraient plutôt intégrées la représentation non spatiale vers l'hippocampe (Deshmukh et Knierim 2011; Hargreaves et al. 2005; Knierim, Lee, et Hargreaves 2006). Cependant, des études plus récentes proposent que le rôle des LEC et MEC dans le traitement de la mémoire spatiale et non-spatiale est plutôt dépendant de l'environnement (Rodo, Sargolini, et Save 2017), ils intègrent les informations sur le « quoi » et le « où » dans l'hippocampe d'une manière coopérative et flexible (Save et Sargolini 2017).

L'EC est impliqué dans la reconnaissance spatiale et la mémoire à long terme. Des animaux avec une lésion de l'EC présentent une mauvaise navigation spatiale dans le test de Morris water maze et une altération de la reconnaissance de nouvel objet à long terme (Parron, Poucet, et Save 2004). D'autres études ont montré son implication dans la consolidation de la mémoire à long terme d'objet (Lima et al. 2009).

2. **Plasticité synaptique et cognition**

L'apprentissage et la mémoire impliquent des processus de plasticité synaptique dans le cerveau. La plasticité synaptique est la capacité des synapses à moduler, à la suite d'un événement particulier, la transmission synaptique par une augmentation ou une diminution ponctuelle de leur activité ou par une modification de l'efficacité de la transmission du signal d'un neurone à l'autre ainsi qu'à conserver à plus ou moins long terme une trace de cette modulation. Les deux types de mémoires, à court et à long terme, se basent sur différents mécanismes neuraux. La mémoire à court terme semble faire intervenir des modifications de protéines déjà existantes ou de la potentialisation transitoire des synapses alors que la mémoire à long terme se base plutôt sur des modifications plus structurelles comme la synthèse de nouvelles

protéines, la réorganisation et création d'épines dendritiques, la potentialisation à long-terme (LTP) ou encore la synaptogenèse (Bailey, Kandel, et Harris 2015).

a) *La potentialisation à long terme LTP*

La potentialisation à long terme (LTP) est un des mécanismes de la plasticité fonctionnelle. Elle intervient après une forte stimulation présynaptique et provoque un renforcement des synapses suivi d'une augmentation de l'amplitude de la réponse postsynaptique. La LTP peut être divisée en deux phases, tout d'abord une phase d'établissement (induction phase) induite par une stimulation unique généralement de courte durée avec une fréquence élevée (supérieure à 100 Hz), cette phase nécessite l'activité de plusieurs kinases. Ensuite la phase de maintien qui est induite par plusieurs stimulations synaptiques et met en jeu l'activité de différentes kinases, mais aussi la synthèse de nouvelles protéines participant par exemple à la synthèse de récepteurs ou au développement de nouvelles synapses (Malenka et Bear 2004; Yasuda et al. 2003). Il existe différents types de LTP qui varient en fonction de plusieurs facteurs tels que l'âge ou le type de synapse, la LTP dépendante des récepteurs acide N-méthyl-D-aspartique (NMDA) dans la région CA1 de l'hippocampe est la plus étudiée.

À une échelle de temps courte, l'activation pré-synaptique provoque la libération de glutamate dans la fente synaptique. Le glutamate se fixe ensuite aux récepteurs AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique acid, AMPA), ce qui permet l'ouverture des canaux ioniques et l'entrée de sodium dans la cellule. L'entrée de sodium déclenche la dépolarisation locale de la dendrite. Si la dépolarisation de la membrane est suffisante, elle permet de repousser l'ion magnésium qui bloque l'entrée du canal des récepteurs NMDA. Lorsque le glutamate se fixe et que l'ion magnésium est libéré, le récepteur NMDA déclenche l'entrée massive d'ions calcium dans la cellule. Alors un potentiel d'action est déclenché (Figure 27).

Le calcium est un messager intracellulaire important qui permet l'activation de nombreuses enzymes. Il active la calmoduline qui à son tour active d'autres enzymes telles que l'adénylate cyclase ou la protéine kinase II calmoduline-dépendante (CaM Kinase II). Ces enzymes agissent elles aussi sur d'autres molécules pour déclencher différentes cascades de signalisation cellulaires. L'adénylate cyclase fabrique

l'adénosine mono-phosphate (AMPc) qui catalyse l'activité de la protéine kinase A (PKA). La PKA phosphoryle ensuite les récepteurs AMPA, leur permettant de rester ouvert plus longtemps après la fixation du glutamate, ce qui entraîne une plus grande dépolarisation postsynaptique. La CaM kinase II s'autophosphoryle pour augmenter la durée de son activité enzymatique, elle phosphoryle les récepteurs NMDA pour les rendre plus sensibles à l'entrée de calcium (Figure 27).

À une échelle de temps plus longue, l'expression de certains gènes peut être modifiée pour permettre le maintien de la LTP. La PKA phosphoryle le facteur de transcription CREB (C-AMP Response Element-binding protein) qui interagit avec l'ADN pour permettre l'expression de gènes comme le BDNF (brain-derived neurotrophic factor) et la synthèse de nouvelles protéines comme de nouveaux récepteurs AMPA. La CaM kinase II phosphoryle les MAP kinases, ce qui permet l'expression de gènes impliqués dans la synthèse de protéines essentielles à la modification structurelle des synapses déjà présentes et à la création de nouvelles (Figure 27).

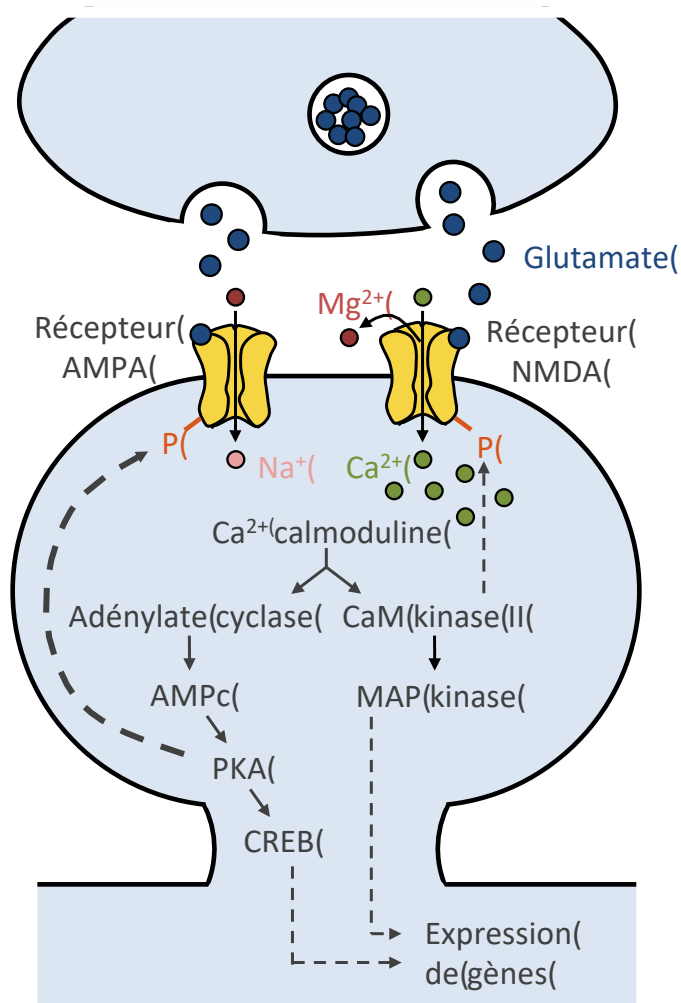


Figure 25 - Schéma de la LTP. La LTP dépendante des récepteurs NMDA. Le glutamate libéré par le neurone présynaptique active les récepteurs AMPA, permettant l'entrée de sodium dans la cellule. La dépolarisation induite par l'entrée de sodium, et la fixation du glutamate sur les récepteurs NMDA provoque l'entrée massive de calcium dans la cellule. Le calcium active la calmoduline, sous la forme Ca²⁺ calmoduline. Celle-ci active l'adénylate cyclase et la CaM kinase II. Ces deux enzymes déclenchent des cascades de signalisation. Un effet rapide est la phosphorylation des récepteurs AMPA et NMDA par la PKA et la CaM kinase II, respectivement. Un effet plus long est la modulation de l'expression de certains gènes impliqués dans la transmission synaptique.

La LTP est associée à la mémoire et à l'apprentissage, des études ont montré que des modifications génétiques ou pharmacologiques bloquant l'induction de la LTP provoquent des perturbations cognitives (Bliss, Collingridge, et Laroche 2006; R. G. M. Morris 2003; Warburton 2014). Le blocage des récepteurs NMDA dans l'hippocampe de rat empêche l'initiation de la LTP sans altérer la transmission synaptique, ce blocage induit une forte perturbation de l'apprentissage et de la mémoire spatiale chez le rat dans le cadre d'un test de piscine de Morris (R. G. Morris et al. 1986).

b) La plasticité structurale

Les marqueurs principaux de la plasticité structurale sont les épines dendritiques. Elles ont été décrites pour la première fois par Ramon y Cajal (Ramon Y Cajal 1952). Les épines dendritiques sont des excroissances cytoplasmiques qui se développent directement ou indirectement à partir des filopodes neuronaux. Ce sont des spécialisations structurales et fonctionnelles des neurones qui reçoivent et traduisent l'information des afférences excitatrices aux neurones post-synaptiques à travers des changements structuraux comme la nouvelle formation, la disparition, la redistribution et le changement de forme des épines dendritiques.

Morphologiquement parlant, les épines dendritiques sont découpées en deux parties distinctes, la tête et le cou. Dans la partie distale de la tête des épines dendritiques on trouve une zone dense en électrons qui correspond à la PSD (postsynaptic density) qui est formée d'un réseau intracellulaire de filaments d'actine relié à des récepteurs post-synaptiques et à des protéines associées au cytosquelette (Rao et al. 1998). Il existe différents types d'épines dendritiques qui ont été classifiées en fonction de leur forme, les *stubby*, *thin*, *mushroom*, *branched*, *wide* et *double* (K. Harris, Jensen, et Tsao 1989; Tarello-Acuña, Olvera-Cortés, et González-Burgos 2000).

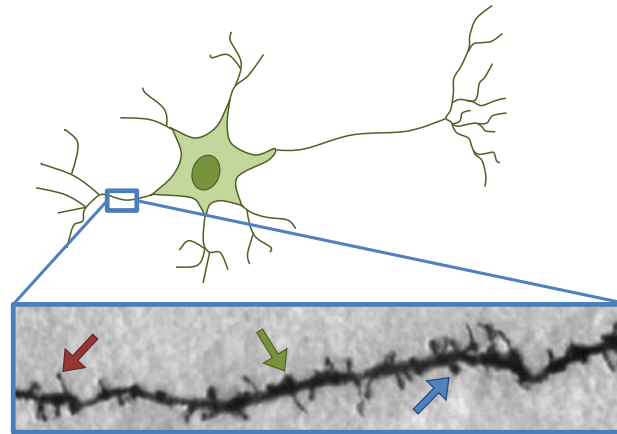


Figure 26 - Figure 27 - Différent type d'épines dendritiques observées grâce à la technique de Golgi. Photo d'une dendrite colorée par la technique de golgi. Les flèches pointent chacune sur un type d'épine dendritique différent. Rouge = thin, Vert = stubby et bleu = mushroom.

Des mécanismes de remodelage des épines dendritiques à travers la formation de nouvelles épines et des changements dans leur nombre et leurs types sont impliqués dans la mémoire. Par exemple, lors de l'apprentissage d'une nouvelle tâche, il a été observé chez le rat une augmentation de la densité des épines dendritiques dans l'hippocampe (Beltrán-Campos et al. 2011; Leuner, Falduto, et Shors 2003). Une nouvelle expérience mène à la formation d'épines de type *thin*. Si cette nouvelle expérience est répétée dans le temps, ces *thin* nouvellement formées se remodelent en mushroom qui est un type plus stable dans le temps. Quand l'expérience cesse, les épines se fragilisent. Si l'animal est de nouveau exposé alors les synapses sont réactivées rapidement, ce qui permet un réapprentissage plus rapide (Hofer et Bonhoeffer 2010). La formation d'épines dendritiques de type « thin » est associée à l'apprentissage de nouvelles informations tandis que le type mushroom est plutôt associé à la mémoire sur un temps plus long (Bourne et Harris 2007; Kasai et al. 2003; Matsuzaki et al. 2004).

C. Le rôle de la testostérone dans l'apprentissage et la mémoire chez le mâle

La testostérone semble jouer un rôle dans le développement de l'hippocampe. Son augmentation postnatale influence le développement de plusieurs régions de l'hippocampe à travers des mécanismes de masculinisation, si on en injecte a PND0 on observe qu'elle augmente la taille de ces régions en induisant de la neurogenèse et en

augmentant l'arborisation des neurones à PND4 (J.-M. Zhang et al. 2008). Néanmoins, les effets potentiels de la testostérone pendant les périodes développementales/pubertaires reste peu étudiés.

L'effet activationnel de la testostérone joue un rôle important à l'âge adulte, puisqu'il a été montré que de nombreuses variations des niveaux hormonaux de testostérone induisent des altérations des performances cognitives (Daniel 2006; Martin, Wittert, et Burns 2007; Leonard et Winsauer 2011).

a) Modulations du comportement cognitif par les androgènes à l'âge adulte

Dans le cadre du test de la piscine de Morris, l'apprentissage ne semble pas être influencé chez les rongeurs mâles castrés, qu'ils soient ou non injectés en testostérone, alors que la testostérone semble améliorer la rétention de la mémoire (Moghadami et al. 2016). Lorsque la localisation de la plateforme est modifiée, les mâles traités avec une forte dose de testostérone (0,25mg) persévèrent plus longtemps dans l'ancienne zone de la plateforme par rapport à des mâles traités avec une dose plus faible (0,125mg). Cela suggère que des faibles doses de testostérone améliorent la réversibilité de l'apprentissage alors que de plus fortes doses altèrent l'apprentissage du changement de localisation de la plateforme. Cette altération peut-être un indicateur d'un effet des androgènes dans le cortex préfrontal où est modulé ce type d'apprentissage (Sandstrom, Kim, et Wasserman 2006; Benice et Raber 2010; Spritzer et al. 2011). Les androgènes agissent donc sur la mémoire spatiale et l'adaptation au changement, et ce, en fonction de la dose.

Plus récemment une étude a montré que des rats castrés présente une altération de la mémoire d'évitement lorsqu'ils sont castrés ainsi qu'une diminution de l'immunoréactivité de l'AR dans l'amygdale et le CA1. Lorsque les animaux sont traités avec de la testostérone, ces altérations n'apparaissent pas. Une injection de flutamide (un agoniste de l'AR) induit les mêmes altérations chez le rats adolescent que chez les animaux castrés (Islam et al. 2021). Des souris (CMV-AR) surexprimant l'AR présentent une mémoire de la peur diminuée, qui est rétablie par la castration ou l'injection de flutamide, cela suggère que la diminution de la mémoire de la peur chez ces mutant dépendrait de l'activation de l'AR par la testostérone (Ramzan et al. 2018).

Pour étudier la mémoire spatiale de travail, l'étude de Gibbs a effectué dans un labyrinthe en T un test de concordance de place retardé. Les mâles castrés et supplémentés en testostérone font moins d'erreurs quand ils sont traités avec de l'œstradiol, ils apprennent la tâche plus rapidement (Gibbs 2005). Dans le cadre d'un test de reconnaissance de place d'objets, les mâles castrés et supplémentés en testostérone ou œstradiol et les intacts performant mieux que les mâles castrés sans supplémentation (McConnell et al. 2012). Toutes ces études suggèrent que la testostérone et l'œstradiol en agissant à la fois par l'AR et l'ER ont un effet positif sur la mémoire spatiale de travail chez le rongeur.

L'AR est connu pour être fortement exprimé dans l'hippocampe (Sar et al. 1990; Simerly et al. 1990; M. Kritzer 2004). Chez la plupart des souches de rats étudiées, l'AR est retrouvé dans les régions CA1 et CA3 mais pas dans le GD (K. M. Allen et al. 2014; L. Xiao et Jordan 2002; Brännvall et al. 2005; D. K. Hamson et al. 2013). On retrouve une distribution similaire dans l'hippocampe de souris (Simerly et al. 1990; Kerr et al. 1995; DonCarlos et al. 2006; Kalina Raskin et al. 2009a). Bien que l'immunoréactivité de l'AR soit typiquement nucléaire, les régions CA1 et CA3 de l'hippocampe de rat présentent une immunoréactivité extranucléaire dans les axones et les dendrites (Finley et Kritzer 1999; M. Kritzer 2004; Tabori et al. 2005). Le cortex préfrontal médian présente aussi une immunoréactivité à l'AR, principalement dans les neurones (Aubele et Kritzer 2012; Lorenz, Garcia-Segura, et DonCarlos 2005).

Les mâles TFM présentent une performance similaire à des femelles intacts, mais si l'apprentissage est prolongé ils finissent par présenter une performance qui se rapproche de celle des mâles intacts (Jones et Watson 2005; Rizk, Robertson, et Raber 2005). Cela suggère que l'AR pourrait jouer un rôle dans l'acquisition de la mémoire spatiale, spécifiquement dans le début de l'apprentissage. Lorsqu'un antagoniste de l'AR (flutamide) est injecté directement dans la région CA1 on observe un déficit d'acquisition et de rétention de la mémoire spatiale chez des animaux intacts (Naghdi, Nafisy, et Majlessi 2001; Edinger et Frye 2007). Il semblerait donc que les androgènes à travers l'AR exprimé dans la région CA1, favorisent la performance en navigation spatiale dans le test de piscine de Morris.

L'invalidation neurale de l'AR chez la souris induit une altération de la mémoire temporelle pour des objets sans modifier leur capacité à différencier les objets entre eux (Picot et al. 2016).

Néanmoins, dans ces deux modèles génétiques, la période d'action de l'AR reste à définir puisque ces mutants présentent une délétion neurale de l'AR tôt au cours du développement.

b) Implication des androgènes dans la plasticité structurale

Les androgènes sont connus pour réguler différents changements structurels dans l'hippocampe des rongeurs. Chez le mâle, la gonadectomie à l'âge adulte diminue le nombre d'épines dendritiques apicales ainsi que leur morphologie dans les neurones pyramidaux de la région CA1. On observe une réversibilité de ces effets si les animaux sont ensuite traités avec de la testostérone ou de la DHT, alors que l'œstradiol n'affecte pas la densité des épines dendritiques (Leranth, Petnehazy, et MacLusky 2003; Kovacs, MacLusky, et Leranth 2003; M. Li et al. 2012). L'étude d'Hatanaka et al., (2015) a montré que lorsque l'on traite des tranches d'hippocampe de rats mâles adulte entre 30 minutes à 2 heures avec de la testostérone ou de la DHT, la densité des épines dendritiques augmente et que cette augmentation est bloquée par des inhibiteurs de la protéine kinase A ou C ainsi que de la MAPK ou encore par un antagoniste spécifique de l'AR l'hydroxyflutamide (Hatanaka et al. 2015). Ces données montrent que les androgènes augmentent la plasticité dans les neurones pyramidaux de la région CA1 à travers un effet non génomique rapide régulé par l'activation par l'AR de voies de signalisation intracellulaires impliquant la MAPK.

La plasticité structurale de la région CA3 de l'hippocampe est aussi modulée par les androgènes. Des effets similaires de la testostérone et de la DHT sont observés dans cette région, un traitement de l'une ou l'autre induit une augmentation de la densité des épines dendritiques grâce à une augmentation de l'activité de la MAPK régulée par l'AR (Hatanaka et al. 2009). Des neurones formés à l'âge adulte dans le gyrus denté projettent sur les neurones pyramidaux du CA3. La destruction de la région CA3 provoque une diminution de la neurogenèse dans le GD, ce qui suggère que le CA3 est important pour induire la neurogenèse (Hastings et Gould 1999; J. X.

Liu, Pinnock, et Herbert 2011). Il a été suggéré que les androgènes participent à la survie de ces cellules nouvellement formées puisque la castration induit une diminution du nombre de cellules marquées au BrdU chez le GD adulte. Lorsque ces mâles sont traités avec de la testostérone ou de la DHT on observe une augmentation de la survie de ces cellules marquées, ce qui suggère que la neurogenèse est améliorée par des mécanismes dépendants de l'AR (Spritzer et Galea 2007). Une étude effectuée sur des mâles TFM castrés et supplémentés en testostérone ou non montre que les mâles contrôles supplémentés présentent une augmentation de la neurogenèse alors que chez les mâles TFM, cette augmentation n'est pas observée même après un mois de traitement (D. K. Hamson et al. 2013). Ces études montrent que les androgènes à travers l'AR augmentent la neurogenèse adulte dans le GD des rats adultes, bien que l'AR ne soit pas exprimé dans ces nouveaux neurones.

Les androgènes ont aussi une action sur la plasticité structurelle dans le cortex préfrontal. Des mâles castrés présentent une diminution du nombre d'épines dendritiques dans le mPFC et l'injection de DHT rétablit les épines dendritiques. Chez des mâles TFM le nombre d'épines dendritique dans le mPFC est inférieur à celui des mâles wild type intactes. La testostérone semble donc agir à travers l'AR pour augmenter la densité des épines dendritiques dans le mPFC (Hajszan et al. 2007). Elle module aussi les propriétés fonctionnelles des cellules pyramidales dans les régions CA1 et CA3 (Pettorossi et al. 2013; Pouliot, Handa, et Beck 1996; Skucas et al. 2013).

En conclusion, les androgènes agissent sur la plasticité structurale de l'hippocampe et du cortex préfrontal des mâles et des femelles à des degrés différents. Ils régulent des effets à la fois génomiques et non génomiques à travers l'AR sur la structure des cellules (réorganisation structurelle dans le CA1 et CA3) ainsi que sur la neurogenèse dans le GD.

c) La régulation des fonctions cognitives par les estrogènes

Les effets de l'œstradiol sur la cognition sont très étudiés chez la femelle du fait de sa variation au cours du cycle œstral (Victoria Luine et Frankfurt 2020; Hara et al. 2015). Il existe tout de même quelques études sur son influence chez le mâle.

Chez des mâles intacts, une injection ponctuelle d'œstradiol dans l'hippocampe induit une amélioration de la rétention dans l'étape de mémoire de référence de la piscine de Morris (Packard, Kohlmaier, et Alexander 1996; Frye, Rhodes, et Dudek 2005), et des injections chroniques améliorent la mémoire spatiale de référence et de travail dans les labyrinthes en T et à bras radiaux (Heikkinen et al. 2002). Chez des animaux castrés et traités en œstradiol, on observe une amélioration de la mémoire de travail dans différents tests de mémoire spatiale (Gibbs 2005; Gibbs et Johnson 2008; V. Luine et Rodriguez 1994). Les altérations induites par la castration chez le rat mâle adulte dans le labyrinthe de Barnes sont compensés par l'œstradiol et la testostérone (Locklear et Kritzer 2014). Cependant, une administration chronique via la nourriture d'œstradiol ne compense pas les altérations induites par la castration sur l'alternance spatiale ou la reconnaissance de nouvel objet, alors que l'administration de testostérone le permet (M. F. Kritzer et al. 2007; Aubele et al. 2008). L'injection systémique ou par infusion dans l'hippocampe dorsal d'E2 après la phase d'exposition améliore la consolidation de la mémoire dans le cas des tests de reconnaissance de nouvel objet et de préférence de place d'objet chez des mâles intacts ou castrés (Jacome et al. 2016; Koss et al. 2018). De plus l'injection d'E2 en sous cutanée augmente la densité des épines dendritiques dans le CA1 entre 30 minutes et 2 heures après injection (Jacome et al. 2016)

Les récepteurs des estrogènes (ER), ER α et ER β sont tous les deux exprimés dans l'hippocampe alors que le cortex préfrontal exprime principalement l'ER β (Shima, Yamaguchi, et Yuri 2003; P. J. Shughrue, Lane, et Merchenthaler 1997). Au sein de l'hippocampe, les ERs sont localisés dans les régions CA1, CA3 et le gyrus denté chez le mâle comme chez la femelle (Loy, Gerlach, et McEwen 1988; Maggi et al. 1989; Weiland et al. 1997). Malgré une distribution similaire des ERs dans l'hippocampe et le PFC entre les deux sexes, on observe un dimorphisme sexuel dans les niveaux d'expression des récepteurs et les niveaux de l'œstradiol dans ces régions (Jennifer M. Barker et Galea 2009).

Dans l'étude de Talebi et al. de 2010, l'activation de l'ER α par un agoniste spécifique, le propyl pyrazole triol (PPT) injecté directement dans le CA1 de rat n'induit pas de modification de la mémoire spatiale dans un test de piscine de Morris (Talebi et

al. 2010). L'équipe de Mitchnick et al. en 2019 a montré que l'administration d'E2 dans le cortex perirhinal améliore la mémoire à court et long terme dans un test de préférence de place d'objet. L'injection de l'agoniste de l'ER α , le PPT, n'a pas d'effet alors qu'un agoniste de l'ER β (ER β diarylproprionitrile, DPN) induit une amélioration de la mémoire à long terme seulement. Et l'antagoniste partiel des ER ICI 18278 altère quant à lui la mémoire à long terme. Il semblerait donc que les ER α et ER β du cortex perirhinal aient des rôles différents dans la mémoire spatiale d'objet (Mitchnick et al. 2019). α

Au niveau cellulaire, le 17beta-estradiol, l'œstradiol benzoate et la progestérone augmentent la prolifération et la survie cellulaire dans le GD chez des femelles ovariectomisées, mais pas chez le mâle castré (J. M. Barker et Galea 2008; Spritzer et Galea 2007; Z. Zhang et al. 2010). Par contre, l'administration chronique de testostérone ou de DHT augmente la neurogenèse (D. K. Hamson et al. 2013). La castration chez le mâle réduit la densité des épines dendritiques dans la région CA1 de l'hippocampe, cet effet n'est pas diminué par l'administration d'œstradiol comme chez la femelle (Leranth, Petnehazy, et MacLusky 2003). La castration induit aussi une diminution de la densité des épines dendritiques dans le mPFC, cette fois-ci l'administration d'œstradiol permet une amélioration de ces effets, mais cela reste plus modeste que l'amélioration induite par la DHT (Kolb 1984).

Ces études suggèrent que l'œstradiol influence les performances cognitives des mâles, mais à moindre mesure par rapport aux androgènes. La modulation de l'œstradiol sur la cognition semble être spécifique à certaines tâches.

IV. Chapitre 4 : L'impact de l'exposition environnementale aux perturbateurs endocriniens

« La contamination de notre monde n'est pas seulement une affaire de pulvérisation massive. Les innombrables petites expositions, quotidiennes et permanentes, peuvent s'avérer plus dangereuses encore. Comme l'inlassable filet d'eau qui ronge peu à peu la pierre la plus dure, ces contacts continuels avec de dangereux produits chimiques, de la naissance à la mort, peuvent se révéler désastreux. (...) Le citoyen moyen, abusé par la propagande commerciale, et par la facilité avec laquelle on acquiert les pesticides, s'entoure de substances mortelles sans bien s'en rendre compte, ou même s'en douter. (p.173) » Rachel Carson, *Silent Spring* (1962)

En 1962, la biologiste Rachel Carson publie « *Silent Spring* » et pour la première fois met en lumière l'impact négatif que peut avoir la contamination de l'environnement par des produits chimiques synthétiques. Rachel Carson dénonçait les effets du dichlorodiphényldichloroéthane (DDT) qui agirait sur l'épaisseur des coquilles d'oiseaux provoquant une chute de la population des oiseaux et à des printemps silencieux. Le titre de son livre est une référence au déclin de ces populations d'oiseaux. De nombreux points soulevés dans son livre restent d'actualité encore aujourd'hui, comme les effets possibles de ces molécules même à de faibles doses sur la faune et la flore, les risques aggravés que peuvent entraîner l'exposition cumulée à plusieurs de ses produits ou encore l'importance de la période d'exposition.

Ces dernières décennies, une augmentation de l'incidence des maladies et des dysfonctionnements du système reproducteur chez l'homme a été constatée (WHO 2012). Une diminution de la qualité du sperme et une augmentation des malformations urogénitales ont été observées au cours des dernières années (Duval et Simonot s. d.). Cela coïncide avec l'exposition de plus en plus grande aux substances chimiques.

A. Les perturbateurs endocriniens

1. Qu'est-ce qu'un perturbateur endocrinien ?

Le terme de « perturbateur endocrinien » est apparu dans les années 90. D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, WHO en anglais pour World Health Organization), un perturbateur endocrinien (PE) est une substance ou un mélange exogènes de substances qui altèrent la fonction endocrinienne et entraîne des effets néfastes sur la santé d'un organisme sain, de ses descendants ou d'une sous population (World Health Organization 2002; World Health Organization et al. 2012). Au niveau Européen, pour qu'une substance soit considérée comme un perturbateur endocrinien, il faut qu'elle remplisse trois critères (Commission Européenne s. d.) :

- 1) Elle doit présenter un effet indésirable chez un organisme intact ou ses descendants, à savoir un changement dans la morphologie, la physiologie, la croissance, le développement, la reproduction ou la durée de vie d'un organisme, d'un système ou d'une (sous-)population qui se traduit par l'altération d'une capacité fonctionnelle ou d'une capacité à compenser un stress supplémentaire ou par l'augmentation de la sensibilité à d'autres influences.
- 2) Elle a un mode d'action endocrinien, c'est-à-dire qu'elle altère la ou les fonctions du système endocrinien.
- 3) L'effet indésirable est une conséquence du mode d'action endocrinien.

Un grand nombre de PE potentiels ont été recensés jusqu'à aujourd'hui. De par la grande diversité de ceux-ci, il est difficile d'établir des points communs entre eux. Cependant, différentes façons de les classifier ont été proposées. Par exemple en fonction de leur origine. Les PE peuvent être d'origine naturelle, comme les phytoestrogènes retrouvés dans le soja, le blé ou la luzerne, ou comme les hormones stéroïdes sexuelles humaines et animales qui sont rejetées dans la nature à travers les eaux usées et qui se retrouvent dans les rivières puis dans l'environnement. Les PE potentiels fabriqués par l'homme, regroupent une très grande quantité de produits, comme les médicaments, les pesticides, les produits ménagers ou encore les

plastifiants. Il existe donc différentes catégories de PE en fonction de leur origine ou de leur usage.

2. Les voies d'expositions aux perturbateurs endocriniens

L'exposition aux substances chimiques présentes dans l'environnement peut se faire à travers différentes voies de contaminations.

Chez l'humain, la contamination peut se faire par voie orale via la consommation de nourriture ou d'eau ou par l'inhalation d'air pollué ; d'autres voies dermique ou intra-veineuse ont été également décrites. Des PE comme les PCBs, les dioxines, les composés perfluorés ou le DDT sont couramment utilisés dans les déchets industriels, ou comme pesticides, contaminants ainsi les sols ou les eaux souterraines. Les emballages alimentaires relâchent des produits chimiques tels que le BPA ou les phtalates dans la nourriture et les boissons (Gore et al. 2014). Pour la voie d'exposition cutanée, les pesticides utilisés dans l'agriculture, les produits d'entretien dans les maisons, les cosmétiques ou des médicaments à application cutanée peuvent contenir des PE (retardateurs de flammes, cosmétiques, les crèmes solaires, phtalates, triclosan, parabens et anti-moustiques) (Gore et al. 2014). La voie intraveineuse est moins commune, mais certains PE comme les phtalates sont retrouvés dans les tubes utilisés pour les perfusions dans le domaine médical et utilisent donc cette voie de contamination pour entrer dans le corps humain (Gore et al. 2014). Il existe enfin une voie d'exposition biologique avec une contamination possible des individus avant la naissance, et cela sans être en contact direct avec les produits. Cela arrive si la mère est elle-même déjà contaminée par des PE, il y a alors un transfert passant par le placenta ou alors une contamination du lait maternel (Gore et al. 2014).

Chez l'individu adulte, les principales voies d'expositions sont la voie orale via la nourriture et l'eau et la voie aérienne par l'inhalation d'air pollué, alors que les enfants sont principalement contaminés par le lait maternel, le contact avec des produits pour bébés ou par l'inhalation d'air pollué (Polyzos et al. 2012). Souvent, l'exposition à un perturbateur endocrinien ne se limite pas à une voie d'exposition mais peut en cumuler plusieurs.

3. Modes d'action des perturbateurs endocriniens

Différents modes d'action des PE sur les fonctions endocrines ont été décrits. Les PE peuvent mimer complètement ou en partie les hormones endogènes comme les oestrogènes, les androgènes ou les hormones thyroïdiennes, induisant une surstimulation de leurs voies de signalisation. C'est ce que l'on appelle un effet agoniste. Les PE peuvent aussi agir comme des antagonistes, dans ce cas ils se lient aux récepteurs des hormones et bloquent leurs voies de signalisations en entrant en compétition avec les hormones. Le corps ne répond donc plus de manière efficace aux signaux hormonaux. Enfin, les PE peuvent interférer avec la production, le transport ou le métabolisme d'une hormone ou avec l'expression des récepteurs hormonaux (Kavlock et al. 1996; Vandenberg et al. 2012).

Certains PE présentent une structure chimique très proche de celle des hormones naturelles, ce qui peut expliquer en partie ces effets observés.

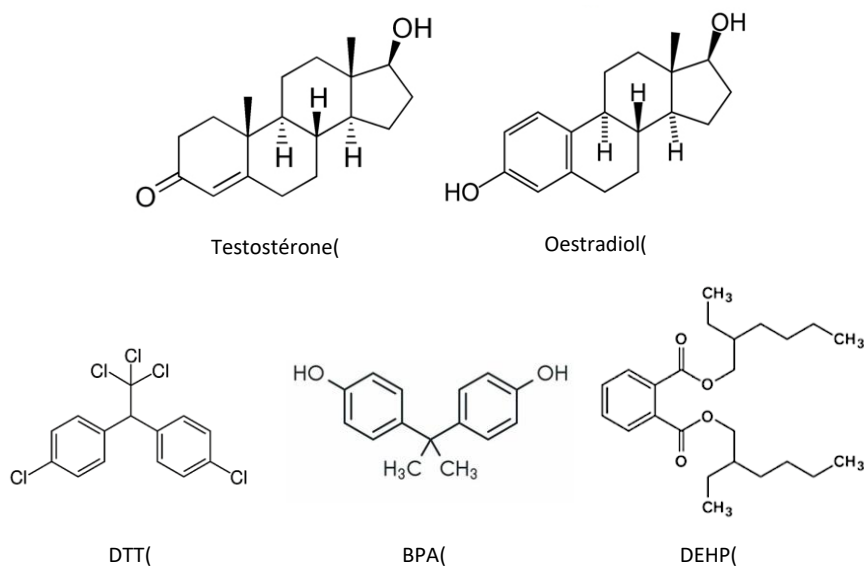


Figure 28 - Structures chimiques des hormones stéroïdes et de quelques perturbateurs endocriniens. (DDT = dichlorodiphényldichloroéthane, BPA = bisphénol A, DEHP = di(2-éthylhexyl) phtalate).

4. Les doses de référence

La plupart des études qui ont montré des effets adverses des PE chez l'humain ont été faites sur des populations d'individus exposés suite à un accident industriel ou à un médicament dont on n'avait pas prévu les effets adverses. Par exemple, en 1976 avec le nuage d'herbicides qui s'est échappé de l'usine de Seveso provoquant chez la

population exposée une augmentation des cancers du sein, des endométrioses et des cycles menstruels anormaux (Eskenazi, Mocarelli, et al. 2002; Eskenazi, Warner, et al. 2002; Warner et al. 2002). Un autre exemple est la prescription d'oestrogènes de synthèse, le diethylstilbestrol (DES) pendant la grossesse qui a provoqué une augmentation de l'incidence des malformations de l'utérus et une augmentation des cancers du sein (Herbst, Ulfelder, et Poskanzer 1971; Mittendorf 1995). Ces événements ont montré que les PE ont une incidence sur la santé à de fortes doses.

Puisque ces molécules ont un impact sur la santé, des doses de références ont été mises en place sur la base d'études toxicologiques chez l'animal. Il existe trois doses de références principales. La première se base sur de très fortes doses pour déterminer la dose maximale tolérée, qui est définie comme la dose maximale pour laquelle on observe des effets de toxicité sans entraîner la mort de l'individu. En miroir de cette dose de référence, la LOAEL (lowest-observable-adverse-effect-level) est la dose la plus basse pour laquelle on observe un effet délétère. Enfin, la NOAEL (no-observable-effect-level) est la dose la plus haute pour laquelle il n'y a pas d'effet délétère observé (OMS, 1990). Pour établir une dose d'exposition de référence considérée comme « sûre » pour l'humain et son environnement, on applique un facteur de précaution à la dose NOAEL, qui prend en compte la variabilité interindividuelle, la variabilité inter-espèces, les périodes critiques de sensibilité, les populations vulnérables et d'autres facteurs d'incertitude. La dose obtenue après application de ce facteur est la dose journalière tolérable ou DJT. Les doses se trouvant dans la fenêtre de l'exposition dite environnementale de l'humain sont rarement testées puisque considérées comme inférieures à cette dose DJT dite sûre.

Or, l'endocrinologie a permis de mettre en lumière 5 grandes caractéristiques des hormones, (1) les hormones exercent des fonctions dans l'organisme de la conception jusqu'au vieillissement ; (2) les hormones agissent grâce à leur liaison spécifique à leur récepteur ; (3) les hormones agissent à faibles concentrations ; (4) l'effet des hormones est dépendant de la période de la vie ; (5) les hormones peuvent présenter des effets non-linéaires et non monotones (Vandenberg 2014). Comme les PE miment ou interfèrent avec le système endocrinien, il est possible que ces principes s'appliquent aussi à eux.

Les hormones agissent tout au long de la vie et ce, depuis la conception jusqu'à la mort, avec des effets qui varient en fonction de la période d'exposition. Les hormones ont un effet activationnel à l'âge adulte qui peut cesser lorsque l'exposition est interrompue, et un effet organisationnel qui intervient pendant la période développementale. L'exposition à des PE pendant ces périodes aurait donc des effets différents et la NOAEL pourrait donc aussi changer en fonction de l'âge de l'individu.

Les hormones agissent à de faibles concentrations ; elles circulent dans des concentrations estimées en ppt (partie par trillion) ou ppb (partie par billion). Dans la circulation sanguine, leur concentration est régulée par des protéines liant les hormones avec une affinité plus ou moins importante. Beaucoup de PE n'ont pas d'affinité avec ces protéines et leurs niveaux ne sont donc pas régulés de cette façon. Comme les hormones agissent à de faibles concentrations et que certains PE présentent un mode d'action similaire aux hormones, il est possible qu'ils agissent eux aussi, à de faibles doses (Sheehan 2000). De la même manière, les PE qui influencent les voies de signalisations des hormones ont de très fortes chances d'avoir des effets à de faibles doses, car même de tout petits changements dans la concentration hormonale a des conséquences sur l'organisme (Welshons et al. 2003).

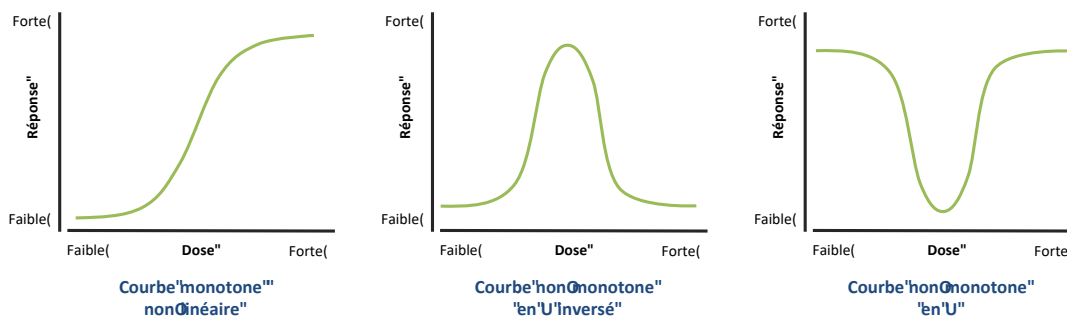


Figure 29 - Exemple de courbes doses-réponses de l'action des hormones naturelles et des perturbateurs endocriniens

Il a déjà été montré que certaines hormones présentent des courbes dose-réponse non monotones et non linéaires (Figure 31). Les courbes non monotones peuvent être diverses, mais les plus couramment décrites sont les courbes bi-phasiques en U et en U inversé (World Health Organization et al. 2012; Beausoleil et al. 2013; Lagarde et al. 2015; Zoeller et Vandenberg 2015). Dans ce cas de figure, la détermination d'une dose sans effets n'implique pas nécessairement que toutes les

doses inférieures à celle-ci sont sans effet. Différents mécanismes ont été décrits comme pouvant induire ce type de courbes dans les cellules, les tissus et les animaux comme la down-régulation et la désensibilisation des récepteurs hormonaux, la compétition avec d'autres molécules a un même récepteur et des rétrocontrôles négatifs du système endocrinien, ou la cytotoxicité, (décrits de manière plus détaillée dans (Vandenberg et al. 2012). Il existe maintenant de nombreuses études qui tendent à montrer un effet dose-réponse non monotone de certain PE (Vandenberg et al. 2012). Cependant, cette idée ne fait pas encore l'unanimité (Rhombert et Goodman 2012).

B. Les phtalates

1. Les sources des phtalates

Les phtalates et en particulier le DEHP sont utilisés dans l'industrie pour leurs propriétés plastifiantes, qui permettent d'augmenter la flexibilité des plastiques et leur procure une meilleure résistance aux chocs et au froid. Leur utilisation a débuté dans les années 1930s comme plastifiants du PVC (Kyrides et al. 1947). Les plastiques sont des mélanges de polymères et les plastifiants comme les phtalates remplissent les espaces dans cet entremêlement de polymères. Le pourcentage de phtalates incorporés dans cette manière peut aller jusqu'à 70% du produit pour augmenter au maximum sa flexibilité (Josh et al. 2012). Comme les phtalates ne sont pas liés chimiquement au polymère de plastique, un léger changement dans l'environnement (pH, température, pression, irradiation, contact avec des lipides ou solvants ...) induit son relargage, sa migration ou sa vaporisation du plastique vers l'environnement (Benjamin et al. 2015).

Les phtalates sont utilisés dans de nombreux produits du quotidien tels que les matériaux de constructions (PVC, peintures ...), les emballages plastiques, le matériel médical, les cosmétiques (shampoing, savons, parfums, vernis ...) les jouets, l'industrie automobile, ou encore les détergents (Yu Wang, Zhu, et Kannan 2019a; Net et al. 2015). La présence de DEHP dans ces produits est identifiée par un pictogramme composé du symbole de recyclage avec le chiffre 3 au centre. Le DEHP est une

molécule biodégradable, mais son hydrophobicité lui permet de se stocker dans les sédiments de façon durable.

Tableau 1 - Phtalates les plus couramment retrouvés dans l'environnement (adapté de Yufei Wang et Qian 2021)

Composés	Abréviations	Où les trouver
Diéthylhexyl phthalate	DEHP	Plastifiant
Dibutyl phthalate	DBP	Vernis, plastifiant, additif aux adhésifs ou aux encres d'imprimerie
Diéthyl phthalate	DEP	brosses à dents, automobiles, outils, jouets, emballages, cosmétiques, insecticides, aspirine
Di-isononyl phthalate	DiNP	Plastifiant
Di-iso-decyl phthalate	DiDP	Plastifiant
Butyl benzyl phthalate	BBP	Plastifiant
Mono-(2-éthylhexyl) phthalate	MEHP	Vinyle, films alimentaires, dalles de moquette, cuir artificiel
Di-isobutyl phthalate	DiBP	Plastifiant, adhésifs
Dioctyl phthalate	DnOP	Articles ménagers et produits de construction, applications alimentaires

2. Contamination environnementale et humaine

Les phtalates font partie des polluants les plus souvent retrouvés dans l'environnement, que ce soit en milieu urbain ou dans les zones plus rurales (D.-W. Gao et Wen 2016). Les plus couramment détectés dans l'environnement sont le DEHP, DBP, BBP, DiBP et DEP, mais le plus abondant d'entre eux est de loin le DEHP.

La production mondiale de phtalates en 2011 était estimée à 8 millions de tonnes dont 1 million de tonnes, rien que pour l'Europe. Le DEHP (di(2-éthylhexyle) phtalate) est le plus abondant, il représente 1/3 de la production Européenne. Sa consommation globale est estimée à environ 3,07 millions de tonnes en 2017 et la demande en plastifiants continue d'augmenter. Selon les estimations, le marché mondial des phtalates a atteint 10 milliards USD en 2020 et a été encore largement utilisé dans les plastifiants (Benjamin et al. 2017a; W. Wang et al. 2018).

Cette utilisation très répandue des phtalates conduit à une contamination environnementale et humaine. Le DEHP figure dans la liste des Substances Prioritaires dans le domaine de l'eau en Europe (article R. 212-9, Arrêté du 7 décembre 2010, JO n° 290 du 15 décembre 2010; Directives 200/60/CE and 2008/105/CE), mais également

en Chine et aux USA. Plusieurs études de biosurveillance montrent une contamination (présence de métabolites des phtalates dans l'urine) de plus de 90% de la population des pays industrialisés (Martine et al. 2013; Dewalque, Charlier, et Pirard 2014a; H. M. Koch, Preuss, et Angerer 2006; Lorber, Angerer, et Koch 2010; H.-J. Tsai et al. 2016; Y.-J. Zhang et al. 2021). Une étude récente de santé publique France montre une contamination de 80-99% des adultes et enfants en France (2019).

3. Les voies d'exposition aux phtalates

Les phtalates dont le DEHP ne créent pas de liaisons covalentes avec la structure en polymères du plastique, ce qui leur permet de migrer vers d'autres produits avec lesquels ils ont une affinité comme les aliments gras. Les voies de contamination peuvent varier en fonction de l'âge et du mode de vie.

La voie orale est la voie de contamination principale à cause de l'ingestion d'aliments ou de liquides ayant été en contact avec des plastiques comme les films alimentaires, les boîtes en plastiques. Chez les enfants, la mise en bouche de jouets et autres produits en plastique est une exposition supplémentaire. Plusieurs études ont montré la contamination des produits alimentaires par le DEHP, cette contamination peut être augmentée par exemple par l'utilisation de micro-onde qui accélère la migration de la molécule (Sharman et al. 1994; Heinemeyer et al. 2013; Sakhi et al. 2014; Zhu et al. 2017).

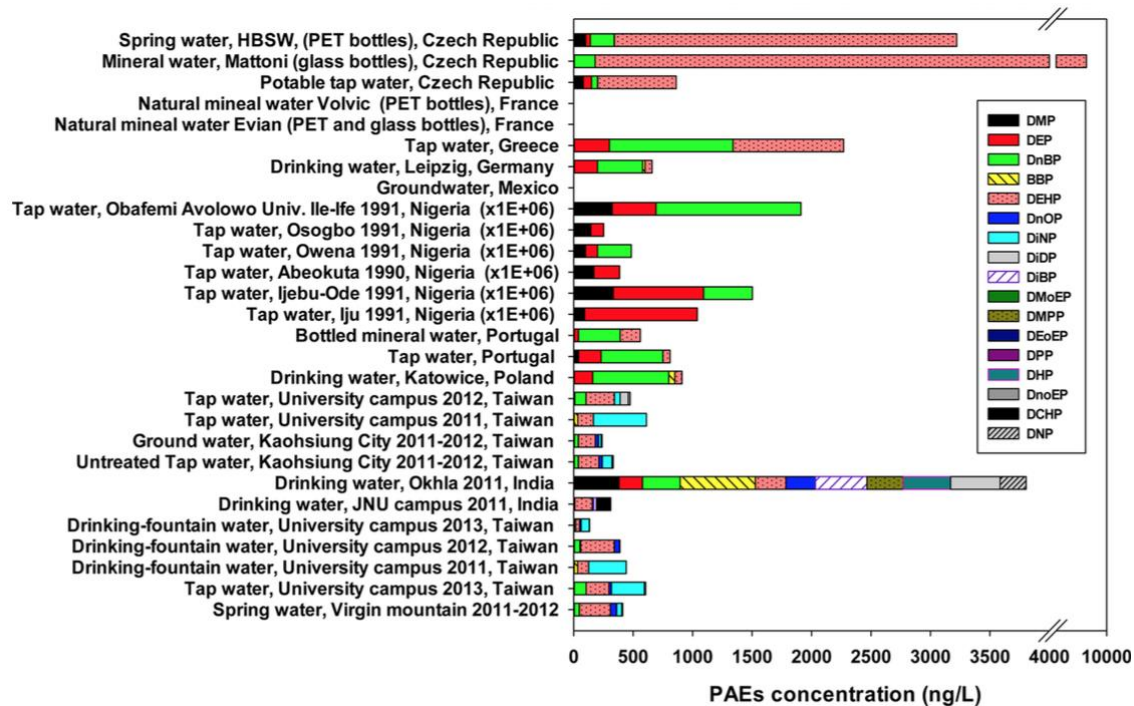


Figure 30 - Phtalates présents dans l'eau potable dans le monde. (PAE = phthalic acid ester) Adaptée de (Net et al. 2015).

La seconde grande voie de contamination se fait par l'inhalation de gaz provenant des revêtements de sol, des peintures et de la dégradation des produits plastiques. Une étude sur les logements français a montré que le DEHP est l'un des composés les plus retrouvés dans les poussières, avec une concentration moyenne de 337 $\mu\text{g/g}$ de poussière (OQAI 2015). À Singapour, le DEHP avec le DBP étaient les principaux phtalates retrouvés dans l'air que ce soit en intérieur ou en extérieur (Jia et al. 2019). Cette voie d'exposition est plus importante chez les enfants qui sont plus exposés aux poussières ou les personnes vivants à côté des usines produisant ces molécules et celles y travaillant sont particulièrement exposées (US EPA s. d.).

La voie cutanée est considérée comme moins importante que les deux voies précédentes. La lipophilie du DEHP rend l'absorption cutanée peu importante. Une étude sur le taux d'absorption cutané des phtalates a montré que celle-ci est limitée pour les masses molaires approchant de 400, ce qui est le cas du DEHP qui possède une masse molaire d'environ 390 (Elsisi, Carter, et Sipes 1989; McKee et al. 2002). Cependant, d'autres études montrent que cette voie pourrait contribuer entre 10 et 20% de la contamination totale chez l'adulte (Gong, Zhang, et Weschler 2014; Hopf et al. 2014). L'European Chemicals Bureau (ECB) a déterminé en 2008, que la

biodisponibilité du DEHP appliqué sur la peau était de 5% (European Chemicals Bureau et al. 2008).

Les niveaux d'exposition aux phtalates peuvent varier en fonction de l'âge. Les bébés prématurés sont exposés souvent à de multiples reprises et parfois de manière prolongée aux phtalates. Certaines études ont montré qu'ils pouvaient parfois être exposés à des doses de DEHP supérieures à la dose journalière tolérable (DJT) qui est de 50µg/kg/jour, définie par l'Union Européenne (Calafat et al. 2004; Shelby 2006; Testai et al. 2016; EFSA 2005; EFSA et al. 2019; SCENIHR 2015). Les nouveau-nés sont aussi exposés à travers le lait maternel (EPA 2017). La dose journalière moyenne d'exposition estimée pour un individu adulte est estimée à 3,8 µg/kg du poids corporel (pc)/j (Dewalque, Charlier, et Pirard 2014a; H. M. Koch, Preuss, et Angerer 2006; Wormuth et al. 2006; Wittassek et al. 2007). En ce qui concerne les enfants, cette dose est plus élevée et se situe entre 4,8 et 7,7 µg/kg pc/j pour la tranche d'âge 2-14 ans (H. M. Koch, Preuss, et Angerer 2006; Wormuth et al. 2006; Wittassek et al. 2007). Cette dose peut augmenter jusqu'à 23,5 µg/kg pc/j dans le cas des bébés de plus de 6 mois qui sont nourris avec des préparations infantiles industrielles, car un enfant en bas âge consomme plus de nourriture qu'un adulte lorsque l'on ramène cette quantité au poids corporel (EFSA 2005; Petersen et Breindahl 2000; Main et al. 2006; Latini et al. 2009).

4. Les métabolites des phtalates

La demi-vie des phtalates dans le sang et le plasma est inférieure à 24 h. Par exemple pour le DEHP, elle est estimée à 18 h (médicale (Inserm) 2011). Dans le corps humain, les phtalates sont métabolisés par des lipases présentes dans de nombreux organes tels que le foie, les reins, les poumons, le tissu adipeux, le pancréas et la muqueuse intestinale. Les phtalates peuvent subir soit une hydroxylation, plusieurs biotransformations comprenant des hydroxylation, oxydations et conjugaisons avant d'être excrétés dans l'urine et les fèces (Holger M. Koch et al. 2005).

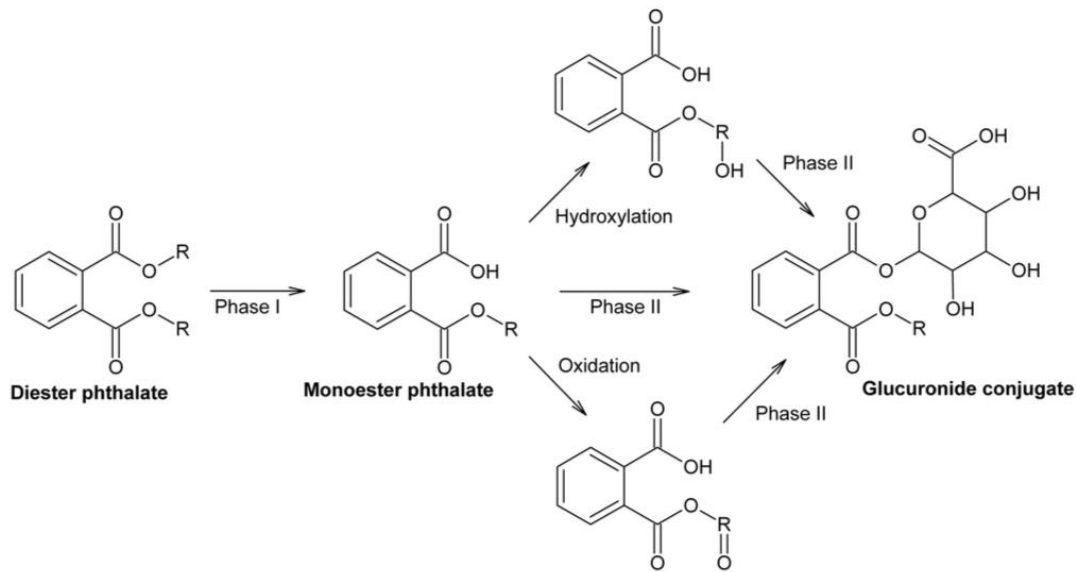


Figure 31 - Voie métabolique des phtalates. (Adapté de (Frederiksen, Skakkebaek, et Andersson 2007).

Les phtalates de petite taille sont souvent hydroxylés en mono-esters de phtalate puis directement excrétés dans les urines alors que les phtalates plus importants nécessitent souvent plusieurs biotransformations avant leur excrétion (Holger M. Koch et al. 2005). Le DEHP qui est un phtalate plutôt important, subit plusieurs biotransformations ce qui amène à la production de différents métabolites. La première hydroxylation du DEHP amène à la formation du MEHP (mono (2-ethylhexyl) phtalate). Plusieurs études effectuées chez l'animal ont montré que ce métabolite a un effet délétère sur la reproduction et semble avoir un impact plus important que le DEHP sur les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysome alpha (PPAR α) (European Chemicals Bureau et al. 2008). Les métabolites principaux des phtalates sont décrits dans le tableau 2.

Tableau 2 - Principaux phtalates et leurs métabolites

adopted from (Benjamin et al. 2017b; R. Hauser et Calafat 2005; Staples et al. 1997; Yu Wang, Zhu, et Kannan 2019b)

Nom IUPAC	Nom commun	Abréviation	Métabolites	Abréviation métabolite
Bis(8-methylnonyl)benzene-1,2-dicarboxylate	Diisodecyl phthalate	DIDP	Mono-(carboxynonyl) phthalate	MCNP
			Mono-(carboxisononyl) phthalate	MCiNP
Bis(7-methyloctyl)benzene-1,2-dicarboxylate	Diisononyl phthalate	DINP	Mono-isononyl phthalate	MiNP
			Mono-(carboxyisooctyl) phthalate	MCiOP
Bis(2-ethylhexyl)benzene-1,2-dicarboxylate	Diethylhexyl phthalate	DEHP	Mono-2-ethylhexyl phthalate	MEHP
			Mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate	MEHHP
			Mono-(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate	MEOHP (5oxo-MEHP)
			Mono-(2-ethyl-5-carboxypentyl) phthalate	MECPP
			Mono-(2-carboxymethylhexyl) phthalate	MCMHP
Di- <i>n</i> -octyl benzene-1,2-dicarboxylate)	Dioctyl phthalate	DnOP/DOP	Mono-(3-carboxypropyl) phthalate	M CPP
			Mono- <i>n</i> -octyl phthalate	MnOP
Benzyl butyl benzene-1,2-dicarboxylate	Benzylbutyl phthalate	BBP	Mono-benzyl phthalate (some mono- <i>n</i> -butyl phthalate)	MBzP
Di- <i>n</i> -butyl benzene-1,2-dicarboxylate	Dibutyl phthalate	DnBP	Mono- <i>n</i> -butyl phthalate	MBP
Diethyl benzene-1,2-dicarboxylate	Diethyl phthalate	DEP	Mono-ethyl phthalate	MEP
Dimethyl benzene-1,2-dicarboxylate	Dimethyl phthalate	DMP	Mono-methyl phthalate	MMP
dicyclohexyl benzene-1,2-dicarboxylate	Dicyclohexyl phthalate	DCHP	Mono-cyclohexyl phthalate	MCHP
bis(2-methylpropyl) benzene-1,2-dicarboxylate	Diisobutyl phthalate	DiBP	Mono-isobutyl phthalate	MiBP

5. Les mécanismes d'action des phtalates

Les phtalates sont des molécules connues pour leur mode d'action anti-androgénique. Plusieurs études rapportent une diminution des niveaux de testostérone surtout après une exposition développementale. En effet, l'exposition

prénatale/postnatale au DEHP affecte les niveaux de testostérone (Barakat et al. 2017; Silvia Carbone et al. 2010; S. Carbone et al. 2012; Pocar et al. 2012), alors que l'exposition à l'âge adulte ne semble pas perturber cet axe (Agarwal et al. 1986; Akingbemi et al. 2001; Dombret et al. 2017a; Capela et Mhaouty-Kodja 2021).

Les mécanismes cellulaires et moléculaires restent encore peu étudiés. Les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes (PPARs) font partie de la famille des récepteurs nucléaires, leurs fonctions physiologiques sont liées au métabolisme, à l'homéostasie énergétique, au développement cellulaires et à la différenciation. Il en existe 3, le PPAR α , PPAR β/δ et PPAR γ , qui présentent des rôles fonctionnels, une répartition dans les tissus et des propriétés de liaisons au ligand distinctes (Cheng et al. 2019). Plusieurs études ont montré que les phtalates ont la capacité d'activer ces récepteurs directement (Hurst et Beynon 2004; Lapinskas et al. 2005). Le MEHP peut se lier à PPAR α et PPAR γ et déclencher des effets délétères sur le foie, les reins, le cœur et les organes reproducteurs (Maloney et Waxman 1999). Chez l'humain, une étude a montré qu'un traitement à un agoniste des PPARs induit une diminution des niveaux de testostérone à l'âge adulte (Vierhapper, Nowotny, et Waldhäusl 2003).

Des études expérimentales et épidémiologiques montrent que les phtalates peuvent induire des modifications épigénétiques. Par exemple, ils peuvent modifier des processus biologiques comme l'inflammation et le stress oxydatif qui peuvent à leur tour affecter des mécanismes épigénétiques comme la méthylation de l'ADN, des modifications des histones et l'expression de microARN (Baccarelli et Bollati 2009). Les modifications épigénétiques sont des mécanismes importants par lesquels les xénobiotiques peuvent influencer à long-terme la santé d'un organisme. L'exposition au DEHP pendant la période développementale induit des changements épigénétiques par méthylation de l'ADN et altère l'expression de certains gènes (S. Singh et Li 2012). L'exposition maternelle au DEHP induit une augmentation du niveau de méthylation dans les testicules à GD 19 et PND 3 ainsi qu'une augmentation de l'expression des ADN méthyltransférases (S. Wu et al. 2010). Une étude de l'exposition au BBP montre une altération de l'expression des ARNm de l'ER qui pourrait être liée à un

changement de méthylation de l'ADN dans la région promotrice de l'ER α (Kang et Lee 2005).

6. La réglementation de l'usage des phtalates

Les phtalates ont des effets délétères sur la santé humaine, animale et sur l'environnement, ce qui a amené à l'élaboration de réglementations de leurs usages. Le règlement REACH (Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals ou en français, enregistrement, évaluation, autorisation et restriction des substances chimiques) a été adopté en décembre 2006 par l'Union Européenne (UE). Cette réglementation a pour but de protéger la santé humaine et l'environnement de l'action de produits chimiques tout en préservant la compétitivité de l'industrie chimique de l'UE. Certains phtalates (DEHP, DBP, DiBP, BBP, DnPP, DiPP et DnHP) sont classifiés comme reprotoxiques dans la réglementation CPL (Classification, Labelling and Packaging) (EC 1272/2008). En plus de cette repro-toxicité, certains phtalates (DEHP, DBP, DiBP, BBP et DCHP) présentent une activité de perturbation endocrinienne qui est classée dans la liste des substances très préoccupantes (« substance of very high concern » SVHC), (Annex XIV of REACH EC 1907/2006). Depuis février 2015, des phtalates (DEHP, BBzP, DiBP et DnBP) sont soumis à autorisation (Directive (EU) 2015/863).

L'utilisation de phtalates dans les jouets pour enfants qui peuvent être mis en bouche est maintenant fortement limitée dans l'UE (Décision 1999/815/CE et Directive 2005/84/CE), mais aussi dans plusieurs pays comme les US, le Canada, l'Argentine, le Brésil ou le Japon. L'annexe XVII de REACH stipule que les niveaux de DEHP, DBP, DiBP et le BBP ne doivent pas dépasser une concentration supérieure à 0,1% en masse de matière plastifiée dans ces produits.

Le DEHP est aussi classé comme une substance prioritaire dans le domaine de l'eau (Water Environmental Quality Standards Directive), (Directive 2013/39/UE, Arrêté 7/09/2015). Les normes de qualités environnementales (NQE) qui sont les doses de polluants à ne pas dépasser dans l'eau, les sédiments ou le biote pour protéger la santé humaine et l'environnement, stipule que la concentration de DEHP à

ne pas dépasser est de 1,3 µg/L d'eau (Directive 2000/60/EC). L'OMS quant à elle recommande de ne pas dépasser 8 µg/L d'eau potable (Net et al. 2015).

Le DEHP est interdit d'utilisation dans les cosmétiques depuis 2009 (Règlement CE n°1223/2009) décision confirmée en 2021 (Régulation (EU) 2021/1902, OJ L 387 di 3 Novembre 2021). C'est aussi le cas du DBP (Directive 76/768/EEC).

Pour réduire l'exposition des jeunes enfants pendant une période critique de développement aux phtalates, la loi du 24 décembre 2012 interdit l'utilisation de produits contenant du DEHP dans le matériel médical néonatal, pédiatriques et dans les services de maternité. De plus, en ce qui concerne les dispositifs médicaux, le règlement CE n°1272-2008 prescrit un étiquetage spécifique pour les phtalates jugés carcinogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction.

En 2019 une nouvelle étude de l'EFSA (European Food Safety Authority) a maintenu la dose journalière tolérable de 50 µg/kg/j du DEHP qui avait été établie par le rapport de 2005 (EFSA 2005; EFSA et al. 2019).

C. L'impact des phtalates sur la reproduction mâle

1. Etudes sur le système reproducteur périphérique

Etudes humaines

Les phtalates sont considérés comme des molécules reprotoxiques et présentent donc des effets délétères sur la santé humaine. Pour étudier leurs effets, les études épidémiologiques recherchent des associations potentielles entre les taux de métabolites retrouvés dans l'urine et l'altération de différents paramètres représentatifs de la santé. Dans le cas de la reproduction, ces facteurs sont par exemple les niveaux de testostérone, la qualité du sperme, les anomalies du développement du système reproducteur.

La distance anogénitale (AGD) est un bon marqueur non invasif de l'exposition prénatale à des molécules anti-androgéniques, car elle est reliée à l'activité des androgènes pendant le développement du système reproducteur. L'AGD a été identifiée comme l'un des paramètres dans les directives de l'Agence américaine de protection de l'environnement pour les études de toxicité pour la reproduction

concernant le statut hormonal, la fertilité et la santé reproductive chez les adultes (Zarean et al. 2019). En 2005, une étude a mesuré la concentration de différents métabolites de phtalates dans les urines de mère avant la naissance et a observé que les phtalates diminuent l'AGD des garçons (Swan et al. 2005; Y. Suzuki et al. 2012; Jensen et al. 2016; Sunman et al. 2019; Priskorn et al. 2019). La cryptorchidie est aussi un bon marqueur d'un déficit en androgènes pendant la période foetale. Des études ont montré une association entre la présence de certains métabolites de phtalates et l'apparition de celle-ci (Main et al. 2006).

Depuis plusieurs décennies, on observe une diminution de la qualité du sperme qui est probablement due à des facteurs environnementaux. De nombreuses études ont montré une association entre la présence de métabolites des phtalates dans les urines et la qualité du sperme (Murature et al. 1987; Duty et al. 2004; 2003; Russ Hauser et al. 2006; Jurewicz et al. 2013; L.-P. Huang et al. 2014; Mínguez-Alarcón et al. 2018; Caporossi et al. 2020). Une diminution des niveaux de testostérone a été observée chez des hommes travaillant dans une usine utilisant du DEHP (Pan et al. 2006). Et enfin, des études associent cette baisse du niveau de testostérone avec une baisse de la fertilité (Duty et al. 2005; Meeker, Calafat, et Hauser 2009; Mendiola et al. 2011).

Etudes expérimentales

Le système reproducteur périphérique a été abondamment étudié pour les effets de l'exposition aux phtalates. Par exemple, plusieurs études constatent une réduction de la distance anogénitale chez les rongeurs exposés à différents phtalates (DEHP, DBP, DNHP, DINP, DnBP) pendant la période prénatale (Quinnies et al. 2017; Stenz et al. 2017; L. E. Gray et al. 2000; T. Ma et al. 2017; T. S. Kim et al. 2010; Saillenfait, Sabaté, et Gallissot 2009; Barakat et al. 2017). D'autres anomalies du tractus génital sont observées après exposition aux phtalates comme l'hypospadié (malformation de l'ouverture de l'urètre), la cryptorchidie (une anomalie de la descente testiculaire dans le scrotum), des variations du poids des testicules, des vésicules séminales ou de la prostate (L. E. Gray et al. 2000; T. S. Kim et al. 2010).

Des études histologiques ont montré des altérations des cellules de Sertoli et de Leydig (Borch, Dalgaard, et Ladefoged 2005; Borch et al. 2006; Yongan Wang et al.

2016; H. Lin et al. 2008; M. Li et al. 2012; Guo et al. 2013; Sekaran et Jagadeesan 2015; Shirota et al. 2005; Barlow et Foster 2003; T. Ma et al. 2017; Fisher et al. 2003; Saillenfait, Sabaté, et Gallissot 2009; Barakat et al. 2017; Stenz et al. 2017; Motohashi, Wempe, Mutou, Okayama, et al. 2016; Motohashi, Wempe, Mutou, Takahashi, et al. 2016). Mais aussi des altérations de l'épididyme ou des tubes séminifères (Moore et al. 2001; Noriega et al. 2009; J. Chen et al. 2015; Dorostghoal, Moazedi, et Zardkaf 2012; Fisher et al. 2003; Barakat et al. 2017; Mahood et al. 2007; X. Wang et al. 2017). Comme pour les études épidémiologiques, l'exposition perinatal aux phtalates semble induire une altération de la qualité du sperme (David et al. 2001; Prados et al. 2015; Barakat et al. 2017; Stenz et al. 2017; Andrade et al. 2006; Dalsenter et al. 2006; Leon Earl Gray et al. 2009; Noriega et al. 2009; Dorostghoal, Moazedi, et Zardkaf 2012; J. Chen et al. 2015; Hsu et al. 2016).

De plus, l'expression des gènes associés à la stéroïdogénèse dans les testicules est diminuée suite à l'exposition gestationnelle au DEHP, DiNP, DCHP et DiPeP (K. Liu et al. 2005; L. Li et al. 2015; X. Li et al. 2016; Curi et al. 2019; Ungewitter et al. 2017). Une altération de la stéroïdogénèse peut entraîner une altération de la production de testostérone, ce qui a été observé dans les testicules fœtaux de rats exposés au DEHP, DBP, DiBP, DiPeP, DiNP ou DCHP (Culty et al. 2008; Mahood et al. 2005; Fisher et al. 2003; Boberg et al. 2008; Curi et al. 2019; L. Li et al. 2015; X. Li et al. 2016; Barakat et al. 2017; Sekaran et Jagadeesan 2015; X. Chen et al. 2017). Les niveaux de LH semblent être augmentés par l'exposition gestationnelle et/ou postnatale au DEHP (S. Carbone et al. 2012; 2013; Agarwal et al. 1986; R.-S. Ge et al. 2007; Noriega et al. 2009; Barakat et al. 2017). Bien que les connaissances sur les effets de l'exposition aux phtalates sur les fonctions périphériques soient assez bien documentées, la plupart de ces études sont été réalisées avec des doses élevées bien au-dessus des doses de références (NOAEL, DJT).

L'exposition environnementale ne concernant pas une seule molécule de phtalates à la fois, des études de co-exposition à plusieurs phtalates ont été réalisées bien que plus rares. Il a été montré que l'exposition prénatal combinée au DBP et DEHP induit une plus forte diminution des niveaux hormonaux par rapport à l'exposition à un seul de ces composés (Howdeshell et al. 2008; Martino-Andrade et al. 2009). Une autre étude de co-exposition à différents métabolites de phtalates pendant

la période prénatale a montré une altération de la stéroïdogénèse et une diminution de la distance anogénitale. L'étude de ces mélanges de phtalates nécessite plus de recherche pour mieux comprendre les possibles interactions entre différents phtalates et les mécanismes mis en jeux.

2. Etudes sur les comportements de reproduction

De nombreuses études expérimentales explorant les effets des phtalates sur ces comportements et sur le SNC en général ont utilisé des doses très élevées largement supérieures à la NOAEL, sans aucune pertinence pour l'exposition environnementale et humaine. De plus aucune étude humaine n'a été réalisée sur cet impact sur le système nerveux central. Les effets décrits chez l'animal de laboratoire peuvent relever plutôt de la toxicité que de la perturbation endocrinienne. J'ai donc choisi de me concentrer sur les études utilisant des doses égales ou inférieures à la NOAEL de 5 mg/kg/j du DEHP, pour les phtalates (DEHP et DiPeP).

Exposition périnatale (gestationnelle et lactationnelle) :

L'exposition périnatale de rats à 1 mg/kg/j de DiPeP induit une augmentation de la latence à la première montée et à l'intromission et une diminution de la préférence de partenaire (Neubert da Silva et al. 2019). La deuxième étude montre plutôt une diminution de la latence à la 1^{ère} montée, sans changement des autres paramètres, après exposition périnatale de rats au DEHP à la dose de 5 mg/kg/j (Andrade et al. 2006). En revanche, aucun effet n'a été détecté pour les doses inférieures à 5 mg/kg/d. Cette étude montre aussi une diminution de l'activité de l'aromatase hypothalamique pour les doses les plus faibles et une augmentation de celle-ci pour les doses les plus fortes doses.

D'autres études n'ayant pas étudié le comportement sexuel ont exploré les effets de l'exposition périnatale aux phtalates sur l'hypothalamus. L'étude de Gao et al (2018) a montré que l'exposition au DEHP en période prénatale induit à PND1 une down-régulation dans l'hypothalamus de *Esr2* impliqués dans la signalisation des hormones stéroïdes et des gènes de régulation du rythme biologique, *Clock* et *Ddp* mais seulement à fortes doses (N. Gao et al. 2018). Cette même étude montre à l'âge adulte une altération de l'expression de *Crhr1* et *Drd2* dans le noyau antéroventral

periventriculaire à la dose de 2 mg/kg/j de DEHP. Il est intéressant de noter qu'à cette dose, Gao et al. (2018) notent un changement de la distance anogénitale et du poids de la prostate. Deux autres études ont utilisé de faibles doses de DEHP mais ne trouvent pas d'effet de celle-ci sur le contenu hypothalamique en aspartate et GABA et des niveaux sériques de LH et de FSH (Silvia Carbone et al. 2010; S. Carbone et al. 2012).

Exposition pubertaire et adulte

Une seule étude a observé l'effet de l'exposition aux phtalates pendant la puberté. Capela et al (2021) a montré que l'exposition pubertaire au DEHP aux doses de 5 et 50 µg/kg/j entraîne une diminution de la durée et du nombre des vocalisations ultrasonores émises par le mâle en présence d'une femelle réceptive, une altération de la préférence de partenaire puisque les femelles réceptives passent plus de temps avec des mâles contrôles plutôt que des mâles exposés, et une augmentation des latences pour atteindre l'éjaculation et du nombre de poussées pelviennes (Capela et Mhaouty-Kodja 2021). Cette étude a également montré une diminution des niveaux protéiques de l'AR dans la mPOA.

Dans l'étude de Kang et al (202), l'exposition pubertaire et adulte au DEHP induit des effets sur la préférence urinaire, l'état d'anxiété et de résignation seulement aux fortes doses mais pas à la dose de 2 mg/kg/j. Une réduction des niveaux de la triiodothyronine a été néanmoins observée à cette dose.

Enfin, l'exposition adulte au DEHP aux doses 5 à 50 µg/kg/j induit une diminution des vocalisations ultrasonores et de l'attractivité des femelles envers les mâles exposés par rapport à des mâles contrôles, et une augmentation des latences à l'accouplement (Dombret et al. 2017a). Au niveau neural, le DEHP ne semble pas induire de modifications de la kisséptine dans le RP3V et le noyau arqué ni des niveaux d'expression du gène *Kiss-1*. Une analyse protéomique de la mPOA a montré une augmentation du niveau protéique de GFAP, de NDRG2 et de la beta-actine. Enfin, cette étude a montré une diminution du nombre de cellules immuno-réactives pour l'AR dans le noyau préoptique médian, l'amygdale médiane et le BNST sans modifications du nombre de neurones ERalpha-immunoréactifs et des taux circulants de testostérone. Il est intéressant de noter que l'arrêt de l'exposition pendant 2 mois

réverse ces modifications comportementales et neuroanatomiques (Capela et Mhaouty-Kodja 2021). L'exposition pendant la période pubertaire semble donc induire des changements à long terme, ce qui ne semble pas être le cas de l'exposition adulte (Capela et Mhaouty-Kodja 2021).

Deux autres études de l'équipe se sont intéressées aux modifications cellulaires ayant lieu dans la région préoptique et l'hypothalamus suite à l'exposition au DEHP seul ou en mélange environnemental de phtalates (Ahmadpour, Mhaouty-Kodja, et Grange-Messent 2021; 2022). Il a été montré que ces expositions à l'âge adulte augmentent la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique dans la mPOA, avec une altération des protéines des jonctions serrées accessoires comme l'occludine-1 et la cavéolée Cav-1, et induisent une neuroinflammation (Ahmadpour, Mhaouty-Kodja, et Grange-Messent 2021). L'exposition au DEHP seul ou en mélange de phtalates semble altérer l'interaction AR/Cav-1 et donc impacter la voie de signalisation Cav-1/oxyde nitrique/MMP, ce qui amènerait à la perturbation du couplage glio-neurovasculaire (Ahmadpour, Mhaouty-Kodja, et Grange-Messent 2022). Dans cette étude, une diminution de l'AR dans les fractions capillaires de la mPOA a été observée.

	Species	Exposure period	Exposure route	Phthalate Doses	Age at analyses	Behavioral analyses	Neuroanatomical and Neuroendocrine Analyses/Other Findings	Reference
Perinatal	Rats (Wistar)	GD6-PND21	Oral (gavage)	DEHP: 0.015, 0.045, 0.135, 0.405, 1.215, 5, 15, 45, 135 and 405 mg/kg bw/d	PND1 and PND22	No changes of latency to mating and mating duration. Reduced latency to first mount for DEHP-5 and DEHP-15 groups.	PND1: reduced aromatase activity for DEHP-0.135 and DEHP-0.405 groups. Increased aromatase activity for DEHP-15, DEHP-45 and DEHP-405 groups. PND22: Increased aromatase activity for DEHP-0.405mg group.	Andrade et al. 2006
	Rats (Wistar)	GD10-PND21	Oral (gavage)	DiPeP: 1, 10 or 100 mg/kg/d	PND82-140	No partner preference for DEHP-1 and DEHP-10 groups. Increased latency to first mount and intromission for treated groups. Unchanged play behavior and anxiety-state level (EPM).	Hypothalamic expression of Esr1 was lower for D1P1P 10mg group. No effect of hypothalamic aromatase, Ar and Esr2.	Neubert Da Silva et al. 2019
Pubertal	Mice (C57BL6/J)	PND30-60	Oral (diet)	DEHP: 5 or 50 ug/kg/d	PND120	Altered USV emission at the two doses, partner preference for DEHP-50 group. Increased latency to reach ejaculation and	Reduced AR protein amount in the POA for DEHP-50 group. Unchanged testosterone levels, weight of testis, tyson gland and seminal	Capela et al. 2021

						<p>mating duration for DEHP-50 group. Unchanged olfactory preference and locomotor activity. Increased anxiety-state level in the O-maze.</p>	vesicles.	
Pubertal/adult	Mice (C57BL6/J)	PND49-91	Oral (diet)	DEHP: 2, 20, and 200 mg/kg	PND79-91	<p>Reduced time spent by females sniffing urine from DEHP-20 and DEHP-200 groups. Increased duration around a familiar mouse and reduced duration around a novel mouse for DEHP-20 and DEHP-200 groups. Open field : reduced duration and frequency to enter central zone for DEHP-200 group. In sucrose preference test, reduced sucrose consumption for DEHP-200 group. Tail suspension test: increased immobility for DEHP-20 and DEHP-200 groups.</p>	<p>mPFC : Increased ROS/RNS, eNOS and IL-6 for DEHP-20 and DEHP-200 groups. Reduced glutamine synthetase activity for DEHP-20 and DEHP-200 groups. Lower Glu and Gln levels for DEHP-200 group. in VgluT2-Cre:CRISPR-CAS9-EGFP mice, decreased sEPSC frequency and firing frequency of mPFC glutamatergic neurons for 200mg dose. Plasma levels : increased corticosterone levels for DEHP-200 group and reduced T3 levels for DEHP-2, DEHP-20 and DEHP-200 groups. Increased levels of ROS/RNS for DEHP-20 and DEHP-200 groups.</p>	Kang et al. 2021
Adult	Mice (C57BL6/J)	PND60-84	Oral (diet)	DEHP: 0,5 or 5 or 50 ug/kg/d	Adult	<p>Reduced USV number and duration, and partner preference for DEHP-5 and DEHP-50 groups. Increased latencies to first intromission and ejaculation for DEHP-5 and DEHP-50 groups. . Unaltered olfactory preference.</p>	<p>HPG axis: unchanged kisspeptin-ir in RP3V and the arcuate nucleus, seminal vesicle and testis weight and circulating levels of testosterone. Lower number of AR-ir cells in the MPOA, MeA and BNST; reduced AR mRNA levels in the MPOA. NO effects on ERa-ir cells in the MPOA. Proteome analysis of the MPOA: identification of differentially expressed proteins between the vehicle and DEHP-5/DEHP-50 groups: increased levels of GFAP and NDRG2.</p>	Dombret et al. 2017

Tableau 3 - Effets de l'exposition aux phtalates sur le comportement sexuel et les régions neurales impliquées dans sa régulation

D. Apprentissage et mémoire

1. Les études humaines

L'impact de l'exposition aux phtalates sur la cognition a été étudié en mesurant la concentration de leurs métabolites dans les urines des mères pendant la grossesse, puis en évaluant les capacités cognitives des enfants dans leurs premières années de vie. Plusieurs études ont montré un effet inversement proportionnel de l'exposition aux phtalates sur la cognition, lorsque la concentration des métabolites augmente dans les urines, les capacités cognitives diminuent. Pour le DEHP, quatre études ont montré cette association (Y. Kim et al. 2011; Téllez-Rojo et al. 2013; Polanska et al. 2014; N. Li et al. 2019). C'est aussi le cas pour d'autres phtalates (Polanska et al. 2014; Nakiwala et al. 2018; N. Li et al. 2019; Y. Kim et al. 2011; Whyatt et al. 2012; Factor-Litvak et al. 2014; H.-B. Huang et al. 2015; Gascon et al. 2015). Des effets dépendants du sexe ont été observés dans l'étude de Kim et al. 2011, avec un effet de l'exposition aux phtalates sur le développement mental chez les garçons (Y. Kim et al. 2011). Cependant, il existe un grand nombre d'études qui ne montrent pas d'association et les études qui en montrent ne sont pas toutes en accord entre elles sur les effets des différents phtalates. La méta-analyse de Radke et al. de 2020 résume ces études épidémiologiques et conclue que l'association de l'exposition aux phtalates avec une altération des performances cognitives est légère et nécessite plus de preuves (Radke et al. 2020). Enfin une étude épidémiologique récente s'est focalisée l'impact de l'exposition aux phtalates sur des sujets adultes au US et montre une corrélation avec une altération de performance cognitive observée à travers une mauvaise performance dans les tests de rappel immédiat ou différé (Weng et al. 2022a).

Outcome	DEHP	DINP	DBP	DIBP	BBP	DEP
Cognition	S	I	S	S	S	S
Motor	S	S	S	S	M*	I
Behavior	S	I	S	I	S	I
Infant behavior	I	I	S	I	I	I
Social behavior	S	I	S	I	I	S
	Robust (R)	Moderate (M)	Slight (S)	Indeterminate (I)		
	Level of confidence in association					

Tableau 4 -Résumé des preuves épidémiologiques des effets sur le développement neurologique associés aux phtalates. *Chez les filles. (Adapté de (Radke et al. 2020)

2. Les études expérimentales

Afin d'étudier l'impact de l'exposition aux phtalates sur l'apprentissage et la mémoire, la plupart des études ont réalisé des tests de mémoire spatiale (piscine de Morris). Dans le cerveau, la région la plus étudiée a été l'hippocampe et quelques études se sont intéressées au cortex préfrontal médian. De la même manière que pour le comportement sexuel, la plupart des études ont été réalisées avec des doses largement supérieures à la NOAEL. Les études présentées dans cette partie sont donc restreintes à celles utilisant des doses égales ou inférieures à la dose NOAEL de 5 mg/kg/j.

Exposition prénatale/périnatale :

Sur les cinq études présentées dans le tableau. , 2 études montrent des effets de l'exposition à de faibles dose de DEHP (Safarpour et al. 2021; W. Sun et al. 2014) alors que les trois autres montrent des effets uniquement à fortes doses (Lv et al. 2022; DeBartolo et al. 2016; Holahan et al. 2018). Dans l'étude de Lu et al (2022), une réduction des niveaux de D2 et de BDNF et une augmentation de D3 le cerveau fœtal à GD16,5, y compris pour la faible dose de 5mg/kg/j, ont été néanmoins observées. De même, l'étude de DeBartolo et al (2016) rapporte une diminution de Ube3a dans l'hippocampe ventral et une augmentation de synapsine 1 dans l'hippocampe dorsale. Enfin, Holahan et al 2018 observent dans l'aire tégmentale ventrale une diminution

des cellules marquées pour la tyrosine hydroxylase qui est un marqueur de l'activité de la dopamine et une augmentation des cellules marquées au crésyl-violet pour la dose de 1 mg/kg de DEHP (Holahan et al. 2018).

Safarpour et al. (2021) et W. Sun et al. (2014) montrent une augmentation de la latence pour atteindre la plateforme après une exposition au DEHP à 5 ou 1,25mg/kg/j. Ces changements comportementaux sont associés à une diminution de l'expression du gène de l'insuline dans l'hippocampe à l'âge adulte, une diminution des niveaux d'expressions d'ARNm d'IGF-I et IGF-II, de phospho-Akt et phospho-GSK-3beta (W. Sun et al. 2014). Une augmentation de l'expression de Bad et Bim et de la phosphorylation de Tau ont été également notés ; la protéine Tau étant un marqueur axonal associé à une plasticité structurelle altérée.

D'autres études, n'ayant pas réalisé d'analyses comportementales, ont effectué des analyses dans les régions impliquées dans l'apprentissage et la mémoire. L'exposition à un mélange de différents phtalates (35% DEP, 21% DEHP, 15% DBP, 15% DiNP, 8% DiBP and 5% BBP) à de faibles doses 1 ou 5 mg/kg/j entraîne une diminution de la densité des cellules marquées au BrdU et une augmentation des cellules positives au TUNNEL, dans le cortex préfrontal (Sellinger et al. 2021). Enfin l'étude de Kougias et al. 2018 utilisant un mélange de phtalates de même composition que dans l'étude de Sellinger et al. (2021) aux doses de 0,2 et 1 mg/kg/j montre une diminution du nombre de neurones dans le cortex préfrontal médian et une diminution du nombre de boutons de synaptophysine (Kougias et al. 2018).

Exposition prépubertaire/pubertaire :

L'étude de l'équipe de Feng et al (2020) utilisant une exposition à de faibles doses de DEHP (0,18 et 1,8 mg/kg/j) rapporte à l'âge adulte une augmentation de la latence pour atteindre la plateforme et une diminution du temps passé dans le quadrant cible et dans la zone de la plateforme (W. Feng et al. 2020). Dans cette même étude, une diminution de l'activité de l'AcChE, la GSH-Px et le SOD a été observée dans les cerveaux entiers. Il a été également observé une diminution des niveaux d'ARNm de Slc6o4, Tph2, Gabrr1 et Px8 et une augmentation de ceux de Fgf17 et de l'Avp. Enfin, une diminution des niveaux protéiques de 5-HT, GABA, cAMP,

p-PKA/PKA, p-ERK1/2/ERK1/2, CREB et p-CREB/CRE et une augmentation de Ca²⁺, CaM et p-CaMKII ont été observées dans des échantillons de cerveaux entiers.

L'étude de Ge et al (2019), quant à elle, ne montre pas d'effets sur la mémoire spatiale ou au niveau cérébral après une exposition à 0,15 ou 1,5 mg/kg/j de DIDP (S. Ge et al. 2019).

Exposition adulte :

Seules trois études ont observé l'exposition à l'âge adulte à de faibles doses de DBP (Farzanehfar et al. 2016a) ou DINP (P. Ma et al. 2015; Peng 2015a). Aucune d'entre elles ne montre d'altérations de la mémoire spatiale (test de la piscine de Morris), de l'alternance spontanée (labyrinthe en Y), ou de l'évitement passif.

Au niveau neural, l'étude de l'équipe montre que, à l'instar de la mPOA, l'exposition au DEHP seul ou en mélange environnemental de phtalates induit une augmentation de la perméabilité dans les régions CA1 et CA3 de l'hippocampe ainsi qu'une altération des niveaux des protéines de jonctions serrées accessoires (occludine-1 et Cav-1) qui est associé avec une augmentation de l'inflammation et de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique dans ces régions (Ahmadpour et Grange-Messent 2021). De manière intéressante, très peu d'effets ont été observés dans le gyrus denté.

Species	Exposure period	Exposure route	Phthalate Doses	Age at analyses	Behavioral analyses	Neuroanatomical and Neuroendocrine Analyses/Other Findings	Reference	
Prenatal/Perinatal	Rat (Wistar)	GD0-PND21	Oral (gavage)	DEHP: 0.005, 0.04, 0.4 and 300 mg/kg	PND60	MWM: increased escape latency at days 2 and 3 for DEHP-0.005 group, increased escape latency at days 2-4 for DEHP-300. Increased traveled distance at days 2-4 for DEHP-300 group, at day 3 for DEHP-0.005 group and at day 2 and 4 for DEHP-0.4 group. Reduced time spent in target quadrant for DEHP-300 group. Y-maze alternation: reduced spontaneous alternation for DEHP-300 group.	Nissl staining: higher dark cells in the CA1 and CA3 for DEHP-300 group. Increase hippocampal MDA content for DEHP-0.4 and DEHP-300 groups. Reduced TAC content for DEHP-300 group. HandE staining :Increased inflammation score in CA1 and CA3 for DEHP-300 group. Higher GFAP positive cells in CA1 and CA3 for DEHP-300 group. Decrease in the number of live puppies, reduced birth weight and weight gain at DEHP-300. Reduced birth weight at PND10 and 25 for DEHP-0.400.	Safarpour et al. 2021

Rat (Sprague-Dawley)	GD2-PND21	Oral (gavage)	DEHP: 1.25 mg/kg/day	21 months	MWM: increased distance to reach platform, and reduced time spent in target quadrant.	Reduced insulin gene expression in the hippocampus at 22 months. Reduced mRNA level of IGF-I and IGF-II, phospho-Akt and phospho-GSK-3beta. Increased expression level of Bad and Bim. Increased phosphorylation level of Tau in the hippocampus. Lower birth weight and at weaning but not at 3 months. Disrupted insulin homeostasis: impaired ipGTT, decreases ipITT at 19 months, delayed decreasing serum level after insulin injection and serum glucose increased faster. Higher fasting serum level of insulin and lower insulin level.	Sun et al. 2014
Rat (Long Evans)	GD2-PND10	Orally (cookie)	Mixture: 35% DEP, 21%DEHP, 15%DBP, 15% DiNP, 8%DiBP, and 5% benzyl butyl phthalate 0, 200, or 1000 µg phthalates/kg body weight	PND 92 - 103	Attentional set-shift (P92): no effect on training but males reached criterion sooner. Treated rats have an altered performance in extradimensional shift for both sexes but males performed better. Treated rats show more perseverative errors. Males show less performative errors than females. And treated rats show more omission errors.	P103: Treatment induced a diminution of neurons in the mPFC (but greater in males than females). No effect of treatment on number glia in total but a sex difference (M>F) in mPFC. Decreased number of synaptophysin boutons in mPFC for treated rats (M>F). But no effect on number of synaptophysin-labeled synapses per neuron. Decreased total volume of the mPFC for treated rats (M>F). But no effect on the volume of the white matter under the mPFC (M>F)	Kougias et al. 2018
Rat (Long Evans)	PND16-22	ip injection	DEHP: 1, 10, or 20 mg/kg/d	PND55-78	PND55: Locomotor activity in press acquisition test: increased for DEHP-1 and 20 group. Extinction correct presses: no changes.	PND78: Substantia nigra pars compacta (SNc): Decreased TH+ cells (index of the biosynthetic activity of dopamine) and increased Cresyl-Violet-stained cells. VTA: Decreased TH+ cells, increased CV-stained cell for 1mg group. Increased mRNA expression of Th (tyrosine hydroxylase) for 10 and 20mg groups. Transcriptional regulators of Th: increased expression of Pitx3 mRNA. No changes in expression of proteins of apoptosis Bad, Bax, Bcl-2 and Casp-3.	Holahan et al. 2018

	Mice (C57BL 6/J)	GD9.5- GD16.5	Oral (gavage)	DEHP: 5, 50, 200 mg/kg/day	GD16.5 PND 89-210	<p>MWM: Increased latency to platform during learning at PND89 and PND-210 for DEHP-50 and DEHP-200 groups. In probe test, fewer platform crossing at PND89 and PND-210 for all groups.</p> <p>Open field: reduced total distance and central area distance for DEHP5, DEHP-50 and DEHP200-treated groups at PND89.</p> <p>Forced swim test: Shorter climbing time for all groups, reduced swimming time for DEHP-50 and DEHP-200 groups at PND89.</p>	<p>Reduced FT3 levels for for DEHP5, DEHP-50 and DEHP200-treated groups.</p> <p>Reduced MTC8 and OATP1C1 protein amounts at DEHP-50 and DEHP-200 and mRNAs levels at all doses.</p> <p>Protein amount reduced for D2 and increased for D3 at all doses, mRNA levels reduced for D2 at DEHP-200 and increased for D3 at DEHP-50 and DEHP-200.</p> <p>Reduced TRalpha and beta and BDNF proteins at all DEHP doses, and reduced mRNA levels at DEHP-200.</p> <p>GD16,5: increased concentration of MEHP at 50 and 200mg groups and MEOHP in the brain at 200mg group.</p>	Lv et al. 2022
Prepubertal/Pubertal	Mice (ICR)	PND21-42	Oral (gavage)	DEHP: 0.18 ; 1.8 ; 18 et 180 mg/kg/b w/d	Adult	<p>MWM: Decreased swimming speed in time spent in target quadrant for DEHP-0.18, 1.8, 18 and 180, increased latency to reach platform for all doses and decreased time in platform spot for DEHP-1.8, DEHP-18 and DEHP-180 groups.</p> <p>Open field: decreased distance for DEHP-18 and DEHP-180 groups, decreased clock wise rotation count and increased time in the central area for DEHP-1.8, DEHP-18 and DEHP-180.</p>	<p>Reduced AChE activity for all doses and GSH-Px and SOD for DEHP-1.8, DEHP-18 and DEHP-180 in the brain.</p> <p>mRNA levels reduced for Slc6o4, Tph2, Gabrr1 and Pax8 and higher for Fgf17 and Avp at all DEHP doses.</p> <p>Protein amount levels reduced for 5-HT, GABA together with reduced cAMP production and higher Ca²⁺ levels and Increase of CaM and p-CaMKII at all DEHP doses.</p> <p>Decreased of p-PKA/PKA, p-ERK1/2/ERK1/2, CREB and p-CREB/CREB at all doses.</p>	Feng et al. 2020b

	Mice (Kumm ing)	PND28-49	Oral (gavage)	DIDP: 0.15, 1.5, 15 and 150 mg/kg/d	PND41-49	MWM: In spatial probe test, swimming trajectories were scattered and disorderec for DEHP-15 and DEHP-150 groups. Navigation test, least decrease in escape latency for DIDP-150 group. Less time spent in target quadrant for DIDP-15 and 150.	Hematoxylin/Eosin staining in CA1: increased disordered and swelling pyramidal neurons when exposed to increasing DIDP doses. Nissl staining : CA1 pyramidal neurons showed loss of Nissl substance and swelling deformation and some were deeply staines and shunken. (dose?) Decreased level of T and E2 in the brain for DIDP-15 and 150 mg. Increased level of ROS, MDA and 8-OHdG and GSH decreased for DIDP-15 and 150 mg. Increased level of NF-kappaB and Casp-3 in the brain for DIDP-15 and 150 mg. Decreased levels of BDNF for DIDP-15 and 150 mg and p-CREB for DIDP-150 mg. Decreased testosterone level in serum and increased E2 for DIDP-15 and 150 mg.	Ge et al. 2019
Adult	Mice (NMRI)	Adult: 14 days of exposure	Oral (gavage)	DBP: 6.25, 12.5, 25, 50, 100 and 200 mg/kg	Adult	Passive avoidance test: decreased avoidance latency for DBP-25 and DBP-200 groups. Spontaneous alternation Y-maze, rotarod and grip strenght: no changes. Open field: Decreased total distance movement and time spent in center area at DBP-12.5 to DBP-200. EPM: decreased time in open arm for DBP-25 and DBP-200 groups.	Hand E staining: decreased nuclei area in dendate gyrus for DBP-25 and DBP-100 groups.	Farzanehfara et al. 2016
	Mice (Kumm ing)	Adult: 14 days of exposure	Oral (gavage)	DINP: 0.2, 2, 20, 200 mg/kg/day	Adult	MWM: increased escape latency increased during learning phase, and increased escape latency at day 7 at DINP-200. During test phase, decreased time spent and frequency to enter in the target quadrant at DINP-200. Open field test: decreased central area entries for DINP-200.	Hematoxylin/Eosin: disorganized and loose pyramidal cells with swelling deformation in CA1 for DINP-20 and DINP-200 groups. Nissl staining showed loss of substance in cells with increasing exposure concentration. Up-regulation of caspase-3 and GFAP in CA1 and cortex at DINP-20 and DINP-200. Increased ROS levels in brain for DINP-20 and DINP-200 groups. Decreased GSH content for 200mg group and SOD decreased in DINP-20 and DINP-200 groups. Increased level of DPC (DINP-200) and 8-OH-dG	Ma et al. 2014

							(DINP-20 and DINP-200). Increased expression of TNF-alpha and IL-1beta at DINP-20 and DINP-200 groups.	
Mice (Kumming)	Adult: 14 days of exposure	Oral (gavage)	DINP: 1.5, 15, and 150 mg/kg/day	Adult	MWM: Increased latency to reach platform, reduced time spent and number of entries in target quadrant for DINP-250.		Hematoxylin/Eosin: CA1 pyramidal cells are loose and disordered, cell swelled, apical dendrites shorten or disappeared for 150mg group. Nissl staining: increased staining at DINP-15 and DINP-150. Increased ROS, MDA, SOD, TNF-alpha, IL-1, caspase-3 activity in brain for DINP-150 group and decreased GSH. Increased body weight for DINP-150 group.	Peng et al. 2015

Tableau 5 - Effets de l'exposition aux phtalates sur le comportement cognitif et les régions neurales impliquées dans sa régulation

OBJECTIF DE LA THESE

Parmi les perturbateurs endocriniens, les phtalates sont largement représentés. Ils sont très présents dans l'environnement et constituent une source de contamination environnementale et humaine très importante. Dans le chapitre précédent, la bibliographie présentée montre que l'exposition à ces phtalates est associée à des dysfonctionnements de la reproduction. En effet, des études épidémiologiques et expérimentales ont établi une association entre ces molécules et des effets, par exemple sur la distance ano-génital chez les garçons, une puberté précoce chez les filles ou encore une diminution de la qualité du sperme, des effets similaires sont retrouvés chez les animaux de laboratoire. Les doses utilisées lors de ces études sont pour la plupart très élevées par rapport aux doses estimées d'expositions environnementales. La plupart des études se concentrent sur la période développementale et pubertaire qui sont des périodes importantes dans la mise en place des dimorphismes sexuels comportementaux et anatomiques. L'exposition pendant la période adulte est très peu étudiée alors que le cerveau adulte est aussi la cible de ces substances. Durant cette période, le cerveau est sujet à une grande plasticité qui peut être affectée à long-terme par différents facteurs environnementaux comme le stress ou la prise de drogue.

Une étude récente de notre laboratoire a étudié l'impact du DEHP, l'un des phtalates le plus couramment retrouvé dans l'environnement à l'âge adulte chez des souris C57BL6/J et de faibles doses (Dombret et al. 2017a). Les doses d'exposition comprennent la dose journalière tolérable de 50 microG/kg de PC/j, qui correspond à la NOAEL à laquelle on applique un facteur de précaution de 100, et les doses de 0,5 et 5 microG/kg de PC/j, qui sont comprises dans la fenêtre d'exposition environnementale. Dans cette étude, une altération du comportement sexuel est observée après une exposition au DEHP. Chez les mâles exposés au DEHP on observe un retard d'initiation des intromissions et de l'éjaculation lors du comportement d'accouplement. Pendant la phase motivationnelle du comportement sexuel, une diminution du nombre et de la durée totale des vocalisations ultrasonores est enregistrée chez les animaux traités au DEHP. Chez ses animaux, une down-régulation

du récepteur des androgènes (AR) dans l'aire préoptique médiane, une région importante dans la régulation du comportement sexuel a été observée sans changement dans les niveaux circulants de testostérone. Enfin, une analyse protéomique de la région préoptique a montré des variations d'expressions de protéines impliquées dans différents processus cellulaires allant de la fonction mitochondriale, des processus métaboliques et de la plasticité du cytosquelette à la transcription et la neuroprotection. La down-régulation du récepteur des androgènes n'a pas seulement été observée dans l'aire pré-optique médiane, mais aussi dans l'hippocampe, une région importante dans la régulation des comportements de cognition. Dans cette région, une down-régulation du récepteur aux estrogènes, l'ERalpha a aussi été observée. Les comportements cognitifs sont, eux aussi, régulés par les hormones stéroïdes sexuelles et pourraient donc être modifiés par l'exposition à des perturbateurs endocriniens. Les altérations du comportement sexuel après l'exposition au DEHP présentes des similitudes avec un modèle génétique. Le modèle d'invalidation neural pour le récepteur des androgènes ou pour le récepteur des estrogènes alpha, présentent aussi une augmentation des latences à la première montée, à l'intromission et à l'éjaculation pendant le comportement d'accouplement et une diminution du nombre et de la durée totale des vocalisations ultrasonores durant la phase motivationnelle du comportement sexuel. Le récepteur des androgènes neural joue donc un rôle important dans la régulation centrale de ces comportements et les altérations induites par son invalidation sont similaires à celles observées pour l'exposition chronique au DEHP pendant l'âge adulte (Trouillet et al. 2022a). L'étude de l'invalidation de l'AR neural sur les comportements cognitifs a montré une altération de la mémoire temporelle d'objets qui est une mémoire hippocampe-dépendante, montrant ainsi l'importance des hormones stéroïdes sexuelles dans la régulation de ces comportements cognitifs (Picot et al. 2014).

Dans mon projet de thèse, l'hypothèse posée est donc la suivante. L'exposition à l'âge adulte a des doses environnementales de DEHP induit une down-régulation des androgènes et/ou d'autres voies de signalisations, ce qui pourrait provoquer une diminution de la sensibilité du cerveau aux androgènes et déclencher des altérations du métabolisme cellulaire, des fonctions mitochondriales et une augmentation de la

neuro-inflammation et de la neurodégénérescence. Et ainsi provoques un vieillissement précoce des cellules et des modifications du comportement.

L'objectif de ma thèse est de répondre à trois questions principales :

- 1- Quels sont les effets d'un mélange environnemental de phtalates contenant du DEHP sur le comportement sexuel mâle ?

L'exposition à un seul phtalate ne reflète pas ce à quoi sont exposés les êtres vivant dans leur environnement ou de nombreuses molécules sont présentes et peuvent interagir entre elles, modifiant parfois leurs effets sur les organismes. C'est pour cela que nous avons décidé d'étudier l'exposition à un mélange de phtalates à des doses environnementales pour comparer l'effet du DEHP seul ou en mélange. Pour cela nous avons exposé des souris mâles C57BL6/J adultes soit au DEHP seul aux doses de 50 microG/kg de PC/j qui est la dose journalière tolérable et de 5 microG/kg de PC/j qui se trouve dans la fenêtre estimée d'exposition environnementale. Soit à un mélange de phtalates contenant Du DEHP à la dose de 5 microG/kg de PC/j, du DBP, BBP et DiBP à la dose de 0,5 microG/kg de PC/j et du DEP à la dose de 0,25 microG/kg de PC/j. La composition de ce mélange de phtalate est basée sur une étude française et Européenne qui montre la co-exposition externe à ces molécules et leur présence dans les urines de la population étudiée (Anses 2015; Martine et al. 2013). Le ratio des différents phtalates de ce mélange est déterminé à partir de l'estimation de la consommation journalière française et européenne (Dewalque, Charlier, et Pirard 2014a; Martine et al. 2013). Les phtalates sont incorporés dans la nourriture et les souris sont exposées pendant huit semaines avant de commencer les tests comportementaux, l'exposition est maintenue le long des expériences et jusqu'au sacrifice. Différents tests pour étudier le comportement sexuel sont effectués, puis les cerveaux sont récupérés et les régions impliquées dans la régulation de ces comportements de reproduction sont analysés avec une quantification des récepteurs aux androgènes et aux estrogènes dans l'aire pré-optique médiane, ainsi qu'une étude de la plasticité dans cette région avec une étude structurale grâce à la technique de marquage au Golgi pour observer les épines dendritiques et une quantification de différentes protéines impliquées dans la plasticité synaptique par western blot.

- 2- Quels sont les effets de l'exposition à des doses environnementales de DEHP seul ou en mélange sur les comportements hippocampe-dépendants ?

Après une exposition au DEHP seul ou en mélange, comme décrit précédemment, les animaux sont ensuite soumis à des tests comportementaux hippocampe-dépendants tels que la mémoire temporelle d'objets et la mémoire spatiale. Ensuite, les cerveaux sont prélevés et la même étude que celle utilisée pour l'aire pré-optique médiane est effectuée cette fois-ci dans les différentes régions de l'hippocampe, CA1 et CA2/3.

- 3- Quelle est l'implication de la down-régulation de l'AR et de l'ERalpha dans l'altération des comportements reproducteurs et cognitifs ?

Afin de comparer les effets de l'exposition à des doses environnementales de phtalates et les modèles transgéniques la caractérisation des modèles d'invalidation neurale de l'AR et de l'ERalpha est poursuivie à travers l'étude des comportements cognitifs de mémoire temporelle d'objets ou de mémoire spatiale. Enfin, l'analyse de la plasticité fonctionnelle est effectuée dans l'hippocampe.

Article 1

1 **Title:** Altered neural plasticity and metabolism in adult male mice exposed to environmental doses
2 of di(2-ethylhexyl) phthalate alone or in a phthalate mixture

3
4 **Authors:** Suzanne Ducroq¹, Eric Duplus², Lucille Penalva-Mousset², Francesca Trivelloni¹, Aurore
5 L'Honoré², Caroline Chabat-Courrède², Ivan Nemazanyy³, Valérie Grange-Messent¹, Isabelle
6 Petropoulos², Sakina Mhaouty-Kodja¹

7
8 **Author affiliations**

9 ¹Sorbonne Université, CNRS UMR 8246, INSERM U1130, Neuroscience Paris Seine – Institut de
10 Biologie Paris Seine, 75005 Paris, France.

11 ²Sorbonne Université, CNRS, INSERM, Biological Adaptation and Ageing - Institut de Biologie
12 Paris-Seine, 75005 Paris, France.

13 ³Platform for Metabolic Analyses, Structure Fédérative de Recherche Necker, INSERM
14 US24/CNRS UMS 3633, Paris 75015, France.

15
16 **Corresponding author**

17 Sakina Mhaouty-Kodja

18 Sorbonne Université, CNRS UMR 8246, INSERM U1130

19 7 quai St Bernard, Bât A 3ème étage 75005, Paris, France.

20 Tel: +331 44 27 91 38

21 email: sakina.mhaouty-kodja@sorbonne-universite.fr

22

23

24 Abstract

25 Phthalates are frequently detected pollutants in the environment. Their adverse effects on the
26 reproductive system are well-known. However, potential effects and mechanisms at the neural level
27 must still be studied, particularly at doses relevant to environmental exposure. We have previously
28 shown that chronic exposure of adult male mice to di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) at doses
29 equivalent to or below the tolerable daily intake dose (50 μ g/kg/d) altered male sexual behavior and
30 induced down-regulation of the androgen receptor (AR) in the neural circuitry controlling this
31 behavior. Our study was undertaken to characterize the cellular mechanisms induced by chronic
32 exposure of adult male mice to DEHP either alone at 5 or 50 μ g/kg/d, or in an environmental
33 phthalate mixture. These treatments reduced mating, emission of ultrasonic vocalizations and the
34 ability to attract receptive females in an urinary preference test. Analyses in the medial preoptic
35 area, the key hypothalamic region involved in male sexual behavior, showed reduced structural and
36 functional neuroplasticity in males exposed to DEHP alone or in phthalate mixture. This was
37 evidenced by a lowered number of dendritic spines, and reduced protein levels of glutamate
38 receptors and other dendritic components together with a possible alteration in neurotransmission
39 based on ultrastructural observation of synapses. Metabolic analyses highlighted changes in
40 hypothalamic metabolites of males exposed to DEHP alone or in phthalate mixture. These changes
41 include reduced tryptophan and increased NAD⁺ levels, respectively, a precursor and endproduct of
42 the kynurenine pathway of tryptophan metabolism. Interestingly, the protein amounts of the
43 xenobiotic aryl hydrocarbon receptor, a target of this metabolic pathway and known negative
44 regulator of the AR, were increased in the medial preoptic area of these male mice. These data,
45 together with our recent findings on other neural endpoints, led us to build an Adverse Outcome
46 Pathway linking molecular and cellular disruptions to impaired behavior.

47

48 **Keywords**

49 Brain; Behavior; Neuroplasticity; Neurotransmission; Metabolism; Reproduction.

50

51 **1. Introduction**

52 Phthalates are widespread organic pollutants in the environment due to their massive use in the
53 manufacture of several daily life products. Amongst the phthalate family, some were listed by the
54 European Chemical Agency (ECHA) as Substances of Very High Concern due to their toxicity for
55 reproduction (butyl benzyl phthalate BBP, dibutyl phthalate DBP, dicyclohexyl phthalate DCHP,
56 di(2-ethylhexyl)phthalate DEHP, di-isobutyl phthalate DIBP, diisohexyl phthalate DIHP, di-
57 isopentyl phthalate DIPP, dipentyl phthalate DPP), and endocrine disrupting properties for human
58 health (BBP, DBP, DCHP, DEHP, DIBP) and environment (DEHP). This was based on the ability
59 of these phthalates to reduce fetal testosterone levels in males. A tolerable daily intake dose of 50
60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ was initially established by the European Food Safety Authority (EFSA, 2005), and this
61 was recently updated and confirmed for BBP, DBP, DEHP, DINP and DIDP for use in food contact
62 materials (EFSA et al., 2019). An oral reference dose of 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ established by the U.S.
63 Environmental Protection Agency in 1987 was determined for an increased liver weight (US EPA,
64 1987). However, it is important to note that this risk assessment was based on a single endpoint and
65 on a majority of studies using very high doses of phthalates, which do not reflect environmental
66 exposure.

67

68 The central nervous system (CNS) governs a wide variety of biological functions and behaviors.
69 The CNS structure and function undergo highly dynamic changes that occur from early
70 developmental periods through late life stages, with a high sensitivity to both internal (e.g.
71 hormones, cytokines...) and external environmental factors (e.g. stressors, food, chemical
72 pollutants...). In this context, we have previously shown that chronic exposure of adult male mice
73 to DEHP at doses equivalent to (50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$) or below the TDI dose (5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$) reduced the
74 emission of courtship vocalizations and male attractiveness, and delayed the initiation of mating
75 (Dombret et al., 2017). This was associated with disruption of the blood-brain barrier (BBB), and
76 increased astrocyte and microglial activation accompanied with enhanced expression of

77 inflammatory molecules such as inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 (Ahmadpour
78 et al., 2021, 2022; Dombret et al., 2017) in the medial preoptic area, the key hypothalamic area
79 involved in male sexual behavior. Interestingly, a selective reduction in the protein and mRNA
80 levels of the androgen receptor (AR) was observed in the medial preoptic area, in both the
81 parenchyma and cerebral capillaries, without any changes in testosterone levels or integrity of the
82 gonadotropic axis (Ahmadpour et al., 2022; Dombret et al., 2017). This indicates that the anti-
83 androgenic effect in this model of adult exposure to DEHP mainly involves changes in the neural
84 expression of the AR, but not the estrogen receptor (ER) α , the two main signaling pathways
85 mediating sex steroid regulation of male sexual behavior (Naulé et al., 2016; Raskin et al., 2009;
86 Trouillet et al., 2022).

87

88 The expression of sexual behavior relies on the appropriate execution of neural processes related to
89 neurotransmission and synaptic plasticity and prior genomic modulation of the signaling pathways
90 involved in these processes by testosterone (Jean et al., 2017; Mhaouty-Kodja et al., 2018). The
91 potential effects of exposure to phthalates on these neural processes related to the processing of
92 male sexual behavior have not been yet assessed. Previous studies addressing learning and memory
93 showed that adult exposure to high doses of DiBP or BBP (50 to 1000 mg/kg/d) impacted structural
94 and functional plasticity in the hippocampus (Holahan and Smith, 2015; Min et al., 2014).
95 However, these doses are not relevant to the much lower environmental exposure to phthalates.
96 Therefore, whether changes in neuroplasticity also occur in the medial preoptic area and in
97 particular at low phthalate doses relevant to environmental exposure still remains to be investigated
98 regarding the behavioral effects induced by such doses (Dombret et al., 2017). Synaptic activity
99 requires energy provided by cellular metabolism and mitochondrial function (Li and Sheng, 2022).
100 Interestingly, a proteomic analysis conducted in the preoptic area showed differential expression of
101 certain proteins involved in metabolic and mitochondrial functions between control and DEHP-
102 treated male mice (Dombret et al., 2017). It is therefore possible that a potential alteration of such

103 cellular functions may also impact neuroplasticity and behavioral processing in the neural circuitry
104 underlying male sexual behavior.

105

106 We thus undertook the present study to investigate the cellular mechanisms underlying the
107 behavioral effects of adult exposure to DEHP. Although DEHP is the most abundant phthalate,
108 other phthalates are also present in the environment. We therefore compared the effects and
109 mechanisms of exposure to DEHP alone at 5 or 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ and to a phthalate mixture containing
110 DEHP at 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$, DBP at 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$, BBP at 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$, DiBP at 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ and DEP at 0.25
111 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$. Adult C57BL/6J male mice were thus exposed orally for 8 weeks to the vehicle (control),
112 DEHP at 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$, DEHP at 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$, or to the phthalate mixture. The males were analyzed for
113 their ability to mate, discriminate between pheromonal cues, attract females and emit courtship
114 ultrasonic vocalizations. Locomotor activity, general physiological parameters (body and androgen-
115 sensitive organ weights) and protein amounts of sex steroid receptors AR and ER α , and of the
116 xenobiotic aryl hydrocarbon-receptor (AhR) in the medial preoptic area were characterized.
117 Analyses of structural and functional plasticity, synapse ultrastructure and bioenergetic activity
118 were also conducted in the medial preoptic area. Based on the data obtained and the available
119 literature, an adverse outcome pathway (AOP) was proposed for neurobehavioral effects of chronic
120 exposure to DEHP alone or in phthalate mixture.

121

122 **2. Materials and Methods**

123 *2.1. Animal and treatments*

124 Studies were performed in accordance with the French and European legal requirements (Decree
125 2010/63/UE) and were approved by the «Charles Darwin» Ethical committee (project number
126 01490-01).

127 Animals were obtained from the breeding of male and female C57BL/6J mice (Janvier Labs) and
128 housed in polysulfone cages and bottles with a nest-enriched environment. Mice were kept at 22°C
129 under an inverted light schedule, i.e., the dark time began at 13h30 (1:30 P.M.) and ended at 1h30
130 (1:30 A.M.) with a 12 h:12 h light-dark cycle and were fed a standard diet (A03-10; Safe-diets) with
131 ad libitum access to food and water. Offspring were mixed at weaning to avoid potential litter
132 effects and were allowed to grow until 8 weeks of age.

133 Oral exposure was performed as previously described (Adam et al., 2021; Ahmadpour et al., 2021;
134 Dombret et al., 2017). Phthalates (Sigma-Aldrich) were dissolved in ethanol and water (1% and
135 40% of prepared food, respectively) and incorporated by the experimenter into powdered food
136 (A03-10; Safe-diets) that was then reconstituted into pellets. Eight-week-old males were fed ad
137 libitum with chow containing the vehicle (ethanol (1%) of prepared food and water) for the control
138 group, DEHP (CAS 117-81-7) at 50 or 5 µg/kg/d (DEHP-50 and DEHP-5 groups, respectively), or
139 a phthalate mixture (Mix group) containing DEHP at 5µg/kg/d, DBP (CAS 8474-2) at 0.5 µg/kg/d,
140 BBP (CAS 85-68-7) at 0.5 µg/kg/d, DiBP (CAS 84-69-5) at 0.5 µg/kg/d, and DEP (CAS 84-66-2) at
141 0.25 µg/kg/d. The composition of the phthalate mixture was based on French and European studies
142 showing an external co-exposure to these molecules (Martine et al., 2013) and the presence of their
143 metabolites in urinary samples (Anses, 2015; Dewalque et al., 2014). The ratio of DEHP over the
144 other phthalates was determined on the basis of the estimated daily intake in France and Europe
145 (Dewalque et al., 2014; Martine et al., 2013). Mice were weighed weekly, and phthalate doses were
146 adjusted to their body weights and calculated for a daily food intake of 5 g per animal. Analyses

147 started after 6 weeks of exposure, and treatments were maintained during the whole period of the
148 study.

149 Behavioral tests were conducted on two cohorts of male mice that included each four treated
150 groups. The first cohort was subjected to analyses of mating, olfactory preference, USV emission,
151 and locomotor activity. At the end of analyses, males were sacrificed and body, testis and seminal
152 vesicle weights were measured and the collected brains were processed for Western blotting
153 analyses of AR and ER α (Figure S1). The second cohort was subjected to urinary preference tests,
154 performed after two mating tests as for the first cohort. The collected brains were used for analyses
155 of neuroplasticity by Glogi staining, Western blotting and synapse ultrastructure and
156 neurotransmission (Figure S1). Two additional cohorts were used for SeaHorse and metabolomic
157 analyses. All the analyses were performed by blind observation without any information concerning
158 their treatment details. Males were identified by numbers attributed at weaning.

159

160 2.2. Behavioral Tests

161 Tests were conducted under red light, 2 h after lights were turned off, and were videotaped for later
162 analysis as previously described (Adam et al., 2021; Capela et al., 2018; Dombret et al., 2017).

163 After 8 weeks of exposure to DEHP alone or in phthalate mixture, male mice were housed
164 individually for 3 days and then subjected to behavioral experiments as described below and in
165 Figure S1.

166

167 *Preparation of sexually receptive females.* C57BL/6J female mice used as a stimulus were
168 ovariectomized under general anesthesia (xylazine/ketamine) and implanted with SILASTIC
169 implants (Dow Corning, Midland, MI) filled with 50 μ g of estradiol-benzoate (Sigma-Aldrich) in
170 30 μ l of sesame oil. Four to five hours before the tests, females were given a sub-cutaneous
171 injection of 1mg of progesterone (Sigma-Aldrich) in 100 μ l of sesame oil. Females were sexually

172 experienced before being used and receptivity was verified before the beginning of experiments,
173 using sexually experienced males.

174

175 *Mating.* Each male mouse was tested in its home cage for 10 h after the introduction of a receptive
176 female. The percentage of males reaching ejaculation, the numbers of mountings with or without
177 intromissions and thrusts were scored.

178

179 *Olfactory preference test*

180 The test was assessed in an enclosed plexiglass Y-maze with two empty perforated goal boxes
181 placed at each end as previously described (Adam et al., 2021; Capela et al., 2018; Dombret et al.,
182 2017; Picot et al., 2014). Animals were allowed to explore and become familiar with the maze for
183 10 min over 2 consecutive days. On the day of the test, male mice were offered the choice between
184 an anesthetized sexually receptive female and an anesthetized gonadally intact male, which were
185 placed in the goal boxes. The time spent in chemo-investigation of each was scored over 10 min.

186

187 *Urinary preference test*

188 The urinary preference was assessed in the same enclosed plexiglass Y-maze as previously
189 described (Adam et al., 2021). Sexually receptive females were allowed to explore and become
190 familiar with the maze for 10 min over 2 consecutive days. One hour before the test, an equivalent
191 volume of urine collected from all males of each treatment group was mixed, and 10 µl of this mix
192 was applied to a piece of filter paper. Females were offered the choice between a filter paper
193 containing the urine from the vehicle group and a filter paper containing the urine from the groups
194 exposed to DEHP alone or in mixture, placed at each end of the maze inside perforated goal boxes.
195 The time spent by sexually receptive females in chemo-investigation of each stimulus was scored
196 during the 10 min test.

197

198 *Ultrasonic vocalizations*

199 Each male from one of the four treatment groups was tested in its home cage in the presence of a
200 sexually receptive female as previously described (Adam et al., 2021; Capela et al., 2019, 2018;
201 Capela and Mhaouty-Kodja, 2021; Dombret et al., 2017). After the introduction of the female,
202 vocalizations were recorded for 4 minutes with an UltraSoundGate microphone (Avisoft
203 Bioacoustics), which was connected to an ultrasound recording interface plugged into a computer
204 equipped with the Avisoft-SASLab Pro (version 5.2.09 ; Avisoft Bioacoustics) recording software.
205 Vocalizations were analyzed using Avisoft-SASLab Pro (Avisoft Bioacoustics). Spectrograms were
206 generated for each detected call (frequency resolution: FFT-length: 512 ; frame size: 100% ;
207 overlap: 50%). The parameters used for the automatic quantification of the vocalizations were:
208 cutoff frequency of 30kHz, element separation based on an automatic single threshold with a hold
209 time of 15 ms. Syllables were identified and grouped into three main categories (simple, complex,
210 frequency-jump). The total number and duration of USVs were analyzed, as well as the number and
211 duration of each syllable.

212

213 *Locomotor activity*

214 The corridor used to measure activity was made of two concentric cylinders crossed by four
215 diametrically opposite infrared beams (Adam et al., 2021; Dombret et al., 2017; Raskin et al.,
216 2009). The locomotor activity was counted when animals interrupted two successive beams and had
217 thus traveled a quarter of the circular corridor. Activity was recorded for 120 min and was
218 expressed as a cumulative activity over the whole 120 min test.

219

220 *2.3. Golgi-cox staining*

221 Mice brains were fixed for 8 days in Golgi-cox solution (NovaUltra Golgi-cox Stain kit, Interchim,
222 Montluçon, France) as previously described (Jean et al., 2017). Coronal slices were cut with a
223 vibratom (Leica Microsystems VTC1000S, Wetzlar, Germany). Using the anterior commissure as a

224 landmark, 30 μm thick hypothalamic sections including the medial preoptic area were immersed in
225 post-impregnation solution for 10 min, washed in PBS and mounted with Mowiol. For each animal,
226 10 neurons homogeneously distributed throughout the medial preoptic area were analysed. For each
227 neuron, the analyses were performed on a dendritic length of 50 μm localized 30 μm from the start
228 of the dendrite. Subtypes of dendritic spines were determined by applying previously described
229 criteria (Harris et al., 1992).

230

231 *2.4. Western blotting*

232 Protein extracts from punches of the medial preoptic area were prepared as previously described for
233 AR and ER α immunodetection (Capela et al., 2018; Picot et al., 2016), and neuroplasticity markers
234 (Jean et al., 2017). Proteins (20 to 30 μg) were then separated on a 4-12% polyacrylamide gel
235 (Invitrogen), and transferred onto a nitrocellulose membrane. Blots were probed overnight with
236 polyclonal anti-AR (1:400, Santa-Cruz Biotechnology), anti-ER α (1:400, Santa-Cruz
237 Biotechnology), anti-AhR (1:500, Santa-Cruz Biotechnology), anti-spinophilin (1:500, Millipore),
238 anti-GluN2A (1:500, Millipore) or monoclonal anti-glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase
239 gene GAPDH (1:10000, Santa-Cruz Biotechnology), anti-postsynaptic density protein 95 (PSD95;
240 1:500, Santa-Cruz Biotechnology), anti-GluN1 (1:500, Millipore), anti-GluN2B (1:500, Millipore),
241 anti-synaptophysin (1:500, Abcam). Then, incubation with peroxidase-conjugated second
242 monoclonal or polyclonal antibodies diluted at 1:5000 (Amersham Bioscience) was performed.
243 Signals were visualized with the Pico or Super Signal detection kit (Thermo Scientific), quantified
244 with ImageJ software (NIH) and normalized with respect to GAPDH.

245

246 *2.5. Transmission electron microscopy*

247 For ultrastructural observation, mice were deeply anesthetized with a lethal dose of pentobarbital
248 (120 mg/kg, i.p.) and were transcardially perfused with an 0.9% saline solution followed by a 2.5%
249 glutaraldehyde solution diluted in 0.1 M cacodylate buffer pH 7.4. Brains were removed and post-

250 fixed in the same fixative solution overnight at 4°C. After washes in cacodylate buffer, four coronal
251 sections including the medial preoptic area (100-µm thickness) were cut from each brain with a
252 vibratome (Leica VT1000S, Leica Biosystems, Wetzlar, Germany). Sections were post-fixed for 1 h
253 at RT in 2% osmium tetroxide diluted in cacodylate buffer (v/v), dehydrated through an alcohol
254 ascending series and then embedded in epoxy resin (Epoxy-Embedding Kit, cat. N° 45359, Sigma
255 Aldrich, Switzerland) and polymerized at 60°C for 48 h between two silicone-coated glass slides.
256 Medial preoptic areas were selected and ultrathin sections (70 nm) were cut with an ultramicrotome
257 (Reichert/Leica Ultracut S ultramicrotome, Leica Microsystems, Bannockburn, IL, USA) and
258 collected into copper mesh grids, and contrasted for observation with 2% uranyl acetate for 5 min
259 and Reynold's lead citrate for 2 min. Observations were made in STEM mode in a Field Emission
260 SEM GeminiSEM 500 (Carl Zeiss Microscopy, Oberkochen, Germany) operating at 20kV with a
261 20-µm aperture. Transmitted electron were collected in bright field mode with the STEM detector
262 located beneath the sample.

263

264 *2.6. Metabolic analyses*

265 Animals were sacrificed by pentobarbital injection (120 mg/kg), and brains were collected and
266 sliced using a Vibroslice (World Precision Instrument, Sarasota, USA) in cold artificial
267 cerebrospinal fluid (aCSF: 120 mM NaCl, 3.5 mM KCl, 0.4 mM NaH₂PO₄, 1.3 mM CaCl₂, 1 mM
268 MgCl₂, 5 mM HEPES, pH 7.4) as previously described (Jean et al., 2017). Tissue punches were
269 recovered through the medial preoptic area with a 1 mm diameter canula from 300 µm thick brain
270 slices corresponding to plates 30–31 of the Mouse Brain Atlas, and placed on XF Islet Capture
271 Microplate wells. Punches were covered by nylon inserts and immersed into 500 µl of pre-warmed
272 aCSF supplemented with 4 mg/ml of bovine serum albumin (BSA) and 10 mM glucose. After 1 h
273 incubation in a CO₂-free incubator at 37°C to allow temperature and pH equilibration, OCR
274 (Oxygen Consumption Rate) and ECAR (Extracellular Acidification Rate) were measured using a
275 Seahorse XFe24 extracellular flux analyzer (Agilent Technologies, CA, USA). OCR was measured

276 in basal conditions (3 measurement cycles) and after sequential injections of oligomycin (20 μ M),
277 carbonyl cyanide 4-(trifluoromethoxy)phenylhydrazone (FCCP at 10 μ M) and a mix of
278 rotenone/antimycin (10 μ M) with 6 measurement cycles after each injection and 3 final
279 measurement cycles. For ECAR measurement, punches were covered by nylon inserts and
280 immersed into 500 μ L of pre-warmed aCSF supplemented with 4 mg/ml of BSA. ECAR was
281 measured in basal conditions (3 measurement cycles) and after sequential injections of glucose (10
282 mM), oligomycin (40 μ M) and the glucose analog 2-deoxy-glucose (2-DG) (25 mM) with 6
283 measurement cycles after each injection and 3 final measurement cycles.

284

285 *2.7. Targeted LC/MS metabolites analyses*

286 Metabolomic analysis were conducted as previously described (de la Calle Arregui et al., 2021).
287 The volume of the extraction solution composed of 50% methanol, 30% acetonitrile (ACN) and
288 20% water was adjusted to weight of the tissue (1 ml per 50 mg). After addition of the extraction
289 solution, hypothalamic samples were vortexed for 5 min at 4 °C and centrifuged at 16,000 g for
290 15 min at 4 °C. The supernatants were collected and stored at -80 °C until analysis. LC/MS analyses
291 were conducted on a QExactive Plus Orbitrap mass spectrometer equipped with an Ion Max source
292 and a HESI II probe coupled to a Dionex UltiMate 3000 UPLC system (Thermo). External mass
293 calibration was performed using a standard calibration mixture every 7 days, as recommended by
294 the manufacturer. The 5 μ l samples were injected onto a ZIC-PHILIC column (150 mm \times 2.1 mm;
295 i.d. 5 μ m) with a guard column (20 mm \times 2.1 mm; i.d. 5 μ m) (Millipore) for LC separation. Buffer
296 A was 20 mM ammonium carbonate, 0.1% ammonium hydroxide (pH 9.2), and buffer B was ACN.
297 The chromatographic gradient was run at a flow rate of 0.200 μ l min⁻¹ as follows: 0-20 min, linear
298 gradient from 80% to 20% of buffer B; 20–20.5 min, linear gradient from 20% to 80% of buffer B;
299 20.5–28 min, 80% buffer B. The mass spectrometer was operated in full scan, polarity switching
300 mode with the spray voltage set to 2.5 kV and the heated capillary held at 320 °C. The sheath gas
301 flow was set to 20 units, the auxiliary gas flow to 5 units and the sweep gas flow to 0 units. The

302 metabolites were detected across a mass range of 75–1,000 m/z at a resolution of 35,000 (at
303 200 m/z) with the automatic gain control target at 10^6 and the maximum injection time at 250 ms.
304 Lock masses were used to ensure mass accuracy below 5 ppm. Data were acquired with Thermo
305 Xcalibur software (Thermo). The peak areas of metabolites were determined using Thermo
306 TraceFinder software (Thermo), identified by the exact mass of each singly charged ion and by the
307 known retention time on the HPLC column.

308 Raw data from metabolomic analyses were analyzed using MetaboAnalyst 5.0 software. For each
309 sample, the peak area of each metabolite was normalized to the total peak areas of all metabolites.
310 The top 40 heatmap was used to evaluate the 40 most significant metabolites changing between
311 different groups. Metabolites with similar abundance patterns were positioned closer together.

312

313 *2.8. Body, seminal vesicle and testis weight measurements*

314 The body weight of the male mice was monitored weekly during the whole period of treatment and
315 behavioral analyses. At the end of behavioral experiments, animals were sacrificed by pentobarbital
316 injection (120 mg/kg), and the seminal vesicle and testis were collected and weighed. The results
317 were expressed as relative seminal vesicle and testis weights (percentage of body weight).

318

319 *2.9. Statistics*

320 Data were expressed as means \pm S.E.M. and analyzed by GraphPad Prism 6 (GraphPad Software).
321 Normality tests were performed (Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilks tests). Two-way
322 analysis of variance (ANOVA) was used to analyze the main effect of exposure and stimulus on the
323 time of investigation for olfactory preference. Bonferroni's post hoc tests were used to determine
324 group differences. The Kuskal-Wallis test was used to analyze the effect of exposure on the number
325 of mounts without intromission in the mating behavior, the number of syllables (total, short, flat,
326 downward, modulated, complex, one-jump and frequency-jump) the duration of syllables (short,
327 flat, upward, downward and one-jump), the testis and seminal vesicle weights, and seahorse

328 analyses. Dunn's post hoc tests were used to determine group differences. Significance for
329 metabolomic analyses was analyzed using ANOVA and an FDR-adjusted p-value of less than 0.05
330 was considered as significant. Fisher's LSD was used as a post hoc test.

331 One-way ANOVA was used to analyze the effect of exposure on the remaining data. Bonferroni's
332 post hoc tests were used to determine group differences. P values < 0.05 were considered to be
333 significant.

334

335 3. Results

336 3.1. Effects of adult exposure to DEHP alone or in a phthalate mixture on male sexual behavior

337 Sexually experienced males mice exposed to the vehicle or to DEHP alone or in a phthalate mixture
338 were assessed for mating with receptive females. [Figure 1A](#) shows that all males of the vehicle and
339 DEHP-50 groups and the majority of mice from the DEHP-5 (92%) and Mix (83%) groups reached
340 ejaculation. Analyses of the behavioral components show that there was an effect of treatment on
341 the number of mounts ($p = 0.047$), intromissions ($p = 0.004$) and thrusts ($p = 0.022$) ([Figure 1B-D](#)).
342 Post hoc analyses showed a significant reduced number of mounts in males of the Mix group (-71%
343 versus the vehicle), number of intromissions in the DEHP-50 and Mix groups (-58% and -48%
344 versus the vehicle, respectively), and number of thrusts in the DEHP-50 group (-38% versus the
345 vehicle). Although not significant, a tendency of decrease was also seen for the DEHP-5 group.

346 During mating, males and females emit pheromones that are mandatory for mutual sexual
347 stimulation. Males exposed to the vehicle or DEHP alone or in phthalate mixture were thus tested
348 for their olfactory preference towards receptive females in a Y maze test ([Figure 1E](#)). Two-ANOVA
349 showed an effect of stimulus ($F_{(1,42)} = 40.05$, $p < 0.0001$) but not of treatment ($F_{(3,42)} = 0.77$, $p =$
350 0.52). All males, regardless of their treatment group, exhibited a preference for females ([Figure 1F](#)).

351 To further assess whether these males were able to attract females, urine from the four treatment
352 groups was collected and used in a Y-maze preference test where sexually receptive females were
353 given the choice between urine from vehicle versus phthalate-treated males ([Figure 1G](#)). Female
354 mice spent significantly less time investigating the males from the DEHP-or the Mix group than
355 those from the vehicle group (-20%; [Figure 1H](#)).

356 Olfactory stimulation of males by female pheromones triggers the emission of ultrasonic
357 vocalizations by males. Males were then analyzed for their ability to emit ultrasonic vocalizations in
358 the presence of receptive females. Data illustrated in [Figure 2A](#) show that treatment had an effect on
359 the total number of ultrasonic vocalizations ($p = 0.002$), with a significant reduction observed in
360 the DEHP-5 and Mix groups (-22% and -27% respectively, versus the vehicle group). Detailed

361 analyses of emitted syllables (Figure 2B-D) show that there was a significant effect of treatment on
362 the number of modulated ($p = 0.024$), complex ($p = 0.002$) and one-jump syllables ($p = 0.013$), with
363 a significant reduction in the DEHP-5 (-40%, -45% and -41%, respectively) and Mix groups (-35%,
364 -58% and -49%, respectively) compared to the vehicle group. The treatment also affected the total
365 duration of ultrasonic vocalizations ($p = 0.037$), with a significant reduced duration in the DEHP-5
366 and Mix-groups (-35% and -31% versus the vehicle group, respectively) as shown in Figure 2E.
367 Significant treatment effects were seen on the duration of modulated, complex and one-jump
368 syllables ($p = 0.002$ for the three syllables) as shown in Figure 2F-H. The duration was reduced in
369 the three treated groups relative to the vehicle group for modulated syllables (-50%, -39,8% and -
370 40%, respectively), and in the DEHP-5 and Mix groups for complex (-55% and -60%, respectively)
371 and one-jump syllables (-48% and -56%, respectively).

372 General behavior including locomotor activity was also monitored (Figure S2). There was an
373 effect of time ($F_{(5, 215)} = 101.1$, $p < 0.0001$), but not of treatment ($F_{(3,43)} = 1.420$; $p = 0.250$) on the
374 activity measured during 2 h (Figure S2A). The cumulative activity was also unchanged between
375 the treatment groups (Figure S2B).

376 Overall, these data show that adult exposure of male mice to DEHP alone or in a phthalate mixture
377 disrupted the emission of ultrasonic vocalizations, urinary preference, and mating without affecting
378 the ability to discriminate between female and male pheromones or the spontaneous activity.

379

380 3.2. Synaptic plasticity in the medial preoptic area of adult male mice exposed to DEHP alone or in 381 a phthalate mixture

382 In a previous study, we showed that long-lasting improvement of male sexual behavior is
383 accompanied by morphological and functional modifications related to synaptic plasticity in the
384 medial preoptic area (Jean et al., 2017). We thus assessed whether the behavioral alterations
385 induced by exposure of adult male mice to DEHP alone or in phthalate mixture could be related to
386 changes in synaptic plasticity in this brain area.

387 Structural plasticity was analyzed by characterizing the density and morphology of spines
388 emanating from neuronal dendrites and known to constitute excitatory postsynapses. For this, brains
389 from males exposed to the vehicle or DEHP alone or in a phthalate mixture were processed in
390 Golgi-Cox staining. Dendritic spines were analyzed in the medial preoptic area and classified into
391 stubby, thin and mushroom types according to their level of maturation as previously described
392 (Jean et al., 2017). [Figure 3A-B](#) shows that there was an effect on the number of stubby ($p = 0.007$),
393 thin ($p = 0.0006$), and mushroom spines ($p = 0.0001$). The density was reduced in all treatment
394 groups compared to vehicle-treated males (-41% to -53% for stubby spines, -64% to -77% for thin
395 spines, and -79% to -81% for mushroom spines). This resulted in an average reduction (-56% to -
396 64% versus the vehicle group) for the total number of dendritic spines.

397 Functional neuroplasticity was analyzed through quantification of some of the major components of
398 dendritic spines, including the postsynaptic PSD-95, spinophilin and glutamate receptors GluN1,
399 GluN2A and GluN2B by Western blotting of proteins extracted from the medial preoptic area.
400 [Figure 3C-D](#) shows a significant effect of treatment on the protein amount of PSD-95 ($p = 0.031$),
401 spinophilin ($p = 0.019$), and GluN1 ($p = 0.011$) and GluN2A receptors ($p = 0.010$). No significant
402 treatment effect was found on the protein amount of GluN2B ($p = 0.106$), although a tendency of a
403 decreased level was also observed. Post hoc analyses show that the protein levels were reduced for
404 PSD-95 (-34%) in the DEHP-50 group, spinophilin (-44%) in the DEHP-50 group, and GluN1 (-
405 38%) in the DEHP-5 group compared to the vehicle group as shown in [Figure 3C-D](#). Altogether,
406 these data support an alteration of both structural and functional neuroplasticity induced by adult
407 exposure of male mice to DEHP alone or in phthalate mixture.

408 The protein levels for the presynaptic synaptophysin were also quantified in the medial preoptic
409 area. [Figure 4A](#) shows an effect of treatment ($p < 0.01$), with a higher amount in DEHP-5 and Mix-
410 groups (+95 to 113% versus the vehicle group). Further ultrastructural observation of synapses were
411 made in the medial preoptic area. [Figure 4B](#) shows a clean homogeneous, compact and electron-
412 dense postsynaptic membrane, and abundant vesicles (40 nm diameter) with low dense electron

413 density content gathered into the presynaptic element for the vehicle group. In addition, numerous
414 vesicles were closely associated with the presynaptic plasma membrane along its entire length. In
415 contrast, for mice exposed to DEHP-5, DEHP-50 and the phthalate mixture, vesicles were more
416 distant from the presynaptic membrane, with very few, if any, vesicles observed in contact with the
417 presynaptic membranes (Figure 4B). These observations, together with the increased protein
418 amount of synaptophysin, strongly suggest that neurotransmission was possibly also affected
419 following exposure to DEHP alone or in phthalate mixture.

420

421 *3.3. Bioenergetic activity of the medial preoptic area of male mice exposed to DEHP alone or to a* 422 *phthalate mixture*

423 There is a tight link between neuroplasticity processes and cellular bioenergy. A potential
424 bioenergetic dysregulation and notably mitochondrial dysfunction may lead to neuroplasticity
425 alterations and neurological disorders (Li and Sheng, 2022). Interestingly, our previous comparative
426 analysis of the medial preoptic area proteome between the vehicle and DEHP-exposed groups
427 identified differentially expressed proteins involved in mitochondrial and cellular metabolism
428 processes (Dombret et al., 2017). We thus assessed the effect of DEHP alone or in phthalate
429 mixture on the bioenergetic profile of the medial preoptic area. We did not observe any significant
430 alterations of OCR parameters (Figure 5A-B), nor any change in the expression of oxidative
431 phosphorylation complexes and the central inducer of mitochondrial biogenesis PGC1- α (Figure
432 S3). This suggests that mitochondrial function is not affected by exposure. However, there was an
433 effect of treatment on glycolysis ($p = 0.02$) and glycolytic capacity ($p = 0.04$) with a moderate
434 increase in exposed groups (Figure 5C-D), whereas no alterations of the neural glucose transporters
435 GLUT1 and GLUT3 nor the glycolytic enzymes hexokinases 1 and 2 were observed (Figure S3).
436 To further investigate the effect of exposure, a metabolic analysis by LC/MS was conducted on the
437 hypothalamus from adult mice exposed to the vehicle, DEHP alone or in a phthalate mixture. The
438 heatmap of the top 40 modified metabolites is shown in Figure 6. Among them, ten metabolites

439 were significantly modified by exposure to DEHP or phthalate mixture ($p < 0.05$). These included
440 taurine ($p = 0.0026$), N-acetyl aspartate ($p = 0.0029$) and succinate ($p = 0.00043$), which have been
441 described as important in neuronal physiology and physiopathology (Clark, 1998; Jodeiri Farshbaf
442 and Kiani-Esfahani, 2018). Nucleotide metabolism was also altered with a downregulation of orotic
443 acid ($p = 0.0018$), a precursor of pyrimidine synthesis, and a concomitant upregulation of UMP ($p =$
444 0.0003) and CMP ($p = 0.0004$). Guanosine derived nucleotides GDP ($p = 0.0016$) and GTP ($p =$
445 0.003), which are important in neurotransmission, were also affected. Finally, tryptophan and
446 aminoadipate, which are implicated in glutamatergic neurotoxicity (da Silva et al., 2017; O'Mahony
447 et al., 2015), were significantly decreased ($p = 0.0026$ and $p = 2.7 \cdot 10^{-7}$, respectively). Tryptophan
448 can be metabolized via the kynurenine pathway in neuroactive compounds. Interestingly, an
449 overproduction of NAD, the endproduct of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism
450 (O'Mahony et al., 2015; Ramos-Chávez et al., 2018), was observed for DEHP-50 ($p = 0.043$) and
451 Mix groups ($p = 0.036$) compared to controls (Table S1).

452

453 *3.4. Protein amounts of AR, ER α and AhR in the preoptic area of adult male mice exposed to* 454 *DEHP alone or in a phthalate mixture*

455 We previously showed that adult exposure to DEHP alone reduced the protein amount and mRNA
456 levels of the AR in the preoptic area, without any effect on the gonadotropic axis or circulating
457 levels of testosterone (Capela and Mhaouty-Kodja, 2021; Dombret et al., 2017). We therefore
458 analyzed whether DEHP in the phthalate mixture behaves in the same way as DEHP alone. For this
459 purpose, we assessed the weight of androgen-sensitive organs (seminal vesicles and testis) and
460 quantified the protein amount of the AR and ER α in the medial preoptic area. Analyses of body
461 weight throughout the treatment period did not show any effect of exposure to DEHP alone or in
462 phthalate mixture (Figure S4). No effect was observed neither on the relative weights of testis or
463 seminal vesicles expressed as percentage of body weight (Figure 7A-B). Quantification by Western
464 blotting indicated an effect of treatment on the protein amounts of the AR ($p = 0.01$) but not on of

465 the ER α ($p = 0.99$) as shown in [Figure 7C-D](#). A significantly reduced AR protein amount was
466 found for DEHP-5, DEHP-50 and Mix groups (-28%, -30% and -32% compared to vehicle-treated
467 males, respectively).

468 The xenobiotic receptor AhR is one of the targets activated by the kynurenine pathway of
469 tryptophan metabolism (Ramos-Chávez et al., 2018). Interestingly, AhR was shown to interact with
470 the AR (Ghotbaddini et al., 2018) and reduce its expression (Arabnezhad et al., 2020). We thus
471 investigated whether the observed reduced AR expression in males exposed to DEHP alone or in
472 phthalate mixture was associated with modifications in AhR protein amount in the medial preoptic
473 area. Analysis by Western blotting shows an effect of treatment on AhR protein amounts ($p =$
474 0.005 ; [Figure 7E](#)), with a significant increase in the DEHP-5, DEHP-50 and Mix-groups compared
475 to the vehicle group (+184%, +144% and +242%, respectively).

476

477 **4. Discussion**

478 Chronic exposure of adult male mice to an environmental phthalate mixture impaired sexual
479 behavior to the same extent as DEHP alone. The present study shows for the first time that these
480 behavioral alterations are associated with reduced structural and functional neuroplasticity in the
481 preoptic area, and a disrupted metabolomic profile in the hypothalamus. In particular, the
482 kynurenine pathway of tryptophan metabolism seemed to be activated, as evidenced by the
483 observed reduced levels of tryptophan and an increased level of NAD⁺ the endproduct metabolite
484 of this pathway. This, together with the increased protein amount of AhR, a xenobiotic target of the
485 kynurenine pathway and known modulator of *AR* expression, may participate at least in part in the
486 observed *AR* down-regulation and altered neuroplasticity in the preoptic area and sexual behavior
487 in male mice exposed to DEHP alone or in phthalate mixture.

488

489 The behavioral analyses show that the phthalate mixture at environmental doses behaves as
490 DEHP alone. This confirms our previous data reporting altered emission of ultrasonic vocalizations
491 and mating following chronic exposure to DEHP at 5 or 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ (Dombret et al., 2017).
492 Furthermore, it suggests that DEHP probably drives the effects in the mixture. In this study, we also
493 showed using the three chamber test that receptive females spent less time investigating awake
494 DEHP-treated males than males of the vehicle group (Dombret et al., 2017). We thus suggested that
495 this lower ability of DEHP-exposed males to attract receptive females was probably due at least
496 partly to their reduced emission of ultrasonic vocalizations. In the present study, when receptive
497 females were given the choice between urine from vehicle or DEHP/Mix treated males, they
498 investigated the urine from males exposed to DEHP alone or in mixture less than the control.
499 Urinary excretions play an essential role during mating; some sociosexual pheromones such as the
500 exocrine-gland-secreting peptide 1 (Kimoto et al., 2007) or major urinary proteins (Kaur et al.,
501 2014) have been identified in males. It is thus possible that the lower ability of DEHP- or Mix-

502 exposed males to attract females was due both to altered production of courtship vocalizations and
503 to emission of pheromonal cues.

504 The behavioral effects were associated with a reduced density of dendritic spines in the medial
505 preoptic area of males exposed to DEHP alone or in phthalate mixture. Effects were observed on
506 spines at all maturation stages, from the transient spine (thin) to the most stable and persistent ones
507 (mushroom). Reduced amounts levels of dendritic components including glutamate receptors,
508 spinophilin and PSD-95, a known marker of mature excitatory synapses, indicate that exposure to
509 DEHP alone or in phthalate mixture altered both the structure and function of dendritic spines.
510 Furthermore, the ultrastructure observations made in the preoptic area pointed out the presence of
511 vesicles, which appeared more distant from the presynaptic membrane in male mice exposed to
512 DEHP alone or in phthalate mixture compared to the vehicle group. Together with the parallel
513 increase in the protein levels of synaptophysin, this strongly suggests that neurotransmission was
514 possibly also impaired in males exposed to DEHP alone or in phthalate mixture. First, secretion of
515 neurotransmitters into the synaptic cleft requires fusion of vesicles with the presynaptic membrane.
516 Second, synaptophysin was reported to negatively regulate excitocytosis as evidenced by the
517 increased efficiency of the release machinery in quadruple knockout mice lacking the four major
518 proteins of synaptic vesicle membrane proteins (Raja et al., 2019).

519

520 Exposure to DEHP alone or in phthalate mixture also affected bioenergetic activity of the
521 preoptic area. Using the SeaHorse analyzer on punches of the preoptic area, unchanged
522 mitochondrial function and a moderate increase in glycolysis were found in male mice exposed to
523 DEHP alone or in phthalate mixture. The latter increase suggests an enhancement of activity as a
524 possible adaptative response to maintain normal ATP production. A further metabolomic approach
525 showed altered hypothalamic levels of metabolites including nucleotides involved in
526 neurotransmission or metabolites involved in neurotoxicity, such as admiroadipate and tryptophan.
527 Tryptophan metabolism is of great interest in the context of exposure to DEHP alone or in phthalate

528 mixture for the following reasons. Tryptophan is an essential amino acid provided by the diet. Once
529 absorbed, it can be used in the periphery or the brain in the serotonin synthesis pathway or the
530 kynurenine pathway, which plays a key role in the generation of NAD⁺, a source of energy in
531 particular in the context of the immune response. Dysregulation of the kynurenine pathway of
532 tryptophan metabolism has been suggested to be involved in several psychiatric and
533 neurodegenerative diseases (Ramos-Chávez et al., 2018). The intermediate metabolites of this
534 pathway are indeed neuroactive and modulate neuroplasticity through effects on glutamatergic
535 neurotransmission toxicity (Savitz, 2020). They are also widely known as inflammatory mediators
536 that induce production of proinflammatory factors in astrocytes and activate microglia, the brain
537 immune cells, through a mechanism involving activation of the xenobiotic receptor AhR (Ramos-
538 Chávez et al., 2018). Interestingly, exposure to phthalates was previously reported to increase the
539 kynurenine pathway of tryptophan metabolism. In male rats, oral exposure to DEHP, DBP or other
540 phthalate esters at 0.01% to 3% of the diet for 21 days increased the liver conversion ratio of
541 tryptophan to niacin, a byproduct of the kynurenine pathway, and urinary excretion of kynurenine
542 pathway metabolites (Fukuwatari et al., 2004, 2002a, 2002b). In men, high DBP exposure derived
543 from mesalamine intake increased the urinary concentrations of neurotoxic intermediate metabolites
544 of the kynurenine pathway (Nassan et al., 2019). Moreover, urinary concentrations of several
545 phthalate metabolites were positively associated with kynurenine-derived neuroactive metabolites
546 in women (Nassan et al., 2020). Due to their structural similarities with tryptophan metabolites,
547 phthalates bind and inhibit the enzyme that prevents the accumulation of kynurenine pathway
548 metabolites (Singh et al., 2018). These effects of phthalates have been described to occur in
549 peripheral tissues. However, our study shows for the first time that an imbalance in the kynurenine
550 pathway of tryptophan metabolism following exposure to DEHP alone or in phthalate mixture can
551 take place in the brain given the observed decrease of tryptophan, the initiating precursor, and
552 increased levels of NAD⁺, the endproduct of this metabolic pathway. We have recently shown that
553 exposure of adult male mice to DEHP alone or in phthalate mixture, under similar experimental

554 conditions, induced neuroinflammation with astrocyte and microglial activation as well as increased
555 BBB permeability in the medial preoptic area (Ahmadpour et al., 2022, 2021). In this context, and
556 in view of all the alterations induced by exposure to DEHP alone or in phthalate mixture, including
557 neuroinflammation, BBB disruption, reduced neuroplasticity and behavior (Ahmadpour et al., 2022,
558 2021; Dombret et al., 2017; present study), we suggest that chronic exposure to phthalates may first
559 induce a metabolic perturbation including a dysregulation of tryptophan metabolism, which then
560 impacts glial and neuronal functions thus leading to behavioral impairment.

561

562 As in our previous work on DEHP (Dombret et al., 2017), we show in the present study that the
563 behavioral effects induced by DEHP alone or in phthalate mixture were not associated with
564 changed levels of testosterone and/or weight of androgen-sensitive tissues. A selective reduced
565 expression of *AR*, the key receptor involved in the expression of sexual behavior, was observed in
566 cerebral parenchyma (Dombret et al., 2017; present study) and in capillaries (Ahmadpour et al.,
567 2022). A possible link between tryptophan metabolism perturbation and *AR* downregulation could
568 be the above-mentioned *AhR* since exposure to DEHP alone or in phthalate mixture increased the
569 protein amounts of this xenobiotic receptor. It is thus possible that exposure to DEHP alone or in
570 phthalate mixture activated and/or increased the expression levels of *AhR*, which then reduced *AR*
571 expression as previously reported in LNCaP cells (Arabnezhad et al., 2020). Such downregulation
572 of the neural *AR* may participate not only in reduced sexual behavior but also in increased
573 neuroinflammation and impaired BBB induced by exposure to DEHP alone or in phthalate mixture
574 (Ahmadpour et al., 2022, 2021; Dombret et al., 2017; present study). First, the role of neural *AR* in
575 the expression of male sexual behavior has been well proven by the use of conditional transgenic
576 male mice (Mhaouty-Kodja, 2018; Raskin et al., 2009). Second, chronic depletion of adult male
577 mice by castration induced neural *AR* down-regulation, resulting in the activation of astrocytes and
578 microglia and up-regulation of inflammatory molecules (Atallah et al., 2017). These males also
579 exhibited increased BBB permeability for different tracers and endogenous immunoglobulins, and

580 altered organization of tight junction ultrastructure, as shown by electron tomography, and reduced
581 expression levels of tight junction proteins.

582

583 *4.1. Conclusion*

584 The present data obtained in the context of a thorough investigation combining behavioral, cellular
585 and molecular analyses, together with the available literature, lead us to propose for the first time a
586 putative Adverse Outcome Pathway (AOP) for exposure to phthalates (Figure 8). Chronic exposure
587 to DEHP alone or in an environmental phthalate mixture may lead to brain metabolic perturbations,
588 which include a dysregulation of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism. The
589 intermediate metabolites of this pathway trigger AR downregulation either directly or indirectly
590 through AhR activation. Then, the reduced androgen sensitivity and the activated kynurenine/AhR
591 pathway may participate together to induce neuroinflammation, BBB permeability and reduced
592 neuroplasticity associated with an impairment of neurotransmission. All these cellular alterations
593 may then result in impaired processing in the medial preoptic area leading to reduction of several
594 behavioral components including lower USV emission, attractiveness and mating. It is of great
595 interest that the observed effects were obtained at DEHP doses equivalent to the TDI dose or in the
596 range of the estimated environmental exposure for both DEHP and the phthalate mixture. This
597 indicates that even at low doses, phthalates can target the brain and impact several molecular,
598 cellular, and neuroplasticity events essential for behavioral processing and male reproduction and
599 fertility.

600

601 Declaration of Competing Interest

602 The authors declare that they have no known financial interest or personal relationships that could
603 have appeared to influence the work reported in this paper.

604

605 Acknowledgments

606 This work was supported by the Agence Nationale de la Recherche (Phtailure, 2018), France. We
607 thank the rodent facility of the “Institut de Biologie Paris-Sein”e (IBPS, Paris, France) for taking
608 care of the animals and the IBPS Imaging facility.

609

610 Author Contributions

611 SM-K and IP designed the study; SD and FT carried out the behavioral and neuroplasticity
612 experiments and the analyses of physiological parameters; VG-M performed the electron
613 microscopy study; ED, LP-M, AL’H, CC-C and IN carried out the metabolic analyses; SM-K wrote
614 the manuscript; VG-M, ED and IP corrected the manuscript and all authors read and approved the
615 final version.

616

617 Appendix A. Supplementary material

618

619 **References**

- 620 Adam, N., Brusamonti, L., Mhaouty-Kodja, S., 2021. Exposure of adult female mice to low doses
621 of di(2-ethylhexyl) phthalate alone or in an environmental phthalate mixture: evaluation of
622 reproductive behavior and underlying neural mechanisms. *Environ Health Perspect* 129,
623 17008. <https://doi.org/10.1289/EHP7662>
- 624 Ahmadpour, D., Mhaouty-Kodja, S., Grange-Messent, V., 2022. Effects and underlying cellular
625 pathway involved in the impairment of the neurovascular unit following exposure of adult
626 male mice to low doses of di(2-ethylhexyl) phthalate alone or in an environmental phthalate
627 mixture. *Environ Res* 207, 112235. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.112235>
- 628 Ahmadpour, D., Mhaouty-Kodja, S., Grange-Messent, V., 2021. Disruption of the blood-brain
629 barrier and its close environment following adult exposure to low doses of di(2-
630 ethylhexyl)phthalate alone or in an environmental phthalate mixture in male mice.
631 *Chemosphere* 282, 131013. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.131013>
- 632 Anses, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail,
633 2015. *Connaissances relatives à la réglementation, à l'identification, aux propriétés*
634 *chimiques, à la production et aux usages des composés de la famille des Phtalates (Tome 3).*
- 635 Arabnezhad, M.-R., Montazeri-Najafabady, N., Chatrabnous, N., Ghafarian Bahreman, A.,
636 Mohammadi-Bardbori, A., 2020. Anti-androgenic effect of 6-formylindolo[3,2-b]carbazole
637 (FICZ) in LNCaP cells is mediated by the aryl hydrocarbon-androgen receptors cross-talk.
638 *Steroids* 153, 108508. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2019.108508>
- 639 Atallah, A., Mhaouty-Kodja, S., Grange-Messent, V., 2017. Chronic depletion of gonadal
640 testosterone leads to blood-brain barrier dysfunction and inflammation in male mice. *J*
641 *Cereb Blood Flow Metab* 37, 3161–3175. <https://doi.org/10.1177/0271678X16683961>
- 642 Capela, D., Dombret, C., Poissenot, K., Poignant, M., Malbert-Colas, A., Franceschini, I., Keller,
643 M., Mhaouty-Kodja, S., 2018. Adult male mice exposure to nonylphenol alters courtship
644 vocalizations and mating. *Sci Rep* 8, 2988. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21245-9>

- 645 Capela, D., Mhaouty-Kodja, S., 2021. Effects of pubertal exposure to low doses of di-(2-
646 ethylexyl)phthalate on reproductive behaviors in male mice. *Chemosphere* 263, 128191.
647 <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128191>
- 648 Capela, D., Poissenot, K., Dombret, C., Keller, M., Franceschini, I., Mhaouty-Kodja, S., 2019.
649 Effects of combined exposure of adult male mice to di-(2-ethylexyl)phthalate and
650 nonylphenol on behavioral and neuroendocrine responses. *Chemosphere* 221, 573–582.
651 <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.01.071>
- 652 Clark, J.B., 1998. N-acetyl aspartate: a marker for neuronal loss or mitochondrial dysfunction. *Dev*
653 *Neurosci* 20, 271–276. <https://doi.org/10.1159/000017321>
- 654 da Silva, J.C., Amaral, A.U., Cecatto, C., Wajner, A., Dos Santos Godoy, K., Ribeiro, R.T., de
655 Mello Gonçalves, A., Zanatta, Â., da Rosa, M.S., Loureiro, S.O., Vargas, C.R., Leipnitz, G.,
656 de Souza, D.O.G., Wajner, M., 2017. α -keto adipic acid and α -amino adipic acid cause
657 disturbance of glutamatergic neurotransmission and induction of oxidative stress in vitro in
658 brain of adolescent rats. *Neurotox Res* 32, 276–290. [https://doi.org/10.1007/s12640-017-](https://doi.org/10.1007/s12640-017-9735-8)
659 [9735-8](https://doi.org/10.1007/s12640-017-9735-8)
- 660 de la Calle Arregui, C., Plata-Gómez, A.B., Deleyto-Seldas, N., García, F., Ortega-Molina, A.,
661 Abril-Garrido, J., Rodríguez, E., Nemazanyy, I., Tribouillard, L., de Martino, A., Caleiras,
662 E., Campos-Olivas, R., Mulero, F., Laplante, M., Muñoz, J., Pende, M., Sabio, G., Sabatini,
663 D.M., Efeyan, A., 2021. Limited survival and impaired hepatic fasting metabolism in mice
664 with constitutive Rag GTPase signaling. *Nat Commun* 12, 3660.
665 <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23857-8>
- 666 Dewalque, L., Charlier, C., Pirard, C., 2014. Estimated daily intake and cumulative risk assessment
667 of phthalate diesters in a Belgian general population. *Toxicol Lett* 231, 161–168.
668 <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.06.028>
- 669 Dombret, C., Capela, D., Poissenot, K., Parmentier, C., Bergsten, E., Pionneau, C., Chardonnet, S.,
670 Hardin-Pouzet, H., Grange-Messent, V., Keller, M., Franceschini, I., Mhaouty-Kodja, S.,

- 671 2017. Neural mechanisms underlying the disruption of male courtship behavior by adult
672 exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate in mice. *Environ Health Perspect* 125, 097001.
673 <https://doi.org/10.1289/EHP1443>
- 674 EFSA, 2005. Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and
675 materials in contact with food (AFC) related to Bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) for use
676 in food contact materials. *EFSA Journal* 3, 243. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2005.243>
- 677 EFSA Panel on F.C.M., Enzymes and Processing Aids, Silano, V., Barat Baviera, J.M., Bolognesi,
678 C., Chesson, A., Cocconcelli, P.S., Crebelli, R., Gott, D.M., Grob, K., Lampi, E.,
679 Mortensen, A., Rivière, G., Steffensen, I.-L., Tlustos, C., Van Loveren, H., Vernis, L., Zorn,
680 H., Cravedi, J.-P., Fortes, C., Tavares Poças, M. de F., Waalkens-Berendsen, I., Wölfle, D.,
681 Arcella, D., Cascio, C., Castoldi, A.F., Volk, K., Castle, L., 2019. Update of the risk
682 assessment of di-butylphthalate (DBP), butyl-benzyl-phthalate (BBP), bis(2-
683 ethylhexyl)phthalate (DEHP), di-isononylphthalate (DINP) and di-isodecylphthalate (DIDP)
684 for use in food contact materials. *EFSA J* 17, e05838.
685 <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5838>
- 686 Fukuwatari, T., Ohta, M., Sugimoto, E., Sasaki, R., Shibata, K., 2004. Effects of dietary di(2-
687 ethylhexyl)phthalate, a putative endocrine disrupter, on enzyme activities involved in the
688 metabolism of tryptophan to niacin in rats. *Biochim Biophys Acta* 1672, 67–75.
689 <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2004.02.009>
- 690 Fukuwatari, T., Suzuki, Y., Sugimoto, E., Shibata, K., 2002a. Elucidation of the toxic mechanism of
691 the plasticizers, phthalic acid esters, putative endocrine disrupters: effects of dietary di(2-
692 ethylhexyl)phthalate on the metabolism of tryptophan to niacin in rats. *Biosci Biotechnol*
693 *Biochem* 66, 705–710. <https://doi.org/10.1271/bbb.66.705>
- 694 Fukuwatari, T., Suzuki, Y., Sugimoto, E., Shibata, K., 2002b. Identification of a toxic mechanism
695 of the plasticizers, phthalic acid esters, which are putative endocrine disrupters: time-
696 dependent increase in quinolinic acid and its metabolites in rats fed di(2-

- 697 ethylhexyl)phthalate. *Biosci Biotechnol Biochem* 66, 2687–2691.
698 <https://doi.org/10.1271/bbb.66.2687>
- 699 Ghotbaddini, M., Moultrie, V., Powell, J.B., 2018. Constitutive aryl hydrocarbon receptor Signaling
700 in prostate cancer progression. *J Cancer Treatment Diagn* 2, 11–16.
701 <https://doi.org/10.29245/2578-2967/2018/5.1136>
- 702 Harris, K.M., Jensen, F.E., Tsao, B., 1992. Three-dimensional structure of dendritic spines and
703 synapses in rat hippocampus (CA1) at postnatal day 15 and adult ages: implications for the
704 maturation of synaptic physiology and long-term potentiation. *J Neurosci* 12, 2685–2705.
- 705 Holahan, M.R., Smith, C.A., 2015. Phthalates and neurotoxic effects on hippocampal network
706 plasticity. *Neurotoxicology* 48, 21–34. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2015.02.008>
- 707 Jean, A., Bonnet, P., Liere, P., Mhaouty-Kodja, S., Hardin-Pouzet, H., 2017. Revisiting medial
708 preoptic area plasticity induced in male mice by sexual experience. *Sci Rep* 7, 17846.
709 <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18248-3>
- 710 Jodeiri Farshbaf, M., Kiani-Esfahani, A., 2018. Succinate dehydrogenase: Prospect for
711 neurodegenerative diseases. *Mitochondrion* 42, 77–83.
712 <https://doi.org/10.1016/j.mito.2017.12.002>
- 713 Kaur, A.W., Ackels, T., Kuo, T.-H., Cichy, A., Dey, S., Hays, C., Kateri, M., Logan, D.W., Marton,
714 T.F., Spehr, M., Stowers, L., 2014. Murine pheromone proteins constitute a context-
715 dependent combinatorial code governing multiple social behaviors. *Cell* 157, 676–688.
716 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.02.025>
- 717 Kimoto, H., Sato, K., Nodari, F., Haga, S., Holy, T.E., Touhara, K., 2007. Sex- and strain-specific
718 expression and vomeronasal activity of mouse ESP family peptides. *Curr Biol* 17, 1879–
719 1884. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.09.042>
- 720 Li, S., Sheng, Z.-H., 2022. Energy matters: presynaptic metabolism and the maintenance of synaptic
721 transmission. *Nat Rev Neurosci* 23, 4–22. <https://doi.org/10.1038/s41583-021-00535-8>
- 722 Martine, B., Marie-Jeanne, T., Cendrine, D., Fabrice, A., Marc, C., 2013. Assessment of adult

- 723 human exposure to phthalate esters in the urban centre of Paris (France). *Bull Environ*
724 *Contam Toxicol* 90, 91–96. <https://doi.org/10.1007/s00128-012-0859-5>
- 725 Mhaouty-Kodja, S., 2018. Role of the androgen receptor in the central nervous system. *Mol Cell*
726 *Endocrinol* 465, 103–112. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.08.001>
- 727 Mhaouty-Kodja, S., Naulé, L., Capela, D., 2018. Sexual Behavior: From Hormonal Regulation to
728 Endocrine Disruption. *Neuroendocrinology* 107, 400–416.
729 <https://doi.org/10.1159/000494558>
- 730 Min, A., Liu, F., Yang, X., Chen, M., 2014. Benzyl butyl phthalate exposure impairs learning and
731 memory and attenuates neurotransmission and CREB phosphorylation in mice. *Food Chem*
732 *Toxicol* 71, 81–89. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.05.021>
- 733 Nassan, F.L., Gunn, J.A., Hill, M.M., Coull, B.A., Hauser, R., 2019. High phthalate exposure
734 increased urinary concentrations of quinolinic acid, implicated in the pathogenesis of
735 neurological disorders: Is this a potential missing link? *Environ Res* 172, 430–436.
736 <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.02.034>
- 737 Nassan, F.L., Gunn, J.A., Hill, M.M., Williams, P.L., Hauser, R., 2020. Association of urinary
738 concentrations of phthalate metabolites with quinolinic acid among women: A potential link
739 to neurological disorders. *Environ Int* 138, 105643.
740 <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105643>
- 741 Naulé, L., Marie-Luce, C., Parmentier, C., Martini, M-A., Albac, C., Trouillet, A-C., Keller, M.,
742 Hardin-Pouzet, H., Mhaouty-Kodja, S., 2016. Revisiting the neural role of estrogen receptor
743 beta in male sexual behavior by conditional mutagenesis. *Horm Behav.*; 80:1-9.
744 <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2016.01.014>
- 745 O'Mahony, S.M., Clarke, G., Borre, Y.E., Dinan, T.G., Cryan, J.F., 2015. Serotonin, tryptophan
746 metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res* 277, 32–48.
747 <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.07.027>
- 748 Picot, M., Billard, J.-M., Dombret, C., Albac, C., Karamah, N., Daumas, S., Hardin-Pouzet, H.,

- 749 Mhaouty-Kodja, S., 2016. Neural androgen receptor deletion impairs the temporal
750 processing of objects and hippocampal CA1-dependent mechanisms. *PLoS One* 11,
751 e0148328. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148328>
- 752 Picot, M., Naulé, L., Marie-Luce, C., Martini, M., Raskin, K., Grange-Messent, V., Franceschini, I.,
753 Keller, M., Mhaouty-Kodja, S., 2014. Vulnerability of the neural circuitry underlying sexual
754 behavior to chronic adult exposure to oral bisphenol a in male mice. *Endocrinology* 155,
755 502–512. <https://doi.org/10.1210/en.2013-1639>
- 756 Raja, M.K., Preobraschenski, J., Del Olmo-Cabrera, S., Martinez-Turrillas, R., Jahn, R., Perez-
757 Otano, I., Wesseling, J.F., 2019. Elevated synaptic vesicle release probability in
758 synaptophysin/gyrin family quadruple knockouts. *Elife* 8, e40744.
759 <https://doi.org/10.7554/eLife.40744>
- 760 Ramos-Chávez, L.A., Lugo Huitrón, R., González Esquivel, D., Pineda, B., Ríos, C., Silva-Adaya,
761 D., Sánchez-Chapul, L., Roldán-Roldán, G., Pérez de la Cruz, V., 2018. Relevance of
762 alternative routes of kynurenic acid production in the brain. *Oxid Med Cell Longev* 2018,
763 5272741. <https://doi.org/10.1155/2018/5272741>
- 764 Raskin, K., de Gendt, K., Duittoz, A., Liere, P., Verhoeven, G., Tronche, F., Mhaouty-Kodja, S.,
765 2009. Conditional inactivation of androgen receptor gene in the nervous system: Effects on
766 male behavioral and neuroendocrine responses. *J. Neurosci.* 29, 4461.
767 <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0296-09.2009>
- 768 Savitz, J., 2020. The kynurenine pathway: a finger in every pie. *Mol Psychiatry* 25, 131–147.
769 <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0414-4>
- 770 Singh, N., Dalal, V., Kumar, P., 2018. Structure based mimicking of Phthalic acid esters (PAEs)
771 and inhibition of hACMSD, an important enzyme of the tryptophan kynurenine metabolism
772 pathway. *Int J Biol Macromol* 108, 214–224. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.12.005>
- 773 Trouillet, A.-C., Ducroq, S., Naulé, L., Capela, D., Parmentier, C., Radovick, S., Hardin-Pouzet, H.,
774 Mhaouty-Kodja, S., 2022. Deletion of neural estrogen receptor alpha induces sex differential

775 effects on reproductive behavior in mice. *Commun Biol* 5, 1–11.
776 <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03324-w>

777 US EPA, 1987. Di (2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) CASRN 117-81-7 | DTXSID5020607 | IRIS |
778 US EPA, ORD [WWW Document]. URL
779 https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nmbr=14 (accessed
780 3.31.22).

781

782

783 **Figures**

784 **Figure 1. Effects of adult exposure to DEHP alone or in phthalate mixture on mating,**
785 **olfactory and urinary preferences in male mice. A.** Percentage of males exposed to the vehicle
786 (Veh), DEHP alone at 5 or 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ or in phthalate mixture (Mix) reaching ejaculation for 10 to
787 12 males per treatment group. **B-D.** Total number of mounts (**B**), intromissions (**C**) and thrusts (**D**)
788 displayed throughout the mating test. Effects of treatment ($\#p < 0.05$, $\#\#p < 0.01$) and posthoc
789 comparisons ($*p < 0.05$, $**p < 0.01$) are shown. **E-F.** Olfactory preference of males towards an
790 anesthetized male and female was measured in a Y-maze paradigm (**E**). The time spent in
791 investigation of male versus female stimuli, expressed as percentage of total time of investigation,
792 is shown as means \pm S.E.M. (**F**). Post hoc analyses ($*p < 0.05$, $**p < 0.01$) are shown. **G-H.** In a Y-
793 maze paradigm, a sexually receptive female had the choice between urine from vehicle-exposed
794 males and urine from males exposed to DEHP alone or in mixture (**G**). The percentage of time
795 spent investigating the Veh versus DEHP or Mix-exposed female urine (**H**) are presented as means
796 \pm S.E.M. $*p < 0.05$ versus the control group.

797

798 **Figure 2. Effects of adult exposure to DEHP alone or in phthalate mixture on the emission of**
799 **ultrasonic vocalizations in male mice. A.** Total number of ultrasonic vocalizations (USVs)
800 emitted by males exposed to the vehicle (Veh), DEHP at 5 or 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$, or to a phthalate mixture
801 (Mix) in the presence of sexually receptive females during the 4-min recording. Data are expressed
802 as means \pm S.E.M. for 10-12 males per treatment group. Effect of treatment ($\#\#p < 0.01$) and
803 posthoc comparisons ($*p < 0.05$, $***p < 0.001$) are shown. **B-D.** Total number (means \pm S.E.M.) of
804 syllables of the simple (**B**), complex (**C**) and frequency jump (**D**) categories. Significant treatment
805 effect ($\#p < 0.05$, $\#\#p < 0.01$) and post hoc comparisons ($*p < 0.05$, $**p < 0.01$, $***p < 0.001$) are
806 indicated. **E.** Total duration (means \pm S.E.M.) of USVs emitted by males. Effect of treatment ($\#p <$
807 0.05) and posthoc analyses ($*p < 0.05$) are shown. **F-H.** Total duration (means \pm S.E.M.) of

808 syllables of the simple (**F**), complex (**G**) and frequency jump (**H**) categories. Treatment effects (##p
 809 < 0.01) and post hoc analyses (*p < 0.05, **p < 0.01) are indicated.

810

811 **Figure 3. Effects of adult male mice exposure to DEHP alone or in phthalate mixture on**
 812 **structural and functional neuroplasticity of the medial preoptic area. A.** Representative images
 813 of dendritic spines in the medial preoptic area of males exposed to the vehicle (Veh), DEHP at 5
 814 (DEHP-5) or 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ (DEHP-50), or to a phthalate mixture (Mix). Thin (t), stubby (s) and
 815 mushroom (m) dendritic spines are indicated. **B.** Quantification of total and subtype dendritic spine
 816 (10 neurons per mouse). Data are presented as means \pm S.E.M. from 4 males per treatment group.
 817 Treatment effects (##p < 0.01, ###p < 0.001) and post-hoc comparisons (*p < 0.05, **p < 0.01,
 818 ***p < 0.001) are indicated. **C-D.** Quantification of protein amounts for PSD-95 (left) and
 819 spinophyllin (right) in **C**, and for GluN1 (left), GluN2A (middle) and GluN2B (right) in **D** are
 820 normalized to GAPDH in the medial preoptic area. Data are expressed as the means \pm S.E.M. of 4-6
 821 males per treatment group. Treatment effects (#p < 0.05) and post-hoc comparisons (*p < 0.05, **p
 822 < 0.01) are indicated.

823

824 **Figure 4. Effects of adult male mice exposure to DEHP alone or in phthalate mixture on**
 825 **transmission in the medial preoptic area. A.** Quantification of protein amounts of synaptophysin
 826 normalized to GAPDH in the medial preoptic area of males exposed to the vehicle (Veh), DEHP at
 827 5 or 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ or to a phthalate mixture (Mix). Data are expressed as the means \pm S.E.M. of 5-7
 828 males per treatment group. Treatment effects (##p < 0.01) and post-hoc comparisons (*p < 0.05,
 829 **p < 0.01) are indicated. **B.** Representative electron micrographs of 3 independent experiments per
 830 treatment group showing synapses in the medial preoptic area of male mice from the Veh, DEHP-5,
 831 DEHP-50, and Mix groups. For the Veh, the postsynaptic membrane is clearly identifiable, clean,
 832 homogeneous, compact and electron-dense in appearance (red arrowheads) in contrast to the
 833 presynaptic membrane (purple arrowheads), thus delimiting the synaptic cleft. Vesicles are visible

834 (about 40 nm in diameter) in the presynaptic compartment, grouped in clusters (blue arrow).
835 Numerous vesicles are observed in close association with the presynaptic membrane along its entire
836 length. For DEHP-5, DEHP-50 and Mix, the ultrastructure of the synapses, presynaptic membrane
837 (purple arrowheads) and postsynaptic (red arrowheads), is comparable to that observed for the
838 vehicle group. However, the vesicle clusters in the presynaptic element are more distant from the
839 presynaptic membrane, with very little or no vesicles seen in contact with the presynaptic
840 membranes for DEHP-5, DEHP-50 and Mix-treated mice. Scale bar: 200 nm

841

842 **Figure 5. Metabolic effects of adult male mice exposure to DEHP alone or in phthalate**
843 **mixture in the medial preoptic area. A-D.** Seahorse metabolic analysis in the medial preoptic area
844 of males exposed to the vehicle (Veh), DEHP at 5 or 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$, or to a phthalate mixture (Mix).
845 OCR data were determined for each of the mitochondrial respiration steps after oligomycin, FCCP
846 and rotenone/antimycin treatment (A). Non-mitochondrial, basal and maximal respiration were
847 derived from OCR measurements (B). ECAR values were determined after sequential treatment
848 with glucose, oligomycin and 2-DG (C). Glycolysis, glycolytic capacity and reserve were derived
849 from ECAR measurements (D). Data are shown as the means \pm S.E.M. of 6-8 males per treatment
850 group. Treatment effects ($\#p < 0.05$) are indicated.

851

852 **Figure 6. Pan-metabolomic analysis in the hypothalamus of mice exposed to the vehicle (Veh),**
853 **DEHP at 5 (DEHP-5) or 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ (DEHP-50), or to a phthalate mixture (Mix).** Data are
854 means of 7-8 males per treatment group. Relative levels vary from high (red) to low (blue). ADP,
855 adenosine diphosphate; αKG , α -ketoglutarate; ATP, adenosine triphosphate; CDP, cytosine
856 diphosphate; CMP, cytosine monophosphate; NAD^+ , nicotinamide adenine dinucleotide; GDP,
857 guanosine diphosphate; GLN, glutamine; GTP, guanosine triphosphate; NADPH, NAD phosphate;
858 PEP, phosphoenolpyruvate; UDP, uridine diphosphate; UMP, uridine monophosphate.

859

860 **Figure 7. Effects of adult male mice exposure to DEHP alone or in phthalate mixture on the**
861 **weight of androgen-sensitive tissues and protein amounts of androgen (AR) and estrogen**
862 **receptor (ER) α , and aryl hydrocarbon receptor (AhR) in the medial preoptic area. A-B.** The
863 weight of testes and seminal vesicles of males exposed to the vehicle (Veh), DEHP at 5 or 50
864 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$, or to a phthalate mixture (Mix) are expressed as percentage of body weight (bw). Data are
865 expressed as the means \pm S.E.M. of 11 males per treatment group. **C-D-E.** Quantification of the
866 protein amounts for the AR (**C**), ER α (**D**), and AhR (**E**) normalized to GAPDH in the medial
867 preoptic area. Data are expressed as the means \pm S.E.M. of 4-6 males per treatment group.
868 Treatment effect (#p < 0.05, ##p < 0.01) and post hoc analyses (*p < 0.05, **p < 0.01) are
869 indicated.

870

871 **Figure 8. Proposed adverse outcome pathway linking disrupted neural molecular and cellular**
872 **events to impaired male behavior.** AhR: aryl hydrocarbon-receptor; AR: androgen receptor; BBB:
873 blood brain barrier.

874

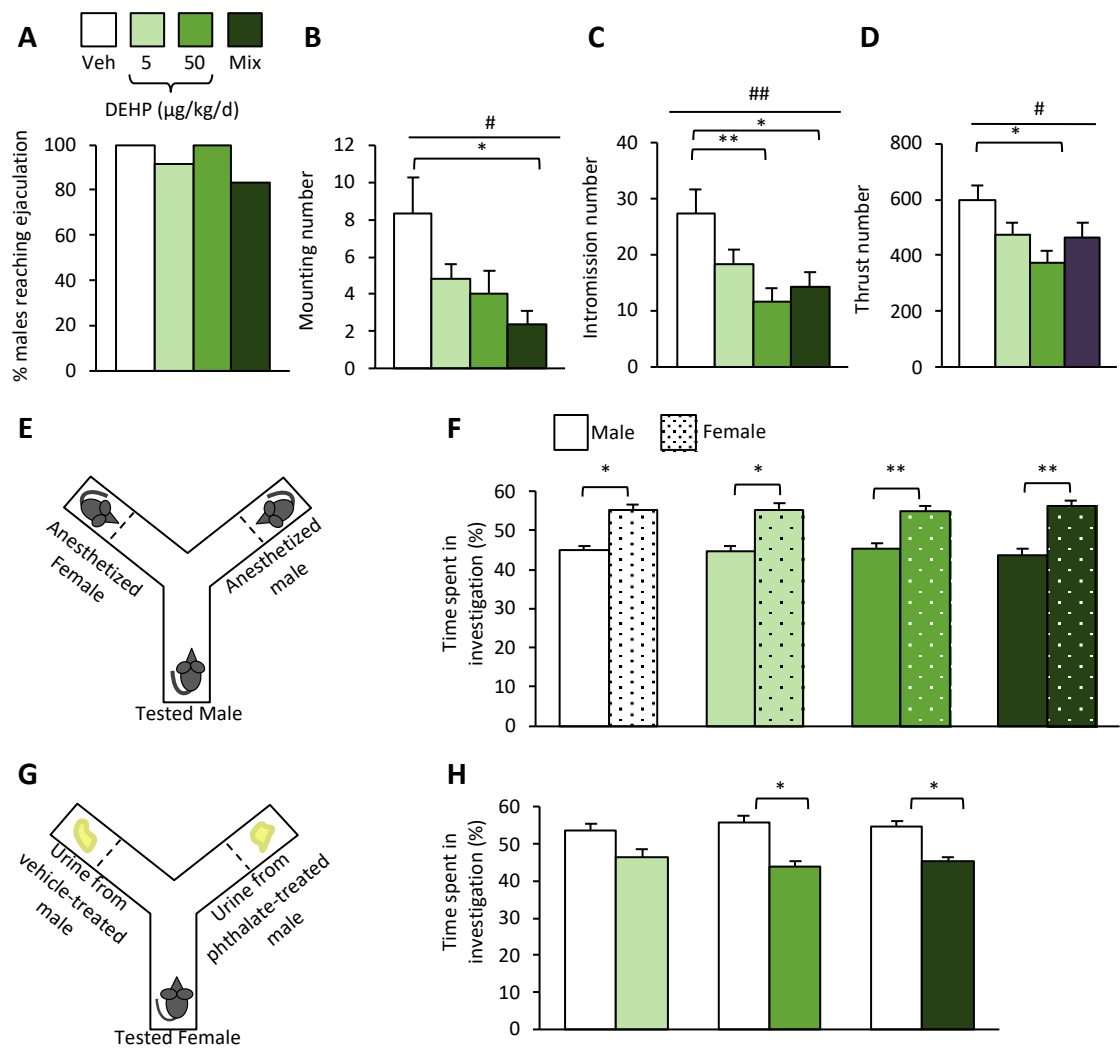


Figure 1

875

876

877

878

879

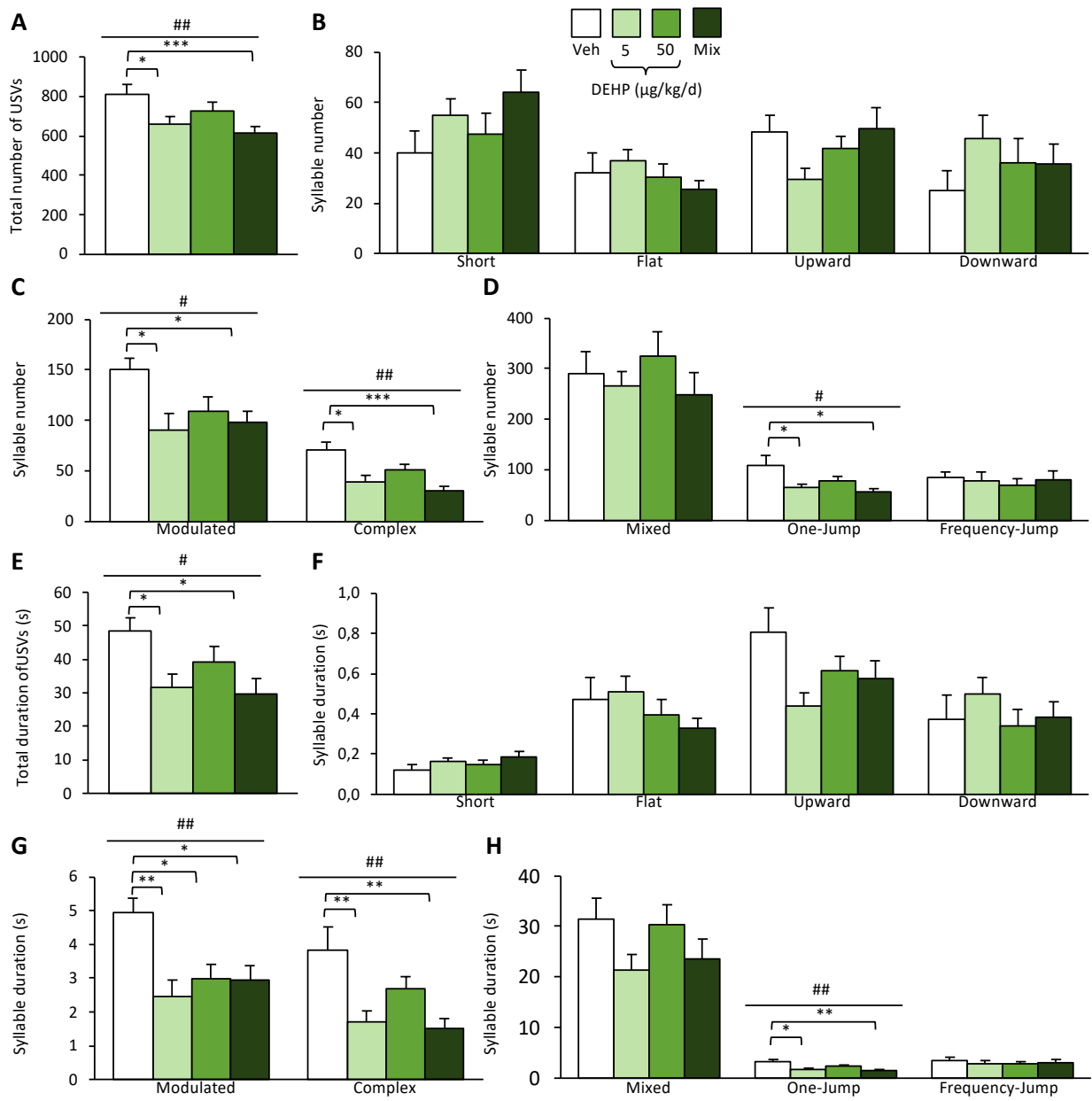


Figure 2

880

881

882

883

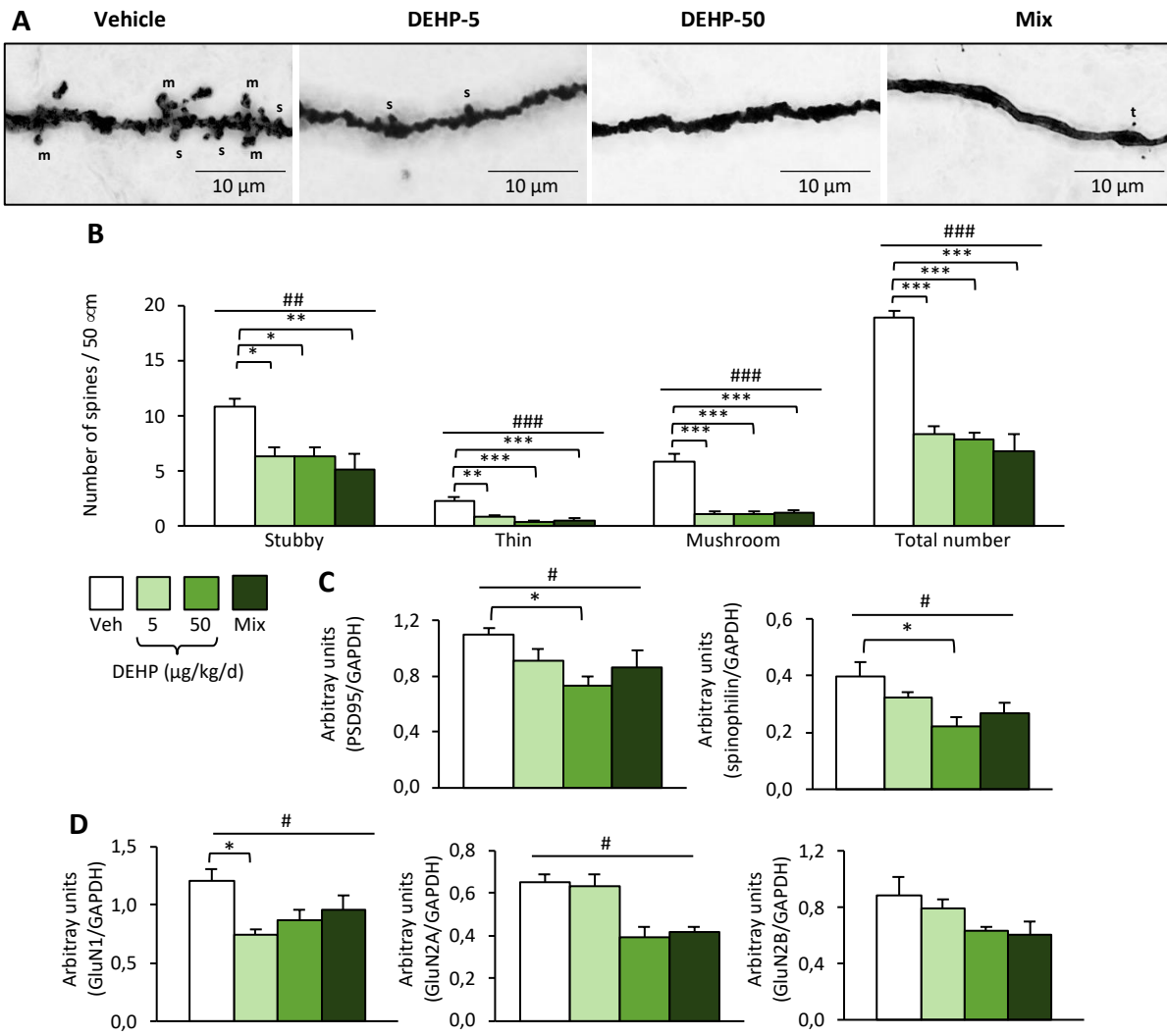
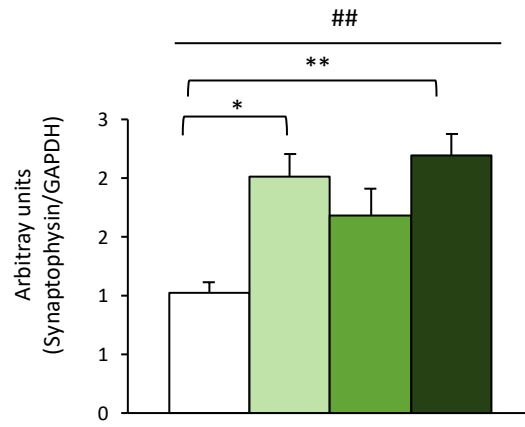
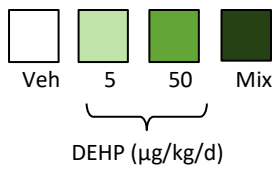


Figure 3

884

885

A



B

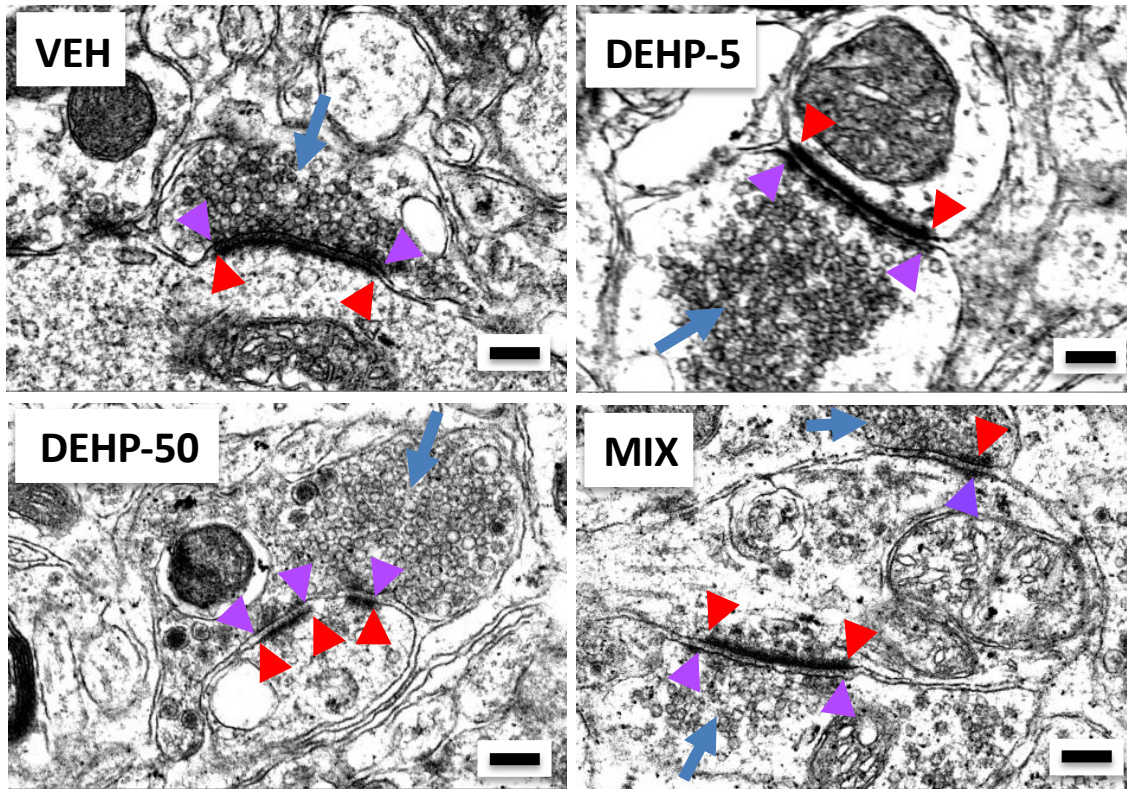


Figure 4

886

887

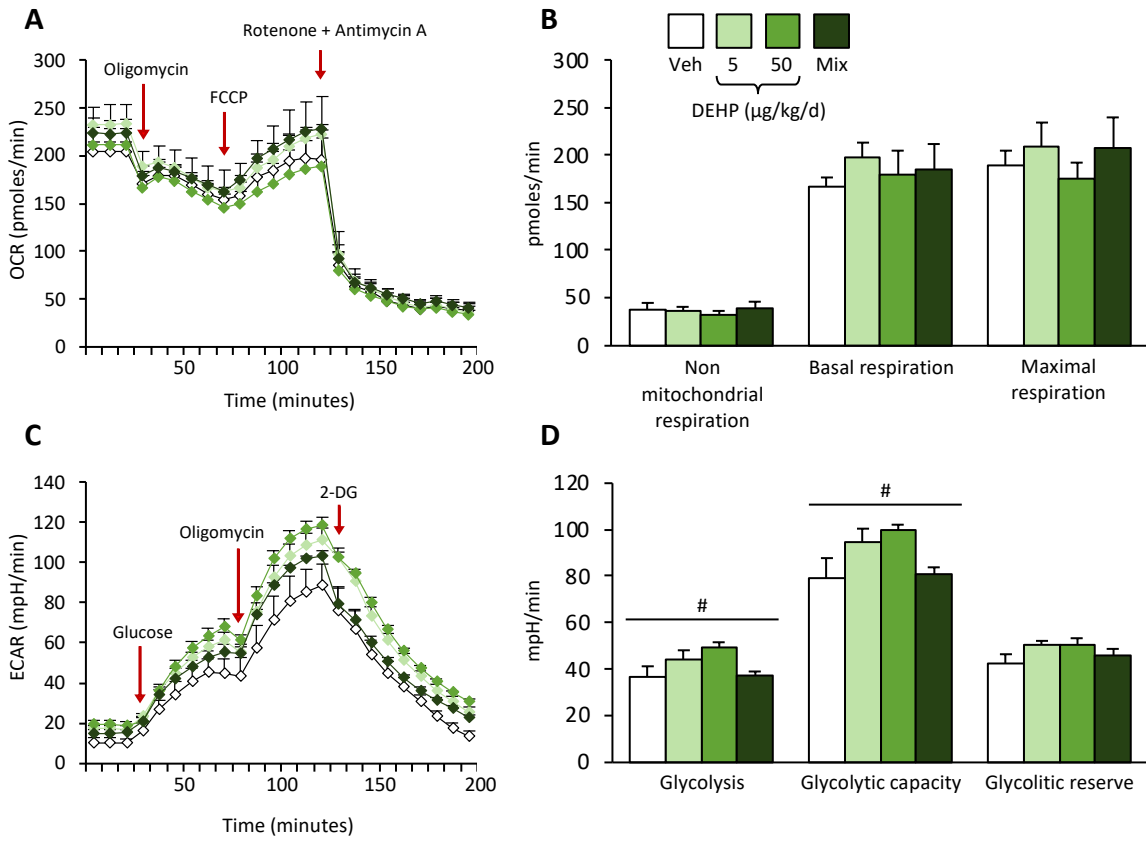


Figure 5

888

889

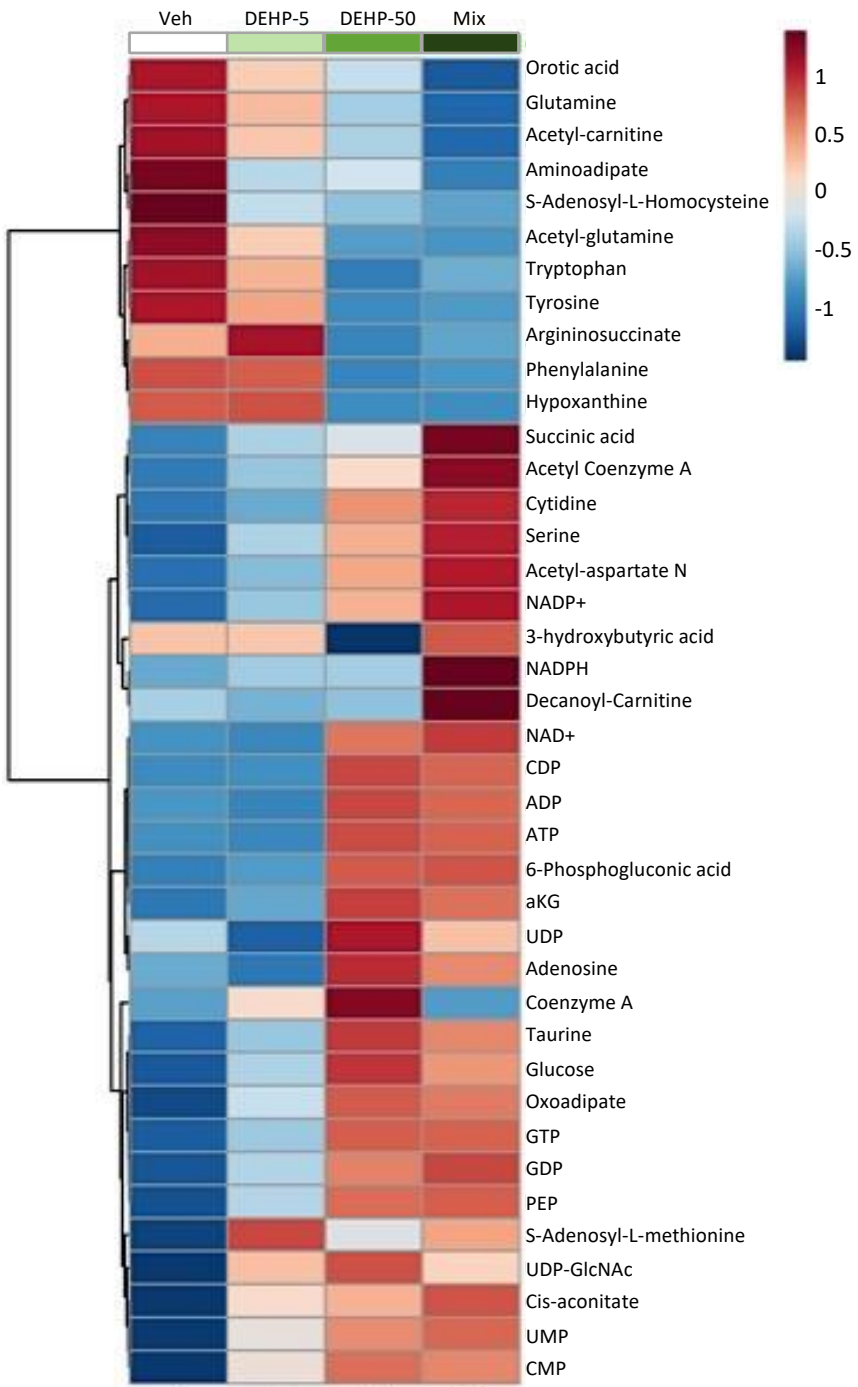


Figure 6

890

891

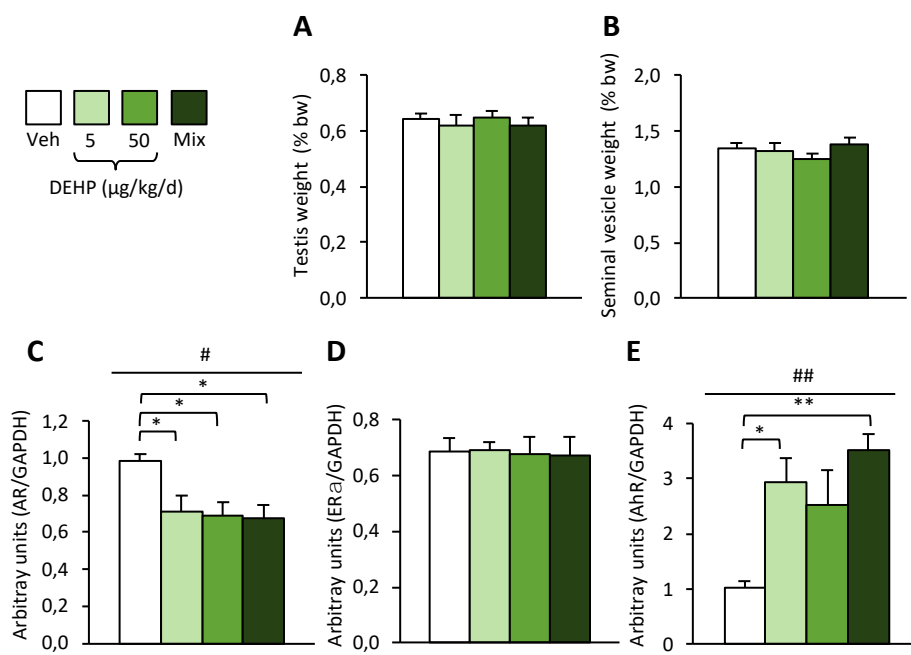


Figure 7

892

893

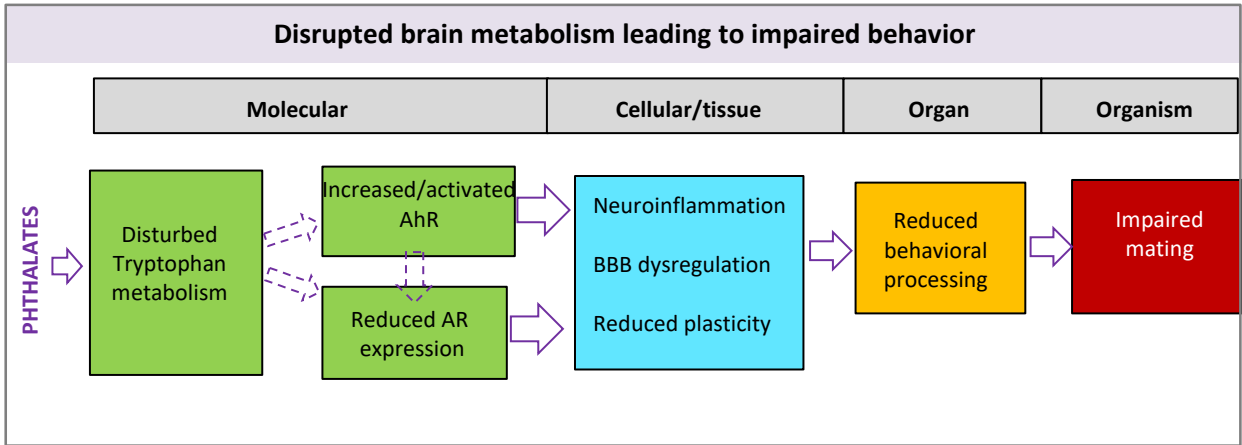


Figure 8

894

895

896

897

Article 2

Title: Exposure to environmentally relevant doses of di(2-ethylhexyl) phthalate alone or in a phthalate mixture impairs memory and neuroplasticity in adult male mice

Authors: Suzanne Ducroq¹, Eric Duplus², Valérie Grange-Messent¹, Francesca Trivelloni¹, Isabelle Petropoulos², Sakina Mhaouty-Kodja¹

Author affiliations

¹Sorbonne Université, CNRS UMR 8246, INSERM U1130, Neuroscience Paris Seine – Institut de Biologie Paris Seine, 75005 Paris, France.

²Sorbonne Université, CNRS, INSERM, Biological Adaptation and Ageing - Institut de Biologie Paris-Seine, 75005 Paris, France.

Corresponding author

Sakina Mhaouty-Kodja

Sorbonne Université, CNRS UMR 8246, INSERM U1130

7 quai St Bernard, Bât A 3ème étage 75005, Paris, France.

Tel: +331 44 27 91 38

email: sakina.mhaouty-kodja@sorbonne-universite.fr

Abstract

We recently showed that chronic exposure of adult male mice to environmental doses of DEHP alone or in a phthalate mixture altered blood brain barrier integrity and induced an inflammatory profile in the hippocampus. Here, we aimed to investigate whether such exposure alters hippocampus-dependent behavior and neuroplasticity. Adult C57BL/6J male mice were continuously exposed orally to DEHP alone (0, 5 or 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$) or to DEHP (5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$) in a phthalate mixture. In the Morris water maze, males showed reduced latencies across days to find the platform in the cue and spatial reference memory tasks, regardless of their treatment group. In the probe test performed ten minutes after the last training trial, DEHP-50 exposed males displayed increased latency to find the platform quadrant. In the temporal order memory test, males exposed to DEHP alone or in a phthalate mixture were unable to discriminate between the most recently and previously seen objects. A reduced ability to show a preference for a new object was observed for the three treatment groups in the novel object recognition test. A lowered number of dendritic spines, and reduced protein levels of glutamate receptors and postsynaptic markers were observed in the CA1 and CA2/3 areas. Metabolomic analysis of the hippocampus indicated changes in amino acid levels including reduced tryptophan and L-kynurenine and increased NAD⁺ levels, respectively, a precursor, intermediate and endproduct of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism. Interestingly, the protein amounts of the xenobiotic aryl hydrocarbon receptor, a target of this metabolic pathway, were increased in the CA1 area. These data indicate that chronic exposure of adult male mice to environmental doses of DEHP alone or in a phthalate mixture impacts the hippocampal function,

possibly through modifications in neuroplasticity and amino acid metabolites with a potential involvement of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism.

Keywords

Phthalates; Nervous system; Behavior; Hippocampus; Learning and memory; Edocrine Disruptors.

Introduction

Organic pollutants such as phthalates are widely spread in the environment. Because of their ability to reduce fetal testosterone levels in males, butyl benzyl phthalate (BBP), dibutyl phthalate (DBP), dicyclohexyl phthalate (DCHP) and di-isobutyl phthalate (DIBP) were identified as endocrine disruptors for human health and di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) for both human health and environment (EFSA 2005; EFSA et al. 2019). We have previously shown that exposure of adult male mice to DEHP at environmental doses reduces male sexual behavior and selectively down-regulates the expression of the androgen receptor (AR), but not that of estrogen receptor α (ER α), in the neural circuitry underlying this behavior (Dombret et al. 2017b). These two neural signaling pathways play complementary roles in the regulation of male sexual behavior by testosterone (Trouillet et al. 2022b), which acts either directly through AR activation or can be locally metabolized into estradiol that stimulates ERs. Interestingly, testosterone-induced effects are not restricted to reproductive functions, but extend to a wide range of neural functions including cognitive processes. In the male nervous system, both AR and ER are expressed in the hippocampus and cortex (Simerly et al. 1990). Several studies using pharmacological or genetic tools inducing changes in circulating testosterone levels or impacting neural AR-dependent signaling pathways showed that this hormone modulates learning and memory and underlying molecular and cellular mechanisms of synaptic plasticity in males (for review, Mhaouty-Kodja 2018). Learning and memory could thus be influenced by exposure to endocrine disrupting compounds such as phthalates, which can impact gonadal production or neural signaling pathways of androgens.

The effects of phthalates on learning and memory and related hippocampal processes have been widely studied in particular for the developmental period of exposure (Safarpour et al. 2022). Whether adult exposure to these substances also triggers adverse effects was less addressed. Previous studies addressed the effects of acute or sub-chronic exposure to DBP or DINP at doses ranging from 0.2 to 250 mg/kg/d on learning and memory in young adult mice (Ding et al. 2017; Farzanehfar et al. 2016b; Peng 2015b; Song et al. 2021). Exposure for 9 or 14 days to DINP at 150 or 200 mg/kg/d resulted in increased latency to find the platform during the training and test phases and reduced the time spent in the target quadrant in the retention test performed two days later in the Morris water maze (Peng 2015b). No effects were observed at lower DINP doses (0.2, 1.5 or 2 mg/kg/d). Comparable data were reported for an exposure period of 28 days to DINP at 200 mg/kg/d (Song et al. 2021). Using the same task, DBP exposure for 5 weeks was shown to induce a higher escape latency at the last day of the training phase and reduce time spent in the target quadrant and swimming speed in the retention task (Ding et al. 2017). These effects were observed only for the group exposed to DBP at 250 mg/kg/d but not at lower doses (10 and 50 mg/kg/d). Male mice exposed for 14 days to DBP at 6.25 to 200 mg/kg/d exhibited a lower latency in the passive avoidance test and reduced time spent in the open arms of the elevated plus maze, but only at the doses of 25 and 200 mg/kg/d (Farzanehfar et al. 2016b). It thus appears from these studies that acute/sub-chronic exposure to phthalates induces effects on learning and memory at high doses (25 mg/kg/d to 250 mg/kg/d), which are not relevant for the environmental exposure. We have recently shown that chronic exposure of adult male mice to environmental doses of DEHP alone or in a phthalate mixture increased blood brain barrier permeability and affected

endothelial accessory tight junction proteins in the hippocampal CA1 and CA3 areas (Ahmadpour, Mhaouty-Kodja, et Grange-Messent 2021). This was associated with an inflammatory profile including microglial activation and inflammatory molecule cyclooxygenase-2 (Ahmadpour, Mhaouty-Kodja, et Grange-Messent 2022). Whether these cellular modifications induced by low doses of DEHP alone or in phthalate mixture are accompanied with impaired hippocampus-dependent behaviors remains to be investigated.

The present study was therefore undertaken to investigate the effects of chronic adult exposure to DEHP alone or in a phthalate mixture on learning and memory. For this, adult C57BL/6J male mice were exposed orally to the vehicle (control), DEHP alone at the tolerable daily intake dose (50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$), or at 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ in the range of the estimated environmental exposure, or to an environmental phthalate mixture (DEHP at 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$, DBP at 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$, BBP at 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$, DiBP at 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ and DEP at 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$). Animals were exposed for 8 weeks before starting the behavioral analyses and treatment was maintained throughout the period of analyses. Males were assessed for spatial memory, temporal order memory, novel object recognition and anxiety state level. Analyses of structural and functional plasticity, synapse ultrastructure and metabolome were conducted in the hippocampus. General physiological parameters (body and androgen-sensitive organ weights) and protein amounts of sex steroid receptors AR and ER α and of the xenobiotic aryl hydrocarbon-receptor (AhR) in the hippocampus were also determined.

Materials and Methods

Animal and treatments

Studies were performed in accordance with the French and European legal requirements (Decree 2010/63/UE) and were approved by the «Charles Darwin» Ethical committee (project number 01490-01).

Animals were obtained from the breeding of male and female C57BL/6J mice (Janvier Labs) and housed in polysulfone cages and bottles with nest-enriched environment. Mice were kept at 22°C under an inverted light schedule, i.e., the dark time began at 13h30 (1:30 P.M.) and ended at 1h30 (1:30 A.M.) with a 12:12h light-dark cycle and were fed a standard diet (A03-10; Safe-diets) with ad libitum access to food and water. Offspring were mixed at weaning to avoid potential litter effects and allowed to grow until 8 weeks of age.

Oral exposure was performed as previously described (Adam, Brusamonti, et Mhaouty-Kodja 2021; Ahmadpour, Mhaouty-Kodja, et Grange-Messent 2021; Dombret et al. 2017b). Phthalates (Sigma-Aldrich) were dissolved in ethanol and water (1% and 40% of prepared food, respectively) and incorporated by the experimenter into powdered food (A03-10; Safe-diets) that was then reconstituted into pellets. Eight-week-old males were fed ad libitum with chow containing the vehicle (ethanol (1%) of prepared food and water) for the control group, DEHP (CAS 117-81-7) at 50 or 5 µg/kg/d (DEHP-50 and DEHP-5 groups, respectively), or a phthalate mixture (Mix group) containing DEHP at 5µg/kg/d, DBP (CAS 8474-2) at 0.5 µg/kg/d, BBP (CAS 85-68-7) at 0.5 µg/kg/d, DiBP (CAS 84-69-5) at 0.5 µg/kg/d and DEP (CAS 84-66-2) at 0.25 µg/kg/d. The composition of the phthalate mixture was based on French and European studies showing an external co-exposure to these molecules (Martine et al. 2013) and

the presence of their metabolites in urinary samples (ANSES 2015; Dewalque, Charlier, et Pirard 2014b). The ratio of DEHP over the other phthalates was determined on the basis of the estimated daily intake in France and Europe (Dewalque, Charlier, et Pirard 2014b; Martine et al. 2013). Mice were weighed weekly and phthalate doses were adjusted to their body weights and calculated for a daily food intake of 5 g per animal. Analyses started after 8 weeks of exposure and treatments were maintained during the whole period of the study.

Behavioral tests were conducted on 2 cohorts of male mice ([Figure S1](#)), each including four treated groups of mice. At the end of the tests, male mice were sacrificed and brains and tissues were collected for analyses by Golgi-cox staining, Western blot and transmission electron microscopy. An additional cohort was used for metabolomic analyses. All the analyses were performed by blind observation without any information concerning their treatment details. Males were identified by numbers attributed at weaning.

Behavioral Tests

After 8 weeks of exposure to DEHP alone or in phthalate mixture, males were subjected to behavioral tests as described below and in [Figure S1](#). Tests were videotaped for later analyses as previously described (Picot et al. 2016; Dombret et al. 2020).

Morris Water Maze.

The tasks were performed in a large circular pool (2.0 m diameter, 0.5 m height) filled with water, which was maintained at a temperature of $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$) and made opaque

with 400 ml of latex liquid. After each trial, the animal were dried off and returned to cages placed on heating pads. The test consisted of two training phases (cue task and spatial reference memory) before the probe test. In the cue task, mice were trained to locate a cue placed on a visible platform (13 cm diameter) on four trials per day for three days. Each trial lasted for 90 sec, with an inter-trial interval of around 20 to 25 min. The platform was located in different quadrants of the pool and the mice were released at various points around the swimming pool. The location of the quadrant and point of release were counterbalanced every day. The animal was placed on the platform for 30 sec if it did not find it within the 90 sec trial.

In the spatial reference memory task, mice were trained to locate a hidden platform, with visible spatial landmarks, on four trials per day for five days. Each trial lasted for 90 sec, with an inter-trial interval of around 10 min. The platform was located in one quadrant of the pool and the mice were released at various points around the swimming pool. The animal was placed on the platform for 30 sec if it did not find it within the 90 sec trial. Ten minutes after the last trial, the platform was removed; the probe test lasted for 60 seconds. Measures included the latency to find the platform and swimming velocity.

Object recognition tasks

The temporal order task was conducted in a round arena (45 cm diameter) lined with sawdust, in three phases: habituation, familiarization and testing. The habituation phase consisted of two days during which the animals were exposed to the arena in the absence of objects (a first 30 min session and two daily 10 min sessions 3 h apart) and one day of habituation to objects in place in the arena to decrease neophobia. The

familiarization phase consisted of three sessions during which mice were allowed to explore two objects (a–a, b–b and c–c) for at least 15 seconds per object. An interval of 3 minutes was left between sessions. Ten minutes after the last session (objects c), the males were returned to the arena for a five-minute testing phase, in which they were placed in the presence of a copy of one object each from the first (a) and last (c) sessions. Exploration was defined as the time spent exploring the object. We assessed the discrimination index (DI) between objects defined as the absolute difference in the time (t) spent exploring the first (tFi) and last objects (tL) divided by the total time spent exploring the objects [$DI = (t_{Fi} - t_L)/(t_{Fi} + t_L)$].

In the novelty detection task, the habituation and familiarization phases were as described above. In contrast, during the testing phase, mice were exposed to a familiar object (a) and a new object that they had not seen before (d). The discrimination index between objects was defined as the absolute difference in the time (t) spent exploring the novel (tN) and the familiar objects (tFa) divided by the total time spent exploring the objects [$DI = (t_N - t_{Fa})/(t_N + t_{Fa})$].

Analysis of anxiety-related behavior.

The elevated zero maze test was conducted as previously described (Dombret et al. 2020; Trouillet et al. 2022b). Males were placed in the closed arms and were allowed to explore the maze freely for 9 min. The number of entries and the time spent in the open arms were analyzed. A mouse was considered to be in an open arm when all 4 paws had entered.

Golgi-cox staining

The brains were fixed for 8 days in Golgi-cox solution (NovaUltra Golgi-cox Stain kit, Interchim, Montluçon, France) as previously described (Jean, Bonnet, et al. 2017). Coronal slices were cut with a vibratom (Leica Microsystems VTC1000S, Wetzlar, Germany). Using neuroanatomical landmarks, 30 µm thick sections including the hippocampus were immersed in post-impregnation solution for 10 min, washed in PBS and mounted with Mowiol. Observations were made using the Zeiss Axiovert 200M microscope equipped with an Axiocam MRm camera. For each animal, 10 neurons homogeneously distributed throughout the CA areas were analyzed. For each neuron, the analyses were performed on a dendritic length of 50 µm localized at 30 µm from the start of the dendrite. Subtypes of dendritic spines were determined by applying previously described criteria (K. M. Harris, Jensen, et Tsao 1992).

Western blotting

Protein extracts from the CA1 or CA2/3 areas were prepared as previously described for AR and ER α immunodetection (Capela et al. 2018; Picot et al. 2016) and neuroplasticity markers (Jean, Bonnet, et al. 2017). Proteins (20 to 30 µg) were then separated on a 4-12% polyacrylamide gel (Invitrogen), and transferred onto a nitrocellulose membrane. Blots were probed overnight with polyclonal anti-AR (1:400, Santa-Cruz Biotechnology), anti-ER α (1:400, Santa-Cruz Biotechnology), anti-AhR (1:500, Santa-Cruz Biotechnology), anti-spinophilin (1:500, Millipore), anti-GluN2A (1:500, Millipore) or monoclonal anti-glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH; 1:10000, Santa-Cruz Biotechnology), anti-postsynaptic density protein 95 (PSD95; 1:500, Santa-Cruz Biotechnology), anti-GluN1 (1:500, Millipore), anti-GluN2B (1:500, Millipore) and anti-synaptophysin (1:500, Abcam). Then, incubation with

secondary peroxidase-conjugated monoclonal or polyclonal antibodies diluted at 1:5000 (Amersham Bioscience) was performed. Signals were visualized with the Pico or Super Signal detection kit (Thermo Scientific), quantified with ImageJ software (NIH) and normalized with respect to GAPDH.

Transmission electron microscopy

For ultrastructural observation, mice were deeply anesthetized with a lethal dose of pentobarbital (120 mg/kg, i.p.) and were transcardially perfused with a 0.9% saline solution followed by a 2.5% glutaraldehyde solution diluted in 0.1 M cacodylate buffer pH 7.4. Brains were removed and post-fixed in the same fixative solution overnight at 4°C. After washes in cacodylate buffer, four coronal sections including the hippocampus (100- μ m thickness) were cut from each brain with a vibratome (Leica VT1000S, Leica Biosystems, Wetzlar, Germany). Sections were post-fixed for 1 h at RT in 2% osmium tetroxide diluted in cacodylate buffer (v/v) for 1 h at RT, dehydrated through an alcohol ascending series and then embedded in epoxy resin (Epoxy-Embedding Kit, cat. N° 45359, Sigma Aldrich, Switzerland), before being polymerized at 60°C for 48 h between two silicone-coated glass slides. Hippocampal CA1 areas were selected and ultrathin sections (70 nm) were cut with an ultramicrotome (Reichert/Leica Ultracut S ultramicrotome, Leica Microsystems, Bannockburn, IL, USA) and collected into copper mesh grids. Then, ultrathin sections were contrasted with 2.5% uranyl salts and Reynold's lead citrate and observed under a transmission electron microscope (80–120 kV EM 912 Omega ZEISS) equipped with a digital camera (Veleta Olympus).

Targeted LC/MS metabolites analyses

Animals were sacrificed by cervical dislocation before hippocampus isolation and freezing in liquid nitrogen. Metabolomic analysis were conducted as described previously (de la Calle Arregui et al. 2021). The volume of the extraction solution composed of 50% methanol, 30% acetonitrile (ACN) and 20% water was adjusted to the weight of the tissue (1 ml per 50 mg). After the addition of extraction solution, hippocampal samples were vortexed for 5 min at 4 °C and centrifuged at 16,000 g for 15 min at 4 °C. The supernatants were collected and stored at -80 °C until analysis. LC/MS analyses were conducted on a QExactive Plus Orbitrap mass spectrometer equipped with an Ion Max source and a HESI II probe coupled to a Dionex UltiMate 3000 UPLC system (Thermo). External mass calibration was performed using a standard calibration mixture every seven days, as recommended by the manufacturer. The 5 µl samples were injected onto a ZIC-pHILIC column (150 mm × 2.1 mm; i.d. 5 µm) with a guard column (20 mm × 2.1 mm; i.d. 5 µm) (Millipore) for LC separation. Buffer A was 20 mM ammonium carbonate and 0.1% ammonium hydroxide (pH 9.2), while buffer B was ACN. The chromatographic gradient was run at a flow rate of 0.200 µl min⁻¹ as follows: 0-20 min, linear gradient from 80% to 20% of buffer B; 20–20.5 min, linear gradient from 20% to 80% of buffer B; 20.5–28 min, 80% buffer B. The mass spectrometer was operated in full scan, polarity switching mode with the spray voltage set to 2.5 kV and the heated capillary held at 320 °C. The sheath gas flow was set to 20 units, the auxiliary gas flow to 5 units and the sweep gas flow to 0 units. Metabolites were detected across a mass range of 75–1,000 *m/z* at a resolution of 35,000 (at 200 *m/z*) with the automatic gain control target at 10⁶ and the maximum injection time at 250 ms. Lock masses were used to ensure mass accuracy below 5 ppm. Data

were acquired with Thermo Xcalibur software (Thermo). The peak areas of metabolites were determined using Thermo TraceFinder software (Thermo), identified by the exact mass of each singly charged ion and by the known retention time on the HPLC column. Raw data from metabolomic analyses were analyzed using MetaboAnalyst 5.0 software. For each sample, the peak area of each metabolite was normalized to the total peak areas of all metabolites.

The top 40 heatmap was used to evaluate the 40 most significant metabolites changing between different groups. Metabolites with similar abundance patterns were positioned closer together.

Body, seminal vesicle and testis weights measurements

The body weight of the male mice was monitored weekly during the entire period of treatment and behavioral analyses. At the end of behavioral experiments, animals were sacrificed by pentobarbital injection (120 mg/kg) and the seminal vesicle and testis were collected and weighed. The results were expressed as relative seminal vesicle and testis weights (percentage of body weight).

Statistics

Data were expressed as means \pm S.E.M. and analyzed by GraphPad Prism 6 (GraphPad Software). Normality tests were performed (Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilks tests). Two-way analysis of variance (ANOVA) was used to analyze the main effect of exposure on the latency to reach the platform and swimming distance in the Cue and Spatial reference memory tasks of the Morris water maze. Bonferroni's post hoc tests were used to determine group differences. Kruskal-Wallis test was used to analyze the

effect of exposure on the latency to reach the platform and swimming distance in the Probe test of the Morris water maze. Dunn's post hoc tests were used to determine group differences. One way ANOVA and Fisher's LSD post hoc test were used to analyze metabolomic results. Metabolic fold changes between two groups were quantified by using Student t-test. One way ANOVA was used to analyze the effect of exposure on the remaining data. Bonferroni's post hoc tests were used to determine group differences. P values < 0.05 were considered to be significant.

Results

Behavioral effects of adult exposure to DEHP alone or in a phthalate mixture

Spatial learning and memory

In the cue task with a visible platform (Figure 1A-B), two-way ANOVA shows an effect of time ($F_{(2, 88)} = 112.8$, $p < 0.0001$) but not of treatment ($F_{(3, 44)} = 0.33$, $p = 0.803$). Male mice exhibited improved performance in finding the platform across days, regardless of their treatment group. Comparable data were found in the spatial reference memory task with hidden platform and visible spatial landmarks (Figure 1C-D). There was an effect of time ($F_{(4, 176)} = 14.95$, $p < 0.0001$) but not of treatment ($F_{(3, 44)} = 1.60$, $p = 0.203$), with males again being able to exhibit increased performance over the training period without any significant difference between the treated groups. In these two tasks, the swim speeds did not differ between the treatment groups (Figure S2A-B). Ten minutes after the end of training, males were assessed for their memory for the platform location (Figure E-F). There was an effect of treatment ($p = 0.002$) on the latency to find the quadrant in which they had been trained. Post hoc analyses show a significant increased latency for the DEHP-50 group (+371% versus the control group). Although not significant, a tendency of increase was also observed for the latency of DEHP-5 and Mix groups. The swim speed was also comparable between the treatment groups (Figure S2C).

Temporal order memory and novelty detection tasks

In the temporal order task for visual objects (Figure 2A), the total time spent exploring the objects did not differ between the treated groups (55.84 ± 4.72 sec for the Veh group, 54.32 ± 4.64 sec for the DEHP-5 group, 53.74 ± 4.83 sec for the DEHP-50 group, 59.68 ± 4.69 for the Mix group). Mice from the vehicle group were more

interested ($p < 0.0001$) in exploring the first object seen than the last one (Figure 2B). By contrast, males from DEHP-5, DEHP-50 and Mix-groups did not discriminate between the two presented objects ($p > 0.05$). One way ANOVA revealed a significant main effect of treatment ($p = 0.0012$), with a lower mean discrimination index in DEHP-5, DEHP-50 and Mix-groups (-94%, -87 and -75% versus the vehicle group, respectively).

In the novelty detection task (Figure 2C), the total time spent exploring the objects was comparable between the treatment groups (55.43 ± 4.64 sec for the Veh group, 58.85 ± 3.69 sec for the DEHP-5 group, 63.88 ± 5.39 sec for the DEHP-50 group, 63.57 ± 4.12 for the Mix group). Analysis of mean scores showed that males from the vehicle and Mix groups spent more time exploring the new object than the familiar one ($p < 0.001$ for the vehicle group and $p < 0.01$ for the Mix-group) as shown in Figure 2D. One-way ANOVA indicated an effect of treatment ($p = 0.0057$), with a lower score for DEHP-5, DEHP-50 and Mix-groups (-68%, -67% and -59% versus the vehicle group, respectively).

Anxiety-related behavior

In the elevated O-maze paradigm, an effect of treatment was observed on the number of entries ($p = 0.0358$) and time spent ($p < 0.05$) into the open arms (Figure 2E-F). Reduced number of entries for the DEHP-5 and Mix groups (-24% and -25% versus the Veh group, respectively) and time spent in the open arms for the Mix group (-25% versus the Veh group) were observed, but a tendency to decrease was also seen for the other groups.

Synaptic plasticity in the hippocampus of adult male mice exposed to DEHP alone or in a phthalate mixture

Plasticity through changes in spines emanating from neuronal dendrites and known to constitute excitatory postsynapses is considered to be essential for behavioral processing and reorganization of circuitries during learning and memory. We therefore assessed whether the behavioral alterations induced by exposure of adult male mice to DEHP alone or in phthalate mixture were associated with changes in structural and functional plasticity in the hippocampus.

Structural plasticity was analyzed by characterizing the density and morphology of dendritic spines. For this, brains from males exposed to the vehicle or DEHP alone or in a phthalate mixture were processed in Golgi-Cox staining and dendritic spines were analyzed in the CA1 area and classified in stubby, thin and mushroom types according to their level of maturation as previously described (Jean et al. 2017; Ducroq et al., submitted.). [Figure 3A-B](#) shows that there was an effect of treatment on the number of stubby ($p = 0.0008$), thin ($p = 0.0014$) and mushroom spines ($p = 0.0003$). The density was reduced in almost all treatment groups compared to vehicle-treated males (-35% to -43% for stubby spines, -64% to -78% for thin spines and -64% to -69% for mushroom spines). This resulted in an average reduction in the total number of dendritic spines in males exposed to DEHP alone or in phthalate mixture (-46% to -55%) compared to the vehicle group.

Quantification by Western blotting of proteins extracted from the CA1 area showed modifications in the postsynaptic components of dendritic spines. [Figure 3C-D](#) shows a significant effect of treatment on the protein amounts of PSD-95 ($p = 0.0007$), spinophilin ($p = 0.035$), GluN1 ($p = 0.0006$) and GluN2A receptors ($p = 0.0014$). No significant treatment effect was found on the protein amount of GluN2B ($p = 0.25$),

although a tendency towards a decrease was also observed. Posthoc analyses show that the protein levels were reduced for PSD-95 in the DEHP-50 and Mix groups (-53 and -55%, respectively), for spinophilin in the DEHP-50 group (-50%), for GluN1 in the DEHP-50 and Mix groups (-85% and -95%, respectively), and for GluN2A in the DEHP-5, DEHP-50 and Mix groups (-61%, -62% and -45%, respectively) in comparison to the Veh group. Altogether, these data support an alteration of both structural and functional neuroplasticity in the hippocampal CA1 area induced by adult exposure of male mice to DEHP alone or in phthalate mixture. These modifications were not restricted to the CA1 area, since reduced spine dendritic density was also apparent in the CA2/3 region as shown in [Figure S3A-B](#).

The protein levels for the presynaptic synaptophysin were also quantified in the CA1 area ([Figure 4A](#)). There was an effect of treatment ($p = 0.04$), with a higher amount in the Mix group (+63% versus the vehicle group). Electron microscopy observations show that the synapses observed in the CA1 region of the hippocampus were clearly identifiable for the vehicle group with, on the one hand, a clean, homogeneous, compact and electron-dense postsynaptic membrane and, on the other hand, the presence of vesicles with low dense electron density content in the presynaptic element ([Figure 4B](#)). This ultrastructural profile corresponds to that of functional synapses. The observation of synapses in the CA1 area of DEHP-5-treated mice showed a similar ultrastructure ([Figure 4B](#)). In contrast, for mice treated with DEHP-50 alone or in a phthalate mixture, vesicles were not identifiable, so making the distinction between the pre- and postsynaptic element hazardous ([Figure 4B](#)). The ultrastructure of the mitochondria and myelinated axons attests to the absence of artefacts linked to the chemical fixation of the brains or to the procedure for preparing samples for

electron microscopy ([Figure 4B](#)). These observations of synapse morphology complete and reinforce the above results showing an alteration in structural and functional neuroplasticity induced by exposure of adult male mice to DEHP alone or in a phthalate mixture.

Metabolomic analysis of the hippocampus of male mice exposed to DEHP alone or in a phthalate mixture

Interestingly, we have previously shown that adult exposure to DEHP triggers some modifications in cellular metabolism processes and the mitochondrial proteome of the medial preoptic area in male mice (Dombret et al. 2017b). To further investigate the effects on hippocampal metabolism, a metabolomic analysis by LC/MS was conducted on the hippocampus of adult mice exposed to the vehicle, DEHP alone or in a phthalate mixture. The heatmap of the top 40 modified metabolites is shown in [Figure 5](#). Among them, ANOVA analysis shows that several metabolites are significantly modified by the exposure to DEHP alone or in a phthalate mixture (FDR p-adjusted value < 0.05). Most of them are amino acids which are downregulated and may have an important role in neurotransmission. These included tyrosine (FDR p-adjusted value = 0.022), valine (FDR p-adjusted value = 0.022), proline (FDR p-adjusted value = 0.044) and tryptophan (FDR p-adjusted value = 0.022) which are involved either in catecholamine, serotonin or glutamate metabolism ([Dalangin et al., 2020](#); [Fernstrom et al., 2007](#); [Höglund et al., 2019](#); [Jones et al., 2021](#); [Schwarcz et al., 2017](#)). Tryptophan is particularly interesting as it is also involved in neuroactive compound synthesis via the kynurenin pathway. Interestingly, an overproduction of NAD, the endproduct of this metabolic pathway (O'Mahony et al. 2015; Ramos-Chávez et al. 2018) was observed for DEHP-50 group with a fold change of 1.325 ($p = 0.003$) when tryptophan is downregulated with a fold

change of 0.563 for DEHP-50 ($p = 0.007$) and 0.61 for the Mix group ($p = 0.009$) (Table S1). L-kynurenine, an intermediate of this pathway, is also downregulated in the Mix group (FC = 0.275, $p = 0.043$; Table S1) suggesting that tryptophan is actively metabolized via the kynurenine pathway following phthalate exposure.

Protein amounts of AR, ER α and AhR in the hippocampus of adult male mice exposed to DEHP alone or in a phthalate mixture

As previously reported (Dombret et al. 2017; Ducroq et al., submitted.), analyses of body weight and relative weights of testis and seminal vesicles expressed as percentage of body weight did not show any effect of the treatment (Figure S4A-C). Quantification of the protein amount of the AR and ER α was also conducted by Western blotting of proteins extracted from the CA1 area. Data illustrated in Figure 6A-B show an effect of treatment on the AR protein amounts ($p = 0.041$), but not on ER α ($p = 0.425$), with reduced protein levels in the DEHP-50 group. An effect of treatment ($p = 0.014$) was also found on the protein amount of the xenobiotic receptor AhR, a target of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism (Ramos-Chávez et al. 2018) and a negative regulator of the AR (Arabnezhad et al. 2020; Ghotbaddini, Moultrie, et Powell 2018). A significant increase was observed for the DEHP-5 group (+78%, $p < 0.01$). Although not significant, a tendency to decrease was also seen for the other treated groups.

Discussion

The present study shows that chronic exposure of adult male mice to environmental doses of DEHP alone or in a phthalate mixture impaired short-term memory in spatial, temporal and novelty tasks. Interestingly, these behavioral alterations were associated with reduced structural and functional plasticity and modified metabolome in the hippocampus. In particular, changes were observed in tryptophan metabolism via the kynurenine pathway together with increased protein levels of the AhR, the xenobiotic target of this pathway and reduced AR protein amounts.

Adult male mice chronically exposed to DEHP at 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ took more time than the vehicle group to find the quadrant of the platform in the Morris Water Maze, despite a normal training phase. In the temporal order memory task, the three groups of males exposed to DEHP alone at 5 or 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ or in a phthalate mixture were unable to discriminate between the first and last objects seen. This could be related to either reduced temporal order processing and/or diminished capacity to discriminate between new and familiar objects since the three treated groups exhibited a reduced performance in the novelty task. Males also displayed an increased anxiety state level. However, this could only partially account for the observed alterations since a session to decrease neophobia towards objects was included in the two object recognition tasks.

Given the importance of the hippocampus, and in particular of the CA1 and CA2/3 areas, in the processing of spatial and temporal order memory, analyses were conducted in these brain areas collected from mice that were subjected to behavioral tests. The data obtained show reduced neuroplasticity as evidenced by a lower density of all dendritic spine types and protein levels for glutamate receptors and postsynaptic

markers in both the CA1 and CA2/3 regions. In the CA1 area, increased protein levels for synaptophysin, which negatively regulates excitocytosis (Raja et al. 2019), together with ultrastructural observations showing less numerous and more distant vesicles from the presynaptic membrane, suggest that neurotransmission was possibly also affected in males exposed to DEHP alone or in a phthalate mixture.

Interestingly, the metabolomic approach highlighted changes in several amino acids involved in neurotransmitter synthesis. The kynurenine pathway of tryptophan metabolism is of particular interest for the following reasons. First, exposure to high doses of phthalates was previously reported to disturb the kynurenine pathway of tryptophan metabolism in both male rats (Fukuwatari et al. 2002a; 2002b; 2004) and men (Nassan et al. 2019). Phthalates share, indeed, structural similarities with tryptophan metabolites, which allows binding and inhibition of α -amino- β -carboxymuconate- ϵ -semialdehyde decarboxylase (ACMSD), an enzyme that prevents the accumulation of kynurenine pathway metabolites (N. Singh, Dalal, et Kumar 2018). Second, disruption of the kynurenine pathway is suggested to be involved, through its neuroactive metabolites, in glutamatergic toxicity and inflammatory processes via a mechanism involving activation of the xenobiotic receptor AhR (Ramos-Chávez et al. 2018). The relevance of environmental doses of phthalates in such metabolic modifications is supported by a recent study showing that urinary concentrations of several phthalate metabolites were positively associated with kynurenine-derived neuroactive metabolites in women (Nassan et al. 2020). Furthermore, we have recently shown that exposure of adult male mice to environmental doses of DEHP alone or in a phthalate mixture, under similar experimental conditions, induced microglial activation and increased BBB permeability in the hippocampus (Ahmadpour, Mhaouty-Kodja, et

Grange-Messent 2021). In this context, we suggest that chronic exposure to low doses of phthalates may primarily induce metabolic changes including dysregulation of tryptophan metabolism, which may then impact microglial activity, BBB integrity, neuroplasticity and neurotransmission thus leading to impaired processing of behavior.

These data indicate that continuous exposure to low environmental doses of phthalates impacts the hippocampus and related cognitive function. This contrasts with previous data showing effects of phthalates only at high doses, but for a shorter duration of exposure (Ding et al. 2017; Peng 2015b; Song et al. 2021)(Ma et al., 2015). Exposure to environmental doses of DEHP alone or in a phthalate mixture may potentially result in a premature cognitive decline, normally observed hypogonadic young adult or aged individuals (Alexander et al., 1998; Cherrier et al., 2002; Corona et al., 2009; Lunenfeld et al., 2015; Moffat et al., 2002; Wu et al., 2010). A recent human study suggests that exposure to phthalates might be associated with poor performance in immediate and delayed recall tests in the U.S. elderly (Weng et al. 2022b). The currently described cognitive effects following exposure of male mice to environmental doses of DEHP alone or in a phthalate mixture can thus also be relevant for humans.

The effects induced by exposure to DEHP alone or in a phthalate mixture were not restricted to the hippocampus and its related cognitive function. Indeed, reduced sexual behavior in male mice exposed to DEHP alone or in a phthalate mixture, under similar experimental conditions, was also associated with changes in the preoptic area and/or the hypothalamus (Ducroq et al. submitted). This included modified kynurenine pathway of tryptophan metabolism, reduced structural and functional plasticity, increased AhR and reduced AR protein amounts without changes in ER α protein levels.

Together, these data indicate that continuous exposure to low environmental doses of phthalates impacts several brain areas, resulting in impaired sexual, cognitive and mood-related behaviors. They also highlight the high sensitivity of the nervous system during adulthood compared to testosterone production, which seems to be impacted only at high phthalate doses (Dombret et al. 2017b).

In conclusion, chronic exposure of adult male mice to DEHP alone at doses equivalent to or below the TDI dose or in a phthalate mixture disrupted spatial and temporal order memory. The comparable effects of DEHP alone and in a phthalate mixture found for the majority of data suggest that DEHP drives the effect in the mixture. A proposed initiating event could be the activation by the kynurenine pathway of the AhR, which may then negatively regulate the AR. The AhR pathway, either directly and indirectly through AR down-regulation may induce the observed cellular alterations in amino acid metabolism and neuroplasticity processes (present study), and the increased microglial activation and impaired BBB (Ahmadpour, Mhaouty-Kodja, et Grange-Messent 2021). Similar data were obtained for the hypothalamic preoptic area (Ducroq et al. submitted), the key region involved in the expression of sexual behavior. Together, these observations point out the vulnerability of the adult nervous system to continuous exposure to phthalate molecules at low environmental doses, below the established reference doses for other endpoints (EFSA 2005; EFSA et al. 2019; US EPA s. d.).

Acknowledgment

This work was supported by the Agence Nationale de la Recherche (Phtailure, 2018) in France. We thank the rodent facility of the “Institut de Biologie Paris-Seine” (IBPS, Paris, France) for taking care of the animals and the IBPS Imaging facility.

References

- Adam, Nolwenn, Linda Brusamonti, et Sakina Mhaouty-Kodja. 2021. « Exposure of Adult Female Mice to Low Doses of Di(2-Ethylhexyl) Phthalate Alone or in an Environmental Phthalate Mixture: Evaluation of Reproductive Behavior and Underlying Neural Mechanisms ». *Environmental Health Perspectives* 129 (1): 17008. <https://doi.org/10.1289/EHP7662>.
- Adekunbi, D. A., X. F. Li, G. Lass, K. Shetty, O. A. Adegoke, S. H. Yeo, W. H. Colledge, S. L. Lightman, et K. T. O'Byrne. 2018. « Kisspeptin Neurons in the Posterodorsal Medial Amygdala Modulate Sexual Partner Preference and Anxiety in Male Mice ». *Journal of Neuroendocrinology* 30 (3): e12572. <https://doi.org/10.1111/jne.12572>.
- Agarwal, D. K., S. Eustis, J. C. Lamb, J. R. Reel, et W. M. Kluwe. 1986. « Effects of Di(2-Ethylhexyl) Phthalate on the Gonadal Pathophysiology, Sperm Morphology, and Reproductive Performance of Male Rats ». *Environmental Health Perspectives* 65 (mars): 343-50. <https://doi.org/10.1289/ehp.8665343>.
- Aggleton, J. P., et M. W. Brown. 1999. « Episodic Memory, Amnesia, and the Hippocampal-Anterior Thalamic Axis ». *The Behavioral and Brain Sciences* 22 (3): 425-44; discussion 444-489.
- Agmo, A. 1997. « Male Rat Sexual Behavior ». *Brain Research. Brain Research Protocols* 1 (2): 203-9. [https://doi.org/10.1016/s1385-299x\(96\)00036-0](https://doi.org/10.1016/s1385-299x(96)00036-0).
- Agmo, A., M. L. Soulairac, et A. Soulairac. 1977. « Preoptic Lesions, Sexual Behavior, and Spontaneous Ejaculation in the Rat ». *Scandinavian Journal of Psychology* 18 (4): 345-47. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9450.1977.tb00297.x>.
- Agster, Kara L., et Rebecca D. Burwell. 2009. « Cortical Efferents of the Perirhinal, Postrhinal, and Entorhinal Cortices of the Rat ». *Hippocampus* 19 (12): 1159-86. <https://doi.org/10.1002/hipo.20578>.
- Ahmadpour, Delnia, et Valérie Grange-Messent. 2021. « Involvement of Testosterone Signaling in the Integrity of the Neurovascular Unit in the Male: Review of Evidence, Contradictions, and Hypothesis ». *Neuroendocrinology* 111 (5): 403-20. <https://doi.org/10.1159/000509218>.
- Ahmadpour, Delnia, Sakina Mhaouty-Kodja, et Valérie Grange-Messent. 2021. « Disruption of the Blood-Brain Barrier and Its Close Environment Following Adult Exposure to Low Doses of Di(2-Ethylhexyl)Phthalate Alone or in an Environmental Phthalate Mixture in Male Mice ». *Chemosphere* 282 (mai): 131013. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.131013>.
- . 2022. « Effects and Underlying Cellular Pathway Involved in the Impairment of the Neurovascular Unit Following Exposure of Adult Male Mice to Low Doses of Di(2-Ethylhexyl) Phthalate Alone or in an Environmental Phthalate Mixture ». *Environmental Research* 207 (mai): 112235. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.112235>.
- Akingbemi, B. T., R. T. Youker, C. M. Sottas, R. Ge, E. Katz, G. R. Klinefelter, B. R. Zirkin, et M. P. Hardy. 2001. « Modulation of Rat Leydig Cell Steroidogenic Function by Di(2-Ethylhexyl)Phthalate ». *Biology of Reproduction* 65 (4): 1252-59. <https://doi.org/10.1095/biolreprod65.4.1252>.
- Akirav, Irit, et Mouna Maroun. 2006. « Ventromedial Prefrontal Cortex Is Obligatory for Consolidation and Reconsolidation of Object Recognition Memory ». *Cerebral*

- Cortex* (New York, N.Y.: 1991) 16 (12): 1759-65. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj114>.
- Albasser, Mathieu M., Eman Amin, Tzu-Ching E. Lin, Mihaela D. Iordanova, et John P. Aggleton. 2012. « Evidence That the Rat Hippocampus Has Contrasting Roles in Object Recognition Memory and Object Recency Memory ». *Behavioral Neuroscience* 126 (5): 659-69. <https://doi.org/10.1037/a0029754>.
- Allen, K. M., S. J. Fung, D. A. Rothmond, P. L. Noble, et C. Shannon Weickert. 2014. « Gonadectomy Increases Neurogenesis in the Male Adolescent Rhesus Macaque Hippocampus ». *Hippocampus* 24 (2): 225-38. <https://doi.org/10.1002/hipo.22217>.
- Allen, Timothy A., et Norbert J. Fortin. 2013. « The Evolution of Episodic Memory ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110 Suppl 2 (juin): 10379-86. <https://doi.org/10.1073/pnas.1301199110>.
- Allison, J. E., F. Chan, A. J. Stanley, et L. G. Gumbreck. 1971. « Androgen Insensitivity in Male Pseudohermaphrodite Rats ». *Endocrinology* 89 (2): 615-17. <https://doi.org/10.1210/endo-89-2-615>.
- Andersen, Per, Richard Morris, David Amaral, Tim Bliss, et John O'Keefe, éd. 2006. *The Hippocampus Book*. Oxford Neuroscience Series. New York: Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195100273.001.0001>.
- Andrade, Anderson J. M., Simone W. Grande, Chris E. Talsness, Konstanze Grote, et Ibrahim Chahoud. 2006. « A Dose-Response Study Following in Utero and Lactational Exposure to Di-(2-Ethylhexyl)-Phthalate (DEHP): Non-Monotonic Dose-Response and Low Dose Effects on Rat Brain Aromatase Activity ». *Toxicology* 227 (3): 185-92. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2006.07.022>.
- ANSES. 2015. « Connaissances relatives aux données de toxicité sur les composés de la famille des Phtalates ». <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2009sa0331Ra-106.pdf>.
- Anses, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2015. « Connaissances relatives aux données de toxicité sur les composés de la famille des Phtalates (Tome 3) ». <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2009sa0331Ra-106.pdf>.
- Antal, Maria Cristina, Andrée Krust, Pierre Chambon, et Manuel Mark. 2008. « Sterility and Absence of Histopathological Defects in Nonreproductive Organs of a Mouse ERbeta-Null Mutant ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105 (7): 2433-38. <https://doi.org/10.1073/pnas.0712029105>.
- Antal, Maria Cristina, Benoît Petit-Demoulière, Hamid Meziane, Pierre Chambon, et Andrée Krust. 2012. « Estrogen Dependent Activation Function of ER β Is Essential for the Sexual Behavior of Mouse Females ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109 (48): 19822-27. <https://doi.org/10.1073/pnas.1217668109>.
- Arabnezhad, Mohammad-Reza, Nima Montazeri-Najafabady, Nazanin Chatrabnous, Ali Ghafarian Bahreman, et Afshin Mohammadi-Bardbori. 2020. « Anti-Androgenic Effect of 6-Formylindolo[3,2-b]Carbazole (FICZ) in LNCaP Cells Is Mediated by the Aryl Hydrocarbon-Androgen Receptors Cross-Talk ». *Steroids* 153 (janvier): 108508. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2019.108508>.

- Arevalo, Maria-Angeles, Iñigo Azcoitia, et Luis M. Garcia-Segura. 2015. « The Neuroprotective Actions of Oestradiol and Oestrogen Receptors ». *Nature Reviews. Neuroscience* 16 (1): 17-29. <https://doi.org/10.1038/nrn3856>.
- Argiolas, Antonio, et Maria Rosaria Melis. 2004. « The Role of Oxytocin and the Paraventricular Nucleus in the Sexual Behaviour of Male Mammals ». *Physiology & Behavior* 83 (2): 309-17. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2004.08.019>.
- . 2013. « Neuropeptides and Central Control of Sexual Behaviour from the Past to the Present: A Review ». *Progress in Neurobiology* 108 (septembre): 80-107. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.06.006>.
- Arriaga, Gustavo, Eric P. Zhou, et Erich D. Jarvis. 2012. « Of Mice, Birds, and Men: The Mouse Ultrasonic Song System Has Some Features Similar to Humans and Song-Learning Birds ». *PloS One* 7 (10): e46610. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046610>.
- Asaba, Akari, Tatsuya Hattori, Kazutaka Mogi, et Takefumi Kikusui. 2014. « Sexual Attractiveness of Male Chemicals and Vocalizations in Mice ». *Frontiers in Neuroscience* 8: 231. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00231>.
- Asaba, Akari, Shota Okabe, Miho Nagasawa, Masahiro Kato, Nobuyoshi Koshida, Takuya Osakada, Kazutaka Mogi, et Takefumi Kikusui. 2014. « Developmental Social Environment Imprints Female Preference for Male Song in Mice ». *PloS One* 9 (2): e87186. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087186>.
- Asaba, Akari, Takuya Osakada, Kazushige Touhara, Masahiro Kato, Kazutaka Mogi, et Takefumi Kikusui. 2017. « Male Mice Ultrasonic Vocalizations Enhance Female Sexual Approach and Hypothalamic Kisspeptin Neuron Activity ». *Hormones and Behavior* 94 (août): 53-60. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2017.06.006>.
- Aubele, T., R. Kaufman, F. Montalman, et M. F. Kritzer. 2008. « Effects of Gonadectomy and Hormone Replacement on a Spontaneous Novel Object Recognition Task in Adult Male Rats ». *Hormones and Behavior* 54 (2): 244-52. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2008.04.001>.
- Aubele, T., et M. F. Kritzer. 2012. « Androgen Influence on Prefrontal Dopamine Systems in Adult Male Rats: Localization of Cognate Intracellular Receptors in Medial Prefrontal Projections to the Ventral Tegmental Area and Effects of Gonadectomy and Hormone Replacement on Glutamate-Stimulated Extracellular Dopamine Level ». *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 22 (8): 1799-1812. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr258>.
- Azad, Arun A., Amina Zoubeidi, Martin E. Gleave, et Kim N. Chi. 2015. « Targeting Heat Shock Proteins in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer ». *Nature Reviews. Urology* 12 (1): 26-36. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2014.320>.
- Baccarelli, Andrea, et Valentina Bollati. 2009. « Epigenetics and Environmental Chemicals ». *Current Opinion in Pediatrics* 21 (2): 243-51. <https://doi.org/10.1097/mop.0b013e32832925cc>.
- Bailey, Craig H., Eric R. Kandel, et Kristen M. Harris. 2015. « Structural Components of Synaptic Plasticity and Memory Consolidation ». *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 7 (7): a021758. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021758>.
- Balthazart, Jacques, et Gregory F. Ball. 2007. « Topography in the Preoptic Region: Differential Regulation of Appetitive and Consummatory Male Sexual

- Behaviors ». *Frontiers in Neuroendocrinology* 28 (4): 161-78. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2007.05.003>.
- Barakat, Radwa, Po-Ching Patrick Lin, Saniya Rattan, Emily Brehm, Igor F. Canisso, Mohamed E. Abosalum, Jodi A. Flaws, Rex Hess, et CheMyong Ko. 2017. « Prenatal Exposure to DEHP Induces Premature Reproductive Senescence in Male Mice ». *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology* 156 (1): 96-108. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfw248>.
- Barfield, M. A., et R. D. Lisk. 1974. « Relative Contributions of Ovarian and Adrenal Progesterone to the Timing of Heat in the 4-Day Cyclic Rat ». *Endocrinology* 94 (2): 571-75. <https://doi.org/10.1210/endo-94-2-571>.
- Barker, Gareth R. I., Flora Bird, Victoria Alexander, et E. Clea Warburton. 2007. « Recognition Memory for Objects, Place, and Temporal Order: A Disconnection Analysis of the Role of the Medial Prefrontal Cortex and Perirhinal Cortex ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 27 (11): 2948-57. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5289-06.2007>.
- Barker, Gareth R. I., et Elizabeth C. Warburton. 2011. « When Is the Hippocampus Involved in Recognition Memory? » *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 31 (29): 10721-31. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6413-10.2011>.
- Barker, J. M., et L. a. M. Galea. 2008. « Repeated Estradiol Administration Alters Different Aspects of Neurogenesis and Cell Death in the Hippocampus of Female, but Not Male, Rats ». *Neuroscience* 152 (4): 888-902. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.10.071>.
- Barker, Jennifer M., et Liisa A. M. Galea. 2009. « Sex and Regional Differences in Estradiol Content in the Prefrontal Cortex, Amygdala and Hippocampus of Adult Male and Female Rats ». *General and Comparative Endocrinology* 164 (1): 77-84. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2009.05.008>.
- Barlow, Norman J., et Paul M. D. Foster. 2003. « Pathogenesis of Male Reproductive Tract Lesions from Gestation through Adulthood Following in Utero Exposure to Di(n-Butyl) Phthalate ». *Toxicologic Pathology* 31 (4): 397-410. <https://doi.org/10.1080/01926230390202335>.
- Barrett, Emily S., Lauren E. Parlett, Christina Wang, Erma Z. Drobnis, J. Bruce Redmon, et Shanna H. Swan. 2014. « Environmental Exposure to Di-2-Ethylhexyl Phthalate Is Associated with Low Interest in Sexual Activity in Premenopausal Women ». *Hormones and Behavior* 66 (5): 787-92. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2014.10.003>.
- Basu, Jayeeta, Jeffrey D. Zaremba, Stephanie K. Cheung, Frederick L. Hitti, Boris V. Zemelman, Attila Losonczy, et Steven A. Siegelbaum. 2016. « Gating of Hippocampal Activity, Plasticity, and Memory by Entorhinal Cortex Long-Range Inhibition ». *Science (New York, N.Y.)* 351 (6269): aaa5694. <https://doi.org/10.1126/science.aaa5694>.
- Baum, M. J., M. S. Erskine, E. Kornberg, et C. E. Weaver. 1990. « Prenatal and Neonatal Testosterone Exposure Interact to Affect Differentiation of Sexual Behavior and Partner Preference in Female Ferrets ». *Behavioral Neuroscience* 104 (1): 183-98. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.104.1.183>.

- Baxi, Kosha N., Kathleen M. Dorries, et Heather L. Eisthen. 2006. « Is the Vomeronasal System Really Specialized for Detecting Pheromones? » *Trends in Neurosciences* 29 (1): 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2005.10.002>.
- Bayless, Daniel W., Taehong Yang, Matthew M. Mason, Albert A. T. Susanto, Alexandra Lobdell, et Nirao M. Shah. 2019. « Limbic Neurons Shape Sex Recognition and Social Behavior in Sexually Naive Males ». *Cell* 176 (5): 1190-1205.e20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.12.041>.
- Beach, F. A., et M. G. Buehler. 1977. « Male Rats with Inherited Insensitivity to Androgen Show Reduced Sexual Behavior ». *Endocrinology* 100 (1): 197-200. <https://doi.org/10.1210/endo-100-1-197>.
- Beach, F. A., R. G. Noble, et R. K. Orndoff. 1969. « Effects of Perinatal Androgen Treatment on Responses of Male Rats to Gonadal Hormones in Adulthood ». *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 68 (4): 490-97. <https://doi.org/10.1037/h0027658>.
- Beausoleil, Claire, Jean-Nicolas Ormsby, Andreas Gies, Ulla Hass, Jerrold J. Heindel, Marie Louise Holmer, Pia Juul Nielsen, Sharon Munn, et Gilbert Schoenfelder. 2013. « Low Dose Effects and Non-Monotonic Dose Responses for Endocrine Active Chemicals: Science to Practice Workshop: Workshop Summary ». *Chemosphere* 93 (6): 847-56. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.06.043>.
- Beer, Zachery, Caroline Chwiesko, Takashi Kitsukawa, et Magdalena M. Sauvage. 2013. « Spatial and Stimulus-Type Tuning in the LEC, MEC, POR, PrC, CA1, and CA3 during Spontaneous Item Recognition Memory ». *Hippocampus* 23 (12): 1425-38. <https://doi.org/10.1002/hipo.22195>.
- Beer, Zachery, Caroline Chwiesko, et Magdalena M. Sauvage. 2014. « Processing of Spatial and Non-Spatial Information Reveals Functional Homogeneity along the Dorso-Ventral Axis of CA3, but Not CA1 ». *Neurobiology of Learning and Memory* 111 (mai): 56-64. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2014.03.001>.
- Beer, Zachery, Peter Vavra, Erika Atucha, Katja Rentzing, Hans-Jochen Heinze, et Magdalena M. Sauvage. 2018. « The Memory for Time and Space Differentially Engages the Proximal and Distal Parts of the Hippocampal Subfields CA1 and CA3 ». *PLoS Biology* 16 (8): e2006100. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2006100>.
- Beltrán-Campos, V., R. A. Prado-Alcalá, U. León-Jacinto, A. Aguilar-Vázquez, G. L. Quirarte, V. Ramírez-Amaya, et S. Díaz-Cintra. 2011. « Increase of Mushroom Spine Density in CA1 Apical Dendrites Produced by Water Maze Training Is Prevented by Ovariectomy ». *Brain Research* 1369 (janvier): 119-30. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.10.105>.
- Benice, Ted S., et Jacob Raber. 2010. « Castration and Training in a Spatial Task Alter the Number of Immature Neurons in the Hippocampus of Male Mice ». *Brain Research* 1329 (mai): 21-29. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.03.028>.
- Benjamin, Sailas, Eiji Masai, Naofumi Kamimura, Kenji Takahashi, Robin C. Anderson, et Panichikhal Abdul Faisal. 2017a. « Phthalates Impact Human Health: Epidemiological Evidences and Plausible Mechanism of Action ». *Journal of Hazardous Materials* 340 (octobre): 360-83. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2017.06.036>.

- . 2017b. « Phthalates Impact Human Health: Epidemiological Evidences and Plausible Mechanism of Action ». *Journal of Hazardous Materials* 340 (octobre): 360-83. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2017.06.036>.
- Benjamin, Sailas, Selvanesan Pradeep, Moolakkariyil Sarath Josh, Sunil Kumar, et Eiji Masai. 2015. « A Monograph on the Remediation of Hazardous Phthalates ». *Journal of Hazardous Materials* 298 (novembre): 58-72. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2015.05.004>.
- Bennett, Nigel C., Robert A. Gardiner, John D. Hooper, David W. Johnson, et Glenda C. Gobe. 2010. « Molecular Cell Biology of Androgen Receptor Signalling ». *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 42 (6): 813-27. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2009.11.013>.
- Berta, P., J. R. Hawkins, A. H. Sinclair, A. Taylor, B. L. Griffiths, P. N. Goodfellow, et M. Fellous. 1990. « Genetic Evidence Equating SRY and the Testis-Determining Factor ». *Nature* 348 (6300): 448-50. <https://doi.org/10.1038/348448A0>.
- Berthold AA. 1849. « Transplantation der hoden ». *Arch Anat Physiol Wiss Med* 16, 42–60 16 (399): e401.
- Beselia, G., G. Maglakelidze, N. Chkhikvishvili, M. Burjanadze, et M. Dashniani. 2010. « Object Exploration and Reactions to Spatial and Nonspatial Changes in Dentate Gyrus Lesioned Rats ». *Georgian Medical News*, n° 178 (janvier): 61-65.
- Bliss, Tim V. P., Graham L. Collingridge, et Serge Laroche. 2006. « Neuroscience. ZAP and ZIP, a Story to Forget ». *Science (New York, N.Y.)* 313 (5790): 1058-59. <https://doi.org/10.1126/science.1132538>.
- Boberg, Julie, Stine Metzdorff, Rasmus Wortziger, Marta Axelstad, Leon Brokken, Anne Marie Vinggaard, Majken Dalgaard, et Christine Nellemann. 2008. « Impact of Diisobutyl Phthalate and Other PPAR Agonists on Steroidogenesis and Plasma Insulin and Leptin Levels in Fetal Rats ». *Toxicology* 250 (2-3): 75-81. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2008.05.020>.
- Bodo, Cristian, et Emilie F. Rissman. 2007. « Androgen Receptor Is Essential for Sexual Differentiation of Responses to Olfactory Cues in Mice ». *The European Journal of Neuroscience* 25 (7): 2182-90. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05484.x>.
- Borch, Julie, Majken Dalgaard, et Ole Ladefoged. 2005. « Early Testicular Effects in Rats Perinatally Exposed to DEHP in Combination with DEHA--Apoptosis Assessment and Immunohistochemical Studies ». *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)* 19 (4): 517-25. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2004.11.004>.
- Borch, Julie, Stine Broeng Metzdorff, Anne Marie Vinggaard, Leon Brokken, et Majken Dalgaard. 2006. « Mechanisms Underlying the Anti-Androgenic Effects of Diethylhexyl Phthalate in Fetal Rat Testis ». *Toxicology* 223 (1-2): 144-55. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2006.03.015>.
- Boulant, J. A. 2000. « Role of the Preoptic-Anterior Hypothalamus in Thermoregulation and Fever ». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 31 Suppl 5 (octobre): S157-161. <https://doi.org/10.1086/317521>.
- Bourne, Jennifer, et Kristen M. Harris. 2007. « Do Thin Spines Learn to Be Mushroom Spines That Remember? ». *Current Opinion in Neurobiology* 17 (3): 381-86. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2007.04.009>.

- Brännvall, Karin, Nenad Bogdanovic, Laura Korhonen, et Dan Lindholm. 2005. « 19-Nortestosterone Influences Neural Stem Cell Proliferation and Neurogenesis in the Rat Brain ». *The European Journal of Neuroscience* 21 (4): 871-78. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.03942.x>.
- Breedlove, S. M., et A. P. Arnold. 1980. « Hormone Accumulation in a Sexually Dimorphic Motor Nucleus of the Rat Spinal Cord ». *Science (New York, N.Y.)* 210 (4469): 564-66. <https://doi.org/10.1126/science.7423210>.
- Bremer, Andrew A. 2010. « Polycystic Ovary Syndrome in the Pediatric Population ». *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 8 (5): 375-94. <https://doi.org/10.1089/met.2010.0039>.
- Brennan, J., J. Karl, J. Martineau, K. Nordqvist, J. Schmahl, C. Tilmann, K. Ung, et B. Capel. 1998. « Sry and the Testis: Molecular Pathways of Organogenesis ». *The Journal of Experimental Zoology* 281 (5): 494-500. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-010x\(19980801\)281:5<494::aid-jez14>3.0.co;2-9](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-010x(19980801)281:5<494::aid-jez14>3.0.co;2-9).
- Brown, T. R. 1995a. « Androgen Receptor Dysfunction in Human Androgen Insensitivity ». *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM* 6 (5): 170-75. [https://doi.org/10.1016/1043-2760\(95\)00082-s](https://doi.org/10.1016/1043-2760(95)00082-s).
- . 1995b. « Human Androgen Insensitivity Syndrome ». *Journal of Andrology* 16 (4): 299-303.
- Bulyanko, Yaroslava A., et Bert W. O'Malley. 2011. « Nuclear Receptor Coactivators: Structural and Functional Biochemistry ». *Biochemistry* 50 (3): 313-28. <https://doi.org/10.1021/bi101762x>.
- Burns-Cusato, Melissa, Elka M. Scordalakes, et Emilie F. Rissman. 2004. « Of Mice and Missing Data: What We Know (and Need to Learn) about Male Sexual Behavior ». *Physiology & Behavior* 83 (2): 217-32. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2004.08.015>.
- Burwell, R. D., et D. G. Amaral. 1998. « Cortical Afferents of the Perirhinal, Postrhinal, and Entorhinal Cortices of the Rat ». *The Journal of Comparative Neurology* 398 (2): 179-205. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19980824\)398:2<179::aid-cne3>3.0.co;2-y](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19980824)398:2<179::aid-cne3>3.0.co;2-y).
- Calafat, Antonia M., Larry L. Needham, Manori J. Silva, et George Lambert. 2004. « Exposure to Di-(2-Ethylhexyl) Phthalate among Premature Neonates in a Neonatal Intensive Care Unit ». *Pediatrics* 113 (5): e429-434. <https://doi.org/10.1542/peds.113.5.e429>.
- Calle Arregui, Celia de la, Ana Belén Plata-Gómez, Nerea Deleyto-Seldas, Fernando García, Ana Ortega-Molina, Julio Abril-Garrido, Elena Rodríguez, et al. 2021. « Limited Survival and Impaired Hepatic Fasting Metabolism in Mice with Constitutive Rag GTPase Signaling ». *Nature Communications* 12 (1): 3660. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23857-8>.
- Canteras, N. S., R. B. Simerly, et L. W. Swanson. 1994. « Organization of Projections from the Ventromedial Nucleus of the Hypothalamus: A Phaseolus Vulgaris-Leucoagglutinin Study in the Rat ». *The Journal of Comparative Neurology* 348 (1): 41-79. <https://doi.org/10.1002/cne.903480103>.
- Capel, B., K. H. Albrecht, L. L. Washburn, et E. M. Eicher. 1999. « Migration of Mesonephric Cells into the Mammalian Gonad Depends on Sry ». *Mechanisms*

- of Development* 84 (1-2): 127-31. [https://doi.org/10.1016/s0925-4773\(99\)00047-7](https://doi.org/10.1016/s0925-4773(99)00047-7).
- Capela, Daphné. 2017. « Vulnérabilité du circuit neural du comportement sexuel à l'exposition adulte à de faibles doses de perturbateurs endocriniens. »
- Capela, Daphné, Carlos Dombret, Kevin Poissenot, Manon Poignant, Aude Malbert-Colas, Isabelle Franceschini, Matthieu Keller, et Sakina Mhaouty-Kodja. 2018. « Adult Male Mice Exposure to Nonylphenol Alters Courtship Vocalizations and Mating ». *Scientific Reports* 8 (1): 2988. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21245-9>.
- Capela, Daphné, et Sakina Mhaouty-Kodja. 2021. « Effects of Pubertal Exposure to Low Doses of Di-(2-Ethylhexyl)Phthalate on Reproductive Behaviors in Male Mice ». *Chemosphere* 263 (janvier): 128191. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128191>.
- Caporossi, Lidia, Alessandra Alteri, Giovanni Campo, Enrico Paci, Giovanna Tranfo, Silvia Capanna, Enrico Papaleo, Daniela Pignini, Paola Viganò, et Bruno Papaleo. 2020. « Cross Sectional Study on Exposure to BPA and Phthalates and Semen Parameters in Men Attending a Fertility Center ». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 17 (2): E489. <https://doi.org/10.3390/ijerph17020489>.
- Carbone, S., O. J. Ponzio, N. Gobetto, Y. A. Samaniego, R. Reynoso, P. Scacchi, J. A. Moguilevsky, et R. Cutrera. 2013. « Antiandrogenic Effect of Perinatal Exposure to the Endocrine Disruptor Di-(2-Ethylhexyl) Phthalate Increases Anxiety-like Behavior in Male Rats during Sexual Maturation ». *Hormones and Behavior* 63 (5): 692-99. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2013.01.006>.
- Carbone, S., Y. A. Samaniego, R. Cutrera, R. Reynoso, N. Cardoso, P. Scacchi, J. A. Moguilevsky, et O. J. Ponzio. 2012. « Different Effects by Sex on Hypothalamic-Pituitary Axis of Prepubertal Offspring Rats Produced by in Utero and Lactational Exposure to Di-(2-Ethylhexyl) Phthalate (DEHP) ». *Neurotoxicology* 33 (1): 78-84. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2011.11.009>.
- Carbone, Silvia, Berta Szwarcfarb, Osvaldo Ponzio, Roxana Reynoso, Nancy Cardoso, Laura Deguiz, Jaime A. Moguilevsky, et Pablo Scacchi. 2010. « Impact of Gestational and Lactational Phthalate Exposure on Hypothalamic Content of Amino Acid Neurotransmitters and FSH Secretion in Peripubertal Male Rats ». *Neurotoxicology* 31 (6): 747-51. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2010.06.006>.
- Chabout, Jonathan, Abhra Sarkar, David B. Dunson, et Erich D. Jarvis. 2015. « Male Mice Song Syntax Depends on Social Contexts and Influences Female Preferences ». *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 9: 76. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00076>.
- Champagne, Frances A., Ian C. G. Weaver, Josie Diorio, Shakti Sharma, et Michael J. Meaney. 2003. « Natural Variations in Maternal Care Are Associated with Estrogen Receptor Alpha Expression and Estrogen Sensitivity in the Medial Preoptic Area ». *Endocrinology* 144 (11): 4720-24. <https://doi.org/10.1210/en.2003-0564>.
- Chang, Chawnsiang, Soo Ok Lee, Ruey-Sheng Wang, Shuyuan Yeh, et Ta-Min Chang. 2013. « Androgen Receptor (AR) Physiological Roles in Male and Female Reproductive Systems: Lessons Learned from AR-Knockout Mice Lacking AR in

- Selective Cells ». *Biology of Reproduction* 89 (1): 21. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.113.109132>.
- Chao, Owen Y., Susanne Nikolaus, Marcus Lira Brandão, Joseph P. Huston, et Maria A. de Souza Silva. 2017. « Interaction between the Medial Prefrontal Cortex and Hippocampal CA1 Area Is Essential for Episodic-like Memory in Rats ». *Neurobiology of Learning and Memory* 141 (mai): 72-77. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2017.03.019>.
- Charest, N. J., Z. X. Zhou, D. B. Lubahn, K. L. Olsen, E. M. Wilson, et F. S. French. 1991. « A Frameshift Mutation Destabilizes Androgen Receptor Messenger RNA in the Tfm Mouse ». *Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.)* 5 (4): 573-81. <https://doi.org/10.1210/mend-5-4-573>.
- Chen, Jinjun, Shengde Wu, Sheng Wen, Lianju Shen, Jinpu Peng, Chao Yan, Xining Cao, et al. 2015. « The Mechanism of Environmental Endocrine Disruptors (DEHP) Induces Epigenetic Transgenerational Inheritance of Cryptorchidism ». *PLoS One* 10 (6): e0126403. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126403>.
- Chen, Xiaomin, Linxi Li, Huitao Li, Hongguo Guan, Yaoyao Dong, Xiaoheng Li, Qiufan Wang, Qingquan Lian, Guoxin Hu, et Ren-Shan Ge. 2017. « Prenatal Exposure to Di-n-Butyl Phthalate Disrupts the Development of Adult Leydig Cells in Male Rats during Puberty ». *Toxicology* 386 (juillet): 19-27. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2017.05.004>.
- Cheng, Hong Sheng, Wei Ren Tan, Zun Siong Low, Charlie Marvalim, Justin Yin Hao Lee, et Nguan Soon Tan. 2019. « Exploration and Development of PPAR Modulators in Health and Disease: An Update of Clinical Evidence ». *International Journal of Molecular Sciences* 20 (20): E5055. <https://doi.org/10.3390/ijms20205055>.
- Choi, Gloria B., Hong-Wei Dong, Andrew J. Murphy, David M. Valenzuela, George D. Yancopoulos, Larry W. Swanson, et David J. Anderson. 2005. « Lhx6 Delineates a Pathway Mediating Innate Reproductive Behaviors from the Amygdala to the Hypothalamus ». *Neuron* 46 (4): 647-60. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.04.011>.
- Christian, Catherine A., et Suzanne M. Moenter. 2010. « The Neurobiology of Preovulatory and Estradiol-Induced Gonadotropin-Releasing Hormone Surges ». *Endocrine Reviews* 31 (4): 544-77. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0023>.
- Chudasama, Yogita. 2011. « Animal Models of Prefrontal-Executive Function ». *Behavioral Neuroscience* 125 (3): 327-43. <https://doi.org/10.1037/a0023766>.
- Clancy, A. N., A. Coquelin, F. Macrides, R. A. Gorski, et E. P. Noble. 1984. « Sexual Behavior and Aggression in Male Mice: Involvement of the Vomeronasal System ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 4 (9): 2222-29.
- Clarke, Julia Rosauero, Martín Cammarota, Agnès Gruart, Iván Izquierdo, et José María Delgado-García. 2010. « Plastic Modifications Induced by Object Recognition Memory Processing ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107 (6): 2652-57. <https://doi.org/10.1073/pnas.0915059107>.
- Cohen, Sarah J., Alcira H. Munchow, Lisa M. Rios, Gongliang Zhang, Herborg N. Asgeirsdóttir, et Robert W. Stackman. 2013. « The Rodent Hippocampus Is

- Essential for Nonspatial Object Memory ». *Current Biology: CB* 23 (17): 1685-90. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.07.002>.
- Cohen, Sarah J., et Robert W. Stackman. 2015. « Assessing Rodent Hippocampal Involvement in the Novel Object Recognition Task. A Review ». *Behavioural Brain Research* 285 (mai): 105-17. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.08.002>.
- Collins, Gregory T., Andrew Truccone, Faiza Haji-Abdi, Amy Hauck Newman, Peter Grundt, Kenner C. Rice, Stephen M. Husbands, et al. 2009. « Proerectile Effects of Dopamine D2-like Agonists Are Mediated by the D3 Receptor in Rats and Mice ». *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 329 (1): 210-17. <https://doi.org/10.1124/jpet.108.144048>.
- Commission Européenne. s. d. « Règlement n° 1107/2009 du 21/10/09 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil | AIDA ». Consulté le 13 mai 2022. <https://aida.ineris.fr/reglementation/reglement-ndeg-11072009-211009-concernant-mise-marche-produits-phytopharmaceutiques>.
- Coquelin, A., et F. H. Bronson. 1979. « Release of Luteinizing Hormone in Male Mice during Exposure to Females: Habituation of the Response ». *Science (New York, N.Y.)* 206 (4422): 1099-1101. <https://doi.org/10.1126/science.573924>.
- Coquelin, A., et C. Desjardins. 1982. « Luteinizing Hormone and Testosterone Secretion in Young and Old Male Mice ». *The American Journal of Physiology* 243 (3): E257-263. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1982.243.3.E257>.
- Corbier, P. 1985. « Sexual Differentiation of Positive Feedback: Effect of Hour of Castration at Birth on Estradiol-Induced Luteinizing Hormone Secretion in Immature Male Rats ». *Endocrinology* 116 (1): 142-47. <https://doi.org/10.1210/endo-116-1-142>.
- Corbier, P., D. A. Edwards, et J. Roffi. 1992. « The Neonatal Testosterone Surge: A Comparative Study ». *Archives Internationales De Physiologie, De Biochimie Et De Biophysique* 100 (2): 127-31. <https://doi.org/10.3109/13813459209035274>.
- Couse, J. F., S. C. Hewitt, D. O. Bunch, M. Sar, V. R. Walker, B. J. Davis, et K. S. Korach. 1999. « Postnatal Sex Reversal of the Ovaries in Mice Lacking Estrogen Receptors Alpha and Beta ». *Science (New York, N.Y.)* 286 (5448): 2328-31. <https://doi.org/10.1126/science.286.5448.2328>.
- Couse, J. F., et K. S. Korach. 1999. « Reproductive Phenotypes in the Estrogen Receptor-Alpha Knockout Mouse ». *Annales D'endocrinologie* 60 (2): 143-48.
- Crews, David. 2010. « Epigenetics, Brain, Behavior, and the Environment ». *Hormones* 9 (1): 41-50. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1251>.
- Cross, Laura, Malcolm W. Brown, John P. Aggleton, et E. Clea Warburton. 2012. « The Medial Dorsal Thalamic Nucleus and the Medial Prefrontal Cortex of the Rat Function Together to Support Associative Recognition and Recency but Not Item Recognition ». *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 20 (1): 41-50. <https://doi.org/10.1101/lm.028266.112>.
- Cruz, M. R., Y. C. Liu, J. Manzo, P. Pacheco, et B. D. Sachs. 1999. « Peripheral Nerves Mediating Penile Erection in the Rat ». *Journal of the Autonomic Nervous System* 76 (1): 15-27. [https://doi.org/10.1016/s0165-1838\(98\)00191-x](https://doi.org/10.1016/s0165-1838(98)00191-x).
- Culty, Martine, Raphael Thuillier, Wenping Li, Yan Wang, Daniel B. Martinez-Arguelles, Carolina Gesteira Benjamin, Kostantinos M. Triantafilou, Barry R. Zirkkin, et Vassilios Papadopoulos. 2008. « In Utero Exposure to Di-(2-Ethylhexyl)

- Phthalate Exerts Both Short-Term and Long-Lasting Suppressive Effects on Testosterone Production in the Rat ». *Biology of Reproduction* 78 (6): 1018-28. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.107.065649>.
- Curi, Tatiana Zauer, Gabriela Neubert da Silva, Marcella Tapias Passoni, Sara Emilia Lima Tolouei, Heloísa Meldola, Renata Marino Romano, Nicole Grechi, Paulo Roberto Dalsenter, et Anderson Joel Martino-Andrade. 2019. « In Utero and Lactational Exposure to Diisopentyl Phthalate (DiPeP) Induces Fetal Toxicity and Antiandrogenic Effects in Rats ». *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, juillet, kfz159. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfz159>.
- Dalley, Jeffrey W., Rudolf N. Cardinal, et Trevor W. Robbins. 2004. « Prefrontal Executive and Cognitive Functions in Rodents: Neural and Neurochemical Substrates ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 28 (7): 771-84. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.09.006>.
- Dalsenter, P. R., G. M. Santana, S. W. Grande, A. J. M. Andrade, et S. L. Araújo. 2006. « Phthalate Affect the Reproductive Function and Sexual Behavior of Male Wistar Rats ». *Human & Experimental Toxicology* 25 (6): 297-303. <https://doi.org/10.1191/0960327105ht624oa>.
- Damsma, G., J. G. Pfaus, D. Wenkstern, A. G. Phillips, et H. C. Fibiger. 1992. « Sexual Behavior Increases Dopamine Transmission in the Nucleus Accumbens and Striatum of Male Rats: Comparison with Novelty and Locomotion ». *Behavioral Neuroscience* 106 (1): 181-91. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.106.1.181>.
- Daniel, J. M. 2006. « Effects of Oestrogen on Cognition: What Have We Learned from Basic Research? » *Journal of Neuroendocrinology* 18 (10): 787-95. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2006.01471.x>.
- Danielson, Nathan B., Gergely F. Turi, Max Ladow, Spyridon Chavlis, Panagiotis C. Petrantonakis, Panayiota Poirazi, et Attila Losonczy. 2017. « In Vivo Imaging of Dentate Gyrus Mossy Cells in Behaving Mice ». *Neuron* 93 (3): 552-559.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.12.019>.
- Dantchakoff. 1938. « Rôle des hormones dans la manifestation. » Volume 206, Pages 945-947. 1938. https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=R%C3%B4le%20des%20hormones%20dans%20les%20manifestations%20des%20instincts%20sexuels&publication_year=1938&author=V.%20Dantchakoff.
- David, R. M., M. R. Moore, D. C. Finney, et D. Guest. 2001. « Reversibility of the Chronic Effects of Di(2-Ethylhexyl)Phthalate ». *Toxicologic Pathology* 29 (4): 430-39. <https://doi.org/10.1080/01926230152500040>.
- De Gendt, Karel, Johannes V. Swinnen, Philippa T. K. Saunders, Luc Schoonjans, Mieke Dewerchin, Ann Devos, Karen Tan, et al. 2004. « A Sertoli Cell-Selective Knockout of the Androgen Receptor Causes Spermatogenic Arrest in Meiosis ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101 (5): 1327-32. <https://doi.org/10.1073/pnas.0308114100>.
- DeBartolo, Danielle, Sahani Jayatilaka, Nga Yan Siu, Melissa Rose, Raddy L. Ramos, et Adrienne J. Betz. 2016. « Perinatal Exposure to Benzyl Butyl Phthalate Induces Alterations in Neuronal Development/Maturation Protein Expression, Estrogen Responses, and Fear Conditioning in Rodents ». *Behavioural Pharmacology* 27 (1): 77-82. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000190>.

- Deshmukh, Sachin S., et James J. Knierim. 2011. « Representation of Non-Spatial and Spatial Information in the Lateral Entorhinal Cortex ». *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 5: 69. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2011.00069>.
- . 2013. « Influence of Local Objects on Hippocampal Representations: Landmark Vectors and Memory ». *Hippocampus* 23 (4): 253-67. <https://doi.org/10.1002/hipo.22101>.
- Dewalque, Lucas, Corinne Charlier, et Catherine Pirard. 2014a. « Estimated Daily Intake and Cumulative Risk Assessment of Phthalate Diesters in a Belgian General Population ». *Toxicology Letters* 231 (2): 161-68. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.06.028>.
- . 2014b. « Estimated Daily Intake and Cumulative Risk Assessment of Phthalate Diesters in a Belgian General Population ». *Toxicology Letters* 231 (2): 161-68. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.06.028>.
- Ding, Yuemin, Lingchao Lu, Chengkai Xuan, Jiajv Han, Shumin Ye, Tingting Cao, Weibo Chen, Aiqing Li, et Xiong Zhang. 2017. « Di-n-Butyl Phthalate Exposure Negatively Influences Structural and Functional Neuroplasticity via Rho-GTPase Signaling Pathways ». *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association* 105 (juillet): 34-43. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.03.057>.
- Dolleman-Van Der Weel, M. J., et M. P. Witter. 1996. « Projections from the Nucleus Reuniens Thalami to the Entorhinal Cortex, Hippocampal Field CA1, and the Subiculum in the Rat Arise from Different Populations of Neurons ». *The Journal of Comparative Neurology* 364 (4): 637-50. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19960122\)364:4<637::AID-CNE3>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19960122)364:4<637::AID-CNE3>3.0.CO;2-4).
- Dombret, Carlos, Daphné Capela, Kevin Poissenot, Caroline Parmentier, Emma Bergsten, Cédric Pionneau, Solenne Chardonnet, et al. 2017a. « Neural Mechanisms Underlying the Disruption of Male Courtship Behavior by Adult Exposure to Di(2-Ethylhexyl) Phthalate in Mice ». *Environmental Health Perspectives* 125 (9): 097001. <https://doi.org/10.1289/EHP1443>.
- . 2017b. « Neural Mechanisms Underlying the Disruption of Male Courtship Behavior by Adult Exposure to Di(2-Ethylhexyl) Phthalate in Mice ». *Environmental Health Perspectives* 125 (9): 097001. <https://doi.org/10.1289/EHP1443>.
- Dombret, Carlos, Lydie Naulé, Anne-Charlotte Trouillet, Caroline Parmentier, Hélène Hardin-Pouzet, et Sakina Mhaouty-Kodja. 2020. « Effects of Neural Estrogen Receptor Beta Deletion on Social and Mood-Related Behaviors and Underlying Mechanisms in Male Mice ». *Scientific Reports* 10 (1): 6242. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63427-4>.
- Dominguez, Juan M., Mario Gil, et Elaine M. Hull. 2006. « Preoptic Glutamate Facilitates Male Sexual Behavior ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 26 (6): 1699-1703. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4176-05.2006>.
- Donald W Pfaff, Marian Joels. s. d. « Hormones, Brain and Behavior ». Ebook345-Store. Consulté le 13 octobre 2021. <https://www.ebook345.com/view/12293>.
- DonCarlos, L. L., S. Sarkey, B. Lorenz, I. Azcoitia, D. Garcia-Ovejero, C. Huppenbauer, et L.-M. Garcia-Segura. 2006. « Novel Cellular Phenotypes and Subcellular Sites for

- Androgen Action in the Forebrain ». *Neuroscience* 138 (3): 801-7. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.06.020>.
- Dorostghoal, Mehran, Ahmad Ali Moazedi, et Adel Zardkaf. 2012. « Long-Term Effects of Maternal Exposure to Di (2-Ethylhexyl) Phthalate on Sperm and Testicular Parameters in Wistar Rats Offspring ». *Iranian Journal of Reproductive Medicine* 10 (1): 7-14.
- Drago, F., et L. Busă. 1997. « Dose-Dependent Effects of Acute Kainic Acid Treatment on Sexual Behavior of Male Rats ». *Brain Research* 778 (1): 135-39. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(97\)01046-9](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(97)01046-9).
- Driggers, Paul H., et James H. Segars. 2002. « Estrogen Action and Cytoplasmic Signaling Pathways. Part II: The Role of Growth Factors and Phosphorylation in Estrogen Signaling ». *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM* 13 (10): 422-27. [https://doi.org/10.1016/s1043-2760\(02\)00634-3](https://doi.org/10.1016/s1043-2760(02)00634-3).
- Ducroq, Suzanne, Eric Duplus, Lucille Penalva-Mousset, Francesca Trivelloni, Aurore L'Honoré, Caroline Chabat-Courrède, Ivan Nemazanyy, Valérie Grange-Messent, Isabelle Petropoulos, et Sakina Mhaouty-Kodja. submitted. « Altered neural plasticity and metabolism in adult male mice exposed to environmental doses of di(2-ethylhexyl) phthalate alone or in a phthalate mixture », submitted.
- Dudai, Yadin. 2012. « The Restless Engram: Consolidations Never End ». *Annual Review of Neuroscience* 35: 227-47. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150500>.
- Dungan, Heather M., Donald K. Clifton, et Robert A. Steiner. 2006. « Minireview: Kisspeptin Neurons as Central Processors in the Regulation of Gonadotropin-Releasing Hormone Secretion ». *Endocrinology* 147 (3): 1154-58. <https://doi.org/10.1210/en.2005-1282>.
- Dupont, S., A. Krust, A. Gansmuller, A. Dierich, P. Chambon, et M. Mark. 2000. « Effect of Single and Compound Knockouts of Estrogen Receptors Alpha (ERalpha) and Beta (ERbeta) on Mouse Reproductive Phenotypes ». *Development (Cambridge, England)* 127 (19): 4277-91.
- Duty, Susan M., Antonia M. Calafat, Manori J. Silva, John W. Brock, Louise Ryan, Zuying Chen, James Overstreet, et Russ Hauser. 2004. « The Relationship between Environmental Exposure to Phthalates and Computer-Aided Sperm Analysis Motion Parameters ». *Journal of Andrology* 25 (2): 293-302. <https://doi.org/10.1002/j.1939-4640.2004.tb02790.x>.
- Duty, Susan M., Antonia M. Calafat, Manori J. Silva, Louise Ryan, et Russ Hauser. 2005. « Phthalate Exposure and Reproductive Hormones in Adult Men ». *Human Reproduction (Oxford, England)* 20 (3): 604-10. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh656>.
- Duty, Susan M., Manori J. Silva, Dana B. Barr, John W. Brock, Louise Ryan, Zuying Chen, Robert F. Herrick, David C. Christiani, et Russ Hauser. 2003. « Phthalate Exposure and Human Semen Parameters ». *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 14 (3): 269-77.
- Duval, Geneviève, et Brigitte Simonot. s. d. « LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS : UN ENJEU SANITAIRE ». doczz.fr. Consulté le 14 avril 2022. <http://doczz.fr/doc/4893482/les-perturbateurs-endocriniens---un-enjeu-sanitaire>.

- Eddy, E. M., T. F. Washburn, D. O. Bunch, E. H. Goulding, B. C. Gladen, D. B. Lubahn, et K. S. Korach. 1996. « Targeted Disruption of the Estrogen Receptor Gene in Male Mice Causes Alteration of Spermatogenesis and Infertility ». *Endocrinology* 137 (11): 4796-4805. <https://doi.org/10.1210/endo.137.11.8895349>.
- Edinger, Cassandra L., et Cheryl A. Frye. 2004. « Testosterone's Analgesic, Anxiolytic, and Cognitive-Enhancing Effects May Be Due in Part to Actions of Its 5alpha-Reduced Metabolites in the Hippocampus ». *Behavioral Neuroscience* 118 (6): 1352-64. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.118.6.1352>.
- . 2007. « Androgens' Performance-Enhancing Effects in the Inhibitory Avoidance and Water Maze Tasks May Involve Actions at Intracellular Androgen Receptors in the Dorsal Hippocampus ». *Neurobiology of Learning and Memory* 87 (2): 201-8. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2006.08.008>.
- Edwards, D. A. 1971. « Neonatal Administration of Androstenedione, Testosterone or Testosterone Propionate: Effects on Ovulation, Sexual Receptivity and Aggressive Behavior in Female Mice ». *Physiology & Behavior* 6 (3): 223-28. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(71\)90030-8](https://doi.org/10.1016/0031-9384(71)90030-8).
- Edwards, D. A., B. Walter, et P. Liang. 1996. « Hypothalamic and Olfactory Control of Sexual Behavior and Partner Preference in Male Rats ». *Physiology & Behavior* 60 (5): 1347-54. [https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(96\)00260-0](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(96)00260-0).
- EFSA. 2005. « Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) Related to Bis(2-Ethylhexyl)Phthalate (DEHP) for Use in Food Contact Materials | EFSA ». 2005. <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/243>.
- EFSA, Panel on Food Contact Materials, Enzymes and Processing Aids, Vittorio Silano, José Manuel Barat Baviera, Claudia Bolognesi, Andrew Chesson, Pier Sandro Cocconcelli, Riccardo Crebelli, et al. 2019. « Update of the Risk Assessment of Di-Butylphthalate (DBP), Butyl-Benzyl-Phthalate (BBP), Bis(2-Ethylhexyl)Phthalate (DEHP), Di-Isononylphthalate (DINP) and Di-Isodecylphthalate (DIDP) for Use in Food Contact Materials ». *EFSA Journal. European Food Safety Authority* 17 (12): e05838. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5838>.
- Eichenbaum, Howard. 2014. « Time Cells in the Hippocampus: A New Dimension for Mapping Memories ». *Nature Reviews. Neuroscience* 15 (11): 732-44. <https://doi.org/10.1038/nrn3827>.
- . 2017a. « On the Integration of Space, Time, and Memory ». *Neuron* 95 (5): 1007-18. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.06.036>.
- . 2017b. « Prefrontal-Hippocampal Interactions in Episodic Memory ». *Nature Reviews. Neuroscience* 18 (9): 547-58. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.74>.
- Eichenbaum, Howard, et Nj Cohen. 2001. « From Conditioning to Conscious Recollection: Memory Systems of the Brain ». *From Conditioning to Conscious Recollection: Memory systems of the brain* X (janvier). <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195178043.001.0001>.
- Ekstrom, Arne D., et Charan Ranganath. 2018. « Space, Time, and Episodic Memory: The Hippocampus Is All over the Cognitive Map ». *Hippocampus* 28 (9): 680-87. <https://doi.org/10.1002/hipo.22750>.

- El-Falougy, H., et J. Benuska. 2006. « History, Anatomical Nomenclature, Comparative Anatomy and Functions of the Hippocampal Formation ». *Bratislavské Lekárske Listy* 107 (4): 103-6.
- El-Husseini, A. E., E. Schnell, D. M. Chetkovich, R. A. Nicoll, et D. S. Bredt. 2000. « PSD-95 Involvement in Maturation of Excitatory Synapses ». *Science (New York, N.Y.)* 290 (5495): 1364-68.
- Elsisi, A. E., D. E. Carter, et I. G. Sipes. 1989. « Dermal Absorption of Phthalate Diesters in Rats ». *Fundamental and Applied Toxicology: Official Journal of the Society of Toxicology* 12 (1): 70-77. [https://doi.org/10.1016/0272-0590\(89\)90063-8](https://doi.org/10.1016/0272-0590(89)90063-8).
- Ennaceur, A., et J. Delacour. 1988. « A New One-Trial Test for Neurobiological Studies of Memory in Rats. 1: Behavioral Data ». *Behavioural Brain Research* 31 (1): 47-59. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(88\)90157-x](https://doi.org/10.1016/0166-4328(88)90157-x).
- Ennaceur, A., N. Neave, et J. P. Aggleton. 1997. « Spontaneous Object Recognition and Object Location Memory in Rats: The Effects of Lesions in the Cingulate Cortices, the Medial Prefrontal Cortex, the Cingulum Bundle and the Fornix ». *Experimental Brain Research* 113 (3): 509-19. <https://doi.org/10.1007/pl00005603>.
- EPA. 2017. « America's Children and the Environment, Third Edition ». 2017. https://cfpub.epa.gov/si/si_public_pra_view.cfm?Lab=NCEE&dirEntryID=217843.
- Eskenazi, Brenda, Paolo Mocarelli, Marcella Warner, Steven Samuels, Paolo Vercellini, David Olive, Larry L. Needham, et al. 2002. « Serum Dioxin Concentrations and Endometriosis: A Cohort Study in Seveso, Italy ». *Environmental Health Perspectives* 110 (7): 629-34. <https://doi.org/10.1289/ehp.02110629>.
- Eskenazi, Brenda, Marcella Warner, Paolo Mocarelli, Steven Samuels, Larry L. Needham, Donald G. Patterson, Sheri Lippman, et al. 2002. « Serum Dioxin Concentrations and Menstrual Cycle Characteristics ». *American Journal of Epidemiology* 156 (4): 383-92. <https://doi.org/10.1093/aje/kwf046>.
- European Chemicals Bureau, Institute for Health and Consumer Protection (Joint Research Centre), Toxicology and Chemical Substances, O. Cosgrove, S. Pakalin, et K. Aschberger. 2008. *European Union Risk Assessment Report: Bis(2-Ethylhexyl)Phthalate (DEHP)*. LU: Publications Office of the European Union. <https://data.europa.eu/doi/10.2788/80862>.
- Euston, David R., Aaron J. Gruber, et Bruce L. McNaughton. 2012. « The Role of Medial Prefrontal Cortex in Memory and Decision Making ». *Neuron* 76 (6): 1057-70. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.12.002>.
- Ey, Elodie, Nicolas Torquet, Anne-Marie Le Sourd, Claire S. Leblond, Tobias M. Boeckers, Philippe Faure, et Thomas Bourgeron. 2013. « The Autism ProSAP1/Shank2 Mouse Model Displays Quantitative and Structural Abnormalities in Ultrasonic Vocalisations ». *Behavioural Brain Research* 256 (novembre): 677-89. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.08.031>.
- Factor-Litvak, Pam, Beverly Insel, Antonia M. Calafat, Xinhua Liu, Frederica Perera, Virginia A. Rauh, et Robin M. Whyatt. 2014. « Persistent Associations between Maternal Prenatal Exposure to Phthalates on Child IQ at Age 7 Years ». *PLoS One* 9 (12): e114003. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114003>.

- Fanselow, Michael S., et Hong-Wei Dong. 2010. « Are the Dorsal and Ventral Hippocampus Functionally Distinct Structures? » *Neuron* 65 (1): 7-19. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.11.031>.
- Farzanehfar, Vahid, Nima Naderi, Farzad Kobarfard, et Mehrdad Faizi. 2016a. « Determination of Dibutyl Phthalate Neurobehavioral Toxicity in Mice ». *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association* 94 (août): 221-26. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.05.006>.
- . 2016b. « Determination of Dibutyl Phthalate Neurobehavioral Toxicity in Mice ». *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association* 94 (août): 221-26. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.05.006>.
- Feder, H. H., C. H. Phoenix, et W. C. Young. 1966. « Suppression of Feminine Behaviour by Administration of Testosterone Propionate to Neonatal Rats ». *The Journal of Endocrinology* 34 (1): 131-32. <https://doi.org/10.1677/joe.0.0340131>.
- Feng, J., Z. Yan, A. Ferreira, K. Tomizawa, J. A. Liauw, M. Zhuo, P. B. Allen, C. C. Ouimet, et P. Greengard. 2000. « Spinophilin Regulates the Formation and Function of Dendritic Spines ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97 (16): 9287-92. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.16.9287>.
- Feng, Weiwei, Yongchao Liu, Yangyang Ding, Guanghua Mao, Ting Zhao, Kun Chen, Xuchun Qiu, et al. 2020. « Typical Neurobehavioral Methods and Transcriptome Analysis Reveal the Neurotoxicity and Mechanisms of Di(2-Ethylhexyl) Phthalate on Pubertal Male ICR Mice with Type 2 Diabetes Mellitus ». *Archives of Toxicology* 94 (4): 1279-1302. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02683-9>.
- Finley, S. K., et M. F. Kritzer. 1999. « Immunoreactivity for Intracellular Androgen Receptors in Identified Subpopulations of Neurons, Astrocytes and Oligodendrocytes in Primate Prefrontal Cortex ». *Journal of Neurobiology* 40 (4): 446-57.
- Finn, Patricia D., et Pauline Yahr. 2005. « Projection from the Ventral Bed Nucleus of the Stria Terminalis to the Retrorubral Field in Rats and the Effects of Cells in These Areas on Mating in Male Rats versus Gerbils ». *Hormones and Behavior* 47 (2): 123-38. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2004.08.008>.
- Fisher, Jane S., S. Macpherson, N. Marchetti, et Richard M. Sharpe. 2003. « Human "Testicular Dysgenesis Syndrome": A Possible Model Using in-Utero Exposure of the Rat to Dibutyl Phthalate ». *Human Reproduction (Oxford, England)* 18 (7): 1383-94. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg273>.
- Flanagan-Cato, Loretta M. 2011. « Sex Differences in the Neural Circuit That Mediates Female Sexual Receptivity ». *Frontiers in Neuroendocrinology* 32 (2): 124-36. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2011.02.008>.
- Foote, S. L., F. E. Bloom, et G. Aston-Jones. 1983. « Nucleus Locus Ceruleus: New Evidence of Anatomical and Physiological Specificity ». *Physiological Reviews* 63 (3): 844-914. <https://doi.org/10.1152/physrev.1983.63.3.844>.
- Foradori, C. D., M. J. Weiser, et R. J. Handa. 2008. « Non-Genomic Actions of Androgens ». *Frontiers in Neuroendocrinology* 29 (2): 169-81. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2007.10.005>.

- Fortin, Norbert J., Sean P. Wright, et Howard Eichenbaum. 2004. « Recollection-like Memory Retrieval in Rats Is Dependent on the Hippocampus ». *Nature* 431 (7005): 188-91. <https://doi.org/10.1038/nature02853>.
- Foster, Douglas L., Leslie M. Jackson, et Vasantha Padmanabhan. 2006. « Programming of GnRH Feedback Controls Timing Puberty and Adult Reproductive Activity ». *Molecular and Cellular Endocrinology* 254-255 (juillet): 109-19. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2006.04.004>.
- François, Charlotte M., Florence Petit, Frank Giton, Alain Gougeon, Célia Ravel, Solange Magre, Joëlle Cohen-Tannoudji, et Céline J. Guigon. 2017. « A Novel Action of Follicle-Stimulating Hormone in the Ovary Promotes Estradiol Production without Inducing Excessive Follicular Growth before Puberty ». *Scientific Reports* 7 (avril): 46222. <https://doi.org/10.1038/srep46222>.
- Frederiksen, Hanne, Niels E. Skakkebaek, et Anna-Maria Andersson. 2007. « Metabolism of Phthalates in Humans ». *Molecular Nutrition & Food Research* 51 (7): 899-911. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200600243>.
- Frye, Cheryl A., Madeline E. Rhodes, et Bruce Dudek. 2005. « Estradiol to Aged Female or Male Mice Improves Learning in Inhibitory Avoidance and Water Maze Tasks ». *Brain Research* 1036 (1-2): 101-8. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.12.014>.
- Fukuwatari, Tsutomu, Mari Ohta, Etsuro Sugimoto, Ryuzo Sasaki, et Katsumi Shibata. 2004. « Effects of Dietary Di(2-Ethylhexyl)Phthalate, a Putative Endocrine Disrupter, on Enzyme Activities Involved in the Metabolism of Tryptophan to Niacin in Rats ». *Biochimica Et Biophysica Acta* 1672 (2): 67-75. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2004.02.009>.
- Fukuwatari, Tsutomu, Yuko Suzuki, Etsuro Sugimoto, et Katsumi Shibata. 2002a. « Elucidation of the Toxic Mechanism of the Plasticizers, Phthalic Acid Esters, Putative Endocrine Disrupters: Effects of Dietary Di(2-Ethylhexyl)Phthalate on the Metabolism of Tryptophan to Niacin in Rats ». *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* 66 (4): 705-10. <https://doi.org/10.1271/bbb.66.705>.
- . 2002b. « Identification of a Toxic Mechanism of the Plasticizers, Phthalic Acid Esters, Which Are Putative Endocrine Disrupters: Time-Dependent Increase in Quinolinic Acid and Its Metabolites in Rats Fed Di(2-Ethylhexyl)Phthalate ». *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* 66 (12): 2687-91. <https://doi.org/10.1271/bbb.66.2687>.
- Funes, Sandrine, Joseph A. Hedrick, Galya Vassileva, Lisa Markowitz, Susan Abbondanzo, Andrei Golovko, Shijun Yang, Frederick J. Monsma, et Eric L. Gustafson. 2003. « The KiSS-1 Receptor GPR54 Is Essential for the Development of the Murine Reproductive System ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 312 (4): 1357-63. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2003.11.066>.
- Gabbott, Paul L. A., Tracy A. Warner, Paul R. L. Jays, Phillip Salway, et Sarah J. Busby. 2005. « Prefrontal Cortex in the Rat: Projections to Subcortical Autonomic, Motor, and Limbic Centers ». *The Journal of Comparative Neurology* 492 (2): 145-77. <https://doi.org/10.1002/cne.20738>.
- Gao, Da-Wen, et Zhi-Dan Wen. 2016. « Phthalate Esters in the Environment: A Critical Review of Their Occurrence, Biodegradation, and Removal during Wastewater Treatment Processes ». *The Science of the Total Environment* 541 (janvier): 986-1001. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.09.148>.

- Gao, Na, Ruixia Hu, Yujing Huang, Long Dao, Caifeng Zhang, Yongzhe Liu, Lina Wu, et al. 2018. « Specific Effects of Prenatal DEHP Exposure on Neuroendocrine Gene Expression in the Developing Hypothalamus of Male Rats ». *Archives of Toxicology* 92 (1): 501-12. <https://doi.org/10.1007/s00204-017-2049-z>.
- Gasbarri, A., A. Sulli, et M. G. Packard. 1997. « The Dopaminergic Mesencephalic Projections to the Hippocampal Formation in the Rat ». *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 21 (1): 1-22. [https://doi.org/10.1016/s0278-5846\(96\)00157-1](https://doi.org/10.1016/s0278-5846(96)00157-1).
- Gascon, Mireia, Damaskini Valvi, Joan Fornes, Maribel Casas, David Martínez, Jordi Júlvez, Núria Monfort, Rosa Ventura, Jordi Sunyer, et Martine Vrijheid. 2015. « Prenatal Exposure to Phthalates and Neuropsychological Development during Childhood ». *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 218 (6): 550-58. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2015.05.006>.
- Ge, Ren-Shan, Guo-Rong Chen, Qiang Dong, Benson Akingbemi, Chantal M. Sottas, Michelle Santos, Stuart C. Sealson, Daniel J. Bernard, et Matthew P. Hardy. 2007. « Biphasic Effects of Postnatal Exposure to Diethylhexylphthalate on the Timing of Puberty in Male Rats ». *Journal of Andrology* 28 (4): 513-20. <https://doi.org/10.2164/jandrol.106.001909>.
- Ge, Shuzhen, Biao Yan, Jiawei Huang, Yingying Chen, Mingqing Chen, Xu Yang, Yang Wu, Dingwen Shen, et Ping Ma. 2019. « Diisodecyl Phthalate Aggravates the Formaldehyde-Exposure-Induced Learning and Memory Impairment in Mice ». *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association* 126 (avril): 152-61. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.02.024>.
- Geerling, Joel C., Jung-Won Shin, Peter C. Chimenti, et Arthur D. Loewy. 2010. « Paraventricular Hypothalamic Nucleus: Axonal Projections to the Brainstem ». *The Journal of Comparative Neurology* 518 (9): 1460-99. <https://doi.org/10.1002/cne.22283>.
- George, F. W., et J. D. Wilson. 1978. « Conversion of Androgen to Estrogen by the Human Fetal Ovary ». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 47 (3): 550-55. <https://doi.org/10.1210/jcem-47-3-550>.
- Ghotbaddini, Maryam, Vivian Moultrie, et Joann B. Powell. 2018. « Constitutive Aryl Hydrocarbon Receptor Signaling in Prostate Cancer Progression ». *Journal of Cancer Treatment & Diagnosis* 2 (5): 11-16. <https://doi.org/10.29245/2578-2967/2018/5.1136>.
- Giardino, William J., Ada Eban-Rothschild, Daniel J. Christoffel, Shi-Bin Li, Robert C. Malenka, et Luis de Lecea. 2018. « Parallel Circuits from the Bed Nuclei of Stria Terminalis to the Lateral Hypothalamus Drive Opposing Emotional States ». *Nature Neuroscience* 21 (8): 1084-95. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0198-x>.
- Gibbs, Robert B. 2005. « Testosterone and Estradiol Produce Different Effects on Cognitive Performance in Male Rats ». *Hormones and Behavior* 48 (3): 268-77. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2005.03.005>.
- Gibbs, Robert B., et David A. Johnson. 2008. « Sex-Specific Effects of Gonadectomy and Hormone Treatment on Acquisition of a 12-Arm Radial Maze Task by Sprague Dawley Rats ». *Endocrinology* 149 (6): 3176-83. <https://doi.org/10.1210/en.2007-1645>.

- Gil, Mario, Renu Bhatt, Katie B. Picotte, et Elaine M. Hull. 2011. « Oxytocin in the Medial Preoptic Area Facilitates Male Sexual Behavior in the Rat ». *Hormones and Behavior* 59 (4): 435-43. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2010.12.012>.
- Giuliano, F., et O. Rampin. 2000. « Central Neural Regulation of Penile Erection ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 24 (5): 517-33. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(00\)00020-8](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(00)00020-8).
- Giuliano, F., O. Rampin, K. Brown, F. Courtois, G. Benoit, et A. Jardin. 1996. « Stimulation of the Medial Preoptic Area of the Hypothalamus in the Rat Elicits Increases in Intracavernous Pressure ». *Neuroscience Letters* 209 (1): 1-4. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(96\)12594-5](https://doi.org/10.1016/0304-3940(96)12594-5).
- Glasper, Erica R., et Elizabeth Gould. 2013. « Sexual Experience Restores Age-Related Decline in Adult Neurogenesis and Hippocampal Function ». *Hippocampus* 23 (4): 303-12. <https://doi.org/10.1002/hipo.22090>.
- Glasper, Erica R., Elizabeth A. LaMarca, Miriam E. Bocarsly, Maria Fasolino, Maya Opendak, et Elizabeth Gould. 2015. « Sexual Experience Enhances Cognitive Flexibility and Dendritic Spine Density in the Medial Prefrontal Cortex ». *Neurobiology of Learning and Memory* 125 (novembre): 73-79. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2015.07.007>.
- Glass, C. K., et M. G. Rosenfeld. 2000. « The Coregulator Exchange in Transcriptional Functions of Nuclear Receptors ». *Genes & Development* 14 (2): 121-41.
- Gnessi, L., S. Basciani, S. Mariani, M. Arizzi, G. Spera, C. Wang, C. Bondjers, L. Karlsson, et C. Betsholtz. 2000. « Leydig Cell Loss and Spermatogenic Arrest in Platelet-Derived Growth Factor (PDGF)-A-Deficient Mice ». *The Journal of Cell Biology* 149 (5): 1019-26. <https://doi.org/10.1083/jcb.149.5.1019>.
- Gondos, B., F. W. George, et J. D. Wilson. 1983. « Granulosa Cell Differentiation and Estrogen Synthesis in the Fetal Rabbit Ovary ». *Biology of Reproduction* 29 (3): 791-98. <https://doi.org/10.1095/biolreprod29.3.791>.
- Gong, Mengyan, Yinping Zhang, et Charles J. Weschler. 2014. « Measurement of Phthalates in Skin Wipes: Estimating Exposure from Dermal Absorption ». *Environmental Science & Technology* 48 (13): 7428-35. <https://doi.org/10.1021/es501700u>.
- Gonzales, Rayna J., Saema Ansar, Sue P. Duckles, et Diana N. Krause. 2007. « Androgenic/Estrogenic Balance in the Male Rat Cerebral Circulation: Metabolic Enzymes and Sex Steroid Receptors ». *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 27 (11): 1841-52. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600483>.
- Gore, Andrea C, David Crews, Loretta L Doan, Michele La Merrill, Heather Patisaul, et Ami Zota. 2014. « INTRODUCTION TO ENDOCRINE DISRUPTING CHEMICALS (EDCs) », 76.
- Gorski, R. A., J. H. Gordon, J. E. Shryne, et A. M. Southam. 1978. « Evidence for a Morphological Sex Difference within the Medial Preoptic Area of the Rat Brain ». *Brain Research* 148 (2): 333-46. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(78\)90723-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(78)90723-0).
- Grady, K. L., C. H. Phoenix, et W. C. Young. 1965. « ROLE OF THE DEVELOPING RAT TESTIS IN DIFFERENTIATION OF THE NEURAL TISSUES MEDIATING MATING

- BEHAVIOR ». *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 59 (avril): 176-82. <https://doi.org/10.1037/h0021824>.
- Gray, L. E., J. Ostby, J. Furr, M. Price, D. N. Veeramachaneni, et L. Parks. 2000. « Perinatal Exposure to the Phthalates DEHP, BBP, and DINP, but Not DEP, DMP, or DOTP, Alters Sexual Differentiation of the Male Rat ». *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology* 58 (2): 350-65. <https://doi.org/10.1093/toxsci/58.2.350>.
- Gray, Leon Earl, Norman J. Barlow, Kembra L. Howdeshell, Joseph S. Ostby, Johnathan R. Furr, et Clark L. Gray. 2009. « Transgenerational Effects of Di (2-Ethylhexyl) Phthalate in the Male CRL:CD(SD) Rat: Added Value of Assessing Multiple Offspring per Litter ». *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology* 110 (2): 411-25. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp109>.
- Greco, T. L., et A. H. Payne. 1994. « Ontogeny of Expression of the Genes for Steroidogenic Enzymes P450 Side-Chain Cleavage, 3 Beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase, P450 17 Alpha-Hydroxylase/C17-20 Lyase, and P450 Aromatase in Fetal Mouse Gonads ». *Endocrinology* 135 (1): 262-68. <https://doi.org/10.1210/endo.135.1.8013361>.
- Gu, G. B., et R. B. Simerly. 1997. « Projections of the Sexually Dimorphic Anteroventral Periventricular Nucleus in the Female Rat ». *The Journal of Comparative Neurology* 384 (1): 142-64.
- Guo, Jingjing, Xing-Wang Li, Yong Liang, Yufei Ge, Xiaomin Chen, Qing-Quan Lian, et Ren-Shan Ge. 2013. « The Increased Number of Leydig Cells by Di(2-Ethylhexyl) Phthalate Comes from the Differentiation of Stem Cells into Leydig Cell Lineage in the Adult Rat Testis ». *Toxicology* 306 (avril): 9-15. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2013.01.021>.
- Habert, R., et R. Picon. 1984. « Testosterone, Dihydrotestosterone and Estradiol-17 Beta Levels in Maternal and Fetal Plasma and in Fetal Testes in the Rat ». *Journal of Steroid Biochemistry* 21 (2): 193-98. [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(84\)90383-2](https://doi.org/10.1016/0022-4731(84)90383-2).
- Hajszan, Tibor, Neil J. MacLusky, Jamie A. Johansen, Cynthia L. Jordan, et Csaba Leranth. 2007. « Effects of Androgens and Estradiol on Spine Synapse Formation in the Prefrontal Cortex of Normal and Testicular Feminization Mutant Male Rats ». *Endocrinology* 148 (5): 1963-67. <https://doi.org/10.1210/en.2006-1626>.
- Hamson, D. K., S. R. Wainwright, J. R. Taylor, B. A. Jones, N. V. Watson, et L. a. M. Galea. 2013. « Androgens Increase Survival of Adult-Born Neurons in the Dentate Gyrus by an Androgen Receptor-Dependent Mechanism in Male Rats ». *Endocrinology* 154 (9): 3294-3304. <https://doi.org/10.1210/en.2013-1129>.
- Hamson, Dwayne K., Attila S. Csupity, Faezah M. Ali, et Neil V. Watson. 2009. « Partner Preference and Mount Latency Are Masculinized in Androgen Insensitive Rats ». *Physiology & Behavior* 98 (1-2): 25-30. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.04.008>.
- Hanson, Jessica L., et Laura M. Hurley. 2012. « Female Presence and Estrous State Influence Mouse Ultrasonic Courtship Vocalizations ». *PLOS ONE* 7 (7): e40782. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040782>.

- Hara, Yuko, Elizabeth M. Waters, Bruce S. McEwen, et John H. Morrison. 2015. « Estrogen Effects on Cognitive and Synaptic Health Over the Lifecourse ». *Physiological Reviews* 95 (3): 785-807. <https://doi.org/10.1152/physrev.00036.2014>.
- Hargreaves, Eric L., Geeta Rao, Inah Lee, et James J. Knierim. 2005. « Major Dissociation between Medial and Lateral Entorhinal Input to Dorsal Hippocampus ». *Science (New York, N.Y.)* 308 (5729): 1792-94. <https://doi.org/10.1126/science.1110449>.
- Harris, K., F. Jensen, et B. Tsao. 1989. « Ultrastructure, Development, and Plasticity of Dendritic Spine Synapses in Area CA1 of the Rat Hippocampus: Extending Our Vision with Serial Electron Microscopy and Three-Dimensional Analyses ». *Undefined*. <https://www.semanticscholar.org/paper/Ultrastructure%2C-development%2C-and-plasticity-of-in-Harris-Jensen/4313e8d08e1dad8324837125433b9e0d939f23e0>.
- Harris, K. M., F. E. Jensen, et B. Tsao. 1992. « Three-Dimensional Structure of Dendritic Spines and Synapses in Rat Hippocampus (CA1) at Postnatal Day 15 and Adult Ages: Implications for the Maturation of Synaptic Physiology and Long-Term Potentiation ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 12 (7): 2685-2705.
- Hashikawa, Koichi, Yoshiko Hashikawa, Annegret Falkner, et Dayu Lin. 2016. « The Neural Circuits of Mating and Fighting in Male Mice ». *Current Opinion in Neurobiology* 38 (juin): 27-37. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2016.01.006>.
- Hastings, N. B., et E. Gould. 1999. « Rapid Extension of Axons into the CA3 Region by Adult-Generated Granule Cells ». *The Journal of Comparative Neurology* 413 (1): 146-54. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19991011\)413:1<146::aid-cne10>3.0.co;2-b](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19991011)413:1<146::aid-cne10>3.0.co;2-b).
- Hatanaka, Yusuke, Yasushi Hojo, Hideo Mukai, Gen Murakami, Yoshimasa Komatsuzaki, Jonghyuk Kim, Muneki Ikeda, Ayako Hiragushi, Tetsuya Kimoto, et Suguru Kawato. 2015. « Rapid Increase of Spines by Dihydrotestosterone and Testosterone in Hippocampal Neurons: Dependence on Synaptic Androgen Receptor and Kinase Networks ». *Brain Research* 1621 (septembre): 121-32. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.12.011>.
- Hatanaka, Yusuke, Hideo Mukai, Kenji Mitsuhashi, Yasushi Hojo, Gen Murakami, Yoshimasa Komatsuzaki, Rei Sato, et Suguru Kawato. 2009. « Androgen Rapidly Increases Dendritic Thorns of CA3 Neurons in Male Rat Hippocampus ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 381 (4): 728-32. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.02.130>.
- Hauser, R., et A. M. Calafat. 2005. « Phthalates and Human Health ». *Occupational and Environmental Medicine* 62 (11): 806-18. <https://doi.org/10.1136/oem.2004.017590>.
- Hauser, Russ, John D. Meeker, Susan Duty, Manori J. Silva, et Antonia M. Calafat. 2006. « Altered Semen Quality in Relation to Urinary Concentrations of Phthalate Monoester and Oxidative Metabolites ». *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 17 (6): 682-91. <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000235996.89953.d7>.
- He, W. W., M. V. Kumar, et D. J. Tindall. 1991. « A Frame-Shift Mutation in the Androgen Receptor Gene Causes Complete Androgen Insensitivity in the

- Testicular-Feminized Mouse ». *Nucleic Acids Research* 19 (9): 2373-78. <https://doi.org/10.1093/nar/19.9.2373>.
- Heidbreder, Christian A., et Henk J. Groenewegen. 2003. « The Medial Prefrontal Cortex in the Rat: Evidence for a Dorso-Ventral Distinction Based upon Functional and Anatomical Characteristics ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 27 (6): 555-79. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2003.09.003>.
- Heikkinen, Taneli, Jukka Puoliväli, Li Liu, Anna Rissanen, et Heikki Tanila. 2002. « Effects of Ovariectomy and Estrogen Treatment on Learning and Hippocampal Neurotransmitters in Mice ». *Hormones and Behavior* 41 (1): 22-32. <https://doi.org/10.1006/hbeh.2001.1738>.
- Heinemeyer, Gerhard, Christine Sommerfeld, Andrea Springer, Astrid Heiland, Oliver Lindtner, Matthias Greiner, Thorsten Heuer, Carolin Krems, et André Conrad. 2013. « Estimation of Dietary Intake of Bis(2-Ethylhexyl)Phthalate (DEHP) by Consumption of Food in the German Population ». *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 216 (4): 472-80. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2013.01.001>.
- Heldring, Nina, Ashley Pike, Sandra Andersson, Jason Matthews, Guojun Cheng, Johan Hartman, Michel Tujague, et al. 2007. « Estrogen Receptors: How Do They Signal and What Are Their Targets ». *Physiological Reviews* 87 (3): 905-31. <https://doi.org/10.1152/physrev.00026.2006>.
- Herbison, Allan E. 2008. « Estrogen Positive Feedback to Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Neurons in the Rodent: The Case for the Rostral Periventricular Area of the Third Ventricle (RP3V) ». *Brain Research Reviews* 57 (2): 277-87. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.05.006>.
- Herbst, A. L., H. Ulfelder, et D. C. Poskanzer. 1971. « Adenocarcinoma of the Vagina. Association of Maternal Stilbestrol Therapy with Tumor Appearance in Young Women ». *The New England Journal of Medicine* 284 (15): 878-81. <https://doi.org/10.1056/NEJM197104222841604>.
- Hering, H., et M. Sheng. 2001. « Dendritic Spines: Structure, Dynamics and Regulation ». *Nature Reviews. Neuroscience* 2 (12): 880-88. <https://doi.org/10.1038/35104061>.
- Hitti, Frederick L., et Steven A. Siegelbaum. 2014. « The Hippocampal CA2 Region Is Essential for Social Memory ». *Nature* 508 (7494): 88-92. <https://doi.org/10.1038/nature13028>.
- Hofer, Sonja B., et Tobias Bonhoeffer. 2010. « Dendritic Spines: The Stuff That Memories Are Made Of? » *Current Biology: CB* 20 (4): R157-159. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.12.040>.
- Hoge, Jennifer, et Raymond P. Kesner. 2007. « Role of CA3 and CA1 Subregions of the Dorsal Hippocampus on Temporal Processing of Objects ». *Neurobiology of Learning and Memory* 88 (2): 225-31. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2007.04.013>.
- Hok, V., E. Save, P. P. Lenck-Santini, et B. Poucet. 2005. « Coding for Spatial Goals in the Prelimbic/Infralimbic Area of the Rat Frontal Cortex ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102 (12): 4602-7. <https://doi.org/10.1073/pnas.0407332102>.
- Holahan, Matthew R., Catherine A. Smith, Bryan E. Luu, et Kenneth B. Storey. 2018. « Preadolescent Phthalate (DEHP) Exposure Is Associated With Elevated

- Locomotor Activity and Reward-Related Behavior and a Reduced Number of Tyrosine Hydroxylase Positive Neurons in Post-Adolescent Male and Female Rats ». *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology* 165 (2): 512-30. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy171>.
- Holmes, G. M., et B. D. Sachs. 1994. « Physiology and Mechanics of Rat Levator Ani Muscle: Evidence for a Sexual Function ». *Physiology & Behavior* 55 (2): 255-66. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(94\)90131-7](https://doi.org/10.1016/0031-9384(94)90131-7).
- Holy, Timothy E., et Zhongsheng Guo. 2005. « Ultrasonic Songs of Male Mice ». *PLoS Biology* 3 (12): e386. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0030386>.
- Homma, Tamami, Mototsugu Sakakibara, Shunji Yamada, Mika Kinoshita, Kinuyo Iwata, Junko Tomikawa, Tetsuhiro Kanazawa, et al. 2009. « Significance of Neonatal Testicular Sex Steroids to Defeminize Anteroventral Periventricular Kisspeptin Neurons and the GnRH/LH Surge System in Male Rats ». *Biology of Reproduction* 81 (6): 1216-25. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.109.078311>.
- Hong, Weizhe, Dong-Wook Kim, et David J. Anderson. 2014. « Antagonistic Control of Social versus Repetitive Self-Grooming Behaviors by Separable Amygdala Neuronal Subsets ». *Cell* 158 (6): 1348-61. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.07.049>.
- Hoover, Walter B., et Robert P. Vertes. 2007. « Anatomical Analysis of Afferent Projections to the Medial Prefrontal Cortex in the Rat ». *Brain Structure & Function* 212 (2): 149-79. <https://doi.org/10.1007/s00429-007-0150-4>.
- Hopf, N. B., A. Berthet, D. Vernez, E. Langard, P. Spring, et R. Gaudin. 2014. « Skin Permeation and Metabolism of Di(2-Ethylhexyl) Phthalate (DEHP) ». *Toxicology Letters* 224 (1): 47-53. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.10.004>.
- Howdeshell, Kembra L., Vickie S. Wilson, Johnathan Furr, Christy R. Lambright, Cynthia V. Rider, Chad R. Blystone, Andrew K. Hotchkiss, et Leon Earl Gray. 2008. « A Mixture of Five Phthalate Esters Inhibits Fetal Testicular Testosterone Production in the Sprague-Dawley Rat in a Cumulative, Dose-Additive Manner ». *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology* 105 (1): 153-65. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfn077>.
- Hsu, Ping-Chi, Ya-Ting Kuo, Yueliang Leon Guo, Jenq-Renn Chen, Shinn-Shyong Tsai, How-Ran Chao, Yen-Ni Teng, et Min-Hsiung Pan. 2016. « The Adverse Effects of Low-Dose Exposure to Di(2-Ethylhexyl) Phthalate during Adolescence on Sperm Function in Adult Rats ». *Environmental Toxicology* 31 (6): 706-12. <https://doi.org/10.1002/tox.22083>.
- Huang, Han-Bin, Hsin-Yi Chen, Pen-Hua Su, Po-Chin Huang, Chien-Wen Sun, Chien-Jen Wang, Hsiao-Yen Chen, Chao A. Hsiung, et Shu-Li Wang. 2015. « Fetal and Childhood Exposure to Phthalate Diesters and Cognitive Function in Children Up to 12 Years of Age: Taiwanese Maternal and Infant Cohort Study ». *PLoS One* 10 (6): e0131910. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131910>.
- Huang, Li-Ping, Ching-Chang Lee, Jer-Pei Fan, Po-Hsiu Kuo, Tung-Sheng Shih, et Ping-Chi Hsu. 2014. « Urinary Metabolites of Di(2-Ethylhexyl) Phthalate Relation to Sperm Motility, Reactive Oxygen Species Generation, and Apoptosis in Polyvinyl Chloride Workers ». *International Archives of Occupational and Environmental Health* 87 (6): 635-46. <https://doi.org/10.1007/s00420-013-0905-6>.

- Huijgen, J., et S. Samson. 2015. « The Hippocampus: A Central Node in a Large-Scale Brain Network for Memory ». *Revue Neurologique* 171 (3): 204-16. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.01.557>.
- Hull, E. M., J. Du, D. S. Lorrain, et L. Matuszewich. 1995. « Extracellular Dopamine in the Medial Preoptic Area: Implications for Sexual Motivation and Hormonal Control of Copulation ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 15 (11): 7465-71.
- . 1997. « Testosterone, Preoptic Dopamine, and Copulation in Male Rats ». *Brain Research Bulletin* 44 (4): 327-33. [https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(97\)00211-6](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(97)00211-6).
- Hull, E. M., D. S. Lorrain, J. Du, L. Matuszewich, L. A. Lumley, S. K. Putnam, et J. Moses. 1999. « Hormone-Neurotransmitter Interactions in the Control of Sexual Behavior ». *Behavioural Brain Research* 105 (1): 105-16. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(99\)00086-8](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(99)00086-8).
- Hull, E. M., L. A. Lumley, L. Matuszewich, J. Dominguez, J. Moses, et D. S. Lorrain. 1994. « The Roles of Nitric Oxide in Sexual Function of Male Rats ». *Neuropharmacology* 33 (11): 1499-1504. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(94\)90054-x](https://doi.org/10.1016/0028-3908(94)90054-x).
- Hull, Elaine M., et Juan M. Dominguez. 2006. « Getting His Act Together: Roles of Glutamate, Nitric Oxide, and Dopamine in the Medial Preoptic Area ». *Brain Research* 1126 (1): 66-75. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.08.031>.
- . 2019. « Neuroendocrine Regulation of Male Sexual Behavior ». *Comprehensive Physiology* 9 (4): 1383-1410. <https://doi.org/10.1002/cphy.c180018>.
- Hull, Elaine M., Robert L. Meisel, et Benjamin D. Sachs. 2002. « Male Sexual Behavior ». In *Hormones, Brain and Behavior*, 3-137. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-012532104-4/50003-2>.
- Hull, EM, et G Rodríguez-Manzo. 2009. « Male Sexual Behavior. » In *Hormones, Brain and Behavior (Second Edition)*. Elsevier.
- Hunsaker, Michael R., et Raymond P. Kesner. 2008. « Evaluating the Differential Roles of the Dorsal Dentate Gyrus, Dorsal CA3, and Dorsal CA1 during a Temporal Ordering for Spatial Locations Task ». *Hippocampus* 18 (9): 955-64. <https://doi.org/10.1002/hipo.20455>.
- Hurst, Jane L., et Robert J. Beynon. 2004. « Scent Wars: The Chemobiology of Competitive Signalling in Mice ». *BioEssays: News and Reviews in Molecular, Cellular and Developmental Biology* 26 (12): 1288-98. <https://doi.org/10.1002/bies.20147>.
- Hurtazo, H. A., R. G. Paredes, et A. Agmo. 2008. « Inactivation of the Medial Preoptic Area/Anterior Hypothalamus by Lidocaine Reduces Male Sexual Behavior and Sexual Incentive Motivation in Male Rats ». *Neuroscience* 152 (2): 331-37. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.10.063>.
- (Inserm), Institut national de la santé et de la recherche médicale. 2011. « Reproduction et environnement. Synthèse. » *Collection Expertise collective Inserm*. <https://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/223>.
- Islam, Md Nabiul, Yuya Sakimoto, Mir Rubayet Jahan, Emi Miyasato, Abu Md Mamun Tarif, Kanako Nozaki, Koh-Hei Masumoto, Akie Yanai, Dai Mitsushima, et Koh Shinoda. 2021. « Androgen Affects the Inhibitory Avoidance Memory by

- Primarily Acting on Androgen Receptor in the Brain in Adolescent Male Rats ». *Brain Sciences* 11 (2): 239. <https://doi.org/10.3390/brainsci11020239>.
- Ito, Yuki, Michihiro Kamijima, Chie Hasegawa, Masahiro Tagawa, Toshio Kawai, Mio Miyake, Yumi Hayashi, Hisao Naito, et Tamie Nakajima. 2014. « Species and Inter-Individual Differences in Metabolic Capacity of Di(2-Ethylhexyl)Phthalate (DEHP) between Human and Mouse Livers ». *Environmental Health and Preventive Medicine* 19 (2): 117-25. <https://doi.org/10.1007/s12199-013-0362-6>.
- Jacome, Luis F., Ketti Barateli, Dina Buitrago, Franklin Lema, Maya Frankfurt, et Victoria N. Luine. 2016. « Gonadal Hormones Rapidly Enhance Spatial Memory and Increase Hippocampal Spine Density in Male Rats ». *Endocrinology* 157 (4): 1357-62. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1959>.
- Jäger, R. J., M. Anvret, K. Hall, et G. Scherer. 1990. « A Human XY Female with a Frame Shift Mutation in the Candidate Testis-Determining Gene SRY ». *Nature* 348 (6300): 452-54. <https://doi.org/10.1038/348452a0>.
- James, John G. Nyby, et George A. Saviolakis. 2006. « Sexually Stimulated Testosterone Release in Male Mice (*Mus Musculus*): Roles of Genotype and Sexual Arousal ». *Hormones and Behavior* 50 (3): 424-31. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2006.05.004>.
- Janowsky, J. S. 2006. « The Role of Androgens in Cognition and Brain Aging in Men ». *Neuroscience* 138 (3): 1015-20. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.09.007>.
- Jay, T. M., J. Glowinski, et A. M. Thierry. 1989. « Selectivity of the Hippocampal Projection to the Prelimbic Area of the Prefrontal Cortex in the Rat ». *Brain Research* 505 (2): 337-40. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(89\)91464-9](https://doi.org/10.1016/0006-8993(89)91464-9).
- Jay, T. M., et M. P. Witter. 1991. « Distribution of Hippocampal CA1 and Subicular Efferents in the Prefrontal Cortex of the Rat Studied by Means of Anterograde Transport of Phaseolus Vulgaris-Leucoagglutinin ». *The Journal of Comparative Neurology* 313 (4): 574-86. <https://doi.org/10.1002/cne.903130404>.
- Jean, Arnaud. 2017. « Plasticité moléculaire de l'aire pré-optique médiane de l'hypothalamus induite par l'expérience sexuelle chez la souris mâle ».
- Jean, Arnaud, Pauline Bonnet, Philippe Liere, Sakina Mhaouty-Kodja, et Helene Hardin-Pouzet. 2017. « Revisiting Medial Preoptic Area Plasticity Induced in Male Mice by Sexual Experience ». *Scientific Reports* 7 (1): 17846. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18248-3>.
- Jean, Arnaud, Anne-Charlotte Trouillet, Njiva Andry Andrianarivelo, Sakina Mhaouty-Kodja, et Hélène Hardin-Pouzet. 2017. « Phospho-ERK and Sex Steroids in the MPOA: Involvement in Male Mouse Sexual Behaviour ». *The Journal of Endocrinology* 233 (3): 257-67. <https://doi.org/10.1530/JOE-17-0025>.
- Jean-Faucher, C., M. Berger, M. de Turckheim, G. Veyssiere, et C. Jean. 1978. « Developmental Patterns of Plasma and Testicular Testosterone in Mice from Birth to Adulthood ». *Acta Endocrinologica* 89 (4): 780-88. <https://doi.org/10.1530/acta.0.0890780>.
- Jennings, Kimberly J., et Luis de Lecea. 2020. « Neural and Hormonal Control of Sexual Behavior ». *Endocrinology* 161 (10): bqaa150. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa150>.

- Jensen, Tina Kold, Hanne Frederiksen, Henriette Boye Kyhl, Tina Harmer Lassen, Shanna H. Swan, Carl-Gustaf Bornehag, Niels E. Skakkebaek, et al. 2016. « Prenatal Exposure to Phthalates and Anogenital Distance in Male Infants from a Low-Exposed Danish Cohort (2010-2012) ». *Environmental Health Perspectives* 124 (7): 1107-13. <https://doi.org/10.1289/ehp.1509870>.
- Jia, Shenglan, Gayatri Sankaran, Bei Wang, Hongtao Shang, Sze Tat Tan, Hooi Ming Yap, Joanna Shen, et al. 2019. « Exposure and Risk Assessment of Volatile Organic Compounds and Airborne Phthalates in Singapore's Child Care Centers ». *Chemosphere* 224 (juin): 85-92. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.02.120>.
- Johansen, Jamie A., Lynwood G. Clemens, et Antonio A. Nunez. 2008. « Characterization of Copulatory Behavior in Female Mice: Evidence for Paced Mating ». *Physiology & Behavior* 95 (3): 425-29. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2008.07.004>.
- Jones, Bryan A., et Neil V. Watson. 2005. « Spatial Memory Performance in Androgen Insensitive Male Rats ». *Physiology & Behavior* 85 (2): 135-41. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2005.03.023>.
- Jordan, C. L., B. Padgett, J. Hershey, G. Prins, et A. Arnold. 1997. « Ontogeny of Androgen Receptor Immunoreactivity in Lumbar Motoneurons and in the Sexually Dimorphic Levator Ani Muscle of Male Rats ». *The Journal of Comparative Neurology* 379 (1): 88-98.
- Josh, M. K. Sarath, S. Pradeep, S. Balachandran, R. Sudha Devi, K. S. Vijayalakshmi Amma, et S. Benjamin. 2012. « Temperature- and solvent-dependent migrations of di(2-ethylhexyl)phthalate, the hazardous plasticizer from commercial PVC blood storage bag ». *Journal of Polymer Research*. <https://doi.org/10.1007/s10965-012-9915-4>.
- Jost, A. 1947. « The Age Factor in the Castration of Male Rabbit Fetuses ». *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.)* 66 (2): 302. <https://doi.org/10.3181/00379727-66-16071>.
- Juntti, Scott A., Jessica Tollkuhn, Melody V. Wu, Eleanor J. Fraser, Taylor Soderborg, Stella Tan, Shin-Ichiro Honda, Nobuhiro Harada, et Nirao M. Shah. 2010. « The Androgen Receptor Governs the Execution, but Not Programming, of Male Sexual and Territorial Behaviors ». *Neuron* 66 (2): 260-72. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.03.024>.
- Jurewicz, Joanna, Michał Radwan, Wojciech Sobala, Danuta Ligocka, Paweł Radwan, Michał Bochenek, Wanda Hawuła, Lucjusz Jakubowski, et Wojciech Hanke. 2013. « Human Urinary Phthalate Metabolites Level and Main Semen Parameters, Sperm Chromatin Structure, Sperm Aneuploidy and Reproductive Hormones ». *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)* 42 (décembre): 232-41. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2013.10.001>.
- Kang, Se Chan, et Byung Mu Lee. 2005. « DNA Methylation of Estrogen Receptor Alpha Gene by Phthalates ». *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A* 68 (23-24): 1995-2003. <https://doi.org/10.1080/15287390491008913>.
- Karlson, P., et M. Luscher. 1959. « Pheromones': A New Term for a Class of Biologically Active Substances ». *Nature* 183 (4653): 55-56. <https://doi.org/10.1038/183055a0>.

- Kasai, Haruo, Masanori Matsuzaki, Jun Noguchi, Nobuaki Yasumatsu, et Hiroyuki Nakahara. 2003. « Structure-Stability-Function Relationships of Dendritic Spines ». *Trends in Neurosciences* 26 (7): 360-68. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(03\)00162-0](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(03)00162-0).
- Kauffman, Alexander S. 2009. « Sexual Differentiation and the Kiss1 System: Hormonal and Developmental Considerations ». *Peptides* 30 (1): 83-93. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2008.06.014>.
- Kavlock, R. J., G. P. Daston, C. DeRosa, P. Fenner-Crisp, L. E. Gray, S. Kaattari, G. Lucier, et al. 1996. « Research Needs for the Risk Assessment of Health and Environmental Effects of Endocrine Disruptors: A Report of the U.S. EPA-Sponsored Workshop ». *Environmental Health Perspectives* 104 Suppl 4 (août): 715-40. <https://doi.org/10.1289/ehp.96104s4715>.
- Keller, Matthieu, Michael J. Baum, Olivier Brock, Peter A. Brennan, et Julie Bakker. 2009. « The Main and the Accessory Olfactory Systems Interact in the Control of Mate Recognition and Sexual Behavior ». *Behavioural Brain Research* 200 (2): 268-76. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.01.020>.
- Keller, Matthieu, Quentin Douhard, Michael J. Baum, et Julie Bakker. 2006. « Sexual Experience Does Not Compensate for the Disruptive Effects of Zinc Sulfate--Lesioning of the Main Olfactory Epithelium on Sexual Behavior in Male Mice ». *Chemical Senses* 31 (8): 753-62. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjl018>.
- Kerr, J. E., R. J. Allore, S. G. Beck, et R. J. Handa. 1995. « Distribution and Hormonal Regulation of Androgen Receptor (AR) and AR Messenger Ribonucleic Acid in the Rat Hippocampus ». *Endocrinology* 136 (8): 3213-21. <https://doi.org/10.1210/endo.136.8.7628354>.
- Kesner, Raymond P., et Michael R. Hunsaker. 2010. « The Temporal Attributes of Episodic Memory ». *Behavioural Brain Research*, Special issue on episodic memory, 215 (2): 299-309. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.12.029>.
- Kesner, Raymond P., Michael R. Hunsaker, et Warren Ziegler. 2010. « The Role of the Dorsal CA1 and Ventral CA1 in Memory for the Temporal Order of a Sequence of Odors ». *Neurobiology of Learning and Memory* 93 (1): 111-16. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2009.08.010>.
- Kikusui, Takefumi, Kaori Nakanishi, Ryoko Nakagawa, Miho Nagasawa, Kazutaka Mogi, et Kazuo Okanoya. 2011. « Cross Fostering Experiments Suggest That Mice Songs Are Innate ». *PLoS One* 6 (3): e17721. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017721>.
- Kim, Tae Sung, Ki Kyung Jung, Soon Sun Kim, Il Hyun Kang, Jung Hee Baek, Hye-Seon Nam, Soon-Keun Hong, et al. 2010. « Effects of in Utero Exposure to Di(n-Butyl) Phthalate on Development of Male Reproductive Tracts in Sprague-Dawley Rats ». *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A* 73 (21-22): 1544-59. <https://doi.org/10.1080/15287394.2010.511579>.
- Kim, Yeni, Eun-Hee Ha, Eui-Jung Kim, Hyesook Park, Mina Ha, Ja-Hyeong Kim, Yun-Chul Hong, Namsoo Chang, et Bung-Nyun Kim. 2011. « Prenatal Exposure to Phthalates and Infant Development at 6 Months: Prospective Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) Study ». *Environmental Health Perspectives* 119 (10): 1495-1500. <https://doi.org/10.1289/ehp.1003178>.

- Kitamura, Takashi, et Kaoru Inokuchi. 2014. « Role of Adult Neurogenesis in Hippocampal-Cortical Memory Consolidation ». *Molecular Brain* 7 (février): 13. <https://doi.org/10.1186/1756-6606-7-13>.
- Klausberger, Thomas, et Peter Somogyi. 2008. « Neuronal Diversity and Temporal Dynamics: The Unity of Hippocampal Circuit Operations ». *Science (New York, N.Y.)* 321 (5885): 53-57. <https://doi.org/10.1126/science.1149381>.
- Knierim, James J., Inah Lee, et Eric L. Hargreaves. 2006. « Hippocampal Place Cells: Parallel Input Streams, Subregional Processing, and Implications for Episodic Memory ». *Hippocampus* 16 (9): 755-64. <https://doi.org/10.1002/hipo.20203>.
- Koch, H. M., R. Preuss, et J. Angerer. 2006. « Di(2-Ethylhexyl)Phthalate (DEHP): Human Metabolism and Internal Exposure-- an Update and Latest Results ». *International Journal of Andrology* 29 (1): 155-65; discussion 181-185. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2005.00607.x>.
- Koch, Holger M., Hermann M. Bolt, Ralf Preuss, et Jürgen Angerer. 2005. « New Metabolites of Di(2-Ethylhexyl)Phthalate (DEHP) in Human Urine and Serum after Single Oral Doses of Deuterium-Labelled DEHP ». *Archives of Toxicology* 79 (7): 367-76. <https://doi.org/10.1007/s00204-004-0642-4>.
- Kolb, B. 1984. « Functions of the Frontal Cortex of the Rat: A Comparative Review ». *Brain Research* 320 (1): 65-98. [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(84\)90018-3](https://doi.org/10.1016/0165-0173(84)90018-3).
- Kondo, Y. 1992. « Lesions of the Medial Amygdala Produce Severe Impairment of Copulatory Behavior in Sexually Inexperienced Male Rats ». *Physiology & Behavior* 51 (5): 939-43. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(92\)90074-c](https://doi.org/10.1016/0031-9384(92)90074-c).
- Koopman, P., J. Gubbay, N. Vivian, P. Goodfellow, et R. Lovell-Badge. 1991. « Male Development of Chromosomally Female Mice Transgenic for Sry ». *Nature* 351 (6322): 117-21. <https://doi.org/10.1038/351117a0>.
- Koss, Wendy A., Jacqueline M. Haertel, Sarah M. Philippi, et Karyn M. Frick. 2018. « Sex Differences in the Rapid Cell Signaling Mechanisms Underlying the Memory-Enhancing Effects of 17 β -Estradiol ». *ENeuro* 5 (5): ENEURO.0267-18.2018. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0267-18.2018>.
- Kougias, Daniel G., Elli P. Sellinger, Jari Willing, et Janice M. Juraska. 2018. « Perinatal Exposure to an Environmentally Relevant Mixture of Phthalates Results in a Lower Number of Neurons and Synapses in the Medial Prefrontal Cortex and Decreased Cognitive Flexibility in Adult Male and Female Rats ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 38 (31): 6864-72. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0607-18.2018>.
- Kovacs, E. G., N. J. MacLusky, et C. Leranth. 2003. « Effects of Testosterone on Hippocampal CA1 Spine Synaptic Density in the Male Rat Are Inhibited by Fimbria/Fornix Transection ». *Neuroscience* 122 (3): 807-10. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2003.08.046>.
- Krege, J. H., J. B. Hodgin, J. F. Couse, E. Enmark, M. Warner, J. F. Mahler, M. Sar, K. S. Korach, J. A. Gustafsson, et O. Smithies. 1998. « Generation and Reproductive Phenotypes of Mice Lacking Estrogen Receptor Beta ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95 (26): 15677-82. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.26.15677>.
- Kritzer, M. F., A. Brewer, F. Montalmant, M. Davenport, et J. K. Robinson. 2007. « Effects of Gonadectomy on Performance in Operant Tasks Measuring

- Prefrontal Cortical Function in Adult Male Rats ». *Hormones and Behavior* 51 (2): 183-94. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2006.07.005>.
- Kritzer, Mary. 2004. « The Distribution of Immunoreactivity for Intracellular Androgen Receptors in the Cerebral Cortex of Hormonally Intact Adult Male and Female Rats: Localization in Pyramidal Neurons Making Corticocortical Connections ». *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 14 (3): 268-80. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhg127>.
- Kumar, Raj, et E. Brad Thompson. 2003. « Transactivation Functions of the N-Terminal Domains of Nuclear Hormone Receptors: Protein Folding and Coactivator Interactions ». *Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.)* 17 (1): 1-10. <https://doi.org/10.1210/me.2002-0258>.
- Kyrides, L. P., F. B. Zienty, G. W. Steahly, et H. L. Morrill. 1947. « SUBSTITUTED IMIDAZOLES AND 2-IMIDAZOLINES ». *The Journal of Organic Chemistry* 12 (4): 577-86. <https://doi.org/10.1021/jo01168a015>.
- Laflamme, N., R. E. Nappi, G. Drolet, C. Labrie, et S. Rivest. 1998. « Expression and Neuropeptidergic Characterization of Estrogen Receptors (ERalpha and ERbeta) throughout the Rat Brain: Anatomical Evidence of Distinct Roles of Each Subtype ». *Journal of Neurobiology* 36 (3): 357-78. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4695\(19980905\)36:3<357::aid-neu5>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4695(19980905)36:3<357::aid-neu5>3.0.co;2-v).
- Lagarde, Fabien, Claire Beausoleil, Scott M. Belcher, Luc P. Belzunces, Claude Emond, Michel Guerbet, et Christophe Rousselle. 2015. « Non-Monotonic Dose-Response Relationships and Endocrine Disruptors: A Qualitative Method of Assessment ». *Environmental Health: A Global Access Science Source* 14 (février): 13. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-14-13>.
- Lamprecht, S. A., F. Kohen, J. Ausher, U. Zor, et H. R. Lindner. 1976. « Hormonal Stimulation of Oestradiol-17 Beta Release from the Rat Ovary during Early Postnatal Development ». *The Journal of Endocrinology* 68 (02): 343-44. <https://doi.org/10.1677/joe.0.0680343>.
- Langston, Rosamund F., et Emma R. Wood. 2010. « Associative Recognition and the Hippocampus: Differential Effects of Hippocampal Lesions on Object-Place, Object-Context and Object-Place-Context Memory ». *Hippocampus* 20 (10): 1139-53. <https://doi.org/10.1002/hipo.20714>.
- Lannigan, Deborah A. 2003. « Estrogen Receptor Phosphorylation ». *Steroids* 68 (1): 1-9. [https://doi.org/10.1016/s0039-128x\(02\)00110-1](https://doi.org/10.1016/s0039-128x(02)00110-1).
- Lapinskas, Paula J., Sherri Brown, Lisa M. Leesnitzer, Steven Blanchard, Cyndi Swanson, Russell C. Cattley, et J. Christopher Corton. 2005. « Role of PPARalpha in Mediating the Effects of Phthalates and Metabolites in the Liver ». *Toxicology* 207 (1): 149-63. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2004.09.008>.
- Latham, Naomi, et Georgia Mason. 2004. « From House Mouse to Mouse House: The Behavioural Biology of Free-Living Mus Musculus and Its Implications in the Laboratory ». *Applied Animal Behaviour Science, International Society for Applied Ethology Special Issue: A selection of papers from the 36th ISAE International Congress.*, 86 (3): 261-89. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2004.02.006>.
- Latini, Giuseppe, Matthias Wittassek, Antonio Del Vecchio, Giuseppe Presta, Claudio De Felice, et Jurgen Angerer. 2009. « Lactational Exposure to Phthalates in

- Southern Italy ». *Environment International* 35 (2): 236-39. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2008.06.002>.
- Lazarov, Orly, et Carolyn Hollands. 2016. « Hippocampal Neurogenesis: Learning to Remember ». *Progress in Neurobiology* 138-140 (mai): 1-18. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.12.006>.
- Lejeune, H., R. Habert, et J. M. Saez. 1998. « Origin, Proliferation and Differentiation of Leydig Cells ». *Journal of Molecular Endocrinology* 20 (1): 1-25. <https://doi.org/10.1677/jme.0.0200001>.
- Leonard, Stuart T., et Peter J. Winsauer. 2011. « The Effects of Gonadal Hormones on Learning and Memory in Male Mammals: A Review ». *Current Zoology* 57 (4): 543-58. <https://doi.org/10.1093/czoolo/57.4.543>.
- Leranth, Csaba, Ors Petnehazy, et Neil J. MacLusky. 2003. « Gonadal Hormones Affect Spine Synaptic Density in the CA1 Hippocampal Subfield of Male Rats ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 23 (5): 1588-92.
- Leuner, Benedetta, Jacqueline Falduto, et Tracey J. Shors. 2003. « Associative Memory Formation Increases the Observation of Dendritic Spines in the Hippocampus ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 23 (2): 659-65.
- Leuner, Benedetta, Erica R. Glasper, et Elizabeth Gould. 2010. « Sexual Experience Promotes Adult Neurogenesis in the Hippocampus despite an Initial Elevation in Stress Hormones ». *PloS One* 5 (7): e11597. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011597>.
- Leung, Jacky K., et Marianne D. Sadar. 2017. « Non-Genomic Actions of the Androgen Receptor in Prostate Cancer ». *Frontiers in Endocrinology* 8: 2. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00002>.
- Levine, Jon E. 2003. « Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) ». In *Encyclopedia of Hormones*, édité par Helen L. Henry et Anthony W. Norman, 157-65. New York: Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B0-12-341103-3/00130-3>.
- Leypold, Bradley G., C. Ron Yu, Trese Leinders-Zufall, Michelle M. Kim, Frank Zufall, et Richard Axel. 2002. « Altered Sexual and Social Behaviors in Trp2 Mutant Mice ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99 (9): 6376-81. <https://doi.org/10.1073/pnas.082127599>.
- Li, Linxi, Tiao Bu, Huina Su, Zhichuan Chen, Yuyuan Liang, Gaolong Zhang, Danyan Zhu, et al. 2015. « Inutero Exposure to Diisononyl Phthalate Caused Testicular Dysgenesis of Rat Fetal Testis ». *Toxicology Letters* 232 (2): 466-74. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.11.024>.
- Li, Meihua, Miwako Masugi-Tokita, Keiko Takanami, Shunji Yamada, et Mitsuhiro Kawata. 2012. « Testosterone Has Sublayer-Specific Effects on Dendritic Spine Maturation Mediated by BDNF and PSD-95 in Pyramidal Neurons in the Hippocampus CA1 Area ». *Brain Research* 1484 (novembre): 76-84. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.09.028>.
- Li, Nan, George D. Papandonatos, Antonia M. Calafat, Kimberly Yolton, Bruce P. Lanphear, Aimin Chen, et Joseph M. Braun. 2019. « Identifying Periods of Susceptibility to the Impact of Phthalates on Children's Cognitive Abilities ». *Environmental Research* 172 (mai): 604-14. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.03.009>.

- Li, Xiaoheng, Xiaomin Chen, Guoxin Hu, Linxi Li, Huina Su, Yiyang Wang, Dongxin Chen, et al. 2016. « Effects of in Utero Exposure to Dicyclohexyl Phthalate on Rat Fetal Leydig Cells ». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 13 (3): E246. <https://doi.org/10.3390/ijerph13030246>.
- Liberles, Stephen D. 2014. « Mammalian Pheromones ». *Annual Review of Physiology* 76: 151-75. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021113-170334>.
- Lima, Ramón H., Janine I. Rossato, Cristiane R. Furini, Lia R. Bevilaqua, Iván Izquierdo, et Martín Cammarota. 2009. « Infusion of Protein Synthesis Inhibitors in the Entorhinal Cortex Blocks Consolidation but Not Reconsolidation of Object Recognition Memory ». *Neurobiology of Learning and Memory* 91 (4): 466-72. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2008.12.009>.
- Lin, Da Yu, Shao-Zhong Zhang, Eric Block, et Lawrence C. Katz. 2005. « Encoding Social Signals in the Mouse Main Olfactory Bulb ». *Nature* 434 (7032): 470-77. <https://doi.org/10.1038/nature03414>.
- Lin, Han, Ren-Shan Ge, Guo-Rong Chen, Guo-Xin Hu, Lei Dong, Qing-Quan Lian, Dianne O. Hardy, Chantal M. Sottas, Xiao-Kun Li, et Matthew P. Hardy. 2008. « Involvement of Testicular Growth Factors in Fetal Leydig Cell Aggregation after Exposure to Phthalate in Utero ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105 (20): 7218-22. <https://doi.org/10.1073/pnas.0709260105>.
- Liu, Jian Xin, Scarlett B. Pinnock, et Joe Herbert. 2011. « Novel Control by the CA3 Region of the Hippocampus on Neurogenesis in the Dentate Gyrus of the Adult Rat ». *PloS One* 6 (3): e17562. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017562>.
- Liu, Kejun, Kim P. Lehmann, Madhabananda Sar, S. Stanley Young, et Kevin W. Gaido. 2005. « Gene Expression Profiling Following in Utero Exposure to Phthalate Esters Reveals New Gene Targets in the Etiology of Testicular Dysgenesis ». *Biology of Reproduction* 73 (1): 180-92. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.104.039404>.
- Liu, Y. C., J. D. Salamone, et B. D. Sachs. 1997. « Lesions in Medial Preoptic Area and Bed Nucleus of Stria Terminalis: Differential Effects on Copulatory Behavior and Noncontact Erection in Male Rats ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 17 (13): 5245-53.
- Locklear, M. N., et M. F. Kritzer. 2014. « Assessment of the Effects of Sex and Sex Hormones on Spatial Cognition in Adult Rats Using the Barnes Maze ». *Hormones and Behavior* 66 (2): 298-308. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2014.06.006>.
- Lorber, Matthew, Jürgen Angerer, et Holger M. Koch. 2010. « A Simple Pharmacokinetic Model to Characterize Exposure of Americans to Di-2-Ethylhexyl Phthalate ». *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology* 20 (1): 38-53. <https://doi.org/10.1038/jes.2008.74>.
- Lorente De Nó, R. 1934. « Studies on the structure of the cerebral cortex. II. Continuation of the study of the ammonic system ». *Journal für Psychologie und Neurologie* 46: 113-77.
- Lorenz, Betty, Luis Miguel Garcia-Segura, et Lydia L. DonCarlos. 2005. « Cellular Phenotype of Androgen Receptor-Immunoreactive Nuclei in the Developing and Adult Rat Brain ». *The Journal of Comparative Neurology* 492 (4): 456-68. <https://doi.org/10.1002/cne.20763>.

- Loy, R., J. L. Gerlach, et B. S. McEwen. 1988. « Autoradiographic Localization of Estradiol-Binding Neurons in the Rat Hippocampal Formation and Entorhinal Cortex ». *Brain Research* 467 (2): 245-51. [https://doi.org/10.1016/0165-3806\(88\)90028-4](https://doi.org/10.1016/0165-3806(88)90028-4).
- Lubahn, D. B., D. R. Joseph, M. Sar, J. Tan, H. N. Higgs, R. E. Larson, F. S. French, et E. M. Wilson. 1988. « The Human Androgen Receptor: Complementary Deoxyribonucleic Acid Cloning, Sequence Analysis and Gene Expression in Prostate ». *Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.)* 2 (12): 1265-75. <https://doi.org/10.1210/mend-2-12-1265>.
- Lubahn, D. B., J. S. Moyer, T. S. Golding, J. F. Couse, K. S. Korach, et O. Smithies. 1993. « Alteration of Reproductive Function but Not Prenatal Sexual Development after Insertional Disruption of the Mouse Estrogen Receptor Gene ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 90 (23): 11162-66. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.23.11162>.
- Luine, V., et M. Rodriguez. 1994. « Effects of Estradiol on Radial Arm Maze Performance of Young and Aged Rats ». *Behavioral and Neural Biology* 62 (3): 230-36. [https://doi.org/10.1016/s0163-1047\(05\)80021-4](https://doi.org/10.1016/s0163-1047(05)80021-4).
- Luine, Victoria, et Maya Frankfurt. 2020. « Estrogenic Regulation of Memory: The First 50 Years ». *Hormones and Behavior* 121 (mai): 104711. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2020.104711>.
- Lüscher, Christian, et Robert C. Malenka. 2012. « NMDA Receptor-Dependent Long-Term Potentiation and Long-Term Depression (LTP/LTD) ». *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 4 (6): a005710. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a005710>.
- Luttge, W. G., et N. R. Hall. 1973. « Androgen-Induced Agonistic Behavior in Castrate Male Swiss-Webster Mice: Comparison of Four Naturally Occurring Androgens ». *Behavioral Biology* 8 (6): 725-32. [https://doi.org/10.1016/s0091-6773\(73\)80114-2](https://doi.org/10.1016/s0091-6773(73)80114-2).
- Lv, Jia, Yanling Li, Jianrong Chen, Rong Li, Chao Bao, Zheng Ding, Wenqiang Ren, et al. 2022. « Maternal Exposure to Bis(2-Ethylhexyl) Phthalate during the Thyroid Hormone-Dependent Stage Induces Persistent Emotional and Cognitive Impairment in Middle-Aged Offspring Mice ». *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association* 163 (mai): 112967. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2022.112967>.
- Lyon, M. F., et S. G. Hawkes. 1970. « X-Linked Gene for Testicular Feminization in the Mouse ». *Nature* 227 (5264): 1217-19. <https://doi.org/10.1038/2271217a0>.
- Ma, Ping, Xudong Liu, Jiliang Wu, Biao Yan, Yuchao Zhang, Yu Lu, Yang Wu, et al. 2015. « Cognitive Deficits and Anxiety Induced by Diisononyl Phthalate in Mice and the Neuroprotective Effects of Melatonin ». *Scientific Reports* 5 (octobre): 14676. <https://doi.org/10.1038/srep14676>.
- Ma, Tan, Xiaoqin Yin, Ruitong Han, Jie Ding, Huan Zhang, Xiaodong Han, et Dongmei Li. 2017. « Effects of In Utero Exposure to Di-n-Butyl Phthalate on Testicular Development in Rat ». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 14 (10): E1284. <https://doi.org/10.3390/ijerph14101284>.
- MacDonald, Christopher J., Kyle Q. Lepage, Uri T. Eden, et Howard Eichenbaum. 2011. « Hippocampal "Time Cells" Bridge the Gap in Memory for Discontiguous

- Events ». *Neuron* 71 (4): 737-49.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.07.012>.
- Maggi, A., L. Susanna, E. Bettini, G. Mantero, et I. Zucchi. 1989. « Hippocampus: A Target for Estrogen Action in Mammalian Brain ». *Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.)* 3 (7): 1165-70. <https://doi.org/10.1210/mend-3-7-1165>.
- Magre, S., et A. Jost. 1991. « Sertoli Cells and Testicular Differentiation in the Rat Fetus ». *Journal of Electron Microscopy Technique* 19 (2): 172-88.
<https://doi.org/10.1002/jemt.1060190205>.
- Maguire, E. A., D. G. Gadian, I. S. Johnsrude, C. D. Good, J. Ashburner, R. S. Frackowiak, et C. D. Frith. 2000. « Navigation-Related Structural Change in the Hippocampi of Taxi Drivers ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97 (8): 4398-4403. <https://doi.org/10.1073/pnas.070039597>.
- Maharjan, Dennis M., Yu Y. Dai, Ethan H. Glantz, et Shantanu P. Jadhav. 2018. « Disruption of Dorsal Hippocampal - Prefrontal Interactions Using Chemogenetic Inactivation Impairs Spatial Learning ». *Neurobiology of Learning and Memory* 155 (novembre): 351-60.
<https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.08.023>.
- Mahood, I. Kim, Nina Hallmark, Chris McKinnell, Marion Walker, Jane S. Fisher, et Richard M. Sharpe. 2005. « Abnormal Leydig Cell Aggregation in the Fetal Testis of Rats Exposed to Di (n-Butyl) Phthalate and Its Possible Role in Testicular Dysgenesis ». *Endocrinology* 146 (2): 613-23. <https://doi.org/10.1210/en.2004-0671>.
- Mahood, I. Kim, Hayley M. Scott, Richard Brown, Nina Hallmark, Marion Walker, et Richard M. Sharpe. 2007. « In Utero Exposure to Di(n-Butyl) Phthalate and Testicular Dysgenesis: Comparison of Fetal and Adult End Points and Their Dose Sensitivity ». *Environmental Health Perspectives* 115 Suppl 1 (décembre): 55-61. <https://doi.org/10.1289/ehp.9366>.
- Main, Katharina M., Gerda K. Mortensen, Marko M. Kaleva, Kirsten A. Boisen, Ida N. Damgaard, Marla Chellakooty, Ida M. Schmidt, et al. 2006. « Human Breast Milk Contamination with Phthalates and Alterations of Endogenous Reproductive Hormones in Infants Three Months of Age ». *Environmental Health Perspectives* 114 (2): 270-76. <https://doi.org/10.1289/ehp.8075>.
- Malenka, Robert C., et Mark F. Bear. 2004. « LTP and LTD: An Embarrassment of Riches ». *Neuron* 44 (1): 5-21. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.09.012>.
- Maloney, E. K., et D. J. Waxman. 1999. « Trans-Activation of PPARalpha and PPARgamma by Structurally Diverse Environmental Chemicals ». *Toxicology and Applied Pharmacology* 161 (2): 209-18.
<https://doi.org/10.1006/taap.1999.8809>.
- Malsbury, C. W. 1971. « Facilitation of Male Rat Copulatory Behavior by Electrical Stimulation of the Medial Preoptic Area ». *Physiology & Behavior* 7 (6): 797-805. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(71\)90042-4](https://doi.org/10.1016/0031-9384(71)90042-4).
- Mandiyan, Vidya S., Jennifer K. Coats, et Nirao M. Shah. 2005. « Deficits in Sexual and Aggressive Behaviors in Cnga2 Mutant Mice ». *Nature Neuroscience* 8 (12): 1660-62. <https://doi.org/10.1038/nn1589>.
- Manning, A., et T. E. McGill. 1974. « Neonatal Androgen and Sexual Behavior in Female House Mice ». *Hormones and Behavior* 5 (1): 19-31.
[https://doi.org/10.1016/0018-506x\(74\)90004-x](https://doi.org/10.1016/0018-506x(74)90004-x).

- Manns, Joseph R., et Howard Eichenbaum. 2006. « Evolution of Declarative Memory ». *Hippocampus* 16 (9): 795-808. <https://doi.org/10.1002/hipo.20205>.
- . 2009. « A Cognitive Map for Object Memory in the Hippocampus ». *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 16 (10): 616-24. <https://doi.org/10.1101/lm.1484509>.
- Manns, Joseph R., Marc W. Howard, et Howard Eichenbaum. 2007. « Gradual Changes in Hippocampal Activity Support Remembering the Order of Events ». *Neuron* 56 (3): 530-40. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.08.017>.
- Maras, Pamela M., et Aras Petrulic. 2006. « Chemosensory and Steroid-Responsive Regions of the Medial Amygdala Regulate Distinct Aspects of Opposite-Sex Odor Preference in Male Syrian Hamsters ». *The European Journal of Neuroscience* 24 (12): 3541-52. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.05216.x>.
- Marie-Claire Levasseur et Thibault, Charles. 2001. *La reproduction chez les mammifères et l'homme*. Editions Quae.
- Marie-Luce, Clarisse, Kalina Raskin, Matei Bolborea, Marion Monin, Marie Picot, et Sakina Mhaouty-Kodja. 2013. « Effects of Neural Androgen Receptor Disruption on Aggressive Behavior, Arginine Vasopressin and Galanin Systems in the Bed Nucleus of Stria Terminalis and Lateral Septum ». *General and Comparative Endocrinology* 188 (juillet): 218-25. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2013.03.031>.
- Martin, Donel M., Gary Wittert, et Nicholas R. Burns. 2007. « Gonadal Steroids and Visuo-Spatial Abilities in Adult Males: Implications for Generalized Age-Related Cognitive Decline ». *The Aging Male: The Official Journal of the International Society for the Study of the Aging Male* 10 (1): 17-29. <https://doi.org/10.1080/13685530601183537>.
- Martine, Blanchard, Teil Marie-Jeanne, Dargnat Cendrine, Alliot Fabrice, et Chevreuil Marc. 2013. « Assessment of Adult Human Exposure to Phthalate Esters in the Urban Centre of Paris (France) ». *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 90 (1): 91-96. <https://doi.org/10.1007/s00128-012-0859-5>.
- Martino-Andrade, Anderson J., Rosana N. Morais, Giuliana G. K. Botelho, Graziela Muller, Simone W. Grande, Giovanna B. Carpentieri, Gabriel M. C. Leão, et Paulo R. Dalsenter. 2009. « Coadministration of Active Phthalates Results in Disruption of Foetal Testicular Function in Rats ». *International Journal of Andrology* 32 (6): 704-12. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2008.00939.x>.
- Matsumoto, Yui K., et Kazuo Okanoya. 2016. « Phase-Specific Vocalizations of Male Mice at the Initial Encounter during the Courtship Sequence ». *PLoS One* 11 (2): e0147102. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147102>.
- Matsuzaki, Masanori, Naoki Honkura, Graham C. R. Ellis-Davies, et Haruo Kasai. 2004. « Structural Basis of Long-Term Potentiation in Single Dendritic Spines ». *Nature* 429 (6993): 761-66. <https://doi.org/10.1038/nature02617>.
- McConnell, Sarah E. A., Juliet Alla, Elizabeth Wheat, Russell D. Romeo, Bruce McEwen, et Janice E. Thornton. 2012. « The Role of Testicular Hormones and Luteinizing Hormone in Spatial Memory in Adult Male Rats ». *Hormones and Behavior* 61 (4): 479-86. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2012.01.003>.

- McGaugh, J. L. 1966. « Time-Dependent Processes in Memory Storage ». *Science (New York, N.Y.)* 153 (3742): 1351-58. <https://doi.org/10.1126/science.153.3742.1351>.
- McKee, R. H., M. El-Hawari, M. Stoltz, F. Pallas, et A. W. Lington. 2002. « Absorption, Disposition and Metabolism of Di-Isononyl Phthalate (DINP) in F-344 Rats ». *Journal of Applied Toxicology: JAT* 22 (5): 293-302. <https://doi.org/10.1002/jat.861>.
- Meeker, John D., Antonia M. Calafat, et Russ Hauser. 2009. « Urinary Metabolites of Di(2-Ethylhexyl) Phthalate Are Associated with Decreased Steroid Hormone Levels in Adult Men ». *Journal of Andrology* 30 (3): 287-97. <https://doi.org/10.2164/jandrol.108.006403>.
- Melcangi, R. C., A. Poletti, I. Cavarretta, F. Celotti, A. Colciago, V. Magnaghi, M. Motta, P. Negri-Cesi, et L. Martini. 1998. « The 5alpha-Reductase in the Central Nervous System: Expression and Modes of Control ». *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 65 (1-6): 295-99. [https://doi.org/10.1016/s0960-0760\(98\)00030-2](https://doi.org/10.1016/s0960-0760(98)00030-2).
- Melis, Maria Rosaria, Tiziana Melis, Cristina Cocco, Salvatora Succu, Fabrizio Sanna, Giuliano Pillolla, Antonio Boi, Gian-Luca Ferri, et Antonio Argiolas. 2007. « Oxytocin Injected into the Ventral Tegmental Area Induces Penile Erection and Increases Extracellular Dopamine in the Nucleus Accumbens and Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus of Male Rats ». *The European Journal of Neuroscience* 26 (4): 1026-35. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05721.x>.
- Melzer, Sarah, Magdalena Michael, Antonio Caputi, Marina Eliava, Elke C. Fuchs, Miles A. Whittington, et Hannah Monyer. 2012. « Long-Range-Projecting GABAergic Neurons Modulate Inhibition in Hippocampus and Entorhinal Cortex ». *Science (New York, N.Y.)* 335 (6075): 1506-10. <https://doi.org/10.1126/science.1217139>.
- Mendiola, J., N. Jørgensen, A.-M. Andersson, A. M. Calafat, M. J. Silva, J. B. Redmon, A. Sparks, et al. 2011. « Associations between Urinary Metabolites of Di(2-Ethylhexyl) Phthalate and Reproductive Hormones in Fertile Men ». *International Journal of Andrology* 34 (4): 369-78. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2010.01095.x>.
- Menke, Douglas B., Jana Koubova, et David C. Page. 2003. « Sexual Differentiation of Germ Cells in XX Mouse Gonads Occurs in an Anterior-to-Posterior Wave ». *Developmental Biology* 262 (2): 303-12. [https://doi.org/10.1016/s0012-1606\(03\)00391-9](https://doi.org/10.1016/s0012-1606(03)00391-9).
- Merari, A., et A. Ginton. 1975. « Characteristics of Exaggerated Sexual Behavior Induced by Electrical Stimulation of the Medial Preoptic Area in Male Rats ». *Brain Research* 86 (1): 97-108. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(75\)90641-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(75)90641-1).
- Merchenthaler, Istvan, Malcolm V. Lane, Suzanne Numan, et Tammy L. Dellovade. 2004. « Distribution of Estrogen Receptor Alpha and Beta in the Mouse Central Nervous System: In Vivo Autoradiographic and Immunocytochemical Analyses ». *The Journal of Comparative Neurology* 473 (2): 270-91. <https://doi.org/10.1002/cne.20128>.

- Mhaouty-Kodja, Sakina. 2018. « Role of the Androgen Receptor in the Central Nervous System ». *Molecular and Cellular Endocrinology* 465 (avril): 103-12. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.08.001>.
- Micevych, Paul, et Reymundo Dominguez. 2009. « Membrane Estradiol Signaling in the Brain ». *Frontiers in Neuroendocrinology* 30 (3): 315-27. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2009.04.011>.
- Micevych, Paul E., et Martin J. Kelly. 2012. « Membrane Estrogen Receptor Regulation of Hypothalamic Function ». *Neuroendocrinology* 96 (2): 103-10. <https://doi.org/10.1159/000338400>.
- Migliaccio, A., G. Castoria, M. Di Domenico, A. de Falco, A. Bilancio, M. Lombardi, M. V. Barone, et al. 2000. « Steroid-Induced Androgen Receptor-Oestradiol Receptor Beta-Src Complex Triggers Prostate Cancer Cell Proliferation ». *The EMBO Journal* 19 (20): 5406-17. <https://doi.org/10.1093/emboj/19.20.5406>.
- Mínguez-Alarcón, Lidia, Paige L. Williams, Yu-Han Chiu, Audrey J. Gaskins, Feiby L. Nassan, Ramace Dadd, John Petrozza, Russ Hauser, Jorge E. Chavarro, et Earth Study Team. 2018. « Secular Trends in Semen Parameters among Men Attending a Fertility Center between 2000 and 2017: Identifying Potential Predictors ». *Environment International* 121 (Pt 2): 1297-1303. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.10.052>.
- Mitchell, J. B., et J. Laiacona. 1998. « The Medial Frontal Cortex and Temporal Memory: Tests Using Spontaneous Exploratory Behaviour in the Rat ». *Behavioural Brain Research* 97 (1-2): 107-13. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(98\)00032-1](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(98)00032-1).
- Mitchnick, Krista A., Ari L. Mendell, Cassidy E. Wideman, Kristen H. Jardine, Samantha D. Creighton, Anne-Marie Muller, Elena Choleris, Neil J. MacLusky, et Boyer D. Winters. 2019. « Dissociable Involvement of Estrogen Receptors in Perirhinal Cortex-Mediated Object-Place Memory in Male Rats ». *Psychoneuroendocrinology* 107 (septembre): 98-108. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.05.005>.
- Mittendorf, R. 1995. « Teratogen Update: Carcinogenesis and Teratogenesis Associated with Exposure to Diethylstilbestrol (DES) in Utero ». *Teratology* 51 (6): 435-45. <https://doi.org/10.1002/tera.1420510609>.
- Moffat, Scott D., Alan B. Zonderman, E. Jeffrey Metter, Marc R. Blackman, S. Mitchell Harman, et Susan M. Resnick. 2002. « Longitudinal Assessment of Serum Free Testosterone Concentration Predicts Memory Performance and Cognitive Status in Elderly Men ». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87 (11): 5001-7. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020419>.
- Moghadami, Sajjad, Mehrdad Jahanshahi, Hamid Sepehri, et Hossein Amini. 2016. « Gonadectomy Reduces the Density of Androgen Receptor-Immunoreactive Neurons in Male Rat's Hippocampus: Testosterone Replacement Compensates It ». *Behavioral and Brain Functions: BBF* 12 (1): 5. <https://doi.org/10.1186/s12993-016-0089-9>.
- Moncho-Bogani, Jose, Fernando Martinez-Garcia, Amparo Novejarque, et Enrique Lanuza. 2005. « Attraction to Sexual Pheromones and Associated Odorants in Female Mice Involves Activation of the Reward System and Basolateral Amygdala ». *The European Journal of Neuroscience* 21 (8): 2186-98. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04036.x>.

- Moore, R. W., T. A. Rudy, T. M. Lin, K. Ko, et R. E. Peterson. 2001. « Abnormalities of Sexual Development in Male Rats with in Utero and Lactational Exposure to the Antiandrogenic Plasticizer Di(2-Ethylhexyl) Phthalate ». *Environmental Health Perspectives* 109 (3): 229-37. <https://doi.org/10.1289/ehp.01109229>.
- Morris, R. G., E. Anderson, G. S. Lynch, et M. Baudry. 1986. « Selective Impairment of Learning and Blockade of Long-Term Potentiation by an N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonist, AP5 ». *Nature* 319 (6056): 774-76. <https://doi.org/10.1038/319774a0>.
- Morris, R. G., P. Garrud, J. N. Rawlins, et J. O'Keefe. 1982. « Place Navigation Impaired in Rats with Hippocampal Lesions ». *Nature* 297 (5868): 681-83. <https://doi.org/10.1038/297681a0>.
- Morris, Richard G. M. 1981. « Spatial Localization Does Not Require the Presence of Local Cues ». *Learning and Motivation* 12 (2): 239-60. [https://doi.org/10.1016/0023-9690\(81\)90020-5](https://doi.org/10.1016/0023-9690(81)90020-5).
- . 2003. « Long-Term Potentiation and Memory ». *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 358 (1432): 643-47. <https://doi.org/10.1098/rstb.2002.1230>.
- Moser, Edvard I., Emilio Kropff, et May-Britt Moser. 2008. « Place Cells, Grid Cells, and the Brain's Spatial Representation System ». *Annual Review of Neuroscience* 31: 69-89. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.31.061307.090723>.
- Mosig, D. W., et D. A. Dewsbury. 1976. « Studies of the Copulatory Behavior of House Mice (*Mus Musculus*) ». *Behavioral Biology* 16 (4): 463-73. [https://doi.org/10.1016/s0091-6773\(76\)91635-7](https://doi.org/10.1016/s0091-6773(76)91635-7).
- Motelica-Heino, I., M. Castanier, P. Corbier, D. A. Edwards, et J. Roffi. 1988. « Testosterone Levels in Plasma and Testes of Neonatal Mice ». *Journal of Steroid Biochemistry* 31 (3): 283-86. [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(88\)90351-2](https://doi.org/10.1016/0022-4731(88)90351-2).
- Motohashi, Masaya, Michael F. Wempe, Tomoko Mutou, Yuya Okayama, Norio Kansaku, Hiroyuki Takahashi, Masahiro Ikegami, Masao Asari, et Shin Wakui. 2016. « In Utero-Exposed Di(n-Butyl) Phthalate Induce Dose Dependent, Age-Related Changes of Morphology and Testosterone-Biosynthesis Enzymes/Associated Proteins of Leydig Cell Mitochondria in Rats ». *The Journal of Toxicological Sciences* 41 (2): 195-206. <https://doi.org/10.2131/jts.41.195>.
- Motohashi, Masaya, Michael F. Wempe, Tomoko Mutou, Hiroyuki Takahashi, Norio Kansaku, Masahiro Ikegami, Tomo Inomata, Masao Asari, et Shin Wakui. 2016. « Male Rats Exposed in Utero to Di(n-Butyl) Phthalate: Age-Related Changes in Leydig Cell Smooth Endoplasmic Reticulum and Testicular Testosterone-Biosynthesis Enzymes/Proteins ». *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)* 59 (janvier): 139-46. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2015.12.001>.
- Muller, R. U., et J. L. Kubie. 1987. « The Effects of Changes in the Environment on the Spatial Firing of Hippocampal Complex-Spike Cells ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 7 (7): 1951-68.
- Mumby, D. G. 2001. « Perspectives on Object-Recognition Memory Following Hippocampal Damage: Lessons from Studies in Rats ». *Behavioural Brain Research* 127 (1-2): 159-81. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(01\)00367-9](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(01)00367-9).

- Mumby, Dave G., Stephane Gaskin, Melissa J. Glenn, Tania E. Schramek, et Hugo Lehmann. 2002. « Hippocampal Damage and Exploratory Preferences in Rats: Memory for Objects, Places, and Contexts ». *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 9 (2): 49-57. <https://doi.org/10.1101/lm.41302>.
- Murature, D. A., S. Y. Tang, G. Steinhardt, et R. C. Dougherty. 1987. « Phthalate Esters and Semen Quality Parameters ». *Biomedical & Environmental Mass Spectrometry* 14 (8): 473-77. <https://doi.org/10.1002/bms.1200140815>.
- Murray, E. A., T. J. Bussey, R. R. Hampton, et L. M. Saksida. 2000. « The Parahippocampal Region and Object Identification ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 911 (juin): 166-74. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06725.x>.
- Nadel, L., et L. MacDonald. 1980. « Hippocampus: Cognitive Map or Working Memory? ». *Behavioral and Neural Biology* 29 (3): 405-9. [https://doi.org/10.1016/s0163-1047\(80\)90430-6](https://doi.org/10.1016/s0163-1047(80)90430-6).
- Naghdi, N., N. Nafisy, et N. Majlessi. 2001. « The Effects of Intrahippocampal Testosterone and Flutamide on Spatial Localization in the Morris Water Maze ». *Brain Research* 897 (1-2): 44-51. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(00\)03261-3](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(00)03261-3).
- Nakhla, A. M., J. Leonard, D. J. Hryb, et W. Rosner. 1999. « Sex Hormone-Binding Globulin Receptor Signal Transduction Proceeds via a G Protein ». *Steroids* 64 (3): 213-16. [https://doi.org/10.1016/s0039-128x\(98\)00084-1](https://doi.org/10.1016/s0039-128x(98)00084-1).
- Nakiwala, Dorothy, Hugo Peyre, Barbara Heude, Jonathan Y. Bernard, Rémi Béranger, Rémy Slama, Claire Philippat, et EDEN mother-child study group. 2018. « In-Utero Exposure to Phenols and Phthalates and the Intelligence Quotient of Boys at 5 Years ». *Environmental Health: A Global Access Science Source* 17 (1): 17. <https://doi.org/10.1186/s12940-018-0359-0>.
- Nassan, Feiby L., Joshua A. Gunn, Melissa M. Hill, Brent A. Coull, et Russ Hauser. 2019. « High Phthalate Exposure Increased Urinary Concentrations of Quinolinic Acid, Implicated in the Pathogenesis of Neurological Disorders: Is This a Potential Missing Link? ». *Environmental Research* 172 (mai): 430-36. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.02.034>.
- Nassan, Feiby L., Joshua A. Gunn, Melissa M. Hill, Paige L. Williams, et Russ Hauser. 2020. « Association of Urinary Concentrations of Phthalate Metabolites with Quinolinic Acid among Women: A Potential Link to Neurological Disorders ». *Environment International* 138 (mai): 105643. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105643>.
- Naulé, Lydie, Clarisse Marie-Luce, Caroline Parmentier, Mariangela Martini, Christelle Albac, Anne-Charlotte Trouillet, Matthieu Keller, Hélène Hardin-Pouzet, et Sakina Mhaouty-Kodja. 2016. « Revisiting the Neural Role of Estrogen Receptor Beta in Male Sexual Behavior by Conditional Mutagenesis ». *Hormones and Behavior* 80 (avril): 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2016.01.014>.
- Naulé, Lydie, Vincent Robert, Caroline Parmentier, Mariangela Martini, Matthieu Keller, Martine Cohen-Solal, Hélène Hardin-Pouzet, Valérie Grange-Messent, Isabelle Franceschini, et Sakina Mhaouty-Kodja. 2015. « Delayed Pubertal Onset and Prepubertal Kiss1 Expression in Female Mice Lacking Central Oestrogen Receptor Beta ». *Human Molecular Genetics* 24 (25): 7326-38. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv430>.

- Net, Sopheak, Richard Sempéré, Anne Delmont, Andrea Paluselli, et Baghdad Ouddane. 2015. « Occurrence, Fate, Behavior and Ecotoxicological State of Phthalates in Different Environmental Matrices ». *Environmental Science & Technology* 49 (7): 4019-35. <https://doi.org/10.1021/es505233b>.
- Neubert da Silva, Gabriela, Tatiana Zauer Curi, Sara Emília Lima Tolouei, Marcella Tapias Passoni, Giovanna Beatriz Sari Hey, Renata Marino Romano, Anderson Joel Martino-Andrade, et Paulo Roberto Dalsenter. 2019. « Effects of Diisopentyl Phthalate Exposure during Gestation and Lactation on Hormone-Dependent Behaviours and Hormone Receptor Expression in Rats ». *Journal of Neuroendocrinology* 31 (12): e12816. <https://doi.org/10.1111/jne.12816>.
- Neunuebel, Joshua P., Adam L. Taylor, Ben J. Arthur, et S. E. Roian Egnor. 2015. « Female Mice Ultrasonically Interact with Males during Courtship Displays ». *ELife* 4 (mai). <https://doi.org/10.7554/eLife.06203>.
- Newman, S. W. 1999. « The Medial Extended Amygdala in Male Reproductive Behavior. A Node in the Mammalian Social Behavior Network ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 877 (juin): 242-57. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb09271.x>.
- Nimchinsky, Esther A., Bernardo L. Sabatini, et Karel Svoboda. 2002. « Structure and Function of Dendritic Spines ». *Annual Review of Physiology* 64: 313-53. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.64.081501.160008>.
- Nissen, H. W. 1931. 3. *The Effects of Gonadectomy, Vasotomy, and Injections of Placental and Orchic Extracts on the Sex Behavior of the White Rat*. Columbia University Press. <https://www.degruyter.com/document/doi/10.7312/ward90352-010/html>.
- Noriega, Nigel C., Kembra L. Howdeshell, Jonathan Furr, Christy R. Lambright, Vickie S. Wilson, et L. Earl Gray. 2009. « Pubertal Administration of DEHP Delays Puberty, Suppresses Testosterone Production, and Inhibits Reproductive Tract Development in Male Sprague-Dawley and Long-Evans Rats ». *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology* 111 (1): 163-78. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp129>.
- Norlin, E. Marianne, Fredrik Gussing, et Anna Berghard. 2003. « Vomeronasal Phenotype and Behavioral Alterations in G Alpha I2 Mutant Mice ». *Current Biology: CB* 13 (14): 1214-19. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(03\)00452-4](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(03)00452-4).
- Nyby, John, Gerard A. Dizinno, et Glayde Whitney. 1976. « Social Status and Ultrasonic Vocalizations of Male Mice ». *Behavioral Biology* 18 (2): 285-89. [https://doi.org/10.1016/S0091-6773\(76\)92198-2](https://doi.org/10.1016/S0091-6773(76)92198-2).
- Oakley, Amy E., Donald K. Clifton, et Robert A. Steiner. 2009. « Kisspeptin Signaling in the Brain ». *Endocrine Reviews* 30 (6): 713-43. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0005>.
- Ojeda, Sergio R., Vincent Prevot, Sabine Heger, et Barbara Dziedzic. 2003. « Gonadotropin-Releasing Hormone and Puberty ». In *Encyclopedia of Hormones*, édité par Helen L. Henry et Anthony W. Norman, 165-71. New York: Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B0-12-341103-3/00125-X>.
- O'Keefe, J., et J. Dostrovsky. 1971. « The Hippocampus as a Spatial Map. Preliminary Evidence from Unit Activity in the Freely-Moving Rat ». *Brain Research* 34 (1): 171-75. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(71\)90358-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(71)90358-1).

- Oliveira, Ana M. M., Joshua D. Hawk, Ted Abel, et Robbert Havekes. 2010. « Post-Training Reversible Inactivation of the Hippocampus Enhances Novel Object Recognition Memory ». *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 17 (3): 155-60. <https://doi.org/10.1101/lm.1625310>.
- O'Mahony, S. M., G. Clarke, Y. E. Borre, T. G. Dinan, et J. F. Cryan. 2015. « Serotonin, Tryptophan Metabolism and the Brain-Gut-Microbiome Axis ». *Behavioural Brain Research* 277 (janvier): 32-48. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.07.027>.
- OQAI. 2015. « Bulletin de l'OQAI ».
- O'Shaughnessy, P. J., I. D. Morris, I. Huhtaniemi, P. J. Baker, et M. H. Abel. 2009. « Role of Androgen and Gonadotrophins in the Development and Function of the Sertoli Cells and Leydig Cells: Data from Mutant and Genetically Modified Mice ». *Molecular and Cellular Endocrinology* 306 (1-2): 2-8. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.11.005>.
- Packard, M. G., J. R. Kohlmaier, et G. M. Alexander. 1996. « Posttraining Intrahippocampal Estradiol Injections Enhance Spatial Memory in Male Rats: Interaction with Cholinergic Systems ». *Behavioral Neuroscience* 110 (3): 626-32. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.110.3.626>.
- Pan, Guowei, Tomoyuki Hanaoka, Mariko Yoshimura, Shujuan Zhang, Ping Wang, Hiromasa Tsukino, Koichi Inoue, Hiroyuki Nakazawa, Shoichiro Tsugane, et Ken Takahashi. 2006. « Decreased Serum Free Testosterone in Workers Exposed to High Levels of Di-n-Butyl Phthalate (DBP) and Di-2-Ethylhexyl Phthalate (DEHP): A Cross-Sectional Study in China ». *Environmental Health Perspectives* 114 (11): 1643-48. <https://doi.org/10.1289/ehp.9016>.
- Pang, S. F., et F. Tang. 1984. « Sex Differences in the Serum Concentrations of Testosterone in Mice and Hamsters during Their Critical Periods of Neural Sexual Differentiation ». *The Journal of Endocrinology* 100 (1): 7-11. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1000007>.
- Pankevich, Diana E., Michael J. Baum, et James A. Cherry. 2004. « Olfactory Sex Discrimination Persists, Whereas the Preference for Urinary Odorants from Estrous Females Disappears in Male Mice after Vomeronasal Organ Removal ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 24 (42): 9451-57. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2376-04.2004>.
- Paradiso, K., J. Zhang, et J. H. Steinbach. 2001. « The C Terminus of the Human Nicotinic Alpha4beta2 Receptor Forms a Binding Site Required for Potentiation by an Estrogenic Steroid ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 21 (17): 6561-68.
- Paredes, R. G., T. Tzschentke, et N. Nakach. 1998. « Lesions of the Medial Preoptic Area/Anterior Hypothalamus (MPOA/AH) Modify Partner Preference in Male Rats ». *Brain Research* 813 (1): 1-8. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(98\)00914-7](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(98)00914-7).
- Paredes, Raúl G. 2003. « Medial Preoptic Area/Anterior Hypothalamus and Sexual Motivation ». *Scandinavian Journal of Psychology* 44 (3): 203-12. <https://doi.org/10.1111/1467-9450.00337>.
- Parron, Carole, Bruno Poucet, et Etienne Save. 2004. « Entorhinal Cortex Lesions Impair the Use of Distal but Not Proximal Landmarks during Place Navigation in the Rat ». *Behavioural Brain Research* 154 (2): 345-52. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2004.03.006>.

- Patchev, Vladimir K., Jens Schroeder, Franziska Goetz, Wolfgang Rohde, et Alexandre V. Patchev. 2004. « Neurotropic Action of Androgens: Principles, Mechanisms and Novel Targets ». *Experimental Gerontology* 39 (11-12): 1651-60. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2004.07.011>.
- Peng, Ling. 2015a. « Mice Brain Tissue Injury Induced by Diisononyl Phthalate Exposure and the Protective Application of Vitamin E ». *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* 29 (7): 311-20. <https://doi.org/10.1002/jbt.21700>.
- . 2015b. « Mice Brain Tissue Injury Induced by Diisononyl Phthalate Exposure and the Protective Application of Vitamin E ». *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* 29 (7): 311-20. <https://doi.org/10.1002/jbt.21700>.
- Petersen, J. H., et T. Breindahl. 2000. « Plasticizers in Total Diet Samples, Baby Food and Infant Formulae ». *Food Additives and Contaminants* 17 (2): 133-41. <https://doi.org/10.1080/026520300283487>.
- Pettorossi, Vito Enrico, Michela Di Mauro, Mariangela Scarduzio, Roberto Panichi, Alessandro Tozzi, Paolo Calabresi, et Silvarosa Grassi. 2013. « Modulatory Role of Androgenic and Estrogenic Neurosteroids in Determining the Direction of Synaptic Plasticity in the CA1 Hippocampal Region of Male Rats ». *Physiological Reports* 1 (7): e00185. <https://doi.org/10.1002/phy2.185>.
- Pfaff, D. W., L.-M. Kow, M. D. Loose, et L. M. Flanagan-Cato. 2008. « Reverse Engineering the Lordosis Behavior Circuit ». *Hormones and Behavior* 54 (3): 347-54. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2008.03.012>.
- Phoenix, C. H., R. W. Goy, A. A. Gerall, et W. C. Young. 1959. « Organizing Action of Prenatally Administered Testosterone Propionate on the Tissues Mediating Mating Behavior in the Female Guinea Pig ». *Endocrinology* 65 (septembre): 369-82. <https://doi.org/10.1210/endo-65-3-369>.
- Picot, Marie, Jean-Marie Billard, Carlos Dombret, Christelle Albac, Nida Karameh, Stéphanie Daumas, Hélène Hardin-Pouzet, et Sakina Mhaouty-Kodja. 2016. « Neural Androgen Receptor Deletion Impairs the Temporal Processing of Objects and Hippocampal CA1-Dependent Mechanisms ». *PLoS One* 11 (2): e0148328. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148328>.
- Picot, Marie, Lydie Naulé, Clarisse Marie-Luce, Mariangela Martini, Kalina Raskin, Valérie Grange-Messent, Isabelle Franceschini, Matthieu Keller, et Sakina Mhaouty-Kodja. 2014. « Vulnerability of the Neural Circuitry Underlying Sexual Behavior to Chronic Adult Exposure to Oral Bisphenol a in Male Mice ». *Endocrinology* 155 (2): 502-12. <https://doi.org/10.1210/en.2013-1639>.
- Pitchers, Kyle K., Margaret E. Balfour, Michael N. Lehman, Neil M. Richtand, Lei Yu, et Lique M. Coolen. 2010. « Neuroplasticity in the Mesolimbic System Induced by Natural Reward and Subsequent Reward Abstinence ». *Biological Psychiatry* 67 (9): 872-79. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.036>.
- Piterkin, Pavel, Emily Cole, Marie-Pierre Cossette, Stephane Gaskin, et Dave G. Mumby. 2008. « A Limited Role for the Hippocampus in the Modulation of Novel-Object Preference by Contextual Cues ». *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 15 (10): 785-91. <https://doi.org/10.1101/lm.1035508>.
- Pocar, Paola, Nadia Fiandanese, Camillo Secchi, Anna Berrini, Bernd Fischer, Juliane S. Schmidt, Kristina Schaedlich, et Vitaliano Borromeo. 2012. « Exposure to Di(2-Ethyl-Hexyl) Phthalate (DEHP) in Utero and during Lactation Causes Long-Term

- Pituitary-Gonadal Axis Disruption in Male and Female Mouse Offspring ». *Endocrinology* 153 (2): 937-48. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1450>.
- Polanska, Kinga, Danuta Ligocka, Wojciech Sobala, et Wojciech Hanke. 2014. « Phthalate Exposure and Child Development: The Polish Mother and Child Cohort Study ». *Early Human Development* 90 (9): 477-85. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2014.06.006>.
- Polyzos, S. A., J. Kountouras, G. Deretzi, C. Zavos, et C. S. Mantzoros. 2012. « The Emerging Role of Endocrine Disruptors in Pathogenesis of Insulin Resistance: A Concept Implicating Nonalcoholic Fatty Liver Disease ». *Current Molecular Medicine* 12 (1): 68-82. <https://doi.org/10.2174/156652412798376161>.
- Poucet, B., C. Thinus-Blanc, et R. U. Muller. 1994. « Place Cells in the Ventral Hippocampus of Rats ». *Neuroreport* 5 (16): 2045-48. <https://doi.org/10.1097/00001756-199410270-00014>.
- Pouliot, W. A., R. J. Handa, et S. G. Beck. 1996. « Androgen Modulates N-Methyl-D-Aspartate-Mediated Depolarization in CA1 Hippocampal Pyramidal Cells ». *Synapse (New York, N.Y.)* 23 (1): 10-19. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2396\(199605\)23:1<10::AID-SYN2>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2396(199605)23:1<10::AID-SYN2>3.0.CO;2-K).
- Powers, J. B. 1970. « Hormonal Control of Sexual Receptivity during the Estrous Cycle of the Rat ». *Physiology & Behavior* 5 (8): 831-35. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(70\)90167-8](https://doi.org/10.1016/0031-9384(70)90167-8).
- Prados, Julien, Ludwig Stenz, Emmanuel Somm, Christelle Stouder, Alexandre Dayer, et Ariane Paoloni-Giacobino. 2015. « Prenatal Exposure to DEHP Affects Spermatogenesis and Sperm DNA Methylation in a Strain-Dependent Manner ». *PLoS One* 10 (7): e0132136. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132136>.
- Preston, Alison R., et Howard Eichenbaum. 2013. « Interplay of Hippocampus and Prefrontal Cortex in Memory ». *Current Biology: CB* 23 (17): R764-773. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.05.041>.
- Priskorn, L., A. K. Bang, L. Nordkap, M. Krause, J. Mendiola, T. K. Jensen, A. Juul, N. E. Skakkebaek, S. H. Swan, et N. Jørgensen. 2019. « Anogenital Distance Is Associated with Semen Quality but Not Reproductive Hormones in 1106 Young Men from the General Population ». *Human Reproduction (Oxford, England)* 34 (1): 12-24. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey326>.
- Prusky, G. T., R. M. Douglas, L. Nelson, A. Shabanpoor, et R. J. Sutherland. 2004. « Visual Memory Task for Rats Reveals an Essential Role for Hippocampus and Perirhinal Cortex ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101 (14): 5064-68. <https://doi.org/10.1073/pnas.0308528101>.
- Quinn, Alexander, et Peter Koopman. 2012. « The Molecular Genetics of Sex Determination and Sex Reversal in Mammals ». *Seminars in Reproductive Medicine* 30 (5): 351-63. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1324718>.
- Quinnies, Kayla M., Erin P. Harris, Rodney W. Snyder, Susan S. Sumner, et Emilie F. Rissman. 2017. « Direct and Transgenerational Effects of Low Doses of Perinatal Di-(2-Ethylhexyl) Phthalate (DEHP) on Social Behaviors in Mice ». *PLoS One* 12 (2): e0171977. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171977>.
- Radke, Elizabeth G., Joseph M. Braun, Rebecca M. Nachman, et Glinda S. Cooper. 2020. « Phthalate Exposure and Neurodevelopment: A Systematic Review and Meta-

- Analysis of Human Epidemiological Evidence ». *Environment International* 137 (avril): 105408. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105408>.
- Rahman, Faisal, et Helen C. Christian. 2007. « Non-Classical Actions of Testosterone: An Update ». *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM* 18 (10): 371-78. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2007.09.004>.
- Raja, Mathan K., Julia Preobraschenski, Sergio Del Olmo-Cabrera, Rebeca Martinez-Turrillas, Reinhard Jahn, Isabel Perez-Otano, et John F. Wesseling. 2019. « Elevated Synaptic Vesicle Release Probability in Synaptophysin/Gyrin Family Quadruple Knockouts ». *ELife* 8 (mai): e40744. <https://doi.org/10.7554/eLife.40744>.
- Ramon Y Cajal, S. 1952. « Structure and Connections of Neurons ». *Bulletin of the Los Angeles Neurological Society* 17 (1-2): 5-46.
- Ramos-Chávez, L. A., R. Lugo Huitrón, D. González Esquivel, B. Pineda, C. Ríos, D. Silva-Adaya, L. Sánchez-Chapul, G. Roldán-Roldán, et V. Pérez de la Cruz. 2018. « Relevance of Alternative Routes of Kynurenic Acid Production in the Brain ». *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2018: 5272741. <https://doi.org/10.1155/2018/5272741>.
- Ramzan, Firyal, Amber B. Azam, D. Ashley Monks, et Iva B. Zovkic. 2018. « Androgen Receptor Is a Negative Regulator of Contextual Fear Memory in Male Mice ». *Hormones and Behavior* 106 (novembre): 10-18. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2018.08.012>.
- Rao, A., E. Kim, M. Sheng, et A. M. Craig. 1998. « Heterogeneity in the Molecular Composition of Excitatory Postsynaptic Sites during Development of Hippocampal Neurons in Culture ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 18 (4): 1217-29.
- Raskin, K., et S. Mhaouty-Kodja. 2011. « Testostérone et contrôle central de l'érection ». *Basic and Clinical Andrology* 21 (3): 175-85. <https://doi.org/10.1007/s12610-011-0135-2>.
- Raskin, Kalina, Karel de Gendt, Anne Duittoz, Philippe Liere, Guido Verhoeven, François Tronche, et Sakina Mhaouty-Kodja. 2009a. « Conditional Inactivation of Androgen Receptor Gene in the Nervous System: Effects on Male Behavioral and Neuroendocrine Responses ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 29 (14): 4461-70. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0296-09.2009>.
- . 2009b. « Conditional Inactivation of Androgen Receptor Gene in the Nervous System: Effects on Male Behavioral and Neuroendocrine Responses ». *The Journal of Neuroscience* 29 (14): 4461. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0296-09.2009>.
- Raskin, Kalina, Clarisse Marie-Luce, Marie Picot, Véronique Bernard, Philippe Mailly, Hélène Hardin-Pouzet, François Tronche, et Sakina Mhaouty-Kodja. 2012. « Characterization of the Spinal Nucleus of the Bulbocavernosus Neuromuscular System in Male Mice Lacking Androgen Receptor in the Nervous System ». *Endocrinology* 153 (7): 3376-85. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1001>.
- Restrepo, Diego, Julie Arellano, Anthony M. Oliva, Michele L. Schaefer, et Weihong Lin. 2004. « Emerging Views on the Distinct but Related Roles of the Main and Accessory Olfactory Systems in Responsiveness to Chemosensory Signals in

- Mice ». *Hormones and Behavior* 46 (3): 247-56. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2004.02.009>.
- Rhomberg, Lorenz R., et Julie E. Goodman. 2012. « Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose-Responses of Endocrine Disrupting Chemicals: Has the Case Been Made? » *Regulatory Toxicology and Pharmacology: RTP* 64 (1): 130-33. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2012.06.015>.
- Riga, Danai, Mariana R. Matos, Annet Glas, August B. Smit, Sabine Spijker, et Michel C. Van den Oever. 2014. « Optogenetic Dissection of Medial Prefrontal Cortex Circuitry ». *Frontiers in Systems Neuroscience* 8: 230. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00230>.
- Rizk, Angela, Jennifer Robertson, et Jacob Raber. 2005. « Behavioral Performance of Tfm Mice Supports the Beneficial Role of Androgen Receptors in Spatial Learning and Memory ». *Brain Research* 1034 (1-2): 132-38. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.12.002>.
- Rizvi, TA, AZ Murphy, M Ennis, MM Behbehani, et MT Shipley. 1996. « Medial preoptic area afferents to periaqueductal gray medullo-output neurons: a combined Fos and tract tracing study ». *The Journal of Neuroscience* 16 (1): 333-44. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.16-01-00333.1996>.
- Roa, J., E. Vigo, D. García-Galiano, J. M. Castellano, V. M. Navarro, R. Pineda, C. Diéguez, E. Aguilar, L. Pinilla, et M. Tena-Sempere. 2008. « Desensitization of Gonadotropin Responses to Kisspeptin in the Female Rat: Analyses of LH and FSH Secretion at Different Developmental and Metabolic States ». *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 294 (6): E1088-1096. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90240.2008>.
- Rodo, Christophe, Francesca Sargolini, et Etienne Save. 2017. « Processing of Spatial and Non-Spatial Information in Rats with Lesions of the Medial and Lateral Entorhinal Cortex: Environmental Complexity Matters ». *Behavioural Brain Research* 320 (mars): 200-209. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.12.009>.
- Rodríguez-Manzo, G., F. Pellicer, K. Larsson, et A. Fernández-Guasti. 2000. « Stimulation of the Medial Preoptic Area Facilitates Sexual Behavior but Does Not Reverse Sexual Satiation ». *Behavioral Neuroscience* 114 (3): 553-60.
- Roesler, Rafael, Marise B. Parent, Ryan T. LaLumiere, et Christa K. McIntyre. 2021. « Amygdala-Hippocampal Interactions in Synaptic Plasticity and Memory Formation ». *Neurobiology of Learning and Memory* 184 (octobre): 107490. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2021.107490>.
- Root, Cory M., Christine A. Denny, René Hen, et Richard Axel. 2014. « The Participation of Cortical Amygdala in Innate, Odour-Driven Behaviour ». *Nature* 515 (7526): 269-73. <https://doi.org/10.1038/nature13897>.
- Roux, Nicolas de, Emmanuelle Genin, Jean-Claude Carel, Fumihiko Matsuda, Jean-Louis Chaussain, et Edwin Milgrom. 2003. « Hypogonadotropic Hypogonadism Due to Loss of Function of the Kiss1-Derived Peptide Receptor GPR54 ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100 (19): 10972-76. <https://doi.org/10.1073/pnas.1834399100>.
- Rubinow, D. R., et P. J. Schmidt. 1996. « Androgens, Brain, and Behavior ». *The American Journal of Psychiatry* 153 (8): 974-84. <https://doi.org/10.1176/ajp.153.8.974>.

- Ryan, K. J., F. Naftolin, V. Reddy, F. Flores, et Z. Petro. 1972. « Estrogen Formation in the Brain ». *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 114 (4): 454-60. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(72\)90204-9](https://doi.org/10.1016/0002-9378(72)90204-9).
- Sachs, B. D. 1982. « Role of Striated Penile Muscles in Penile Reflexes, Copulation, and Induction of Pregnancy in the Rat ». *Journal of Reproduction and Fertility* 66 (2): 433-43. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0660433>.
- Safarpour, Soheila, Maryam Ghasemi-Kasman, Samaneh Safarpour, et Yasaman Mahdizadeh Darban. 2022. « Effects of Di-2-Ethylhexyl Phthalate on Central Nervous System Functions: A Narrative Review ». *Current Neuropharmacology* 20 (4): 766-76. <https://doi.org/10.2174/1570159X19666210713122517>.
- Safarpour, Soheila, Ebrahim Zabihi, Maryam Ghasemi-Kasman, Nasrin Nosratiyan, et Farideh Feizi. 2021. « Prenatal and Breastfeeding Exposure to Low Dose of Diethylhexyl Phthalate Induces Behavioral Deficits and Exacerbates Oxidative Stress in Rat Hippocampus ». *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association* 154 (août): 112322. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112322>.
- Saillenfait, Anne-Marie, Jean-Philippe Sabaté, et Frédéric Gallissot. 2009. « Effects of in Utero Exposure to Di-n-Hexyl Phthalate on the Reproductive Development of the Male Rat ». *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)* 28 (4): 468-76. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2009.06.013>.
- Sakamoto, H., et M. Kawata. 2009. « Gastrin-Releasing Peptide System in the Spinal Cord Controls Male Sexual Behaviour ». *Journal of Neuroendocrinology* 21 (4): 432-35. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2009.01847.x>.
- Sakamoto, Hirotaka, Ken-Ichi Matsuda, Damian G. Zuloaga, Hisayuki Hongu, Etsuko Wada, Keiji Wada, Cynthia L. Jordan, S. Marc Breedlove, et Mitsuhiro Kawata. 2008. « Sexually Dimorphic Gastrin Releasing Peptide System in the Spinal Cord Controls Male Reproductive Functions ». *Nature Neuroscience* 11 (6): 634-36. <https://doi.org/10.1038/nn.2126>.
- Sakamoto, Hirotaka, Kazuhiro Saito, Clarisse Marie-Luce, Kalina Raskin, Takumi Oti, Keita Satoh, Kei Tamura, Tatsuya Sakamoto, et Sakina Mhaouty-Kodja. 2014. « Androgen Regulates Development of the Sexually Dimorphic Gastrin-Releasing Peptide Neuron System in the Lumbar Spinal Cord: Evidence from a Mouse Line Lacking Androgen Receptor in the Nervous System ». *Neuroscience Letters* 558 (janvier): 109-14. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.10.068>.
- Sakhi, Amrit K., Inger Therese L. Lillegaard, Stefan Voorspoels, Monica H. Carlsen, Elin B. Løken, Anne L. Brantsæter, Margaretha Haugen, Helle M. Meltzer, et Cathrine Thomsen. 2014. « Concentrations of Phthalates and Bisphenol A in Norwegian Foods and Beverages and Estimated Dietary Exposure in Adults ». *Environment International* 73 (décembre): 259-69. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.08.005>.
- Sala, Carlo, et Menahem Segal. 2014. « Dendritic Spines: The Locus of Structural and Functional Plasticity ». *Physiological Reviews* 94 (1): 141-88. <https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2013>.
- Salgueiro, Élena, et Anne Reyss. 2002. *Biologie de la reproduction sexuée*. Paris, France: Belin.
- Salz, Daniel M., Zoran Tiganj, Srijesa Khasnabish, Annalyse Kohley, Daniel Sheehan, Marc W. Howard, et Howard Eichenbaum. 2016. « Time Cells in Hippocampal

- Area CA3 ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 36 (28): 7476-84. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0087-16.2016>.
- Sandstrom, Noah J., Ju H. Kim, et Molly A. Wasserman. 2006. « Testosterone Modulates Performance on a Spatial Working Memory Task in Male Rats ». *Hormones and Behavior* 50 (1): 18-26. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2005.09.008>.
- Sano, Kazuhiro, Mariko Nakata, Sergei Musatov, Masahiro Morishita, Toshiro Sakamoto, Shinji Tsukahara, et Sonoko Ogawa. 2016. « Pubertal Activation of Estrogen Receptor α in the Medial Amygdala Is Essential for the Full Expression of Male Social Behavior in Mice ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 113 (27): 7632-37. <https://doi.org/10.1073/pnas.1524907113>.
- Sano, Kazuhiro, Mumeko C. Tsuda, Sergei Musatov, Toshiro Sakamoto, et Sonoko Ogawa. 2013. « Differential Effects of Site-Specific Knockdown of Estrogen Receptor α in the Medial Amygdala, Medial Pre-Optic Area, and Ventromedial Nucleus of the Hypothalamus on Sexual and Aggressive Behavior of Male Mice ». *The European Journal of Neuroscience* 37 (8): 1308-19. <https://doi.org/10.1111/ejn.12131>.
- Sar, M., D. B. Lubahn, F. S. French, et E. M. Wilson. 1990. « Immunohistochemical Localization of the Androgen Receptor in Rat and Human Tissues ». *Endocrinology* 127 (6): 3180-86. <https://doi.org/10.1210/endo-127-6-3180>.
- Sato, Takashi, Takahiro Matsumoto, Takashi Yamada, Tomoyuki Watanabe, Hirotaka Kawano, et Shigeaki Kato. 2003. « Late Onset of Obesity in Male Androgen Receptor-Deficient (AR KO) Mice ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 300 (1): 167-71. [https://doi.org/10.1016/s0006-291x\(02\)02774-2](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(02)02774-2).
- Save, Etienne, et Francesca Sargolini. 2017. « Disentangling the Role of the MEC and LEC in the Processing of Spatial and Non-Spatial Information: Contribution of Lesion Studies ». *Frontiers in Systems Neuroscience* 11: 81. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2017.00081>.
- Savitz, Jonathan. 2020. « The Kynurenine Pathway: A Finger in Every Pie ». *Molecular Psychiatry* 25 (1): 131-47. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0414-4>.
- SCENIHR, Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks. 2015. « Opinion on The safety of medical devices containing DEHPplasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk ». https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenihr_o_047.pdf.
- Schmahl, J., E. M. Eicher, L. L. Washburn, et B. Capel. 2000. « Sry Induces Cell Proliferation in the Mouse Gonad ». *Development (Cambridge, England)* 127 (1): 65-73.
- Schrøder, H. D. 1980. « Organization of the Motoneurons Innervating the Pelvic Muscles of the Male Rat ». *The Journal of Comparative Neurology* 192 (3): 567-87. <https://doi.org/10.1002/cne.901920313>.
- Schulz, Kalynn M., Heather A. Molenda-Figueira, et Cheryl L. Sisk. 2009. « Back to the Future: The Organizational-Activational Hypothesis Adapted to Puberty and

- Adolescence ». *Hormones and Behavior* 55 (5): 597-604. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2009.03.010>.
- Segovia, S., et A. Guillamón. 1982. « Effects of Sex Steroids on the Development of the Vomeronasal Organ in the Rat ». *Brain Research* 281 (2): 209-12. [https://doi.org/10.1016/0165-3806\(82\)90160-2](https://doi.org/10.1016/0165-3806(82)90160-2).
- Sekaran, Suganya, et Arunakaran Jagadeesan. 2015. « In Utero Exposure to Phthalate Downregulates Critical Genes in Leydig Cells of F1 Male Progeny ». *Journal of Cellular Biochemistry* 116 (7): 1466-77. <https://doi.org/10.1002/jcb.25108>.
- Sellinger, Elli P., Victoria R. Riesgo, Amara S. Brinks, Jari Willing, et Janice M. Juraska. 2021. « Perinatal Phthalate Exposure Increases Developmental Apoptosis in the Rat Medial Prefrontal Cortex ». *Neurotoxicology* 87 (décembre): 167-73. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2021.09.007>.
- Seminara, Stephanie B., Sophie Messager, Emmanouella E. Chatzidaki, Rosemary R. Thresher, James S. Acierno, Jenna K. Shagoury, Yousef Bo-Abbas, et al. 2003. « The GPR54 Gene as a Regulator of Puberty ». *The New England Journal of Medicine* 349 (17): 1614-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035322>.
- Shah, Nirao M., David J. Pisapia, Silas Maniatis, Monica M. Mendelsohn, Adriana Nemes, et Richard Axel. 2004. « Visualizing Sexual Dimorphism in the Brain ». *Neuron* 43 (3): 313-19. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.07.008>.
- Sharman, M., W. A. Read, L. Castle, et J. Gilbert. 1994. « Levels of Di-(2-Ethylhexyl)Phthalate and Total Phthalate Esters in Milk, Cream, Butter and Cheese ». *Food Additives and Contaminants* 11 (3): 375-85. <https://doi.org/10.1080/02652039409374236>.
- Sheehan, D. M. 2000. « Activity of Environmentally Relevant Low Doses of Endocrine Disruptors and the Bisphenol A Controversy: Initial Results Confirmed ». *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.)* 224 (2): 57-60. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1373.2000.22401.x>.
- Shelby, Michael D. 2006. « NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Di (2-Ethylhexyl) Phthalate (DEHP) ». *Ntp Cerhr Mon*, n° 18 (novembre): v, vii-7, II-iii-xiii passim.
- Shima, Naoko, Yoshihide Yamaguchi, et Kazunari Yuri. 2003. « Distribution of Estrogen Receptor Beta mRNA-Containing Cells in Ovariectomized and Estrogen-Treated Female Rat Brain ». *Anatomical Science International* 78 (2): 85-97. <https://doi.org/10.1046/j.0022-7722.2003.00042.x>.
- Shimazaki, J., H. Kurihara, Y. Ito, et K. Shida. 1965. « Metabolism of Testosterone in Prostate. 2. Separation of Prostatic 17-Beta-OH-Dehydrogenase and 5-Alpha-Reductase ». *The Gunma Journal of Medical Sciences* 14 (4): 326-33.
- Shirota, Mariko, Yoshiaki Saito, Kiyoshi Imai, Shinji Horiuchi, Shinsuke Yoshimura, Masako Sato, Tetsuji Nagao, Hiroshi Ono, et Masanobu Katoh. 2005. « Influence of Di-(2-Ethylhexyl)Phthalate on Fetal Testicular Development by Oral Administration to Pregnant Rats ». *The Journal of Toxicological Sciences* 30 (3): 175-94. <https://doi.org/10.2131/jts.30.175>.
- Shughrue, P. J., M. V. Lane, et I. Merchenthaler. 1997. « Comparative Distribution of Estrogen Receptor-Alpha and -Beta mRNA in the Rat Central Nervous System ». *The Journal of Comparative Neurology* 388 (4): 507-25.

- [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19971201\)388:4<507::aid-cne1>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19971201)388:4<507::aid-cne1>3.0.co;2-6).
- Shughrue, Paul J., G. Roger Askew, Tammy L. Dellovade, et Istvan Merchenthaler. 2002. « Estrogen-Binding Sites and Their Functional Capacity in Estrogen Receptor Double Knockout Mouse Brain ». *Endocrinology* 143 (5): 1643-50. <https://doi.org/10.1210/endo.143.5.8772>.
- Sidebotham, Joseph. 1877. « Singing Mice ». *Nature* 17 (419): 29-29. <https://doi.org/10.1038/017029a0>.
- Silva, Janaína Camacho da, Alexandre Umpierrez Amaral, Cristiane Cecatto, Alessandro Wajner, Kálita Dos Santos Godoy, Rafael Teixeira Ribeiro, Aline de Mello Gonçalves, et al. 2017. « α -Ketoacidic Acid and α -Aminoacidic Acid Cause Disturbance of Glutamatergic Neurotransmission and Induction of Oxidative Stress In Vitro in Brain of Adolescent Rats ». *Neurotoxicity Research* 32 (2): 276-90. <https://doi.org/10.1007/s12640-017-9735-8>.
- Simerly, R. B., C. Chang, M. Muramatsu, et L. W. Swanson. 1990. « Distribution of Androgen and Estrogen Receptor mRNA-Containing Cells in the Rat Brain: An in Situ Hybridization Study ». *The Journal of Comparative Neurology* 294 (1): 76-95. <https://doi.org/10.1002/cne.902940107>.
- Simerly, R. B., R. A. Gorski, et L. W. Swanson. 1986. « Neurotransmitter Specificity of Cells and Fibers in the Medial Preoptic Nucleus: An Immunohistochemical Study in the Rat ». *The Journal of Comparative Neurology* 246 (3): 343-63. <https://doi.org/10.1002/cne.902460305>.
- Simerly, R. B., et L. W. Swanson. 1986. « The Organization of Neural Inputs to the Medial Preoptic Nucleus of the Rat ». *The Journal of Comparative Neurology* 246 (3): 312-42. <https://doi.org/10.1002/cne.902460304>.
- . 1988. « Projections of the Medial Preoptic Nucleus: A Phaseolus Vulgaris Leucoagglutinin Anterograde Tract-Tracing Study in the Rat ». *The Journal of Comparative Neurology* 270 (2): 209-42. <https://doi.org/10.1002/cne.902700205>.
- Sinclair, A. H., P. Berta, M. S. Palmer, J. R. Hawkins, B. L. Griffiths, M. J. Smith, J. W. Foster, A. M. Frischauf, R. Lovell-Badge, et P. N. Goodfellow. 1990. « A Gene from the Human Sex-Determining Region Encodes a Protein with Homology to a Conserved DNA-Binding Motif ». *Nature* 346 (6281): 240-44. <https://doi.org/10.1038/346240a0>.
- Singh, Neha, Vikram Dalal, et Pravindra Kumar. 2018. « Structure Based Mimicking of Phthalic Acid Esters (PAEs) and Inhibition of HACMSD, an Important Enzyme of the Tryptophan Kynurenine Metabolism Pathway ». *International Journal of Biological Macromolecules* 108 (mars): 214-24. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.12.005>.
- Singh, Sher, et Steven Shoei-Lung Li. 2012. « Epigenetic Effects of Environmental Chemicals Bisphenol A and Phthalates ». *International Journal of Molecular Sciences* 13 (8): 10143-53. <https://doi.org/10.3390/ijms130810143>.
- Skucas, Vanessa A., Aine M. Duffy, Lauren C. Harte-Hargrove, Alejandra Magagna-Poveda, Thomas Radman, Goutam Chakraborty, Charles E. Schroeder, Neil J. MacLusky, et Helen E. Scharfman. 2013. « Testosterone Depletion in Adult Male Rats Increases Mossy Fiber Transmission, LTP, and Sprouting in Area CA3 of Hippocampus ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the*

- Society for Neuroscience* 33 (6): 2338-55.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3857-12.2013>.
- Sluysers, M., A. W. Rijkers, C. C. de Goeij, M. Parker, et J. Hilkens. 1988. « Assignment of Estradiol Receptor Gene to Mouse Chromosome 10 ». *Journal of Steroid Biochemistry* 31 (5): 757-61. [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(88\)90283-x](https://doi.org/10.1016/0022-4731(88)90283-x).
- Smith, Jeremy T., Donald K. Clifton, et Robert A. Steiner. 2006. « Regulation of the Neuroendocrine Reproductive Axis by Kisspeptin-GPR54 Signaling ». *Reproduction (Cambridge, England)* 131 (4): 623-30. <https://doi.org/10.1530/rep.1.00368>.
- Smith, Jeremy T., Matthew J. Cunningham, Emilie F. Rissman, Donald K. Clifton, et Robert A. Steiner. 2005. « Regulation of Kiss1 Gene Expression in the Brain of the Female Mouse ». *Endocrinology* 146 (9): 3686-92. <https://doi.org/10.1210/en.2005-0488>.
- Smith, Jeremy T., Heather M. Dungan, Elizabeth A. Stoll, Michelle L. Gottsch, Robert E. Braun, Stephen M. Eacker, Donald K. Clifton, et Robert A. Steiner. 2005. « Differential Regulation of KiSS-1 mRNA Expression by Sex Steroids in the Brain of the Male Mouse ». *Endocrinology* 146 (7): 2976-84. <https://doi.org/10.1210/en.2005-0323>.
- Smith, Milo R., Dwayne K. Hamson, Jessica E. Poort, Cynthia L. Jordan, et S. Marc Breedlove. 2012. « Ontogeny of Androgen Receptor Expression in Spinal Nucleus of the Bulbocavernosus Motoneurons and Their Target Muscles in Male Mice ». *Neuroscience Letters* 513 (2): 119-23. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.01.067>.
- Snoeren, Eelke M. S., Jan G. Veening, Berend Olivier, et Ronald S. Oosting. 2014. « Serotonin 1A Receptors and Sexual Behavior in Male Rats: A Review ». *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 121 (juin): 102-14. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.11.007>.
- Song, Peng, Biao Yan, Fan Lei, Zhuonan Qiu, Chi Zhang, Yang Wu, Shaohui Chen, Xu Yang, Dingwen Shen, et Ping Ma. 2021. « Continuous Artificial Light at Night Exacerbates Diisononyl Phthalate-Induced Learning and Memory Impairment in Mice: Toxicological Evidence ». *Food and Chemical Toxicology* 151 (mai): 112102. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112102>.
- Spanswick, Simon C., et Richard H. Dyck. 2012. « Object/Context Specific Memory Deficits Following Medial Frontal Cortex Damage in Mice ». *PloS One* 7 (8): e43698. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043698>.
- Spehr, M., J. Spehr, K. Ukhanov, K. R. Kelliher, T. Leinders-Zufall, et F. Zufall. 2006. « Parallel Processing of Social Signals by the Mammalian Main and Accessory Olfactory Systems ». *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS* 63 (13): 1476-84. <https://doi.org/10.1007/s00018-006-6109-4>.
- Spritzer, Mark D., Emily D. Daviau, Meagan K. Coneeny, Shannon M. Engelman, W. Tyler Prince, et Karlye N. Rodriguez-Wisdom. 2011. « Effects of Testosterone on Spatial Learning and Memory in Adult Male Rats ». *Hormones and Behavior* 59 (4): 484-96. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2011.01.009>.
- Spritzer, Mark D., et Liisa A. M. Galea. 2007. « Testosterone and Dihydrotestosterone, but Not Estradiol, Enhance Survival of New Hippocampal Neurons in Adult Male Rats ». *Developmental Neurobiology* 67 (10): 1321-33. <https://doi.org/10.1002/dneu.20457>.

- Squire, L. R., et S. Zola-Morgan. 1991. « The Medial Temporal Lobe Memory System ». *Science (New York, N.Y.)* 253 (5026): 1380-86. <https://doi.org/10.1126/science.1896849>.
- Stanić, Davor, Sydney Dubois, Hui Kheng Chua, Bruce Tonge, Nicole Rinehart, Malcolm K. Horne, et Wah Chin Boon. 2014. « Characterization of Aromatase Expression in the Adult Male and Female Mouse Brain. I. Coexistence with Oestrogen Receptors α and β , and Androgen Receptors ». *PloS One* 9 (3): e90451. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090451>.
- Staples, Charles A., Dennis R. Peterson, Thomas F. Parkerton, et William J. Adams. 1997. « The Environmental Fate of Phthalate Esters: A Literature Review ». *Chemosphere* 35 (4): 667-749. [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(97\)00195-1](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(97)00195-1).
- Steckler, T., W. H. Drinkenburg, A. Sahgal, et J. P. Aggleton. 1998. « Recognition Memory in Rats--II. Neuroanatomical Substrates ». *Progress in Neurobiology* 54 (3): 313-32. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(97\)00061-0](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(97)00061-0).
- Steers, W. D. 2000. « Neural Pathways and Central Sites Involved in Penile Erection: Neuroanatomy and Clinical Implications ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 24 (5): 507-16. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(00\)00019-1](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(00)00019-1).
- Stenz, Ludwig, Jessica Escoffier, Rita Rahban, Serge Nef, et Ariane Paoloni-Giacobino. 2017. « Testicular Dysgenesis Syndrome and Long-Lasting Epigenetic Silencing of Mouse Sperm Genes Involved in the Reproductive System after Prenatal Exposure to DEHP ». *PloS One* 12 (1): e0170441. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170441>.
- Stowers, Lisa, Timothy E. Holy, Markus Meister, Catherine Dulac, et Georgy Koentges. 2002. « Loss of Sex Discrimination and Male-Male Aggression in Mice Deficient for TRP2 ». *Science (New York, N.Y.)* 295 (5559): 1493-1500. <https://doi.org/10.1126/science.1069259>.
- Stowers, Lisa, et Tsung-Han Kuo. 2015. « Mammalian Pheromones: Emerging Properties and Mechanisms of Detection ». *Current Opinion in Neurobiology* 34 (octobre): 103-9. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2015.02.005>.
- Strien, N. M. van, N. L. M. Cappaert, et M. P. Witter. 2009. « The Anatomy of Memory: An Interactive Overview of the Parahippocampal-Hippocampal Network ». *Nature Reviews. Neuroscience* 10 (4): 272-82. <https://doi.org/10.1038/nrn2614>.
- Suárez-Pereira, Irene, et Ángel M. Carrión. 2015. « Updating Stored Memory Requires Adult Hippocampal Neurogenesis ». *Scientific Reports* 5 (septembre): 13993. <https://doi.org/10.1038/srep13993>.
- Sugimoto, Hiroki, Shota Okabe, Masahiro Kato, Nobuyoshi Koshida, Toshihiko Shiroishi, Kazutaka Mogi, Takefumi Kikusui, et Tsuyoshi Koide. 2011. « A Role for Strain Differences in Waveforms of Ultrasonic Vocalizations during Male-Female Interaction ». *PloS One* 6 (7): e22093. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022093>.
- Sun, Wei, Jin-Bao Ban, Ni Zhang, Yu-Kun Zu, et Wen-Xiao Sun. 2014. « Perinatal Exposure to Di-(2-Ethylhexyl)-Phthalate Leads to Cognitive Dysfunction and Phospho-Tau Level Increase in Aged Rats ». *Environmental Toxicology* 29 (5): 596-603. <https://doi.org/10.1002/tox.21785>.

- Sun, Y. T., D. C. Irby, D. M. Robertson, et D. M. de Kretser. 1989. « The Effects of Exogenously Administered Testosterone on Spermatogenesis in Intact and Hypophysectomized Rats ». *Endocrinology* 125 (2): 1000-1010. <https://doi.org/10.1210/endo-125-2-1000>.
- Sunman, Birce, Kadriye Yurdakök, Belma Kocer-Gumusel, Özgür Özyüncü, Filiz Akbıyık, Aylin Balcı, Gizem Özkemahlı, Pinar Erkekoğlu, et Murat Yurdakök. 2019. « Prenatal Bisphenol a and Phthalate Exposure Are Risk Factors for Male Reproductive System Development and Cord Blood Sex Hormone Levels ». *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)* 87 (août): 146-55. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2019.05.065>.
- Suzuki, Miki, Yuki Fujise, Yuka Tsuchiya, Haruna Tamano, et Atsushi Takeda. 2015. « Excess Influx of Zn(2+) into Dentate Granule Cells Affects Object Recognition Memory via Attenuated LTP ». *Neurochemistry International* 87 (août): 60-65. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2015.05.006>.
- Suzuki, Y., J. Yoshinaga, Y. Mizumoto, S. Serizawa, et H. Shiraishi. 2012. « Foetal Exposure to Phthalate Esters and Anogenital Distance in Male Newborns ». *International Journal of Andrology* 35 (3): 236-44. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2011.01190.x>.
- Swan, Shanna H., Katharina M. Main, Fan Liu, Sara L. Stewart, Robin L. Kruse, Antonia M. Calafat, Catherine S. Mao, et al. 2005. « Decrease in Anogenital Distance among Male Infants with Prenatal Phthalate Exposure ». *Environmental Health Perspectives* 113 (8): 1056-61. <https://doi.org/10.1289/ehp.8100>.
- Swaney, William T., Brittany N. Dubose, James P. Curley, et Frances A. Champagne. 2012. « Sexual Experience Affects Reproductive Behavior and Preoptic Androgen Receptors in Male Mice ». *Hormones and Behavior* 61 (4): 472-78. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2012.01.001>.
- Swift-Gallant, A., L. Coome, S. Srinivasan, et D. A. Monks. 2016. « Non-Neural Androgen Receptor Promotes Androphilic Odor Preference in Mice ». *Hormones and Behavior* 83 (juillet): 14-22. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2016.05.013>.
- Swift-Gallant, Ashlyn, Lindsay A. Coome, Firyal Ramzan, et D. Ashley Monks. 2016. « Nonneural Androgen Receptors Affect Sexual Differentiation of Brain and Behavior ». *Endocrinology* 157 (2): 788-98. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1355>.
- Szymusiak, R., T. Steininger, N. Alam, et D. McGinty. 2001. « Preoptic Area Sleep-Regulating Mechanisms ». *Archives Italiennes De Biologie* 139 (1-2): 77-92.
- Tabori, N. E., L. S. Stewart, V. Znamensky, R. D. Romeo, S. E. Alves, B. S. McEwen, et T. A. Milner. 2005. « Ultrastructural Evidence That Androgen Receptors Are Located at Extranuclear Sites in the Rat Hippocampal Formation ». *Neuroscience* 130 (1): 151-63. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.08.048>.
- Talebi, Anis, Naser Naghdi, Hori Sepehri, et Amaneh Rezayof. 2010. « The Role of Estrogen Receptors on Spatial Learning and Memory in CA1 Region of Adult Male Rat Hippocampus ». *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR* 9 (2): 183-91.
- Tam, Shu K. E., Jasper Robinson, Dómhnaill J. Jennings, et Charlotte Bonardi. 2014. « Dissociations in the Effect of Delay on Object Recognition: Evidence for an

- Associative Model of Recognition Memory ». *Journal of Experimental Psychology. Animal Learning and Cognition* 40 (1): 106-15. <https://doi.org/10.1037/xan0000003>.
- Tang, Paisu, Daniel J. Park, Jennifer A. Marshall Graves, et Vincent R. Harley. 2004. « ATRX and Sex Differentiation ». *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM* 15 (7): 339-44. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2004.07.006>.
- Tanimizu, Toshiyuki, Kyohei Kono, et Satoshi Kida. 2018. « Brain Networks Activated to Form Object Recognition Memory ». *Brain Research Bulletin* 141 (juillet): 27-34. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2017.05.017>.
- Tarelo-Acuña, L., E. Olvera-Cortés, et I. González-Burgos. 2000. « Prenatal and Postnatal Exposure to Ethanol Induces Changes in the Shape of the Dendritic Spines from Hippocampal CA1 Pyramidal Neurons of the Rat ». *Neuroscience Letters* 286 (1): 13-16. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(00\)01075-2](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(00)01075-2).
- Taziaux, Mélanie, Matthieu Keller, Jacques Balthazart, et Julie Bakker. 2011. « Rapid Activation of Phosphorylated Mitogen-Activated Protein Kinase after Sexual Stimulation in Male Mice ». *Neuroreport* 22 (6): 294-98. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e3283460f35>.
- Téllez-Rojo, Martha M., Alejandra Cantoral, David E. Cantonwine, Lourdes Schnaas, Karen Peterson, Howard Hu, et John D. Meeker. 2013. « Prenatal Urinary Phthalate Metabolites Levels and Neurodevelopment in Children at Two and Three Years of Age ». *The Science of the Total Environment* 461-462 (septembre): 386-90. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.05.021>.
- Templer, Victoria L., et Robert R. Hampton. 2013. « Episodic Memory in Nonhuman Animals ». *Current Biology: CB* 23 (17): R801-806. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.07.016>.
- Terasawa, Ei., et S. R. Ojeda. 2009. « 64 - Neuroendocrine Regulation of Puberty ». In *Hormones, Brain and Behavior (Second Edition)*, édité par Donald W. Pfaff, Arthur P. Arnold, Anne M. Etgen, Susan E. Fahrbach, et Robert T. Rubin, 2035-2113. San Diego: Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-008088783-8.00064-4>.
- Testai, Emanuela, Philippe Hartemann, Suresh Chandra Rastogi, Ulrike Bernauer, Aldert Piersma, Wim De Jong, Hans Gulliksson, et al. 2016. « The Safety of Medical Devices Containing DEHP Plasticized PVC or Other Plasticizers on Neonates and Other Groups Possibly at Risk (2015 Update) ». *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 76 (avril): 209-10. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.01.013>.
- Thackare, Hemlata, Helen D. Nicholson, et Kate Whittington. 2006. « Oxytocin--Its Role in Male Reproduction and New Potential Therapeutic Uses ». *Human Reproduction Update* 12 (4): 437-48. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmk002>.
- Tilbrook, A. J., et I. J. Clarke. 2001. « Negative Feedback Regulation of the Secretion and Actions of Gonadotropin-Releasing Hormone in Males ». *Biology of Reproduction* 64 (3): 735-42. <https://doi.org/10.1095/biolreprod64.3.735>.
- Tirindelli, Roberto, Michele Dibattista, Simone Pifferi, et Anna Menini. 2009. « From Pheromones to Behavior ». *Physiological Reviews* 89 (3): 921-56. <https://doi.org/10.1152/physrev.00037.2008>.

- Tobiansky, Daniel J., Ryan G. Will, Kevin D. Lominac, Jonathan M. Turner, Tomoko Hattori, Krittika Krishnan, Julia R. Martz, Victoria L. Nutsch, et Juan M. Dominguez. 2016. « Estradiol in the Preoptic Area Regulates the Dopaminergic Response to Cocaine in the Nucleus Accumbens ». *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 41 (7): 1897-1906. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.360>.
- Tremblay, A., G. B. Tremblay, C. Labrie, F. Labrie, et V. Giguère. 1998. « EM-800, a Novel Antiestrogen, Acts as a Pure Antagonist of the Transcriptional Functions of Estrogen Receptors Alpha and Beta ». *Endocrinology* 139 (1): 111-18. <https://doi.org/10.1210/endo.139.1.5702>.
- Trinh, Kien, et Daniel R. Storm. 2003. « Vomeronasal Organ Detects Odorants in Absence of Signaling through Main Olfactory Epithelium ». *Nature Neuroscience* 6 (5): 519-25. <https://doi.org/10.1038/nn1039>.
- Trouillet, Anne-Charlotte, Suzanne Ducroq, Lydie Naulé, Daphné Capela, Caroline Parmentier, Sally Radovick, Hélène Hardin-Pouzet, et Sakina Mhaouty-Kodja. 2022a. « Deletion of Neural Estrogen Receptor Alpha Induces Sex Differential Effects on Reproductive Behavior in Mice ». *Communications Biology* 5 (1): 1-11. <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03324-w>.
- . 2022b. « Deletion of Neural Estrogen Receptor Alpha Induces Sex Differential Effects on Reproductive Behavior in Mice ». *Communications Biology* 5 (1): 383. <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03324-w>.
- Trouillet, Anne-Charlotte, Matthieu Keller, Jan Weiss, Trese Leinders-Zufall, Lutz Birnbaumer, Frank Zufall, et Pablo Chamero. 2019. « Central Role of G Protein $G\alpha_2$ and $G\alpha_2^+$ Vomeronasal Neurons in Balancing Territorial and Infant-Directed Aggression of Male Mice ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 116 (11): 5135-43. <https://doi.org/10.1073/pnas.1821492116>.
- Truitt, William A., et Lique M. Coolen. 2002. « Identification of a Potential Ejaculation Generator in the Spinal Cord ». *Science (New York, N.Y.)* 297 (5586): 1566-69. <https://doi.org/10.1126/science.1073885>.
- Tsai, Houn-Wei, Saori Taniguchi, Jason Samoza, et Aaron Ridder. 2015. « Age- and Sex-Dependent Changes in Androgen Receptor Expression in the Developing Mouse Cortex and Hippocampus ». *Neuroscience Journal* 2015: 525369. <https://doi.org/10.1155/2015/525369>.
- Tsai, Hui-Ju, Chia-Fang Wu, Yi-Chun Tsai, Po-Chin Huang, Mei-Lien Chen, Shu-Li Wang, Bai-Hsiun Chen, et al. 2016. « Intake of Phthalate-Tainted Foods and Serum Thyroid Hormones in Taiwanese Children and Adolescents ». *Scientific Reports* 6 (juillet): 30589. <https://doi.org/10.1038/srep30589>.
- Tuscher, Jennifer J., Lisa R. Taxier, Ashley M. Fortress, et Karyn M. Frick. 2018. « Chemogenetic Inactivation of the Dorsal Hippocampus and Medial Prefrontal Cortex, Individually and Concurrently, Impairs Object Recognition and Spatial Memory Consolidation in Female Mice ». *Neurobiology of Learning and Memory* 156 (décembre): 103-16. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.11.002>.
- Ungewitter, Erica, Emmi Rotgers, Tanika Bantukul, Yasuhiko Kawakami, Grace E. Kissling, et Humphrey Hung-Chang Yao. 2017. « From the Cover: Teratogenic Effects of in Utero Exposure to Di-(2-Ethylhexyl)-Phthalate (DEHP) in B6:129S4

- Mice ». *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology* 157 (1): 8-19. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx019>.
- US EPA, OA. s. d. « America's Children and the Environment, Third Edition ». Reports and Assessments. Consulté le 8 avril 2022. <https://19january2017snapshot.epa.gov/ace/americas-children-and-environment-third-edition>.
- Valverde, M. A., P. Rojas, J. Amigo, D. Cosmelli, P. Orio, M. I. Bahamonde, G. E. Mann, C. Vergara, et R. Latorre. 1999. « Acute Activation of Maxi-K Channels (HSlo) by Estradiol Binding to the Beta Subunit ». *Science (New York, N.Y.)* 285 (5435): 1929-31. <https://doi.org/10.1126/science.285.5435.1929>.
- Vandenberg, Laura N. 2014. « Low-Dose Effects of Hormones and Endocrine Disruptors ». *Vitamins and Hormones* 94: 129-65. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800095-3.00005-5>.
- Vandenberg, Laura N., Theo Colborn, Tyrone B. Hayes, Jerrold J. Heindel, David R. Jacobs, Duk-Hee Lee, Toshi Shioda, et al. 2012. « Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses ». *Endocrine Reviews* 33 (3): 378-455. <https://doi.org/10.1210/er.2011-1050>.
- Varga, Viktor, Attila Losonczy, Boris V. Zemelman, Zsolt Borhegyi, Gábor Nyiri, Andor Domonkos, Balázs Hangya, Noémi Holderith, Jeffrey C. Magee, et Tamás F. Freund. 2009. « Fast Synaptic Subcortical Control of Hippocampal Circuits ». *Science (New York, N.Y.)* 326 (5951): 449-53. <https://doi.org/10.1126/science.1178307>.
- Vargha-Khadem, F., D. G. Gadian, K. E. Watkins, A. Connelly, W. Van Paesschen, et M. Mishkin. 1997. « Differential Effects of Early Hippocampal Pathology on Episodic and Semantic Memory ». *Science (New York, N.Y.)* 277 (5324): 376-80. <https://doi.org/10.1126/science.277.5324.376>.
- Varricchio, Lilian, Antimo Migliaccio, Gabriella Castoria, Hiroshi Yamaguchi, Antonietta de Falco, Marina Di Domenico, Pia Giovannelli, William Farrar, Ettore Appella, et Ferdinando Auricchio. 2007. « Inhibition of Estradiol Receptor/Src Association and Cell Growth by an Estradiol Receptor Alpha Tyrosine-Phosphorylated Peptide ». *Molecular Cancer Research: MCR* 5 (11): 1213-21. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-07-0150>.
- Vertes, Robert P. 2006. « Interactions among the Medial Prefrontal Cortex, Hippocampus and Midline Thalamus in Emotional and Cognitive Processing in the Rat ». *Neuroscience* 142 (1): 1-20. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.06.027>.
- Vierhapper, H., P. Nowotny, et W. Waldhäusl. 2003. « Reduced Production Rates of Testosterone and Dihydrotestosterone in Healthy Men Treated with Rosiglitazone ». *Metabolism: Clinical and Experimental* 52 (2): 230-32. <https://doi.org/10.1053/meta.2003.50028>.
- Vigdorichik, Anna V., Bradley P. Parrish, Gwen A. Lagoda, Jenna A. McHenry, et Elaine M. Hull. 2012. « An NMDA Antagonist in the MPOA Impairs Copulation and Stimulus Sensitization in Male Rats ». *Behavioral Neuroscience* 126 (1): 186-95. <https://doi.org/10.1037/a0026460>.
- Wagner, C. K., et J. I. Morrell. 1996. « Distribution and Steroid Hormone Regulation of Aromatase mRNA Expression in the Forebrain of Adult Male and Female Rats: A Cellular-Level Analysis Using in Situ Hybridization ». *The Journal of Comparative*

- Neurology* 370 (1): 71-84. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19960617\)370:1<71::AID-CNE7>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19960617)370:1<71::AID-CNE7>3.0.CO;2-I).
- Wang, Wei, Anna Oi Wah Leung, Lam Hang Chu, et Ming Hung Wong. 2018. « Phthalates Contamination in China: Status, Trends and Human Exposure-with an Emphasis on Oral Intake ». *Environmental Pollution (Barking, Essex: 1987)* 238 (juillet): 771-82. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.02.088>.
- Wang, Xiaoyang, Nan Sheng, Ruina Cui, Hongxia Zhang, Jianshe Wang, et Jiayin Dai. 2017. « Gestational and Lactational Exposure to Di-Isobutyl Phthalate via Diet in Maternal Mice Decreases Testosterone Levels in Male Offspring ». *Chemosphere* 172 (avril): 260-67. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.01.011>.
- Wang, Yongan, Qing Yang, Wei Liu, Mingxi Yu, Zhou Zhang, et Xiaoyu Cui. 2016. « Di(2-Ethylhexyl) Phthalate Exposure In Utero Damages Sertoli Cell Differentiation Via Disturbance of Sex Determination Pathway in Fetal and Postnatal Mice ». *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology* 152 (1): 53-61. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfw063>.
- Wang, Yu, Hongkai Zhu, et Kurunthachalam Kannan. 2019a. « A Review of Biomonitoring of Phthalate Exposures ». *Toxics* 7 (2): E21. <https://doi.org/10.3390/toxics7020021>.
- . 2019b. « A Review of Biomonitoring of Phthalate Exposures ». *Toxics* 7 (2). <https://doi.org/10.3390/toxics7020021>.
- Wang, Yufei, et Haifeng Qian. 2021. « Phthalates and Their Impacts on Human Health ». *Healthcare (Basel, Switzerland)* 9 (5): 603. <https://doi.org/10.3390/healthcare9050603>.
- Warburton, Elizabeth C. 2014. « Long-Term Potentiation and Memory ». In *Encyclopedia of Psychopharmacology*, édité par Ian P. Stolerman et Lawrence H. Price, 1-6. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-27772-6_345-2.
- Warner, Marcella, Brenda Eskenazi, Paolo Mocarelli, Pier Mario Gerthoux, Steven Samuels, Larry Needham, Donald Patterson, et Paolo Brambilla. 2002. « Serum Dioxin Concentrations and Breast Cancer Risk in the Seveso Women's Health Study ». *Environmental Health Perspectives* 110 (7): 625-28. <https://doi.org/10.1289/ehp.02110625>.
- Warren, Megan R., Morgan S. Spurrier, Eric D. Roth, et Joshua P. Neunuebel. 2018. « Sex Differences in Vocal Communication of Freely Interacting Adult Mice Depend upon Behavioral Context ». *PloS One* 13 (9): e0204527. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204527>.
- Wei, Yi-Chao, Shao-Ran Wang, Zhuo-Lei Jiao, Wen Zhang, Jun-Kai Lin, Xing-Yu Li, Shuai-Shuai Li, Xin Zhang, et Xiao-Hong Xu. 2018. « Medial Preoptic Area in Mice Is Capable of Mediating Sexually Dimorphic Behaviors Regardless of Gender ». *Nature Communications* 9 (1): 279. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02648-0>.
- Weiland, N. G., C. Orikasa, S. Hayashi, et B. S. McEwen. 1997. « Distribution and Hormone Regulation of Estrogen Receptor Immunoreactive Cells in the Hippocampus of Male and Female Rats ». *The Journal of Comparative Neurology* 388 (4): 603-12. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19971201\)388:4<603::aid-cne8>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19971201)388:4<603::aid-cne8>3.0.co;2-6).

- Welshons, Wade V., Kristina A. Thayer, Barbara M. Judy, Julia A. Taylor, Edward M. Curran, et Frederick S. vom Saal. 2003. « Large Effects from Small Exposures. I. Mechanisms for Endocrine-Disrupting Chemicals with Estrogenic Activity ». *Environmental Health Perspectives* 111 (8): 994-1006. <https://doi.org/10.1289/ehp.5494>.
- Weng, Xueqiong, Yuxuan Tan, Qiaoyuan Fei, Huojie Yao, Yingyin Fu, Xiaomei Wu, Huixian Zeng, et al. 2022a. « Association between mixed exposure of phthalates and cognitive function among the U.S. elderly from NHANES 2011–2014: Three statistical models ». <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.154362>.
- . 2022b. « Association between Mixed Exposure of Phthalates and Cognitive Function among the U.S. Elderly from NHANES 2011-2014: Three Statistical Models ». *The Science of the Total Environment* 828 (juillet): 154362. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.154362>.
- White, Nicholas R, Manooj Prasad, Ronald J Barfield, et John G Nyby. 1998. « 40- and 70-KHz Vocalizations of Mice (*Mus Musculus*) during Copulation ». *Physiology & Behavior* 63 (4): 467-73. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(97\)00484-8](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(97)00484-8).
- Whyatt, Robin M., Xinhua Liu, Virginia A. Rauh, Antonia M. Calafat, Allan C. Just, Lori Hoepner, Diurka Diaz, et al. 2012. « Maternal Prenatal Urinary Phthalate Metabolite Concentrations and Child Mental, Psychomotor, and Behavioral Development at 3 Years of Age ». *Environmental Health Perspectives* 120 (2): 290-95. <https://doi.org/10.1289/ehp.1103705>.
- Will, Ryan G., Elaine M. Hull, et Juan M. Dominguez. 2014. « Influences of Dopamine and Glutamate in the Medial Preoptic Area on Male Sexual Behavior ». *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 121 (juin): 115-23. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2014.02.005>.
- Wilson, M. A., et B. L. McNaughton. 1993. « Dynamics of the Hippocampal Ensemble Code for Space ». *Science (New York, N.Y.)* 261 (5124): 1055-58. <https://doi.org/10.1126/science.8351520>.
- Winters, Boyer D., Lisa M. Saksida, et Timothy J. Bussey. 2008. « Object Recognition Memory: Neurobiological Mechanisms of Encoding, Consolidation and Retrieval ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 32 (5): 1055-70. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.04.004>.
- Witt, D. M., et T. R. Insel. 1994. « Increased Fos Expression in Oxytocin Neurons Following Masculine Sexual Behavior ». *Journal of Neuroendocrinology* 6 (1): 13-18. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.1994.tb00549.x>.
- Wittassek, Matthias, Gerhard Andreas Wiesmüller, Holger Martin Koch, Rolf Eckard, Lorenz Dobler, Johannes Müller, Jürgen Angerer, et Christoph Schlüter. 2007. « Internal Phthalate Exposure over the Last Two Decades--a Retrospective Human Biomonitoring Study ». *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 210 (3-4): 319-33. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2007.01.037>.
- Witter, M. P., F. G. Wouterlood, P. A. Naber, et T. Van Haeften. 2000. « Anatomical Organization of the Parahippocampal-Hippocampal Network ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 911 (juin): 1-24. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06716.x>.

- World Health Organization. 2002. « Global Assessment on the State of the Science of Endocrine Disruptors ». WHO/PCS/EDC/02.2. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67357>.
- World Health Organization, United Nations Environment Programme, Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, Åke Bergman, Jerrold J. Heindel, Susan Jobling, Karen Kidd, et Thomas R. Zoeller. 2012. *State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals 2012*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/78101>.
- Wormuth, Matthias, Martin Scheringer, Meret Vollenweider, et Konrad Hungerbühler. 2006. « What Are the Sources of Exposure to Eight Frequently Used Phthalic Acid Esters in Europeans? » *Risk Analysis: An Official Publication of the Society for Risk Analysis* 26 (3): 803-24. <https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.2006.00770.x>.
- Wu, Shengde, Jing Zhu, Yasha Li, Tao Lin, Liqiang Gan, Xingang Yuan, Mingdeng Xu, et Guanghui Wei. 2010. « Dynamic Effect of Di-2-(Ethylhexyl) Phthalate on Testicular Toxicity: Epigenetic Changes and Their Impact on Gene Expression ». *International Journal of Toxicology* 29 (2): 193-200. <https://doi.org/10.1177/1091581809355488>.
- Wu, Zheng, Anita E. Autry, Joseph F. Bergan, Mitsuko Watabe-Uchida, et Catherine G. Dulac. 2014. « Galanin Neurons in the Medial Preoptic Area Govern Parental Behaviour ». *Nature* 509 (7500): 325-30. <https://doi.org/10.1038/nature13307>.
- Wysocki, C. J., et J. J. Lepri. 1991. « Consequences of Removing the Vomeronasal Organ ». *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 39 (4B): 661-69. [https://doi.org/10.1016/0960-0760\(91\)90265-7](https://doi.org/10.1016/0960-0760(91)90265-7).
- Xiao, Kai, Atsuhiko Chiba, Yasuo Sakuma, et Yasuhiko Kondo. 2015. « Transient Reversal of Olfactory Preference Following Castration in Male Rats: Implication for Estrogen Receptor Involvement ». *Physiology & Behavior* 152 (Pt A): 161-67. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.09.016>.
- Xiao, Li, et Cynthia L. Jordan. 2002. « Sex Differences, Laterality, and Hormonal Regulation of Androgen Receptor Immunoreactivity in Rat Hippocampus ». *Hormones and Behavior* 42 (3): 327-36. <https://doi.org/10.1006/hbeh.2002.1822>.
- Xu, Fuqiang, Nian Liu, Ikuhiro Kida, Douglas L. Rothman, Fahmeed Hyder, et Gordon M. Shepherd. 2003. « Odor Maps of Aldehydes and Esters Revealed by Functional MRI in the Glomerular Layer of the Mouse Olfactory Bulb ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100 (19): 11029-34. <https://doi.org/10.1073/pnas.1832864100>.
- Yang, Kechun, John I. Broussard, Amber T. Levine, Daniel Jenson, Benjamin R. Arenkiel, et John A. Dani. 2017. « Dopamine Receptor Activity Participates in Hippocampal Synaptic Plasticity Associated with Novel Object Recognition ». *The European Journal of Neuroscience* 45 (1): 138-46. <https://doi.org/10.1111/ejn.13406>.
- Yang, Xi, Zhiyong Guo, Feng Sun, Wei Li, Alan Alfano, Hermela Shimelis, Mingyuan Chen, et al. 2011. « Novel Membrane-Associated Androgen Receptor Splice Variant Potentiates Proliferative and Survival Responses in Prostate Cancer Cells ». *The Journal of Biological Chemistry* 286 (41): 36152-60. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.265124>.

- Yao, Shenqin, Joseph Bergan, Anne Lanjuin, et Catherine Dulac. 2017. « Oxytocin Signaling in the Medial Amygdala Is Required for Sex Discrimination of Social Cues ». *ELife* 6 (décembre): e31373. <https://doi.org/10.7554/eLife.31373>.
- Yarbrough, W. G., V. E. Quarmany, J. A. Simental, D. R. Joseph, M. Sar, D. B. Lubahn, K. L. Olsen, F. S. French, et E. M. Wilson. 1990. « A Single Base Mutation in the Androgen Receptor Gene Causes Androgen Insensitivity in the Testicular Feminized Rat ». *The Journal of Biological Chemistry* 265 (15): 8893-8900.
- Yasuda, Hiroki, Alison L. Barth, David Stellwagen, et Robert C. Malenka. 2003. « A Developmental Switch in the Signaling Cascades for LTP Induction ». *Nature Neuroscience* 6 (1): 15-16. <https://doi.org/10.1038/nn985>.
- Yeh, Shuyuan, Meng-Yin Tsai, Qingquan Xu, Xiao-Min Mu, Henry Lardy, Ko-En Huang, Hank Lin, et al. 2002. « Generation and Characterization of Androgen Receptor Knockout (ARKO) Mice: An in Vivo Model for the Study of Androgen Functions in Selective Tissues ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99 (21): 13498-503. <https://doi.org/10.1073/pnas.212474399>.
- Yi, Jee Hyun, Hye Jin Park, Byeong C. Kim, Dong Hyun Kim, et Jong Hoon Ryu. 2016. « Evidences of the Role of the Rodent Hippocampus in the Non-Spatial Recognition Memory ». *Behavioural Brain Research* 297 (janvier): 141-49. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.10.018>.
- Yoon, Hyan, L. W. Enquist, et Catherine Dulac. 2005. « Olfactory Inputs to Hypothalamic Neurons Controlling Reproduction and Fertility ». *Cell* 123 (4): 669-82. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.08.039>.
- Young, J. M., et A. S. McNeilly. 2010. « Theca: The Forgotten Cell of the Ovarian Follicle ». *Reproduction (Cambridge, England)* 140 (4): 489-504. <https://doi.org/10.1530/REP-10-0094>.
- Zancan, Mariana, Rick Shandler R. da Cunha, Francielle Schroeder, Léder L. Xavier, et Alberto A. Rasia-Filho. 2018. « Remodeling of the Number and Structure of Dendritic Spines in the Medial Amygdala: From Prepubertal Sexual Dimorphism to Puberty and Effect of Sexual Experience in Male Rats ». *The European Journal of Neuroscience* 48 (2): 1851-65. <https://doi.org/10.1111/ejn.14052>.
- Zarean, Maryam, Mojtaba Keikha, Awat Feizi, Maryamsadat Kazemitabae, et Roya Kelishadi. 2019. « The Role of Exposure to Phthalates in Variations of Anogenital Distance: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Environmental Pollution (Barking, Essex: 1987)* 247 (avril): 172-79. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.01.026>.
- Zhang, Jian-Min, Anne T. M. Konkle, Susan L. Zup, et Margaret M. McCarthy. 2008. « Impact of Sex and Hormones on New Cells in the Developing Rat Hippocampus: A Novel Source of Sex Dimorphism? ». *The European Journal of Neuroscience* 27 (4): 791-800. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06073.x>.
- Zhang, Ying-Jie, Jia-Liang Guo, Jing-chuan Xue, Cui-Lan Bai, et Ying Guo. 2021. « Phthalate Metabolites: Characterization, Toxicities, Global Distribution, and Exposure Assessment ». *Environmental Pollution* 291 (décembre): 118106. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.118106>.
- Zhang, Zhuo, Rong Yang, Rong Zhou, Liang Li, Masahiro Sokabe, et Ling Chen. 2010. « Progesterone Promotes the Survival of Newborn Neurons in the Dentate

- Gyrus of Adult Male Mice ». *Hippocampus* 20 (3): 402-12. <https://doi.org/10.1002/hipo.20642>.
- Zhu, X., Fei Li, Z. Qiu, et J. Huang. 2017. « Migration of DEHP from plastic to food simulants under microwave heating ». In . <https://doi.org/10.1088/1755-1315/64/1/012050>.
- Zippelius, Hanna-Maria, et Wolfgang M. Schleidt. 1956. « Ultraschall-Laute bei jungen Mäusen ». *Die Naturwissenschaften* 43 (21): 502-502. <https://doi.org/10.1007/BF00632534>.
- Zoeller, R. Thomas, et Laura N. Vandenberg. 2015. « Assessing Dose-Response Relationships for Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs): A Focus on Non-Monotonicity ». *Environmental Health: A Global Access Science Source* 14 (mai): 42. <https://doi.org/10.1186/s12940-015-0029-4>.
- Zou, D., L. Chen, D. Deng, D. Jiang, F. Dong, C. McSweeney, Y. Zhou, et al. 2016. « DREADD in Parvalbumin Interneurons of the Dentate Gyrus Modulates Anxiety, Social Interaction and Memory Extinction ». *Current Molecular Medicine* 16 (1): 91-102. <https://doi.org/10.2174/1566524016666151222150024>.
- Zuloaga, Damian G., John A. Morris, Douglas A. Monks, S. Marc Breedlove, et Cynthia L. Jordan. 2007. « Androgen-Sensitivity of Somata and Dendrites of Spinal Nucleus of the Bulbocavernosus (SNB) Motoneurons in Male C57BL6J Mice ». *Hormones and Behavior* 51 (2): 207-12. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2006.10.003>.
- Zuloaga, Damian G., David A. Puts, Cynthia L. Jordan, et S. Marc Breedlove. 2008. « The Role of Androgen Receptors in the Masculinization of Brain and Behavior: What We've Learned from the Testicular Feminization Mutation ». *Hormones and Behavior* 53 (5): 613-26. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2008.01.013>.

Figures

Figure 1. Effects of adult exposure to DEHP alone or in a phthalate mixture on spatial learning and memory assessed in the Morris water maze. Adult male mice were exposed to the vehicle (Veh), DEHP at 5 (DEHP-5) or 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ (DEHP-50) or to a phthalate mixture (Mix). **A-B.** Latency of to reach the visible platform in the Cue task. Data are as means \pm S.E.M. for 11-12 males per treatment group; there was an effect of training ##### $p < 0.001$. **C-D.** Latency to reach the hidden platform with spatial cues around the maze during the Spatial reference memory. The effect of training is indicated (#### $p < 0.001$). **E-F.** Latency to reach the platform quadrant with spatial cues around the maze during the Probe test. Effect of treatment (## $p < 0.01$) and post hoc comparisons (* $p < 0.001$) are indicated.

Figure 2. Effects of adult exposure to DEHP alone or in a phthalate mixture on temporal order memory, novel object recognition and anxiety-like behavior. **A-B.** The testing sequence of object presentation and testing phase of the temporal order task are indicated (A). The discrimination index is shown as means \pm S.E.M. for 11-12 males per treatment group (B). Only the Veh group displayed more interest in exploring the first object (a) seen, *** $p < 0.001$. The effect of treatment (## $p < 0.01$) and post hoc analyses (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$) versus the Veh group are indicated. **C-D.** The testing sequence of object presentation and testing phase of the novelty task are indicated (C). Only the Veh and Mix groups displayed more interest in exploring the new object (d), *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$ (D). The effect of treatment (## $p < 0.01$) and post hoc analyses (* $p < 0.05$) versus the Veh group are indicated. **E-F.** Total number of entries (E) and time spent in the open arms (F) of the elevated O-maze. The effect of treatment (# $p < 0.05$) and post hoc comparisons (* $p < 0.05$) are shown.

Figure 3. Effects of adult male mice exposure to DEHP alone or in a phthalate mixture on structural and functional neuroplasticity of the CA1 area of the hippocampus. **A.** Representative images of dendritic spines in the CA1 area of the hippocampus of male mice treated with the vehicle (Veh), DEHP at 5 (DEHP-5) or 50 (DEHP-50) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$, or to a phthalate mixture (Mix). Thin (t), stubby (s) and mushroom (m) dendritic spines type are indicated. Scale bar: $10\mu\text{m}$ **B.** Quantification of total and subtype dendritic spine (10 neurons per mouse). Data are presented as means \pm S.E.M. from 4 males per treatment group. Treatment effects (#### $p < 0.001$, ## $p < 0.01$) and post hoc comparisons (*** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$) are indicated. **C-H.** Quantification of protein amounts for PSD95 (**C**), spinophilin (**D**), GluN1 (**E**), GluN2A (**F**) and GluN2B (**G**) normalized to GAPDH in the CA1 area of the hippocampus. Data are expressed as means \pm S.E.M. from 4-6 males per treatment group. Treatment effects (#### $p < 0.001$, ## $p < 0.01$, # $p < 0.05$) and post hoc comparisons (** $p < 0.01$, * $p < 0.05$) are indicated.

Figure 4. Effects of adult male mice exposure to DEHP alone or in a phthalate mixture on synapses in the CA1 area of the hippocampus. **A.** Quantification of protein amount of synaptophysin normalized to GAPDH in the CA1 area of male mice exposed to vehicle (Veh), DEHP at 5 (DEHP-5) or 50 (DEHP-50) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$, or to a phthalate mixture (Mix). Data are expressed as means \pm S.E.M. from 4 males per treatment group. Treatment effects (# $p < 0.05$) and post hoc comparisons (* $p < 0.05$) are indicated. **B.** Representative electron micrographs of three independent experiments per treatment showing synapses in the CA1 area. For the Veh, synapses are clearly identifiable with the presynaptic element containing vesicles, and the

compact and electron-dense postsynaptic membrane (purple bracket), delimiting the synaptic cleft. For DEHP-5, the ultrastructure of the synapses appears similar to that of the vehicle group. For DEHP-50 and Mix, the presynaptic vesicles are not observable and it is difficult to distinguish the presynaptic element from the post-synaptic element. Scale bar: 500 nm. Mit: mitochondria; Ax: myelinated axon. Purple squares: inserts showing at higher magnification the corresponding synapses indicated by the purple brackets.

Figure 5. Pan-metabolomic analysis in the hippocampus of males mice exposed to DEHP alone or in a mixture of phthalates. Data are means of 7-8 males per treatment group. Relative levels vary from high (red) to low (blue). ADP, adenosine diphosphate; CDP, cytosine diphosphate; CMP, cytosine monophosphate; GDP, guanosine diphosphate; GSSG, oxidized glutathione; NAD⁺, nicotinamide adenine dinucleotide; NADP⁺, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; UDP, uridine diphosphate; UMP, uridine monophosphate.

Figure 6. Effects of adult male mice exposure to DEHP alone or in a phthalate mixture on the protein amounts of androgen (AR) and estrogen receptor (ER α), and aryl hydrocarbon receptor (AhR) in the CA1 area. A-B-C. Quantification of the protein amounts for the AR (A), ER α (B), and AhR (C) normalized to GAPDH. Data are expressed as the means \pm S.E.M. of 4-6 males per treatment group. Treatment effect (#p < 0.05) and post hoc analyses (*p < 0.05, **p < 0.01) are indicated.

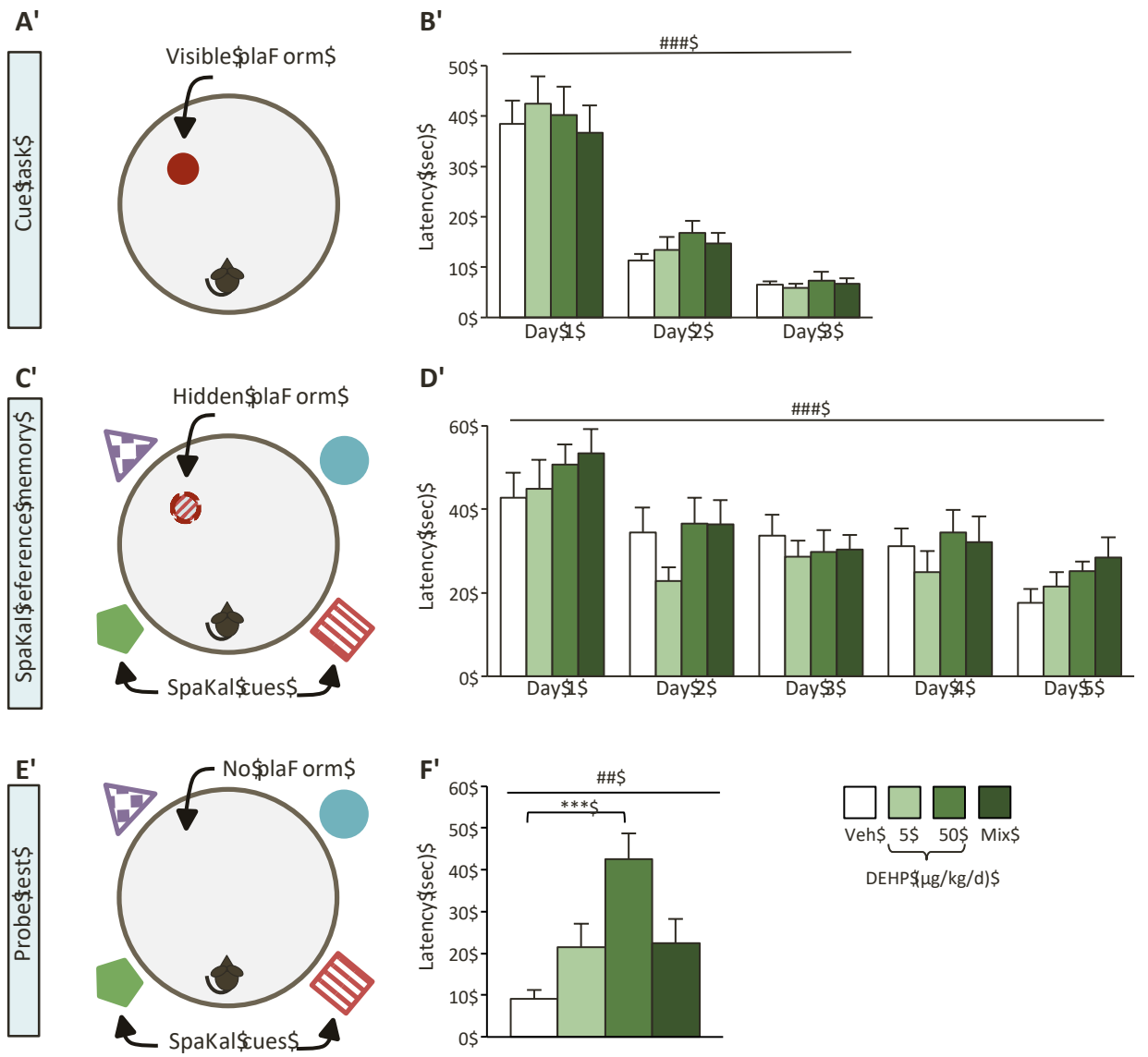


Figure 1'

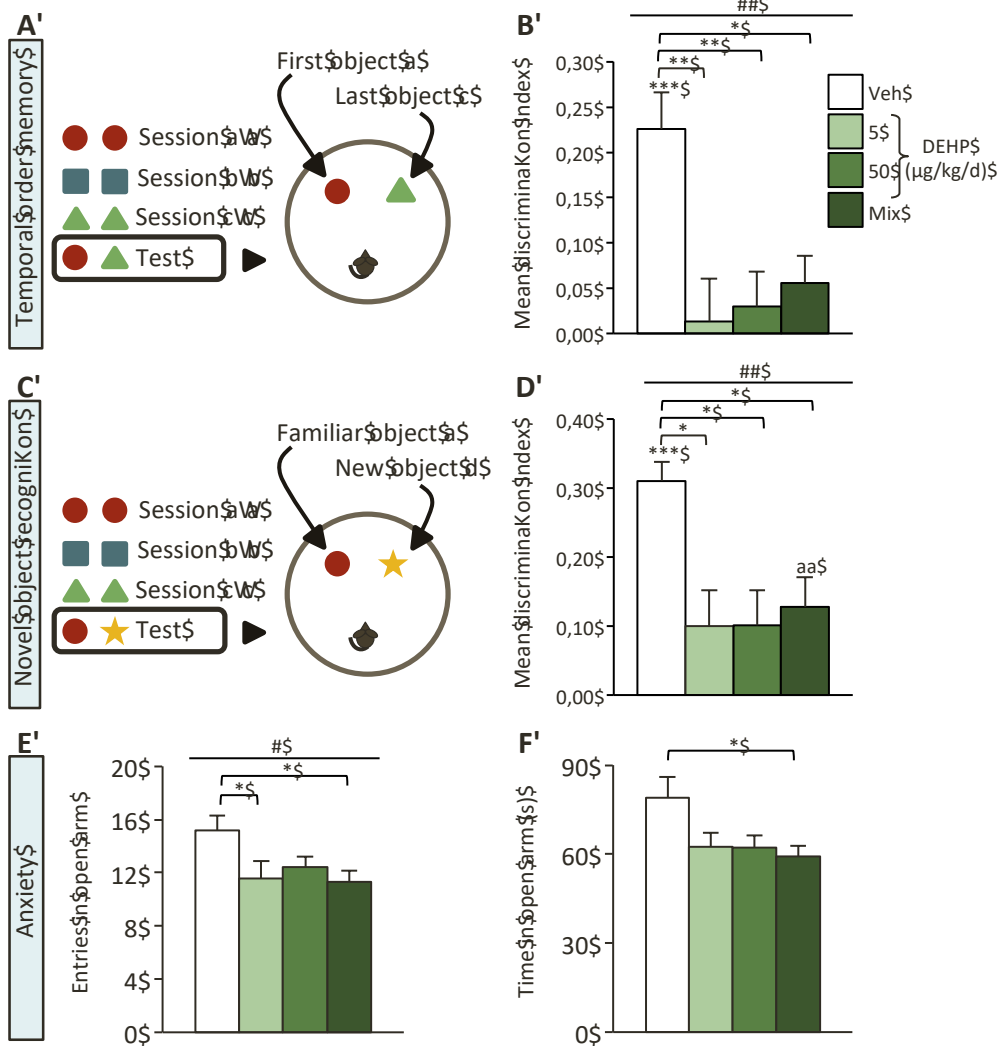


Figure 2'

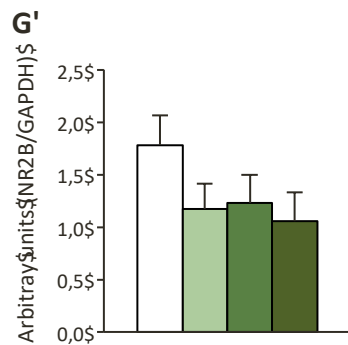
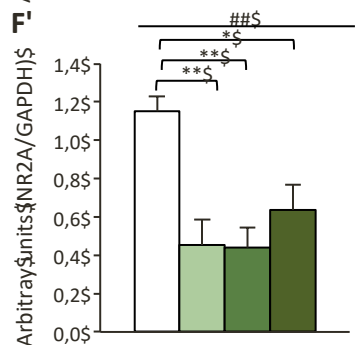
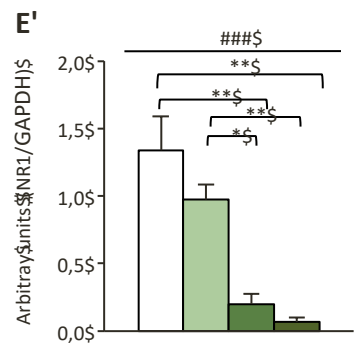
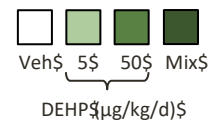
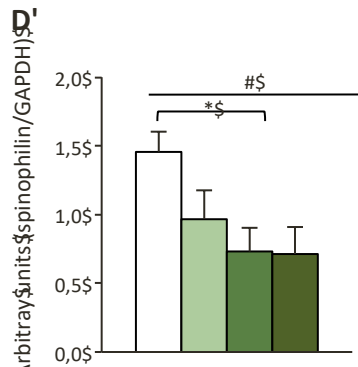
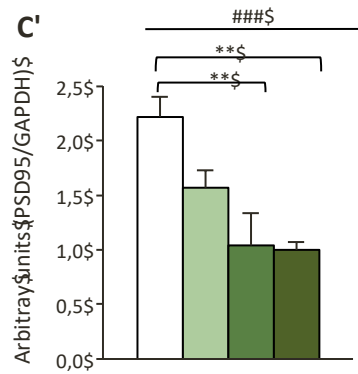
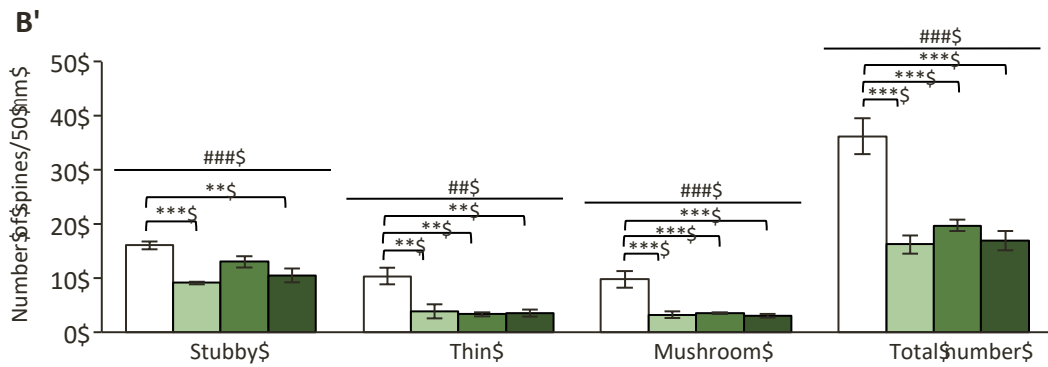
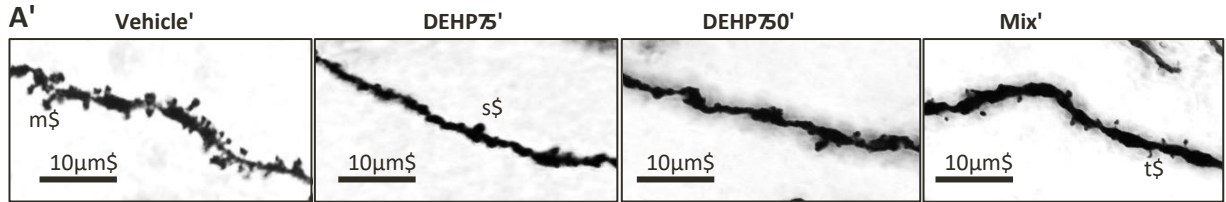
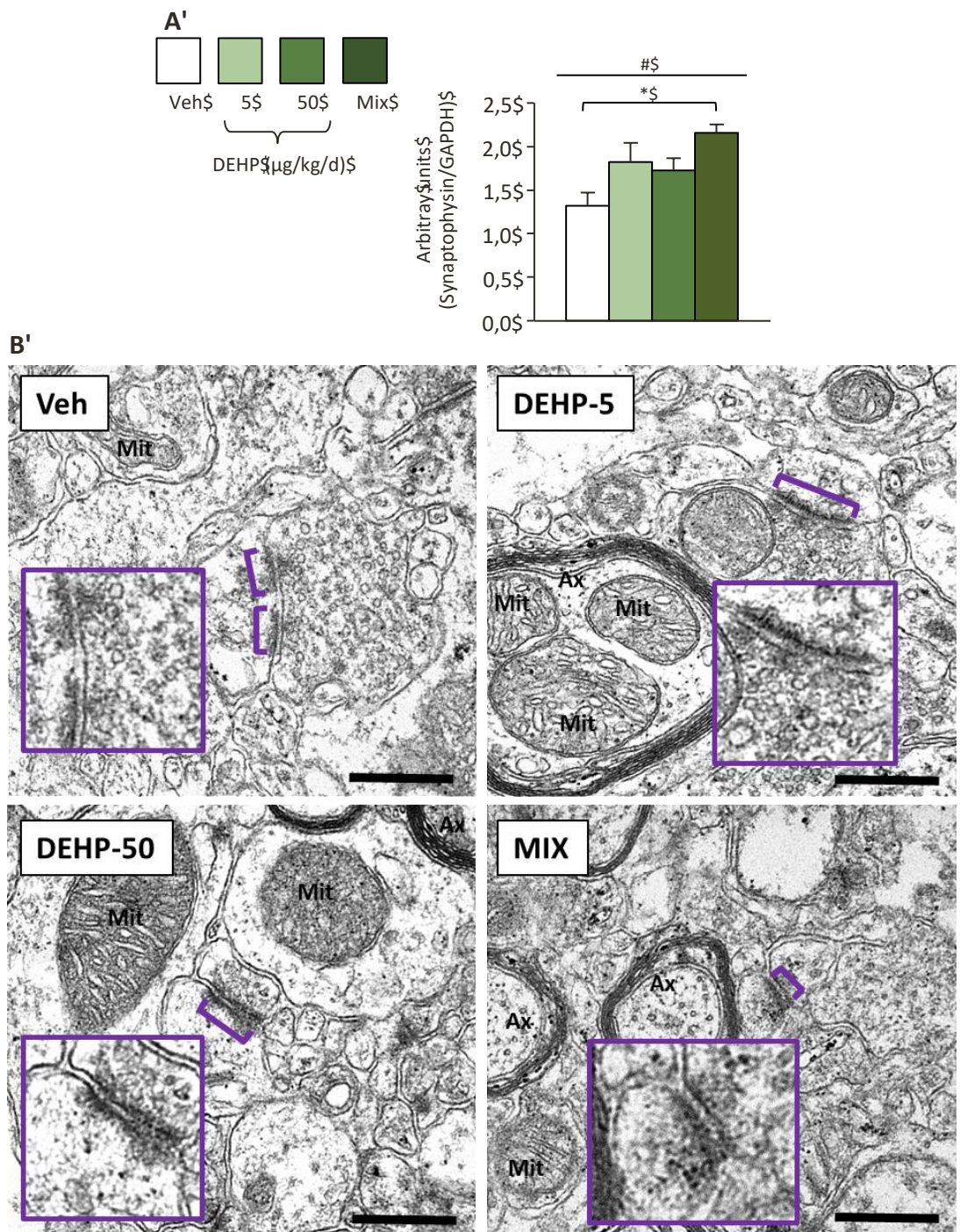


Figure 3'



Figure'4'

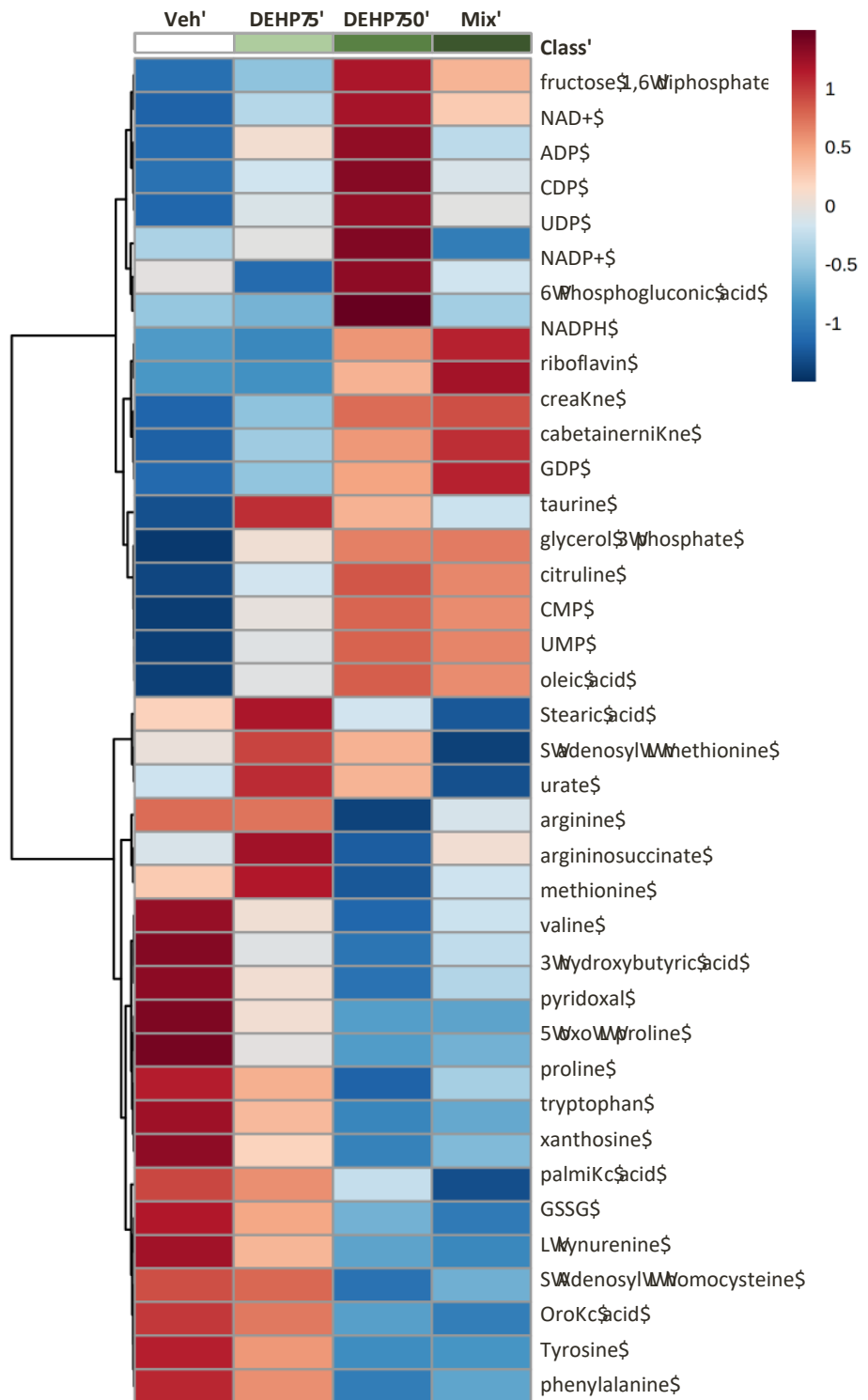
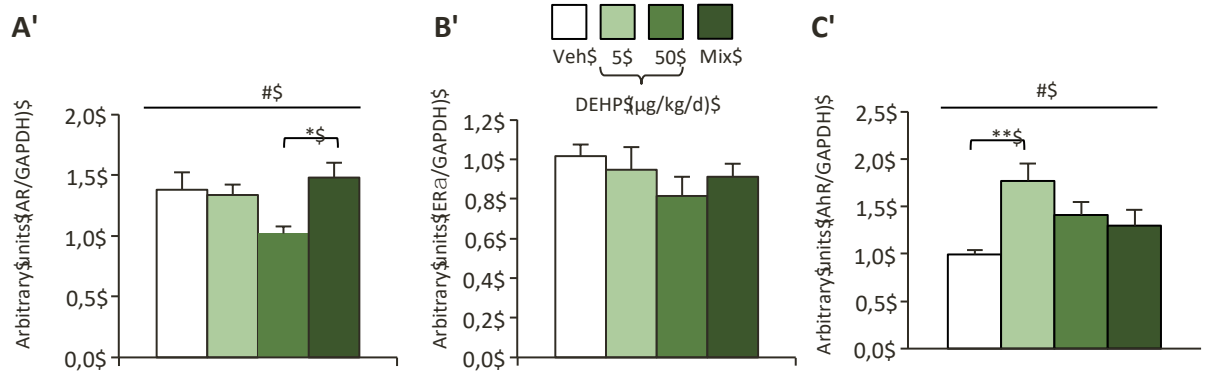


Figure 5



Figure'6'

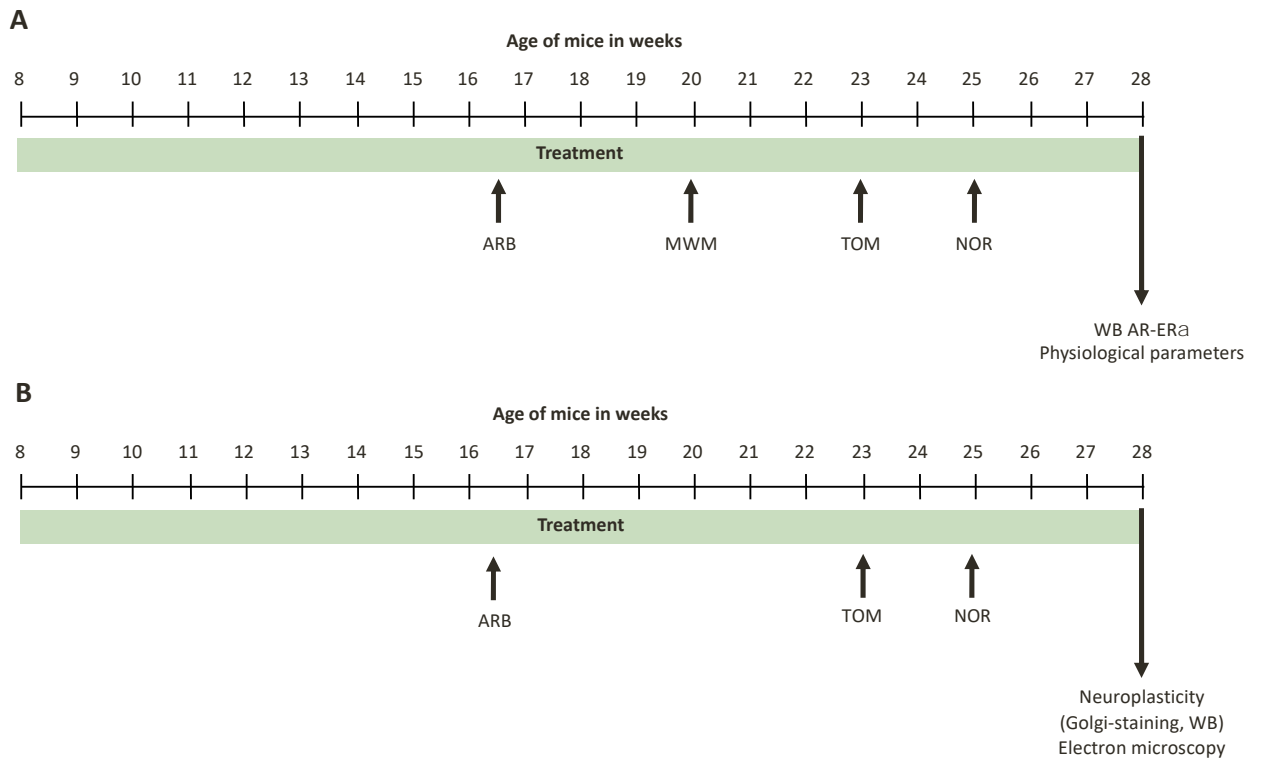


Figure S1. A-B. For the first (**A**) and second cohort (**B**) of males subjected to behavioral tests, analyses started 8 weeks after the beginning of treatment. ARB: Anxiety-related behavior; MWM: Morris Water Maze; TOM: Temporal Order Memory; NOR: Novel Object Recognition; WB: Western blotting.

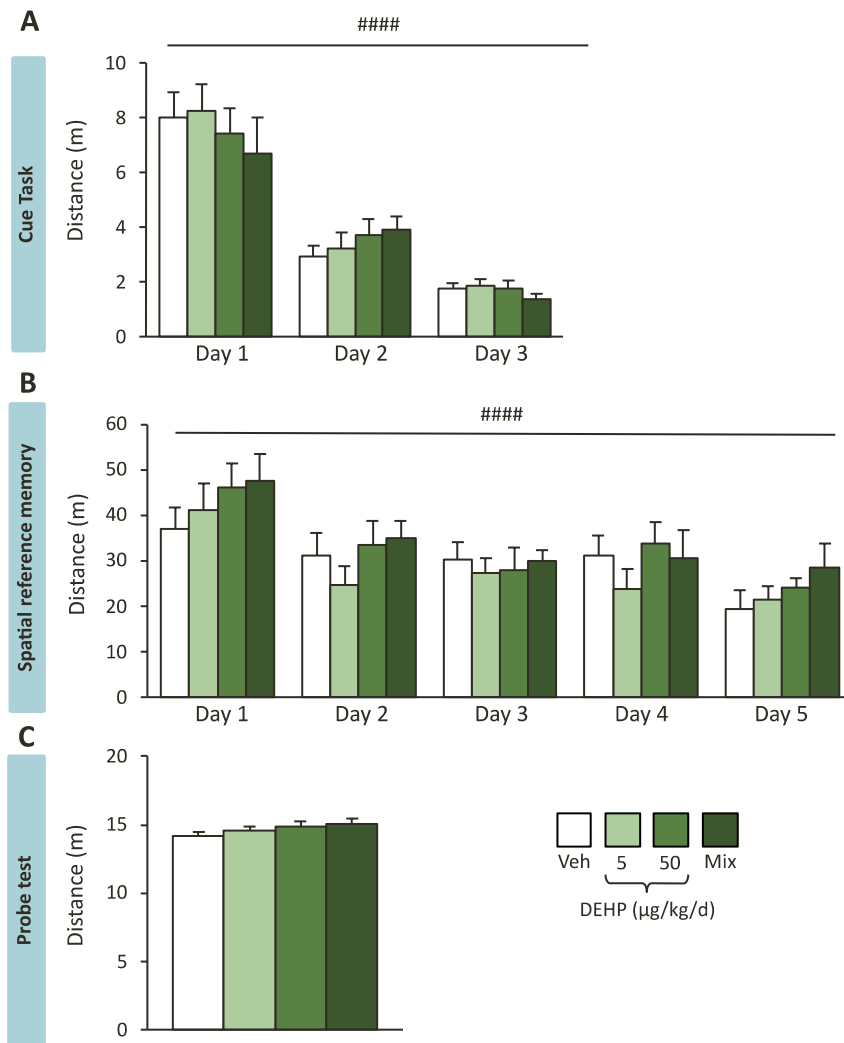


Figure S2. Effects of adult exposure to DEHP alone or in a phthalate mixture on spatial learning and memory in the Morris water maze. Male mice were exposed to the vehicle (Veh), DEHP at 5 or 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$, or to a phthalate mixture (Mix). **A-C.** Distance to reach the platform in the Cue (**A**) and spatial reference memory tasks (**B**), and at the probe test (**C**). Distance expressed in meters, is shown as means \pm S.E.M. for 11-12 males per treatment group; #### $p < 0.001$: effect of time.

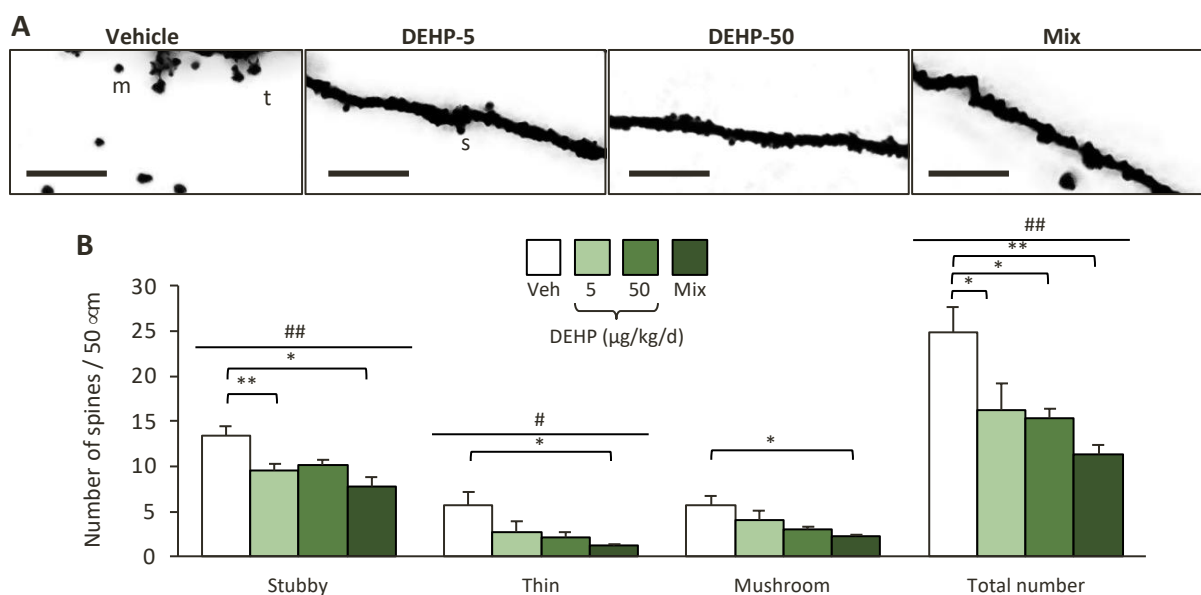


Figure S3. Effects of adult male mice exposure to DEHP alone or in a phthalate mixture on structural neuroplasticity of the hippocampal CA2/3 area. A. Representative images of dendritic spines in the CA2/3 area of the hippocampus of males mice treated with the vehicle (Veh), DEHP at 5 (DEHP-5) or 50 (DEHP-50) μ g/kg/d, or to a phthalate mixture (Mix). Thin (t), stubby (s) and mushroom (m) dendritic spines type are indicated. **B.** Quantification of total and subtype dendritic spines (10 neurons per mouse). Data are presented as means \pm S.E.M. from 4 males per treatment group. Treatment effects (## $p < 0.01$, # $p < 0.05$) and post hoc comparisons (** $p < 0.01$, * $p < 0.05$) are indicated.

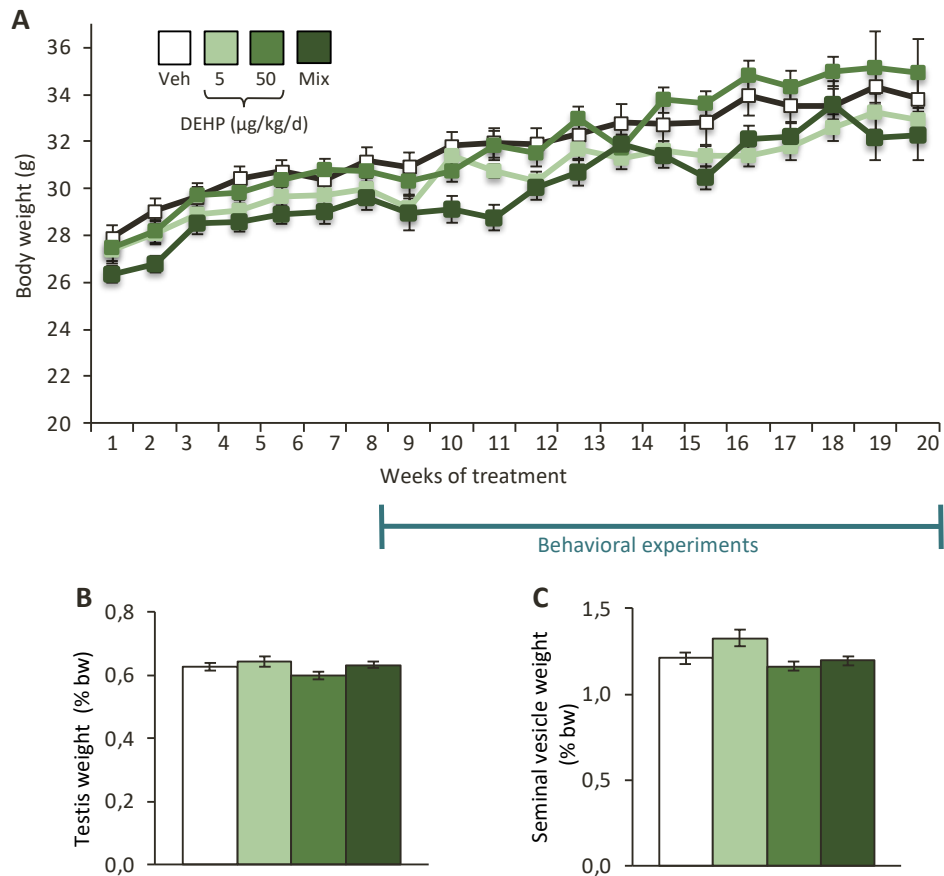


Figure S4. Effects of adult male mice exposure to DEHP alone or in a phthalate mixture on body and androgen-sensitive tissue weights. **A.** Growth curve for the total duration of exposure for male mice exposed to the vehicle (Veh), DEHP at 5 or 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$, or to a phthalate mixture (Mix). The blue line indicates the period of behavioral analyses. Data are expressed as means \pm S.E.M. of 23-24 males per treatment group. **B-C.** The weight of testes (**B**) and seminal vesicles (**C**) are expressed as percentage of body weight (bw).

Table S1

	DEHP 5 vs Control		DEHP 50 vs Control		MIX vs Control	
	Fold Change	p.value	Fold Change	p.value	Fold Change	p.value
3-Hydroxybutyric acid	0.909	0.081	0.824	0.016	0.879	0.059
5-oxo-L-Proline	0.752	0.078	0.626	0.011	0.649	0.013
6-Phosphogluconic acid	0.985	0.858	1.207	0.048	1.008	0.930
Acetyl-CoA	1.074	0.690	1.414	0.057	1.415	0.121
acetyl-aspartate N	1.062	0.066	1.064	0.030	1.051	0.054
acetyl-carnitine	0.997	0.935	1.071	0.137	1.025	0.477
acetyl-glutamine	0.811	0.603	0.491	0.055	0.450	0.046
acetyl-lysine	1.147	0.184	1.172	0.069	1.157	0.074
Adenine	0.968	0.398	0.901	0.002	0.925	0.041
Adenosine	1.017	0.545	0.990	0.681	0.984	0.614
ADP	1.139	0.118	1.279	0.001	1.097	0.127
AGE	1.069	0.452	0.945	0.538	0.970	0.738
Aminoadipate	0.982	0.812	0.946	0.524	0.907	0.205
AMP	1.062	0.082	1.035	0.310	1.053	0.125
Arachidonic acid	1.078	0.083	1.016	0.677	0.979	0.520
Arginine	1.109	0.106	0.910	0.051	1.015	0.713
Argininosuccinate	1.092	0.330	0.848	0.002	0.955	0.463
Asparagine	1.032	0.665	1.089	0.216	1.152	0.020
Aspartate	1.050	0.171	1.032	0.356	1.026	0.447
ATP	1.055	0.746	1.236	0.108	1.052	0.691
betaine	1.082	0.538	1.211	0.111	1.292	0.013
Butyric acid	0.861	0.196	0.832	0.131	0.950	0.707
Butyryl-carnitine	1.077	0.377	1.091	0.216	1.049	0.465
carnitine	1.041	0.369	1.093	0.053	1.120	0.006
Carnosine	1.022	0.775	0.994	0.933	0.972	0.672
CDP	1.248	0.217	1.627	0.003	1.745	0.065
cit-acetate	1.210	0.198	0.820	0.496	0.902	0.228
Citrate	1.016	0.661	1.010	0.667	0.990	0.791
Citrulline	1.120	0.085	1.190	0.008	1.173	0.027
CHP	1.122	0.032	1.202	0.002	1.186	0.017
Coenzyme A	0.983	0.799	0.983	0.767	0.965	0.533
Creatine	1.030	0.471	1.088	0.017	1.095	0.007
Creatinine	1.047	0.366	1.026	0.598	1.037	0.490
Cystathionine	1.063	0.583	0.912	0.486	0.899	0.517
Cytidine	1.013	0.611	0.992	0.796	0.982	0.558
Decanoic acid	1.130	0.582	1.049	0.861	0.784	0.346
Decanoyl-Carnitine	1.207	0.337	1.395	0.039	1.368	0.045
Diphospho-CoA	1.172	0.549	0.813	0.523	0.932	0.774
dihydroxyacetone phosphate DHAP	0.804	0.016	0.987	0.004	0.894	0.045
Decosahexaenoic acid	1.026	0.585	0.944	0.248	0.900	0.087
Dodecanoic acid/Lauric acid	0.946	0.756	1.031	0.838	0.789	0.191
Dodecanoyl-carnitine	1.110	0.377	1.263	0.034	1.196	0.028
Eicosapentaenoic acid	0.915	0.377	0.899	0.844	0.844	0.158
FAD	1.023	0.531	1.038	0.502	0.935	0.195
Fructose	0.518	0.105	0.594	0.284	0.413	0.078
Fructose 1,6-diphosphate	1.104	0.286	1.411	0.009	1.270	0.026
Gamma-GTP	1.027	0.592	0.942	0.252	0.947	0.199
G6P	1.089	0.584	1.054	0.745	1.054	0.779
GDP	1.177	0.005	1.129	0.022	1.083	0.069
GLN	0.917	0.552	0.815	0.099	0.810	0.073
GLU	1.051	0.429	0.950	0.588	0.959	0.627
Glucose	1.121	0.288	1.194	0.037	1.185	0.067
Glyceraldehyde 3-phosphate	1.053	0.507	1.024	0.758	0.951	0.397
Glycerol 3-phosphate	1.141	0.181	1.263	0.007	1.236	0.010
Glycine	0.855	0.279	0.870	0.363	0.925	0.558
GMP	1.092	0.042	1.042	0.099	1.095	0.046
GSH	1.017	0.601	1.045	0.201	1.080	0.067
GSSG	0.923	0.297	0.800	0.005	0.756	0.000
GTP	1.148	0.096	1.265	0.006	1.212	0.058
guanine	0.955	0.532	0.912	0.510	0.888	0.241
guanosine	1.008	0.877	0.925	0.301	0.914	0.178
Hexanoic acid	0.918	0.629	0.854	0.369	0.743	0.101
Hexanoyl-carnitine	1.071	0.463	1.056	0.589	0.985	0.847
Histidine	0.951	0.671	0.813	0.071	0.795	0.043
Hypoxanthine	0.942	0.510	0.852	0.127	0.904	0.049
IMP	0.988	0.900	1.030	0.799	0.978	0.842
Inosine	0.932	0.464	0.827	0.084	0.894	0.212
Isoleucine	1.081	0.528	0.770	0.171	0.972	0.800
Lactate	0.927	0.217	1.008	0.870	0.971	0.567
L-Alanine	1.023	0.552	1.037	0.194	1.028	0.327
Leucine	0.892	0.047	0.899	0.148	0.938	0.248
linoleic acid	1.036	0.706	0.877	0.164	0.837	0.013
Linoic acid	1.051	0.777	0.923	0.770	0.934	0.156
L-Kynurenine	0.715	0.437	0.338	0.081	0.275	0.043
L-Sarcosine	1.023	0.552	1.037	0.194	1.028	0.327
Lysine	0.981	0.629	0.947	0.250	0.978	0.533
Maltose	1.042	0.368	0.987	0.748	1.004	0.921
Methionine	0.885	0.161	0.768	0.009	0.860	0.072
methyl-lysine N	1.080	0.263	1.187	0.020	1.072	0.104
Myristic acid	0.892	0.294	0.943	0.696	0.750	0.018
Myristoyl-carnitine	1.106	0.315	1.273	0.025	1.126	0.174
NAD	1.118	0.245	1.225	0.003	1.196	0.068
NADH	0.801	0.048	1.243	0.052	0.974	0.869
NADP	1.036	0.419	1.195	0.016	0.928	0.363
NADPH	0.928	0.729	1.774	0.079	2.092	0.011
N-carbamoyl-L-aspartic acid	1.016	0.862	1.092	0.279	1.011	0.914
nicotinamide N-oxide	0.609	0.372	0.918	0.862	0.771	0.622
Octanoic acid	0.876	0.563	1.035	0.882	0.636	0.062
Octanoyl-carnitine	1.080	0.540	1.151	0.222	1.043	0.700
Oleic acid	1.074	0.122	0.972	0.067	0.880	0.083
O-Phosphoethanolamine	1.015	0.549	1.031	0.254	1.016	0.408
Ornithine	0.969	0.749	0.893	0.357	0.997	0.973
Orotic acid	0.967	0.776	0.806	0.056	0.780	0.026
oxoadipate	1.828	0.138	1.320	0.072	1.354	0.041
Oxyaninol	1.026	0.207	1.019	0.229	0.928	0.304
Palmitic acid	0.966	0.726	0.882	0.253	0.773	0.022
Palmitoleic acid	0.956	0.473	1.027	0.835	0.847	0.029
Palmitoyl-carnitine	1.102	0.309	1.263	0.089	1.008	0.936
Pantothenate	0.922	0.310	0.903	0.964	0.936	0.880
PEP	0.939	0.697	1.383	0.042	1.201	0.395
Phenylalanine	0.923	0.655	0.674	0.023	0.719	0.033
phosphocreatine	1.196	0.545	1.191	0.410	1.151	0.601
Proline	0.955	0.330	0.833	0.002	0.903	0.009
Propionyl-carnitine	1.060	0.489	0.999	0.992	0.993	0.321
pyridoxal	0.690	0.002	0.494	0.000	0.503	0.000
Pyruvate	0.941	0.536	0.996	0.957	0.895	0.220
riboflavin	0.962	0.648	0.993	0.090	0.888	0.030
Ribose phosphate	0.988	0.801	0.881	0.225	0.884	0.185
S-Adenosyl-L-Homocysteine	0.991	0.825	0.851	0.005	0.884	0.009
S-Adenosyl-L-methionine	1.046	0.114	1.021	0.414	0.959	0.157
Sedoheptulose-7-phosphate D	0.890	0.290	0.986	0.860	0.979	0.818
Serine	1.006	0.916	1.031	0.544	1.053	0.201
Serotonin	0.932	0.235	0.950	0.533	0.944	0.332
Stearic acid	1.083	0.239	1.035	0.599	0.876	0.025
Succinic acid	1.002	0.977	1.044	0.570	1.084	0.248
Succinyladenosine	0.891	0.542	0.784	0.042	0.931	0.635
Succinyl-Cys	1.085	0.080	1.071	0.163	1.077	0.154
Succinyl-GSH	1.149	0.068	1.127	0.067	1.101	0.117
Taurine	1.087	0.064	1.122	0.003	1.123	0.003
Threonine	1.033	0.487	0.958	0.166	1.052	0.121
Thymidine	0.868	0.457	0.966	0.096	0.675	0.045
Tryptophan	0.822	0.210	0.563	0.007	0.610	0.009
Tyrosine	0.873	0.413	0.550	0.006	0.564	0.005
UDP	1.159	0.301	1.368	0.003	1.168	0.065
UDP-GlcNAc	1.061	0.174	1.026	0.401	1.093	0.228
UMP	1.111	0.010	1.183	0.001	1.165	0.023
urate	0.996	0.942	0.780	0.015	0.909	0.140
uridine	0.959	0.740	0.790	0.080	0.746	0.050
uridine diphosphate galactose/glucose	1.091	0.087	1.096	0.085	1.089	0.084
UTP	1.055	0.836	1.336	0.187	1.082	0.722
Valine	0.925	0.017	0.873	0.001	0.915	0.003
Xanthine NEG	0.998	0.977	0.880	0.081	0.946	0.459
Xanthine	0.832	0.196	0.659	0.018	0.718	0.032

Article 3

Material and methods:

Animals

The AR^{NesCre} mouse line was obtained on a C57BL/6J background, by crossing floxed AR^{fl/fl} females with floxed AR^{fl/Y} males expressing the Cre recombinase under the control of promoter and nervous system-specific enhancer of nestin (Nes) as previously described (Kalina Raskin et al. 2009b; 2012). Males floxed for the *AR* and carrying (mutants, AR^{NesCre}) or not (controls, AR^{fl/Y}) were used.

The ER α ^{NesCre} mouse line was obtained, on a mixed C57BL/6 x CD1 background, by crossing floxed ER α ^{fl/fl} females and males, with males expressing the Cre recombinase under the control of the rat Nestin promoter (Trouillet et al., 2022). Mutant mice (ER α ^{fl/fl}, NesCre: ER α ^{NesCre}) and their control littermates (ER α ^{fl/fl}) were used.

After weaning, mice were kept at 22°C under an inverted light schedule, i.e. the dark time began at 1:30 PM with a 12:12 h light-dark cycle and fed a standard diet with free access to food and water. All experiments were conducted on adult animals of 3 to 6 months of age, in compliance with the French and European legal requirements (Decree 2010/63/UE) and were approved by the “Charles Darwin” Ethical committee (project number 01490-01).

To normalize hormonal levels, control (AR^{fl/Y}, ER α ^{fl/fl}) and mutant (AR^{NesCre}, ER α ^{NesCre}) males were gonadectomized and implanted with a subcutaneous SILASTIC tubes containing 10 mg of testosterone (Sigma–Aldrich) as previously described (Raskin et al., 2009; Trouillet et al., 2022).

Behavioral tests

Two weeks after gonadectomy and testosterone supplementation, male mice were subjected to behavioral tests.

Morris Water Maze

The task was performed in a large circular pool (2.0 m diameter, 0.5 m height) filled with water, which was maintained at a temperature of $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ and made opaque with 400 ml of latex liquid. After each trial, the animal were dried off and returned to cages placed on heating pads.

The test consisted of two training phases (cue task and spatial reference memory) before the probe test. In the cue task, mice were trained to locate a cue placed on a visible platform (13 cm diameter) on four trials each day for three days. Each trial lasted 90 sec, with an inter-trial interval around 20 to 25 min. The platform was located in different quadrants of the pool and the mice were released at various points around the swimming pool. The location of the quadrant and point of release were counterbalanced every day. The animal was placed on the platform for 30 sec if it did not find it within the 90 sec of the trial.

In spatial reference memory task, mice were trained to locate a hidden platform, with visible spatial landmarks, on four trials each day for five days. Each trial lasted 90 sec, with an inter-trial interval around 10 min. The platform was located in one quadrant of the pool and the mice were released at various points around the swimming pool. The animal was placed on the platform for 30 sec if it did not find it within the 90 sec of the trial. Ten minutes after the last trial, the platform was removed and the probe test lasted 60 seconds. Measures included the latency to find the platform and velocity of swimming.

Object recognition test:

The temporal order task was conducted in a round arena (45 cm diameter) lined with sawdust, in three phases: habituation, familiarization and testing. The habituation

phase consisted of two days during which the animals were exposed to the arena in the absence of objects (a first 30 min session and two daily 10 min sessions 3 h apart) and one day of habituation to objects in place in the arena to decrease neophobia. The familiarization phase consisted of three sessions during which mice were allowed to explore two objects (a–a, b–b, and c–c) for at least 15 seconds per object. An interval of 3 minutes was left between sessions. Ten minutes after the last session (objects c), the males were returned to the arena for a five-minute testing phase, in which they were placed in the presence of a copy of one object each from the first (a) and last (c) sessions. Exploration was defined as the time spent exploring the object. We assessed the discrimination index (DI) between objects defined as the absolute difference in the time (t) spent exploring the first (tFi) and the last objects (tL) divided by the total time spent exploring the objects [$DI = (t_{Fi} - t_L)/(t_{Fi} + t_L)$].

In the novelty detection task, the habituation and familiarization phases were as described above. By contrast, during the testing phase, mice were exposed to a familiar object (a) and a new object that they had not seen before (d). The discrimination index between objects was defined as the absolute difference in the time (t) spent exploring the novel (tN) and the familiar objects (tFa) divided by the total time spent exploring the objects [$DI = (t_N - t_{Fa})/(t_N + t_{Fa})$].

Anxiety-like behavior

The elevated zero maze test was conducted as previously described (Dombret et al., 2020; Trouillet et al., 2022). Males were placed in the closed arms and were allowed to explore the maze freely for 9 min. The number of entries and the time spent in the

open arms were analyzed. A mouse was considered to be in an open arm when all its 4 paws had entered.

Golgi-cox staining

The brains were fixed for 8 days in Golgi-cox solution (NovaUltra Golgi-cox Stain kit, Interchim, Montluçon, France) as previously described (Jean et al., 2017). Coronal slices were cut with a vibratom (Leica Microsystems VTC1000S, Wetzlar, Germany). Using neuroanatomical landmarks, 30 µm thick sections including the hippocampus were immersed in post-impregnation solution for 10 min, washed in PBS and mounted with Mowiol. For each animal, 10 neurons homogeneously distributed throughout the medial preoptic area were analysed. For each neuron, the analyses were performed on a dendritic length of 50 µm localized at 30 µm from the start of the dendrite. Subtypes of dendritic spines were determined by applying previously described criteria (Harris et al., 1992).

Statistics

Data were expressed as means ± S.E.M. and analyzed by GraphPad Prism 6 (GraphPad Software). Normality tests were performed (Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilks tests).

Two-way analysis of variance (ANOVA) was used to analyze the main effect of neural AR or ERα deletion on the latency to reach the platform and swimminig distance in the Cue and Spatial reference memory tasks. Bonferroni's post hoc tests were used to determine group differences. Unpaired t test was used to analyze the effect of gene deletion on the swimminig distance in the probe test, but also on the time spent in exploration of objects in temporal order memory for both mouse lines and on novel

object recognition only for the AR^{NesCre} mouse line. Unpaired t test was used to analyze the effect of genotype on anxiety for the AR^{NesCre} mouse line (number of entries in open arm, time spent in open arm), ER α ^{NesCre} mouse line (latency to entry in open arms, time spent in open arms), and for analysis of the number of dendritic spines for the two mouse lines (stubby, thin, mushroom and total). Mann and Whitney test was used to analyze the effect of genotype on the latency to reach the platform for the two mouse lines and to analyze the effect of AR neural deletion on anxiety-like behavior (latency to first entry in open arm) and the effect of ER α deletion on the number of entries in the open arms.

Results

Behavioral effects of neural AR or ER α deletion in male mice

Spatial learning and memory

In the cue task, two-way ANOVA shows an effect of time ($F_{(2,86)} = 123.5$, $p < 0.0001$) and genotype ($F_{(1,43)} = 10.25$, $p = 0.0026$) on the latency to reach the platform for the AR^{NesCre} mouse line (Figure 1A-B). Mutant AR^{NesCre} males displayed increased latency to reach the platform at days 1 ($p = 0.0164$) and 2 ($p = 0.0286$). For the ER α ^{NesCre} mouse line, there was an effect of time ($F_{(2,30)} = 118.5$, $p < 0.0001$) but not of genotype ($F_{(1,15)} = 0.1548$, $p = 0.6995$) on the latency to reach the platform (Figure 1C).

In the spatial reference memory task, two-way ANOVA shows an effect of time ($F_{(4,172)} = 10.80$, $p < 0.0001$) and genotype ($F_{(1,43)} = 7.247$, $p = 0.0101$) on the latency to reach the platform for the AR^{NesCre} mouse line (Figure 1D-E). For the ER α ^{NesCre} mouse line, there was only an effect of time ($F_{(4,60)} = 16.72$, $p < 0.0001$) but not of genotype ($F_{(1,15)} = 0.09062$, $p = 0.7675$) as shown in Figure 1F).

Therefore, for the two training phases, improved performance across days was observed for both mouse lines, but with a delay for males deleted for the neural *AR* compared to their corresponding control littermates. The distance travelled was affected by time for both the AR^{NesCre} and $ER\alpha^{NesCre}$ mouse lines in the cue ($F_{(2,30)} = 118.5$, $p < 0.0001$ and $F_{(2,30)} = 35.46$, $p < 0.0001$; respectively) and spatial reference memory tasks ($F_{(4,60)} = 16.72$, $p < 0.0001$ and $F_{(4,60)} = 13.25$, $p < 0.0001$; respectively) as shown in Figures 2A-D. No effect of the genotype was observed in the cue ($F_{(1,15)} = 0.1548$, $p = 0.6995$ and $F_{(1,15)} = 0.001082$, $p = 0.9742$; respectively) or spatial reference memory tasks ($F_{(1,15)} = 0.09062$, $p = 0.7675$ and $F_{(1,15)} = 0.2222$, $p = 0.6446$; respectively).

In the probe test, no differences were seen in the latency to reach the platform quadrant between AR^{NesCre} or $ER\alpha^{NesCre}$ mutants and their corresponding control littermates ($p = 0.6159$, $p = 0.7903$, respectively) (Figure 1H-I). The distance travelled were also comparable between control and mutant males of the AR^{NesCre} or $ER\alpha^{NesCre}$ mouse lines ($p = 0.4014$ and $p = 0.0243$, respectively) (Figure 2E-F).

Temporal order memory and novelty detection tasks

In the temporal order memory task, control $AR^{fl/Y}$ male mice spent more time exploring the first than the last object seen ($p < 0.0001$) (Figure 3A-B). It has previously been shown that rats and mice select the oldest object that was presented when faced with two objects in a similar paradigm of recency discrimination (Hannesson 2004, Hoge 2007, Mitchell 1998, Picot 2016). By contrast, mutant AR^{NesCre} males did not discriminate between the two objects ($p = 0.5257$). Unpaired t-test show reduced preference for the last object seen for AR^{NesCre} males compared to their control littermates ($p = 0.0016$).

Control ER $\alpha^{fl/fl}$ male mice spent also more time in investigation of the first object seen ($p = 0.0486$), while no significant discrimination was observed for their mutant littermates ($p = 0.2445$) (Figure 3C). However, no significant difference was shown between the two genotypes the unpaired t-test ($p = 0.1477$).

In the novel object recognition task, analysis of mean discrimination scores showed that both control AR^{fl/Y} and mutant AR^{NesCre} males spent more time exploring the new object than the familiar one ($p < 0.0001$ and $p = 0.0009$, respectively). Similar data were found for ER $\alpha^{fl/fl}$ and ER α^{NesCre} males ($p = 0.0238$ and $p = 0.0277$, respectively). No differences were observed between AR^{fl/Y} and AR^{NesCre} ($p = 0.5056$) in one hand, and between ER $\alpha^{fl/fl}$ and ER α^{NesCre} ($p = 0.8649$) on the other hand.

Anxiety-like behavior

In the O-maze, AR^{NesCre} showed reduced number of entries ($p = 0.0493$) and time spent in the open arm ($p = 0.0172$) (Figure 3G-H). The latency for the first entry in the open arm was increased ($p = 0.0375$) compared to their control littermates (Figure 3I). By contrast, no differences in any of these parameters were observed between ER $\alpha^{fl/fl}$ and ER α^{NesCre} males. (Figure 3J-L)

Effects of neural AR or ER α deletions on dendritic spine density in the hippocampal CA1 area

Brains from each genotype and mouse line were processed in Golgi-cox staining and the density and morphology of the dendritic spine emanating from neurons were characterized. Dendritic spines were analyzed in the CA1 region of the hippocampus and classified in three types, stubby, thin and mushrooms as previously described (Jean

2017, Ducroq submitted, Ducroq in preparation). Figure 4A-C shows no effect of the genotype on the total number of spines, nor on any of the spine types in the CA1 area.

Figure 1. Effects of neural depletion of AR or ERalpha on spatial memory in a Morris water maze test. **A-C.** Latency to reach the platform with a visible cue on it and without spatial cues around the water maze during the Cue task (**A**). Latency is expressed in seconds, is shown as means \pm S.E.M. for AR^{fl/Y} and AR^{NesCre} mice (**B**) and ER α ^{fl/fl} and ER α ^{NesCre} (**C**). Effect of time (c, $p < 0.001$), effect of neural depletion (b, $p < 0.01$) and post-hoc analysis ($*p < 0.05$). **D-F.** Latency to reach the hidden platform with spatial cues around the water maze during the Spatial reference memory (**D**). Latency is expressed in seconds, is shown as means \pm S.E.M. for AR^{fl/Y} and AR^{NesCre} mice (**E**) and ER α ^{fl/fl} and ER α ^{NesCre} (**F**). Effect of time (### $p < 0.001$) and effect of neural depletion (b, $p < 0.05$). **G-I.** Latency to reach the location of the platform with spatial cues around the water maze during the Probe test (**G**). Latency is expressed in seconds, is shown as means \pm S.E.M. for AR^{fl/Y} and AR^{NesCre} mice (**H**) and ER α ^{fl/fl} and ER α ^{NesCre} (**I**).

Figure 2. Effects of neural depletion of AR or ERalpha on distance travelled in spatial memory in a Morris water maze test. **A-B.** Distance to reach the platform with a visible cue on it and without spatial cues around the water maze during the Cue task. Distance is expressed in meters, is shown as means \pm S.E.M. for AR^{fl/Y} and AR^{NesCre} mice (**A**) and ER α ^{fl/fl} and ER α ^{NesCre} (**B**). Effect of time (c, $p < 0.0001$). **C-D.** Distance to reach the hidden platform with spatial cues around the water maze during the Spatial reference memory. Distance is expressed in meters, is shown as means \pm S.E.M. for AR^{fl/Y} and AR^{NesCre} mice (**C**) and ER α ^{fl/fl} and ER α ^{NesCre} (**D**). Effect of time (c, $p < 0.0001$) and effect of neural depletion (b, $p < 0.05$). **E-F.** Distance to reach the location of the platform with spatial cues around the water maze during the Probe test

(E). Distance is expressed in meters, is shown as means \pm S.E.M. for AR^{fl/Y} and AR^{NesCre} mice (E) and ER $\alpha^{fl/fl}$ and ER α^{NesCre} (F). Effect of neural depletion (*p<0.05).

Figure 3. Effects of neural depletion of AR or ERalpha on temporal order memory, novel object recognition and anxiety-like behavior. A-C. Familiarization and testing phases of temporal order task was measured in an open-field paradigm (A). Discrimination Index in temporal order, is shown as means \pm S.E.M. for AR^{fl/Y} and AR^{NesCre} mice (B) and ER $\alpha^{fl/fl}$ and ER α^{NesCre} (C). Effect of neural depletion (b, p<0.01), post hoc analyses versus object a (*p<0.05, ***p<0.001). D-F. Familiarization and testing phases of novel object recognition task was measured in an open-field paradigm (C). Discrimination Index in novel object recognition, is shown as means \pm S.E.M. for AR^{fl/Y} and AR^{NesCre} mice (E) and ER $\alpha^{fl/fl}$ and ER α^{NesCre} (F). Post hoc analyses versus object a (***p<0.001, **p<0.01, *p<0.05). G-L. Total number of entries in the open arm (G,J), time spent in open arm (H,K) and latency to first entry in open arm (I,L) in an elevated O-maze. Data are expressed as means \pm S.E.M. for AR^{fl/Y} and AR^{NesCre} mice (G-I) and ER $\alpha^{fl/fl}$ and ER α^{NesCre} (J-L). Effect of neural depletion (*p<0.05).

Figure 4. Effects of neural depletion of AR or ERalpha on structural neuroplasticity of the CA1 area of the hippocampus. A. Representative images of dendritic spines in the CA1 area of the hippocampus of male mice AR^{fl/Y} and AR^{NesCre} mice and ER $\alpha^{fl/fl}$ and ER α^{NesCre} . Thin (t), stubby (s) and mushroom (m) dendritic spine subtypes are indicated. B-C. Quantification of total and subtype dendritic spine (10 neurons per mouse). Data are presented as means \pm S.E.M. from 4 males per group, AR^{fl/Y} and AR^{NesCre} mice (B) and ER $\alpha^{fl/fl}$ and ER α^{NesCre} (C).

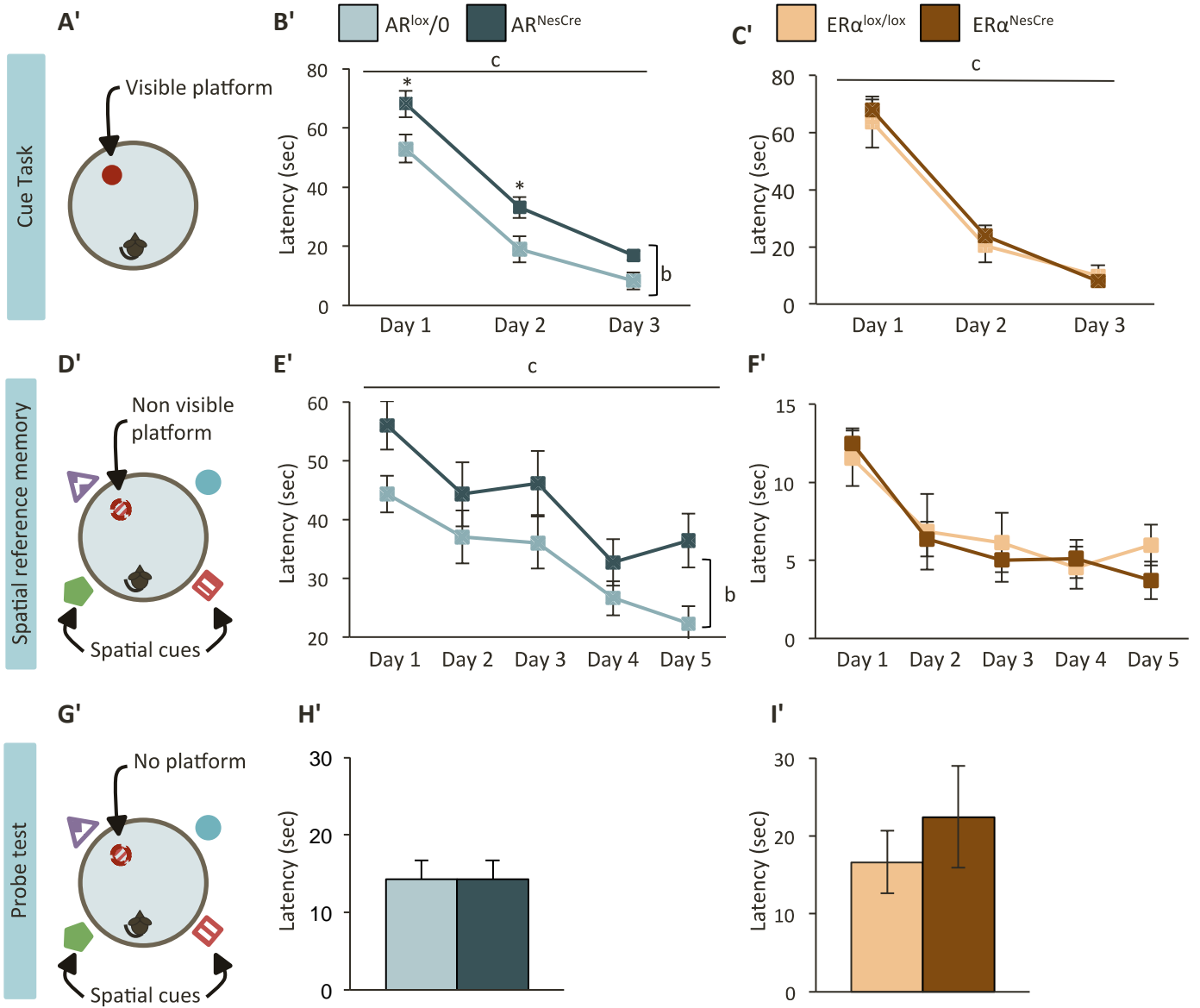


Figure 1'

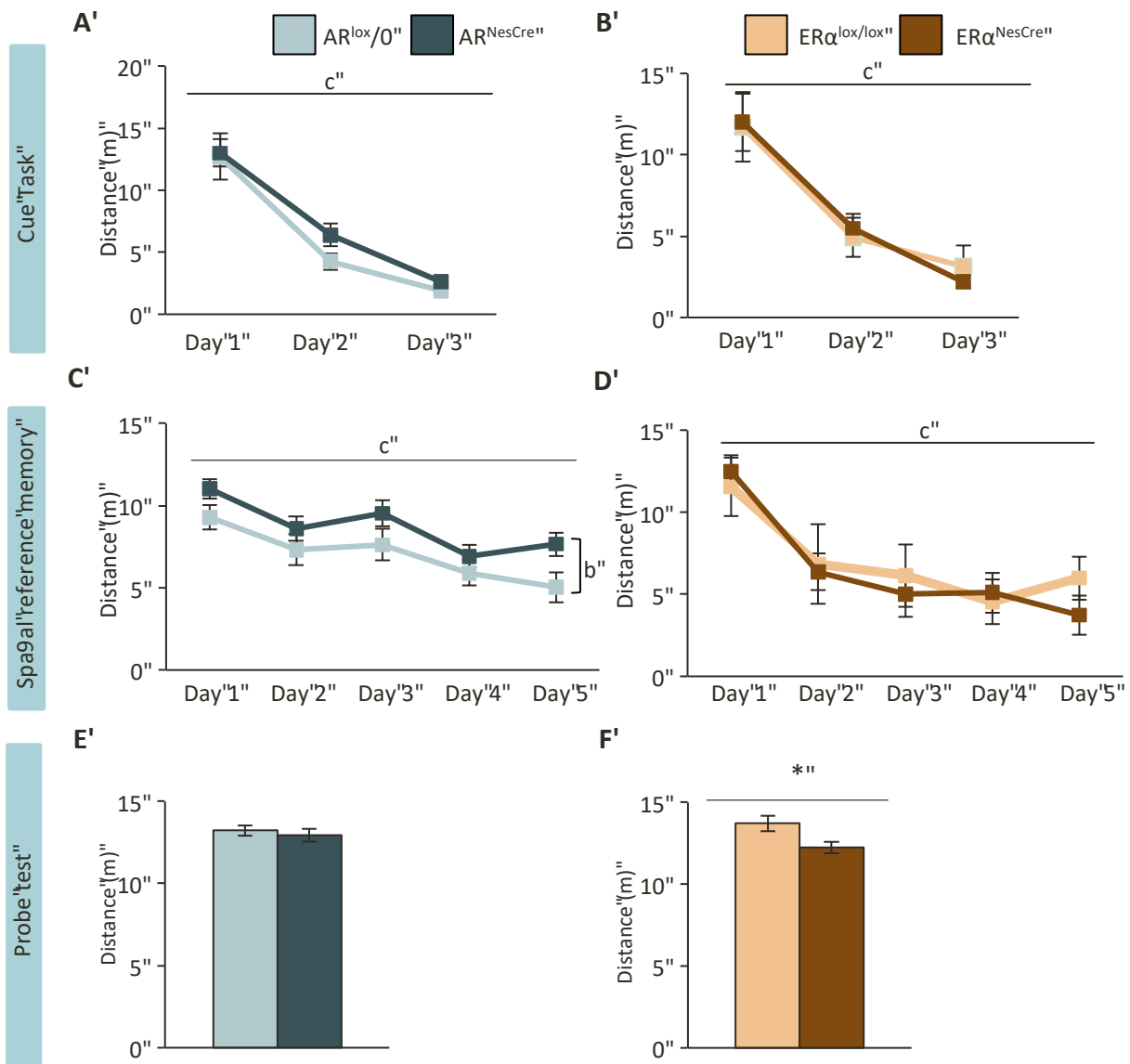


Figure 2'

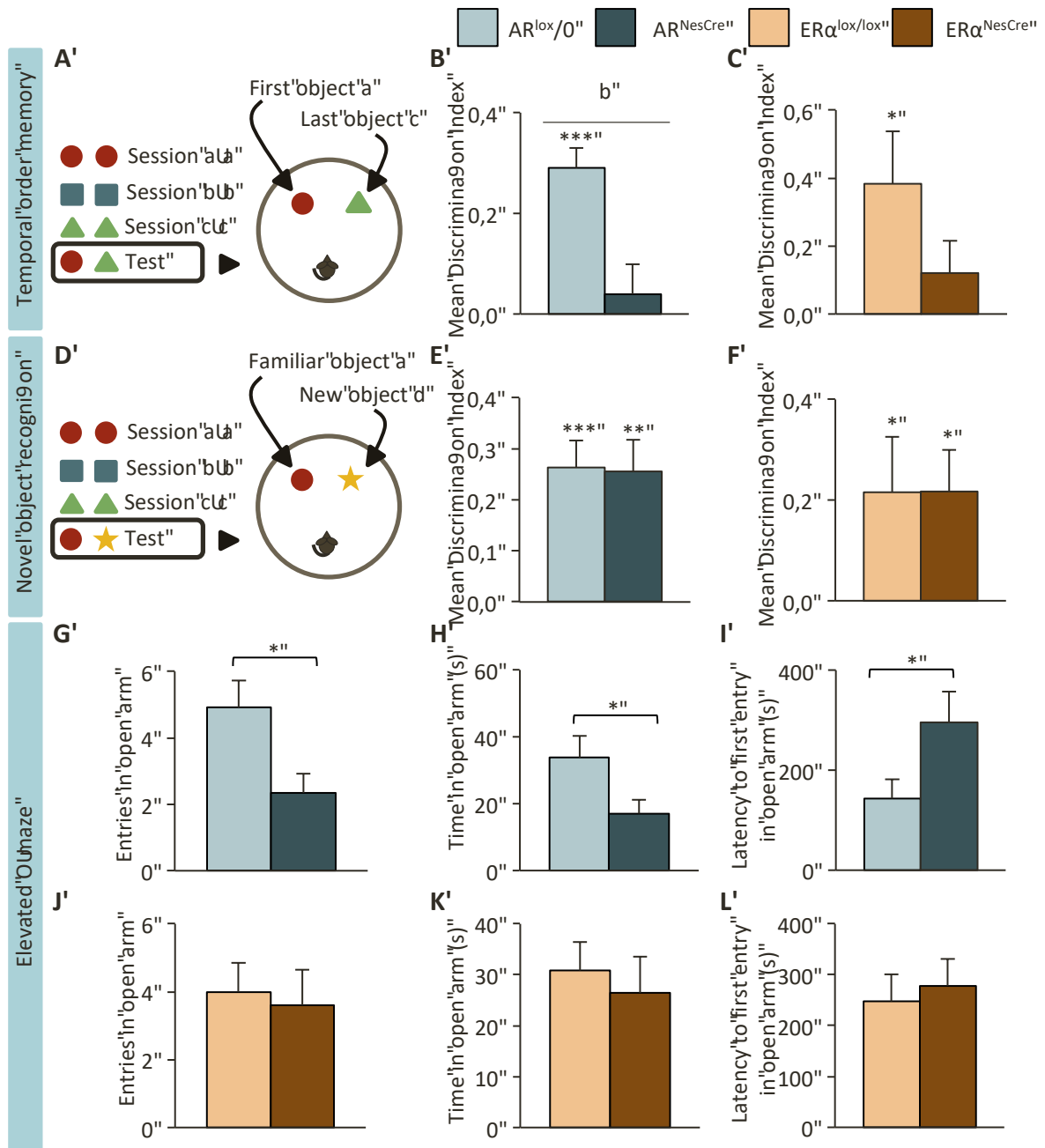


Figure 3'

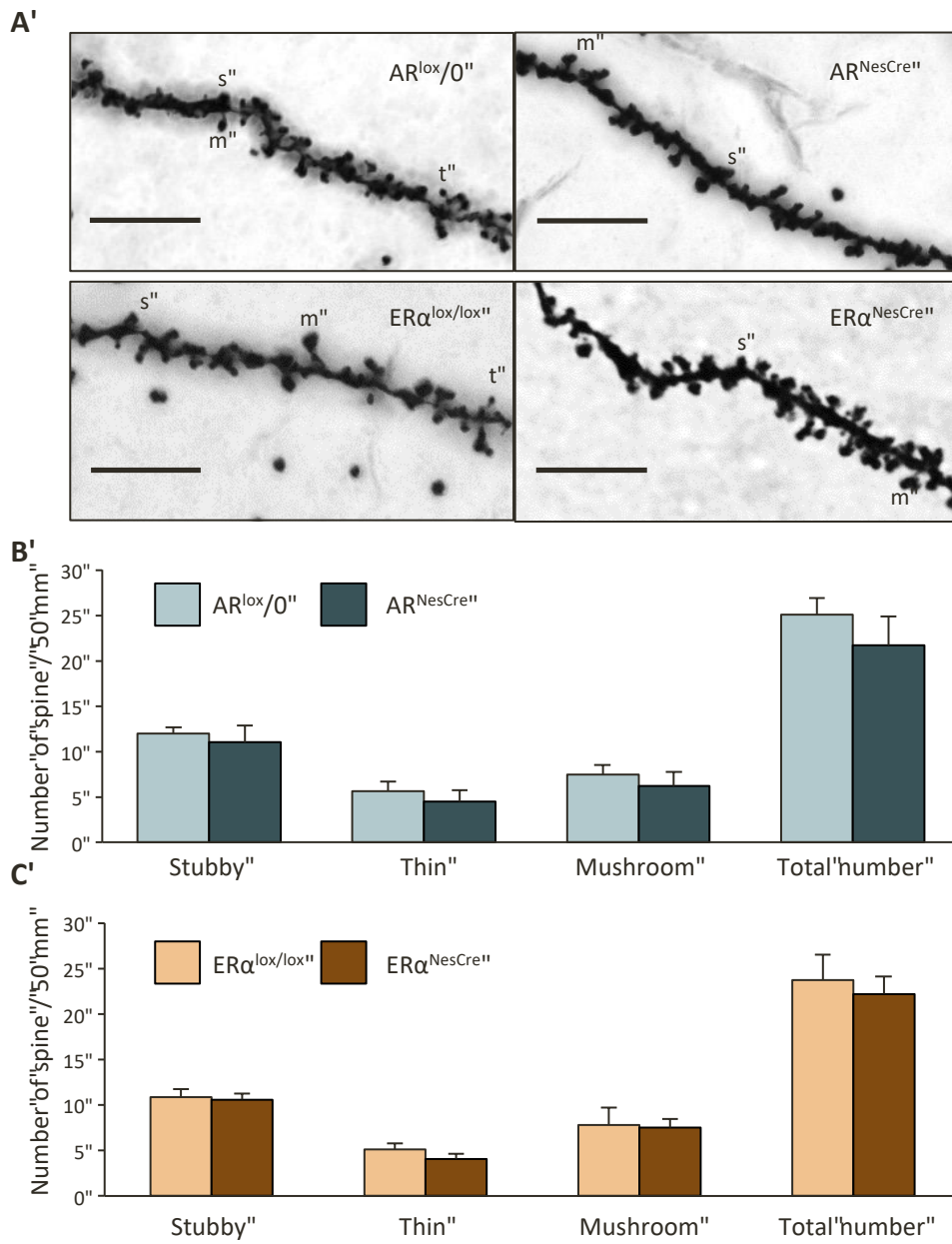


Figure 4'

References

- Adam, Nolwenn, Linda Brusamonti, et Sakina Mhaouty-Kodja. 2021. « Exposure of Adult Female Mice to Low Doses of Di(2-Ethylhexyl) Phthalate Alone or in an Environmental Phthalate Mixture: Evaluation of Reproductive Behavior and Underlying Neural Mechanisms ». *Environmental Health Perspectives* 129 (1): 17008. <https://doi.org/10.1289/EHP7662>.
- Adekunbi, D. A., X. F. Li, G. Lass, K. Shetty, O. A. Adegoke, S. H. Yeo, W. H. Colledge, S. L. Lightman, et K. T. O'Byrne. 2018. « Kisspeptin Neurons in the Posterodorsal Medial Amygdala Modulate Sexual Partner Preference and Anxiety in Male Mice ». *Journal of Neuroendocrinology* 30 (3): e12572. <https://doi.org/10.1111/jne.12572>.
- Agarwal, D. K., S. Eustis, J. C. Lamb, J. R. Reel, et W. M. Kluwe. 1986. « Effects of Di(2-Ethylhexyl) Phthalate on the Gonadal Pathophysiology, Sperm Morphology, and Reproductive Performance of Male Rats ». *Environmental Health Perspectives* 65 (mars): 343-50. <https://doi.org/10.1289/ehp.8665343>.
- Aggleton, J. P., et M. W. Brown. 1999. « Episodic Memory, Amnesia, and the Hippocampal-Anterior Thalamic Axis ». *The Behavioral and Brain Sciences* 22 (3): 425-44; discussion 444-489.
- Agmo, A. 1997. « Male Rat Sexual Behavior ». *Brain Research. Brain Research Protocols* 1 (2): 203-9. [https://doi.org/10.1016/s1385-299x\(96\)00036-0](https://doi.org/10.1016/s1385-299x(96)00036-0).
- Agmo, A., M. L. Soulairac, et A. Soulairac. 1977. « Preoptic Lesions, Sexual Behavior, and Spontaneous Ejaculation in the Rat ». *Scandinavian Journal of Psychology* 18 (4): 345-47. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9450.1977.tb00297.x>.
- Agster, Kara L., et Rebecca D. Burwell. 2009. « Cortical Efferents of the Perirhinal, Postrhinal, and Entorhinal Cortices of the Rat ». *Hippocampus* 19 (12): 1159-86. <https://doi.org/10.1002/hipo.20578>.
- Ahmadpour, Delnia, et Valérie Grange-Messent. 2021. « Involvement of Testosterone Signaling in the Integrity of the Neurovascular Unit in the Male: Review of Evidence, Contradictions, and Hypothesis ». *Neuroendocrinology* 111 (5): 403-20. <https://doi.org/10.1159/000509218>.
- Ahmadpour, Delnia, Sakina Mhaouty-Kodja, et Valérie Grange-Messent. 2021. « Disruption of the Blood-Brain Barrier and Its Close Environment Following Adult Exposure to Low Doses of Di(2-Ethylhexyl)Phthalate Alone or in an Environmental Phthalate Mixture in Male Mice ». *Chemosphere* 282 (mai): 131013. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.131013>.
- . 2022. « Effects and Underlying Cellular Pathway Involved in the Impairment of the Neurovascular Unit Following Exposure of Adult Male Mice to Low Doses of Di(2-Ethylhexyl) Phthalate Alone or in an Environmental Phthalate Mixture ». *Environmental Research* 207 (mai): 112235. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.112235>.
- Akingbemi, B. T., R. T. Youker, C. M. Sottas, R. Ge, E. Katz, G. R. Klinefelter, B. R. Zirkin, et M. P. Hardy. 2001. « Modulation of Rat Leydig Cell Steroidogenic Function by Di(2-Ethylhexyl)Phthalate ». *Biology of Reproduction* 65 (4): 1252-59. <https://doi.org/10.1095/biolreprod65.4.1252>.
- Akirav, Irit, et Mouna Maroun. 2006. « Ventromedial Prefrontal Cortex Is Obligatory for Consolidation and Reconsolidation of Object Recognition Memory ». *Cerebral*

- Cortex* (New York, N.Y.: 1991) 16 (12): 1759-65. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj114>.
- Albasser, Mathieu M., Eman Amin, Tzu-Ching E. Lin, Mihaela D. Iordanova, et John P. Aggleton. 2012. « Evidence That the Rat Hippocampus Has Contrasting Roles in Object Recognition Memory and Object Recency Memory ». *Behavioral Neuroscience* 126 (5): 659-69. <https://doi.org/10.1037/a0029754>.
- Allen, K. M., S. J. Fung, D. A. Rothmond, P. L. Noble, et C. Shannon Weickert. 2014. « Gonadectomy Increases Neurogenesis in the Male Adolescent Rhesus Macaque Hippocampus ». *Hippocampus* 24 (2): 225-38. <https://doi.org/10.1002/hipo.22217>.
- Allen, Timothy A., et Norbert J. Fortin. 2013. « The Evolution of Episodic Memory ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110 Suppl 2 (juin): 10379-86. <https://doi.org/10.1073/pnas.1301199110>.
- Allison, J. E., F. Chan, A. J. Stanley, et L. G. Gumbreck. 1971. « Androgen Insensitivity in Male Pseudohermaphrodite Rats ». *Endocrinology* 89 (2): 615-17. <https://doi.org/10.1210/endo-89-2-615>.
- Andersen, Per, Richard Morris, David Amaral, Tim Bliss, et John O'Keefe, éd. 2006. *The Hippocampus Book*. Oxford Neuroscience Series. New York: Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195100273.001.0001>.
- Andrade, Anderson J. M., Simone W. Grande, Chris E. Talsness, Konstanze Grote, et Ibrahim Chahoud. 2006. « A Dose-Response Study Following in Utero and Lactational Exposure to Di-(2-Ethylhexyl)-Phthalate (DEHP): Non-Monotonic Dose-Response and Low Dose Effects on Rat Brain Aromatase Activity ». *Toxicology* 227 (3): 185-92. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2006.07.022>.
- ANSES. 2015. « Connaissances relatives aux données de toxicité sur les composés de la famille des Phtalates ». <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2009sa0331Ra-106.pdf>.
- Anses, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2015. « Connaissances relatives aux données de toxicité sur les composés de la famille des Phtalates (Tome 3) ». <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2009sa0331Ra-106.pdf>.
- Antal, Maria Cristina, Andrée Krust, Pierre Chambon, et Manuel Mark. 2008. « Sterility and Absence of Histopathological Defects in Nonreproductive Organs of a Mouse ERbeta-Null Mutant ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105 (7): 2433-38. <https://doi.org/10.1073/pnas.0712029105>.
- Antal, Maria Cristina, Benoît Petit-Demoulière, Hamid Meziane, Pierre Chambon, et Andrée Krust. 2012. « Estrogen Dependent Activation Function of ER β Is Essential for the Sexual Behavior of Mouse Females ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109 (48): 19822-27. <https://doi.org/10.1073/pnas.1217668109>.
- Arabnezhad, Mohammad-Reza, Nima Montazeri-Najafabady, Nazanin Chatrabnous, Ali Ghafarian Bahreman, et Afshin Mohammadi-Bardbori. 2020. « Anti-Androgenic Effect of 6-Formylindolo[3,2-b]Carbazole (FICZ) in LNCaP Cells Is Mediated by the Aryl Hydrocarbon-Androgen Receptors Cross-Talk ». *Steroids* 153 (janvier): 108508. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2019.108508>.

- Arevalo, Maria-Angeles, Iñigo Azcoitia, et Luis M. Garcia-Segura. 2015. « The Neuroprotective Actions of Oestradiol and Oestrogen Receptors ». *Nature Reviews. Neuroscience* 16 (1): 17-29. <https://doi.org/10.1038/nrn3856>.
- Argiolas, Antonio, et Maria Rosaria Melis. 2004. « The Role of Oxytocin and the Paraventricular Nucleus in the Sexual Behaviour of Male Mammals ». *Physiology & Behavior* 83 (2): 309-17. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2004.08.019>.
- . 2013. « Neuropeptides and Central Control of Sexual Behaviour from the Past to the Present: A Review ». *Progress in Neurobiology* 108 (septembre): 80-107. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.06.006>.
- Arriaga, Gustavo, Eric P. Zhou, et Erich D. Jarvis. 2012. « Of Mice, Birds, and Men: The Mouse Ultrasonic Song System Has Some Features Similar to Humans and Song-Learning Birds ». *PloS One* 7 (10): e46610. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046610>.
- Asaba, Akari, Tatsuya Hattori, Kazutaka Mogi, et Takefumi Kikusui. 2014. « Sexual Attractiveness of Male Chemicals and Vocalizations in Mice ». *Frontiers in Neuroscience* 8: 231. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00231>.
- Asaba, Akari, Shota Okabe, Miho Nagasawa, Masahiro Kato, Nobuyoshi Koshida, Takuya Osakada, Kazutaka Mogi, et Takefumi Kikusui. 2014. « Developmental Social Environment Imprints Female Preference for Male Song in Mice ». *PloS One* 9 (2): e87186. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087186>.
- Asaba, Akari, Takuya Osakada, Kazushige Touhara, Masahiro Kato, Kazutaka Mogi, et Takefumi Kikusui. 2017. « Male Mice Ultrasonic Vocalizations Enhance Female Sexual Approach and Hypothalamic Kisspeptin Neuron Activity ». *Hormones and Behavior* 94 (août): 53-60. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2017.06.006>.
- Aubele, T., R. Kaufman, F. Montalant, et M. F. Kritzer. 2008. « Effects of Gonadectomy and Hormone Replacement on a Spontaneous Novel Object Recognition Task in Adult Male Rats ». *Hormones and Behavior* 54 (2): 244-52. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2008.04.001>.
- Aubele, T., et M. F. Kritzer. 2012. « Androgen Influence on Prefrontal Dopamine Systems in Adult Male Rats: Localization of Cognate Intracellular Receptors in Medial Prefrontal Projections to the Ventral Tegmental Area and Effects of Gonadectomy and Hormone Replacement on Glutamate-Stimulated Extracellular Dopamine Level ». *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 22 (8): 1799-1812. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr258>.
- Azad, Arun A., Amina Zoubeidi, Martin E. Gleave, et Kim N. Chi. 2015. « Targeting Heat Shock Proteins in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer ». *Nature Reviews. Urology* 12 (1): 26-36. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2014.320>.
- Baccarelli, Andrea, et Valentina Bollati. 2009. « Epigenetics and Environmental Chemicals ». *Current Opinion in Pediatrics* 21 (2): 243-51. <https://doi.org/10.1097/mop.0b013e32832925cc>.
- Bailey, Craig H., Eric R. Kandel, et Kristen M. Harris. 2015. « Structural Components of Synaptic Plasticity and Memory Consolidation ». *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 7 (7): a021758. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021758>.
- Balthazart, Jacques, et Gregory F. Ball. 2007. « Topography in the Preoptic Region: Differential Regulation of Appetitive and Consummatory Male Sexual

- Behaviors ». *Frontiers in Neuroendocrinology* 28 (4): 161-78. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2007.05.003>.
- Barakat, Radwa, Po-Ching Patrick Lin, Saniya Rattan, Emily Brehm, Igor F. Canisso, Mohamed E. Abosalum, Jodi A. Flaws, Rex Hess, et CheMyong Ko. 2017. « Prenatal Exposure to DEHP Induces Premature Reproductive Senescence in Male Mice ». *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology* 156 (1): 96-108. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfw248>.
- Barfield, M. A., et R. D. Lisk. 1974. « Relative Contributions of Ovarian and Adrenal Progesterone to the Timing of Heat in the 4-Day Cyclic Rat ». *Endocrinology* 94 (2): 571-75. <https://doi.org/10.1210/endo-94-2-571>.
- Barker, Gareth R. I., Flora Bird, Victoria Alexander, et E. Clea Warburton. 2007. « Recognition Memory for Objects, Place, and Temporal Order: A Disconnection Analysis of the Role of the Medial Prefrontal Cortex and Perirhinal Cortex ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 27 (11): 2948-57. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5289-06.2007>.
- Barker, Gareth R. I., et Elizabeth C. Warburton. 2011. « When Is the Hippocampus Involved in Recognition Memory? » *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 31 (29): 10721-31. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6413-10.2011>.
- Barker, J. M., et L. a. M. Galea. 2008. « Repeated Estradiol Administration Alters Different Aspects of Neurogenesis and Cell Death in the Hippocampus of Female, but Not Male, Rats ». *Neuroscience* 152 (4): 888-902. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.10.071>.
- Barker, Jennifer M., et Liisa A. M. Galea. 2009. « Sex and Regional Differences in Estradiol Content in the Prefrontal Cortex, Amygdala and Hippocampus of Adult Male and Female Rats ». *General and Comparative Endocrinology* 164 (1): 77-84. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2009.05.008>.
- Barlow, Norman J., et Paul M. D. Foster. 2003. « Pathogenesis of Male Reproductive Tract Lesions from Gestation through Adulthood Following in Utero Exposure to Di(n-Butyl) Phthalate ». *Toxicologic Pathology* 31 (4): 397-410. <https://doi.org/10.1080/01926230390202335>.
- Barrett, Emily S., Lauren E. Parlett, Christina Wang, Erma Z. Drobnis, J. Bruce Redmon, et Shanna H. Swan. 2014. « Environmental Exposure to Di-2-Ethylhexyl Phthalate Is Associated with Low Interest in Sexual Activity in Premenopausal Women ». *Hormones and Behavior* 66 (5): 787-92. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2014.10.003>.
- Basu, Jayeeta, Jeffrey D. Zaremba, Stephanie K. Cheung, Frederick L. Hitti, Boris V. Zemelman, Attila Losonczy, et Steven A. Siegelbaum. 2016. « Gating of Hippocampal Activity, Plasticity, and Memory by Entorhinal Cortex Long-Range Inhibition ». *Science (New York, N.Y.)* 351 (6269): aaa5694. <https://doi.org/10.1126/science.aaa5694>.
- Baum, M. J., M. S. Erskine, E. Kornberg, et C. E. Weaver. 1990. « Prenatal and Neonatal Testosterone Exposure Interact to Affect Differentiation of Sexual Behavior and Partner Preference in Female Ferrets ». *Behavioral Neuroscience* 104 (1): 183-98. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.104.1.183>.

- Baxi, Kosha N., Kathleen M. Dorries, et Heather L. Eisthen. 2006. « Is the Vomeronasal System Really Specialized for Detecting Pheromones? » *Trends in Neurosciences* 29 (1): 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2005.10.002>.
- Bayless, Daniel W., Taehong Yang, Matthew M. Mason, Albert A. T. Susanto, Alexandra Lobdell, et Nirao M. Shah. 2019. « Limbic Neurons Shape Sex Recognition and Social Behavior in Sexually Naive Males ». *Cell* 176 (5): 1190-1205.e20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.12.041>.
- Beach, F. A., et M. G. Buehler. 1977. « Male Rats with Inherited Insensitivity to Androgen Show Reduced Sexual Behavior ». *Endocrinology* 100 (1): 197-200. <https://doi.org/10.1210/endo-100-1-197>.
- Beach, F. A., R. G. Noble, et R. K. Orndoff. 1969. « Effects of Perinatal Androgen Treatment on Responses of Male Rats to Gonadal Hormones in Adulthood ». *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 68 (4): 490-97. <https://doi.org/10.1037/h0027658>.
- Beausoleil, Claire, Jean-Nicolas Ormsby, Andreas Gies, Ulla Hass, Jerrold J. Heindel, Marie Louise Holmer, Pia Juul Nielsen, Sharon Munn, et Gilbert Schoenfelder. 2013. « Low Dose Effects and Non-Monotonic Dose Responses for Endocrine Active Chemicals: Science to Practice Workshop: Workshop Summary ». *Chemosphere* 93 (6): 847-56. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.06.043>.
- Beer, Zachery, Caroline Chwiesko, Takashi Kitsukawa, et Magdalena M. Sauvage. 2013. « Spatial and Stimulus-Type Tuning in the LEC, MEC, POR, PrC, CA1, and CA3 during Spontaneous Item Recognition Memory ». *Hippocampus* 23 (12): 1425-38. <https://doi.org/10.1002/hipo.22195>.
- Beer, Zachery, Caroline Chwiesko, et Magdalena M. Sauvage. 2014. « Processing of Spatial and Non-Spatial Information Reveals Functional Homogeneity along the Dorso-Ventral Axis of CA3, but Not CA1 ». *Neurobiology of Learning and Memory* 111 (mai): 56-64. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2014.03.001>.
- Beer, Zachery, Peter Vavra, Erika Atucha, Katja Rentzing, Hans-Jochen Heinze, et Magdalena M. Sauvage. 2018. « The Memory for Time and Space Differentially Engages the Proximal and Distal Parts of the Hippocampal Subfields CA1 and CA3 ». *PLoS Biology* 16 (8): e2006100. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2006100>.
- Beltrán-Campos, V., R. A. Prado-Alcalá, U. León-Jacinto, A. Aguilar-Vázquez, G. L. Quirarte, V. Ramírez-Amaya, et S. Díaz-Cintra. 2011. « Increase of Mushroom Spine Density in CA1 Apical Dendrites Produced by Water Maze Training Is Prevented by Ovariectomy ». *Brain Research* 1369 (janvier): 119-30. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.10.105>.
- Benice, Ted S., et Jacob Raber. 2010. « Castration and Training in a Spatial Task Alter the Number of Immature Neurons in the Hippocampus of Male Mice ». *Brain Research* 1329 (mai): 21-29. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.03.028>.
- Benjamin, Sailas, Eiji Masai, Naofumi Kamimura, Kenji Takahashi, Robin C. Anderson, et Panichikhal Abdul Faisal. 2017a. « Phthalates Impact Human Health: Epidemiological Evidences and Plausible Mechanism of Action ». *Journal of Hazardous Materials* 340 (octobre): 360-83. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2017.06.036>.

- . 2017b. « Phthalates Impact Human Health: Epidemiological Evidences and Plausible Mechanism of Action ». *Journal of Hazardous Materials* 340 (octobre): 360-83. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2017.06.036>.
- Benjamin, Sailas, Selvanesan Pradeep, Moolakkariyil Sarath Josh, Sunil Kumar, et Eiji Masai. 2015. « A Monograph on the Remediation of Hazardous Phthalates ». *Journal of Hazardous Materials* 298 (novembre): 58-72. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2015.05.004>.
- Bennett, Nigel C., Robert A. Gardiner, John D. Hooper, David W. Johnson, et Glenda C. Gobe. 2010. « Molecular Cell Biology of Androgen Receptor Signalling ». *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 42 (6): 813-27. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2009.11.013>.
- Berta, P., J. R. Hawkins, A. H. Sinclair, A. Taylor, B. L. Griffiths, P. N. Goodfellow, et M. Fellous. 1990. « Genetic Evidence Equating SRY and the Testis-Determining Factor ». *Nature* 348 (6300): 448-50. <https://doi.org/10.1038/348448A0>.
- Berthold AA. 1849. « Transplantation der hoden ». *Arch Anat Physiol Wiss Med* 16, 42–60 16 (399): e401.
- Beselia, G., G. Maglakelidze, N. Chkhikvishvili, M. Burjanadze, et M. Dashniani. 2010. « Object Exploration and Reactions to Spatial and Nonspatial Changes in Dentate Gyrus Lesioned Rats ». *Georgian Medical News*, n° 178 (janvier): 61-65.
- Bliss, Tim V. P., Graham L. Collingridge, et Serge Laroche. 2006. « Neuroscience. ZAP and ZIP, a Story to Forget ». *Science (New York, N.Y.)* 313 (5790): 1058-59. <https://doi.org/10.1126/science.1132538>.
- Boberg, Julie, Stine Metzдорff, Rasmus Wortziger, Marta Axelstad, Leon Brokken, Anne Marie Vinggaard, Majken Dalgaard, et Christine Nellemann. 2008. « Impact of Diisobutyl Phthalate and Other PPAR Agonists on Steroidogenesis and Plasma Insulin and Leptin Levels in Fetal Rats ». *Toxicology* 250 (2-3): 75-81. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2008.05.020>.
- Bodo, Cristian, et Emilie F. Rissman. 2007. « Androgen Receptor Is Essential for Sexual Differentiation of Responses to Olfactory Cues in Mice ». *The European Journal of Neuroscience* 25 (7): 2182-90. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05484.x>.
- Borch, Julie, Majken Dalgaard, et Ole Ladefoged. 2005. « Early Testicular Effects in Rats Perinatally Exposed to DEHP in Combination with DEHA--Apoptosis Assessment and Immunohistochemical Studies ». *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)* 19 (4): 517-25. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2004.11.004>.
- Borch, Julie, Stine Broeng Metzдорff, Anne Marie Vinggaard, Leon Brokken, et Majken Dalgaard. 2006. « Mechanisms Underlying the Anti-Androgenic Effects of Diethylhexyl Phthalate in Fetal Rat Testis ». *Toxicology* 223 (1-2): 144-55. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2006.03.015>.
- Boulant, J. A. 2000. « Role of the Preoptic-Anterior Hypothalamus in Thermoregulation and Fever ». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 31 Suppl 5 (octobre): S157-161. <https://doi.org/10.1086/317521>.
- Bourne, Jennifer, et Kristen M. Harris. 2007. « Do Thin Spines Learn to Be Mushroom Spines That Remember? ». *Current Opinion in Neurobiology* 17 (3): 381-86. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2007.04.009>.

- Brännvall, Karin, Nenad Bogdanovic, Laura Korhonen, et Dan Lindholm. 2005. « 19-Nortestosterone Influences Neural Stem Cell Proliferation and Neurogenesis in the Rat Brain ». *The European Journal of Neuroscience* 21 (4): 871-78. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.03942.x>.
- Breedlove, S. M., et A. P. Arnold. 1980. « Hormone Accumulation in a Sexually Dimorphic Motor Nucleus of the Rat Spinal Cord ». *Science (New York, N.Y.)* 210 (4469): 564-66. <https://doi.org/10.1126/science.7423210>.
- Bremer, Andrew A. 2010. « Polycystic Ovary Syndrome in the Pediatric Population ». *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 8 (5): 375-94. <https://doi.org/10.1089/met.2010.0039>.
- Brennan, J., J. Karl, J. Martineau, K. Nordqvist, J. Schmahl, C. Tilmann, K. Ung, et B. Capel. 1998. « Sry and the Testis: Molecular Pathways of Organogenesis ». *The Journal of Experimental Zoology* 281 (5): 494-500. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-010x\(19980801\)281:5<494::aid-jez14>3.0.co;2-9](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-010x(19980801)281:5<494::aid-jez14>3.0.co;2-9).
- Brown, T. R. 1995a. « Androgen Receptor Dysfunction in Human Androgen Insensitivity ». *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM* 6 (5): 170-75. [https://doi.org/10.1016/1043-2760\(95\)00082-s](https://doi.org/10.1016/1043-2760(95)00082-s).
- . 1995b. « Human Androgen Insensitivity Syndrome ». *Journal of Andrology* 16 (4): 299-303.
- Bulyanko, Yaroslava A., et Bert W. O'Malley. 2011. « Nuclear Receptor Coactivators: Structural and Functional Biochemistry ». *Biochemistry* 50 (3): 313-28. <https://doi.org/10.1021/bi101762x>.
- Burns-Cusato, Melissa, Elka M. Scordalakes, et Emilie F. Rissman. 2004. « Of Mice and Missing Data: What We Know (and Need to Learn) about Male Sexual Behavior ». *Physiology & Behavior* 83 (2): 217-32. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2004.08.015>.
- Burwell, R. D., et D. G. Amaral. 1998. « Cortical Afferents of the Perirhinal, Postrhinal, and Entorhinal Cortices of the Rat ». *The Journal of Comparative Neurology* 398 (2): 179-205. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19980824\)398:2<179::aid-cne3>3.0.co;2-y](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19980824)398:2<179::aid-cne3>3.0.co;2-y).
- Calafat, Antonia M., Larry L. Needham, Manori J. Silva, et George Lambert. 2004. « Exposure to Di-(2-Ethylhexyl) Phthalate among Premature Neonates in a Neonatal Intensive Care Unit ». *Pediatrics* 113 (5): e429-434. <https://doi.org/10.1542/peds.113.5.e429>.
- Calle Arregui, Celia de la, Ana Belén Plata-Gómez, Nerea Deleyto-Seldas, Fernando García, Ana Ortega-Molina, Julio Abril-Garrido, Elena Rodríguez, et al. 2021. « Limited Survival and Impaired Hepatic Fasting Metabolism in Mice with Constitutive Rag GTPase Signaling ». *Nature Communications* 12 (1): 3660. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23857-8>.
- Canteras, N. S., R. B. Simerly, et L. W. Swanson. 1994. « Organization of Projections from the Ventromedial Nucleus of the Hypothalamus: A Phaseolus Vulgaris-Leucoagglutinin Study in the Rat ». *The Journal of Comparative Neurology* 348 (1): 41-79. <https://doi.org/10.1002/cne.903480103>.
- Capel, B., K. H. Albrecht, L. L. Washburn, et E. M. Eicher. 1999. « Migration of Mesonephric Cells into the Mammalian Gonad Depends on Sry ». *Mechanisms*

- of Development* 84 (1-2): 127-31. [https://doi.org/10.1016/s0925-4773\(99\)00047-7](https://doi.org/10.1016/s0925-4773(99)00047-7).
- Capela, Daphné. 2017. « Vulnérabilité du circuit neural du comportement sexuel à l'exposition adulte à de faibles doses de perturbateurs endocriniens. »
- Capela, Daphné, Carlos Dombret, Kevin Poissenot, Manon Poignant, Aude Malbert-Colas, Isabelle Franceschini, Matthieu Keller, et Sakina Mhaouty-Kodja. 2018. « Adult Male Mice Exposure to Nonylphenol Alters Courtship Vocalizations and Mating ». *Scientific Reports* 8 (1): 2988. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21245-9>.
- Capela, Daphné, et Sakina Mhaouty-Kodja. 2021. « Effects of Pubertal Exposure to Low Doses of Di-(2-Ethylhexyl)Phthalate on Reproductive Behaviors in Male Mice ». *Chemosphere* 263 (janvier): 128191. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128191>.
- Caporossi, Lidia, Alessandra Alteri, Giovanni Campo, Enrico Paci, Giovanna Tranfo, Silvia Capanna, Enrico Papaleo, Daniela Pignini, Paola Viganò, et Bruno Papaleo. 2020. « Cross Sectional Study on Exposure to BPA and Phthalates and Semen Parameters in Men Attending a Fertility Center ». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 17 (2): E489. <https://doi.org/10.3390/ijerph17020489>.
- Carbone, S., O. J. Ponzio, N. Gobetto, Y. A. Samaniego, R. Reynoso, P. Scacchi, J. A. Moguilevsky, et R. Cutrera. 2013. « Antiandrogenic Effect of Perinatal Exposure to the Endocrine Disruptor Di-(2-Ethylhexyl) Phthalate Increases Anxiety-like Behavior in Male Rats during Sexual Maturation ». *Hormones and Behavior* 63 (5): 692-99. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2013.01.006>.
- Carbone, S., Y. A. Samaniego, R. Cutrera, R. Reynoso, N. Cardoso, P. Scacchi, J. A. Moguilevsky, et O. J. Ponzio. 2012. « Different Effects by Sex on Hypothalamic-Pituitary Axis of Prepubertal Offspring Rats Produced by in Utero and Lactational Exposure to Di-(2-Ethylhexyl) Phthalate (DEHP) ». *Neurotoxicology* 33 (1): 78-84. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2011.11.009>.
- Carbone, Silvia, Berta Szwarcfarb, Osvaldo Ponzio, Roxana Reynoso, Nancy Cardoso, Laura Deguiz, Jaime A. Moguilevsky, et Pablo Scacchi. 2010. « Impact of Gestational and Lactational Phthalate Exposure on Hypothalamic Content of Amino Acid Neurotransmitters and FSH Secretion in Peripubertal Male Rats ». *Neurotoxicology* 31 (6): 747-51. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2010.06.006>.
- Chabout, Jonathan, Abhra Sarkar, David B. Dunson, et Erich D. Jarvis. 2015. « Male Mice Song Syntax Depends on Social Contexts and Influences Female Preferences ». *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 9: 76. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00076>.
- Champagne, Frances A., Ian C. G. Weaver, Josie Diorio, Shakti Sharma, et Michael J. Meaney. 2003. « Natural Variations in Maternal Care Are Associated with Estrogen Receptor Alpha Expression and Estrogen Sensitivity in the Medial Preoptic Area ». *Endocrinology* 144 (11): 4720-24. <https://doi.org/10.1210/en.2003-0564>.
- Chang, Chawnsiang, Soo Ok Lee, Ruey-Sheng Wang, Shuyuan Yeh, et Ta-Min Chang. 2013. « Androgen Receptor (AR) Physiological Roles in Male and Female Reproductive Systems: Lessons Learned from AR-Knockout Mice Lacking AR in

- Selective Cells ». *Biology of Reproduction* 89 (1): 21. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.113.109132>.
- Chao, Owen Y., Susanne Nikolaus, Marcus Lira Brandão, Joseph P. Huston, et Maria A. de Souza Silva. 2017. « Interaction between the Medial Prefrontal Cortex and Hippocampal CA1 Area Is Essential for Episodic-like Memory in Rats ». *Neurobiology of Learning and Memory* 141 (mai): 72-77. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2017.03.019>.
- Charest, N. J., Z. X. Zhou, D. B. Lubahn, K. L. Olsen, E. M. Wilson, et F. S. French. 1991. « A Frameshift Mutation Destabilizes Androgen Receptor Messenger RNA in the Tfm Mouse ». *Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.)* 5 (4): 573-81. <https://doi.org/10.1210/mend-5-4-573>.
- Chen, Jinjun, Shengde Wu, Sheng Wen, Lianju Shen, Jinpu Peng, Chao Yan, Xining Cao, et al. 2015. « The Mechanism of Environmental Endocrine Disruptors (DEHP) Induces Epigenetic Transgenerational Inheritance of Cryptorchidism ». *PLoS One* 10 (6): e0126403. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126403>.
- Chen, Xiaomin, Linxi Li, Huitao Li, Hongguo Guan, Yaoyao Dong, Xiaoheng Li, Qiufan Wang, Qingquan Lian, Guoxin Hu, et Ren-Shan Ge. 2017. « Prenatal Exposure to Di-n-Butyl Phthalate Disrupts the Development of Adult Leydig Cells in Male Rats during Puberty ». *Toxicology* 386 (juillet): 19-27. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2017.05.004>.
- Cheng, Hong Sheng, Wei Ren Tan, Zun Siong Low, Charlie Marvalim, Justin Yin Hao Lee, et Nguan Soon Tan. 2019. « Exploration and Development of PPAR Modulators in Health and Disease: An Update of Clinical Evidence ». *International Journal of Molecular Sciences* 20 (20): E5055. <https://doi.org/10.3390/ijms20205055>.
- Choi, Gloria B., Hong-Wei Dong, Andrew J. Murphy, David M. Valenzuela, George D. Yancopoulos, Larry W. Swanson, et David J. Anderson. 2005. « Lhx6 Delineates a Pathway Mediating Innate Reproductive Behaviors from the Amygdala to the Hypothalamus ». *Neuron* 46 (4): 647-60. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.04.011>.
- Christian, Catherine A., et Suzanne M. Moenter. 2010. « The Neurobiology of Preovulatory and Estradiol-Induced Gonadotropin-Releasing Hormone Surges ». *Endocrine Reviews* 31 (4): 544-77. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0023>.
- Chudasama, Yogita. 2011. « Animal Models of Prefrontal-Executive Function ». *Behavioral Neuroscience* 125 (3): 327-43. <https://doi.org/10.1037/a0023766>.
- Clancy, A. N., A. Coquelin, F. Macrides, R. A. Gorski, et E. P. Noble. 1984. « Sexual Behavior and Aggression in Male Mice: Involvement of the Vomeronasal System ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 4 (9): 2222-29.
- Clarke, Julia Rosauero, Martín Cammarota, Agnès Gruart, Iván Izquierdo, et José María Delgado-García. 2010. « Plastic Modifications Induced by Object Recognition Memory Processing ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107 (6): 2652-57. <https://doi.org/10.1073/pnas.0915059107>.
- Cohen, Sarah J., Alcira H. Munchow, Lisa M. Rios, Gongliang Zhang, Herborg N. Asgeirsdóttir, et Robert W. Stackman. 2013. « The Rodent Hippocampus Is

- Essential for Nonspatial Object Memory ». *Current Biology: CB* 23 (17): 1685-90. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.07.002>.
- Cohen, Sarah J., et Robert W. Stackman. 2015. « Assessing Rodent Hippocampal Involvement in the Novel Object Recognition Task. A Review ». *Behavioural Brain Research* 285 (mai): 105-17. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.08.002>.
- Collins, Gregory T., Andrew Truccone, Faiza Haji-Abdi, Amy Hauck Newman, Peter Grundt, Kenner C. Rice, Stephen M. Husbands, et al. 2009. « Proerectile Effects of Dopamine D2-like Agonists Are Mediated by the D3 Receptor in Rats and Mice ». *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 329 (1): 210-17. <https://doi.org/10.1124/jpet.108.144048>.
- Commission Européenne. s. d. « Règlement n° 1107/2009 du 21/10/09 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil | AIDA ». Consulté le 13 mai 2022. <https://aida.ineris.fr/reglementation/reglement-ndeg-11072009-211009-concernant-mise-marche-produits-phytopharmaceutiques>.
- Coquelin, A., et F. H. Bronson. 1979. « Release of Luteinizing Hormone in Male Mice during Exposure to Females: Habituation of the Response ». *Science (New York, N.Y.)* 206 (4422): 1099-1101. <https://doi.org/10.1126/science.573924>.
- Coquelin, A., et C. Desjardins. 1982. « Luteinizing Hormone and Testosterone Secretion in Young and Old Male Mice ». *The American Journal of Physiology* 243 (3): E257-263. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1982.243.3.E257>.
- Corbier, P. 1985. « Sexual Differentiation of Positive Feedback: Effect of Hour of Castration at Birth on Estradiol-Induced Luteinizing Hormone Secretion in Immature Male Rats ». *Endocrinology* 116 (1): 142-47. <https://doi.org/10.1210/endo-116-1-142>.
- Corbier, P., D. A. Edwards, et J. Roffi. 1992. « The Neonatal Testosterone Surge: A Comparative Study ». *Archives Internationales De Physiologie, De Biochimie Et De Biophysique* 100 (2): 127-31. <https://doi.org/10.3109/13813459209035274>.
- Couse, J. F., S. C. Hewitt, D. O. Bunch, M. Sar, V. R. Walker, B. J. Davis, et K. S. Korach. 1999. « Postnatal Sex Reversal of the Ovaries in Mice Lacking Estrogen Receptors Alpha and Beta ». *Science (New York, N.Y.)* 286 (5448): 2328-31. <https://doi.org/10.1126/science.286.5448.2328>.
- Couse, J. F., et K. S. Korach. 1999. « Reproductive Phenotypes in the Estrogen Receptor-Alpha Knockout Mouse ». *Annales D'endocrinologie* 60 (2): 143-48.
- Crews, David. 2010. « Epigenetics, Brain, Behavior, and the Environment ». *Hormones* 9 (1): 41-50. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1251>.
- Cross, Laura, Malcolm W. Brown, John P. Aggleton, et E. Clea Warburton. 2012. « The Medial Dorsal Thalamic Nucleus and the Medial Prefrontal Cortex of the Rat Function Together to Support Associative Recognition and Recency but Not Item Recognition ». *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 20 (1): 41-50. <https://doi.org/10.1101/lm.028266.112>.
- Cruz, M. R., Y. C. Liu, J. Manzo, P. Pacheco, et B. D. Sachs. 1999. « Peripheral Nerves Mediating Penile Erection in the Rat ». *Journal of the Autonomic Nervous System* 76 (1): 15-27. [https://doi.org/10.1016/s0165-1838\(98\)00191-x](https://doi.org/10.1016/s0165-1838(98)00191-x).
- Culty, Martine, Raphael Thuillier, Wenping Li, Yan Wang, Daniel B. Martinez-Arguelles, Carolina Gesteira Benjamin, Kostantinos M. Triantafilou, Barry R. Zirkkin, et Vassilios Papadopoulos. 2008. « In Utero Exposure to Di-(2-Ethylhexyl)

- Phthalate Exerts Both Short-Term and Long-Lasting Suppressive Effects on Testosterone Production in the Rat ». *Biology of Reproduction* 78 (6): 1018-28. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.107.065649>.
- Curi, Tatiana Zauer, Gabriela Neubert da Silva, Marcella Tapias Passoni, Sara Emilia Lima Tolouei, Heloísa Meldola, Renata Marino Romano, Nicole Grechi, Paulo Roberto Dalsenter, et Anderson Joel Martino-Andrade. 2019. « In Utero and Lactational Exposure to Diisopentyl Phthalate (DiPeP) Induces Fetal Toxicity and Antiandrogenic Effects in Rats ». *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, juillet, kfz159. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfz159>.
- Dalley, Jeffrey W., Rudolf N. Cardinal, et Trevor W. Robbins. 2004. « Prefrontal Executive and Cognitive Functions in Rodents: Neural and Neurochemical Substrates ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 28 (7): 771-84. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.09.006>.
- Dalsenter, P. R., G. M. Santana, S. W. Grande, A. J. M. Andrade, et S. L. Araújo. 2006. « Phthalate Affect the Reproductive Function and Sexual Behavior of Male Wistar Rats ». *Human & Experimental Toxicology* 25 (6): 297-303. <https://doi.org/10.1191/0960327105ht624oa>.
- Damsma, G., J. G. Pfaus, D. Wenkstern, A. G. Phillips, et H. C. Fibiger. 1992. « Sexual Behavior Increases Dopamine Transmission in the Nucleus Accumbens and Striatum of Male Rats: Comparison with Novelty and Locomotion ». *Behavioral Neuroscience* 106 (1): 181-91. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.106.1.181>.
- Daniel, J. M. 2006. « Effects of Oestrogen on Cognition: What Have We Learned from Basic Research? » *Journal of Neuroendocrinology* 18 (10): 787-95. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2006.01471.x>.
- Danielson, Nathan B., Gergely F. Turi, Max Ladow, Spyridon Chavlis, Panagiotis C. Petrantonakis, Panayiota Poirazi, et Attila Losonczy. 2017. « In Vivo Imaging of Dentate Gyrus Mossy Cells in Behaving Mice ». *Neuron* 93 (3): 552-559.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.12.019>.
- Dantchakoff. 1938. « Rôle des hormones dans la manifestation. » Volume 206, Pages 945-947. 1938. https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=R%C3%B4le%20des%20hormones%20dans%20les%20manifestations%20des%20instincts%20sexuels&publication_year=1938&author=V.%20Dantchakoff.
- David, R. M., M. R. Moore, D. C. Finney, et D. Guest. 2001. « Reversibility of the Chronic Effects of Di(2-Ethylhexyl)Phthalate ». *Toxicologic Pathology* 29 (4): 430-39. <https://doi.org/10.1080/01926230152500040>.
- De Gendt, Karel, Johannes V. Swinnen, Philippa T. K. Saunders, Luc Schoonjans, Mieke Dewerchin, Ann Devos, Karen Tan, et al. 2004. « A Sertoli Cell-Selective Knockout of the Androgen Receptor Causes Spermatogenic Arrest in Meiosis ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101 (5): 1327-32. <https://doi.org/10.1073/pnas.0308114100>.
- DeBartolo, Danielle, Sahani Jayatilaka, Nga Yan Siu, Melissa Rose, Raddy L. Ramos, et Adrienne J. Betz. 2016. « Perinatal Exposure to Benzyl Butyl Phthalate Induces Alterations in Neuronal Development/Maturation Protein Expression, Estrogen Responses, and Fear Conditioning in Rodents ». *Behavioural Pharmacology* 27 (1): 77-82. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000190>.

- Deshmukh, Sachin S., et James J. Knierim. 2011. « Representation of Non-Spatial and Spatial Information in the Lateral Entorhinal Cortex ». *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 5: 69. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2011.00069>.
- . 2013. « Influence of Local Objects on Hippocampal Representations: Landmark Vectors and Memory ». *Hippocampus* 23 (4): 253-67. <https://doi.org/10.1002/hipo.22101>.
- Dewalque, Lucas, Corinne Charlier, et Catherine Pirard. 2014a. « Estimated Daily Intake and Cumulative Risk Assessment of Phthalate Diesters in a Belgian General Population ». *Toxicology Letters* 231 (2): 161-68. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.06.028>.
- . 2014b. « Estimated Daily Intake and Cumulative Risk Assessment of Phthalate Diesters in a Belgian General Population ». *Toxicology Letters* 231 (2): 161-68. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.06.028>.
- Ding, Yuemin, Lingchao Lu, Chengkai Xuan, Jiajv Han, Shumin Ye, Tingting Cao, Weibo Chen, Aiqing Li, et Xiong Zhang. 2017. « Di-n-Butyl Phthalate Exposure Negatively Influences Structural and Functional Neuroplasticity via Rho-GTPase Signaling Pathways ». *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association* 105 (juillet): 34-43. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.03.057>.
- Dolleman-Van Der Weel, M. J., et M. P. Witter. 1996. « Projections from the Nucleus Reuniens Thalami to the Entorhinal Cortex, Hippocampal Field CA1, and the Subiculum in the Rat Arise from Different Populations of Neurons ». *The Journal of Comparative Neurology* 364 (4): 637-50. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19960122\)364:4<637::AID-CNE3>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19960122)364:4<637::AID-CNE3>3.0.CO;2-4).
- Dombret, Carlos, Daphné Capela, Kevin Poissenot, Caroline Parmentier, Emma Bergsten, Cédric Pionneau, Solenne Chardonnet, et al. 2017a. « Neural Mechanisms Underlying the Disruption of Male Courtship Behavior by Adult Exposure to Di(2-Ethylhexyl) Phthalate in Mice ». *Environmental Health Perspectives* 125 (9): 097001. <https://doi.org/10.1289/EHP1443>.
- . 2017b. « Neural Mechanisms Underlying the Disruption of Male Courtship Behavior by Adult Exposure to Di(2-Ethylhexyl) Phthalate in Mice ». *Environmental Health Perspectives* 125 (9): 097001. <https://doi.org/10.1289/EHP1443>.
- Dombret, Carlos, Lydie Naulé, Anne-Charlotte Trouillet, Caroline Parmentier, Hélène Hardin-Pouzet, et Sakina Mhaouty-Kodja. 2020. « Effects of Neural Estrogen Receptor Beta Deletion on Social and Mood-Related Behaviors and Underlying Mechanisms in Male Mice ». *Scientific Reports* 10 (1): 6242. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63427-4>.
- Dominguez, Juan M., Mario Gil, et Elaine M. Hull. 2006. « Preoptic Glutamate Facilitates Male Sexual Behavior ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 26 (6): 1699-1703. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4176-05.2006>.
- Donald W Pfaff, Marian Joels. s. d. « Hormones, Brain and Behavior ». Ebook345-Store. Consulté le 13 octobre 2021. <https://www.ebook345.com/view/12293>.
- DonCarlos, L. L., S. Sarkey, B. Lorenz, I. Azcoitia, D. Garcia-Ovejero, C. Huppenbauer, et L.-M. Garcia-Segura. 2006. « Novel Cellular Phenotypes and Subcellular Sites for

- Androgen Action in the Forebrain ». *Neuroscience* 138 (3): 801-7. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.06.020>.
- Dorostghoal, Mehran, Ahmad Ali Moazedi, et Adel Zardkaf. 2012. « Long-Term Effects of Maternal Exposure to Di (2-Ethylhexyl) Phthalate on Sperm and Testicular Parameters in Wistar Rats Offspring ». *Iranian Journal of Reproductive Medicine* 10 (1): 7-14.
- Drago, F., et L. Busă. 1997. « Dose-Dependent Effects of Acute Kainic Acid Treatment on Sexual Behavior of Male Rats ». *Brain Research* 778 (1): 135-39. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(97\)01046-9](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(97)01046-9).
- Driggers, Paul H., et James H. Segars. 2002. « Estrogen Action and Cytoplasmic Signaling Pathways. Part II: The Role of Growth Factors and Phosphorylation in Estrogen Signaling ». *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM* 13 (10): 422-27. [https://doi.org/10.1016/s1043-2760\(02\)00634-3](https://doi.org/10.1016/s1043-2760(02)00634-3).
- Ducroq, Suzanne, Eric Duplus, Lucille Penalva-Mousset, Francesca Trivelloni, Aurore L'Honoré, Caroline Chabat-Courrède, Ivan Nemazanyy, Valérie Grange-Messent, Isabelle Petropoulos, et Sakina Mhaouty-Kodja. submitted. « Altered neural plasticity and metabolism in adult male mice exposed to environmental doses of di(2-ethylhexyl) phthalate alone or in a phthalate mixture », submitted.
- Dudai, Yadin. 2012. « The Restless Engram: Consolidations Never End ». *Annual Review of Neuroscience* 35: 227-47. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150500>.
- Dungan, Heather M., Donald K. Clifton, et Robert A. Steiner. 2006. « Minireview: Kisspeptin Neurons as Central Processors in the Regulation of Gonadotropin-Releasing Hormone Secretion ». *Endocrinology* 147 (3): 1154-58. <https://doi.org/10.1210/en.2005-1282>.
- Dupont, S., A. Krust, A. Gansmuller, A. Dierich, P. Chambon, et M. Mark. 2000. « Effect of Single and Compound Knockouts of Estrogen Receptors Alpha (ERalpha) and Beta (ERbeta) on Mouse Reproductive Phenotypes ». *Development (Cambridge, England)* 127 (19): 4277-91.
- Duty, Susan M., Antonia M. Calafat, Manori J. Silva, John W. Brock, Louise Ryan, Zuying Chen, James Overstreet, et Russ Hauser. 2004. « The Relationship between Environmental Exposure to Phthalates and Computer-Aided Sperm Analysis Motion Parameters ». *Journal of Andrology* 25 (2): 293-302. <https://doi.org/10.1002/j.1939-4640.2004.tb02790.x>.
- Duty, Susan M., Antonia M. Calafat, Manori J. Silva, Louise Ryan, et Russ Hauser. 2005. « Phthalate Exposure and Reproductive Hormones in Adult Men ». *Human Reproduction (Oxford, England)* 20 (3): 604-10. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh656>.
- Duty, Susan M., Manori J. Silva, Dana B. Barr, John W. Brock, Louise Ryan, Zuying Chen, Robert F. Herrick, David C. Christiani, et Russ Hauser. 2003. « Phthalate Exposure and Human Semen Parameters ». *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 14 (3): 269-77.
- Duval, Geneviève, et Brigitte Simonot. s. d. « LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS : UN ENJEU SANITAIRE ». doczz.fr. Consulté le 14 avril 2022. <http://doczz.fr/doc/4893482/les-perturbateurs-endocriniens---un-enjeu-sanitaire>.

- Eddy, E. M., T. F. Washburn, D. O. Bunch, E. H. Goulding, B. C. Gladen, D. B. Lubahn, et K. S. Korach. 1996. « Targeted Disruption of the Estrogen Receptor Gene in Male Mice Causes Alteration of Spermatogenesis and Infertility ». *Endocrinology* 137 (11): 4796-4805. <https://doi.org/10.1210/endo.137.11.8895349>.
- Edinger, Cassandra L., et Cheryl A. Frye. 2004. « Testosterone's Analgesic, Anxiolytic, and Cognitive-Enhancing Effects May Be Due in Part to Actions of Its 5alpha-Reduced Metabolites in the Hippocampus ». *Behavioral Neuroscience* 118 (6): 1352-64. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.118.6.1352>.
- . 2007. « Androgens' Performance-Enhancing Effects in the Inhibitory Avoidance and Water Maze Tasks May Involve Actions at Intracellular Androgen Receptors in the Dorsal Hippocampus ». *Neurobiology of Learning and Memory* 87 (2): 201-8. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2006.08.008>.
- Edwards, D. A. 1971. « Neonatal Administration of Androstenedione, Testosterone or Testosterone Propionate: Effects on Ovulation, Sexual Receptivity and Aggressive Behavior in Female Mice ». *Physiology & Behavior* 6 (3): 223-28. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(71\)90030-8](https://doi.org/10.1016/0031-9384(71)90030-8).
- Edwards, D. A., B. Walter, et P. Liang. 1996. « Hypothalamic and Olfactory Control of Sexual Behavior and Partner Preference in Male Rats ». *Physiology & Behavior* 60 (5): 1347-54. [https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(96\)00260-0](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(96)00260-0).
- EFSA. 2005. « Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) Related to Bis(2-Ethylhexyl)Phthalate (DEHP) for Use in Food Contact Materials | EFSA ». 2005. <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/243>.
- EFSA, Panel on Food Contact Materials, Enzymes and Processing Aids, Vittorio Silano, José Manuel Barat Baviera, Claudia Bolognesi, Andrew Chesson, Pier Sandro Cocconcelli, Riccardo Crebelli, et al. 2019. « Update of the Risk Assessment of Di-Butylphthalate (DBP), Butyl-Benzyl-Phthalate (BBP), Bis(2-Ethylhexyl)Phthalate (DEHP), Di-Isononylphthalate (DINP) and Di-Isodecylphthalate (DIDP) for Use in Food Contact Materials ». *EFSA Journal. European Food Safety Authority* 17 (12): e05838. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5838>.
- Eichenbaum, Howard. 2014. « Time Cells in the Hippocampus: A New Dimension for Mapping Memories ». *Nature Reviews. Neuroscience* 15 (11): 732-44. <https://doi.org/10.1038/nrn3827>.
- . 2017a. « On the Integration of Space, Time, and Memory ». *Neuron* 95 (5): 1007-18. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.06.036>.
- . 2017b. « Prefrontal-Hippocampal Interactions in Episodic Memory ». *Nature Reviews. Neuroscience* 18 (9): 547-58. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.74>.
- Eichenbaum, Howard, et Nj Cohen. 2001. « From Conditioning to Conscious Recollection: Memory Systems of the Brain ». *From Conditioning to Conscious Recollection: Memory systems of the brain* X (janvier). <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195178043.001.0001>.
- Ekstrom, Arne D., et Charan Ranganath. 2018. « Space, Time, and Episodic Memory: The Hippocampus Is All over the Cognitive Map ». *Hippocampus* 28 (9): 680-87. <https://doi.org/10.1002/hipo.22750>.

- El-Falougy, H., et J. Benuska. 2006. « History, Anatomical Nomenclature, Comparative Anatomy and Functions of the Hippocampal Formation ». *Bratislavské Lekárske Listy* 107 (4): 103-6.
- El-Husseini, A. E., E. Schnell, D. M. Chetkovich, R. A. Nicoll, et D. S. Bredt. 2000. « PSD-95 Involvement in Maturation of Excitatory Synapses ». *Science (New York, N.Y.)* 290 (5495): 1364-68.
- Elsisi, A. E., D. E. Carter, et I. G. Sipes. 1989. « Dermal Absorption of Phthalate Diesters in Rats ». *Fundamental and Applied Toxicology: Official Journal of the Society of Toxicology* 12 (1): 70-77. [https://doi.org/10.1016/0272-0590\(89\)90063-8](https://doi.org/10.1016/0272-0590(89)90063-8).
- Ennaceur, A., et J. Delacour. 1988. « A New One-Trial Test for Neurobiological Studies of Memory in Rats. 1: Behavioral Data ». *Behavioural Brain Research* 31 (1): 47-59. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(88\)90157-x](https://doi.org/10.1016/0166-4328(88)90157-x).
- Ennaceur, A., N. Neave, et J. P. Aggleton. 1997. « Spontaneous Object Recognition and Object Location Memory in Rats: The Effects of Lesions in the Cingulate Cortices, the Medial Prefrontal Cortex, the Cingulum Bundle and the Fornix ». *Experimental Brain Research* 113 (3): 509-19. <https://doi.org/10.1007/pl00005603>.
- EPA. 2017. « America's Children and the Environment, Third Edition ». 2017. https://cfpub.epa.gov/si/si_public_pra_view.cfm?Lab=NCEE&dirEntryID=217843.
- Eskenazi, Brenda, Paolo Mocarelli, Marcella Warner, Steven Samuels, Paolo Vercellini, David Olive, Larry L. Needham, et al. 2002. « Serum Dioxin Concentrations and Endometriosis: A Cohort Study in Seveso, Italy ». *Environmental Health Perspectives* 110 (7): 629-34. <https://doi.org/10.1289/ehp.02110629>.
- Eskenazi, Brenda, Marcella Warner, Paolo Mocarelli, Steven Samuels, Larry L. Needham, Donald G. Patterson, Sheri Lippman, et al. 2002. « Serum Dioxin Concentrations and Menstrual Cycle Characteristics ». *American Journal of Epidemiology* 156 (4): 383-92. <https://doi.org/10.1093/aje/kwf046>.
- European Chemicals Bureau, Institute for Health and Consumer Protection (Joint Research Centre), Toxicology and Chemical Substances, O. Cosgrove, S. Pakalin, et K. Aschberger. 2008. *European Union Risk Assessment Report: Bis(2-Ethylhexyl)Phthalate (DEHP)*. LU: Publications Office of the European Union. <https://data.europa.eu/doi/10.2788/80862>.
- Euston, David R., Aaron J. Gruber, et Bruce L. McNaughton. 2012. « The Role of Medial Prefrontal Cortex in Memory and Decision Making ». *Neuron* 76 (6): 1057-70. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.12.002>.
- Ey, Elodie, Nicolas Torquet, Anne-Marie Le Sourd, Claire S. Leblond, Tobias M. Boeckers, Philippe Faure, et Thomas Bourgeron. 2013. « The Autism ProSAP1/Shank2 Mouse Model Displays Quantitative and Structural Abnormalities in Ultrasonic Vocalisations ». *Behavioural Brain Research* 256 (novembre): 677-89. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.08.031>.
- Factor-Litvak, Pam, Beverly Insel, Antonia M. Calafat, Xinhua Liu, Frederica Perera, Virginia A. Rauh, et Robin M. Whyatt. 2014. « Persistent Associations between Maternal Prenatal Exposure to Phthalates on Child IQ at Age 7 Years ». *PLoS One* 9 (12): e114003. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114003>.

- Fanselow, Michael S., et Hong-Wei Dong. 2010. « Are the Dorsal and Ventral Hippocampus Functionally Distinct Structures? » *Neuron* 65 (1): 7-19. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.11.031>.
- Farzanehfar, Vahid, Nima Naderi, Farzad Kobarfard, et Mehrdad Faizi. 2016a. « Determination of Dibutyl Phthalate Neurobehavioral Toxicity in Mice ». *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association* 94 (août): 221-26. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.05.006>.
- . 2016b. « Determination of Dibutyl Phthalate Neurobehavioral Toxicity in Mice ». *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association* 94 (août): 221-26. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.05.006>.
- Feder, H. H., C. H. Phoenix, et W. C. Young. 1966. « Suppression of Feminine Behaviour by Administration of Testosterone Propionate to Neonatal Rats ». *The Journal of Endocrinology* 34 (1): 131-32. <https://doi.org/10.1677/joe.0.0340131>.
- Feng, J., Z. Yan, A. Ferreira, K. Tomizawa, J. A. Liauw, M. Zhuo, P. B. Allen, C. C. Ouimet, et P. Greengard. 2000. « Spinophilin Regulates the Formation and Function of Dendritic Spines ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97 (16): 9287-92. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.16.9287>.
- Feng, Weiwei, Yongchao Liu, Yangyang Ding, Guanghua Mao, Ting Zhao, Kun Chen, Xuchun Qiu, et al. 2020. « Typical Neurobehavioral Methods and Transcriptome Analysis Reveal the Neurotoxicity and Mechanisms of Di(2-Ethylhexyl) Phthalate on Pubertal Male ICR Mice with Type 2 Diabetes Mellitus ». *Archives of Toxicology* 94 (4): 1279-1302. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02683-9>.
- Finley, S. K., et M. F. Kritzer. 1999. « Immunoreactivity for Intracellular Androgen Receptors in Identified Subpopulations of Neurons, Astrocytes and Oligodendrocytes in Primate Prefrontal Cortex ». *Journal of Neurobiology* 40 (4): 446-57.
- Finn, Patricia D., et Pauline Yahr. 2005. « Projection from the Ventral Bed Nucleus of the Stria Terminalis to the Retrorubral Field in Rats and the Effects of Cells in These Areas on Mating in Male Rats versus Gerbils ». *Hormones and Behavior* 47 (2): 123-38. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2004.08.008>.
- Fisher, Jane S., S. Macpherson, N. Marchetti, et Richard M. Sharpe. 2003. « Human "Testicular Dysgenesis Syndrome": A Possible Model Using in-Utero Exposure of the Rat to Dibutyl Phthalate ». *Human Reproduction (Oxford, England)* 18 (7): 1383-94. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg273>.
- Flanagan-Cato, Loretta M. 2011. « Sex Differences in the Neural Circuit That Mediates Female Sexual Receptivity ». *Frontiers in Neuroendocrinology* 32 (2): 124-36. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2011.02.008>.
- Foote, S. L., F. E. Bloom, et G. Aston-Jones. 1983. « Nucleus Locus Ceruleus: New Evidence of Anatomical and Physiological Specificity ». *Physiological Reviews* 63 (3): 844-914. <https://doi.org/10.1152/physrev.1983.63.3.844>.
- Foradori, C. D., M. J. Weiser, et R. J. Handa. 2008. « Non-Genomic Actions of Androgens ». *Frontiers in Neuroendocrinology* 29 (2): 169-81. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2007.10.005>.

- Fortin, Norbert J., Sean P. Wright, et Howard Eichenbaum. 2004. « Recollection-like Memory Retrieval in Rats Is Dependent on the Hippocampus ». *Nature* 431 (7005): 188-91. <https://doi.org/10.1038/nature02853>.
- Foster, Douglas L., Leslie M. Jackson, et Vasantha Padmanabhan. 2006. « Programming of GnRH Feedback Controls Timing Puberty and Adult Reproductive Activity ». *Molecular and Cellular Endocrinology* 254-255 (juillet): 109-19. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2006.04.004>.
- François, Charlotte M., Florence Petit, Frank Giton, Alain Gougeon, Célia Ravel, Solange Magre, Joëlle Cohen-Tannoudji, et Céline J. Guigon. 2017. « A Novel Action of Follicle-Stimulating Hormone in the Ovary Promotes Estradiol Production without Inducing Excessive Follicular Growth before Puberty ». *Scientific Reports* 7 (avril): 46222. <https://doi.org/10.1038/srep46222>.
- Frederiksen, Hanne, Niels E. Skakkebaek, et Anna-Maria Andersson. 2007. « Metabolism of Phthalates in Humans ». *Molecular Nutrition & Food Research* 51 (7): 899-911. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200600243>.
- Frye, Cheryl A., Madeline E. Rhodes, et Bruce Dudek. 2005. « Estradiol to Aged Female or Male Mice Improves Learning in Inhibitory Avoidance and Water Maze Tasks ». *Brain Research* 1036 (1-2): 101-8. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.12.014>.
- Fukuwatari, Tsutomu, Mari Ohta, Etsuro Sugimoto, Ryuzo Sasaki, et Katsumi Shibata. 2004. « Effects of Dietary Di(2-Ethylhexyl)Phthalate, a Putative Endocrine Disrupter, on Enzyme Activities Involved in the Metabolism of Tryptophan to Niacin in Rats ». *Biochimica Et Biophysica Acta* 1672 (2): 67-75. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2004.02.009>.
- Fukuwatari, Tsutomu, Yuko Suzuki, Etsuro Sugimoto, et Katsumi Shibata. 2002a. « Elucidation of the Toxic Mechanism of the Plasticizers, Phthalic Acid Esters, Putative Endocrine Disrupters: Effects of Dietary Di(2-Ethylhexyl)Phthalate on the Metabolism of Tryptophan to Niacin in Rats ». *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* 66 (4): 705-10. <https://doi.org/10.1271/bbb.66.705>.
- . 2002b. « Identification of a Toxic Mechanism of the Plasticizers, Phthalic Acid Esters, Which Are Putative Endocrine Disrupters: Time-Dependent Increase in Quinolinic Acid and Its Metabolites in Rats Fed Di(2-Ethylhexyl)Phthalate ». *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* 66 (12): 2687-91. <https://doi.org/10.1271/bbb.66.2687>.
- Funes, Sandrine, Joseph A. Hedrick, Galya Vassileva, Lisa Markowitz, Susan Abbondanzo, Andrei Golovko, Shijun Yang, Frederick J. Monsma, et Eric L. Gustafson. 2003. « The KiSS-1 Receptor GPR54 Is Essential for the Development of the Murine Reproductive System ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 312 (4): 1357-63. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2003.11.066>.
- Gabbott, Paul L. A., Tracy A. Warner, Paul R. L. Jays, Phillip Salway, et Sarah J. Busby. 2005. « Prefrontal Cortex in the Rat: Projections to Subcortical Autonomic, Motor, and Limbic Centers ». *The Journal of Comparative Neurology* 492 (2): 145-77. <https://doi.org/10.1002/cne.20738>.
- Gao, Da-Wen, et Zhi-Dan Wen. 2016. « Phthalate Esters in the Environment: A Critical Review of Their Occurrence, Biodegradation, and Removal during Wastewater Treatment Processes ». *The Science of the Total Environment* 541 (janvier): 986-1001. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.09.148>.

- Gao, Na, Ruixia Hu, Yujing Huang, Long Dao, Caifeng Zhang, Yongzhe Liu, Lina Wu, et al. 2018. « Specific Effects of Prenatal DEHP Exposure on Neuroendocrine Gene Expression in the Developing Hypothalamus of Male Rats ». *Archives of Toxicology* 92 (1): 501-12. <https://doi.org/10.1007/s00204-017-2049-z>.
- Gasbarri, A., A. Sulli, et M. G. Packard. 1997. « The Dopaminergic Mesencephalic Projections to the Hippocampal Formation in the Rat ». *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 21 (1): 1-22. [https://doi.org/10.1016/s0278-5846\(96\)00157-1](https://doi.org/10.1016/s0278-5846(96)00157-1).
- Gascon, Mireia, Damaskini Valvi, Joan Fornas, Maribel Casas, David Martínez, Jordi Júlvez, Núria Monfort, Rosa Ventura, Jordi Sunyer, et Martine Vrijheid. 2015. « Prenatal Exposure to Phthalates and Neuropsychological Development during Childhood ». *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 218 (6): 550-58. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2015.05.006>.
- Ge, Ren-Shan, Guo-Rong Chen, Qiang Dong, Benson Akingbemi, Chantal M. Sottas, Michelle Santos, Stuart C. Sealson, Daniel J. Bernard, et Matthew P. Hardy. 2007. « Biphasic Effects of Postnatal Exposure to Diethylhexylphthalate on the Timing of Puberty in Male Rats ». *Journal of Andrology* 28 (4): 513-20. <https://doi.org/10.2164/jandrol.106.001909>.
- Ge, Shuzhen, Biao Yan, Jiawei Huang, Yingying Chen, Mingqing Chen, Xu Yang, Yang Wu, Dingwen Shen, et Ping Ma. 2019. « Diisodecyl Phthalate Aggravates the Formaldehyde-Exposure-Induced Learning and Memory Impairment in Mice ». *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association* 126 (avril): 152-61. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.02.024>.
- Geerling, Joel C., Jung-Won Shin, Peter C. Chimenti, et Arthur D. Loewy. 2010. « Paraventricular Hypothalamic Nucleus: Axonal Projections to the Brainstem ». *The Journal of Comparative Neurology* 518 (9): 1460-99. <https://doi.org/10.1002/cne.22283>.
- George, F. W., et J. D. Wilson. 1978. « Conversion of Androgen to Estrogen by the Human Fetal Ovary ». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 47 (3): 550-55. <https://doi.org/10.1210/jcem-47-3-550>.
- Ghotbaddini, Maryam, Vivian Moultrie, et Joann B. Powell. 2018. « Constitutive Aryl Hydrocarbon Receptor Signaling in Prostate Cancer Progression ». *Journal of Cancer Treatment & Diagnosis* 2 (5): 11-16. <https://doi.org/10.29245/2578-2967/2018/5.1136>.
- Giardino, William J., Ada Eban-Rothschild, Daniel J. Christoffel, Shi-Bin Li, Robert C. Malenka, et Luis de Lecea. 2018. « Parallel Circuits from the Bed Nuclei of Stria Terminalis to the Lateral Hypothalamus Drive Opposing Emotional States ». *Nature Neuroscience* 21 (8): 1084-95. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0198-x>.
- Gibbs, Robert B. 2005. « Testosterone and Estradiol Produce Different Effects on Cognitive Performance in Male Rats ». *Hormones and Behavior* 48 (3): 268-77. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2005.03.005>.
- Gibbs, Robert B., et David A. Johnson. 2008. « Sex-Specific Effects of Gonadectomy and Hormone Treatment on Acquisition of a 12-Arm Radial Maze Task by Sprague Dawley Rats ». *Endocrinology* 149 (6): 3176-83. <https://doi.org/10.1210/en.2007-1645>.

- Gil, Mario, Renu Bhatt, Katie B. Picotte, et Elaine M. Hull. 2011. « Oxytocin in the Medial Preoptic Area Facilitates Male Sexual Behavior in the Rat ». *Hormones and Behavior* 59 (4): 435-43. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2010.12.012>.
- Giuliano, F., et O. Rampin. 2000. « Central Neural Regulation of Penile Erection ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 24 (5): 517-33. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(00\)00020-8](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(00)00020-8).
- Giuliano, F., O. Rampin, K. Brown, F. Courtois, G. Benoit, et A. Jardin. 1996. « Stimulation of the Medial Preoptic Area of the Hypothalamus in the Rat Elicits Increases in Intracavernous Pressure ». *Neuroscience Letters* 209 (1): 1-4. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(96\)12594-5](https://doi.org/10.1016/0304-3940(96)12594-5).
- Glasper, Erica R., et Elizabeth Gould. 2013. « Sexual Experience Restores Age-Related Decline in Adult Neurogenesis and Hippocampal Function ». *Hippocampus* 23 (4): 303-12. <https://doi.org/10.1002/hipo.22090>.
- Glasper, Erica R., Elizabeth A. LaMarca, Miriam E. Bocarsly, Maria Fasolino, Maya Opendak, et Elizabeth Gould. 2015. « Sexual Experience Enhances Cognitive Flexibility and Dendritic Spine Density in the Medial Prefrontal Cortex ». *Neurobiology of Learning and Memory* 125 (novembre): 73-79. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2015.07.007>.
- Glass, C. K., et M. G. Rosenfeld. 2000. « The Coregulator Exchange in Transcriptional Functions of Nuclear Receptors ». *Genes & Development* 14 (2): 121-41.
- Gnessi, L., S. Basciani, S. Mariani, M. Arizzi, G. Spera, C. Wang, C. Bondjers, L. Karlsson, et C. Betsholtz. 2000. « Leydig Cell Loss and Spermatogenic Arrest in Platelet-Derived Growth Factor (PDGF)-A-Deficient Mice ». *The Journal of Cell Biology* 149 (5): 1019-26. <https://doi.org/10.1083/jcb.149.5.1019>.
- Gondos, B., F. W. George, et J. D. Wilson. 1983. « Granulosa Cell Differentiation and Estrogen Synthesis in the Fetal Rabbit Ovary ». *Biology of Reproduction* 29 (3): 791-98. <https://doi.org/10.1095/biolreprod29.3.791>.
- Gong, Mengyan, Jinping Zhang, et Charles J. Weschler. 2014. « Measurement of Phthalates in Skin Wipes: Estimating Exposure from Dermal Absorption ». *Environmental Science & Technology* 48 (13): 7428-35. <https://doi.org/10.1021/es501700u>.
- Gonzales, Rayna J., Saema Ansar, Sue P. Duckles, et Diana N. Krause. 2007. « Androgenic/Estrogenic Balance in the Male Rat Cerebral Circulation: Metabolic Enzymes and Sex Steroid Receptors ». *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 27 (11): 1841-52. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600483>.
- Gore, Andrea C, David Crews, Loretta L Doan, Michele La Merrill, Heather Patisaul, et Ami Zota. 2014. « INTRODUCTION TO ENDOCRINE DISRUPTING CHEMICALS (EDCs) », 76.
- Gorski, R. A., J. H. Gordon, J. E. Shryne, et A. M. Southam. 1978. « Evidence for a Morphological Sex Difference within the Medial Preoptic Area of the Rat Brain ». *Brain Research* 148 (2): 333-46. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(78\)90723-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(78)90723-0).
- Grady, K. L., C. H. Phoenix, et W. C. Young. 1965. « ROLE OF THE DEVELOPING RAT TESTIS IN DIFFERENTIATION OF THE NEURAL TISSUES MEDIATING MATING

- BEHAVIOR ». *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 59 (avril): 176-82. <https://doi.org/10.1037/h0021824>.
- Gray, L. E., J. Ostby, J. Furr, M. Price, D. N. Veeramachaneni, et L. Parks. 2000. « Perinatal Exposure to the Phthalates DEHP, BBP, and DINP, but Not DEP, DMP, or DOTP, Alters Sexual Differentiation of the Male Rat ». *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology* 58 (2): 350-65. <https://doi.org/10.1093/toxsci/58.2.350>.
- Gray, Leon Earl, Norman J. Barlow, Kembra L. Howdeshell, Joseph S. Ostby, Johnathan R. Furr, et Clark L. Gray. 2009. « Transgenerational Effects of Di (2-Ethylhexyl) Phthalate in the Male CRL:CD(SD) Rat: Added Value of Assessing Multiple Offspring per Litter ». *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology* 110 (2): 411-25. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp109>.
- Greco, T. L., et A. H. Payne. 1994. « Ontogeny of Expression of the Genes for Steroidogenic Enzymes P450 Side-Chain Cleavage, 3 Beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase, P450 17 Alpha-Hydroxylase/C17-20 Lyase, and P450 Aromatase in Fetal Mouse Gonads ». *Endocrinology* 135 (1): 262-68. <https://doi.org/10.1210/endo.135.1.8013361>.
- Gu, G. B., et R. B. Simerly. 1997. « Projections of the Sexually Dimorphic Anteroventral Periventricular Nucleus in the Female Rat ». *The Journal of Comparative Neurology* 384 (1): 142-64.
- Guo, Jingjing, Xing-Wang Li, Yong Liang, Yufei Ge, Xiaomin Chen, Qing-Quan Lian, et Ren-Shan Ge. 2013. « The Increased Number of Leydig Cells by Di(2-Ethylhexyl) Phthalate Comes from the Differentiation of Stem Cells into Leydig Cell Lineage in the Adult Rat Testis ». *Toxicology* 306 (avril): 9-15. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2013.01.021>.
- Habert, R., et R. Picon. 1984. « Testosterone, Dihydrotestosterone and Estradiol-17 Beta Levels in Maternal and Fetal Plasma and in Fetal Testes in the Rat ». *Journal of Steroid Biochemistry* 21 (2): 193-98. [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(84\)90383-2](https://doi.org/10.1016/0022-4731(84)90383-2).
- Hajszan, Tibor, Neil J. MacLusky, Jamie A. Johansen, Cynthia L. Jordan, et Csaba Leranth. 2007. « Effects of Androgens and Estradiol on Spine Synapse Formation in the Prefrontal Cortex of Normal and Testicular Feminization Mutant Male Rats ». *Endocrinology* 148 (5): 1963-67. <https://doi.org/10.1210/en.2006-1626>.
- Hamson, D. K., S. R. Wainwright, J. R. Taylor, B. A. Jones, N. V. Watson, et L. a. M. Galea. 2013. « Androgens Increase Survival of Adult-Born Neurons in the Dentate Gyrus by an Androgen Receptor-Dependent Mechanism in Male Rats ». *Endocrinology* 154 (9): 3294-3304. <https://doi.org/10.1210/en.2013-1129>.
- Hamson, Dwayne K., Attila S. Csupity, Faezah M. Ali, et Neil V. Watson. 2009. « Partner Preference and Mount Latency Are Masculinized in Androgen Insensitive Rats ». *Physiology & Behavior* 98 (1-2): 25-30. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.04.008>.
- Hanson, Jessica L., et Laura M. Hurley. 2012. « Female Presence and Estrous State Influence Mouse Ultrasonic Courtship Vocalizations ». *PLOS ONE* 7 (7): e40782. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040782>.

- Hara, Yuko, Elizabeth M. Waters, Bruce S. McEwen, et John H. Morrison. 2015. « Estrogen Effects on Cognitive and Synaptic Health Over the Lifecourse ». *Physiological Reviews* 95 (3): 785-807. <https://doi.org/10.1152/physrev.00036.2014>.
- Hargreaves, Eric L., Geeta Rao, Inah Lee, et James J. Knierim. 2005. « Major Dissociation between Medial and Lateral Entorhinal Input to Dorsal Hippocampus ». *Science (New York, N.Y.)* 308 (5729): 1792-94. <https://doi.org/10.1126/science.1110449>.
- Harris, K., F. Jensen, et B. Tsao. 1989. « Ultrastructure, Development, and Plasticity of Dendritic Spine Synapses in Area CA1 of the Rat Hippocampus: Extending Our Vision with Serial Electron Microscopy and Three-Dimensional Analyses ». *Undefined*. <https://www.semanticscholar.org/paper/Ultrastructure%2C-development%2C-and-plasticity-of-in-Harris-Jensen/4313e8d08e1dad8324837125433b9e0d939f23e0>.
- Harris, K. M., F. E. Jensen, et B. Tsao. 1992. « Three-Dimensional Structure of Dendritic Spines and Synapses in Rat Hippocampus (CA1) at Postnatal Day 15 and Adult Ages: Implications for the Maturation of Synaptic Physiology and Long-Term Potentiation ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 12 (7): 2685-2705.
- Hashikawa, Koichi, Yoshiko Hashikawa, Annegret Falkner, et Dayu Lin. 2016. « The Neural Circuits of Mating and Fighting in Male Mice ». *Current Opinion in Neurobiology* 38 (juin): 27-37. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2016.01.006>.
- Hastings, N. B., et E. Gould. 1999. « Rapid Extension of Axons into the CA3 Region by Adult-Generated Granule Cells ». *The Journal of Comparative Neurology* 413 (1): 146-54. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19991011\)413:1<146::aid-cne10>3.0.co;2-b](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19991011)413:1<146::aid-cne10>3.0.co;2-b).
- Hatanaka, Yusuke, Yasushi Hojo, Hideo Mukai, Gen Murakami, Yoshimasa Komatsuzaki, Jonghyuk Kim, Muneki Ikeda, Ayako Hiragushi, Tetsuya Kimoto, et Suguru Kawato. 2015. « Rapid Increase of Spines by Dihydrotestosterone and Testosterone in Hippocampal Neurons: Dependence on Synaptic Androgen Receptor and Kinase Networks ». *Brain Research* 1621 (septembre): 121-32. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.12.011>.
- Hatanaka, Yusuke, Hideo Mukai, Kenji Mitsuhashi, Yasushi Hojo, Gen Murakami, Yoshimasa Komatsuzaki, Rei Sato, et Suguru Kawato. 2009. « Androgen Rapidly Increases Dendritic Thorns of CA3 Neurons in Male Rat Hippocampus ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 381 (4): 728-32. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.02.130>.
- Hauser, R., et A. M. Calafat. 2005. « Phthalates and Human Health ». *Occupational and Environmental Medicine* 62 (11): 806-18. <https://doi.org/10.1136/oem.2004.017590>.
- Hauser, Russ, John D. Meeker, Susan Duty, Manori J. Silva, et Antonia M. Calafat. 2006. « Altered Semen Quality in Relation to Urinary Concentrations of Phthalate Monoester and Oxidative Metabolites ». *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 17 (6): 682-91. <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000235996.89953.d7>.
- He, W. W., M. V. Kumar, et D. J. Tindall. 1991. « A Frame-Shift Mutation in the Androgen Receptor Gene Causes Complete Androgen Insensitivity in the

- Testicular-Feminized Mouse ». *Nucleic Acids Research* 19 (9): 2373-78. <https://doi.org/10.1093/nar/19.9.2373>.
- Heidbreder, Christian A., et Henk J. Groenewegen. 2003. « The Medial Prefrontal Cortex in the Rat: Evidence for a Dorso-Ventral Distinction Based upon Functional and Anatomical Characteristics ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 27 (6): 555-79. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2003.09.003>.
- Heikkinen, Taneli, Jukka Puoliväli, Li Liu, Anna Rissanen, et Heikki Tanila. 2002. « Effects of Ovariectomy and Estrogen Treatment on Learning and Hippocampal Neurotransmitters in Mice ». *Hormones and Behavior* 41 (1): 22-32. <https://doi.org/10.1006/hbeh.2001.1738>.
- Heinemeyer, Gerhard, Christine Sommerfeld, Andrea Springer, Astrid Heiland, Oliver Lindtner, Matthias Greiner, Thorsten Heuer, Carolin Krems, et André Conrad. 2013. « Estimation of Dietary Intake of Bis(2-Ethylhexyl)Phthalate (DEHP) by Consumption of Food in the German Population ». *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 216 (4): 472-80. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2013.01.001>.
- Heldring, Nina, Ashley Pike, Sandra Andersson, Jason Matthews, Guojun Cheng, Johan Hartman, Michel Tujague, et al. 2007. « Estrogen Receptors: How Do They Signal and What Are Their Targets ». *Physiological Reviews* 87 (3): 905-31. <https://doi.org/10.1152/physrev.00026.2006>.
- Herbison, Allan E. 2008. « Estrogen Positive Feedback to Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Neurons in the Rodent: The Case for the Rostral Periventricular Area of the Third Ventricle (RP3V) ». *Brain Research Reviews* 57 (2): 277-87. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.05.006>.
- Herbst, A. L., H. Ulfelder, et D. C. Poskanzer. 1971. « Adenocarcinoma of the Vagina. Association of Maternal Stilbestrol Therapy with Tumor Appearance in Young Women ». *The New England Journal of Medicine* 284 (15): 878-81. <https://doi.org/10.1056/NEJM197104222841604>.
- Hering, H., et M. Sheng. 2001. « Dendritic Spines: Structure, Dynamics and Regulation ». *Nature Reviews. Neuroscience* 2 (12): 880-88. <https://doi.org/10.1038/35104061>.
- Hitti, Frederick L., et Steven A. Siegelbaum. 2014. « The Hippocampal CA2 Region Is Essential for Social Memory ». *Nature* 508 (7494): 88-92. <https://doi.org/10.1038/nature13028>.
- Hofer, Sonja B., et Tobias Bonhoeffer. 2010. « Dendritic Spines: The Stuff That Memories Are Made Of? » *Current Biology: CB* 20 (4): R157-159. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.12.040>.
- Hoge, Jennifer, et Raymond P. Kesner. 2007. « Role of CA3 and CA1 Subregions of the Dorsal Hippocampus on Temporal Processing of Objects ». *Neurobiology of Learning and Memory* 88 (2): 225-31. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2007.04.013>.
- Hok, V., E. Save, P. P. Lenck-Santini, et B. Poucet. 2005. « Coding for Spatial Goals in the Prelimbic/Infralimbic Area of the Rat Frontal Cortex ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102 (12): 4602-7. <https://doi.org/10.1073/pnas.0407332102>.
- Holahan, Matthew R., Catherine A. Smith, Bryan E. Luu, et Kenneth B. Storey. 2018. « Preadolescent Phthalate (DEHP) Exposure Is Associated With Elevated

- Locomotor Activity and Reward-Related Behavior and a Reduced Number of Tyrosine Hydroxylase Positive Neurons in Post-Adolescent Male and Female Rats ». *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology* 165 (2): 512-30. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy171>.
- Holmes, G. M., et B. D. Sachs. 1994. « Physiology and Mechanics of Rat Levator Ani Muscle: Evidence for a Sexual Function ». *Physiology & Behavior* 55 (2): 255-66. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(94\)90131-7](https://doi.org/10.1016/0031-9384(94)90131-7).
- Holy, Timothy E., et Zhongsheng Guo. 2005. « Ultrasonic Songs of Male Mice ». *PLoS Biology* 3 (12): e386. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0030386>.
- Homma, Tamami, Mototsugu Sakakibara, Shunji Yamada, Mika Kinoshita, Kinuyo Iwata, Junko Tomikawa, Tetsuhiro Kanazawa, et al. 2009. « Significance of Neonatal Testicular Sex Steroids to Defeminize Anteroventral Periventricular Kisspeptin Neurons and the GnRH/LH Surge System in Male Rats ». *Biology of Reproduction* 81 (6): 1216-25. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.109.078311>.
- Hong, Weizhe, Dong-Wook Kim, et David J. Anderson. 2014. « Antagonistic Control of Social versus Repetitive Self-Grooming Behaviors by Separable Amygdala Neuronal Subsets ». *Cell* 158 (6): 1348-61. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.07.049>.
- Hoover, Walter B., et Robert P. Vertes. 2007. « Anatomical Analysis of Afferent Projections to the Medial Prefrontal Cortex in the Rat ». *Brain Structure & Function* 212 (2): 149-79. <https://doi.org/10.1007/s00429-007-0150-4>.
- Hopf, N. B., A. Berthet, D. Vernez, E. Langard, P. Spring, et R. Gaudin. 2014. « Skin Permeation and Metabolism of Di(2-Ethylhexyl) Phthalate (DEHP) ». *Toxicology Letters* 224 (1): 47-53. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.10.004>.
- Howdeshell, Kembra L., Vickie S. Wilson, Johnathan Furr, Christy R. Lambright, Cynthia V. Rider, Chad R. Blystone, Andrew K. Hotchkiss, et Leon Earl Gray. 2008. « A Mixture of Five Phthalate Esters Inhibits Fetal Testicular Testosterone Production in the Sprague-Dawley Rat in a Cumulative, Dose-Additive Manner ». *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology* 105 (1): 153-65. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfn077>.
- Hsu, Ping-Chi, Ya-Ting Kuo, Yueliang Leon Guo, Jenq-Renn Chen, Shinn-Shyong Tsai, How-Ran Chao, Yen-Ni Teng, et Min-Hsiung Pan. 2016. « The Adverse Effects of Low-Dose Exposure to Di(2-Ethylhexyl) Phthalate during Adolescence on Sperm Function in Adult Rats ». *Environmental Toxicology* 31 (6): 706-12. <https://doi.org/10.1002/tox.22083>.
- Huang, Han-Bin, Hsin-Yi Chen, Pen-Hua Su, Po-Chin Huang, Chien-Wen Sun, Chien-Jen Wang, Hsiao-Yen Chen, Chao A. Hsiung, et Shu-Li Wang. 2015. « Fetal and Childhood Exposure to Phthalate Diesters and Cognitive Function in Children Up to 12 Years of Age: Taiwanese Maternal and Infant Cohort Study ». *PLoS One* 10 (6): e0131910. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131910>.
- Huang, Li-Ping, Ching-Chang Lee, Jer-Pei Fan, Po-Hsiu Kuo, Tung-Sheng Shih, et Ping-Chi Hsu. 2014. « Urinary Metabolites of Di(2-Ethylhexyl) Phthalate Relation to Sperm Motility, Reactive Oxygen Species Generation, and Apoptosis in Polyvinyl Chloride Workers ». *International Archives of Occupational and Environmental Health* 87 (6): 635-46. <https://doi.org/10.1007/s00420-013-0905-6>.

- Huijgen, J., et S. Samson. 2015. « The Hippocampus: A Central Node in a Large-Scale Brain Network for Memory ». *Revue Neurologique* 171 (3): 204-16. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.01.557>.
- Hull, E. M., J. Du, D. S. Lorrain, et L. Matuszewich. 1995. « Extracellular Dopamine in the Medial Preoptic Area: Implications for Sexual Motivation and Hormonal Control of Copulation ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 15 (11): 7465-71.
- . 1997. « Testosterone, Preoptic Dopamine, and Copulation in Male Rats ». *Brain Research Bulletin* 44 (4): 327-33. [https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(97\)00211-6](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(97)00211-6).
- Hull, E. M., D. S. Lorrain, J. Du, L. Matuszewich, L. A. Lumley, S. K. Putnam, et J. Moses. 1999. « Hormone-Neurotransmitter Interactions in the Control of Sexual Behavior ». *Behavioural Brain Research* 105 (1): 105-16. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(99\)00086-8](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(99)00086-8).
- Hull, E. M., L. A. Lumley, L. Matuszewich, J. Dominguez, J. Moses, et D. S. Lorrain. 1994. « The Roles of Nitric Oxide in Sexual Function of Male Rats ». *Neuropharmacology* 33 (11): 1499-1504. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(94\)90054-x](https://doi.org/10.1016/0028-3908(94)90054-x).
- Hull, Elaine M., et Juan M. Dominguez. 2006. « Getting His Act Together: Roles of Glutamate, Nitric Oxide, and Dopamine in the Medial Preoptic Area ». *Brain Research* 1126 (1): 66-75. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.08.031>.
- . 2019. « Neuroendocrine Regulation of Male Sexual Behavior ». *Comprehensive Physiology* 9 (4): 1383-1410. <https://doi.org/10.1002/cphy.c180018>.
- Hull, Elaine M., Robert L. Meisel, et Benjamin D. Sachs. 2002. « Male Sexual Behavior ». In *Hormones, Brain and Behavior*, 3-137. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-012532104-4/50003-2>.
- Hull, EM, et G Rodríguez-Manzo. 2009. « Male Sexual Behavior. » In *Hormones, Brain and Behavior (Second Edition)*. Elsevier.
- Hunsaker, Michael R., et Raymond P. Kesner. 2008. « Evaluating the Differential Roles of the Dorsal Dentate Gyrus, Dorsal CA3, and Dorsal CA1 during a Temporal Ordering for Spatial Locations Task ». *Hippocampus* 18 (9): 955-64. <https://doi.org/10.1002/hipo.20455>.
- Hurst, Jane L., et Robert J. Beynon. 2004. « Scent Wars: The Chemobiology of Competitive Signalling in Mice ». *BioEssays: News and Reviews in Molecular, Cellular and Developmental Biology* 26 (12): 1288-98. <https://doi.org/10.1002/bies.20147>.
- Hurtazo, H. A., R. G. Paredes, et A. Agmo. 2008. « Inactivation of the Medial Preoptic Area/Anterior Hypothalamus by Lidocaine Reduces Male Sexual Behavior and Sexual Incentive Motivation in Male Rats ». *Neuroscience* 152 (2): 331-37. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.10.063>.
- (Inserm), Institut national de la santé et de la recherche médicale. 2011. « Reproduction et environnement. Synthèse. » *Collection Expertise collective Inserm*. <https://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/223>.
- Islam, Md Nabiul, Yuya Sakimoto, Mir Rubayet Jahan, Emi Miyasato, Abu Md Mamun Tarif, Kanako Nozaki, Koh-Hei Masumoto, Akie Yanai, Dai Mitsushima, et Koh Shinoda. 2021. « Androgen Affects the Inhibitory Avoidance Memory by

- Primarily Acting on Androgen Receptor in the Brain in Adolescent Male Rats ». *Brain Sciences* 11 (2): 239. <https://doi.org/10.3390/brainsci11020239>.
- Ito, Yuki, Michihiro Kamijima, Chie Hasegawa, Masahiro Tagawa, Toshio Kawai, Mio Miyake, Yumi Hayashi, Hisao Naito, et Tamie Nakajima. 2014. « Species and Inter-Individual Differences in Metabolic Capacity of Di(2-Ethylhexyl)Phthalate (DEHP) between Human and Mouse Livers ». *Environmental Health and Preventive Medicine* 19 (2): 117-25. <https://doi.org/10.1007/s12199-013-0362-6>.
- Jacome, Luis F., Ketti Barateli, Dina Buitrago, Franklin Lema, Maya Frankfurt, et Victoria N. Luine. 2016. « Gonadal Hormones Rapidly Enhance Spatial Memory and Increase Hippocampal Spine Density in Male Rats ». *Endocrinology* 157 (4): 1357-62. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1959>.
- Jäger, R. J., M. Anvret, K. Hall, et G. Scherer. 1990. « A Human XY Female with a Frame Shift Mutation in the Candidate Testis-Determining Gene SRY ». *Nature* 348 (6300): 452-54. <https://doi.org/10.1038/348452a0>.
- James, John G. Nyby, et George A. Saviolakis. 2006. « Sexually Stimulated Testosterone Release in Male Mice (*Mus Musculus*): Roles of Genotype and Sexual Arousal ». *Hormones and Behavior* 50 (3): 424-31. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2006.05.004>.
- Janowsky, J. S. 2006. « The Role of Androgens in Cognition and Brain Aging in Men ». *Neuroscience* 138 (3): 1015-20. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.09.007>.
- Jay, T. M., J. Glowinski, et A. M. Thierry. 1989. « Selectivity of the Hippocampal Projection to the Prelimbic Area of the Prefrontal Cortex in the Rat ». *Brain Research* 505 (2): 337-40. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(89\)91464-9](https://doi.org/10.1016/0006-8993(89)91464-9).
- Jay, T. M., et M. P. Witter. 1991. « Distribution of Hippocampal CA1 and Subicular Efferents in the Prefrontal Cortex of the Rat Studied by Means of Anterograde Transport of Phaseolus Vulgaris-Leucoagglutinin ». *The Journal of Comparative Neurology* 313 (4): 574-86. <https://doi.org/10.1002/cne.903130404>.
- Jean, Arnaud. 2017. « Plasticité moléculaire de l'aire pré-optique médiane de l'hypothalamus induite par l'expérience sexuelle chez la souris mâle ».
- Jean, Arnaud, Pauline Bonnet, Philippe Liere, Sakina Mhaouty-Kodja, et Helene Hardin-Pouzet. 2017. « Revisiting Medial Preoptic Area Plasticity Induced in Male Mice by Sexual Experience ». *Scientific Reports* 7 (1): 17846. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18248-3>.
- Jean, Arnaud, Anne-Charlotte Trouillet, Njiva Andry Andrianarivelo, Sakina Mhaouty-Kodja, et Hélène Hardin-Pouzet. 2017. « Phospho-ERK and Sex Steroids in the MPOA: Involvement in Male Mouse Sexual Behaviour ». *The Journal of Endocrinology* 233 (3): 257-67. <https://doi.org/10.1530/JOE-17-0025>.
- Jean-Faucher, C., M. Berger, M. de Turckheim, G. Veyssiere, et C. Jean. 1978. « Developmental Patterns of Plasma and Testicular Testosterone in Mice from Birth to Adulthood ». *Acta Endocrinologica* 89 (4): 780-88. <https://doi.org/10.1530/acta.0.0890780>.
- Jennings, Kimberly J., et Luis de Lecea. 2020. « Neural and Hormonal Control of Sexual Behavior ». *Endocrinology* 161 (10): bqaa150. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa150>.

- Jensen, Tina Kold, Hanne Frederiksen, Henriette Boye Kyhl, Tina Harmer Lassen, Shanna H. Swan, Carl-Gustaf Bornehag, Niels E. Skakkebaek, et al. 2016. « Prenatal Exposure to Phthalates and Anogenital Distance in Male Infants from a Low-Exposed Danish Cohort (2010-2012) ». *Environmental Health Perspectives* 124 (7): 1107-13. <https://doi.org/10.1289/ehp.1509870>.
- Jia, Shenglan, Gayatri Sankaran, Bei Wang, Hongtao Shang, Sze Tat Tan, Hooi Ming Yap, Joanna Shen, et al. 2019. « Exposure and Risk Assessment of Volatile Organic Compounds and Airborne Phthalates in Singapore's Child Care Centers ». *Chemosphere* 224 (juin): 85-92. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.02.120>.
- Johansen, Jamie A., Lynwood G. Clemens, et Antonio A. Nunez. 2008. « Characterization of Copulatory Behavior in Female Mice: Evidence for Paced Mating ». *Physiology & Behavior* 95 (3): 425-29. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2008.07.004>.
- Jones, Bryan A., et Neil V. Watson. 2005. « Spatial Memory Performance in Androgen Insensitive Male Rats ». *Physiology & Behavior* 85 (2): 135-41. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2005.03.023>.
- Jordan, C. L., B. Padgett, J. Hershey, G. Prins, et A. Arnold. 1997. « Ontogeny of Androgen Receptor Immunoreactivity in Lumbar Motoneurons and in the Sexually Dimorphic Levator Ani Muscle of Male Rats ». *The Journal of Comparative Neurology* 379 (1): 88-98.
- Josh, M. K. Sarath, S. Pradeep, S. Balachandran, R. Sudha Devi, K. S. Vijayalakshmi Amma, et S. Benjamin. 2012. « Temperature- and solvent-dependent migrations of di(2-ethylhexyl)phthalate, the hazardous plasticizer from commercial PVC blood storage bag ». *Journal of Polymer Research*. <https://doi.org/10.1007/s10965-012-9915-4>.
- Jost, A. 1947. « The Age Factor in the Castration of Male Rabbit Fetuses ». *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.)* 66 (2): 302. <https://doi.org/10.3181/00379727-66-16071>.
- Juntti, Scott A., Jessica Tollkuhn, Melody V. Wu, Eleanor J. Fraser, Taylor Soderborg, Stella Tan, Shin-Ichiro Honda, Nobuhiro Harada, et Nirao M. Shah. 2010. « The Androgen Receptor Governs the Execution, but Not Programming, of Male Sexual and Territorial Behaviors ». *Neuron* 66 (2): 260-72. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.03.024>.
- Jurewicz, Joanna, Michał Radwan, Wojciech Sobala, Danuta Ligocka, Paweł Radwan, Michał Bochenek, Wanda Hawuła, Lucjusz Jakubowski, et Wojciech Hanke. 2013. « Human Urinary Phthalate Metabolites Level and Main Semen Parameters, Sperm Chromatin Structure, Sperm Aneuploidy and Reproductive Hormones ». *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)* 42 (décembre): 232-41. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2013.10.001>.
- Kang, Se Chan, et Byung Mu Lee. 2005. « DNA Methylation of Estrogen Receptor Alpha Gene by Phthalates ». *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A* 68 (23-24): 1995-2003. <https://doi.org/10.1080/15287390491008913>.
- Karlson, P., et M. Luscher. 1959. « Pheromones': A New Term for a Class of Biologically Active Substances ». *Nature* 183 (4653): 55-56. <https://doi.org/10.1038/183055a0>.

- Kasai, Haruo, Masanori Matsuzaki, Jun Noguchi, Nobuaki Yasumatsu, et Hiroyuki Nakahara. 2003. « Structure-Stability-Function Relationships of Dendritic Spines ». *Trends in Neurosciences* 26 (7): 360-68. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(03\)00162-0](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(03)00162-0).
- Kauffman, Alexander S. 2009. « Sexual Differentiation and the Kiss1 System: Hormonal and Developmental Considerations ». *Peptides* 30 (1): 83-93. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2008.06.014>.
- Kavlock, R. J., G. P. Daston, C. DeRosa, P. Fenner-Crisp, L. E. Gray, S. Kaattari, G. Lucier, et al. 1996. « Research Needs for the Risk Assessment of Health and Environmental Effects of Endocrine Disruptors: A Report of the U.S. EPA-Sponsored Workshop ». *Environmental Health Perspectives* 104 Suppl 4 (août): 715-40. <https://doi.org/10.1289/ehp.96104s4715>.
- Keller, Matthieu, Michael J. Baum, Olivier Brock, Peter A. Brennan, et Julie Bakker. 2009. « The Main and the Accessory Olfactory Systems Interact in the Control of Mate Recognition and Sexual Behavior ». *Behavioural Brain Research* 200 (2): 268-76. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.01.020>.
- Keller, Matthieu, Quentin Douhard, Michael J. Baum, et Julie Bakker. 2006. « Sexual Experience Does Not Compensate for the Disruptive Effects of Zinc Sulfate--Lesioning of the Main Olfactory Epithelium on Sexual Behavior in Male Mice ». *Chemical Senses* 31 (8): 753-62. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjl018>.
- Kerr, J. E., R. J. Allore, S. G. Beck, et R. J. Handa. 1995. « Distribution and Hormonal Regulation of Androgen Receptor (AR) and AR Messenger Ribonucleic Acid in the Rat Hippocampus ». *Endocrinology* 136 (8): 3213-21. <https://doi.org/10.1210/endo.136.8.7628354>.
- Kesner, Raymond P., et Michael R. Hunsaker. 2010. « The Temporal Attributes of Episodic Memory ». *Behavioural Brain Research*, Special issue on episodic memory, 215 (2): 299-309. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.12.029>.
- Kesner, Raymond P., Michael R. Hunsaker, et Warren Ziegler. 2010. « The Role of the Dorsal CA1 and Ventral CA1 in Memory for the Temporal Order of a Sequence of Odors ». *Neurobiology of Learning and Memory* 93 (1): 111-16. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2009.08.010>.
- Kikusui, Takefumi, Kaori Nakanishi, Ryoko Nakagawa, Miho Nagasawa, Kazutaka Mogi, et Kazuo Okanoya. 2011. « Cross Fostering Experiments Suggest That Mice Songs Are Innate ». *PLoS One* 6 (3): e17721. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017721>.
- Kim, Tae Sung, Ki Kyung Jung, Soon Sun Kim, Il Hyun Kang, Jung Hee Baek, Hye-Seon Nam, Soon-Keun Hong, et al. 2010. « Effects of in Utero Exposure to Di(n-Butyl) Phthalate on Development of Male Reproductive Tracts in Sprague-Dawley Rats ». *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A* 73 (21-22): 1544-59. <https://doi.org/10.1080/15287394.2010.511579>.
- Kim, Yeni, Eun-Hee Ha, Eui-Jung Kim, Hyesook Park, Mina Ha, Ja-Hyeong Kim, Yun-Chul Hong, Namsoo Chang, et Bung-Nyun Kim. 2011. « Prenatal Exposure to Phthalates and Infant Development at 6 Months: Prospective Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) Study ». *Environmental Health Perspectives* 119 (10): 1495-1500. <https://doi.org/10.1289/ehp.1003178>.

- Kitamura, Takashi, et Kaoru Inokuchi. 2014. « Role of Adult Neurogenesis in Hippocampal-Cortical Memory Consolidation ». *Molecular Brain* 7 (février): 13. <https://doi.org/10.1186/1756-6606-7-13>.
- Klausberger, Thomas, et Peter Somogyi. 2008. « Neuronal Diversity and Temporal Dynamics: The Unity of Hippocampal Circuit Operations ». *Science (New York, N.Y.)* 321 (5885): 53-57. <https://doi.org/10.1126/science.1149381>.
- Knierim, James J., Inah Lee, et Eric L. Hargreaves. 2006. « Hippocampal Place Cells: Parallel Input Streams, Subregional Processing, and Implications for Episodic Memory ». *Hippocampus* 16 (9): 755-64. <https://doi.org/10.1002/hipo.20203>.
- Koch, H. M., R. Preuss, et J. Angerer. 2006. « Di(2-Ethylhexyl)Phthalate (DEHP): Human Metabolism and Internal Exposure-- an Update and Latest Results ». *International Journal of Andrology* 29 (1): 155-65; discussion 181-185. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2005.00607.x>.
- Koch, Holger M., Hermann M. Bolt, Ralf Preuss, et Jürgen Angerer. 2005. « New Metabolites of Di(2-Ethylhexyl)Phthalate (DEHP) in Human Urine and Serum after Single Oral Doses of Deuterium-Labelled DEHP ». *Archives of Toxicology* 79 (7): 367-76. <https://doi.org/10.1007/s00204-004-0642-4>.
- Kolb, B. 1984. « Functions of the Frontal Cortex of the Rat: A Comparative Review ». *Brain Research* 320 (1): 65-98. [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(84\)90018-3](https://doi.org/10.1016/0165-0173(84)90018-3).
- Kondo, Y. 1992. « Lesions of the Medial Amygdala Produce Severe Impairment of Copulatory Behavior in Sexually Inexperienced Male Rats ». *Physiology & Behavior* 51 (5): 939-43. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(92\)90074-c](https://doi.org/10.1016/0031-9384(92)90074-c).
- Koopman, P., J. Gubbay, N. Vivian, P. Goodfellow, et R. Lovell-Badge. 1991. « Male Development of Chromosomally Female Mice Transgenic for Sry ». *Nature* 351 (6322): 117-21. <https://doi.org/10.1038/351117a0>.
- Koss, Wendy A., Jacqueline M. Haertel, Sarah M. Philippi, et Karyn M. Frick. 2018. « Sex Differences in the Rapid Cell Signaling Mechanisms Underlying the Memory-Enhancing Effects of 17 β -Estradiol ». *ENeuro* 5 (5): ENEURO.0267-18.2018. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0267-18.2018>.
- Kougias, Daniel G., Elli P. Sellinger, Jari Willing, et Janice M. Juraska. 2018. « Perinatal Exposure to an Environmentally Relevant Mixture of Phthalates Results in a Lower Number of Neurons and Synapses in the Medial Prefrontal Cortex and Decreased Cognitive Flexibility in Adult Male and Female Rats ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 38 (31): 6864-72. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0607-18.2018>.
- Kovacs, E. G., N. J. MacLusky, et C. Leranth. 2003. « Effects of Testosterone on Hippocampal CA1 Spine Synaptic Density in the Male Rat Are Inhibited by Fimbria/Fornix Transection ». *Neuroscience* 122 (3): 807-10. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2003.08.046>.
- Krege, J. H., J. B. Hodgin, J. F. Couse, E. Enmark, M. Warner, J. F. Mahler, M. Sar, K. S. Korach, J. A. Gustafsson, et O. Smithies. 1998. « Generation and Reproductive Phenotypes of Mice Lacking Estrogen Receptor Beta ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95 (26): 15677-82. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.26.15677>.
- Kritzer, M. F., A. Brewer, F. Montalmant, M. Davenport, et J. K. Robinson. 2007. « Effects of Gonadectomy on Performance in Operant Tasks Measuring

- Prefrontal Cortical Function in Adult Male Rats ». *Hormones and Behavior* 51 (2): 183-94. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2006.07.005>.
- Kritzer, Mary. 2004. « The Distribution of Immunoreactivity for Intracellular Androgen Receptors in the Cerebral Cortex of Hormonally Intact Adult Male and Female Rats: Localization in Pyramidal Neurons Making Corticocortical Connections ». *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 14 (3): 268-80. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhg127>.
- Kumar, Raj, et E. Brad Thompson. 2003. « Transactivation Functions of the N-Terminal Domains of Nuclear Hormone Receptors: Protein Folding and Coactivator Interactions ». *Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.)* 17 (1): 1-10. <https://doi.org/10.1210/me.2002-0258>.
- Kyrides, L. P., F. B. Zienty, G. W. Steahly, et H. L. Morrill. 1947. « SUBSTITUTED IMIDAZOLES AND 2-IMIDAZOLINES ». *The Journal of Organic Chemistry* 12 (4): 577-86. <https://doi.org/10.1021/jo01168a015>.
- Laflamme, N., R. E. Nappi, G. Drolet, C. Labrie, et S. Rivest. 1998. « Expression and Neuropeptidergic Characterization of Estrogen Receptors (ERalpha and ERbeta) throughout the Rat Brain: Anatomical Evidence of Distinct Roles of Each Subtype ». *Journal of Neurobiology* 36 (3): 357-78. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4695\(19980905\)36:3<357::aid-neu5>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4695(19980905)36:3<357::aid-neu5>3.0.co;2-v).
- Lagarde, Fabien, Claire Beausoleil, Scott M. Belcher, Luc P. Belzunces, Claude Emond, Michel Guerbet, et Christophe Rousselle. 2015. « Non-Monotonic Dose-Response Relationships and Endocrine Disruptors: A Qualitative Method of Assessment ». *Environmental Health: A Global Access Science Source* 14 (février): 13. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-14-13>.
- Lamprecht, S. A., F. Kohen, J. Ausher, U. Zor, et H. R. Lindner. 1976. « Hormonal Stimulation of Oestradiol-17 Beta Release from the Rat Ovary during Early Postnatal Development ». *The Journal of Endocrinology* 68 (02): 343-44. <https://doi.org/10.1677/joe.0.0680343>.
- Langston, Rosamund F., et Emma R. Wood. 2010. « Associative Recognition and the Hippocampus: Differential Effects of Hippocampal Lesions on Object-Place, Object-Context and Object-Place-Context Memory ». *Hippocampus* 20 (10): 1139-53. <https://doi.org/10.1002/hipo.20714>.
- Lannigan, Deborah A. 2003. « Estrogen Receptor Phosphorylation ». *Steroids* 68 (1): 1-9. [https://doi.org/10.1016/s0039-128x\(02\)00110-1](https://doi.org/10.1016/s0039-128x(02)00110-1).
- Lapinskas, Paula J., Sherri Brown, Lisa M. Leesnitzer, Steven Blanchard, Cyndi Swanson, Russell C. Cattley, et J. Christopher Corton. 2005. « Role of PPARalpha in Mediating the Effects of Phthalates and Metabolites in the Liver ». *Toxicology* 207 (1): 149-63. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2004.09.008>.
- Latham, Naomi, et Georgia Mason. 2004. « From House Mouse to Mouse House: The Behavioural Biology of Free-Living Mus Musculus and Its Implications in the Laboratory ». *Applied Animal Behaviour Science, International Society for Applied Ethology Special Issue: A selection of papers from the 36th ISAE International Congress.*, 86 (3): 261-89. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2004.02.006>.
- Latini, Giuseppe, Matthias Wittassek, Antonio Del Vecchio, Giuseppe Presta, Claudio De Felice, et Jurgen Angerer. 2009. « Lactational Exposure to Phthalates in

- Southern Italy ». *Environment International* 35 (2): 236-39. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2008.06.002>.
- Lazarov, Orly, et Carolyn Hollands. 2016. « Hippocampal Neurogenesis: Learning to Remember ». *Progress in Neurobiology* 138-140 (mai): 1-18. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.12.006>.
- Lejeune, H., R. Habert, et J. M. Saez. 1998. « Origin, Proliferation and Differentiation of Leydig Cells ». *Journal of Molecular Endocrinology* 20 (1): 1-25. <https://doi.org/10.1677/jme.0.0200001>.
- Leonard, Stuart T., et Peter J. Winsauer. 2011. « The Effects of Gonadal Hormones on Learning and Memory in Male Mammals: A Review ». *Current Zoology* 57 (4): 543-58. <https://doi.org/10.1093/czoolo/57.4.543>.
- Leranth, Csaba, Ors Petnehazy, et Neil J. MacLusky. 2003. « Gonadal Hormones Affect Spine Synaptic Density in the CA1 Hippocampal Subfield of Male Rats ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 23 (5): 1588-92.
- Leuner, Benedetta, Jacqueline Falduto, et Tracey J. Shors. 2003. « Associative Memory Formation Increases the Observation of Dendritic Spines in the Hippocampus ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 23 (2): 659-65.
- Leuner, Benedetta, Erica R. Glasper, et Elizabeth Gould. 2010. « Sexual Experience Promotes Adult Neurogenesis in the Hippocampus despite an Initial Elevation in Stress Hormones ». *PloS One* 5 (7): e11597. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011597>.
- Leung, Jacky K., et Marianne D. Sadar. 2017. « Non-Genomic Actions of the Androgen Receptor in Prostate Cancer ». *Frontiers in Endocrinology* 8: 2. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00002>.
- Levine, Jon E. 2003. « Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) ». In *Encyclopedia of Hormones*, édité par Helen L. Henry et Anthony W. Norman, 157-65. New York: Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B0-12-341103-3/00130-3>.
- Leypold, Bradley G., C. Ron Yu, Trese Leinders-Zufall, Michelle M. Kim, Frank Zufall, et Richard Axel. 2002. « Altered Sexual and Social Behaviors in Trp2 Mutant Mice ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99 (9): 6376-81. <https://doi.org/10.1073/pnas.082127599>.
- Li, Linxi, Tiao Bu, Huina Su, Zhichuan Chen, Yuyuan Liang, Gaolong Zhang, Danyan Zhu, et al. 2015. « Inutero Exposure to Diisononyl Phthalate Caused Testicular Dysgenesis of Rat Fetal Testis ». *Toxicology Letters* 232 (2): 466-74. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.11.024>.
- Li, Meihua, Miwako Masugi-Tokita, Keiko Takanami, Shunji Yamada, et Mitsuhiro Kawata. 2012. « Testosterone Has Sublayer-Specific Effects on Dendritic Spine Maturation Mediated by BDNF and PSD-95 in Pyramidal Neurons in the Hippocampus CA1 Area ». *Brain Research* 1484 (novembre): 76-84. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.09.028>.
- Li, Nan, George D. Papandonatos, Antonia M. Calafat, Kimberly Yolton, Bruce P. Lanphear, Aimin Chen, et Joseph M. Braun. 2019. « Identifying Periods of Susceptibility to the Impact of Phthalates on Children's Cognitive Abilities ». *Environmental Research* 172 (mai): 604-14. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.03.009>.

- Li, Xiaoheng, Xiaomin Chen, Guoxin Hu, Linxi Li, Huina Su, Yiyang Wang, Dongxin Chen, et al. 2016. « Effects of in Utero Exposure to Dicyclohexyl Phthalate on Rat Fetal Leydig Cells ». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 13 (3): E246. <https://doi.org/10.3390/ijerph13030246>.
- Liberles, Stephen D. 2014. « Mammalian Pheromones ». *Annual Review of Physiology* 76: 151-75. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021113-170334>.
- Lima, Ramón H., Janine I. Rossato, Cristiane R. Furini, Lia R. Bevilaqua, Iván Izquierdo, et Martín Cammarota. 2009. « Infusion of Protein Synthesis Inhibitors in the Entorhinal Cortex Blocks Consolidation but Not Reconsolidation of Object Recognition Memory ». *Neurobiology of Learning and Memory* 91 (4): 466-72. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2008.12.009>.
- Lin, Da Yu, Shao-Zhong Zhang, Eric Block, et Lawrence C. Katz. 2005. « Encoding Social Signals in the Mouse Main Olfactory Bulb ». *Nature* 434 (7032): 470-77. <https://doi.org/10.1038/nature03414>.
- Lin, Han, Ren-Shan Ge, Guo-Rong Chen, Guo-Xin Hu, Lei Dong, Qing-Quan Lian, Dianne O. Hardy, Chantal M. Sottas, Xiao-Kun Li, et Matthew P. Hardy. 2008. « Involvement of Testicular Growth Factors in Fetal Leydig Cell Aggregation after Exposure to Phthalate in Utero ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105 (20): 7218-22. <https://doi.org/10.1073/pnas.0709260105>.
- Liu, Jian Xin, Scarlett B. Pinnock, et Joe Herbert. 2011. « Novel Control by the CA3 Region of the Hippocampus on Neurogenesis in the Dentate Gyrus of the Adult Rat ». *PloS One* 6 (3): e17562. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017562>.
- Liu, Kejun, Kim P. Lehmann, Madhabananda Sar, S. Stanley Young, et Kevin W. Gaido. 2005. « Gene Expression Profiling Following in Utero Exposure to Phthalate Esters Reveals New Gene Targets in the Etiology of Testicular Dysgenesis ». *Biology of Reproduction* 73 (1): 180-92. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.104.039404>.
- Liu, Y. C., J. D. Salamone, et B. D. Sachs. 1997. « Lesions in Medial Preoptic Area and Bed Nucleus of Stria Terminalis: Differential Effects on Copulatory Behavior and Noncontact Erection in Male Rats ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 17 (13): 5245-53.
- Locklear, M. N., et M. F. Kritzer. 2014. « Assessment of the Effects of Sex and Sex Hormones on Spatial Cognition in Adult Rats Using the Barnes Maze ». *Hormones and Behavior* 66 (2): 298-308. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2014.06.006>.
- Lorber, Matthew, Jürgen Angerer, et Holger M. Koch. 2010. « A Simple Pharmacokinetic Model to Characterize Exposure of Americans to Di-2-Ethylhexyl Phthalate ». *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology* 20 (1): 38-53. <https://doi.org/10.1038/jes.2008.74>.
- Lorente De Nó, R. 1934. « Studies on the structure of the cerebral cortex. II. Continuation of the study of the ammonic system ». *Journal für Psychologie und Neurologie* 46: 113-77.
- Lorenz, Betty, Luis Miguel Garcia-Segura, et Lydia L. DonCarlos. 2005. « Cellular Phenotype of Androgen Receptor-Immunoreactive Nuclei in the Developing and Adult Rat Brain ». *The Journal of Comparative Neurology* 492 (4): 456-68. <https://doi.org/10.1002/cne.20763>.

- Loy, R., J. L. Gerlach, et B. S. McEwen. 1988. « Autoradiographic Localization of Estradiol-Binding Neurons in the Rat Hippocampal Formation and Entorhinal Cortex ». *Brain Research* 467 (2): 245-51. [https://doi.org/10.1016/0165-3806\(88\)90028-4](https://doi.org/10.1016/0165-3806(88)90028-4).
- Lubahn, D. B., D. R. Joseph, M. Sar, J. Tan, H. N. Higgs, R. E. Larson, F. S. French, et E. M. Wilson. 1988. « The Human Androgen Receptor: Complementary Deoxyribonucleic Acid Cloning, Sequence Analysis and Gene Expression in Prostate ». *Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.)* 2 (12): 1265-75. <https://doi.org/10.1210/mend-2-12-1265>.
- Lubahn, D. B., J. S. Moyer, T. S. Golding, J. F. Couse, K. S. Korach, et O. Smithies. 1993. « Alteration of Reproductive Function but Not Prenatal Sexual Development after Insertional Disruption of the Mouse Estrogen Receptor Gene ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 90 (23): 11162-66. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.23.11162>.
- Luine, V., et M. Rodriguez. 1994. « Effects of Estradiol on Radial Arm Maze Performance of Young and Aged Rats ». *Behavioral and Neural Biology* 62 (3): 230-36. [https://doi.org/10.1016/s0163-1047\(05\)80021-4](https://doi.org/10.1016/s0163-1047(05)80021-4).
- Luine, Victoria, et Maya Frankfurt. 2020. « Estrogenic Regulation of Memory: The First 50 Years ». *Hormones and Behavior* 121 (mai): 104711. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2020.104711>.
- Lüscher, Christian, et Robert C. Malenka. 2012. « NMDA Receptor-Dependent Long-Term Potentiation and Long-Term Depression (LTP/LTD) ». *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 4 (6): a005710. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a005710>.
- Luttge, W. G., et N. R. Hall. 1973. « Androgen-Induced Agonistic Behavior in Castrate Male Swiss-Webster Mice: Comparison of Four Naturally Occurring Androgens ». *Behavioral Biology* 8 (6): 725-32. [https://doi.org/10.1016/s0091-6773\(73\)80114-2](https://doi.org/10.1016/s0091-6773(73)80114-2).
- Lv, Jia, Yanling Li, Jianrong Chen, Rong Li, Chao Bao, Zheng Ding, Wenqiang Ren, et al. 2022. « Maternal Exposure to Bis(2-Ethylhexyl) Phthalate during the Thyroid Hormone-Dependent Stage Induces Persistent Emotional and Cognitive Impairment in Middle-Aged Offspring Mice ». *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association* 163 (mai): 112967. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2022.112967>.
- Lyon, M. F., et S. G. Hawkes. 1970. « X-Linked Gene for Testicular Feminization in the Mouse ». *Nature* 227 (5264): 1217-19. <https://doi.org/10.1038/2271217a0>.
- Ma, Ping, Xudong Liu, Jiliang Wu, Biao Yan, Yuchao Zhang, Yu Lu, Yang Wu, et al. 2015. « Cognitive Deficits and Anxiety Induced by Diisononyl Phthalate in Mice and the Neuroprotective Effects of Melatonin ». *Scientific Reports* 5 (octobre): 14676. <https://doi.org/10.1038/srep14676>.
- Ma, Tan, Xiaoqin Yin, Ruitong Han, Jie Ding, Huan Zhang, Xiaodong Han, et Dongmei Li. 2017. « Effects of In Utero Exposure to Di-n-Butyl Phthalate on Testicular Development in Rat ». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 14 (10): E1284. <https://doi.org/10.3390/ijerph14101284>.
- MacDonald, Christopher J., Kyle Q. Lepage, Uri T. Eden, et Howard Eichenbaum. 2011. « Hippocampal “Time Cells” Bridge the Gap in Memory for Discontiguous

- Events ». *Neuron* 71 (4): 737-49.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.07.012>.
- Maggi, A., L. Susanna, E. Bettini, G. Mantero, et I. Zucchi. 1989. « Hippocampus: A Target for Estrogen Action in Mammalian Brain ». *Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.)* 3 (7): 1165-70. <https://doi.org/10.1210/mend-3-7-1165>.
- Magre, S., et A. Jost. 1991. « Sertoli Cells and Testicular Differentiation in the Rat Fetus ». *Journal of Electron Microscopy Technique* 19 (2): 172-88.
<https://doi.org/10.1002/jemt.1060190205>.
- Maguire, E. A., D. G. Gadian, I. S. Johnsrude, C. D. Good, J. Ashburner, R. S. Frackowiak, et C. D. Frith. 2000. « Navigation-Related Structural Change in the Hippocampi of Taxi Drivers ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97 (8): 4398-4403. <https://doi.org/10.1073/pnas.070039597>.
- Maharjan, Dennis M., Yu Y. Dai, Ethan H. Glantz, et Shantanu P. Jadhav. 2018. « Disruption of Dorsal Hippocampal - Prefrontal Interactions Using Chemogenetic Inactivation Impairs Spatial Learning ». *Neurobiology of Learning and Memory* 155 (novembre): 351-60.
<https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.08.023>.
- Mahood, I. Kim, Nina Hallmark, Chris McKinnell, Marion Walker, Jane S. Fisher, et Richard M. Sharpe. 2005. « Abnormal Leydig Cell Aggregation in the Fetal Testis of Rats Exposed to Di (n-Butyl) Phthalate and Its Possible Role in Testicular Dysgenesis ». *Endocrinology* 146 (2): 613-23. <https://doi.org/10.1210/en.2004-0671>.
- Mahood, I. Kim, Hayley M. Scott, Richard Brown, Nina Hallmark, Marion Walker, et Richard M. Sharpe. 2007. « In Utero Exposure to Di(n-Butyl) Phthalate and Testicular Dysgenesis: Comparison of Fetal and Adult End Points and Their Dose Sensitivity ». *Environmental Health Perspectives* 115 Suppl 1 (décembre): 55-61. <https://doi.org/10.1289/ehp.9366>.
- Main, Katharina M., Gerda K. Mortensen, Marko M. Kaleva, Kirsten A. Boisen, Ida N. Damgaard, Marla Chellakooty, Ida M. Schmidt, et al. 2006. « Human Breast Milk Contamination with Phthalates and Alterations of Endogenous Reproductive Hormones in Infants Three Months of Age ». *Environmental Health Perspectives* 114 (2): 270-76. <https://doi.org/10.1289/ehp.8075>.
- Malenka, Robert C., et Mark F. Bear. 2004. « LTP and LTD: An Embarrassment of Riches ». *Neuron* 44 (1): 5-21. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.09.012>.
- Maloney, E. K., et D. J. Waxman. 1999. « Trans-Activation of PPARalpha and PPARgamma by Structurally Diverse Environmental Chemicals ». *Toxicology and Applied Pharmacology* 161 (2): 209-18.
<https://doi.org/10.1006/taap.1999.8809>.
- Malsbury, C. W. 1971. « Facilitation of Male Rat Copulatory Behavior by Electrical Stimulation of the Medial Preoptic Area ». *Physiology & Behavior* 7 (6): 797-805. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(71\)90042-4](https://doi.org/10.1016/0031-9384(71)90042-4).
- Mandiyan, Vidya S., Jennifer K. Coats, et Nirao M. Shah. 2005. « Deficits in Sexual and Aggressive Behaviors in Cnga2 Mutant Mice ». *Nature Neuroscience* 8 (12): 1660-62. <https://doi.org/10.1038/nn1589>.
- Manning, A., et T. E. McGill. 1974. « Neonatal Androgen and Sexual Behavior in Female House Mice ». *Hormones and Behavior* 5 (1): 19-31.
[https://doi.org/10.1016/0018-506x\(74\)90004-x](https://doi.org/10.1016/0018-506x(74)90004-x).

- Manns, Joseph R., et Howard Eichenbaum. 2006. « Evolution of Declarative Memory ». *Hippocampus* 16 (9): 795-808. <https://doi.org/10.1002/hipo.20205>.
- . 2009. « A Cognitive Map for Object Memory in the Hippocampus ». *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 16 (10): 616-24. <https://doi.org/10.1101/lm.1484509>.
- Manns, Joseph R., Marc W. Howard, et Howard Eichenbaum. 2007. « Gradual Changes in Hippocampal Activity Support Remembering the Order of Events ». *Neuron* 56 (3): 530-40. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.08.017>.
- Maras, Pamela M., et Aras Petrulic. 2006. « Chemosensory and Steroid-Responsive Regions of the Medial Amygdala Regulate Distinct Aspects of Opposite-Sex Odor Preference in Male Syrian Hamsters ». *The European Journal of Neuroscience* 24 (12): 3541-52. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.05216.x>.
- Marie-Claire Levasseur et Thibault, Charles. 2001. *La reproduction chez les mammifères et l'homme*. Editions Quae.
- Marie-Luce, Clarisse, Kalina Raskin, Matei Bolborea, Marion Monin, Marie Picot, et Sakina Mhaouty-Kodja. 2013. « Effects of Neural Androgen Receptor Disruption on Aggressive Behavior, Arginine Vasopressin and Galanin Systems in the Bed Nucleus of Stria Terminalis and Lateral Septum ». *General and Comparative Endocrinology* 188 (juillet): 218-25. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2013.03.031>.
- Martin, Donel M., Gary Witter, et Nicholas R. Burns. 2007. « Gonadal Steroids and Visuo-Spatial Abilities in Adult Males: Implications for Generalized Age-Related Cognitive Decline ». *The Aging Male: The Official Journal of the International Society for the Study of the Aging Male* 10 (1): 17-29. <https://doi.org/10.1080/13685530601183537>.
- Martine, Blanchard, Teil Marie-Jeanne, Dargnat Cendrine, Alliot Fabrice, et Chevreuil Marc. 2013. « Assessment of Adult Human Exposure to Phthalate Esters in the Urban Centre of Paris (France) ». *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 90 (1): 91-96. <https://doi.org/10.1007/s00128-012-0859-5>.
- Martino-Andrade, Anderson J., Rosana N. Morais, Giuliana G. K. Botelho, Graziela Muller, Simone W. Grande, Giovanna B. Carpentieri, Gabriel M. C. Leão, et Paulo R. Dalsenter. 2009. « Coadministration of Active Phthalates Results in Disruption of Foetal Testicular Function in Rats ». *International Journal of Andrology* 32 (6): 704-12. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2008.00939.x>.
- Matsumoto, Yui K., et Kazuo Okanoya. 2016. « Phase-Specific Vocalizations of Male Mice at the Initial Encounter during the Courtship Sequence ». *PLoS One* 11 (2): e0147102. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147102>.
- Matsuzaki, Masanori, Naoki Honkura, Graham C. R. Ellis-Davies, et Haruo Kasai. 2004. « Structural Basis of Long-Term Potentiation in Single Dendritic Spines ». *Nature* 429 (6993): 761-66. <https://doi.org/10.1038/nature02617>.
- McConnell, Sarah E. A., Juliet Alla, Elizabeth Wheat, Russell D. Romeo, Bruce McEwen, et Janice E. Thornton. 2012. « The Role of Testicular Hormones and Luteinizing Hormone in Spatial Memory in Adult Male Rats ». *Hormones and Behavior* 61 (4): 479-86. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2012.01.003>.

- McGaugh, J. L. 1966. « Time-Dependent Processes in Memory Storage ». *Science (New York, N.Y.)* 153 (3742): 1351-58. <https://doi.org/10.1126/science.153.3742.1351>.
- McKee, R. H., M. El-Hawari, M. Stoltz, F. Pallas, et A. W. Lington. 2002. « Absorption, Disposition and Metabolism of Di-Isononyl Phthalate (DINP) in F-344 Rats ». *Journal of Applied Toxicology: JAT* 22 (5): 293-302. <https://doi.org/10.1002/jat.861>.
- Meeker, John D., Antonia M. Calafat, et Russ Hauser. 2009. « Urinary Metabolites of Di(2-Ethylhexyl) Phthalate Are Associated with Decreased Steroid Hormone Levels in Adult Men ». *Journal of Andrology* 30 (3): 287-97. <https://doi.org/10.2164/jandrol.108.006403>.
- Melcangi, R. C., A. Poletti, I. Cavarretta, F. Celotti, A. Colciago, V. Magnaghi, M. Motta, P. Negri-Cesi, et L. Martini. 1998. « The 5alpha-Reductase in the Central Nervous System: Expression and Modes of Control ». *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 65 (1-6): 295-99. [https://doi.org/10.1016/s0960-0760\(98\)00030-2](https://doi.org/10.1016/s0960-0760(98)00030-2).
- Melis, Maria Rosaria, Tiziana Melis, Cristina Cocco, Salvatora Succu, Fabrizio Sanna, Giuliano Pillolla, Antonio Boi, Gian-Luca Ferri, et Antonio Argiolas. 2007. « Oxytocin Injected into the Ventral Tegmental Area Induces Penile Erection and Increases Extracellular Dopamine in the Nucleus Accumbens and Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus of Male Rats ». *The European Journal of Neuroscience* 26 (4): 1026-35. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05721.x>.
- Melzer, Sarah, Magdalena Michael, Antonio Caputi, Marina Eliava, Elke C. Fuchs, Miles A. Whittington, et Hannah Monyer. 2012. « Long-Range-Projecting GABAergic Neurons Modulate Inhibition in Hippocampus and Entorhinal Cortex ». *Science (New York, N.Y.)* 335 (6075): 1506-10. <https://doi.org/10.1126/science.1217139>.
- Mendiola, J., N. Jørgensen, A.-M. Andersson, A. M. Calafat, M. J. Silva, J. B. Redmon, A. Sparks, et al. 2011. « Associations between Urinary Metabolites of Di(2-Ethylhexyl) Phthalate and Reproductive Hormones in Fertile Men ». *International Journal of Andrology* 34 (4): 369-78. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2010.01095.x>.
- Menke, Douglas B., Jana Koubova, et David C. Page. 2003. « Sexual Differentiation of Germ Cells in XX Mouse Gonads Occurs in an Anterior-to-Posterior Wave ». *Developmental Biology* 262 (2): 303-12. [https://doi.org/10.1016/s0012-1606\(03\)00391-9](https://doi.org/10.1016/s0012-1606(03)00391-9).
- Merari, A., et A. Ginton. 1975. « Characteristics of Exaggerated Sexual Behavior Induced by Electrical Stimulation of the Medial Preoptic Area in Male Rats ». *Brain Research* 86 (1): 97-108. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(75\)90641-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(75)90641-1).
- Merchenthaler, Istvan, Malcolm V. Lane, Suzanne Numan, et Tammy L. Dellovade. 2004. « Distribution of Estrogen Receptor Alpha and Beta in the Mouse Central Nervous System: In Vivo Autoradiographic and Immunocytochemical Analyses ». *The Journal of Comparative Neurology* 473 (2): 270-91. <https://doi.org/10.1002/cne.20128>.

- Mhaouty-Kodja, Sakina. 2018. « Role of the Androgen Receptor in the Central Nervous System ». *Molecular and Cellular Endocrinology* 465 (avril): 103-12. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.08.001>.
- Micevych, Paul, et Reymundo Dominguez. 2009. « Membrane Estradiol Signaling in the Brain ». *Frontiers in Neuroendocrinology* 30 (3): 315-27. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2009.04.011>.
- Micevych, Paul E., et Martin J. Kelly. 2012. « Membrane Estrogen Receptor Regulation of Hypothalamic Function ». *Neuroendocrinology* 96 (2): 103-10. <https://doi.org/10.1159/000338400>.
- Migliaccio, A., G. Castoria, M. Di Domenico, A. de Falco, A. Bilancio, M. Lombardi, M. V. Barone, et al. 2000. « Steroid-Induced Androgen Receptor-Oestradiol Receptor Beta-Src Complex Triggers Prostate Cancer Cell Proliferation ». *The EMBO Journal* 19 (20): 5406-17. <https://doi.org/10.1093/emboj/19.20.5406>.
- Mínguez-Alarcón, Lidia, Paige L. Williams, Yu-Han Chiu, Audrey J. Gaskins, Feiby L. Nassan, Ramace Dadd, John Petrozza, Russ Hauser, Jorge E. Chavarro, et Earth Study Team. 2018. « Secular Trends in Semen Parameters among Men Attending a Fertility Center between 2000 and 2017: Identifying Potential Predictors ». *Environment International* 121 (Pt 2): 1297-1303. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.10.052>.
- Mitchell, J. B., et J. Laiacón. 1998. « The Medial Frontal Cortex and Temporal Memory: Tests Using Spontaneous Exploratory Behaviour in the Rat ». *Behavioural Brain Research* 97 (1-2): 107-13. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(98\)00032-1](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(98)00032-1).
- Mitchnick, Krista A., Ari L. Mendell, Cassidy E. Wideman, Kristen H. Jardine, Samantha D. Creighton, Anne-Marie Muller, Elena Choleris, Neil J. MacLusky, et Boyer D. Winters. 2019. « Dissociable Involvement of Estrogen Receptors in Perirhinal Cortex-Mediated Object-Place Memory in Male Rats ». *Psychoneuroendocrinology* 107 (septembre): 98-108. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.05.005>.
- Mittendorf, R. 1995. « Teratogen Update: Carcinogenesis and Teratogenesis Associated with Exposure to Diethylstilbestrol (DES) in Utero ». *Teratology* 51 (6): 435-45. <https://doi.org/10.1002/tera.1420510609>.
- Moffat, Scott D., Alan B. Zonderman, E. Jeffrey Metter, Marc R. Blackman, S. Mitchell Harman, et Susan M. Resnick. 2002. « Longitudinal Assessment of Serum Free Testosterone Concentration Predicts Memory Performance and Cognitive Status in Elderly Men ». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87 (11): 5001-7. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020419>.
- Moghadami, Sajjad, Mehrdad Jahanshahi, Hamid Sepehri, et Hossein Amini. 2016. « Gonadectomy Reduces the Density of Androgen Receptor-Immunoreactive Neurons in Male Rat's Hippocampus: Testosterone Replacement Compensates It ». *Behavioral and Brain Functions: BBF* 12 (1): 5. <https://doi.org/10.1186/s12993-016-0089-9>.
- Moncho-Bogani, Jose, Fernando Martinez-Garcia, Amparo Novejarque, et Enrique Lanuza. 2005. « Attraction to Sexual Pheromones and Associated Odorants in Female Mice Involves Activation of the Reward System and Basolateral Amygdala ». *The European Journal of Neuroscience* 21 (8): 2186-98. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04036.x>.

- Moore, R. W., T. A. Rudy, T. M. Lin, K. Ko, et R. E. Peterson. 2001. « Abnormalities of Sexual Development in Male Rats with in Utero and Lactational Exposure to the Antiandrogenic Plasticizer Di(2-Ethylhexyl) Phthalate ». *Environmental Health Perspectives* 109 (3): 229-37. <https://doi.org/10.1289/ehp.01109229>.
- Morris, R. G., E. Anderson, G. S. Lynch, et M. Baudry. 1986. « Selective Impairment of Learning and Blockade of Long-Term Potentiation by an N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonist, AP5 ». *Nature* 319 (6056): 774-76. <https://doi.org/10.1038/319774a0>.
- Morris, R. G., P. Garrud, J. N. Rawlins, et J. O'Keefe. 1982. « Place Navigation Impaired in Rats with Hippocampal Lesions ». *Nature* 297 (5868): 681-83. <https://doi.org/10.1038/297681a0>.
- Morris, Richard G. M. 1981. « Spatial Localization Does Not Require the Presence of Local Cues ». *Learning and Motivation* 12 (2): 239-60. [https://doi.org/10.1016/0023-9690\(81\)90020-5](https://doi.org/10.1016/0023-9690(81)90020-5).
- . 2003. « Long-Term Potentiation and Memory ». *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 358 (1432): 643-47. <https://doi.org/10.1098/rstb.2002.1230>.
- Moser, Edvard I., Emilio Kropff, et May-Britt Moser. 2008. « Place Cells, Grid Cells, and the Brain's Spatial Representation System ». *Annual Review of Neuroscience* 31: 69-89. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.31.061307.090723>.
- Mosig, D. W., et D. A. Dewsbury. 1976. « Studies of the Copulatory Behavior of House Mice (*Mus Musculus*) ». *Behavioral Biology* 16 (4): 463-73. [https://doi.org/10.1016/s0091-6773\(76\)91635-7](https://doi.org/10.1016/s0091-6773(76)91635-7).
- Motelica-Heino, I., M. Castanier, P. Corbier, D. A. Edwards, et J. Roffi. 1988. « Testosterone Levels in Plasma and Testes of Neonatal Mice ». *Journal of Steroid Biochemistry* 31 (3): 283-86. [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(88\)90351-2](https://doi.org/10.1016/0022-4731(88)90351-2).
- Motohashi, Masaya, Michael F. Wempe, Tomoko Mutou, Yuya Okayama, Norio Kansaku, Hiroyuki Takahashi, Masahiro Ikegami, Masao Asari, et Shin Wakui. 2016. « In Utero-Exposed Di(n-Butyl) Phthalate Induce Dose Dependent, Age-Related Changes of Morphology and Testosterone-Biosynthesis Enzymes/Associated Proteins of Leydig Cell Mitochondria in Rats ». *The Journal of Toxicological Sciences* 41 (2): 195-206. <https://doi.org/10.2131/jts.41.195>.
- Motohashi, Masaya, Michael F. Wempe, Tomoko Mutou, Hiroyuki Takahashi, Norio Kansaku, Masahiro Ikegami, Tomo Inomata, Masao Asari, et Shin Wakui. 2016. « Male Rats Exposed in Utero to Di(n-Butyl) Phthalate: Age-Related Changes in Leydig Cell Smooth Endoplasmic Reticulum and Testicular Testosterone-Biosynthesis Enzymes/Proteins ». *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)* 59 (janvier): 139-46. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2015.12.001>.
- Muller, R. U., et J. L. Kubie. 1987. « The Effects of Changes in the Environment on the Spatial Firing of Hippocampal Complex-Spike Cells ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 7 (7): 1951-68.
- Mumby, D. G. 2001. « Perspectives on Object-Recognition Memory Following Hippocampal Damage: Lessons from Studies in Rats ». *Behavioural Brain Research* 127 (1-2): 159-81. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(01\)00367-9](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(01)00367-9).

- Mumby, Dave G., Stephane Gaskin, Melissa J. Glenn, Tania E. Schramek, et Hugo Lehmann. 2002. « Hippocampal Damage and Exploratory Preferences in Rats: Memory for Objects, Places, and Contexts ». *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 9 (2): 49-57. <https://doi.org/10.1101/lm.41302>.
- Murature, D. A., S. Y. Tang, G. Steinhardt, et R. C. Dougherty. 1987. « Phthalate Esters and Semen Quality Parameters ». *Biomedical & Environmental Mass Spectrometry* 14 (8): 473-77. <https://doi.org/10.1002/bms.1200140815>.
- Murray, E. A., T. J. Bussey, R. R. Hampton, et L. M. Saksida. 2000. « The Parahippocampal Region and Object Identification ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 911 (juin): 166-74. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06725.x>.
- Nadel, L., et L. MacDonald. 1980. « Hippocampus: Cognitive Map or Working Memory? » *Behavioral and Neural Biology* 29 (3): 405-9. [https://doi.org/10.1016/s0163-1047\(80\)90430-6](https://doi.org/10.1016/s0163-1047(80)90430-6).
- Naghdi, N., N. Nafisy, et N. Majlessi. 2001. « The Effects of Intrahippocampal Testosterone and Flutamide on Spatial Localization in the Morris Water Maze ». *Brain Research* 897 (1-2): 44-51. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(00\)03261-3](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(00)03261-3).
- Nakhla, A. M., J. Leonard, D. J. Hryb, et W. Rosner. 1999. « Sex Hormone-Binding Globulin Receptor Signal Transduction Proceeds via a G Protein ». *Steroids* 64 (3): 213-16. [https://doi.org/10.1016/s0039-128x\(98\)00084-1](https://doi.org/10.1016/s0039-128x(98)00084-1).
- Nakiwala, Dorothy, Hugo Peyre, Barbara Heude, Jonathan Y. Bernard, Rémi Béranger, Rémy Slama, Claire Philippat, et EDEN mother-child study group. 2018. « In-Utero Exposure to Phenols and Phthalates and the Intelligence Quotient of Boys at 5 Years ». *Environmental Health: A Global Access Science Source* 17 (1): 17. <https://doi.org/10.1186/s12940-018-0359-0>.
- Nassan, Feiby L., Joshua A. Gunn, Melissa M. Hill, Brent A. Coull, et Russ Hauser. 2019. « High Phthalate Exposure Increased Urinary Concentrations of Quinolinic Acid, Implicated in the Pathogenesis of Neurological Disorders: Is This a Potential Missing Link? » *Environmental Research* 172 (mai): 430-36. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.02.034>.
- Nassan, Feiby L., Joshua A. Gunn, Melissa M. Hill, Paige L. Williams, et Russ Hauser. 2020. « Association of Urinary Concentrations of Phthalate Metabolites with Quinolinic Acid among Women: A Potential Link to Neurological Disorders ». *Environment International* 138 (mai): 105643. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105643>.
- Naulé, Lydie, Clarisse Marie-Luce, Caroline Parmentier, Mariangela Martini, Christelle Albac, Anne-Charlotte Trouillet, Matthieu Keller, Hélène Hardin-Pouzet, et Sakina Mhaouty-Kodja. 2016. « Revisiting the Neural Role of Estrogen Receptor Beta in Male Sexual Behavior by Conditional Mutagenesis ». *Hormones and Behavior* 80 (avril): 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2016.01.014>.
- Naulé, Lydie, Vincent Robert, Caroline Parmentier, Mariangela Martini, Matthieu Keller, Martine Cohen-Solal, Hélène Hardin-Pouzet, Valérie Grange-Messent, Isabelle Franceschini, et Sakina Mhaouty-Kodja. 2015. « Delayed Pubertal Onset and Prepubertal Kiss1 Expression in Female Mice Lacking Central Oestrogen Receptor Beta ». *Human Molecular Genetics* 24 (25): 7326-38. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv430>.

- Net, Sopheak, Richard Sempéré, Anne Delmont, Andrea Paluselli, et Baghdad Ouddane. 2015. « Occurrence, Fate, Behavior and Ecotoxicological State of Phthalates in Different Environmental Matrices ». *Environmental Science & Technology* 49 (7): 4019-35. <https://doi.org/10.1021/es505233b>.
- Neubert da Silva, Gabriela, Tatiana Zauer Curi, Sara Emília Lima Tolouei, Marcella Tapias Passoni, Giovanna Beatriz Sari Hey, Renata Marino Romano, Anderson Joel Martino-Andrade, et Paulo Roberto Dalsenter. 2019. « Effects of Diisopentyl Phthalate Exposure during Gestation and Lactation on Hormone-Dependent Behaviours and Hormone Receptor Expression in Rats ». *Journal of Neuroendocrinology* 31 (12): e12816. <https://doi.org/10.1111/jne.12816>.
- Neunuebel, Joshua P., Adam L. Taylor, Ben J. Arthur, et S. E. Roian Egnor. 2015. « Female Mice Ultrasonically Interact with Males during Courtship Displays ». *ELife* 4 (mai). <https://doi.org/10.7554/eLife.06203>.
- Newman, S. W. 1999. « The Medial Extended Amygdala in Male Reproductive Behavior. A Node in the Mammalian Social Behavior Network ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 877 (juin): 242-57. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb09271.x>.
- Nimchinsky, Esther A., Bernardo L. Sabatini, et Karel Svoboda. 2002. « Structure and Function of Dendritic Spines ». *Annual Review of Physiology* 64: 313-53. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.64.081501.160008>.
- Nissen, H. W. 1931. 3. *The Effects of Gonadectomy, Vasotomy, and Injections of Placental and Orchic Extracts on the Sex Behavior of the White Rat*. Columbia University Press. <https://www.degruyter.com/document/doi/10.7312/ward90352-010/html>.
- Noriega, Nigel C., Kembra L. Howdeshell, Jonathan Furr, Christy R. Lambright, Vickie S. Wilson, et L. Earl Gray. 2009. « Pubertal Administration of DEHP Delays Puberty, Suppresses Testosterone Production, and Inhibits Reproductive Tract Development in Male Sprague-Dawley and Long-Evans Rats ». *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology* 111 (1): 163-78. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp129>.
- Norlin, E. Marianne, Fredrik Gussing, et Anna Berghard. 2003. « Vomeronasal Phenotype and Behavioral Alterations in G Alpha I2 Mutant Mice ». *Current Biology: CB* 13 (14): 1214-19. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(03\)00452-4](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(03)00452-4).
- Nyby, John, Gerard A. Dizinno, et Glayde Whitney. 1976. « Social Status and Ultrasonic Vocalizations of Male Mice ». *Behavioral Biology* 18 (2): 285-89. [https://doi.org/10.1016/S0091-6773\(76\)92198-2](https://doi.org/10.1016/S0091-6773(76)92198-2).
- Oakley, Amy E., Donald K. Clifton, et Robert A. Steiner. 2009. « Kisspeptin Signaling in the Brain ». *Endocrine Reviews* 30 (6): 713-43. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0005>.
- Ojeda, Sergio R., Vincent Prevot, Sabine Heger, et Barbara Dziedzic. 2003. « Gonadotropin-Releasing Hormone and Puberty ». In *Encyclopedia of Hormones*, édité par Helen L. Henry et Anthony W. Norman, 165-71. New York: Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B0-12-341103-3/00125-X>.
- O'Keefe, J., et J. Dostrovsky. 1971. « The Hippocampus as a Spatial Map. Preliminary Evidence from Unit Activity in the Freely-Moving Rat ». *Brain Research* 34 (1): 171-75. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(71\)90358-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(71)90358-1).

- Oliveira, Ana M. M., Joshua D. Hawk, Ted Abel, et Robbert Havekes. 2010. « Post-Training Reversible Inactivation of the Hippocampus Enhances Novel Object Recognition Memory ». *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 17 (3): 155-60. <https://doi.org/10.1101/lm.1625310>.
- O'Mahony, S. M., G. Clarke, Y. E. Borre, T. G. Dinan, et J. F. Cryan. 2015. « Serotonin, Tryptophan Metabolism and the Brain-Gut-Microbiome Axis ». *Behavioural Brain Research* 277 (janvier): 32-48. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.07.027>.
- OQAI. 2015. « Bulletin de l'OQAI ».
- O'Shaughnessy, P. J., I. D. Morris, I. Huhtaniemi, P. J. Baker, et M. H. Abel. 2009. « Role of Androgen and Gonadotrophins in the Development and Function of the Sertoli Cells and Leydig Cells: Data from Mutant and Genetically Modified Mice ». *Molecular and Cellular Endocrinology* 306 (1-2): 2-8. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.11.005>.
- Packard, M. G., J. R. Kohlmaier, et G. M. Alexander. 1996. « Posttraining Intrahippocampal Estradiol Injections Enhance Spatial Memory in Male Rats: Interaction with Cholinergic Systems ». *Behavioral Neuroscience* 110 (3): 626-32. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.110.3.626>.
- Pan, Guowei, Tomoyuki Hanaoka, Mariko Yoshimura, Shujuan Zhang, Ping Wang, Hiromasa Tsukino, Koichi Inoue, Hiroyuki Nakazawa, Shoichiro Tsugane, et Ken Takahashi. 2006. « Decreased Serum Free Testosterone in Workers Exposed to High Levels of Di-n-Butyl Phthalate (DBP) and Di-2-Ethylhexyl Phthalate (DEHP): A Cross-Sectional Study in China ». *Environmental Health Perspectives* 114 (11): 1643-48. <https://doi.org/10.1289/ehp.9016>.
- Pang, S. F., et F. Tang. 1984. « Sex Differences in the Serum Concentrations of Testosterone in Mice and Hamsters during Their Critical Periods of Neural Sexual Differentiation ». *The Journal of Endocrinology* 100 (1): 7-11. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1000007>.
- Pankevich, Diana E., Michael J. Baum, et James A. Cherry. 2004. « Olfactory Sex Discrimination Persists, Whereas the Preference for Urinary Odorants from Estrous Females Disappears in Male Mice after Vomeronasal Organ Removal ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 24 (42): 9451-57. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2376-04.2004>.
- Paradiso, K., J. Zhang, et J. H. Steinbach. 2001. « The C Terminus of the Human Nicotinic Alpha4beta2 Receptor Forms a Binding Site Required for Potentiation by an Estrogenic Steroid ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 21 (17): 6561-68.
- Paredes, R. G., T. Tzschentke, et N. Nakach. 1998. « Lesions of the Medial Preoptic Area/Anterior Hypothalamus (MPOA/AH) Modify Partner Preference in Male Rats ». *Brain Research* 813 (1): 1-8. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(98\)00914-7](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(98)00914-7).
- Paredes, Raúl G. 2003. « Medial Preoptic Area/Anterior Hypothalamus and Sexual Motivation ». *Scandinavian Journal of Psychology* 44 (3): 203-12. <https://doi.org/10.1111/1467-9450.00337>.
- Parron, Carole, Bruno Poucet, et Etienne Save. 2004. « Entorhinal Cortex Lesions Impair the Use of Distal but Not Proximal Landmarks during Place Navigation in the Rat ». *Behavioural Brain Research* 154 (2): 345-52. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2004.03.006>.

- Patchev, Vladimir K., Jens Schroeder, Franziska Goetz, Wolfgang Rohde, et Alexandre V. Patchev. 2004. « Neurotropic Action of Androgens: Principles, Mechanisms and Novel Targets ». *Experimental Gerontology* 39 (11-12): 1651-60. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2004.07.011>.
- Peng, Ling. 2015a. « Mice Brain Tissue Injury Induced by Diisononyl Phthalate Exposure and the Protective Application of Vitamin E ». *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* 29 (7): 311-20. <https://doi.org/10.1002/jbt.21700>.
- . 2015b. « Mice Brain Tissue Injury Induced by Diisononyl Phthalate Exposure and the Protective Application of Vitamin E ». *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* 29 (7): 311-20. <https://doi.org/10.1002/jbt.21700>.
- Petersen, J. H., et T. Breindahl. 2000. « Plasticizers in Total Diet Samples, Baby Food and Infant Formulae ». *Food Additives and Contaminants* 17 (2): 133-41. <https://doi.org/10.1080/026520300283487>.
- Pettorossi, Vito Enrico, Michela Di Mauro, Mariangela Scarduzio, Roberto Panichi, Alessandro Tozzi, Paolo Calabresi, et Silvarosa Grassi. 2013. « Modulatory Role of Androgenic and Estrogenic Neurosteroids in Determining the Direction of Synaptic Plasticity in the CA1 Hippocampal Region of Male Rats ». *Physiological Reports* 1 (7): e00185. <https://doi.org/10.1002/phy2.185>.
- Pfaff, D. W., L.-M. Kow, M. D. Loose, et L. M. Flanagan-Cato. 2008. « Reverse Engineering the Lordosis Behavior Circuit ». *Hormones and Behavior* 54 (3): 347-54. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2008.03.012>.
- Phoenix, C. H., R. W. Goy, A. A. Gerall, et W. C. Young. 1959. « Organizing Action of Prenatally Administered Testosterone Propionate on the Tissues Mediating Mating Behavior in the Female Guinea Pig ». *Endocrinology* 65 (septembre): 369-82. <https://doi.org/10.1210/endo-65-3-369>.
- Picot, Marie, Jean-Marie Billard, Carlos Dombret, Christelle Albac, Nida Karameh, Stéphanie Daumas, Hélène Hardin-Pouzet, et Sakina Mhaouty-Kodja. 2016. « Neural Androgen Receptor Deletion Impairs the Temporal Processing of Objects and Hippocampal CA1-Dependent Mechanisms ». *PLoS One* 11 (2): e0148328. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148328>.
- Picot, Marie, Lydie Naulé, Clarisse Marie-Luce, Mariangela Martini, Kalina Raskin, Valérie Grange-Messent, Isabelle Franceschini, Matthieu Keller, et Sakina Mhaouty-Kodja. 2014. « Vulnerability of the Neural Circuitry Underlying Sexual Behavior to Chronic Adult Exposure to Oral Bisphenol a in Male Mice ». *Endocrinology* 155 (2): 502-12. <https://doi.org/10.1210/en.2013-1639>.
- Pitchers, Kyle K., Margaret E. Balfour, Michael N. Lehman, Neil M. Richtand, Lei Yu, et Lique M. Coolen. 2010. « Neuroplasticity in the Mesolimbic System Induced by Natural Reward and Subsequent Reward Abstinence ». *Biological Psychiatry* 67 (9): 872-79. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.036>.
- Piterkin, Pavel, Emily Cole, Marie-Pierre Cossette, Stephane Gaskin, et Dave G. Mumby. 2008. « A Limited Role for the Hippocampus in the Modulation of Novel-Object Preference by Contextual Cues ». *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 15 (10): 785-91. <https://doi.org/10.1101/lm.1035508>.
- Pocar, Paola, Nadia Fiandanese, Camillo Secchi, Anna Berrini, Bernd Fischer, Juliane S. Schmidt, Kristina Schaedlich, et Vitaliano Borromeo. 2012. « Exposure to Di(2-Ethyl-Hexyl) Phthalate (DEHP) in Utero and during Lactation Causes Long-Term

- Pituitary-Gonadal Axis Disruption in Male and Female Mouse Offspring ». *Endocrinology* 153 (2): 937-48. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1450>.
- Polanska, Kinga, Danuta Ligocka, Wojciech Sobala, et Wojciech Hanke. 2014. « Phthalate Exposure and Child Development: The Polish Mother and Child Cohort Study ». *Early Human Development* 90 (9): 477-85. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2014.06.006>.
- Polyzos, S. A., J. Kountouras, G. Deretzi, C. Zavos, et C. S. Mantzoros. 2012. « The Emerging Role of Endocrine Disruptors in Pathogenesis of Insulin Resistance: A Concept Implicating Nonalcoholic Fatty Liver Disease ». *Current Molecular Medicine* 12 (1): 68-82. <https://doi.org/10.2174/156652412798376161>.
- Poucet, B., C. Thinus-Blanc, et R. U. Muller. 1994. « Place Cells in the Ventral Hippocampus of Rats ». *Neuroreport* 5 (16): 2045-48. <https://doi.org/10.1097/00001756-199410270-00014>.
- Pouliot, W. A., R. J. Handa, et S. G. Beck. 1996. « Androgen Modulates N-Methyl-D-Aspartate-Mediated Depolarization in CA1 Hippocampal Pyramidal Cells ». *Synapse (New York, N.Y.)* 23 (1): 10-19. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2396\(199605\)23:1<10::AID-SYN2>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2396(199605)23:1<10::AID-SYN2>3.0.CO;2-K).
- Powers, J. B. 1970. « Hormonal Control of Sexual Receptivity during the Estrous Cycle of the Rat ». *Physiology & Behavior* 5 (8): 831-35. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(70\)90167-8](https://doi.org/10.1016/0031-9384(70)90167-8).
- Prados, Julien, Ludwig Stenz, Emmanuel Somm, Christelle Stouder, Alexandre Dayer, et Ariane Paoloni-Giacobino. 2015. « Prenatal Exposure to DEHP Affects Spermatogenesis and Sperm DNA Methylation in a Strain-Dependent Manner ». *PLoS One* 10 (7): e0132136. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132136>.
- Preston, Alison R., et Howard Eichenbaum. 2013. « Interplay of Hippocampus and Prefrontal Cortex in Memory ». *Current Biology: CB* 23 (17): R764-773. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.05.041>.
- Priskorn, L., A. K. Bang, L. Nordkap, M. Krause, J. Mendiola, T. K. Jensen, A. Juul, N. E. Skakkebaek, S. H. Swan, et N. Jørgensen. 2019. « Anogenital Distance Is Associated with Semen Quality but Not Reproductive Hormones in 1106 Young Men from the General Population ». *Human Reproduction (Oxford, England)* 34 (1): 12-24. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey326>.
- Prusky, G. T., R. M. Douglas, L. Nelson, A. Shabanpoor, et R. J. Sutherland. 2004. « Visual Memory Task for Rats Reveals an Essential Role for Hippocampus and Perirhinal Cortex ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101 (14): 5064-68. <https://doi.org/10.1073/pnas.0308528101>.
- Quinn, Alexander, et Peter Koopman. 2012. « The Molecular Genetics of Sex Determination and Sex Reversal in Mammals ». *Seminars in Reproductive Medicine* 30 (5): 351-63. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1324718>.
- Quinnies, Kayla M., Erin P. Harris, Rodney W. Snyder, Susan S. Sumner, et Emilie F. Rissman. 2017. « Direct and Transgenerational Effects of Low Doses of Perinatal Di-(2-Ethylhexyl) Phthalate (DEHP) on Social Behaviors in Mice ». *PLoS One* 12 (2): e0171977. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171977>.
- Radke, Elizabeth G., Joseph M. Braun, Rebecca M. Nachman, et Glinda S. Cooper. 2020. « Phthalate Exposure and Neurodevelopment: A Systematic Review and Meta-

- Analysis of Human Epidemiological Evidence ». *Environment International* 137 (avril): 105408. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105408>.
- Rahman, Faisal, et Helen C. Christian. 2007. « Non-Classical Actions of Testosterone: An Update ». *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM* 18 (10): 371-78. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2007.09.004>.
- Raja, Mathan K., Julia Preobraschenski, Sergio Del Olmo-Cabrera, Rebeca Martinez-Turrillas, Reinhard Jahn, Isabel Perez-Otano, et John F. Wesseling. 2019. « Elevated Synaptic Vesicle Release Probability in Synaptophysin/Gyrin Family Quadruple Knockouts ». *ELife* 8 (mai): e40744. <https://doi.org/10.7554/eLife.40744>.
- Ramon Y Cajal, S. 1952. « Structure and Connections of Neurons ». *Bulletin of the Los Angeles Neurological Society* 17 (1-2): 5-46.
- Ramos-Chávez, L. A., R. Lugo Huitrón, D. González Esquivel, B. Pineda, C. Ríos, D. Silva-Adaya, L. Sánchez-Chapul, G. Roldán-Roldán, et V. Pérez de la Cruz. 2018. « Relevance of Alternative Routes of Kynurenic Acid Production in the Brain ». *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2018: 5272741. <https://doi.org/10.1155/2018/5272741>.
- Ramzan, Firyal, Amber B. Azam, D. Ashley Monks, et Iva B. Zovkic. 2018. « Androgen Receptor Is a Negative Regulator of Contextual Fear Memory in Male Mice ». *Hormones and Behavior* 106 (novembre): 10-18. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2018.08.012>.
- Rao, A., E. Kim, M. Sheng, et A. M. Craig. 1998. « Heterogeneity in the Molecular Composition of Excitatory Postsynaptic Sites during Development of Hippocampal Neurons in Culture ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 18 (4): 1217-29.
- Raskin, K., et S. Mhaouty-Kodja. 2011. « Testostérone et contrôle central de l'érection ». *Basic and Clinical Andrology* 21 (3): 175-85. <https://doi.org/10.1007/s12610-011-0135-2>.
- Raskin, Kalina, Karel de Gendt, Anne Duittoz, Philippe Liere, Guido Verhoeven, François Tronche, et Sakina Mhaouty-Kodja. 2009a. « Conditional Inactivation of Androgen Receptor Gene in the Nervous System: Effects on Male Behavioral and Neuroendocrine Responses ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 29 (14): 4461-70. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0296-09.2009>.
- . 2009b. « Conditional Inactivation of Androgen Receptor Gene in the Nervous System: Effects on Male Behavioral and Neuroendocrine Responses ». *The Journal of Neuroscience* 29 (14): 4461. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0296-09.2009>.
- Raskin, Kalina, Clarisse Marie-Luce, Marie Picot, Véronique Bernard, Philippe Mailly, Hélène Hardin-Pouzet, François Tronche, et Sakina Mhaouty-Kodja. 2012. « Characterization of the Spinal Nucleus of the Bulbocavernosus Neuromuscular System in Male Mice Lacking Androgen Receptor in the Nervous System ». *Endocrinology* 153 (7): 3376-85. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1001>.
- Restrepo, Diego, Julie Arellano, Anthony M. Oliva, Michele L. Schaefer, et Weihong Lin. 2004. « Emerging Views on the Distinct but Related Roles of the Main and Accessory Olfactory Systems in Responsiveness to Chemosensory Signals in

- Mice ». *Hormones and Behavior* 46 (3): 247-56. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2004.02.009>.
- Rhomberg, Lorenz R., et Julie E. Goodman. 2012. « Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose-Responses of Endocrine Disrupting Chemicals: Has the Case Been Made? » *Regulatory Toxicology and Pharmacology: RTP* 64 (1): 130-33. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2012.06.015>.
- Riga, Danai, Mariana R. Matos, Annet Glas, August B. Smit, Sabine Spijker, et Michel C. Van den Oever. 2014. « Optogenetic Dissection of Medial Prefrontal Cortex Circuitry ». *Frontiers in Systems Neuroscience* 8: 230. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00230>.
- Rizk, Angela, Jennifer Robertson, et Jacob Raber. 2005. « Behavioral Performance of Tfm Mice Supports the Beneficial Role of Androgen Receptors in Spatial Learning and Memory ». *Brain Research* 1034 (1-2): 132-38. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.12.002>.
- Rizvi, TA, AZ Murphy, M Ennis, MM Behbehani, et MT Shipley. 1996. « Medial preoptic area afferents to periaqueductal gray medullo-output neurons: a combined Fos and tract tracing study ». *The Journal of Neuroscience* 16 (1): 333-44. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.16-01-00333.1996>.
- Roa, J., E. Vigo, D. García-Galiano, J. M. Castellano, V. M. Navarro, R. Pineda, C. Diéguez, E. Aguilar, L. Pinilla, et M. Tena-Sempere. 2008. « Desensitization of Gonadotropin Responses to Kisspeptin in the Female Rat: Analyses of LH and FSH Secretion at Different Developmental and Metabolic States ». *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 294 (6): E1088-1096. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90240.2008>.
- Rodo, Christophe, Francesca Sargolini, et Etienne Save. 2017. « Processing of Spatial and Non-Spatial Information in Rats with Lesions of the Medial and Lateral Entorhinal Cortex: Environmental Complexity Matters ». *Behavioural Brain Research* 320 (mars): 200-209. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.12.009>.
- Rodríguez-Manzo, G., F. Pellicer, K. Larsson, et A. Fernández-Guasti. 2000. « Stimulation of the Medial Preoptic Area Facilitates Sexual Behavior but Does Not Reverse Sexual Satiation ». *Behavioral Neuroscience* 114 (3): 553-60.
- Roesler, Rafael, Marise B. Parent, Ryan T. LaLumiere, et Christa K. McIntyre. 2021. « Amygdala-Hippocampal Interactions in Synaptic Plasticity and Memory Formation ». *Neurobiology of Learning and Memory* 184 (octobre): 107490. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2021.107490>.
- Root, Cory M., Christine A. Denny, René Hen, et Richard Axel. 2014. « The Participation of Cortical Amygdala in Innate, Odour-Driven Behaviour ». *Nature* 515 (7526): 269-73. <https://doi.org/10.1038/nature13897>.
- Roux, Nicolas de, Emmanuelle Genin, Jean-Claude Carel, Fumihiko Matsuda, Jean-Louis Chaussain, et Edwin Milgrom. 2003. « Hypogonadotropic Hypogonadism Due to Loss of Function of the Kiss1-Derived Peptide Receptor GPR54 ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100 (19): 10972-76. <https://doi.org/10.1073/pnas.1834399100>.
- Rubinow, D. R., et P. J. Schmidt. 1996. « Androgens, Brain, and Behavior ». *The American Journal of Psychiatry* 153 (8): 974-84. <https://doi.org/10.1176/ajp.153.8.974>.

- Ryan, K. J., F. Naftolin, V. Reddy, F. Flores, et Z. Petro. 1972. « Estrogen Formation in the Brain ». *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 114 (4): 454-60. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(72\)90204-9](https://doi.org/10.1016/0002-9378(72)90204-9).
- Sachs, B. D. 1982. « Role of Striated Penile Muscles in Penile Reflexes, Copulation, and Induction of Pregnancy in the Rat ». *Journal of Reproduction and Fertility* 66 (2): 433-43. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0660433>.
- Safarpour, Soheila, Maryam Ghasemi-Kasman, Samaneh Safarpour, et Yasaman Mahdizadeh Darban. 2022. « Effects of Di-2-Ethylhexyl Phthalate on Central Nervous System Functions: A Narrative Review ». *Current Neuropharmacology* 20 (4): 766-76. <https://doi.org/10.2174/1570159X19666210713122517>.
- Safarpour, Soheila, Ebrahim Zabihi, Maryam Ghasemi-Kasman, Nasrin Nosratiyan, et Farideh Feizi. 2021. « Prenatal and Breastfeeding Exposure to Low Dose of Diethylhexyl Phthalate Induces Behavioral Deficits and Exacerbates Oxidative Stress in Rat Hippocampus ». *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association* 154 (août): 112322. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112322>.
- Saillenfait, Anne-Marie, Jean-Philippe Sabaté, et Frédéric Gallissot. 2009. « Effects of in Utero Exposure to Di-n-Hexyl Phthalate on the Reproductive Development of the Male Rat ». *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)* 28 (4): 468-76. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2009.06.013>.
- Sakamoto, H., et M. Kawata. 2009. « Gastrin-Releasing Peptide System in the Spinal Cord Controls Male Sexual Behaviour ». *Journal of Neuroendocrinology* 21 (4): 432-35. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2009.01847.x>.
- Sakamoto, Hirotaka, Ken-Ichi Matsuda, Damian G. Zuloaga, Hisayuki Hongu, Etsuko Wada, Keiji Wada, Cynthia L. Jordan, S. Marc Breedlove, et Mitsuhiro Kawata. 2008. « Sexually Dimorphic Gastrin Releasing Peptide System in the Spinal Cord Controls Male Reproductive Functions ». *Nature Neuroscience* 11 (6): 634-36. <https://doi.org/10.1038/nn.2126>.
- Sakamoto, Hirotaka, Kazuhiro Saito, Clarisse Marie-Luce, Kalina Raskin, Takumi Oti, Keita Satoh, Kei Tamura, Tatsuya Sakamoto, et Sakina Mhaouty-Kodja. 2014. « Androgen Regulates Development of the Sexually Dimorphic Gastrin-Releasing Peptide Neuron System in the Lumbar Spinal Cord: Evidence from a Mouse Line Lacking Androgen Receptor in the Nervous System ». *Neuroscience Letters* 558 (janvier): 109-14. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.10.068>.
- Sakhi, Amrit K., Inger Therese L. Lillegaard, Stefan Voorspoels, Monica H. Carlsen, Elin B. Løken, Anne L. Brantsæter, Margaretha Haugen, Helle M. Meltzer, et Cathrine Thomsen. 2014. « Concentrations of Phthalates and Bisphenol A in Norwegian Foods and Beverages and Estimated Dietary Exposure in Adults ». *Environment International* 73 (décembre): 259-69. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.08.005>.
- Sala, Carlo, et Menahem Segal. 2014. « Dendritic Spines: The Locus of Structural and Functional Plasticity ». *Physiological Reviews* 94 (1): 141-88. <https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2013>.
- Salgueiro, Élena, et Anne Reyss. 2002. *Biologie de la reproduction sexuée*. Paris, France: Belin.
- Salz, Daniel M., Zoran Tiganj, Srijesa Khasnabish, Annalyse Kohley, Daniel Sheehan, Marc W. Howard, et Howard Eichenbaum. 2016. « Time Cells in Hippocampal

- Area CA3 ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 36 (28): 7476-84. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0087-16.2016>.
- Sandstrom, Noah J., Ju H. Kim, et Molly A. Wasserman. 2006. « Testosterone Modulates Performance on a Spatial Working Memory Task in Male Rats ». *Hormones and Behavior* 50 (1): 18-26. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2005.09.008>.
- Sano, Kazuhiro, Mariko Nakata, Sergei Musatov, Masahiro Morishita, Toshiro Sakamoto, Shinji Tsukahara, et Sonoko Ogawa. 2016. « Pubertal Activation of Estrogen Receptor α in the Medial Amygdala Is Essential for the Full Expression of Male Social Behavior in Mice ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 113 (27): 7632-37. <https://doi.org/10.1073/pnas.1524907113>.
- Sano, Kazuhiro, Mumeko C. Tsuda, Sergei Musatov, Toshiro Sakamoto, et Sonoko Ogawa. 2013. « Differential Effects of Site-Specific Knockdown of Estrogen Receptor α in the Medial Amygdala, Medial Pre-Optic Area, and Ventromedial Nucleus of the Hypothalamus on Sexual and Aggressive Behavior of Male Mice ». *The European Journal of Neuroscience* 37 (8): 1308-19. <https://doi.org/10.1111/ejn.12131>.
- Sar, M., D. B. Lubahn, F. S. French, et E. M. Wilson. 1990. « Immunohistochemical Localization of the Androgen Receptor in Rat and Human Tissues ». *Endocrinology* 127 (6): 3180-86. <https://doi.org/10.1210/endo-127-6-3180>.
- Sato, Takashi, Takahiro Matsumoto, Takashi Yamada, Tomoyuki Watanabe, Hirotaka Kawano, et Shigeaki Kato. 2003. « Late Onset of Obesity in Male Androgen Receptor-Deficient (AR KO) Mice ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 300 (1): 167-71. [https://doi.org/10.1016/s0006-291x\(02\)02774-2](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(02)02774-2).
- Save, Etienne, et Francesca Sargolini. 2017. « Disentangling the Role of the MEC and LEC in the Processing of Spatial and Non-Spatial Information: Contribution of Lesion Studies ». *Frontiers in Systems Neuroscience* 11: 81. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2017.00081>.
- Savitz, Jonathan. 2020. « The Kynurenine Pathway: A Finger in Every Pie ». *Molecular Psychiatry* 25 (1): 131-47. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0414-4>.
- SCENIHR, Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks. 2015. « Opinion on The safety of medical devices containing DEHPplasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk ». https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenihr_o_047.pdf.
- Schmahl, J., E. M. Eicher, L. L. Washburn, et B. Capel. 2000. « Sry Induces Cell Proliferation in the Mouse Gonad ». *Development (Cambridge, England)* 127 (1): 65-73.
- Schrøder, H. D. 1980. « Organization of the Motoneurons Innervating the Pelvic Muscles of the Male Rat ». *The Journal of Comparative Neurology* 192 (3): 567-87. <https://doi.org/10.1002/cne.901920313>.
- Schulz, Kalynn M., Heather A. Molenda-Figueira, et Cheryl L. Sisk. 2009. « Back to the Future: The Organizational-Activational Hypothesis Adapted to Puberty and

- Adolescence ». *Hormones and Behavior* 55 (5): 597-604. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2009.03.010>.
- Segovia, S., et A. Guillamón. 1982. « Effects of Sex Steroids on the Development of the Vomeronasal Organ in the Rat ». *Brain Research* 281 (2): 209-12. [https://doi.org/10.1016/0165-3806\(82\)90160-2](https://doi.org/10.1016/0165-3806(82)90160-2).
- Sekaran, Suganya, et Arunakaran Jagadeesan. 2015. « In Utero Exposure to Phthalate Downregulates Critical Genes in Leydig Cells of F1 Male Progeny ». *Journal of Cellular Biochemistry* 116 (7): 1466-77. <https://doi.org/10.1002/jcb.25108>.
- Sellinger, Elli P., Victoria R. Riesgo, Amara S. Brinks, Jari Willing, et Janice M. Juraska. 2021. « Perinatal Phthalate Exposure Increases Developmental Apoptosis in the Rat Medial Prefrontal Cortex ». *Neurotoxicology* 87 (décembre): 167-73. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2021.09.007>.
- Seminara, Stephanie B., Sophie Messager, Emmanouella E. Chatzidaki, Rosemary R. Thresher, James S. Acierno, Jenna K. Shagoury, Yousef Bo-Abbas, et al. 2003. « The GPR54 Gene as a Regulator of Puberty ». *The New England Journal of Medicine* 349 (17): 1614-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035322>.
- Shah, Nirao M., David J. Pisapia, Silas Maniatis, Monica M. Mendelsohn, Adriana Nemes, et Richard Axel. 2004. « Visualizing Sexual Dimorphism in the Brain ». *Neuron* 43 (3): 313-19. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.07.008>.
- Sharman, M., W. A. Read, L. Castle, et J. Gilbert. 1994. « Levels of Di-(2-Ethylhexyl)Phthalate and Total Phthalate Esters in Milk, Cream, Butter and Cheese ». *Food Additives and Contaminants* 11 (3): 375-85. <https://doi.org/10.1080/02652039409374236>.
- Sheehan, D. M. 2000. « Activity of Environmentally Relevant Low Doses of Endocrine Disruptors and the Bisphenol A Controversy: Initial Results Confirmed ». *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.)* 224 (2): 57-60. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1373.2000.22401.x>.
- Shelby, Michael D. 2006. « NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Di (2-Ethylhexyl) Phthalate (DEHP) ». *Ntp Cerhr Mon*, n° 18 (novembre): v, vii-7, II-iii-xiii passim.
- Shima, Naoko, Yoshihide Yamaguchi, et Kazunari Yuri. 2003. « Distribution of Estrogen Receptor Beta mRNA-Containing Cells in Ovariectomized and Estrogen-Treated Female Rat Brain ». *Anatomical Science International* 78 (2): 85-97. <https://doi.org/10.1046/j.0022-7722.2003.00042.x>.
- Shimazaki, J., H. Kurihara, Y. Ito, et K. Shida. 1965. « Metabolism of Testosterone in Prostate. 2. Separation of Prostatic 17-Beta-OH-Dehydrogenase and 5-Alpha-Reductase ». *The Gunma Journal of Medical Sciences* 14 (4): 326-33.
- Shirota, Mariko, Yoshiaki Saito, Kiyoshi Imai, Shinji Horiuchi, Shinsuke Yoshimura, Masako Sato, Tetsuji Nagao, Hiroshi Ono, et Masanobu Katoh. 2005. « Influence of Di-(2-Ethylhexyl)Phthalate on Fetal Testicular Development by Oral Administration to Pregnant Rats ». *The Journal of Toxicological Sciences* 30 (3): 175-94. <https://doi.org/10.2131/jts.30.175>.
- Shughrue, P. J., M. V. Lane, et I. Merchenthaler. 1997. « Comparative Distribution of Estrogen Receptor-Alpha and -Beta mRNA in the Rat Central Nervous System ». *The Journal of Comparative Neurology* 388 (4): 507-25.

- [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19971201\)388:4<507::aid-cne1>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19971201)388:4<507::aid-cne1>3.0.co;2-6).
- Shughrue, Paul J., G. Roger Askew, Tammy L. Dellovade, et Istvan Merchenthaler. 2002. « Estrogen-Binding Sites and Their Functional Capacity in Estrogen Receptor Double Knockout Mouse Brain ». *Endocrinology* 143 (5): 1643-50. <https://doi.org/10.1210/endo.143.5.8772>.
- Sidebotham, Joseph. 1877. « Singing Mice ». *Nature* 17 (419): 29-29. <https://doi.org/10.1038/017029a0>.
- Silva, Janaína Camacho da, Alexandre Umpierrez Amaral, Cristiane Cecatto, Alessandro Wajner, Kálita Dos Santos Godoy, Rafael Teixeira Ribeiro, Aline de Mello Gonçalves, et al. 2017. « α -Ketoacidic Acid and α -Aminoacidic Acid Cause Disturbance of Glutamatergic Neurotransmission and Induction of Oxidative Stress In Vitro in Brain of Adolescent Rats ». *Neurotoxicity Research* 32 (2): 276-90. <https://doi.org/10.1007/s12640-017-9735-8>.
- Simerly, R. B., C. Chang, M. Muramatsu, et L. W. Swanson. 1990. « Distribution of Androgen and Estrogen Receptor mRNA-Containing Cells in the Rat Brain: An in Situ Hybridization Study ». *The Journal of Comparative Neurology* 294 (1): 76-95. <https://doi.org/10.1002/cne.902940107>.
- Simerly, R. B., R. A. Gorski, et L. W. Swanson. 1986. « Neurotransmitter Specificity of Cells and Fibers in the Medial Preoptic Nucleus: An Immunohistochemical Study in the Rat ». *The Journal of Comparative Neurology* 246 (3): 343-63. <https://doi.org/10.1002/cne.902460305>.
- Simerly, R. B., et L. W. Swanson. 1986. « The Organization of Neural Inputs to the Medial Preoptic Nucleus of the Rat ». *The Journal of Comparative Neurology* 246 (3): 312-42. <https://doi.org/10.1002/cne.902460304>.
- . 1988. « Projections of the Medial Preoptic Nucleus: A Phaseolus Vulgaris Leucoagglutinin Anterograde Tract-Tracing Study in the Rat ». *The Journal of Comparative Neurology* 270 (2): 209-42. <https://doi.org/10.1002/cne.902700205>.
- Sinclair, A. H., P. Berta, M. S. Palmer, J. R. Hawkins, B. L. Griffiths, M. J. Smith, J. W. Foster, A. M. Frischauf, R. Lovell-Badge, et P. N. Goodfellow. 1990. « A Gene from the Human Sex-Determining Region Encodes a Protein with Homology to a Conserved DNA-Binding Motif ». *Nature* 346 (6281): 240-44. <https://doi.org/10.1038/346240a0>.
- Singh, Neha, Vikram Dalal, et Pravindra Kumar. 2018. « Structure Based Mimicking of Phthalic Acid Esters (PAEs) and Inhibition of HACMSD, an Important Enzyme of the Tryptophan Kynurenine Metabolism Pathway ». *International Journal of Biological Macromolecules* 108 (mars): 214-24. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.12.005>.
- Singh, Sher, et Steven Shoei-Lung Li. 2012. « Epigenetic Effects of Environmental Chemicals Bisphenol A and Phthalates ». *International Journal of Molecular Sciences* 13 (8): 10143-53. <https://doi.org/10.3390/ijms130810143>.
- Skucas, Vanessa A., Aine M. Duffy, Lauren C. Harte-Hargrove, Alejandra Magagna-Poveda, Thomas Radman, Goutam Chakraborty, Charles E. Schroeder, Neil J. MacLusky, et Helen E. Scharfman. 2013. « Testosterone Depletion in Adult Male Rats Increases Mossy Fiber Transmission, LTP, and Sprouting in Area CA3 of Hippocampus ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the*

- Society for Neuroscience* 33 (6): 2338-55.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3857-12.2013>.
- Sluysers, M., A. W. Rijkers, C. C. de Goeij, M. Parker, et J. Hilkens. 1988. « Assignment of Estradiol Receptor Gene to Mouse Chromosome 10 ». *Journal of Steroid Biochemistry* 31 (5): 757-61. [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(88\)90283-x](https://doi.org/10.1016/0022-4731(88)90283-x).
- Smith, Jeremy T., Donald K. Clifton, et Robert A. Steiner. 2006. « Regulation of the Neuroendocrine Reproductive Axis by Kisspeptin-GPR54 Signaling ». *Reproduction (Cambridge, England)* 131 (4): 623-30. <https://doi.org/10.1530/rep.1.00368>.
- Smith, Jeremy T., Matthew J. Cunningham, Emilie F. Rissman, Donald K. Clifton, et Robert A. Steiner. 2005. « Regulation of Kiss1 Gene Expression in the Brain of the Female Mouse ». *Endocrinology* 146 (9): 3686-92. <https://doi.org/10.1210/en.2005-0488>.
- Smith, Jeremy T., Heather M. Dungan, Elizabeth A. Stoll, Michelle L. Gottsch, Robert E. Braun, Stephen M. Eacker, Donald K. Clifton, et Robert A. Steiner. 2005. « Differential Regulation of KiSS-1 mRNA Expression by Sex Steroids in the Brain of the Male Mouse ». *Endocrinology* 146 (7): 2976-84. <https://doi.org/10.1210/en.2005-0323>.
- Smith, Milo R., Dwayne K. Hamson, Jessica E. Poort, Cynthia L. Jordan, et S. Marc Breedlove. 2012. « Ontogeny of Androgen Receptor Expression in Spinal Nucleus of the Bulbocavernosus Motoneurons and Their Target Muscles in Male Mice ». *Neuroscience Letters* 513 (2): 119-23. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.01.067>.
- Snoeren, Eelke M. S., Jan G. Veening, Berend Olivier, et Ronald S. Oosting. 2014. « Serotonin 1A Receptors and Sexual Behavior in Male Rats: A Review ». *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 121 (juin): 102-14. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.11.007>.
- Song, Peng, Biao Yan, Fan Lei, Zhuonan Qiu, Chi Zhang, Yang Wu, Shaohui Chen, Xu Yang, Dingwen Shen, et Ping Ma. 2021. « Continuous Artificial Light at Night Exacerbates Diisononyl Phthalate-Induced Learning and Memory Impairment in Mice: Toxicological Evidence ». *Food and Chemical Toxicology* 151 (mai): 112102. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112102>.
- Spanswick, Simon C., et Richard H. Dyck. 2012. « Object/Context Specific Memory Deficits Following Medial Frontal Cortex Damage in Mice ». *PloS One* 7 (8): e43698. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043698>.
- Spehr, M., J. Spehr, K. Ukhanov, K. R. Kelliher, T. Leinders-Zufall, et F. Zufall. 2006. « Parallel Processing of Social Signals by the Mammalian Main and Accessory Olfactory Systems ». *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS* 63 (13): 1476-84. <https://doi.org/10.1007/s00018-006-6109-4>.
- Spritzer, Mark D., Emily D. Daviau, Meagan K. Coneeny, Shannon M. Engelman, W. Tyler Prince, et Karlye N. Rodriguez-Wisdom. 2011. « Effects of Testosterone on Spatial Learning and Memory in Adult Male Rats ». *Hormones and Behavior* 59 (4): 484-96. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2011.01.009>.
- Spritzer, Mark D., et Liisa A. M. Galea. 2007. « Testosterone and Dihydrotestosterone, but Not Estradiol, Enhance Survival of New Hippocampal Neurons in Adult Male Rats ». *Developmental Neurobiology* 67 (10): 1321-33. <https://doi.org/10.1002/dneu.20457>.

- Squire, L. R., et S. Zola-Morgan. 1991. « The Medial Temporal Lobe Memory System ». *Science (New York, N.Y.)* 253 (5026): 1380-86. <https://doi.org/10.1126/science.1896849>.
- Stanić, Davor, Sydney Dubois, Hui Kheng Chua, Bruce Tonge, Nicole Rinehart, Malcolm K. Horne, et Wah Chin Boon. 2014. « Characterization of Aromatase Expression in the Adult Male and Female Mouse Brain. I. Coexistence with Oestrogen Receptors α and β , and Androgen Receptors ». *PloS One* 9 (3): e90451. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090451>.
- Staples, Charles A., Dennis R. Peterson, Thomas F. Parkerton, et William J. Adams. 1997. « The Environmental Fate of Phthalate Esters: A Literature Review ». *Chemosphere* 35 (4): 667-749. [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(97\)00195-1](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(97)00195-1).
- Steckler, T., W. H. Drinkenburg, A. Sahgal, et J. P. Aggleton. 1998. « Recognition Memory in Rats--II. Neuroanatomical Substrates ». *Progress in Neurobiology* 54 (3): 313-32. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(97\)00061-0](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(97)00061-0).
- Steers, W. D. 2000. « Neural Pathways and Central Sites Involved in Penile Erection: Neuroanatomy and Clinical Implications ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 24 (5): 507-16. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(00\)00019-1](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(00)00019-1).
- Stenz, Ludwig, Jessica Escoffier, Rita Rahban, Serge Nef, et Ariane Paoloni-Giacobino. 2017. « Testicular Dysgenesis Syndrome and Long-Lasting Epigenetic Silencing of Mouse Sperm Genes Involved in the Reproductive System after Prenatal Exposure to DEHP ». *PloS One* 12 (1): e0170441. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170441>.
- Stowers, Lisa, Timothy E. Holy, Markus Meister, Catherine Dulac, et Georgy Koentges. 2002. « Loss of Sex Discrimination and Male-Male Aggression in Mice Deficient for TRP2 ». *Science (New York, N.Y.)* 295 (5559): 1493-1500. <https://doi.org/10.1126/science.1069259>.
- Stowers, Lisa, et Tsung-Han Kuo. 2015. « Mammalian Pheromones: Emerging Properties and Mechanisms of Detection ». *Current Opinion in Neurobiology* 34 (octobre): 103-9. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2015.02.005>.
- Strien, N. M. van, N. L. M. Cappaert, et M. P. Witter. 2009. « The Anatomy of Memory: An Interactive Overview of the Parahippocampal-Hippocampal Network ». *Nature Reviews. Neuroscience* 10 (4): 272-82. <https://doi.org/10.1038/nrn2614>.
- Suárez-Pereira, Irene, et Ángel M. Carrión. 2015. « Updating Stored Memory Requires Adult Hippocampal Neurogenesis ». *Scientific Reports* 5 (septembre): 13993. <https://doi.org/10.1038/srep13993>.
- Sugimoto, Hiroki, Shota Okabe, Masahiro Kato, Nobuyoshi Koshida, Toshihiko Shiroishi, Kazutaka Mogi, Takefumi Kikusui, et Tsuyoshi Koide. 2011. « A Role for Strain Differences in Waveforms of Ultrasonic Vocalizations during Male-Female Interaction ». *PloS One* 6 (7): e22093. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022093>.
- Sun, Wei, Jin-Bao Ban, Ni Zhang, Yu-Kun Zu, et Wen-Xiao Sun. 2014. « Perinatal Exposure to Di-(2-Ethylhexyl)-Phthalate Leads to Cognitive Dysfunction and Phospho-Tau Level Increase in Aged Rats ». *Environmental Toxicology* 29 (5): 596-603. <https://doi.org/10.1002/tox.21785>.

- Sun, Y. T., D. C. Irby, D. M. Robertson, et D. M. de Kretser. 1989. « The Effects of Exogenously Administered Testosterone on Spermatogenesis in Intact and Hypophysectomized Rats ». *Endocrinology* 125 (2): 1000-1010. <https://doi.org/10.1210/endo-125-2-1000>.
- Sunman, Birce, Kadriye Yurdakök, Belma Kocer-Gumusel, Özgür Özyüncü, Filiz Akbıyık, Aylin Balcı, Gizem Özkemahlı, Pinar Erkekoğlu, et Murat Yurdakök. 2019. « Prenatal Bisphenol a and Phthalate Exposure Are Risk Factors for Male Reproductive System Development and Cord Blood Sex Hormone Levels ». *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)* 87 (août): 146-55. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2019.05.065>.
- Suzuki, Miki, Yuki Fujise, Yuka Tsuchiya, Haruna Tamano, et Atsushi Takeda. 2015. « Excess Influx of Zn(2+) into Dentate Granule Cells Affects Object Recognition Memory via Attenuated LTP ». *Neurochemistry International* 87 (août): 60-65. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2015.05.006>.
- Suzuki, Y., J. Yoshinaga, Y. Mizumoto, S. Serizawa, et H. Shiraishi. 2012. « Foetal Exposure to Phthalate Esters and Anogenital Distance in Male Newborns ». *International Journal of Andrology* 35 (3): 236-44. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2011.01190.x>.
- Swan, Shanna H., Katharina M. Main, Fan Liu, Sara L. Stewart, Robin L. Kruse, Antonia M. Calafat, Catherine S. Mao, et al. 2005. « Decrease in Anogenital Distance among Male Infants with Prenatal Phthalate Exposure ». *Environmental Health Perspectives* 113 (8): 1056-61. <https://doi.org/10.1289/ehp.8100>.
- Swaney, William T., Brittany N. Dubose, James P. Curley, et Frances A. Champagne. 2012. « Sexual Experience Affects Reproductive Behavior and Preoptic Androgen Receptors in Male Mice ». *Hormones and Behavior* 61 (4): 472-78. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2012.01.001>.
- Swift-Gallant, A., L. Coome, S. Srinivasan, et D. A. Monks. 2016. « Non-Neural Androgen Receptor Promotes Androphilic Odor Preference in Mice ». *Hormones and Behavior* 83 (juillet): 14-22. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2016.05.013>.
- Swift-Gallant, Ashlyn, Lindsay A. Coome, Firyal Ramzan, et D. Ashley Monks. 2016. « Nonneural Androgen Receptors Affect Sexual Differentiation of Brain and Behavior ». *Endocrinology* 157 (2): 788-98. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1355>.
- Szymusiak, R., T. Steininger, N. Alam, et D. McGinty. 2001. « Preoptic Area Sleep-Regulating Mechanisms ». *Archives Italiennes De Biologie* 139 (1-2): 77-92.
- Tabori, N. E., L. S. Stewart, V. Znamensky, R. D. Romeo, S. E. Alves, B. S. McEwen, et T. A. Milner. 2005. « Ultrastructural Evidence That Androgen Receptors Are Located at Extranuclear Sites in the Rat Hippocampal Formation ». *Neuroscience* 130 (1): 151-63. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.08.048>.
- Talebi, Anis, Naser Naghdi, Hori Sepehri, et Amaneh Rezayof. 2010. « The Role of Estrogen Receptors on Spatial Learning and Memory in CA1 Region of Adult Male Rat Hippocampus ». *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR* 9 (2): 183-91.
- Tam, Shu K. E., Jasper Robinson, Dómhnaill J. Jennings, et Charlotte Bonardi. 2014. « Dissociations in the Effect of Delay on Object Recognition: Evidence for an

- Associative Model of Recognition Memory ». *Journal of Experimental Psychology. Animal Learning and Cognition* 40 (1): 106-15. <https://doi.org/10.1037/xan0000003>.
- Tang, Paisu, Daniel J. Park, Jennifer A. Marshall Graves, et Vincent R. Harley. 2004. « ATRX and Sex Differentiation ». *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM* 15 (7): 339-44. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2004.07.006>.
- Tanimizu, Toshiyuki, Kyohei Kono, et Satoshi Kida. 2018. « Brain Networks Activated to Form Object Recognition Memory ». *Brain Research Bulletin* 141 (juillet): 27-34. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2017.05.017>.
- Tarelo-Acuña, L., E. Olvera-Cortés, et I. González-Burgos. 2000. « Prenatal and Postnatal Exposure to Ethanol Induces Changes in the Shape of the Dendritic Spines from Hippocampal CA1 Pyramidal Neurons of the Rat ». *Neuroscience Letters* 286 (1): 13-16. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(00\)01075-2](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(00)01075-2).
- Taziaux, Mélanie, Matthieu Keller, Jacques Balthazart, et Julie Bakker. 2011. « Rapid Activation of Phosphorylated Mitogen-Activated Protein Kinase after Sexual Stimulation in Male Mice ». *Neuroreport* 22 (6): 294-98. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e3283460f35>.
- Téllez-Rojo, Martha M., Alejandra Cantoral, David E. Cantonwine, Lourdes Schnaas, Karen Peterson, Howard Hu, et John D. Meeker. 2013. « Prenatal Urinary Phthalate Metabolites Levels and Neurodevelopment in Children at Two and Three Years of Age ». *The Science of the Total Environment* 461-462 (septembre): 386-90. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.05.021>.
- Templer, Victoria L., et Robert R. Hampton. 2013. « Episodic Memory in Nonhuman Animals ». *Current Biology: CB* 23 (17): R801-806. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.07.016>.
- Terasawa, Ei., et S. R. Ojeda. 2009. « 64 - Neuroendocrine Regulation of Puberty ». In *Hormones, Brain and Behavior (Second Edition)*, édité par Donald W. Pfaff, Arthur P. Arnold, Anne M. Etgen, Susan E. Fahrbach, et Robert T. Rubin, 2035-2113. San Diego: Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-008088783-8.00064-4>.
- Testai, Emanuela, Philippe Hartemann, Suresh Chandra Rastogi, Ulrike Bernauer, Aldert Piersma, Wim De Jong, Hans Gulliksson, et al. 2016. « The Safety of Medical Devices Containing DEHP Plasticized PVC or Other Plasticizers on Neonates and Other Groups Possibly at Risk (2015 Update) ». *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 76 (avril): 209-10. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.01.013>.
- Thackare, Hemlata, Helen D. Nicholson, et Kate Whittington. 2006. « Oxytocin--Its Role in Male Reproduction and New Potential Therapeutic Uses ». *Human Reproduction Update* 12 (4): 437-48. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmk002>.
- Tilbrook, A. J., et I. J. Clarke. 2001. « Negative Feedback Regulation of the Secretion and Actions of Gonadotropin-Releasing Hormone in Males ». *Biology of Reproduction* 64 (3): 735-42. <https://doi.org/10.1095/biolreprod64.3.735>.
- Tirindelli, Roberto, Michele Dibattista, Simone Pifferi, et Anna Menini. 2009. « From Pheromones to Behavior ». *Physiological Reviews* 89 (3): 921-56. <https://doi.org/10.1152/physrev.00037.2008>.

- Tobiansky, Daniel J., Ryan G. Will, Kevin D. Lominac, Jonathan M. Turner, Tomoko Hattori, Krittika Krishnan, Julia R. Martz, Victoria L. Nutsch, et Juan M. Dominguez. 2016. « Estradiol in the Preoptic Area Regulates the Dopaminergic Response to Cocaine in the Nucleus Accumbens ». *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 41 (7): 1897-1906. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.360>.
- Tremblay, A., G. B. Tremblay, C. Labrie, F. Labrie, et V. Giguère. 1998. « EM-800, a Novel Antiestrogen, Acts as a Pure Antagonist of the Transcriptional Functions of Estrogen Receptors Alpha and Beta ». *Endocrinology* 139 (1): 111-18. <https://doi.org/10.1210/endo.139.1.5702>.
- Trinh, Kien, et Daniel R. Storm. 2003. « Vomeronasal Organ Detects Odorants in Absence of Signaling through Main Olfactory Epithelium ». *Nature Neuroscience* 6 (5): 519-25. <https://doi.org/10.1038/nn1039>.
- Trouillet, Anne-Charlotte, Suzanne Ducroq, Lydie Naulé, Daphné Capela, Caroline Parmentier, Sally Radovick, Hélène Hardin-Pouzet, et Sakina Mhaouty-Kodja. 2022a. « Deletion of Neural Estrogen Receptor Alpha Induces Sex Differential Effects on Reproductive Behavior in Mice ». *Communications Biology* 5 (1): 1-11. <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03324-w>.
- . 2022b. « Deletion of Neural Estrogen Receptor Alpha Induces Sex Differential Effects on Reproductive Behavior in Mice ». *Communications Biology* 5 (1): 383. <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03324-w>.
- Trouillet, Anne-Charlotte, Matthieu Keller, Jan Weiss, Trese Leinders-Zufall, Lutz Birnbaumer, Frank Zufall, et Pablo Chamero. 2019. « Central Role of G Protein $G\alpha_2$ and $G\alpha_2^+$ Vomeronasal Neurons in Balancing Territorial and Infant-Directed Aggression of Male Mice ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 116 (11): 5135-43. <https://doi.org/10.1073/pnas.1821492116>.
- Truitt, William A., et Lique M. Coolen. 2002. « Identification of a Potential Ejaculation Generator in the Spinal Cord ». *Science (New York, N.Y.)* 297 (5586): 1566-69. <https://doi.org/10.1126/science.1073885>.
- Tsai, Houg-Wei, Saori Taniguchi, Jason Samoza, et Aaron Ridder. 2015. « Age- and Sex-Dependent Changes in Androgen Receptor Expression in the Developing Mouse Cortex and Hippocampus ». *Neuroscience Journal* 2015: 525369. <https://doi.org/10.1155/2015/525369>.
- Tsai, Hui-Ju, Chia-Fang Wu, Yi-Chun Tsai, Po-Chin Huang, Mei-Lien Chen, Shu-Li Wang, Bai-Hsiun Chen, et al. 2016. « Intake of Phthalate-Tainted Foods and Serum Thyroid Hormones in Taiwanese Children and Adolescents ». *Scientific Reports* 6 (juillet): 30589. <https://doi.org/10.1038/srep30589>.
- Tuscher, Jennifer J., Lisa R. Taxier, Ashley M. Fortress, et Karyn M. Frick. 2018. « Chemogenetic Inactivation of the Dorsal Hippocampus and Medial Prefrontal Cortex, Individually and Concurrently, Impairs Object Recognition and Spatial Memory Consolidation in Female Mice ». *Neurobiology of Learning and Memory* 156 (décembre): 103-16. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.11.002>.
- Ungewitter, Erica, Emmi Rotgers, Tanika Bantukul, Yasuhiko Kawakami, Grace E. Kissling, et Humphrey Hung-Chang Yao. 2017. « From the Cover: Teratogenic Effects of in Utero Exposure to Di-(2-Ethylhexyl)-Phthalate (DEHP) in B6:129S4

- Mice ». *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology* 157 (1): 8-19. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx019>.
- US EPA, OA. s. d. « America's Children and the Environment, Third Edition ». Reports and Assessments. Consulté le 8 avril 2022. <https://19january2017snapshot.epa.gov/ace/americas-children-and-environment-third-edition>.
- Valverde, M. A., P. Rojas, J. Amigo, D. Cosmelli, P. Orio, M. I. Bahamonde, G. E. Mann, C. Vergara, et R. Latorre. 1999. « Acute Activation of Maxi-K Channels (HSlo) by Estradiol Binding to the Beta Subunit ». *Science (New York, N.Y.)* 285 (5435): 1929-31. <https://doi.org/10.1126/science.285.5435.1929>.
- Vandenberg, Laura N. 2014. « Low-Dose Effects of Hormones and Endocrine Disruptors ». *Vitamins and Hormones* 94: 129-65. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800095-3.00005-5>.
- Vandenberg, Laura N., Theo Colborn, Tyrone B. Hayes, Jerrold J. Heindel, David R. Jacobs, Duk-Hee Lee, Toshi Shioda, et al. 2012. « Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses ». *Endocrine Reviews* 33 (3): 378-455. <https://doi.org/10.1210/er.2011-1050>.
- Varga, Viktor, Attila Losonczy, Boris V. Zemelman, Zsolt Borhegyi, Gábor Nyiri, Andor Domonkos, Balázs Hangya, Noémi Holderith, Jeffrey C. Magee, et Tamás F. Freund. 2009. « Fast Synaptic Subcortical Control of Hippocampal Circuits ». *Science (New York, N.Y.)* 326 (5951): 449-53. <https://doi.org/10.1126/science.1178307>.
- Vargha-Khadem, F., D. G. Gadian, K. E. Watkins, A. Connelly, W. Van Paesschen, et M. Mishkin. 1997. « Differential Effects of Early Hippocampal Pathology on Episodic and Semantic Memory ». *Science (New York, N.Y.)* 277 (5324): 376-80. <https://doi.org/10.1126/science.277.5324.376>.
- Varricchio, Lilian, Antimo Migliaccio, Gabriella Castoria, Hiroshi Yamaguchi, Antonietta de Falco, Marina Di Domenico, Pia Giovannelli, William Farrar, Ettore Appella, et Ferdinando Auricchio. 2007. « Inhibition of Estradiol Receptor/Src Association and Cell Growth by an Estradiol Receptor Alpha Tyrosine-Phosphorylated Peptide ». *Molecular Cancer Research: MCR* 5 (11): 1213-21. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-07-0150>.
- Vertes, Robert P. 2006. « Interactions among the Medial Prefrontal Cortex, Hippocampus and Midline Thalamus in Emotional and Cognitive Processing in the Rat ». *Neuroscience* 142 (1): 1-20. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.06.027>.
- Vierhapper, H., P. Nowotny, et W. Waldhäusl. 2003. « Reduced Production Rates of Testosterone and Dihydrotestosterone in Healthy Men Treated with Rosiglitazone ». *Metabolism: Clinical and Experimental* 52 (2): 230-32. <https://doi.org/10.1053/meta.2003.50028>.
- Vigdorichik, Anna V., Bradley P. Parrish, Gwen A. Lagoda, Jenna A. McHenry, et Elaine M. Hull. 2012. « An NMDA Antagonist in the MPOA Impairs Copulation and Stimulus Sensitization in Male Rats ». *Behavioral Neuroscience* 126 (1): 186-95. <https://doi.org/10.1037/a0026460>.
- Wagner, C. K., et J. I. Morrell. 1996. « Distribution and Steroid Hormone Regulation of Aromatase mRNA Expression in the Forebrain of Adult Male and Female Rats: A Cellular-Level Analysis Using in Situ Hybridization ». *The Journal of Comparative*

- Neurology* 370 (1): 71-84. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19960617\)370:1<71::AID-CNE7>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19960617)370:1<71::AID-CNE7>3.0.CO;2-I).
- Wang, Wei, Anna Oi Wah Leung, Lam Hang Chu, et Ming Hung Wong. 2018. « Phthalates Contamination in China: Status, Trends and Human Exposure-with an Emphasis on Oral Intake ». *Environmental Pollution (Barking, Essex: 1987)* 238 (juillet): 771-82. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.02.088>.
- Wang, Xiaoyang, Nan Sheng, Ruina Cui, Hongxia Zhang, Jianshe Wang, et Jiayin Dai. 2017. « Gestational and Lactational Exposure to Di-Isobutyl Phthalate via Diet in Maternal Mice Decreases Testosterone Levels in Male Offspring ». *Chemosphere* 172 (avril): 260-67. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.01.011>.
- Wang, Yongan, Qing Yang, Wei Liu, Mingxi Yu, Zhou Zhang, et Xiaoyu Cui. 2016. « Di(2-Ethylhexyl) Phthalate Exposure In Utero Damages Sertoli Cell Differentiation Via Disturbance of Sex Determination Pathway in Fetal and Postnatal Mice ». *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology* 152 (1): 53-61. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfw063>.
- Wang, Yu, Hongkai Zhu, et Kurunthachalam Kannan. 2019a. « A Review of Biomonitoring of Phthalate Exposures ». *Toxics* 7 (2): E21. <https://doi.org/10.3390/toxics7020021>.
- . 2019b. « A Review of Biomonitoring of Phthalate Exposures ». *Toxics* 7 (2). <https://doi.org/10.3390/toxics7020021>.
- Wang, Yufei, et Haifeng Qian. 2021. « Phthalates and Their Impacts on Human Health ». *Healthcare (Basel, Switzerland)* 9 (5): 603. <https://doi.org/10.3390/healthcare9050603>.
- Warburton, Elizabeth C. 2014. « Long-Term Potentiation and Memory ». In *Encyclopedia of Psychopharmacology*, édité par Ian P. Stolerman et Lawrence H. Price, 1-6. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-27772-6_345-2.
- Warner, Marcella, Brenda Eskenazi, Paolo Mocarelli, Pier Mario Gerthoux, Steven Samuels, Larry Needham, Donald Patterson, et Paolo Brambilla. 2002. « Serum Dioxin Concentrations and Breast Cancer Risk in the Seveso Women's Health Study ». *Environmental Health Perspectives* 110 (7): 625-28. <https://doi.org/10.1289/ehp.02110625>.
- Warren, Megan R., Morgan S. Spurrier, Eric D. Roth, et Joshua P. Neunuebel. 2018. « Sex Differences in Vocal Communication of Freely Interacting Adult Mice Depend upon Behavioral Context ». *PloS One* 13 (9): e0204527. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204527>.
- Wei, Yi-Chao, Shao-Ran Wang, Zhuo-Lei Jiao, Wen Zhang, Jun-Kai Lin, Xing-Yu Li, Shuai-Shuai Li, Xin Zhang, et Xiao-Hong Xu. 2018. « Medial Preoptic Area in Mice Is Capable of Mediating Sexually Dimorphic Behaviors Regardless of Gender ». *Nature Communications* 9 (1): 279. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02648-0>.
- Weiland, N. G., C. Orikasa, S. Hayashi, et B. S. McEwen. 1997. « Distribution and Hormone Regulation of Estrogen Receptor Immunoreactive Cells in the Hippocampus of Male and Female Rats ». *The Journal of Comparative Neurology* 388 (4): 603-12. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19971201\)388:4<603::aid-cne8>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19971201)388:4<603::aid-cne8>3.0.co;2-6).

- Welshons, Wade V., Kristina A. Thayer, Barbara M. Judy, Julia A. Taylor, Edward M. Curran, et Frederick S. vom Saal. 2003. « Large Effects from Small Exposures. I. Mechanisms for Endocrine-Disrupting Chemicals with Estrogenic Activity ». *Environmental Health Perspectives* 111 (8): 994-1006. <https://doi.org/10.1289/ehp.5494>.
- Weng, Xueqiong, Yuxuan Tan, Qiaoyuan Fei, Huojie Yao, Yingyin Fu, Xiaomei Wu, Huixian Zeng, et al. 2022a. « Association between mixed exposure of phthalates and cognitive function among the U.S. elderly from NHANES 2011–2014: Three statistical models ». <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.154362>.
- . 2022b. « Association between Mixed Exposure of Phthalates and Cognitive Function among the U.S. Elderly from NHANES 2011-2014: Three Statistical Models ». *The Science of the Total Environment* 828 (juillet): 154362. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.154362>.
- White, Nicholas R, Manooj Prasad, Ronald J Barfield, et John G Nyby. 1998. « 40- and 70-KHz Vocalizations of Mice (*Mus Musculus*) during Copulation ». *Physiology & Behavior* 63 (4): 467-73. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(97\)00484-8](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(97)00484-8).
- Whyatt, Robin M., Xinhua Liu, Virginia A. Rauh, Antonia M. Calafat, Allan C. Just, Lori Hoepner, Diurka Diaz, et al. 2012. « Maternal Prenatal Urinary Phthalate Metabolite Concentrations and Child Mental, Psychomotor, and Behavioral Development at 3 Years of Age ». *Environmental Health Perspectives* 120 (2): 290-95. <https://doi.org/10.1289/ehp.1103705>.
- Will, Ryan G., Elaine M. Hull, et Juan M. Dominguez. 2014. « Influences of Dopamine and Glutamate in the Medial Preoptic Area on Male Sexual Behavior ». *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 121 (juin): 115-23. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2014.02.005>.
- Wilson, M. A., et B. L. McNaughton. 1993. « Dynamics of the Hippocampal Ensemble Code for Space ». *Science (New York, N.Y.)* 261 (5124): 1055-58. <https://doi.org/10.1126/science.8351520>.
- Winters, Boyer D., Lisa M. Saksida, et Timothy J. Bussey. 2008. « Object Recognition Memory: Neurobiological Mechanisms of Encoding, Consolidation and Retrieval ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 32 (5): 1055-70. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.04.004>.
- Witt, D. M., et T. R. Insel. 1994. « Increased Fos Expression in Oxytocin Neurons Following Masculine Sexual Behavior ». *Journal of Neuroendocrinology* 6 (1): 13-18. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.1994.tb00549.x>.
- Wittassek, Matthias, Gerhard Andreas Wiesmüller, Holger Martin Koch, Rolf Eckard, Lorenz Dobler, Johannes Müller, Jürgen Angerer, et Christoph Schlüter. 2007. « Internal Phthalate Exposure over the Last Two Decades--a Retrospective Human Biomonitoring Study ». *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 210 (3-4): 319-33. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2007.01.037>.
- Witter, M. P., F. G. Wouterlood, P. A. Naber, et T. Van Haeften. 2000. « Anatomical Organization of the Parahippocampal-Hippocampal Network ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 911 (juin): 1-24. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06716.x>.

- World Health Organization. 2002. « Global Assessment on the State of the Science of Endocrine Disruptors ». WHO/PCS/EDC/02.2. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67357>.
- World Health Organization, United Nations Environment Programme, Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, Åke Bergman, Jerrold J. Heindel, Susan Jobling, Karen Kidd, et Thomas R. Zoeller. 2012. *State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals 2012*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/78101>.
- Wormuth, Matthias, Martin Scheringer, Meret Vollenweider, et Konrad Hungerbühler. 2006. « What Are the Sources of Exposure to Eight Frequently Used Phthalic Acid Esters in Europeans? » *Risk Analysis: An Official Publication of the Society for Risk Analysis* 26 (3): 803-24. <https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.2006.00770.x>.
- Wu, Shengde, Jing Zhu, Yasha Li, Tao Lin, Liqiang Gan, Xingang Yuan, Mingdeng Xu, et Guanghui Wei. 2010. « Dynamic Effect of Di-2-(Ethylhexyl) Phthalate on Testicular Toxicity: Epigenetic Changes and Their Impact on Gene Expression ». *International Journal of Toxicology* 29 (2): 193-200. <https://doi.org/10.1177/1091581809355488>.
- Wu, Zheng, Anita E. Autry, Joseph F. Bergan, Mitsuko Watabe-Uchida, et Catherine G. Dulac. 2014. « Galanin Neurons in the Medial Preoptic Area Govern Parental Behaviour ». *Nature* 509 (7500): 325-30. <https://doi.org/10.1038/nature13307>.
- Wysocki, C. J., et J. J. Lepri. 1991. « Consequences of Removing the Vomeronasal Organ ». *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 39 (4B): 661-69. [https://doi.org/10.1016/0960-0760\(91\)90265-7](https://doi.org/10.1016/0960-0760(91)90265-7).
- Xiao, Kai, Atsuhiko Chiba, Yasuo Sakuma, et Yasuhiko Kondo. 2015. « Transient Reversal of Olfactory Preference Following Castration in Male Rats: Implication for Estrogen Receptor Involvement ». *Physiology & Behavior* 152 (Pt A): 161-67. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.09.016>.
- Xiao, Li, et Cynthia L. Jordan. 2002. « Sex Differences, Laterality, and Hormonal Regulation of Androgen Receptor Immunoreactivity in Rat Hippocampus ». *Hormones and Behavior* 42 (3): 327-36. <https://doi.org/10.1006/hbeh.2002.1822>.
- Xu, Fuqiang, Nian Liu, Ikuhiro Kida, Douglas L. Rothman, Fahmeed Hyder, et Gordon M. Shepherd. 2003. « Odor Maps of Aldehydes and Esters Revealed by Functional MRI in the Glomerular Layer of the Mouse Olfactory Bulb ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100 (19): 11029-34. <https://doi.org/10.1073/pnas.1832864100>.
- Yang, Kechun, John I. Broussard, Amber T. Levine, Daniel Jenson, Benjamin R. Arenkiel, et John A. Dani. 2017. « Dopamine Receptor Activity Participates in Hippocampal Synaptic Plasticity Associated with Novel Object Recognition ». *The European Journal of Neuroscience* 45 (1): 138-46. <https://doi.org/10.1111/ejn.13406>.
- Yang, Xi, Zhiyong Guo, Feng Sun, Wei Li, Alan Alfano, Hermela Shimelis, Mingyuan Chen, et al. 2011. « Novel Membrane-Associated Androgen Receptor Splice Variant Potentiates Proliferative and Survival Responses in Prostate Cancer Cells ». *The Journal of Biological Chemistry* 286 (41): 36152-60. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.265124>.

- Yao, Shenqin, Joseph Bergan, Anne Lanjuin, et Catherine Dulac. 2017. « Oxytocin Signaling in the Medial Amygdala Is Required for Sex Discrimination of Social Cues ». *ELife* 6 (décembre): e31373. <https://doi.org/10.7554/eLife.31373>.
- Yarbrough, W. G., V. E. Quarmany, J. A. Simental, D. R. Joseph, M. Sar, D. B. Lubahn, K. L. Olsen, F. S. French, et E. M. Wilson. 1990. « A Single Base Mutation in the Androgen Receptor Gene Causes Androgen Insensitivity in the Testicular Feminized Rat ». *The Journal of Biological Chemistry* 265 (15): 8893-8900.
- Yasuda, Hiroki, Alison L. Barth, David Stellwagen, et Robert C. Malenka. 2003. « A Developmental Switch in the Signaling Cascades for LTP Induction ». *Nature Neuroscience* 6 (1): 15-16. <https://doi.org/10.1038/nn985>.
- Yeh, Shuyuan, Meng-Yin Tsai, Qingquan Xu, Xiao-Min Mu, Henry Lardy, Ko-En Huang, Hank Lin, et al. 2002. « Generation and Characterization of Androgen Receptor Knockout (ARKO) Mice: An in Vivo Model for the Study of Androgen Functions in Selective Tissues ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99 (21): 13498-503. <https://doi.org/10.1073/pnas.212474399>.
- Yi, Jee Hyun, Hye Jin Park, Byeong C. Kim, Dong Hyun Kim, et Jong Hoon Ryu. 2016. « Evidences of the Role of the Rodent Hippocampus in the Non-Spatial Recognition Memory ». *Behavioural Brain Research* 297 (janvier): 141-49. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.10.018>.
- Yoon, Hyan, L. W. Enquist, et Catherine Dulac. 2005. « Olfactory Inputs to Hypothalamic Neurons Controlling Reproduction and Fertility ». *Cell* 123 (4): 669-82. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.08.039>.
- Young, J. M., et A. S. McNeilly. 2010. « Theca: The Forgotten Cell of the Ovarian Follicle ». *Reproduction (Cambridge, England)* 140 (4): 489-504. <https://doi.org/10.1530/REP-10-0094>.
- Zancan, Mariana, Rick Shandler R. da Cunha, Francielle Schroeder, Léder L. Xavier, et Alberto A. Rasia-Filho. 2018. « Remodeling of the Number and Structure of Dendritic Spines in the Medial Amygdala: From Prepubertal Sexual Dimorphism to Puberty and Effect of Sexual Experience in Male Rats ». *The European Journal of Neuroscience* 48 (2): 1851-65. <https://doi.org/10.1111/ejn.14052>.
- Zarean, Maryam, Mojtaba Keikha, Awat Feizi, Maryamsadat Kazemitabae, et Roya Kelishadi. 2019. « The Role of Exposure to Phthalates in Variations of Anogenital Distance: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Environmental Pollution (Barking, Essex: 1987)* 247 (avril): 172-79. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.01.026>.
- Zhang, Jian-Min, Anne T. M. Konkle, Susan L. Zup, et Margaret M. McCarthy. 2008. « Impact of Sex and Hormones on New Cells in the Developing Rat Hippocampus: A Novel Source of Sex Dimorphism? » *The European Journal of Neuroscience* 27 (4): 791-800. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06073.x>.
- Zhang, Ying-Jie, Jia-Liang Guo, Jing-chuan Xue, Cui-Lan Bai, et Ying Guo. 2021. « Phthalate Metabolites: Characterization, Toxicities, Global Distribution, and Exposure Assessment ». *Environmental Pollution* 291 (décembre): 118106. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.118106>.
- Zhang, Zhuo, Rong Yang, Rong Zhou, Liang Li, Masahiro Sokabe, et Ling Chen. 2010. « Progesterone Promotes the Survival of Newborn Neurons in the Dentate

- Gyrus of Adult Male Mice ». *Hippocampus* 20 (3): 402-12. <https://doi.org/10.1002/hipo.20642>.
- Zhu, X., Fei Li, Z. Qiu, et J. Huang. 2017. « Migration of DEHP from plastic to food simulants under microwave heating ». In . <https://doi.org/10.1088/1755-1315/64/1/012050>.
- Zippelius, Hanna-Maria, et Wolfgang M. Schleidt. 1956. « Ultraschall-Laute bei jungen Mäusen ». *Die Naturwissenschaften* 43 (21): 502-502. <https://doi.org/10.1007/BF00632534>.
- Zoeller, R. Thomas, et Laura N. Vandenberg. 2015. « Assessing Dose-Response Relationships for Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs): A Focus on Non-Monotonicity ». *Environmental Health: A Global Access Science Source* 14 (mai): 42. <https://doi.org/10.1186/s12940-015-0029-4>.
- Zou, D., L. Chen, D. Deng, D. Jiang, F. Dong, C. McSweeney, Y. Zhou, et al. 2016. « DREADD in Parvalbumin Interneurons of the Dentate Gyrus Modulates Anxiety, Social Interaction and Memory Extinction ». *Current Molecular Medicine* 16 (1): 91-102. <https://doi.org/10.2174/1566524016666151222150024>.
- Zuloaga, Damian G., John A. Morris, Douglas A. Monks, S. Marc Breedlove, et Cynthia L. Jordan. 2007. « Androgen-Sensitivity of Somata and Dendrites of Spinal Nucleus of the Bulbocavernosus (SNB) Motoneurons in Male C57BL6J Mice ». *Hormones and Behavior* 51 (2): 207-12. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2006.10.003>.
- Zuloaga, Damian G., David A. Puts, Cynthia L. Jordan, et S. Marc Breedlove. 2008. « The Role of Androgen Receptors in the Masculinization of Brain and Behavior: What We've Learned from the Testicular Feminization Mutation ». *Hormones and Behavior* 53 (5): 613-26. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2008.01.013>.

Les résultats obtenus au cours de ma thèse, grâce à la combinaison d'approches comportementales, neuroanatomiques, et génétiques ont permis de confirmer la vulnérabilité du système nerveux central adulte à l'exposition au DEHP seul ou en mélange de phtalates, à des doses pertinentes pour l'exposition environnementale. L'exposition chronique au DEHP seul ou en mélange de phtalates induit donc une altération des comportements sexuel et cognitif. Mes résultats ont également permis d'étudier la plasticité structurale et fonctionnelle des régions impliquées dans la régulation de ses comportements (l'aire préoptique médiane et l'hippocampe). Une altération de cette neuroplasticité a été observée et des cibles protéiques ont été identifiées. Par ailleurs, l'approche génétique utilisant des modèles transgéniques de délétion des récepteurs des androgènes ou des œstrogènes a participé à mieux définir l'implication de ces récepteurs dans l'expression de des comportement sexuel et cognitifs, afin d'apprécier l'impact de l'exposition aux perturbateurs endocriniens ciblant ces voies de signalisation.

A. Effet de l'exposition à un mélange environnemental de phtalates sur le comportement sexuel

L'analyse comportementale suite à l'exposition adulte montre que le mélange environnemental de phtalate se comporte souvent de la même manière que le DEHP seul. L'altération de l'émission des vocalisations ultrasonores et du comportement d'accouplement montrée dans l'étude précédente de Dombret et al. (2017) a été confirmée pour l'exposition au DEHP seul aux doses de 5 ou 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ (Dombret et al. 2017a). L'exposition au mélange environnemental de phtalates induit des effets comparables dans la majorité des cas au DEHP seul. Cela suggère que le DEHP présent dans le mélange à la dose de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ serait à l'origine des altérations observées. En effet, le mélange que nous avons choisi d'étudier pour mimer la co-exposition environnementale à ces molécules de la même famille contient le DEHP à une concentration plus élevée que celle des autres phtalates composant le mélange, en accord avec les niveaux d'exposition externe en France et en Europe. De plus, ces

substances présentent des similitudes dans leurs modes d'action, ce qui suggère qu'un effet maximal est peut-être déjà atteint avec le DEHP seul à la dose de 5 µg/kg/j. Il y a eu néanmoins des résultats, comme la préférence urinaire ou les vocalisations ultrasonores qui montrent un effet du mélange de phtalates plus comparable à celui induit par le DEHP à la dose de 50 µg/kg/j, suggérant un effet additif ou synergique des substances composant le mélange.

Dans ce travail, nous avons caractérisé d'autres composantes du comportement sexuel mâle. Dans l'étude de Dombret et al. (2017), l'attractivité des mâles traités lorsqu'ils étaient éveillés pour des femelles réceptives est altérée. Cette altération peut être causée par la diminution des vocalisations ultrasonores émises par ces mâles pour attirer la femelle, mais aussi par une modification de la production des phéromones par les mâles exposés. La composante olfactive, comme expliqué dans l'Introduction, est cruciale pour stimuler le comportement du partenaire sexuel. Afin d'explorer cette deuxième hypothèse, l'urine a été prélevée à partir des mâles exposés. Dans le labyrinthe en Y, les femelles réceptives ayant le choix entre l'urine d'un mâle traité ou contrôle, ont passé moins de temps à investiguer l'urine des mâles traités au DEHP seul ou en mélange de phtalates. L'urine contient de nombreuses informations sur les souris qui se transmettent par exemple à travers des phéromones sexuelles et jouent un rôle important dans le comportement sexuel. Il est possible que l'exposition au DEHP seul ou en mélange altère également l'émission de phéromones par les mâles, participant ainsi avec la diminution d'émission des vocalisations ultrasonores à la réduction de leur capacité à attirer les femelles. Une analyse de l'urine des mâles traités pourrait nous renseigner sur la nature des phéromones altérées par l'exposition aux phtalates. Cela nous permettrait d'identifier par exemple si la diminution de l'attractivité de l'urine des mâles traités est due à l'apparition d'une molécule répulsive ou par la diminution de phéromones permettant cette attractivité.

B. Étude de l'effet de l'exposition au DEHP seul ou en mélange de phtalates sur les comportements hippocampe-dépendants.

L'exposition au DEHP seul à la dose de 50 µg/kg/j a entraîné une augmentation de la latence à trouver la zone de la plateforme dans le test de la piscine de Morris alors que

l'entraînement de ces animaux n'a pas été altéré. Dans le test de la mémoire temporelle visant la reconnaissance visuelle d'objets, l'exposition au DEHP seul aux doses de 5 et 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ et en mélange de phtalates a provoqué une altération de la discrimination entre l'objet le plus récemment observé et un objet plus ancien. Cette altération de la discrimination pourrait être due à une altération de la mémoire temporelle, mais aussi à un problème de discrimination des différents objets observés, car les mâles exposés au DEHP seul ou en mélange présentent aussi une altération de la reconnaissance de nouvel objet, avec une diminution de la discrimination entre un objet connu et un objet nouveau. De plus, les animaux traités présentent une augmentation des comportements de type anxieux qui pourrait agir sur ces comportements. Cependant les animaux ont été soumis à plusieurs sessions d'habituation aux objets pour diminuer une néophobie potentielle.

Ces résultats montrent clairement que l'exposition de souris mâles au DEHP seul ou en mélange de phtalates altère plusieurs types de comportements. Cette exposition ne cible donc pas uniquement le comportement sexuel mais aussi la mémoire spatiale et temporelle à court terme, dépendantes toutes deux de l'hippocampe.

Afin de comprendre les origines cellulaires des altérations comportementales induites par l'exposition adulte chronique au DEHP seul ou en mélange de phtalates, des analyses ont été effectuées dans la région préoptique ou l'hypothalamus d'une part, et dans l'hippocampe d'autre part.

C. Étude de la neuroplasticité dans l'aire préoptique médiane et l'hippocampe

Les processus d'apprentissage dans l'hippocampe ou l'hypothalamus sont associés à des mécanismes modifiant la plasticité synaptique. La formation ou disparition des épines dendritiques est un des mécanismes par lesquels les neurones peuvent moduler leur réseau d'interaction avec les neurones avoisinants. Une quantification de la densité des épines dendritiques a donc été entreprise dans l'aire préoptique médiane, qui est une région clef dans la régulation du comportement sexuel, et dans les régions CA1 et CA2/3 de l'hippocampe, importantes dans la régulation de la mémoire spatiale et temporelle. L'exposition adulte au DEHP seul ou en mélange de

phtalates a entraîné une diminution du nombre de différents types d'épines dendritiques (« thin », « stubby » et « mushroom ») dans ces régions cérébrales. Pour compléter cette étude structurale, une étude fonctionnelle de la plasticité a été effectuée en quantifiant par Western blot des protéines post-synaptiques connues pour être présentes dans ces épines dendritiques. On observe dans l'aire préoptique médiane et la région CA1 de l'hippocampe une diminution de la quantité de plusieurs composantes des épines dendritiques comme les récepteurs du glutamate, la spinophiline et la PSD-95, marqueurs connus des synapses excitatrices matures (J. Feng et al. 2000; El-Husseini et al. 2000). Cette réduction indique que l'exposition au DEHP seul ou en mélange environnemental de phtalates, altère la structure et la composition des épines dendritiques et possiblement leur fonction. Une analyse plus poussée de l'ultrastructure de synapses de l'aire préoptique a montré un éloignement des vésicules de la membrane présynaptique chez les mâles exposés. Cette observation s'ajoute à une augmentation de la quantité protéique de synaptophysine. Il se trouve que la sécrétion de neurotransmetteur dans la fente synaptique nécessite la fusion des vésicules avec la membrane présynaptique et que la synaptophysine est connue pour réguler négativement l'exocytose (Raja et al. 2019). Ces résultats suggèrent donc que l'exposition au DEHP seul ou en mélange altère la neurotransmission.

Des altérations de la plasticité structurale et fonctionnelle sont donc observées dans l'aire préoptique médiane et l'hippocampe après une exposition au DEHP seul ou en mélange de phtalates. Une étude de Jean et al. 2017b (Jean, Bonnet, et al. 2017) montre que le comportement sexuel est sujet à l'apprentissage. La performance des mâles lors de l'accouplement s'améliore après une première rencontre avec des femelles réceptives. De plus, les mâles ayant eu une expérience sexuelle présentent une densité d'épines dendritiques dans l'aire préoptique médiane augmentée par rapport à des mâles naïfs. Dans l'hippocampe, des mécanismes de remodelage des épines dendritiques sont impliqués dans les processus de mémorisation. Par exemple, l'apprentissage d'une nouvelle tâche induit chez le rat une augmentation de la densité des épines dendritiques dans cette région (Beltrán-Campos et al. 2011; Leuner, Falduto, et Shors 2003). L'exposition au DEHP seul ou en mélange pourrait altérer les comportements sexuel et cognitif en altérant les mécanismes de formation des épines dendritiques ou en agissant directement sur les épines déjà existantes, ce qui induirait

les modifications comportementales observées. Les androgènes peuvent réguler des changements structurels dans l'hippocampe chez le mâle puisque la gonadectomie à l'âge adulte induit une diminution du nombre d'épines dendritiques apicales dans les neurones pyramidaux de la région CA1 (Leranth, Petnehazy, et MacLusky 2003; Kovacs, MacLusky, et Leranth 2003; M. Li et al. 2012). Et ces effets sont réversibles si les animaux sont traités avec de la testostérone ou de la DHT. On observe que l'exposition au DEHP seul ou en mélange induit une down-régulation du récepteur des androgènes dans l'aire préoptique médiane et l'hippocampe, ce qui pourrait expliquer au moins en partie l'altération de la plasticité des épines dendritiques de ces régions.

D. Étude de l'activité bioénergétique dans l'aire préoptique médiane et l'hippocampe

L'analyse protéomique de l'aire préoptique médiane avait identifié un certain nombre de protéines impliquées dans la fonction mitochondriale et le métabolisme cellulaire, et qui étaient différenciellement exprimées entre les mâles contrôles et exposés au DEHP, (Dombret et al., 2017). Une étude de l'activité bioénergétique de l'aire préoptique a été effectuée en collaboration avec le groupe d'Isabelle Petropoulos (B2A, Vieillessement cellulaire intégré et inflammation, IBPS, Sorbonne Université/CNRS/Inserm). L'analyse par SeaHorse sur des tranches de cerveau a montré une fonction mitochondriale inchangée et une légère augmentation de la glycolyse chez les mâles traités au DEHP seul ou en mélange de phtalates. Cette augmentation de l'activité glycolytique est possiblement une réponse servant à maintenir la production d'ATP à un niveau normal.

Une étude métabolomique de l'hypothalamus et de l'hippocampe a montré des altérations dans les niveaux de plusieurs métabolites chez les souris mâles exposées au DEHP seul ou en mélange de phtalates. Parmi ces métabolites ont été identifiés des nucléotides impliqués dans la neurotransmission et des acides aminés comme l'adminoadipate et le tryptophane dont certains métabolites sont impliqués dans la neurotoxicité (O'Mahony et al. 2015; da Silva et al. 2017). Le métabolisme du tryptophane a attiré notre attention dans le contexte de l'exposition aux phtalates pour différentes raisons. C'est un acide aminé essentiel que l'on se procure par la

nourriture et qui, lorsqu'il est absorbé, est métabolisé dans la voie de synthèse de la sérotonine et en grande partie dans la voie kynurénine. Cette voie de signalisation joue un rôle important dans la production de NAD⁺ qui est une source importante d'énergie dans le contexte de la réponse immunitaire (O'Mahony et al. 2015; Ramos-Chávez et al. 2018). Des métabolites intermédiaires de cette voie de signalisation sont actifs dans le cerveau et peuvent moduler la neuroplasticité à travers la neurotransmission glutamatergique (Savitz 2020). Ils sont aussi connus comme des médiateurs de la neuro-inflammation lorsque cette voie est dérégulée ; ils induisent alors la production de facteurs pro-inflammatoires dans les astrocytes et activent la microglie, les cellules immunitaires du cerveau, par des mécanismes qui impliquent l'activation du récepteur de xénobiotiques AhR (Ramos-Chávez et al. 2018). Des études ont déjà montré que l'exposition aux phtalates pouvait induire une augmentation de la voie kynurénine du métabolisme du tryptophane dans des tissus périphériques (N. Singh, Dalal, et Kumar 2018). L'étude métabolomique que nous avons effectuée a montré une modification des métabolites de cette voie kynurénine chez les mâles exposés au DEHP seul ou en mélange de phtalates, avec une diminution des niveaux de tryptophane et une augmentation des niveaux de NAD⁺ aussi bien dans l'hypothalamus que dans l'hippocampe. Une étude précédente de notre équipe a montré que l'exposition au DEHP seul ou en mélange de phtalates induit une neuroinflammation avec une activation des astrocytes et de la microglie et une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique dans l'aire préoptique médiane et l'hippocampe (Ahmadpour, Mhaouty-Kodja, et Grange-Messent 2021; 2022). De plus, une quantification des niveaux protéiques d'AhR montre une augmentation de ces niveaux dans ces régions chez les animaux exposés au DEHP seul ou en mélange de phtalates.

En accord avec l'étude précédente de notre laboratoire montrant une absence de changements des niveaux circulants de testostérone (Dombret et al. 2017a), l'exposition adulte au DEHP seul ou en mélange environnemental de phtalate n'impacte pas le poids des tissus androgéno-dépendants comme les testicules ou les vésicules séminale. Une diminution de l'expression du récepteur des androgènes (AR) dans l'aire préoptique médiane et dans l'hippocampe a été observée.

Ainsi, nous suggérons que l'exposition au DEHP seul ou en mélange de phtalates induit une augmentation des niveaux protéiques du récepteur des xénobiotiques AhR, qui pourrait par la suite agir sur l'AR et induire sa down-régulation comme l'a précédemment décrit l'équipe d'Arabnezhad et al. 2020 (Arabnezhad et al. 2020). Cette down-régulation de l'AR neural pourrait ensuite participer, avec les métabolites de la voie kynurénine du métabolisme de tryptophane, à l'altération des comportements observés chez les animaux exposés.

E. Quelle est l'implication de la down-régulation des récepteurs des stéroïdes sexuels dans l'altération des comportements de cognition ?

L'inactivation de l'AR neural chez les animaux AR^{NesCre} induit une augmentation de la latence à rejoindre la plateforme pendant les phases d'entraînement dans le test de la piscine de Morris. Cette augmentation n'a pas été retrouvée lors du test final. Les souris AR^{NesCre} semblent donc avoir une altération de l'apprentissage de la mémoire spatiale qui s'atténue au cours du temps. Aucun effet de l'inactivation neurale de l' $ER\alpha$ n'a été observé sur la mémoire spatiale. Chez les animaux AR^{NesCre} l'altération de la discrimination entre un objet récent et un objet ancien a été confirmée, toujours sans altération de la discrimination entre un objet connu, en accord donc avec l'étude précédente de l'équipe (Picot et al. 2016). L'inactivation neurale de l' $ER\alpha$ n'induit pas de différence significative de discrimination pour l'objet récent ou nouveau entre les mâles contrôles $ER\alpha^{lox/lox}$ et mutants $ER\alpha^{NesCre}$ dans les tests de mémoire temporelle et de reconnaissance de nouvel objet. Cependant, les mâles $ER\alpha^{NesCre}$ ne présentent pas de préférence pour l'objet ancien en comparaison avec les contrôles $ER\alpha^{lox/lox}$. L'altération de la mémoire temporelle d'objet chez les souris $ER\alpha^{NesCre}$ semble donc moins marquée que celle des AR^{NesCre} . L'ensemble de ces résultats suggère que l'AR neural joue un rôle plus important dans la régulation de la mémoire spatiale et temporelle que l' $ER\alpha$. Cela est également vrai pour le comportement de type anxieux, qui est plus élevé suite à l'inactivation neurale de l'AR, ce qui n'est pas le cas de l'inactivation neurale de l' $ER\alpha$.

Enfin, les premières analyses de la neuroplasticité structurelle dans la région CA1 de l'hippocampe ne montrent pas d'altération de la densité des épines dendritiques. Ces

résultats ont encore besoin d'être complétés par des analyses supplémentaires pour pouvoir conclure quant à l'importance ou non de ces récepteurs dans cette neuroplasticité.

La région CA1 de l'hippocampe, impliquée spécifiquement dans le type de mémoire temporelle à court terme (Hoge et Kesner 2007) analysée dans ce travail, est caractérisée par une expression élevée de l'AR et de l'ER α (Kerr et al. 1995; Weiland et al. 1997). L'altération de cette mémoire chez les animaux mutants de l'AR et les animaux traités au DEHP seul ou en mélange suggère que la down-régulation de l'AR observée dans le modèle d'exposition pourrait être impliquée en partie dans l'altération de ce comportement, peut-être conjointement avec l'ER α . En ce qui concerne la mémoire spatiale et la reconnaissance de nouvel objet, les mutants de l'AR ou l'ER α neural ne présentent pas de phénotype comparable au modèle d'exposition aux phtalates. Les phtalates agiraient donc sur d'autres voies de signalisation en parallèle.

Une cible potentielle de l'exposition aux phtalates comme indiqué dans ce travail pourrait concerner la voie de signalisation AhR, dont l'activation par la voie kynurénine de métabolisme du tryptophane, pourrait induire des processus de neuroinflammation, de rupture de la barrière hématoencéphalique, et altérer la plasticité synaptique de l'hippocampe, qui ensemble pourraient conduire aux altérations comportementales observées.

F. Pertinence des résultats obtenus dans le cadre de l'évaluation de risque pour la santé humaine et environnementale ?

L'exposition par voie orale en contaminant la nourriture avec des doses dans la fenêtre de l'exposition environnementale humaine permet de mimer au mieux l'exposition chez l'humain qui se fait principalement par voie orale. Par ailleurs, il a été montré que la souris et l'humain présentent un métabolisme similaire du DEHP (Ito et al. 2014). Enfin, en ce qui concerne le comportement sexuel, une étude épidémiologique a montré une association entre la présence de métabolites de DEHP et une baisse de l'activité sexuelle chez la femme (Barrett et al. 2014). Une étude récente américaine sur des sujets adultes rapporte une association entre l'altération de performances

cognitives dans les tests de rappel immédiat ou différé et l'exposition aux phtalates (Weng et al. 2022a). Enfin, des concentrations urinaires de plusieurs métabolites de phtalate sont positivement associées à des métabolites neuroactifs dérivés de la kynurénine chez les femmes (Nassan et al. 2020). L'ensemble de ces données nous laisse penser que les résultats obtenus lors de ma thèse pourraient être pertinents quant à l'impact de l'exposition environnementale aux phtalates chez plusieurs espèces dont les rongeurs et l'humain.

L'ensemble de ces résultats, comprenant l'étude du comportement sexuel et l'analyse cellulaire de hypothalamus nous ont amené à proposer un AOP (Adverse Outcome Pathway) dans le premier article, pour les effets de l'exposition adulte aux phtalates sur le système nerveux central mâle. L'exposition chronique au DEHP seul ou en mélange de phtalates pourrait mener à une perturbation métabolique du cerveau avec une altération de la voie kynurénine du métabolisme du tryptophane. Des métabolites de cette voie de signalisation induiraient une down-régulation de l'AR directement ou indirectement par l'activation de l'Ahr. Ensemble, la diminution de la sensibilité aux androgènes et l'activation de la voie de signalisation kynurénine/Ahr participeraient par la suite à l'induction de la neuroinflammation, l'augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et la diminution de la neuroplasticité et de la neurotransmission. Toutes ces altérations cellulaires pourraient être à l'origine des modifications comportementales observées. Les effets étant observés des doses égales à la dose journalière tolérable ou à des doses inférieures dans la fenêtre de l'exposition environnementale, les phtalates peuvent donc cibler le cerveau et avoir un impact sur plusieurs événements moléculaires, cellulaires et de neuroplasticité essentiels aux comportements sexuel et cognitif.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Ces résultats ont permis de montrer l'importance de considérer l'âge adulte dans les études d'exposition chronique aux phtalates. Le cerveau adulte est capable de plasticité et celle-ci peut être altérée suite à l'exposition à ces substances. De plus, nous avons montré que de faibles doses de phtalates en dessous de la dose journalière tolérable peuvent induire des altérations comportementales et neuro-anatomiques. La dose journalière tolérable (DJT) pour le DEHP a été établie sur la base des modifications de la production fœtale de testostérone fœtale. Les résultats issus de ce travail montrent que des effets sur le système nerveux central peuvent être observés à des doses inférieures à la DJT. Le système nerveux central semble être plus sensible aux phtalates, ce qui nous amène à penser que la dose journalière tolérable devrait être réévaluée pour prendre en compte ces nouveaux endpoints. Il est en effet important d'étudier l'impact des doses comprises dans la fenêtre de l'exposition environnementale sur les systèmes périphériques et centraux de l'organisme pour renseigner de manière exhaustive sur l'impact des polluants environnementaux.

L'étude du mélange environnemental de phtalate montre qu'il se comporte de la même manière que le DEHP seul. Cependant ce n'est pas le cas de tous les mélanges comme le montre une étude précédente de notre laboratoire avec un mélange hétérogène de DEHP et de nonylphénol qui produit des effets différents de ceux induits par les molécules lorsqu'elles sont testées séparément (Capela et Mhaouty-Kodja 2021). Il est donc important d'étudier des mélanges hétérogènes pour se rapprocher le plus possible de l'exposition environnementale.

Une étude sur l'impact à long terme de l'exposition chronique au DEHP à de faibles doses a été faite avec soit une exposition de 4 semaines durant la période pubertaire (PND30-60) soit à l'âge adulte, l'exposition a été ensuite arrêtée pendant deux mois avant de commencer les études comportementales (Capela et Mhaouty-Kodja 2021). Cette étude a montré que suite à l'exposition pubertaire, on observe des effets à long terme sur le comportement sexuel, ce qui n'est pas le cas de l'exposition adulte. On observe donc une réversibilité de l'impact du DEHP à l'âge adulte sur le comportement sexuel. Il serait intéressant d'étudier si l'altération des comportements de cognition et

de la plasticité synaptique structurale et fonctionnelle est, elle aussi, réversible en utilisant le même protocole expérimental. Il serait aussi possible d'étudier l'évolution de la plasticité synaptique à différents temps après l'exposition pour observer si des perturbations à long terme sont présentes et s'il y a réversibilité, combien de temps il faudrait pour retourner à un état initial. Par ailleurs, les effets de l'exposition adulte transitoire aux phtalates seraient intéressants à observer à long terme chez animaux âgés de 12 à 18 mois pour voir si cette exposition n'accélère pas le vieillissement des structures cérébrales.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Adam, Nolwenn, Linda Brusamonti, et Sakina Mhaouty-Kodja. 2021. « Exposure of Adult Female Mice to Low Doses of Di(2-Ethylhexyl) Phthalate Alone or in an Environmental Phthalate Mixture: Evaluation of Reproductive Behavior and Underlying Neural Mechanisms ». *Environmental Health Perspectives* 129 (1): 17008. <https://doi.org/10.1289/EHP7662>.
- Adekunbi, D. A., X. F. Li, G. Lass, K. Shetty, O. A. Adegoke, S. H. Yeo, W. H. Colledge, S. L. Lightman, et K. T. O'Byrne. 2018. « Kisspeptin Neurons in the Posterodorsal Medial Amygdala Modulate Sexual Partner Preference and Anxiety in Male Mice ». *Journal of Neuroendocrinology* 30 (3): e12572. <https://doi.org/10.1111/jne.12572>.
- Agarwal, D. K., S. Eustis, J. C. Lamb, J. R. Reel, et W. M. Kluwe. 1986. « Effects of Di(2-Ethylhexyl) Phthalate on the Gonadal Pathophysiology, Sperm Morphology, and Reproductive Performance of Male Rats ». *Environmental Health Perspectives* 65 (mars): 343-50. <https://doi.org/10.1289/ehp.8665343>.
- Aggleton, J. P., et M. W. Brown. 1999. « Episodic Memory, Amnesia, and the Hippocampal-Anterior Thalamic Axis ». *The Behavioral and Brain Sciences* 22 (3): 425-44; discussion 444-489.
- Agmo, A. 1997. « Male Rat Sexual Behavior ». *Brain Research. Brain Research Protocols* 1 (2): 203-9. [https://doi.org/10.1016/s1385-299x\(96\)00036-0](https://doi.org/10.1016/s1385-299x(96)00036-0).
- Agmo, A., M. L. Soulairac, et A. Soulairac. 1977. « Preoptic Lesions, Sexual Behavior, and Spontaneous Ejaculation in the Rat ». *Scandinavian Journal of Psychology* 18 (4): 345-47. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9450.1977.tb00297.x>.
- Agster, Kara L., et Rebecca D. Burwell. 2009. « Cortical Efferents of the Perirhinal, Postrhinal, and Entorhinal Cortices of the Rat ». *Hippocampus* 19 (12): 1159-86. <https://doi.org/10.1002/hipo.20578>.
- Ahmadpour, Delnia, et Valérie Grange-Messent. 2021. « Involvement of Testosterone Signaling in the Integrity of the Neurovascular Unit in the Male: Review of Evidence, Contradictions, and Hypothesis ». *Neuroendocrinology* 111 (5): 403-20. <https://doi.org/10.1159/000509218>.
- Ahmadpour, Delnia, Sakina Mhaouty-Kodja, et Valérie Grange-Messent. 2021. « Disruption of the Blood-Brain Barrier and Its Close Environment Following Adult Exposure to Low Doses of Di(2-Ethylhexyl)Phthalate Alone or in an Environmental Phthalate Mixture in Male Mice ». *Chemosphere* 282 (mai): 131013. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.131013>.
- . 2022. « Effects and Underlying Cellular Pathway Involved in the Impairment of the Neurovascular Unit Following Exposure of Adult Male Mice to Low Doses of Di(2-Ethylhexyl) Phthalate Alone or in an Environmental Phthalate Mixture ». *Environmental Research* 207 (mai): 112235. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.112235>.
- Akingbemi, B. T., R. T. Youker, C. M. Sottas, R. Ge, E. Katz, G. R. Klinefelter, B. R. Zirkin, et M. P. Hardy. 2001. « Modulation of Rat Leydig Cell Steroidogenic Function by Di(2-Ethylhexyl)Phthalate ». *Biology of Reproduction* 65 (4): 1252-59. <https://doi.org/10.1095/biolreprod65.4.1252>.

- Akirav, Irit, et Mouna Maroun. 2006. « Ventromedial Prefrontal Cortex Is Obligatory for Consolidation and Reconsolidation of Object Recognition Memory ». *Cerebral Cortex* (New York, N.Y.: 1991) 16 (12): 1759-65. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj114>.
- Albasser, Mathieu M., Eman Amin, Tzu-Ching E. Lin, Mihaela D. Iordanova, et John P. Aggleton. 2012. « Evidence That the Rat Hippocampus Has Contrasting Roles in Object Recognition Memory and Object Recency Memory ». *Behavioral Neuroscience* 126 (5): 659-69. <https://doi.org/10.1037/a0029754>.
- Allen, K. M., S. J. Fung, D. A. Rothmond, P. L. Noble, et C. Shannon Weickert. 2014. « Gonadectomy Increases Neurogenesis in the Male Adolescent Rhesus Macaque Hippocampus ». *Hippocampus* 24 (2): 225-38. <https://doi.org/10.1002/hipo.22217>.
- Allen, Timothy A., et Norbert J. Fortin. 2013. « The Evolution of Episodic Memory ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110 Suppl 2 (juin): 10379-86. <https://doi.org/10.1073/pnas.1301199110>.
- Allison, J. E., F. Chan, A. J. Stanley, et L. G. Gumbreck. 1971. « Androgen Insensitivity in Male Pseudohermaphrodite Rats ». *Endocrinology* 89 (2): 615-17. <https://doi.org/10.1210/endo-89-2-615>.
- Andersen, Per, Richard Morris, David Amaral, Tim Bliss, et John O'Keefe, éd. 2006. *The Hippocampus Book*. Oxford Neuroscience Series. New York: Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195100273.001.0001>.
- Andrade, Anderson J. M., Simone W. Grande, Chris E. Talsness, Konstanze Grote, et Ibrahim Chahoud. 2006. « A Dose-Response Study Following in Utero and Lactational Exposure to Di-(2-Ethylhexyl)-Phthalate (DEHP): Non-Monotonic Dose-Response and Low Dose Effects on Rat Brain Aromatase Activity ». *Toxicology* 227 (3): 185-92. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2006.07.022>.
- ANSES. 2015. « Connaissances relatives aux données de toxicité sur les composés de la famille des Phtalates ». <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2009sa0331Ra-106.pdf>.
- Anses, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2015. « Connaissances relatives aux données de toxicité sur les composés de la famille des Phtalates (Tome 3) ». <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2009sa0331Ra-106.pdf>.
- Antal, Maria Cristina, Andrée Krust, Pierre Chambon, et Manuel Mark. 2008. « Sterility and Absence of Histopathological Defects in Nonreproductive Organs of a Mouse ERbeta-Null Mutant ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105 (7): 2433-38. <https://doi.org/10.1073/pnas.0712029105>.
- Antal, Maria Cristina, Benoît Petit-Demoulière, Hamid Meziane, Pierre Chambon, et Andrée Krust. 2012. « Estrogen Dependent Activation Function of ER β Is Essential for the Sexual Behavior of Mouse Females ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109 (48): 19822-27. <https://doi.org/10.1073/pnas.1217668109>.
- Arabnezhad, Mohammad-Reza, Nima Montazeri-Najafabady, Nazanin Chatrabnous, Ali Ghafarian Bahreman, et Afshin Mohammadi-Bardbori. 2020. « Anti-Androgenic Effect of 6-Formylindolo[3,2-b]Carbazole (FICZ) in LNCaP Cells Is Mediated by

- the Aryl Hydrocarbon-Androgen Receptors Cross-Talk ». *Steroids* 153 (janvier): 108508. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2019.108508>.
- Arevalo, Maria-Angeles, Iñigo Azcoitia, et Luis M. Garcia-Segura. 2015. « The Neuroprotective Actions of Oestradiol and Oestrogen Receptors ». *Nature Reviews. Neuroscience* 16 (1): 17-29. <https://doi.org/10.1038/nrn3856>.
- Argiolas, Antonio, et Maria Rosaria Melis. 2004. « The Role of Oxytocin and the Paraventricular Nucleus in the Sexual Behaviour of Male Mammals ». *Physiology & Behavior* 83 (2): 309-17. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2004.08.019>.
- . 2013. « Neuropeptides and Central Control of Sexual Behaviour from the Past to the Present: A Review ». *Progress in Neurobiology* 108 (septembre): 80-107. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.06.006>.
- Arriaga, Gustavo, Eric P. Zhou, et Erich D. Jarvis. 2012. « Of Mice, Birds, and Men: The Mouse Ultrasonic Song System Has Some Features Similar to Humans and Song-Learning Birds ». *PLoS One* 7 (10): e46610. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046610>.
- Asaba, Akari, Tatsuya Hattori, Kazutaka Mogi, et Takefumi Kikusui. 2014. « Sexual Attractiveness of Male Chemicals and Vocalizations in Mice ». *Frontiers in Neuroscience* 8: 231. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00231>.
- Asaba, Akari, Shota Okabe, Miho Nagasawa, Masahiro Kato, Nobuyoshi Koshida, Takuya Osakada, Kazutaka Mogi, et Takefumi Kikusui. 2014. « Developmental Social Environment Imprints Female Preference for Male Song in Mice ». *PLoS One* 9 (2): e87186. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087186>.
- Asaba, Akari, Takuya Osakada, Kazushige Touhara, Masahiro Kato, Kazutaka Mogi, et Takefumi Kikusui. 2017. « Male Mice Ultrasonic Vocalizations Enhance Female Sexual Approach and Hypothalamic Kisspeptin Neuron Activity ». *Hormones and Behavior* 94 (août): 53-60. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2017.06.006>.
- Aubele, T., R. Kaufman, F. Montalmant, et M. F. Kritzer. 2008. « Effects of Gonadectomy and Hormone Replacement on a Spontaneous Novel Object Recognition Task in Adult Male Rats ». *Hormones and Behavior* 54 (2): 244-52. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2008.04.001>.
- Aubele, T., et M. F. Kritzer. 2012. « Androgen Influence on Prefrontal Dopamine Systems in Adult Male Rats: Localization of Cognate Intracellular Receptors in Medial Prefrontal Projections to the Ventral Tegmental Area and Effects of Gonadectomy and Hormone Replacement on Glutamate-Stimulated Extracellular Dopamine Level ». *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 22 (8): 1799-1812. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr258>.
- Azad, Arun A., Amina Zoubeidi, Martin E. Gleave, et Kim N. Chi. 2015. « Targeting Heat Shock Proteins in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer ». *Nature Reviews. Urology* 12 (1): 26-36. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2014.320>.
- Baccarelli, Andrea, et Valentina Bollati. 2009. « Epigenetics and Environmental Chemicals ». *Current Opinion in Pediatrics* 21 (2): 243-51. <https://doi.org/10.1097/mop.0b013e32832925cc>.
- Bailey, Craig H., Eric R. Kandel, et Kristen M. Harris. 2015. « Structural Components of Synaptic Plasticity and Memory Consolidation ». *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 7 (7): a021758. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021758>.

- Balthazart, Jacques, et Gregory F. Ball. 2007. « Topography in the Preoptic Region: Differential Regulation of Appetitive and Consummatory Male Sexual Behaviors ». *Frontiers in Neuroendocrinology* 28 (4): 161-78. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2007.05.003>.
- Barakat, Radwa, Po-Ching Patrick Lin, Saniya Rattan, Emily Brehm, Igor F. Canisso, Mohamed E. Abosalum, Jodi A. Flaws, Rex Hess, et CheMyong Ko. 2017. « Prenatal Exposure to DEHP Induces Premature Reproductive Senescence in Male Mice ». *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology* 156 (1): 96-108. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfw248>.
- Barfield, M. A., et R. D. Lisk. 1974. « Relative Contributions of Ovarian and Adrenal Progesterone to the Timing of Heat in the 4-Day Cyclic Rat ». *Endocrinology* 94 (2): 571-75. <https://doi.org/10.1210/endo-94-2-571>.
- Barker, Gareth R. I., Flora Bird, Victoria Alexander, et E. Clea Warburton. 2007. « Recognition Memory for Objects, Place, and Temporal Order: A Disconnection Analysis of the Role of the Medial Prefrontal Cortex and Perirhinal Cortex ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 27 (11): 2948-57. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5289-06.2007>.
- Barker, Gareth R. I., et Elizabeth C. Warburton. 2011. « When Is the Hippocampus Involved in Recognition Memory? » *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 31 (29): 10721-31. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6413-10.2011>.
- Barker, J. M., et L. a. M. Galea. 2008. « Repeated Estradiol Administration Alters Different Aspects of Neurogenesis and Cell Death in the Hippocampus of Female, but Not Male, Rats ». *Neuroscience* 152 (4): 888-902. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.10.071>.
- Barker, Jennifer M., et Liisa A. M. Galea. 2009. « Sex and Regional Differences in Estradiol Content in the Prefrontal Cortex, Amygdala and Hippocampus of Adult Male and Female Rats ». *General and Comparative Endocrinology* 164 (1): 77-84. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2009.05.008>.
- Barlow, Norman J., et Paul M. D. Foster. 2003. « Pathogenesis of Male Reproductive Tract Lesions from Gestation through Adulthood Following in Utero Exposure to Di(n-Butyl) Phthalate ». *Toxicologic Pathology* 31 (4): 397-410. <https://doi.org/10.1080/01926230390202335>.
- Barrett, Emily S., Lauren E. Parlett, Christina Wang, Erma Z. Drobnis, J. Bruce Redmon, et Shanna H. Swan. 2014. « Environmental Exposure to Di-2-Ethylhexyl Phthalate Is Associated with Low Interest in Sexual Activity in Premenopausal Women ». *Hormones and Behavior* 66 (5): 787-92. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2014.10.003>.
- Basu, Jayeeta, Jeffrey D. Zaremba, Stephanie K. Cheung, Frederick L. Hitti, Boris V. Zemelman, Attila Losonczy, et Steven A. Siegelbaum. 2016. « Gating of Hippocampal Activity, Plasticity, and Memory by Entorhinal Cortex Long-Range Inhibition ». *Science (New York, N.Y.)* 351 (6269): aaa5694. <https://doi.org/10.1126/science.aaa5694>.
- Baum, M. J., M. S. Erskine, E. Kornberg, et C. E. Weaver. 1990. « Prenatal and Neonatal Testosterone Exposure Interact to Affect Differentiation of Sexual Behavior and

- Partner Preference in Female Ferrets ». *Behavioral Neuroscience* 104 (1): 183-98. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.104.1.183>.
- Baxi, Kosha N., Kathleen M. Dorries, et Heather L. Eisthen. 2006. « Is the Vomeronasal System Really Specialized for Detecting Pheromones? » *Trends in Neurosciences* 29 (1): 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2005.10.002>.
- Bayless, Daniel W., Taehong Yang, Matthew M. Mason, Albert A. T. Susanto, Alexandra Lobdell, et Nirao M. Shah. 2019. « Limbic Neurons Shape Sex Recognition and Social Behavior in Sexually Naive Males ». *Cell* 176 (5): 1190-1205.e20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.12.041>.
- Beach, F. A., et M. G. Buehler. 1977. « Male Rats with Inherited Insensitivity to Androgen Show Reduced Sexual Behavior ». *Endocrinology* 100 (1): 197-200. <https://doi.org/10.1210/endo-100-1-197>.
- Beach, F. A., R. G. Noble, et R. K. Orndoff. 1969. « Effects of Perinatal Androgen Treatment on Responses of Male Rats to Gonadal Hormones in Adulthood ». *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 68 (4): 490-97. <https://doi.org/10.1037/h0027658>.
- Beausoleil, Claire, Jean-Nicolas Ormsby, Andreas Gies, Ulla Hass, Jerrold J. Heindel, Marie Louise Holmer, Pia Juul Nielsen, Sharon Munn, et Gilbert Schoenfelder. 2013. « Low Dose Effects and Non-Monotonic Dose Responses for Endocrine Active Chemicals: Science to Practice Workshop: Workshop Summary ». *Chemosphere* 93 (6): 847-56. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.06.043>.
- Beer, Zachery, Caroline Chwiesko, Takashi Kitsukawa, et Magdalena M. Sauvage. 2013. « Spatial and Stimulus-Type Tuning in the LEC, MEC, POR, PrC, CA1, and CA3 during Spontaneous Item Recognition Memory ». *Hippocampus* 23 (12): 1425-38. <https://doi.org/10.1002/hipo.22195>.
- Beer, Zachery, Caroline Chwiesko, et Magdalena M. Sauvage. 2014. « Processing of Spatial and Non-Spatial Information Reveals Functional Homogeneity along the Dorso-Ventral Axis of CA3, but Not CA1 ». *Neurobiology of Learning and Memory* 111 (mai): 56-64. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2014.03.001>.
- Beer, Zachery, Peter Vavra, Erika Atucha, Katja Rentzing, Hans-Jochen Heinze, et Magdalena M. Sauvage. 2018. « The Memory for Time and Space Differentially Engages the Proximal and Distal Parts of the Hippocampal Subfields CA1 and CA3 ». *PLoS Biology* 16 (8): e2006100. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2006100>.
- Beltrán-Campos, V., R. A. Prado-Alcalá, U. León-Jacinto, A. Aguilar-Vázquez, G. L. Quirarte, V. Ramírez-Amaya, et S. Díaz-Cintra. 2011. « Increase of Mushroom Spine Density in CA1 Apical Dendrites Produced by Water Maze Training Is Prevented by Ovariectomy ». *Brain Research* 1369 (janvier): 119-30. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.10.105>.
- Benice, Ted S., et Jacob Raber. 2010. « Castration and Training in a Spatial Task Alter the Number of Immature Neurons in the Hippocampus of Male Mice ». *Brain Research* 1329 (mai): 21-29. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.03.028>.
- Benjamin, Sailas, Eiji Masai, Naofumi Kamimura, Kenji Takahashi, Robin C. Anderson, et Panichikkal Abdul Faisal. 2017a. « Phthalates Impact Human Health: Epidemiological Evidences and Plausible Mechanism of Action ». *Journal of*

- Hazardous Materials* 340 (octobre): 360-83. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2017.06.036>.
- . 2017b. « Phthalates Impact Human Health: Epidemiological Evidences and Plausible Mechanism of Action ». *Journal of Hazardous Materials* 340 (octobre): 360-83. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2017.06.036>.
- Benjamin, Sailas, Selvanesan Pradeep, Moolakkariyil Sarath Josh, Sunil Kumar, et Eiji Masai. 2015. « A Monograph on the Remediation of Hazardous Phthalates ». *Journal of Hazardous Materials* 298 (novembre): 58-72. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2015.05.004>.
- Bennett, Nigel C., Robert A. Gardiner, John D. Hooper, David W. Johnson, et Glenda C. Gobe. 2010. « Molecular Cell Biology of Androgen Receptor Signalling ». *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 42 (6): 813-27. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2009.11.013>.
- Berta, P., J. R. Hawkins, A. H. Sinclair, A. Taylor, B. L. Griffiths, P. N. Goodfellow, et M. Fellous. 1990. « Genetic Evidence Equating SRY and the Testis-Determining Factor ». *Nature* 348 (6300): 448-50. <https://doi.org/10.1038/348448A0>.
- Berthold AA. 1849. « Transplantation der hoden ». *Arch Anat Physiol Wiss Med* 16, 42–60 16 (399): e401.
- Beselia, G., G. Maglakelidze, N. Chkhikvishvili, M. Burjanadze, et M. Dashniani. 2010. « Object Exploration and Reactions to Spatial and Nonspatial Changes in Dentate Gyrus Lesioned Rats ». *Georgian Medical News*, n° 178 (janvier): 61-65.
- Bliss, Tim V. P., Graham L. Collingridge, et Serge Laroche. 2006. « Neuroscience. ZAP and ZIP, a Story to Forget ». *Science (New York, N.Y.)* 313 (5790): 1058-59. <https://doi.org/10.1126/science.1132538>.
- Boberg, Julie, Stine Metzдорff, Rasmus Wortziger, Marta Axelstad, Leon Brokken, Anne Marie Vinggaard, Majken Dalgaard, et Christine Nellemann. 2008. « Impact of Diisobutyl Phthalate and Other PPAR Agonists on Steroidogenesis and Plasma Insulin and Leptin Levels in Fetal Rats ». *Toxicology* 250 (2-3): 75-81. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2008.05.020>.
- Bodo, Cristian, et Emilie F. Rissman. 2007. « Androgen Receptor Is Essential for Sexual Differentiation of Responses to Olfactory Cues in Mice ». *The European Journal of Neuroscience* 25 (7): 2182-90. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05484.x>.
- Borch, Julie, Majken Dalgaard, et Ole Ladefoged. 2005. « Early Testicular Effects in Rats Perinatally Exposed to DEHP in Combination with DEHA--Apoptosis Assessment and Immunohistochemical Studies ». *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)* 19 (4): 517-25. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2004.11.004>.
- Borch, Julie, Stine Broeng Metzдорff, Anne Marie Vinggaard, Leon Brokken, et Majken Dalgaard. 2006. « Mechanisms Underlying the Anti-Androgenic Effects of Diethylhexyl Phthalate in Fetal Rat Testis ». *Toxicology* 223 (1-2): 144-55. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2006.03.015>.
- Boulant, J. A. 2000. « Role of the Preoptic-Anterior Hypothalamus in Thermoregulation and Fever ». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 31 Suppl 5 (octobre): S157-161. <https://doi.org/10.1086/317521>.

- Bourne, Jennifer, et Kristen M. Harris. 2007. « Do Thin Spines Learn to Be Mushroom Spines That Remember? » *Current Opinion in Neurobiology* 17 (3): 381-86. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2007.04.009>.
- Brännvall, Karin, Nenad Bogdanovic, Laura Korhonen, et Dan Lindholm. 2005. « 19-Nortestosterone Influences Neural Stem Cell Proliferation and Neurogenesis in the Rat Brain ». *The European Journal of Neuroscience* 21 (4): 871-78. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.03942.x>.
- Breedlove, S. M., et A. P. Arnold. 1980. « Hormone Accumulation in a Sexually Dimorphic Motor Nucleus of the Rat Spinal Cord ». *Science (New York, N.Y.)* 210 (4469): 564-66. <https://doi.org/10.1126/science.7423210>.
- Bremer, Andrew A. 2010. « Polycystic Ovary Syndrome in the Pediatric Population ». *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 8 (5): 375-94. <https://doi.org/10.1089/met.2010.0039>.
- Brennan, J., J. Karl, J. Martineau, K. Nordqvist, J. Schmahl, C. Tilmann, K. Ung, et B. Capel. 1998. « Sry and the Testis: Molecular Pathways of Organogenesis ». *The Journal of Experimental Zoology* 281 (5): 494-500. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-010x\(19980801\)281:5<494::aid-jez14>3.0.co;2-9](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-010x(19980801)281:5<494::aid-jez14>3.0.co;2-9).
- Brown, T. R. 1995a. « Androgen Receptor Dysfunction in Human Androgen Insensitivity ». *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM* 6 (5): 170-75. [https://doi.org/10.1016/1043-2760\(95\)00082-s](https://doi.org/10.1016/1043-2760(95)00082-s).
- . 1995b. « Human Androgen Insensitivity Syndrome ». *Journal of Andrology* 16 (4): 299-303.
- Bulyenko, Yaroslava A., et Bert W. O'Malley. 2011. « Nuclear Receptor Coactivators: Structural and Functional Biochemistry ». *Biochemistry* 50 (3): 313-28. <https://doi.org/10.1021/bi101762x>.
- Burns-Cusato, Melissa, Elka M. Scordalakes, et Emilie F. Rissman. 2004. « Of Mice and Missing Data: What We Know (and Need to Learn) about Male Sexual Behavior ». *Physiology & Behavior* 83 (2): 217-32. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2004.08.015>.
- Burwell, R. D., et D. G. Amaral. 1998. « Cortical Afferents of the Perirhinal, Postrhinal, and Entorhinal Cortices of the Rat ». *The Journal of Comparative Neurology* 398 (2): 179-205. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19980824\)398:2<179::aid-cne3>3.0.co;2-y](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19980824)398:2<179::aid-cne3>3.0.co;2-y).
- Calafat, Antonia M., Larry L. Needham, Manori J. Silva, et George Lambert. 2004. « Exposure to Di-(2-Ethylhexyl) Phthalate among Premature Neonates in a Neonatal Intensive Care Unit ». *Pediatrics* 113 (5): e429-434. <https://doi.org/10.1542/peds.113.5.e429>.
- Calle Arregui, Celia de la, Ana Belén Plata-Gómez, Nerea Deleyto-Seldas, Fernando García, Ana Ortega-Molina, Julio Abril-Garrido, Elena Rodríguez, et al. 2021. « Limited Survival and Impaired Hepatic Fasting Metabolism in Mice with Constitutive Rag GTPase Signaling ». *Nature Communications* 12 (1): 3660. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23857-8>.
- Canteras, N. S., R. B. Simerly, et L. W. Swanson. 1994. « Organization of Projections from the Ventromedial Nucleus of the Hypothalamus: A Phaseolus Vulgaris-Leucoagglutinin Study in the Rat ». *The Journal of Comparative Neurology* 348 (1): 41-79. <https://doi.org/10.1002/cne.903480103>.

- Capel, B., K. H. Albrecht, L. L. Washburn, et E. M. Eicher. 1999. « Migration of Mesonephric Cells into the Mammalian Gonad Depends on Sry ». *Mechanisms of Development* 84 (1-2): 127-31. [https://doi.org/10.1016/s0925-4773\(99\)00047-7](https://doi.org/10.1016/s0925-4773(99)00047-7).
- Capela, Daphné. 2017. « Vulnérabilité du circuit neural du comportement sexuel à l'exposition adulte à de faibles doses de perturbateurs endocriniens. »
- Capela, Daphné, Carlos Dombret, Kevin Poissenot, Manon Poignant, Aude Malbert-Colas, Isabelle Franceschini, Matthieu Keller, et Sakina Mhaouty-Kodja. 2018. « Adult Male Mice Exposure to Nonylphenol Alters Courtship Vocalizations and Mating ». *Scientific Reports* 8 (1): 2988. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21245-9>.
- Capela, Daphné, et Sakina Mhaouty-Kodja. 2021. « Effects of Pubertal Exposure to Low Doses of Di-(2-Ethylhexyl)Phthalate on Reproductive Behaviors in Male Mice ». *Chemosphere* 263 (janvier): 128191. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128191>.
- Caporossi, Lidia, Alessandra Alteri, Giovanni Campo, Enrico Paci, Giovanna Tranfo, Silvia Capanna, Enrico Papaleo, Daniela Pignini, Paola Viganò, et Bruno Papaleo. 2020. « Cross Sectional Study on Exposure to BPA and Phthalates and Semen Parameters in Men Attending a Fertility Center ». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 17 (2): E489. <https://doi.org/10.3390/ijerph17020489>.
- Carbone, S., O. J. Ponzio, N. Gobetto, Y. A. Samaniego, R. Reynoso, P. Scacchi, J. A. Moguilevsky, et R. Cutrera. 2013. « Antiandrogenic Effect of Perinatal Exposure to the Endocrine Disruptor Di-(2-Ethylhexyl) Phthalate Increases Anxiety-like Behavior in Male Rats during Sexual Maturation ». *Hormones and Behavior* 63 (5): 692-99. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2013.01.006>.
- Carbone, S., Y. A. Samaniego, R. Cutrera, R. Reynoso, N. Cardoso, P. Scacchi, J. A. Moguilevsky, et O. J. Ponzio. 2012. « Different Effects by Sex on Hypothalamic-Pituitary Axis of Prepubertal Offspring Rats Produced by in Utero and Lactational Exposure to Di-(2-Ethylhexyl) Phthalate (DEHP) ». *Neurotoxicology* 33 (1): 78-84. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2011.11.009>.
- Carbone, Silvia, Berta Szwarcfarb, Osvaldo Ponzio, Roxana Reynoso, Nancy Cardoso, Laura Deguiz, Jaime A. Moguilevsky, et Pablo Scacchi. 2010. « Impact of Gestational and Lactational Phthalate Exposure on Hypothalamic Content of Amino Acid Neurotransmitters and FSH Secretion in Peripubertal Male Rats ». *Neurotoxicology* 31 (6): 747-51. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2010.06.006>.
- Chabout, Jonathan, Abhra Sarkar, David B. Dunson, et Erich D. Jarvis. 2015. « Male Mice Song Syntax Depends on Social Contexts and Influences Female Preferences ». *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 9: 76. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00076>.
- Champagne, Frances A., Ian C. G. Weaver, Josie Diorio, Shakti Sharma, et Michael J. Meaney. 2003. « Natural Variations in Maternal Care Are Associated with Estrogen Receptor Alpha Expression and Estrogen Sensitivity in the Medial Preoptic Area ». *Endocrinology* 144 (11): 4720-24. <https://doi.org/10.1210/en.2003-0564>.
- Chang, Chawnsiang, Soo Ok Lee, Ruey-Sheng Wang, Shuyuan Yeh, et Ta-Min Chang. 2013. « Androgen Receptor (AR) Physiological Roles in Male and Female

- Reproductive Systems: Lessons Learned from AR-Knockout Mice Lacking AR in Selective Cells ». *Biology of Reproduction* 89 (1): 21. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.113.109132>.
- Chao, Owen Y., Susanne Nikolaus, Marcus Lira Brandão, Joseph P. Huston, et Maria A. de Souza Silva. 2017. « Interaction between the Medial Prefrontal Cortex and Hippocampal CA1 Area Is Essential for Episodic-like Memory in Rats ». *Neurobiology of Learning and Memory* 141 (mai): 72-77. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2017.03.019>.
- Charest, N. J., Z. X. Zhou, D. B. Lubahn, K. L. Olsen, E. M. Wilson, et F. S. French. 1991. « A Frameshift Mutation Destabilizes Androgen Receptor Messenger RNA in the Tfm Mouse ». *Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.)* 5 (4): 573-81. <https://doi.org/10.1210/mend-5-4-573>.
- Chen, Jinjun, Shengde Wu, Sheng Wen, Lianju Shen, Jinpu Peng, Chao Yan, Xining Cao, et al. 2015. « The Mechanism of Environmental Endocrine Disruptors (DEHP) Induces Epigenetic Transgenerational Inheritance of Cryptorchidism ». *PLoS One* 10 (6): e0126403. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126403>.
- Chen, Xiaomin, Linxi Li, Huitao Li, Hongguo Guan, Yaoyao Dong, Xiaoheng Li, Qiufan Wang, Qingquan Lian, Guoxin Hu, et Ren-Shan Ge. 2017. « Prenatal Exposure to Di-n-Butyl Phthalate Disrupts the Development of Adult Leydig Cells in Male Rats during Puberty ». *Toxicology* 386 (juillet): 19-27. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2017.05.004>.
- Cheng, Hong Sheng, Wei Ren Tan, Zun Siong Low, Charlie Marvalim, Justin Yin Hao Lee, et Nguan Soon Tan. 2019. « Exploration and Development of PPAR Modulators in Health and Disease: An Update of Clinical Evidence ». *International Journal of Molecular Sciences* 20 (20): E5055. <https://doi.org/10.3390/ijms20205055>.
- Choi, Gloria B., Hong-Wei Dong, Andrew J. Murphy, David M. Valenzuela, George D. Yancopoulos, Larry W. Swanson, et David J. Anderson. 2005. « Lhx6 Delineates a Pathway Mediating Innate Reproductive Behaviors from the Amygdala to the Hypothalamus ». *Neuron* 46 (4): 647-60. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.04.011>.
- Christian, Catherine A., et Suzanne M. Moenter. 2010. « The Neurobiology of Preovulatory and Estradiol-Induced Gonadotropin-Releasing Hormone Surges ». *Endocrine Reviews* 31 (4): 544-77. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0023>.
- Chudasama, Yogita. 2011. « Animal Models of Prefrontal-Executive Function ». *Behavioral Neuroscience* 125 (3): 327-43. <https://doi.org/10.1037/a0023766>.
- Clancy, A. N., A. Coquelin, F. Macrides, R. A. Gorski, et E. P. Noble. 1984. « Sexual Behavior and Aggression in Male Mice: Involvement of the Vomeronasal System ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 4 (9): 2222-29.
- Clarke, Julia Rosauero, Martín Cammarota, Agnès Gruart, Iván Izquierdo, et José María Delgado-García. 2010. « Plastic Modifications Induced by Object Recognition Memory Processing ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107 (6): 2652-57. <https://doi.org/10.1073/pnas.0915059107>.
- Cohen, Sarah J., Alcira H. Munchow, Lisa M. Rios, Gongliang Zhang, Herborg N. Asgeirsdóttir, et Robert W. Stackman. 2013. « The Rodent Hippocampus Is

- Essential for Nonspatial Object Memory ». *Current Biology: CB* 23 (17): 1685-90. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.07.002>.
- Cohen, Sarah J., et Robert W. Stackman. 2015. « Assessing Rodent Hippocampal Involvement in the Novel Object Recognition Task. A Review ». *Behavioural Brain Research* 285 (mai): 105-17. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.08.002>.
- Collins, Gregory T., Andrew Truccone, Faiza Haji-Abdi, Amy Hauck Newman, Peter Grundt, Kenner C. Rice, Stephen M. Husbands, et al. 2009. « Proerectile Effects of Dopamine D2-like Agonists Are Mediated by the D3 Receptor in Rats and Mice ». *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 329 (1): 210-17. <https://doi.org/10.1124/jpet.108.144048>.
- Commission Européenne. s. d. « Règlement n° 1107/2009 du 21/10/09 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil | AIDA ». Consulté le 13 mai 2022. <https://aida.ineris.fr/reglementation/reglement-ndeg-11072009-211009-concernant-mise-marche-produits-phytopharmaceutiques>.
- Coquelin, A., et F. H. Bronson. 1979. « Release of Luteinizing Hormone in Male Mice during Exposure to Females: Habituation of the Response ». *Science (New York, N.Y.)* 206 (4422): 1099-1101. <https://doi.org/10.1126/science.573924>.
- Coquelin, A., et C. Desjardins. 1982. « Luteinizing Hormone and Testosterone Secretion in Young and Old Male Mice ». *The American Journal of Physiology* 243 (3): E257-263. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1982.243.3.E257>.
- Corbier, P. 1985. « Sexual Differentiation of Positive Feedback: Effect of Hour of Castration at Birth on Estradiol-Induced Luteinizing Hormone Secretion in Immature Male Rats ». *Endocrinology* 116 (1): 142-47. <https://doi.org/10.1210/endo-116-1-142>.
- Corbier, P., D. A. Edwards, et J. Roffi. 1992. « The Neonatal Testosterone Surge: A Comparative Study ». *Archives Internationales De Physiologie, De Biochimie Et De Biophysique* 100 (2): 127-31. <https://doi.org/10.3109/13813459209035274>.
- Couse, J. F., S. C. Hewitt, D. O. Bunch, M. Sar, V. R. Walker, B. J. Davis, et K. S. Korach. 1999. « Postnatal Sex Reversal of the Ovaries in Mice Lacking Estrogen Receptors Alpha and Beta ». *Science (New York, N.Y.)* 286 (5448): 2328-31. <https://doi.org/10.1126/science.286.5448.2328>.
- Couse, J. F., et K. S. Korach. 1999. « Reproductive Phenotypes in the Estrogen Receptor-Alpha Knockout Mouse ». *Annales D'endocrinologie* 60 (2): 143-48.
- Crews, David. 2010. « Epigenetics, Brain, Behavior, and the Environment ». *Hormones* 9 (1): 41-50. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1251>.
- Cross, Laura, Malcolm W. Brown, John P. Aggleton, et E. Clea Warburton. 2012. « The Medial Dorsal Thalamic Nucleus and the Medial Prefrontal Cortex of the Rat Function Together to Support Associative Recognition and Recency but Not Item Recognition ». *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 20 (1): 41-50. <https://doi.org/10.1101/lm.028266.112>.
- Cruz, M. R., Y. C. Liu, J. Manzo, P. Pacheco, et B. D. Sachs. 1999. « Peripheral Nerves Mediating Penile Erection in the Rat ». *Journal of the Autonomic Nervous System* 76 (1): 15-27. [https://doi.org/10.1016/s0165-1838\(98\)00191-x](https://doi.org/10.1016/s0165-1838(98)00191-x).
- Culty, Martine, Raphael Thuillier, Wenping Li, Yan Wang, Daniel B. Martinez-Arguelles, Carolina Gesteira Benjamin, Kostantinos M. Triantafilou, Barry R. Zirkkin, et Vassilios Papadopoulos. 2008. « In Utero Exposure to Di-(2-Ethylhexyl)

- Phthalate Exerts Both Short-Term and Long-Lasting Suppressive Effects on Testosterone Production in the Rat ». *Biology of Reproduction* 78 (6): 1018-28. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.107.065649>.
- Curi, Tatiana Zauer, Gabriela Neubert da Silva, Marcella Tapias Passoni, Sara Emilia Lima Tolouei, Heloísa Meldola, Renata Marino Romano, Nicole Grechi, Paulo Roberto Dalsenter, et Anderson Joel Martino-Andrade. 2019. « In Utero and Lactational Exposure to Diisopentyl Phthalate (DiPeP) Induces Fetal Toxicity and Antiandrogenic Effects in Rats ». *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, juillet, kfz159. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfz159>.
- Dalley, Jeffrey W., Rudolf N. Cardinal, et Trevor W. Robbins. 2004. « Prefrontal Executive and Cognitive Functions in Rodents: Neural and Neurochemical Substrates ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 28 (7): 771-84. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.09.006>.
- Dalsenter, P. R., G. M. Santana, S. W. Grande, A. J. M. Andrade, et S. L. Araújo. 2006. « Phthalate Affect the Reproductive Function and Sexual Behavior of Male Wistar Rats ». *Human & Experimental Toxicology* 25 (6): 297-303. <https://doi.org/10.1191/0960327105ht624oa>.
- Damsma, G., J. G. Pfaus, D. Wenkstern, A. G. Phillips, et H. C. Fibiger. 1992. « Sexual Behavior Increases Dopamine Transmission in the Nucleus Accumbens and Striatum of Male Rats: Comparison with Novelty and Locomotion ». *Behavioral Neuroscience* 106 (1): 181-91. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.106.1.181>.
- Daniel, J. M. 2006. « Effects of Oestrogen on Cognition: What Have We Learned from Basic Research? » *Journal of Neuroendocrinology* 18 (10): 787-95. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2006.01471.x>.
- Danielson, Nathan B., Gergely F. Turi, Max Ladow, Spyridon Chavlis, Panagiotis C. Petrantonakis, Panayiota Poirazi, et Attila Losonczy. 2017. « In Vivo Imaging of Dentate Gyrus Mossy Cells in Behaving Mice ». *Neuron* 93 (3): 552-559.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.12.019>.
- Dantchakoff. 1938. « Rôle des hormones dans la manifestation. » Volume 206, Pages 945-947. 1938. https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=R%C3%B4le%20des%20hormones%20dans%20les%20manifestations%20des%20instincts%20sexuels&publication_year=1938&author=V.%20Dantchakoff.
- David, R. M., M. R. Moore, D. C. Finney, et D. Guest. 2001. « Reversibility of the Chronic Effects of Di(2-Ethylhexyl)Phthalate ». *Toxicologic Pathology* 29 (4): 430-39. <https://doi.org/10.1080/01926230152500040>.
- De Gendt, Karel, Johannes V. Swinnen, Philippa T. K. Saunders, Luc Schoonjans, Mieke Dewerchin, Ann Devos, Karen Tan, et al. 2004. « A Sertoli Cell-Selective Knockout of the Androgen Receptor Causes Spermatogenic Arrest in Meiosis ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101 (5): 1327-32. <https://doi.org/10.1073/pnas.0308114100>.
- DeBartolo, Danielle, Sahani Jayatilaka, Nga Yan Siu, Melissa Rose, Raddy L. Ramos, et Adrienne J. Betz. 2016. « Perinatal Exposure to Benzyl Butyl Phthalate Induces Alterations in Neuronal Development/Maturation Protein Expression, Estrogen Responses, and Fear Conditioning in Rodents ». *Behavioural Pharmacology* 27 (1): 77-82. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000190>.

- Deshmukh, Sachin S., et James J. Knierim. 2011. « Representation of Non-Spatial and Spatial Information in the Lateral Entorhinal Cortex ». *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 5: 69. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2011.00069>.
- . 2013. « Influence of Local Objects on Hippocampal Representations: Landmark Vectors and Memory ». *Hippocampus* 23 (4): 253-67. <https://doi.org/10.1002/hipo.22101>.
- Dewalque, Lucas, Corinne Charlier, et Catherine Pirard. 2014a. « Estimated Daily Intake and Cumulative Risk Assessment of Phthalate Diesters in a Belgian General Population ». *Toxicology Letters* 231 (2): 161-68. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.06.028>.
- . 2014b. « Estimated Daily Intake and Cumulative Risk Assessment of Phthalate Diesters in a Belgian General Population ». *Toxicology Letters* 231 (2): 161-68. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.06.028>.
- Ding, Yuemin, Lingchao Lu, Chengkai Xuan, Jiajv Han, Shumin Ye, Tingting Cao, Weibo Chen, Aiqing Li, et Xiong Zhang. 2017. « Di-n-Butyl Phthalate Exposure Negatively Influences Structural and Functional Neuroplasticity via Rho-GTPase Signaling Pathways ». *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association* 105 (juillet): 34-43. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.03.057>.
- Dolleman-Van Der Weel, M. J., et M. P. Witter. 1996. « Projections from the Nucleus Reuniens Thalami to the Entorhinal Cortex, Hippocampal Field CA1, and the Subiculum in the Rat Arise from Different Populations of Neurons ». *The Journal of Comparative Neurology* 364 (4): 637-50. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19960122\)364:4<637::AID-CNE3>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19960122)364:4<637::AID-CNE3>3.0.CO;2-4).
- Dombret, Carlos, Daphné Capela, Kevin Poissenot, Caroline Parmentier, Emma Bergsten, Cédric Pionneau, Solenne Chardonnet, et al. 2017a. « Neural Mechanisms Underlying the Disruption of Male Courtship Behavior by Adult Exposure to Di(2-Ethylhexyl) Phthalate in Mice ». *Environmental Health Perspectives* 125 (9): 097001. <https://doi.org/10.1289/EHP1443>.
- . 2017b. « Neural Mechanisms Underlying the Disruption of Male Courtship Behavior by Adult Exposure to Di(2-Ethylhexyl) Phthalate in Mice ». *Environmental Health Perspectives* 125 (9): 097001. <https://doi.org/10.1289/EHP1443>.
- Dombret, Carlos, Lydie Naulé, Anne-Charlotte Trouillet, Caroline Parmentier, Hélène Hardin-Pouzet, et Sakina Mhaouty-Kodja. 2020. « Effects of Neural Estrogen Receptor Beta Deletion on Social and Mood-Related Behaviors and Underlying Mechanisms in Male Mice ». *Scientific Reports* 10 (1): 6242. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63427-4>.
- Dominguez, Juan M., Mario Gil, et Elaine M. Hull. 2006. « Preoptic Glutamate Facilitates Male Sexual Behavior ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 26 (6): 1699-1703. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4176-05.2006>.
- Donald W Pfaff, Marian Joels. s. d. « Hormones, Brain and Behavior ». Ebook345-Store. Consulté le 13 octobre 2021. <https://www.ebook345.com/view/12293>.
- DonCarlos, L. L., S. Sarkey, B. Lorenz, I. Azcoitia, D. Garcia-Ovejero, C. Huppenbauer, et L.-M. Garcia-Segura. 2006. « Novel Cellular Phenotypes and Subcellular Sites for

- Androgen Action in the Forebrain ». *Neuroscience* 138 (3): 801-7. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.06.020>.
- Dorostghoal, Mehran, Ahmad Ali Moazedi, et Adel Zardkaf. 2012. « Long-Term Effects of Maternal Exposure to Di (2-Ethylhexyl) Phthalate on Sperm and Testicular Parameters in Wistar Rats Offspring ». *Iranian Journal of Reproductive Medicine* 10 (1): 7-14.
- Drago, F., et L. Busă. 1997. « Dose-Dependent Effects of Acute Kainic Acid Treatment on Sexual Behavior of Male Rats ». *Brain Research* 778 (1): 135-39. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(97\)01046-9](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(97)01046-9).
- Driggers, Paul H., et James H. Segars. 2002. « Estrogen Action and Cytoplasmic Signaling Pathways. Part II: The Role of Growth Factors and Phosphorylation in Estrogen Signaling ». *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM* 13 (10): 422-27. [https://doi.org/10.1016/s1043-2760\(02\)00634-3](https://doi.org/10.1016/s1043-2760(02)00634-3).
- Ducroq, Suzanne, Eric Duplus, Lucille Penalva-Mousset, Francesca Trivelloni, Aurore L'Honoré, Caroline Chabat-Courrède, Ivan Nemazanyy, Valérie Grange-Messent, Isabelle Petropoulos, et Sakina Mhaouty-Kodja. submitted. « Altered neural plasticity and metabolism in adult male mice exposed to environmental doses of di(2-ethylhexyl) phthalate alone or in a phthalate mixture », submitted.
- Dudai, Yadin. 2012. « The Restless Engram: Consolidations Never End ». *Annual Review of Neuroscience* 35: 227-47. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150500>.
- Dungan, Heather M., Donald K. Clifton, et Robert A. Steiner. 2006. « Minireview: Kisspeptin Neurons as Central Processors in the Regulation of Gonadotropin-Releasing Hormone Secretion ». *Endocrinology* 147 (3): 1154-58. <https://doi.org/10.1210/en.2005-1282>.
- Dupont, S., A. Krust, A. Gansmuller, A. Dierich, P. Chambon, et M. Mark. 2000. « Effect of Single and Compound Knockouts of Estrogen Receptors Alpha (ERalpha) and Beta (ERbeta) on Mouse Reproductive Phenotypes ». *Development (Cambridge, England)* 127 (19): 4277-91.
- Duty, Susan M., Antonia M. Calafat, Manori J. Silva, John W. Brock, Louise Ryan, Zuying Chen, James Overstreet, et Russ Hauser. 2004. « The Relationship between Environmental Exposure to Phthalates and Computer-Aided Sperm Analysis Motion Parameters ». *Journal of Andrology* 25 (2): 293-302. <https://doi.org/10.1002/j.1939-4640.2004.tb02790.x>.
- Duty, Susan M., Antonia M. Calafat, Manori J. Silva, Louise Ryan, et Russ Hauser. 2005. « Phthalate Exposure and Reproductive Hormones in Adult Men ». *Human Reproduction (Oxford, England)* 20 (3): 604-10. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh656>.
- Duty, Susan M., Manori J. Silva, Dana B. Barr, John W. Brock, Louise Ryan, Zuying Chen, Robert F. Herrick, David C. Christiani, et Russ Hauser. 2003. « Phthalate Exposure and Human Semen Parameters ». *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 14 (3): 269-77.
- Duval, Geneviève, et Brigitte Simonot. s. d. « LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS : UN ENJEU SANITAIRE ». doczz.fr. Consulté le 14 avril 2022. <http://doczz.fr/doc/4893482/les-perturbateurs-endocriniens---un-enjeu-sanitaire>.

- Eddy, E. M., T. F. Washburn, D. O. Bunch, E. H. Goulding, B. C. Gladen, D. B. Lubahn, et K. S. Korach. 1996. « Targeted Disruption of the Estrogen Receptor Gene in Male Mice Causes Alteration of Spermatogenesis and Infertility ». *Endocrinology* 137 (11): 4796-4805. <https://doi.org/10.1210/endo.137.11.8895349>.
- Edinger, Cassandra L., et Cheryl A. Frye. 2004. « Testosterone's Analgesic, Anxiolytic, and Cognitive-Enhancing Effects May Be Due in Part to Actions of Its 5alpha-Reduced Metabolites in the Hippocampus ». *Behavioral Neuroscience* 118 (6): 1352-64. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.118.6.1352>.
- . 2007. « Androgens' Performance-Enhancing Effects in the Inhibitory Avoidance and Water Maze Tasks May Involve Actions at Intracellular Androgen Receptors in the Dorsal Hippocampus ». *Neurobiology of Learning and Memory* 87 (2): 201-8. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2006.08.008>.
- Edwards, D. A. 1971. « Neonatal Administration of Androstenedione, Testosterone or Testosterone Propionate: Effects on Ovulation, Sexual Receptivity and Aggressive Behavior in Female Mice ». *Physiology & Behavior* 6 (3): 223-28. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(71\)90030-8](https://doi.org/10.1016/0031-9384(71)90030-8).
- Edwards, D. A., B. Walter, et P. Liang. 1996. « Hypothalamic and Olfactory Control of Sexual Behavior and Partner Preference in Male Rats ». *Physiology & Behavior* 60 (5): 1347-54. [https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(96\)00260-0](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(96)00260-0).
- EFSA. 2005. « Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) Related to Bis(2-Ethylhexyl)Phthalate (DEHP) for Use in Food Contact Materials | EFSA ». 2005. <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/243>.
- EFSA, Panel on Food Contact Materials, Enzymes and Processing Aids, Vittorio Silano, José Manuel Barat Baviera, Claudia Bolognesi, Andrew Chesson, Pier Sandro Cocconcelli, Riccardo Crebelli, et al. 2019. « Update of the Risk Assessment of Di-Butylphthalate (DBP), Butyl-Benzyl-Phthalate (BBP), Bis(2-Ethylhexyl)Phthalate (DEHP), Di-Isononylphthalate (DINP) and Di-Isodecylphthalate (DIDP) for Use in Food Contact Materials ». *EFSA Journal. European Food Safety Authority* 17 (12): e05838. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5838>.
- Eichenbaum, Howard. 2014. « Time Cells in the Hippocampus: A New Dimension for Mapping Memories ». *Nature Reviews. Neuroscience* 15 (11): 732-44. <https://doi.org/10.1038/nrn3827>.
- . 2017a. « On the Integration of Space, Time, and Memory ». *Neuron* 95 (5): 1007-18. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.06.036>.
- . 2017b. « Prefrontal-Hippocampal Interactions in Episodic Memory ». *Nature Reviews. Neuroscience* 18 (9): 547-58. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.74>.
- Eichenbaum, Howard, et Nj Cohen. 2001. « From Conditioning to Conscious Recollection: Memory Systems of the Brain ». *From Conditioning to Conscious Recollection: Memory systems of the brain* X (janvier). <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195178043.001.0001>.
- Ekstrom, Arne D., et Charan Ranganath. 2018. « Space, Time, and Episodic Memory: The Hippocampus Is All over the Cognitive Map ». *Hippocampus* 28 (9): 680-87. <https://doi.org/10.1002/hipo.22750>.

- El-Falougy, H., et J. Benuska. 2006. « History, Anatomical Nomenclature, Comparative Anatomy and Functions of the Hippocampal Formation ». *Bratislavské Lekárske Listy* 107 (4): 103-6.
- El-Husseini, A. E., E. Schnell, D. M. Chetkovich, R. A. Nicoll, et D. S. Bredt. 2000. « PSD-95 Involvement in Maturation of Excitatory Synapses ». *Science (New York, N.Y.)* 290 (5495): 1364-68.
- Elsisi, A. E., D. E. Carter, et I. G. Sipes. 1989. « Dermal Absorption of Phthalate Diesters in Rats ». *Fundamental and Applied Toxicology: Official Journal of the Society of Toxicology* 12 (1): 70-77. [https://doi.org/10.1016/0272-0590\(89\)90063-8](https://doi.org/10.1016/0272-0590(89)90063-8).
- Ennaceur, A., et J. Delacour. 1988. « A New One-Trial Test for Neurobiological Studies of Memory in Rats. 1: Behavioral Data ». *Behavioural Brain Research* 31 (1): 47-59. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(88\)90157-x](https://doi.org/10.1016/0166-4328(88)90157-x).
- Ennaceur, A., N. Neave, et J. P. Aggleton. 1997. « Spontaneous Object Recognition and Object Location Memory in Rats: The Effects of Lesions in the Cingulate Cortices, the Medial Prefrontal Cortex, the Cingulum Bundle and the Fornix ». *Experimental Brain Research* 113 (3): 509-19. <https://doi.org/10.1007/pl00005603>.
- EPA. 2017. « America's Children and the Environment, Third Edition ». 2017. https://cfpub.epa.gov/si/si_public_pra_view.cfm?Lab=NCEE&dirEntryID=217843.
- Eskenazi, Brenda, Paolo Mocarelli, Marcella Warner, Steven Samuels, Paolo Vercellini, David Olive, Larry L. Needham, et al. 2002. « Serum Dioxin Concentrations and Endometriosis: A Cohort Study in Seveso, Italy ». *Environmental Health Perspectives* 110 (7): 629-34. <https://doi.org/10.1289/ehp.02110629>.
- Eskenazi, Brenda, Marcella Warner, Paolo Mocarelli, Steven Samuels, Larry L. Needham, Donald G. Patterson, Sheri Lippman, et al. 2002. « Serum Dioxin Concentrations and Menstrual Cycle Characteristics ». *American Journal of Epidemiology* 156 (4): 383-92. <https://doi.org/10.1093/aje/kwf046>.
- European Chemicals Bureau, Institute for Health and Consumer Protection (Joint Research Centre), Toxicology and Chemical Substances, O. Cosgrove, S. Pakalin, et K. Aschberger. 2008. *European Union Risk Assessment Report: Bis(2-Ethylhexyl)Phthalate (DEHP)*. LU: Publications Office of the European Union. <https://data.europa.eu/doi/10.2788/80862>.
- Euston, David R., Aaron J. Gruber, et Bruce L. McNaughton. 2012. « The Role of Medial Prefrontal Cortex in Memory and Decision Making ». *Neuron* 76 (6): 1057-70. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.12.002>.
- Ey, Elodie, Nicolas Torquet, Anne-Marie Le Sourd, Claire S. Leblond, Tobias M. Boeckers, Philippe Faure, et Thomas Bourgeron. 2013. « The Autism ProSAP1/Shank2 Mouse Model Displays Quantitative and Structural Abnormalities in Ultrasonic Vocalisations ». *Behavioural Brain Research* 256 (novembre): 677-89. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.08.031>.
- Factor-Litvak, Pam, Beverly Insel, Antonia M. Calafat, Xinhua Liu, Frederica Perera, Virginia A. Rauh, et Robin M. Whyatt. 2014. « Persistent Associations between Maternal Prenatal Exposure to Phthalates on Child IQ at Age 7 Years ». *PLoS One* 9 (12): e114003. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114003>.

- Fanselow, Michael S., et Hong-Wei Dong. 2010. « Are the Dorsal and Ventral Hippocampus Functionally Distinct Structures? » *Neuron* 65 (1): 7-19. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.11.031>.
- Farzanehfar, Vahid, Nima Naderi, Farzad Kobarfard, et Mehrdad Faizi. 2016a. « Determination of Dibutyl Phthalate Neurobehavioral Toxicity in Mice ». *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association* 94 (août): 221-26. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.05.006>.
- . 2016b. « Determination of Dibutyl Phthalate Neurobehavioral Toxicity in Mice ». *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association* 94 (août): 221-26. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.05.006>.
- Feder, H. H., C. H. Phoenix, et W. C. Young. 1966. « Suppression of Feminine Behaviour by Administration of Testosterone Propionate to Neonatal Rats ». *The Journal of Endocrinology* 34 (1): 131-32. <https://doi.org/10.1677/joe.0.0340131>.
- Feng, J., Z. Yan, A. Ferreira, K. Tomizawa, J. A. Liauw, M. Zhuo, P. B. Allen, C. C. Ouimet, et P. Greengard. 2000. « Spinophilin Regulates the Formation and Function of Dendritic Spines ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97 (16): 9287-92. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.16.9287>.
- Feng, Weiwei, Yongchao Liu, Yangyang Ding, Guanghua Mao, Ting Zhao, Kun Chen, Xuchun Qiu, et al. 2020. « Typical Neurobehavioral Methods and Transcriptome Analysis Reveal the Neurotoxicity and Mechanisms of Di(2-Ethylhexyl) Phthalate on Pubertal Male ICR Mice with Type 2 Diabetes Mellitus ». *Archives of Toxicology* 94 (4): 1279-1302. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02683-9>.
- Finley, S. K., et M. F. Kritzer. 1999. « Immunoreactivity for Intracellular Androgen Receptors in Identified Subpopulations of Neurons, Astrocytes and Oligodendrocytes in Primate Prefrontal Cortex ». *Journal of Neurobiology* 40 (4): 446-57.
- Finn, Patricia D., et Pauline Yahr. 2005. « Projection from the Ventral Bed Nucleus of the Stria Terminalis to the Retrorubral Field in Rats and the Effects of Cells in These Areas on Mating in Male Rats versus Gerbils ». *Hormones and Behavior* 47 (2): 123-38. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2004.08.008>.
- Fisher, Jane S., S. Macpherson, N. Marchetti, et Richard M. Sharpe. 2003. « Human "Testicular Dysgenesis Syndrome": A Possible Model Using in-Utero Exposure of the Rat to Dibutyl Phthalate ». *Human Reproduction (Oxford, England)* 18 (7): 1383-94. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg273>.
- Flanagan-Cato, Loretta M. 2011. « Sex Differences in the Neural Circuit That Mediates Female Sexual Receptivity ». *Frontiers in Neuroendocrinology* 32 (2): 124-36. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2011.02.008>.
- Foote, S. L., F. E. Bloom, et G. Aston-Jones. 1983. « Nucleus Locus Ceruleus: New Evidence of Anatomical and Physiological Specificity ». *Physiological Reviews* 63 (3): 844-914. <https://doi.org/10.1152/physrev.1983.63.3.844>.
- Foradori, C. D., M. J. Weiser, et R. J. Handa. 2008. « Non-Genomic Actions of Androgens ». *Frontiers in Neuroendocrinology* 29 (2): 169-81. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2007.10.005>.

- Fortin, Norbert J., Sean P. Wright, et Howard Eichenbaum. 2004. « Recollection-like Memory Retrieval in Rats Is Dependent on the Hippocampus ». *Nature* 431 (7005): 188-91. <https://doi.org/10.1038/nature02853>.
- Foster, Douglas L., Leslie M. Jackson, et Vasantha Padmanabhan. 2006. « Programming of GnRH Feedback Controls Timing Puberty and Adult Reproductive Activity ». *Molecular and Cellular Endocrinology* 254-255 (juillet): 109-19. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2006.04.004>.
- François, Charlotte M., Florence Petit, Frank Giton, Alain Gougeon, Célia Ravel, Solange Magre, Joëlle Cohen-Tannoudji, et Céline J. Guigon. 2017. « A Novel Action of Follicle-Stimulating Hormone in the Ovary Promotes Estradiol Production without Inducing Excessive Follicular Growth before Puberty ». *Scientific Reports* 7 (avril): 46222. <https://doi.org/10.1038/srep46222>.
- Frederiksen, Hanne, Niels E. Skakkebaek, et Anna-Maria Andersson. 2007. « Metabolism of Phthalates in Humans ». *Molecular Nutrition & Food Research* 51 (7): 899-911. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200600243>.
- Frye, Cheryl A., Madeline E. Rhodes, et Bruce Dudek. 2005. « Estradiol to Aged Female or Male Mice Improves Learning in Inhibitory Avoidance and Water Maze Tasks ». *Brain Research* 1036 (1-2): 101-8. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.12.014>.
- Fukuwatari, Tsutomu, Mari Ohta, Etsuro Sugimoto, Ryuzo Sasaki, et Katsumi Shibata. 2004. « Effects of Dietary Di(2-Ethylhexyl)Phthalate, a Putative Endocrine Disrupter, on Enzyme Activities Involved in the Metabolism of Tryptophan to Niacin in Rats ». *Biochimica Et Biophysica Acta* 1672 (2): 67-75. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2004.02.009>.
- Fukuwatari, Tsutomu, Yuko Suzuki, Etsuro Sugimoto, et Katsumi Shibata. 2002a. « Elucidation of the Toxic Mechanism of the Plasticizers, Phthalic Acid Esters, Putative Endocrine Disrupters: Effects of Dietary Di(2-Ethylhexyl)Phthalate on the Metabolism of Tryptophan to Niacin in Rats ». *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* 66 (4): 705-10. <https://doi.org/10.1271/bbb.66.705>.
- . 2002b. « Identification of a Toxic Mechanism of the Plasticizers, Phthalic Acid Esters, Which Are Putative Endocrine Disrupters: Time-Dependent Increase in Quinolinic Acid and Its Metabolites in Rats Fed Di(2-Ethylhexyl)Phthalate ». *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* 66 (12): 2687-91. <https://doi.org/10.1271/bbb.66.2687>.
- Funes, Sandrine, Joseph A. Hedrick, Galya Vassileva, Lisa Markowitz, Susan Abbondanzo, Andrei Golovko, Shijun Yang, Frederick J. Monsma, et Eric L. Gustafson. 2003. « The KiSS-1 Receptor GPR54 Is Essential for the Development of the Murine Reproductive System ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 312 (4): 1357-63. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2003.11.066>.
- Gabbott, Paul L. A., Tracy A. Warner, Paul R. L. Jays, Phillip Salway, et Sarah J. Busby. 2005. « Prefrontal Cortex in the Rat: Projections to Subcortical Autonomic, Motor, and Limbic Centers ». *The Journal of Comparative Neurology* 492 (2): 145-77. <https://doi.org/10.1002/cne.20738>.
- Gao, Da-Wen, et Zhi-Dan Wen. 2016. « Phthalate Esters in the Environment: A Critical Review of Their Occurrence, Biodegradation, and Removal during Wastewater Treatment Processes ». *The Science of the Total Environment* 541 (janvier): 986-1001. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.09.148>.

- Gao, Na, Ruixia Hu, Yujing Huang, Long Dao, Caifeng Zhang, Yongzhe Liu, Lina Wu, et al. 2018. « Specific Effects of Prenatal DEHP Exposure on Neuroendocrine Gene Expression in the Developing Hypothalamus of Male Rats ». *Archives of Toxicology* 92 (1): 501-12. <https://doi.org/10.1007/s00204-017-2049-z>.
- Gasbarri, A., A. Sulli, et M. G. Packard. 1997. « The Dopaminergic Mesencephalic Projections to the Hippocampal Formation in the Rat ». *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 21 (1): 1-22. [https://doi.org/10.1016/s0278-5846\(96\)00157-1](https://doi.org/10.1016/s0278-5846(96)00157-1).
- Gascon, Mireia, Damaskini Valvi, Joan Fornes, Maribel Casas, David Martínez, Jordi Júlvez, Núria Monfort, Rosa Ventura, Jordi Sunyer, et Martine Vrijheid. 2015. « Prenatal Exposure to Phthalates and Neuropsychological Development during Childhood ». *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 218 (6): 550-58. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2015.05.006>.
- Ge, Ren-Shan, Guo-Rong Chen, Qiang Dong, Benson Akingbemi, Chantal M. Sottas, Michelle Santos, Stuart C. Sealson, Daniel J. Bernard, et Matthew P. Hardy. 2007. « Biphasic Effects of Postnatal Exposure to Diethylhexylphthalate on the Timing of Puberty in Male Rats ». *Journal of Andrology* 28 (4): 513-20. <https://doi.org/10.2164/jandrol.106.001909>.
- Ge, Shuzhen, Biao Yan, Jiawei Huang, Yingying Chen, Mingqing Chen, Xu Yang, Yang Wu, Dingwen Shen, et Ping Ma. 2019. « Diisodecyl Phthalate Aggravates the Formaldehyde-Exposure-Induced Learning and Memory Impairment in Mice ». *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association* 126 (avril): 152-61. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.02.024>.
- Geerling, Joel C., Jung-Won Shin, Peter C. Chimenti, et Arthur D. Loewy. 2010. « Paraventricular Hypothalamic Nucleus: Axonal Projections to the Brainstem ». *The Journal of Comparative Neurology* 518 (9): 1460-99. <https://doi.org/10.1002/cne.22283>.
- George, F. W., et J. D. Wilson. 1978. « Conversion of Androgen to Estrogen by the Human Fetal Ovary ». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 47 (3): 550-55. <https://doi.org/10.1210/jcem-47-3-550>.
- Ghotbaddini, Maryam, Vivian Moultrie, et Joann B. Powell. 2018. « Constitutive Aryl Hydrocarbon Receptor Signaling in Prostate Cancer Progression ». *Journal of Cancer Treatment & Diagnosis* 2 (5): 11-16. <https://doi.org/10.29245/2578-2967/2018/5.1136>.
- Giardino, William J., Ada Eban-Rothschild, Daniel J. Christoffel, Shi-Bin Li, Robert C. Malenka, et Luis de Lecea. 2018. « Parallel Circuits from the Bed Nuclei of Stria Terminalis to the Lateral Hypothalamus Drive Opposing Emotional States ». *Nature Neuroscience* 21 (8): 1084-95. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0198-x>.
- Gibbs, Robert B. 2005. « Testosterone and Estradiol Produce Different Effects on Cognitive Performance in Male Rats ». *Hormones and Behavior* 48 (3): 268-77. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2005.03.005>.
- Gibbs, Robert B., et David A. Johnson. 2008. « Sex-Specific Effects of Gonadectomy and Hormone Treatment on Acquisition of a 12-Arm Radial Maze Task by Sprague Dawley Rats ». *Endocrinology* 149 (6): 3176-83. <https://doi.org/10.1210/en.2007-1645>.

- Gil, Mario, Renu Bhatt, Katie B. Picotte, et Elaine M. Hull. 2011. « Oxytocin in the Medial Preoptic Area Facilitates Male Sexual Behavior in the Rat ». *Hormones and Behavior* 59 (4): 435-43. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2010.12.012>.
- Giuliano, F., et O. Rampin. 2000. « Central Neural Regulation of Penile Erection ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 24 (5): 517-33. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(00\)00020-8](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(00)00020-8).
- Giuliano, F., O. Rampin, K. Brown, F. Courtois, G. Benoit, et A. Jardin. 1996. « Stimulation of the Medial Preoptic Area of the Hypothalamus in the Rat Elicits Increases in Intracavernous Pressure ». *Neuroscience Letters* 209 (1): 1-4. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(96\)12594-5](https://doi.org/10.1016/0304-3940(96)12594-5).
- Glasper, Erica R., et Elizabeth Gould. 2013. « Sexual Experience Restores Age-Related Decline in Adult Neurogenesis and Hippocampal Function ». *Hippocampus* 23 (4): 303-12. <https://doi.org/10.1002/hipo.22090>.
- Glasper, Erica R., Elizabeth A. LaMarca, Miriam E. Bocarsly, Maria Fasolino, Maya Opendak, et Elizabeth Gould. 2015. « Sexual Experience Enhances Cognitive Flexibility and Dendritic Spine Density in the Medial Prefrontal Cortex ». *Neurobiology of Learning and Memory* 125 (novembre): 73-79. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2015.07.007>.
- Glass, C. K., et M. G. Rosenfeld. 2000. « The Coregulator Exchange in Transcriptional Functions of Nuclear Receptors ». *Genes & Development* 14 (2): 121-41.
- Gnessi, L., S. Basciani, S. Mariani, M. Arizzi, G. Spera, C. Wang, C. Bondjers, L. Karlsson, et C. Betsholtz. 2000. « Leydig Cell Loss and Spermatogenic Arrest in Platelet-Derived Growth Factor (PDGF)-A-Deficient Mice ». *The Journal of Cell Biology* 149 (5): 1019-26. <https://doi.org/10.1083/jcb.149.5.1019>.
- Gondos, B., F. W. George, et J. D. Wilson. 1983. « Granulosa Cell Differentiation and Estrogen Synthesis in the Fetal Rabbit Ovary ». *Biology of Reproduction* 29 (3): 791-98. <https://doi.org/10.1095/biolreprod29.3.791>.
- Gong, Mengyan, Yinping Zhang, et Charles J. Weschler. 2014. « Measurement of Phthalates in Skin Wipes: Estimating Exposure from Dermal Absorption ». *Environmental Science & Technology* 48 (13): 7428-35. <https://doi.org/10.1021/es501700u>.
- Gonzales, Rayna J., Saema Ansar, Sue P. Duckles, et Diana N. Krause. 2007. « Androgenic/Estrogenic Balance in the Male Rat Cerebral Circulation: Metabolic Enzymes and Sex Steroid Receptors ». *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 27 (11): 1841-52. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600483>.
- Gore, Andrea C, David Crews, Loretta L Doan, Michele La Merrill, Heather Patisaul, et Ami Zota. 2014. « INTRODUCTION TO ENDOCRINE DISRUPTING CHEMICALS (EDCs) », 76.
- Gorski, R. A., J. H. Gordon, J. E. Shryne, et A. M. Southam. 1978. « Evidence for a Morphological Sex Difference within the Medial Preoptic Area of the Rat Brain ». *Brain Research* 148 (2): 333-46. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(78\)90723-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(78)90723-0).
- Grady, K. L., C. H. Phoenix, et W. C. Young. 1965. « ROLE OF THE DEVELOPING RAT TESTIS IN DIFFERENTIATION OF THE NEURAL TISSUES MEDIATING MATING

- BEHAVIOR ». *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 59 (avril): 176-82. <https://doi.org/10.1037/h0021824>.
- Gray, L. E., J. Ostby, J. Furr, M. Price, D. N. Veeramachaneni, et L. Parks. 2000. « Perinatal Exposure to the Phthalates DEHP, BBP, and DINP, but Not DEP, DMP, or DOTP, Alters Sexual Differentiation of the Male Rat ». *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology* 58 (2): 350-65. <https://doi.org/10.1093/toxsci/58.2.350>.
- Gray, Leon Earl, Norman J. Barlow, Kembra L. Howdeshell, Joseph S. Ostby, Johnathan R. Furr, et Clark L. Gray. 2009. « Transgenerational Effects of Di (2-Ethylhexyl) Phthalate in the Male CRL:CD(SD) Rat: Added Value of Assessing Multiple Offspring per Litter ». *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology* 110 (2): 411-25. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp109>.
- Greco, T. L., et A. H. Payne. 1994. « Ontogeny of Expression of the Genes for Steroidogenic Enzymes P450 Side-Chain Cleavage, 3 Beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase, P450 17 Alpha-Hydroxylase/C17-20 Lyase, and P450 Aromatase in Fetal Mouse Gonads ». *Endocrinology* 135 (1): 262-68. <https://doi.org/10.1210/endo.135.1.8013361>.
- Gu, G. B., et R. B. Simerly. 1997. « Projections of the Sexually Dimorphic Anteroventral Periventricular Nucleus in the Female Rat ». *The Journal of Comparative Neurology* 384 (1): 142-64.
- Guo, Jingjing, Xing-Wang Li, Yong Liang, Yufei Ge, Xiaomin Chen, Qing-Quan Lian, et Ren-Shan Ge. 2013. « The Increased Number of Leydig Cells by Di(2-Ethylhexyl) Phthalate Comes from the Differentiation of Stem Cells into Leydig Cell Lineage in the Adult Rat Testis ». *Toxicology* 306 (avril): 9-15. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2013.01.021>.
- Habert, R., et R. Picon. 1984. « Testosterone, Dihydrotestosterone and Estradiol-17 Beta Levels in Maternal and Fetal Plasma and in Fetal Testes in the Rat ». *Journal of Steroid Biochemistry* 21 (2): 193-98. [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(84\)90383-2](https://doi.org/10.1016/0022-4731(84)90383-2).
- Hajszan, Tibor, Neil J. MacLusky, Jamie A. Johansen, Cynthia L. Jordan, et Csaba Leranth. 2007. « Effects of Androgens and Estradiol on Spine Synapse Formation in the Prefrontal Cortex of Normal and Testicular Feminization Mutant Male Rats ». *Endocrinology* 148 (5): 1963-67. <https://doi.org/10.1210/en.2006-1626>.
- Hamson, D. K., S. R. Wainwright, J. R. Taylor, B. A. Jones, N. V. Watson, et L. a. M. Galea. 2013. « Androgens Increase Survival of Adult-Born Neurons in the Dentate Gyrus by an Androgen Receptor-Dependent Mechanism in Male Rats ». *Endocrinology* 154 (9): 3294-3304. <https://doi.org/10.1210/en.2013-1129>.
- Hamson, Dwayne K., Attila S. Csupity, Faezah M. Ali, et Neil V. Watson. 2009. « Partner Preference and Mount Latency Are Masculinized in Androgen Insensitive Rats ». *Physiology & Behavior* 98 (1-2): 25-30. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.04.008>.
- Hanson, Jessica L., et Laura M. Hurley. 2012. « Female Presence and Estrous State Influence Mouse Ultrasonic Courtship Vocalizations ». *PLOS ONE* 7 (7): e40782. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040782>.

- Hara, Yuko, Elizabeth M. Waters, Bruce S. McEwen, et John H. Morrison. 2015. « Estrogen Effects on Cognitive and Synaptic Health Over the Lifecourse ». *Physiological Reviews* 95 (3): 785-807. <https://doi.org/10.1152/physrev.00036.2014>.
- Hargreaves, Eric L., Geeta Rao, Inah Lee, et James J. Knierim. 2005. « Major Dissociation between Medial and Lateral Entorhinal Input to Dorsal Hippocampus ». *Science (New York, N.Y.)* 308 (5729): 1792-94. <https://doi.org/10.1126/science.1110449>.
- Harris, K., F. Jensen, et B. Tsao. 1989. « Ultrastructure, Development, and Plasticity of Dendritic Spine Synapses in Area CA1 of the Rat Hippocampus: Extending Our Vision with Serial Electron Microscopy and Three-Dimensional Analyses ». *Undefined*. <https://www.semanticscholar.org/paper/Ultrastructure%2C-development%2C-and-plasticity-of-in-Harris-Jensen/4313e8d08e1dad8324837125433b9e0d939f23e0>.
- Harris, K. M., F. E. Jensen, et B. Tsao. 1992. « Three-Dimensional Structure of Dendritic Spines and Synapses in Rat Hippocampus (CA1) at Postnatal Day 15 and Adult Ages: Implications for the Maturation of Synaptic Physiology and Long-Term Potentiation ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 12 (7): 2685-2705.
- Hashikawa, Koichi, Yoshiko Hashikawa, Annegret Falkner, et Dayu Lin. 2016. « The Neural Circuits of Mating and Fighting in Male Mice ». *Current Opinion in Neurobiology* 38 (juin): 27-37. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2016.01.006>.
- Hastings, N. B., et E. Gould. 1999. « Rapid Extension of Axons into the CA3 Region by Adult-Generated Granule Cells ». *The Journal of Comparative Neurology* 413 (1): 146-54. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19991011\)413:1<146::aid-cne10>3.0.co;2-b](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19991011)413:1<146::aid-cne10>3.0.co;2-b).
- Hatanaka, Yusuke, Yasushi Hojo, Hideo Mukai, Gen Murakami, Yoshimasa Komatsuzaki, Jonghyuk Kim, Muneki Ikeda, Ayako Hiragushi, Tetsuya Kimoto, et Suguru Kawato. 2015. « Rapid Increase of Spines by Dihydrotestosterone and Testosterone in Hippocampal Neurons: Dependence on Synaptic Androgen Receptor and Kinase Networks ». *Brain Research* 1621 (septembre): 121-32. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.12.011>.
- Hatanaka, Yusuke, Hideo Mukai, Kenji Mitsuhashi, Yasushi Hojo, Gen Murakami, Yoshimasa Komatsuzaki, Rei Sato, et Suguru Kawato. 2009. « Androgen Rapidly Increases Dendritic Thorns of CA3 Neurons in Male Rat Hippocampus ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 381 (4): 728-32. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.02.130>.
- Hauser, R., et A. M. Calafat. 2005. « Phthalates and Human Health ». *Occupational and Environmental Medicine* 62 (11): 806-18. <https://doi.org/10.1136/oem.2004.017590>.
- Hauser, Russ, John D. Meeker, Susan Duty, Manori J. Silva, et Antonia M. Calafat. 2006. « Altered Semen Quality in Relation to Urinary Concentrations of Phthalate Monoester and Oxidative Metabolites ». *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 17 (6): 682-91. <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000235996.89953.d7>.
- He, W. W., M. V. Kumar, et D. J. Tindall. 1991. « A Frame-Shift Mutation in the Androgen Receptor Gene Causes Complete Androgen Insensitivity in the

- Testicular-Feminized Mouse ». *Nucleic Acids Research* 19 (9): 2373-78. <https://doi.org/10.1093/nar/19.9.2373>.
- Heidbreder, Christian A., et Henk J. Groenewegen. 2003. « The Medial Prefrontal Cortex in the Rat: Evidence for a Dorso-Ventral Distinction Based upon Functional and Anatomical Characteristics ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 27 (6): 555-79. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2003.09.003>.
- Heikkinen, Taneli, Jukka Puoliväli, Li Liu, Anna Rissanen, et Heikki Tanila. 2002. « Effects of Ovariectomy and Estrogen Treatment on Learning and Hippocampal Neurotransmitters in Mice ». *Hormones and Behavior* 41 (1): 22-32. <https://doi.org/10.1006/hbeh.2001.1738>.
- Heinemeyer, Gerhard, Christine Sommerfeld, Andrea Springer, Astrid Heiland, Oliver Lindtner, Matthias Greiner, Thorsten Heuer, Carolin Krems, et André Conrad. 2013. « Estimation of Dietary Intake of Bis(2-Ethylhexyl)Phthalate (DEHP) by Consumption of Food in the German Population ». *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 216 (4): 472-80. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2013.01.001>.
- Heldring, Nina, Ashley Pike, Sandra Andersson, Jason Matthews, Guojun Cheng, Johan Hartman, Michel Tujague, et al. 2007. « Estrogen Receptors: How Do They Signal and What Are Their Targets ». *Physiological Reviews* 87 (3): 905-31. <https://doi.org/10.1152/physrev.00026.2006>.
- Herbison, Allan E. 2008. « Estrogen Positive Feedback to Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Neurons in the Rodent: The Case for the Rostral Periventricular Area of the Third Ventricle (RP3V) ». *Brain Research Reviews* 57 (2): 277-87. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.05.006>.
- Herbst, A. L., H. Ulfelder, et D. C. Poskanzer. 1971. « Adenocarcinoma of the Vagina. Association of Maternal Stilbestrol Therapy with Tumor Appearance in Young Women ». *The New England Journal of Medicine* 284 (15): 878-81. <https://doi.org/10.1056/NEJM197104222841604>.
- Hering, H., et M. Sheng. 2001. « Dendritic Spines: Structure, Dynamics and Regulation ». *Nature Reviews. Neuroscience* 2 (12): 880-88. <https://doi.org/10.1038/35104061>.
- Hitti, Frederick L., et Steven A. Siegelbaum. 2014. « The Hippocampal CA2 Region Is Essential for Social Memory ». *Nature* 508 (7494): 88-92. <https://doi.org/10.1038/nature13028>.
- Hofer, Sonja B., et Tobias Bonhoeffer. 2010. « Dendritic Spines: The Stuff That Memories Are Made Of? » *Current Biology: CB* 20 (4): R157-159. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.12.040>.
- Hoge, Jennifer, et Raymond P. Kesner. 2007. « Role of CA3 and CA1 Subregions of the Dorsal Hippocampus on Temporal Processing of Objects ». *Neurobiology of Learning and Memory* 88 (2): 225-31. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2007.04.013>.
- Hok, V., E. Save, P. P. Lenck-Santini, et B. Poucet. 2005. « Coding for Spatial Goals in the Prelimbic/Infralimbic Area of the Rat Frontal Cortex ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102 (12): 4602-7. <https://doi.org/10.1073/pnas.0407332102>.
- Holahan, Matthew R., Catherine A. Smith, Bryan E. Luu, et Kenneth B. Storey. 2018. « Preadolescent Phthalate (DEHP) Exposure Is Associated With Elevated

- Locomotor Activity and Reward-Related Behavior and a Reduced Number of Tyrosine Hydroxylase Positive Neurons in Post-Adolescent Male and Female Rats ». *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology* 165 (2): 512-30. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy171>.
- Holmes, G. M., et B. D. Sachs. 1994. « Physiology and Mechanics of Rat Levator Ani Muscle: Evidence for a Sexual Function ». *Physiology & Behavior* 55 (2): 255-66. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(94\)90131-7](https://doi.org/10.1016/0031-9384(94)90131-7).
- Holy, Timothy E., et Zhongsheng Guo. 2005. « Ultrasonic Songs of Male Mice ». *PLoS Biology* 3 (12): e386. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0030386>.
- Homma, Tamami, Mototsugu Sakakibara, Shunji Yamada, Mika Kinoshita, Kinuyo Iwata, Junko Tomikawa, Tetsuhiro Kanazawa, et al. 2009. « Significance of Neonatal Testicular Sex Steroids to Defeminize Anteroventral Periventricular Kisspeptin Neurons and the GnRH/LH Surge System in Male Rats ». *Biology of Reproduction* 81 (6): 1216-25. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.109.078311>.
- Hong, Weizhe, Dong-Wook Kim, et David J. Anderson. 2014. « Antagonistic Control of Social versus Repetitive Self-Grooming Behaviors by Separable Amygdala Neuronal Subsets ». *Cell* 158 (6): 1348-61. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.07.049>.
- Hoover, Walter B., et Robert P. Vertes. 2007. « Anatomical Analysis of Afferent Projections to the Medial Prefrontal Cortex in the Rat ». *Brain Structure & Function* 212 (2): 149-79. <https://doi.org/10.1007/s00429-007-0150-4>.
- Hopf, N. B., A. Berthet, D. Vernez, E. Langard, P. Spring, et R. Gaudin. 2014. « Skin Permeation and Metabolism of Di(2-Ethylhexyl) Phthalate (DEHP) ». *Toxicology Letters* 224 (1): 47-53. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.10.004>.
- Howdeshell, Kembra L., Vickie S. Wilson, Johnathan Furr, Christy R. Lambright, Cynthia V. Rider, Chad R. Blystone, Andrew K. Hotchkiss, et Leon Earl Gray. 2008. « A Mixture of Five Phthalate Esters Inhibits Fetal Testicular Testosterone Production in the Sprague-Dawley Rat in a Cumulative, Dose-Additive Manner ». *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology* 105 (1): 153-65. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfn077>.
- Hsu, Ping-Chi, Ya-Ting Kuo, Yueliang Leon Guo, Jenq-Renn Chen, Shinn-Shyong Tsai, How-Ran Chao, Yen-Ni Teng, et Min-Hsiung Pan. 2016. « The Adverse Effects of Low-Dose Exposure to Di(2-Ethylhexyl) Phthalate during Adolescence on Sperm Function in Adult Rats ». *Environmental Toxicology* 31 (6): 706-12. <https://doi.org/10.1002/tox.22083>.
- Huang, Han-Bin, Hsin-Yi Chen, Pen-Hua Su, Po-Chin Huang, Chien-Wen Sun, Chien-Jen Wang, Hsiao-Yen Chen, Chao A. Hsiung, et Shu-Li Wang. 2015. « Fetal and Childhood Exposure to Phthalate Diesters and Cognitive Function in Children Up to 12 Years of Age: Taiwanese Maternal and Infant Cohort Study ». *PLoS One* 10 (6): e0131910. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131910>.
- Huang, Li-Ping, Ching-Chang Lee, Jer-Pei Fan, Po-Hsiu Kuo, Tung-Sheng Shih, et Ping-Chi Hsu. 2014. « Urinary Metabolites of Di(2-Ethylhexyl) Phthalate Relation to Sperm Motility, Reactive Oxygen Species Generation, and Apoptosis in Polyvinyl Chloride Workers ». *International Archives of Occupational and Environmental Health* 87 (6): 635-46. <https://doi.org/10.1007/s00420-013-0905-6>.

- Huijgen, J., et S. Samson. 2015. « The Hippocampus: A Central Node in a Large-Scale Brain Network for Memory ». *Revue Neurologique* 171 (3): 204-16. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.01.557>.
- Hull, E. M., J. Du, D. S. Lorrain, et L. Matuszewich. 1995. « Extracellular Dopamine in the Medial Preoptic Area: Implications for Sexual Motivation and Hormonal Control of Copulation ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 15 (11): 7465-71.
- . 1997. « Testosterone, Preoptic Dopamine, and Copulation in Male Rats ». *Brain Research Bulletin* 44 (4): 327-33. [https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(97\)00211-6](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(97)00211-6).
- Hull, E. M., D. S. Lorrain, J. Du, L. Matuszewich, L. A. Lumley, S. K. Putnam, et J. Moses. 1999. « Hormone-Neurotransmitter Interactions in the Control of Sexual Behavior ». *Behavioural Brain Research* 105 (1): 105-16. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(99\)00086-8](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(99)00086-8).
- Hull, E. M., L. A. Lumley, L. Matuszewich, J. Dominguez, J. Moses, et D. S. Lorrain. 1994. « The Roles of Nitric Oxide in Sexual Function of Male Rats ». *Neuropharmacology* 33 (11): 1499-1504. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(94\)90054-x](https://doi.org/10.1016/0028-3908(94)90054-x).
- Hull, Elaine M., et Juan M. Dominguez. 2006. « Getting His Act Together: Roles of Glutamate, Nitric Oxide, and Dopamine in the Medial Preoptic Area ». *Brain Research* 1126 (1): 66-75. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.08.031>.
- . 2019. « Neuroendocrine Regulation of Male Sexual Behavior ». *Comprehensive Physiology* 9 (4): 1383-1410. <https://doi.org/10.1002/cphy.c180018>.
- Hull, Elaine M., Robert L. Meisel, et Benjamin D. Sachs. 2002. « Male Sexual Behavior ». In *Hormones, Brain and Behavior*, 3-137. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-012532104-4/50003-2>.
- Hull, EM, et G Rodríguez-Manzo. 2009. « Male Sexual Behavior. » In *Hormones, Brain and Behavior (Second Edition)*. Elsevier.
- Hunsaker, Michael R., et Raymond P. Kesner. 2008. « Evaluating the Differential Roles of the Dorsal Dentate Gyrus, Dorsal CA3, and Dorsal CA1 during a Temporal Ordering for Spatial Locations Task ». *Hippocampus* 18 (9): 955-64. <https://doi.org/10.1002/hipo.20455>.
- Hurst, Jane L., et Robert J. Beynon. 2004. « Scent Wars: The Chemobiology of Competitive Signalling in Mice ». *BioEssays: News and Reviews in Molecular, Cellular and Developmental Biology* 26 (12): 1288-98. <https://doi.org/10.1002/bies.20147>.
- Hurtazo, H. A., R. G. Paredes, et A. Agmo. 2008. « Inactivation of the Medial Preoptic Area/Anterior Hypothalamus by Lidocaine Reduces Male Sexual Behavior and Sexual Incentive Motivation in Male Rats ». *Neuroscience* 152 (2): 331-37. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.10.063>.
- (Inserm), Institut national de la santé et de la recherche médicale. 2011. « Reproduction et environnement. Synthèse. » *Collection Expertise collective Inserm*. <https://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/223>.
- Islam, Md Nabiul, Yuya Sakimoto, Mir Rubayet Jahan, Emi Miyasato, Abu Md Mamun Tarif, Kanako Nozaki, Koh-Hei Masumoto, Akie Yanai, Dai Mitsushima, et Koh Shinoda. 2021. « Androgen Affects the Inhibitory Avoidance Memory by

- Primarily Acting on Androgen Receptor in the Brain in Adolescent Male Rats ». *Brain Sciences* 11 (2): 239. <https://doi.org/10.3390/brainsci11020239>.
- Ito, Yuki, Michihiro Kamijima, Chie Hasegawa, Masahiro Tagawa, Toshio Kawai, Mio Miyake, Yumi Hayashi, Hisao Naito, et Tamie Nakajima. 2014. « Species and Inter-Individual Differences in Metabolic Capacity of Di(2-Ethylhexyl)Phthalate (DEHP) between Human and Mouse Livers ». *Environmental Health and Preventive Medicine* 19 (2): 117-25. <https://doi.org/10.1007/s12199-013-0362-6>.
- Jacome, Luis F., Ketti Barateli, Dina Buitrago, Franklin Lema, Maya Frankfurt, et Victoria N. Luine. 2016. « Gonadal Hormones Rapidly Enhance Spatial Memory and Increase Hippocampal Spine Density in Male Rats ». *Endocrinology* 157 (4): 1357-62. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1959>.
- Jäger, R. J., M. Anvret, K. Hall, et G. Scherer. 1990. « A Human XY Female with a Frame Shift Mutation in the Candidate Testis-Determining Gene SRY ». *Nature* 348 (6300): 452-54. <https://doi.org/10.1038/348452a0>.
- James, John G. Nyby, et George A. Saviolakis. 2006. « Sexually Stimulated Testosterone Release in Male Mice (*Mus Musculus*): Roles of Genotype and Sexual Arousal ». *Hormones and Behavior* 50 (3): 424-31. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2006.05.004>.
- Janowsky, J. S. 2006. « The Role of Androgens in Cognition and Brain Aging in Men ». *Neuroscience* 138 (3): 1015-20. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.09.007>.
- Jay, T. M., J. Glowinski, et A. M. Thierry. 1989. « Selectivity of the Hippocampal Projection to the Prelimbic Area of the Prefrontal Cortex in the Rat ». *Brain Research* 505 (2): 337-40. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(89\)91464-9](https://doi.org/10.1016/0006-8993(89)91464-9).
- Jay, T. M., et M. P. Witter. 1991. « Distribution of Hippocampal CA1 and Subicular Efferents in the Prefrontal Cortex of the Rat Studied by Means of Anterograde Transport of Phaseolus Vulgaris-Leucoagglutinin ». *The Journal of Comparative Neurology* 313 (4): 574-86. <https://doi.org/10.1002/cne.903130404>.
- Jean, Arnaud. 2017. « Plasticité moléculaire de l'aire pré-optique médiane de l'hypothalamus induite par l'expérience sexuelle chez la souris mâle ».
- Jean, Arnaud, Pauline Bonnet, Philippe Liere, Sakina Mhaouty-Kodja, et Helene Hardin-Pouzet. 2017. « Revisiting Medial Preoptic Area Plasticity Induced in Male Mice by Sexual Experience ». *Scientific Reports* 7 (1): 17846. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18248-3>.
- Jean, Arnaud, Anne-Charlotte Trouillet, Njiva Andry Andrianarivelo, Sakina Mhaouty-Kodja, et Hélène Hardin-Pouzet. 2017. « Phospho-ERK and Sex Steroids in the MPOA: Involvement in Male Mouse Sexual Behaviour ». *The Journal of Endocrinology* 233 (3): 257-67. <https://doi.org/10.1530/JOE-17-0025>.
- Jean-Faucher, C., M. Berger, M. de Turckheim, G. Veyssiere, et C. Jean. 1978. « Developmental Patterns of Plasma and Testicular Testosterone in Mice from Birth to Adulthood ». *Acta Endocrinologica* 89 (4): 780-88. <https://doi.org/10.1530/acta.0.0890780>.
- Jennings, Kimberly J., et Luis de Lecea. 2020. « Neural and Hormonal Control of Sexual Behavior ». *Endocrinology* 161 (10): bqaa150. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa150>.

- Jensen, Tina Kold, Hanne Frederiksen, Henriette Boye Kyhl, Tina Harmer Lassen, Shanna H. Swan, Carl-Gustaf Bornehag, Niels E. Skakkebaek, et al. 2016. « Prenatal Exposure to Phthalates and Anogenital Distance in Male Infants from a Low-Exposed Danish Cohort (2010-2012) ». *Environmental Health Perspectives* 124 (7): 1107-13. <https://doi.org/10.1289/ehp.1509870>.
- Jia, Shenglan, Gayatri Sankaran, Bei Wang, Hongtao Shang, Sze Tat Tan, Hooi Ming Yap, Joanna Shen, et al. 2019. « Exposure and Risk Assessment of Volatile Organic Compounds and Airborne Phthalates in Singapore's Child Care Centers ». *Chemosphere* 224 (juin): 85-92. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.02.120>.
- Johansen, Jamie A., Lynwood G. Clemens, et Antonio A. Nunez. 2008. « Characterization of Copulatory Behavior in Female Mice: Evidence for Paced Mating ». *Physiology & Behavior* 95 (3): 425-29. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2008.07.004>.
- Jones, Bryan A., et Neil V. Watson. 2005. « Spatial Memory Performance in Androgen Insensitive Male Rats ». *Physiology & Behavior* 85 (2): 135-41. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2005.03.023>.
- Jordan, C. L., B. Padgett, J. Hershey, G. Prins, et A. Arnold. 1997. « Ontogeny of Androgen Receptor Immunoreactivity in Lumbar Motoneurons and in the Sexually Dimorphic Levator Ani Muscle of Male Rats ». *The Journal of Comparative Neurology* 379 (1): 88-98.
- Josh, M. K. Sarath, S. Pradeep, S. Balachandran, R. Sudha Devi, K. S. Vijayalakshmi Amma, et S. Benjamin. 2012. « Temperature- and solvent-dependent migrations of di(2-ethylhexyl)phthalate, the hazardous plasticizer from commercial PVC blood storage bag ». *Journal of Polymer Research*. <https://doi.org/10.1007/s10965-012-9915-4>.
- Jost, A. 1947. « The Age Factor in the Castration of Male Rabbit Fetuses ». *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.)* 66 (2): 302. <https://doi.org/10.3181/00379727-66-16071>.
- Juntti, Scott A., Jessica Tollkuhn, Melody V. Wu, Eleanor J. Fraser, Taylor Soderborg, Stella Tan, Shin-Ichiro Honda, Nobuhiro Harada, et Nirao M. Shah. 2010. « The Androgen Receptor Governs the Execution, but Not Programming, of Male Sexual and Territorial Behaviors ». *Neuron* 66 (2): 260-72. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.03.024>.
- Jurewicz, Joanna, Michał Radwan, Wojciech Sobala, Danuta Ligocka, Paweł Radwan, Michał Bochenek, Wanda Hawuła, Lucjusz Jakubowski, et Wojciech Hanke. 2013. « Human Urinary Phthalate Metabolites Level and Main Semen Parameters, Sperm Chromatin Structure, Sperm Aneuploidy and Reproductive Hormones ». *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)* 42 (décembre): 232-41. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2013.10.001>.
- Kang, Se Chan, et Byung Mu Lee. 2005. « DNA Methylation of Estrogen Receptor Alpha Gene by Phthalates ». *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A* 68 (23-24): 1995-2003. <https://doi.org/10.1080/15287390491008913>.
- Karlson, P., et M. Luscher. 1959. « Pheromones': A New Term for a Class of Biologically Active Substances ». *Nature* 183 (4653): 55-56. <https://doi.org/10.1038/183055a0>.

- Kasai, Haruo, Masanori Matsuzaki, Jun Noguchi, Nobuaki Yasumatsu, et Hiroyuki Nakahara. 2003. « Structure-Stability-Function Relationships of Dendritic Spines ». *Trends in Neurosciences* 26 (7): 360-68. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(03\)00162-0](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(03)00162-0).
- Kauffman, Alexander S. 2009. « Sexual Differentiation and the Kiss1 System: Hormonal and Developmental Considerations ». *Peptides* 30 (1): 83-93. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2008.06.014>.
- Kavlock, R. J., G. P. Daston, C. DeRosa, P. Fenner-Crisp, L. E. Gray, S. Kaattari, G. Lucier, et al. 1996. « Research Needs for the Risk Assessment of Health and Environmental Effects of Endocrine Disruptors: A Report of the U.S. EPA-Sponsored Workshop ». *Environmental Health Perspectives* 104 Suppl 4 (août): 715-40. <https://doi.org/10.1289/ehp.96104s4715>.
- Keller, Matthieu, Michael J. Baum, Olivier Brock, Peter A. Brennan, et Julie Bakker. 2009. « The Main and the Accessory Olfactory Systems Interact in the Control of Mate Recognition and Sexual Behavior ». *Behavioural Brain Research* 200 (2): 268-76. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.01.020>.
- Keller, Matthieu, Quentin Douhard, Michael J. Baum, et Julie Bakker. 2006. « Sexual Experience Does Not Compensate for the Disruptive Effects of Zinc Sulfate--Lesioning of the Main Olfactory Epithelium on Sexual Behavior in Male Mice ». *Chemical Senses* 31 (8): 753-62. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjl018>.
- Kerr, J. E., R. J. Allore, S. G. Beck, et R. J. Handa. 1995. « Distribution and Hormonal Regulation of Androgen Receptor (AR) and AR Messenger Ribonucleic Acid in the Rat Hippocampus ». *Endocrinology* 136 (8): 3213-21. <https://doi.org/10.1210/endo.136.8.7628354>.
- Kesner, Raymond P., et Michael R. Hunsaker. 2010. « The Temporal Attributes of Episodic Memory ». *Behavioural Brain Research*, Special issue on episodic memory, 215 (2): 299-309. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.12.029>.
- Kesner, Raymond P., Michael R. Hunsaker, et Warren Ziegler. 2010. « The Role of the Dorsal CA1 and Ventral CA1 in Memory for the Temporal Order of a Sequence of Odors ». *Neurobiology of Learning and Memory* 93 (1): 111-16. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2009.08.010>.
- Kikusui, Takefumi, Kaori Nakanishi, Ryoko Nakagawa, Miho Nagasawa, Kazutaka Mogi, et Kazuo Okanoya. 2011. « Cross Fostering Experiments Suggest That Mice Songs Are Innate ». *PLoS One* 6 (3): e17721. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017721>.
- Kim, Tae Sung, Ki Kyung Jung, Soon Sun Kim, Il Hyun Kang, Jung Hee Baek, Hye-Seon Nam, Soon-Keun Hong, et al. 2010. « Effects of in Utero Exposure to Di(n-Butyl) Phthalate on Development of Male Reproductive Tracts in Sprague-Dawley Rats ». *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A* 73 (21-22): 1544-59. <https://doi.org/10.1080/15287394.2010.511579>.
- Kim, Yeni, Eun-Hee Ha, Eui-Jung Kim, Hyesook Park, Mina Ha, Ja-Hyeong Kim, Yun-Chul Hong, Namsoo Chang, et Bung-Nyun Kim. 2011. « Prenatal Exposure to Phthalates and Infant Development at 6 Months: Prospective Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) Study ». *Environmental Health Perspectives* 119 (10): 1495-1500. <https://doi.org/10.1289/ehp.1003178>.

- Kitamura, Takashi, et Kaoru Inokuchi. 2014. « Role of Adult Neurogenesis in Hippocampal-Cortical Memory Consolidation ». *Molecular Brain* 7 (février): 13. <https://doi.org/10.1186/1756-6606-7-13>.
- Klausberger, Thomas, et Peter Somogyi. 2008. « Neuronal Diversity and Temporal Dynamics: The Unity of Hippocampal Circuit Operations ». *Science (New York, N.Y.)* 321 (5885): 53-57. <https://doi.org/10.1126/science.1149381>.
- Knierim, James J., Inah Lee, et Eric L. Hargreaves. 2006. « Hippocampal Place Cells: Parallel Input Streams, Subregional Processing, and Implications for Episodic Memory ». *Hippocampus* 16 (9): 755-64. <https://doi.org/10.1002/hipo.20203>.
- Koch, H. M., R. Preuss, et J. Angerer. 2006. « Di(2-Ethylhexyl)Phthalate (DEHP): Human Metabolism and Internal Exposure-- an Update and Latest Results ». *International Journal of Andrology* 29 (1): 155-65; discussion 181-185. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2005.00607.x>.
- Koch, Holger M., Hermann M. Bolt, Ralf Preuss, et Jürgen Angerer. 2005. « New Metabolites of Di(2-Ethylhexyl)Phthalate (DEHP) in Human Urine and Serum after Single Oral Doses of Deuterium-Labelled DEHP ». *Archives of Toxicology* 79 (7): 367-76. <https://doi.org/10.1007/s00204-004-0642-4>.
- Kolb, B. 1984. « Functions of the Frontal Cortex of the Rat: A Comparative Review ». *Brain Research* 320 (1): 65-98. [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(84\)90018-3](https://doi.org/10.1016/0165-0173(84)90018-3).
- Kondo, Y. 1992. « Lesions of the Medial Amygdala Produce Severe Impairment of Copulatory Behavior in Sexually Inexperienced Male Rats ». *Physiology & Behavior* 51 (5): 939-43. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(92\)90074-c](https://doi.org/10.1016/0031-9384(92)90074-c).
- Koopman, P., J. Gubbay, N. Vivian, P. Goodfellow, et R. Lovell-Badge. 1991. « Male Development of Chromosomally Female Mice Transgenic for Sry ». *Nature* 351 (6322): 117-21. <https://doi.org/10.1038/351117a0>.
- Koss, Wendy A., Jacqueline M. Haertel, Sarah M. Philippi, et Karyn M. Frick. 2018. « Sex Differences in the Rapid Cell Signaling Mechanisms Underlying the Memory-Enhancing Effects of 17 β -Estradiol ». *ENeuro* 5 (5): ENEURO.0267-18.2018. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0267-18.2018>.
- Kougias, Daniel G., Elli P. Sellinger, Jari Willing, et Janice M. Juraska. 2018. « Perinatal Exposure to an Environmentally Relevant Mixture of Phthalates Results in a Lower Number of Neurons and Synapses in the Medial Prefrontal Cortex and Decreased Cognitive Flexibility in Adult Male and Female Rats ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 38 (31): 6864-72. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0607-18.2018>.
- Kovacs, E. G., N. J. MacLusky, et C. Leranth. 2003. « Effects of Testosterone on Hippocampal CA1 Spine Synaptic Density in the Male Rat Are Inhibited by Fimbria/Fornix Transection ». *Neuroscience* 122 (3): 807-10. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2003.08.046>.
- Krege, J. H., J. B. Hodgin, J. F. Couse, E. Enmark, M. Warner, J. F. Mahler, M. Sar, K. S. Korach, J. A. Gustafsson, et O. Smithies. 1998. « Generation and Reproductive Phenotypes of Mice Lacking Estrogen Receptor Beta ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95 (26): 15677-82. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.26.15677>.
- Kritzer, M. F., A. Brewer, F. Montalmant, M. Davenport, et J. K. Robinson. 2007. « Effects of Gonadectomy on Performance in Operant Tasks Measuring

- Prefrontal Cortical Function in Adult Male Rats ». *Hormones and Behavior* 51 (2): 183-94. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2006.07.005>.
- Kritzer, Mary. 2004. « The Distribution of Immunoreactivity for Intracellular Androgen Receptors in the Cerebral Cortex of Hormonally Intact Adult Male and Female Rats: Localization in Pyramidal Neurons Making Corticocortical Connections ». *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 14 (3): 268-80. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhg127>.
- Kumar, Raj, et E. Brad Thompson. 2003. « Transactivation Functions of the N-Terminal Domains of Nuclear Hormone Receptors: Protein Folding and Coactivator Interactions ». *Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.)* 17 (1): 1-10. <https://doi.org/10.1210/me.2002-0258>.
- Kyrides, L. P., F. B. Zienty, G. W. Steahly, et H. L. Morrill. 1947. « SUBSTITUTED IMIDAZOLES AND 2-IMIDAZOLINES ». *The Journal of Organic Chemistry* 12 (4): 577-86. <https://doi.org/10.1021/jo01168a015>.
- Laflamme, N., R. E. Nappi, G. Drolet, C. Labrie, et S. Rivest. 1998. « Expression and Neuropeptidergic Characterization of Estrogen Receptors (ERalpha and ERbeta) throughout the Rat Brain: Anatomical Evidence of Distinct Roles of Each Subtype ». *Journal of Neurobiology* 36 (3): 357-78. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4695\(19980905\)36:3<357::aid-neu5>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4695(19980905)36:3<357::aid-neu5>3.0.co;2-v).
- Lagarde, Fabien, Claire Beausoleil, Scott M. Belcher, Luc P. Belzunces, Claude Emond, Michel Guerbet, et Christophe Rousselle. 2015. « Non-Monotonic Dose-Response Relationships and Endocrine Disruptors: A Qualitative Method of Assessment ». *Environmental Health: A Global Access Science Source* 14 (février): 13. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-14-13>.
- Lamprecht, S. A., F. Kohen, J. Ausher, U. Zor, et H. R. Lindner. 1976. « Hormonal Stimulation of Oestradiol-17 Beta Release from the Rat Ovary during Early Postnatal Development ». *The Journal of Endocrinology* 68 (02): 343-44. <https://doi.org/10.1677/joe.0.0680343>.
- Langston, Rosamund F., et Emma R. Wood. 2010. « Associative Recognition and the Hippocampus: Differential Effects of Hippocampal Lesions on Object-Place, Object-Context and Object-Place-Context Memory ». *Hippocampus* 20 (10): 1139-53. <https://doi.org/10.1002/hipo.20714>.
- Lannigan, Deborah A. 2003. « Estrogen Receptor Phosphorylation ». *Steroids* 68 (1): 1-9. [https://doi.org/10.1016/s0039-128x\(02\)00110-1](https://doi.org/10.1016/s0039-128x(02)00110-1).
- Lapinskas, Paula J., Sherri Brown, Lisa M. Leesnitzer, Steven Blanchard, Cyndi Swanson, Russell C. Cattley, et J. Christopher Corton. 2005. « Role of PPARalpha in Mediating the Effects of Phthalates and Metabolites in the Liver ». *Toxicology* 207 (1): 149-63. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2004.09.008>.
- Latham, Naomi, et Georgia Mason. 2004. « From House Mouse to Mouse House: The Behavioural Biology of Free-Living Mus Musculus and Its Implications in the Laboratory ». *Applied Animal Behaviour Science, International Society for Applied Ethology Special Issue: A selection of papers from the 36th ISAE International Congress.*, 86 (3): 261-89. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2004.02.006>.
- Latini, Giuseppe, Matthias Wittassek, Antonio Del Vecchio, Giuseppe Presta, Claudio De Felice, et Jurgen Angerer. 2009. « Lactational Exposure to Phthalates in

- Southern Italy ». *Environment International* 35 (2): 236-39. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2008.06.002>.
- Lazarov, Orly, et Carolyn Hollands. 2016. « Hippocampal Neurogenesis: Learning to Remember ». *Progress in Neurobiology* 138-140 (mai): 1-18. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.12.006>.
- Lejeune, H., R. Habert, et J. M. Saez. 1998. « Origin, Proliferation and Differentiation of Leydig Cells ». *Journal of Molecular Endocrinology* 20 (1): 1-25. <https://doi.org/10.1677/jme.0.0200001>.
- Leonard, Stuart T., et Peter J. Winsauer. 2011. « The Effects of Gonadal Hormones on Learning and Memory in Male Mammals: A Review ». *Current Zoology* 57 (4): 543-58. <https://doi.org/10.1093/czoolo/57.4.543>.
- Leranth, Csaba, Ors Petnehazy, et Neil J. MacLusky. 2003. « Gonadal Hormones Affect Spine Synaptic Density in the CA1 Hippocampal Subfield of Male Rats ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 23 (5): 1588-92.
- Leuner, Benedetta, Jacqueline Falduto, et Tracey J. Shors. 2003. « Associative Memory Formation Increases the Observation of Dendritic Spines in the Hippocampus ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 23 (2): 659-65.
- Leuner, Benedetta, Erica R. Glasper, et Elizabeth Gould. 2010. « Sexual Experience Promotes Adult Neurogenesis in the Hippocampus despite an Initial Elevation in Stress Hormones ». *PloS One* 5 (7): e11597. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011597>.
- Leung, Jacky K., et Marianne D. Sadar. 2017. « Non-Genomic Actions of the Androgen Receptor in Prostate Cancer ». *Frontiers in Endocrinology* 8: 2. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00002>.
- Levine, Jon E. 2003. « Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) ». In *Encyclopedia of Hormones*, édité par Helen L. Henry et Anthony W. Norman, 157-65. New York: Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B0-12-341103-3/00130-3>.
- Leypold, Bradley G., C. Ron Yu, Trese Leinders-Zufall, Michelle M. Kim, Frank Zufall, et Richard Axel. 2002. « Altered Sexual and Social Behaviors in Trp2 Mutant Mice ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99 (9): 6376-81. <https://doi.org/10.1073/pnas.082127599>.
- Li, Linxi, Tiao Bu, Huina Su, Zhichuan Chen, Yuyuan Liang, Gaolong Zhang, Danyan Zhu, et al. 2015. « Inutero Exposure to Diisononyl Phthalate Caused Testicular Dysgenesis of Rat Fetal Testis ». *Toxicology Letters* 232 (2): 466-74. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.11.024>.
- Li, Meihua, Miwako Masugi-Tokita, Keiko Takanami, Shunji Yamada, et Mitsuhiro Kawata. 2012. « Testosterone Has Sublayer-Specific Effects on Dendritic Spine Maturation Mediated by BDNF and PSD-95 in Pyramidal Neurons in the Hippocampus CA1 Area ». *Brain Research* 1484 (novembre): 76-84. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.09.028>.
- Li, Nan, George D. Papandonatos, Antonia M. Calafat, Kimberly Yolton, Bruce P. Lanphear, Aimin Chen, et Joseph M. Braun. 2019. « Identifying Periods of Susceptibility to the Impact of Phthalates on Children's Cognitive Abilities ». *Environmental Research* 172 (mai): 604-14. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.03.009>.

- Li, Xiaoheng, Xiaomin Chen, Guoxin Hu, Linxi Li, Huina Su, Yiyang Wang, Dongxin Chen, et al. 2016. « Effects of in Utero Exposure to Dicyclohexyl Phthalate on Rat Fetal Leydig Cells ». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 13 (3): E246. <https://doi.org/10.3390/ijerph13030246>.
- Liberles, Stephen D. 2014. « Mammalian Pheromones ». *Annual Review of Physiology* 76: 151-75. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021113-170334>.
- Lima, Ramón H., Janine I. Rossato, Cristiane R. Furini, Lia R. Bevilaqua, Iván Izquierdo, et Martín Cammarota. 2009. « Infusion of Protein Synthesis Inhibitors in the Entorhinal Cortex Blocks Consolidation but Not Reconsolidation of Object Recognition Memory ». *Neurobiology of Learning and Memory* 91 (4): 466-72. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2008.12.009>.
- Lin, Da Yu, Shao-Zhong Zhang, Eric Block, et Lawrence C. Katz. 2005. « Encoding Social Signals in the Mouse Main Olfactory Bulb ». *Nature* 434 (7032): 470-77. <https://doi.org/10.1038/nature03414>.
- Lin, Han, Ren-Shan Ge, Guo-Rong Chen, Guo-Xin Hu, Lei Dong, Qing-Quan Lian, Dianne O. Hardy, Chantal M. Sottas, Xiao-Kun Li, et Matthew P. Hardy. 2008. « Involvement of Testicular Growth Factors in Fetal Leydig Cell Aggregation after Exposure to Phthalate in Utero ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105 (20): 7218-22. <https://doi.org/10.1073/pnas.0709260105>.
- Liu, Jian Xin, Scarlett B. Pinnock, et Joe Herbert. 2011. « Novel Control by the CA3 Region of the Hippocampus on Neurogenesis in the Dentate Gyrus of the Adult Rat ». *PloS One* 6 (3): e17562. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017562>.
- Liu, Kejun, Kim P. Lehmann, Madhabananda Sar, S. Stanley Young, et Kevin W. Gaido. 2005. « Gene Expression Profiling Following in Utero Exposure to Phthalate Esters Reveals New Gene Targets in the Etiology of Testicular Dysgenesis ». *Biology of Reproduction* 73 (1): 180-92. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.104.039404>.
- Liu, Y. C., J. D. Salamone, et B. D. Sachs. 1997. « Lesions in Medial Preoptic Area and Bed Nucleus of Stria Terminalis: Differential Effects on Copulatory Behavior and Noncontact Erection in Male Rats ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 17 (13): 5245-53.
- Locklear, M. N., et M. F. Kritzer. 2014. « Assessment of the Effects of Sex and Sex Hormones on Spatial Cognition in Adult Rats Using the Barnes Maze ». *Hormones and Behavior* 66 (2): 298-308. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2014.06.006>.
- Lorber, Matthew, Jürgen Angerer, et Holger M. Koch. 2010. « A Simple Pharmacokinetic Model to Characterize Exposure of Americans to Di-2-Ethylhexyl Phthalate ». *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology* 20 (1): 38-53. <https://doi.org/10.1038/jes.2008.74>.
- Lorente De Nó, R. 1934. « Studies on the structure of the cerebral cortex. II. Continuation of the study of the ammonic system ». *Journal für Psychologie und Neurologie* 46: 113-77.
- Lorenz, Betty, Luis Miguel Garcia-Segura, et Lydia L. DonCarlos. 2005. « Cellular Phenotype of Androgen Receptor-Immunoreactive Nuclei in the Developing and Adult Rat Brain ». *The Journal of Comparative Neurology* 492 (4): 456-68. <https://doi.org/10.1002/cne.20763>.

- Loy, R., J. L. Gerlach, et B. S. McEwen. 1988. « Autoradiographic Localization of Estradiol-Binding Neurons in the Rat Hippocampal Formation and Entorhinal Cortex ». *Brain Research* 467 (2): 245-51. [https://doi.org/10.1016/0165-3806\(88\)90028-4](https://doi.org/10.1016/0165-3806(88)90028-4).
- Lubahn, D. B., D. R. Joseph, M. Sar, J. Tan, H. N. Higgs, R. E. Larson, F. S. French, et E. M. Wilson. 1988. « The Human Androgen Receptor: Complementary Deoxyribonucleic Acid Cloning, Sequence Analysis and Gene Expression in Prostate ». *Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.)* 2 (12): 1265-75. <https://doi.org/10.1210/mend-2-12-1265>.
- Lubahn, D. B., J. S. Moyer, T. S. Golding, J. F. Couse, K. S. Korach, et O. Smithies. 1993. « Alteration of Reproductive Function but Not Prenatal Sexual Development after Insertional Disruption of the Mouse Estrogen Receptor Gene ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 90 (23): 11162-66. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.23.11162>.
- Luine, V., et M. Rodriguez. 1994. « Effects of Estradiol on Radial Arm Maze Performance of Young and Aged Rats ». *Behavioral and Neural Biology* 62 (3): 230-36. [https://doi.org/10.1016/s0163-1047\(05\)80021-4](https://doi.org/10.1016/s0163-1047(05)80021-4).
- Luine, Victoria, et Maya Frankfurt. 2020. « Estrogenic Regulation of Memory: The First 50 Years ». *Hormones and Behavior* 121 (mai): 104711. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2020.104711>.
- Lüscher, Christian, et Robert C. Malenka. 2012. « NMDA Receptor-Dependent Long-Term Potentiation and Long-Term Depression (LTP/LTD) ». *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 4 (6): a005710. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a005710>.
- Luttge, W. G., et N. R. Hall. 1973. « Androgen-Induced Agonistic Behavior in Castrate Male Swiss-Webster Mice: Comparison of Four Naturally Occurring Androgens ». *Behavioral Biology* 8 (6): 725-32. [https://doi.org/10.1016/s0091-6773\(73\)80114-2](https://doi.org/10.1016/s0091-6773(73)80114-2).
- Lv, Jia, Yanling Li, Jianrong Chen, Rong Li, Chao Bao, Zheng Ding, Wenqiang Ren, et al. 2022. « Maternal Exposure to Bis(2-Ethylhexyl) Phthalate during the Thyroid Hormone-Dependent Stage Induces Persistent Emotional and Cognitive Impairment in Middle-Aged Offspring Mice ». *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association* 163 (mai): 112967. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2022.112967>.
- Lyon, M. F., et S. G. Hawkes. 1970. « X-Linked Gene for Testicular Feminization in the Mouse ». *Nature* 227 (5264): 1217-19. <https://doi.org/10.1038/2271217a0>.
- Ma, Ping, Xudong Liu, Jiliang Wu, Biao Yan, Yuchao Zhang, Yu Lu, Yang Wu, et al. 2015. « Cognitive Deficits and Anxiety Induced by Diisononyl Phthalate in Mice and the Neuroprotective Effects of Melatonin ». *Scientific Reports* 5 (octobre): 14676. <https://doi.org/10.1038/srep14676>.
- Ma, Tan, Xiaoqin Yin, Ruitong Han, Jie Ding, Huan Zhang, Xiaodong Han, et Dongmei Li. 2017. « Effects of In Utero Exposure to Di-n-Butyl Phthalate on Testicular Development in Rat ». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 14 (10): E1284. <https://doi.org/10.3390/ijerph14101284>.
- MacDonald, Christopher J., Kyle Q. Lepage, Uri T. Eden, et Howard Eichenbaum. 2011. « Hippocampal "Time Cells" Bridge the Gap in Memory for Discontiguous

- Events ». *Neuron* 71 (4): 737-49.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.07.012>.
- Maggi, A., L. Susanna, E. Bettini, G. Mantero, et I. Zucchi. 1989. « Hippocampus: A Target for Estrogen Action in Mammalian Brain ». *Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.)* 3 (7): 1165-70. <https://doi.org/10.1210/mend-3-7-1165>.
- Magre, S., et A. Jost. 1991. « Sertoli Cells and Testicular Differentiation in the Rat Fetus ». *Journal of Electron Microscopy Technique* 19 (2): 172-88.
<https://doi.org/10.1002/jemt.1060190205>.
- Maguire, E. A., D. G. Gadian, I. S. Johnsrude, C. D. Good, J. Ashburner, R. S. Frackowiak, et C. D. Frith. 2000. « Navigation-Related Structural Change in the Hippocampi of Taxi Drivers ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97 (8): 4398-4403. <https://doi.org/10.1073/pnas.070039597>.
- Maharjan, Dennis M., Yu Y. Dai, Ethan H. Glantz, et Shantanu P. Jadhav. 2018. « Disruption of Dorsal Hippocampal - Prefrontal Interactions Using Chemogenetic Inactivation Impairs Spatial Learning ». *Neurobiology of Learning and Memory* 155 (novembre): 351-60.
<https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.08.023>.
- Mahood, I. Kim, Nina Hallmark, Chris McKinnell, Marion Walker, Jane S. Fisher, et Richard M. Sharpe. 2005. « Abnormal Leydig Cell Aggregation in the Fetal Testis of Rats Exposed to Di (n-Butyl) Phthalate and Its Possible Role in Testicular Dysgenesis ». *Endocrinology* 146 (2): 613-23. <https://doi.org/10.1210/en.2004-0671>.
- Mahood, I. Kim, Hayley M. Scott, Richard Brown, Nina Hallmark, Marion Walker, et Richard M. Sharpe. 2007. « In Utero Exposure to Di(n-Butyl) Phthalate and Testicular Dysgenesis: Comparison of Fetal and Adult End Points and Their Dose Sensitivity ». *Environmental Health Perspectives* 115 Suppl 1 (décembre): 55-61. <https://doi.org/10.1289/ehp.9366>.
- Main, Katharina M., Gerda K. Mortensen, Marko M. Kaleva, Kirsten A. Boisen, Ida N. Damgaard, Marla Chellakooty, Ida M. Schmidt, et al. 2006. « Human Breast Milk Contamination with Phthalates and Alterations of Endogenous Reproductive Hormones in Infants Three Months of Age ». *Environmental Health Perspectives* 114 (2): 270-76. <https://doi.org/10.1289/ehp.8075>.
- Malenka, Robert C., et Mark F. Bear. 2004. « LTP and LTD: An Embarrassment of Riches ». *Neuron* 44 (1): 5-21. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.09.012>.
- Maloney, E. K., et D. J. Waxman. 1999. « Trans-Activation of PPARalpha and PPARgamma by Structurally Diverse Environmental Chemicals ». *Toxicology and Applied Pharmacology* 161 (2): 209-18.
<https://doi.org/10.1006/taap.1999.8809>.
- Malsbury, C. W. 1971. « Facilitation of Male Rat Copulatory Behavior by Electrical Stimulation of the Medial Preoptic Area ». *Physiology & Behavior* 7 (6): 797-805. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(71\)90042-4](https://doi.org/10.1016/0031-9384(71)90042-4).
- Mandiyan, Vidya S., Jennifer K. Coats, et Nirao M. Shah. 2005. « Deficits in Sexual and Aggressive Behaviors in Cnga2 Mutant Mice ». *Nature Neuroscience* 8 (12): 1660-62. <https://doi.org/10.1038/nn1589>.
- Manning, A., et T. E. McGill. 1974. « Neonatal Androgen and Sexual Behavior in Female House Mice ». *Hormones and Behavior* 5 (1): 19-31.
[https://doi.org/10.1016/0018-506x\(74\)90004-x](https://doi.org/10.1016/0018-506x(74)90004-x).

- Manns, Joseph R., et Howard Eichenbaum. 2006. « Evolution of Declarative Memory ». *Hippocampus* 16 (9): 795-808. <https://doi.org/10.1002/hipo.20205>.
- . 2009. « A Cognitive Map for Object Memory in the Hippocampus ». *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 16 (10): 616-24. <https://doi.org/10.1101/lm.1484509>.
- Manns, Joseph R., Marc W. Howard, et Howard Eichenbaum. 2007. « Gradual Changes in Hippocampal Activity Support Remembering the Order of Events ». *Neuron* 56 (3): 530-40. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.08.017>.
- Maras, Pamela M., et Aras Petrulic. 2006. « Chemosensory and Steroid-Responsive Regions of the Medial Amygdala Regulate Distinct Aspects of Opposite-Sex Odor Preference in Male Syrian Hamsters ». *The European Journal of Neuroscience* 24 (12): 3541-52. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.05216.x>.
- Marie-Claire Levasseur et Thibault, Charles. 2001. *La reproduction chez les mammifères et l'homme*. Editions Quae.
- Marie-Luce, Clarisse, Kalina Raskin, Matei Bolborea, Marion Monin, Marie Picot, et Sakina Mhaouty-Kodja. 2013. « Effects of Neural Androgen Receptor Disruption on Aggressive Behavior, Arginine Vasopressin and Galanin Systems in the Bed Nucleus of Stria Terminalis and Lateral Septum ». *General and Comparative Endocrinology* 188 (juillet): 218-25. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2013.03.031>.
- Martin, Donel M., Gary Witter, et Nicholas R. Burns. 2007. « Gonadal Steroids and Visuo-Spatial Abilities in Adult Males: Implications for Generalized Age-Related Cognitive Decline ». *The Aging Male: The Official Journal of the International Society for the Study of the Aging Male* 10 (1): 17-29. <https://doi.org/10.1080/13685530601183537>.
- Martine, Blanchard, Teil Marie-Jeanne, Dargnat Cendrine, Alliot Fabrice, et Chevreuil Marc. 2013. « Assessment of Adult Human Exposure to Phthalate Esters in the Urban Centre of Paris (France) ». *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 90 (1): 91-96. <https://doi.org/10.1007/s00128-012-0859-5>.
- Martino-Andrade, Anderson J., Rosana N. Morais, Giuliana G. K. Botelho, Graziela Muller, Simone W. Grande, Giovanna B. Carpentieri, Gabriel M. C. Leão, et Paulo R. Dalsenter. 2009. « Coadministration of Active Phthalates Results in Disruption of Foetal Testicular Function in Rats ». *International Journal of Andrology* 32 (6): 704-12. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2008.00939.x>.
- Matsumoto, Yui K., et Kazuo Okanoya. 2016. « Phase-Specific Vocalizations of Male Mice at the Initial Encounter during the Courtship Sequence ». *PLoS One* 11 (2): e0147102. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147102>.
- Matsuzaki, Masanori, Naoki Honkura, Graham C. R. Ellis-Davies, et Haruo Kasai. 2004. « Structural Basis of Long-Term Potentiation in Single Dendritic Spines ». *Nature* 429 (6993): 761-66. <https://doi.org/10.1038/nature02617>.
- McConnell, Sarah E. A., Juliet Alla, Elizabeth Wheat, Russell D. Romeo, Bruce McEwen, et Janice E. Thornton. 2012. « The Role of Testicular Hormones and Luteinizing Hormone in Spatial Memory in Adult Male Rats ». *Hormones and Behavior* 61 (4): 479-86. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2012.01.003>.

- McGaugh, J. L. 1966. « Time-Dependent Processes in Memory Storage ». *Science (New York, N.Y.)* 153 (3742): 1351-58. <https://doi.org/10.1126/science.153.3742.1351>.
- McKee, R. H., M. El-Hawari, M. Stoltz, F. Pallas, et A. W. Lington. 2002. « Absorption, Disposition and Metabolism of Di-Isononyl Phthalate (DINP) in F-344 Rats ». *Journal of Applied Toxicology: JAT* 22 (5): 293-302. <https://doi.org/10.1002/jat.861>.
- Meeker, John D., Antonia M. Calafat, et Russ Hauser. 2009. « Urinary Metabolites of Di(2-Ethylhexyl) Phthalate Are Associated with Decreased Steroid Hormone Levels in Adult Men ». *Journal of Andrology* 30 (3): 287-97. <https://doi.org/10.2164/jandrol.108.006403>.
- Melcangi, R. C., A. Poletti, I. Cavarretta, F. Celotti, A. Colciago, V. Magnaghi, M. Motta, P. Negri-Cesi, et L. Martini. 1998. « The 5alpha-Reductase in the Central Nervous System: Expression and Modes of Control ». *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 65 (1-6): 295-99. [https://doi.org/10.1016/s0960-0760\(98\)00030-2](https://doi.org/10.1016/s0960-0760(98)00030-2).
- Melis, Maria Rosaria, Tiziana Melis, Cristina Cocco, Salvatora Succu, Fabrizio Sanna, Giuliano Pillolla, Antonio Boi, Gian-Luca Ferri, et Antonio Argiolas. 2007. « Oxytocin Injected into the Ventral Tegmental Area Induces Penile Erection and Increases Extracellular Dopamine in the Nucleus Accumbens and Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus of Male Rats ». *The European Journal of Neuroscience* 26 (4): 1026-35. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05721.x>.
- Melzer, Sarah, Magdalena Michael, Antonio Caputi, Marina Eliava, Elke C. Fuchs, Miles A. Whittington, et Hannah Monyer. 2012. « Long-Range-Projecting GABAergic Neurons Modulate Inhibition in Hippocampus and Entorhinal Cortex ». *Science (New York, N.Y.)* 335 (6075): 1506-10. <https://doi.org/10.1126/science.1217139>.
- Mendiola, J., N. Jørgensen, A.-M. Andersson, A. M. Calafat, M. J. Silva, J. B. Redmon, A. Sparks, et al. 2011. « Associations between Urinary Metabolites of Di(2-Ethylhexyl) Phthalate and Reproductive Hormones in Fertile Men ». *International Journal of Andrology* 34 (4): 369-78. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2010.01095.x>.
- Menke, Douglas B., Jana Koubova, et David C. Page. 2003. « Sexual Differentiation of Germ Cells in XX Mouse Gonads Occurs in an Anterior-to-Posterior Wave ». *Developmental Biology* 262 (2): 303-12. [https://doi.org/10.1016/s0012-1606\(03\)00391-9](https://doi.org/10.1016/s0012-1606(03)00391-9).
- Merari, A., et A. Ginton. 1975. « Characteristics of Exaggerated Sexual Behavior Induced by Electrical Stimulation of the Medial Preoptic Area in Male Rats ». *Brain Research* 86 (1): 97-108. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(75\)90641-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(75)90641-1).
- Merchenthaler, Istvan, Malcolm V. Lane, Suzanne Numan, et Tammy L. Dellovade. 2004. « Distribution of Estrogen Receptor Alpha and Beta in the Mouse Central Nervous System: In Vivo Autoradiographic and Immunocytochemical Analyses ». *The Journal of Comparative Neurology* 473 (2): 270-91. <https://doi.org/10.1002/cne.20128>.

- Mhaouty-Kodja, Sakina. 2018. « Role of the Androgen Receptor in the Central Nervous System ». *Molecular and Cellular Endocrinology* 465 (avril): 103-12. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.08.001>.
- Micevych, Paul, et Reymundo Dominguez. 2009. « Membrane Estradiol Signaling in the Brain ». *Frontiers in Neuroendocrinology* 30 (3): 315-27. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2009.04.011>.
- Micevych, Paul E., et Martin J. Kelly. 2012. « Membrane Estrogen Receptor Regulation of Hypothalamic Function ». *Neuroendocrinology* 96 (2): 103-10. <https://doi.org/10.1159/000338400>.
- Migliaccio, A., G. Castoria, M. Di Domenico, A. de Falco, A. Bilancio, M. Lombardi, M. V. Barone, et al. 2000. « Steroid-Induced Androgen Receptor-Oestradiol Receptor Beta-Src Complex Triggers Prostate Cancer Cell Proliferation ». *The EMBO Journal* 19 (20): 5406-17. <https://doi.org/10.1093/emboj/19.20.5406>.
- Mínguez-Alarcón, Lidia, Paige L. Williams, Yu-Han Chiu, Audrey J. Gaskins, Feiby L. Nassan, Ramace Dadd, John Petrozza, Russ Hauser, Jorge E. Chavarro, et Earth Study Team. 2018. « Secular Trends in Semen Parameters among Men Attending a Fertility Center between 2000 and 2017: Identifying Potential Predictors ». *Environment International* 121 (Pt 2): 1297-1303. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.10.052>.
- Mitchell, J. B., et J. Laiacina. 1998. « The Medial Frontal Cortex and Temporal Memory: Tests Using Spontaneous Exploratory Behaviour in the Rat ». *Behavioural Brain Research* 97 (1-2): 107-13. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(98\)00032-1](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(98)00032-1).
- Mitchnick, Krista A., Ari L. Mendell, Cassidy E. Wideman, Kristen H. Jardine, Samantha D. Creighton, Anne-Marie Muller, Elena Choleris, Neil J. MacLusky, et Boyer D. Winters. 2019. « Dissociable Involvement of Estrogen Receptors in Perirhinal Cortex-Mediated Object-Place Memory in Male Rats ». *Psychoneuroendocrinology* 107 (septembre): 98-108. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.05.005>.
- Mittendorf, R. 1995. « Teratogen Update: Carcinogenesis and Teratogenesis Associated with Exposure to Diethylstilbestrol (DES) in Utero ». *Teratology* 51 (6): 435-45. <https://doi.org/10.1002/tera.1420510609>.
- Moffat, Scott D., Alan B. Zonderman, E. Jeffrey Metter, Marc R. Blackman, S. Mitchell Harman, et Susan M. Resnick. 2002. « Longitudinal Assessment of Serum Free Testosterone Concentration Predicts Memory Performance and Cognitive Status in Elderly Men ». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87 (11): 5001-7. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020419>.
- Moghadami, Sajjad, Mehrdad Jahanshahi, Hamid Sepehri, et Hossein Amini. 2016. « Gonadectomy Reduces the Density of Androgen Receptor-Immunoreactive Neurons in Male Rat's Hippocampus: Testosterone Replacement Compensates It ». *Behavioral and Brain Functions: BBF* 12 (1): 5. <https://doi.org/10.1186/s12993-016-0089-9>.
- Moncho-Bogani, Jose, Fernando Martinez-Garcia, Amparo Novejarque, et Enrique Lanuza. 2005. « Attraction to Sexual Pheromones and Associated Odorants in Female Mice Involves Activation of the Reward System and Basolateral Amygdala ». *The European Journal of Neuroscience* 21 (8): 2186-98. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04036.x>.

- Moore, R. W., T. A. Rudy, T. M. Lin, K. Ko, et R. E. Peterson. 2001. « Abnormalities of Sexual Development in Male Rats with in Utero and Lactational Exposure to the Antiandrogenic Plasticizer Di(2-Ethylhexyl) Phthalate ». *Environmental Health Perspectives* 109 (3): 229-37. <https://doi.org/10.1289/ehp.01109229>.
- Morris, R. G., E. Anderson, G. S. Lynch, et M. Baudry. 1986. « Selective Impairment of Learning and Blockade of Long-Term Potentiation by an N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonist, AP5 ». *Nature* 319 (6056): 774-76. <https://doi.org/10.1038/319774a0>.
- Morris, R. G., P. Garrud, J. N. Rawlins, et J. O'Keefe. 1982. « Place Navigation Impaired in Rats with Hippocampal Lesions ». *Nature* 297 (5868): 681-83. <https://doi.org/10.1038/297681a0>.
- Morris, Richard G. M. 1981. « Spatial Localization Does Not Require the Presence of Local Cues ». *Learning and Motivation* 12 (2): 239-60. [https://doi.org/10.1016/0023-9690\(81\)90020-5](https://doi.org/10.1016/0023-9690(81)90020-5).
- . 2003. « Long-Term Potentiation and Memory ». *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 358 (1432): 643-47. <https://doi.org/10.1098/rstb.2002.1230>.
- Moser, Edvard I., Emilio Kropff, et May-Britt Moser. 2008. « Place Cells, Grid Cells, and the Brain's Spatial Representation System ». *Annual Review of Neuroscience* 31: 69-89. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.31.061307.090723>.
- Mosig, D. W., et D. A. Dewsbury. 1976. « Studies of the Copulatory Behavior of House Mice (*Mus Musculus*) ». *Behavioral Biology* 16 (4): 463-73. [https://doi.org/10.1016/s0091-6773\(76\)91635-7](https://doi.org/10.1016/s0091-6773(76)91635-7).
- Motelica-Heino, I., M. Castanier, P. Corbier, D. A. Edwards, et J. Roffi. 1988. « Testosterone Levels in Plasma and Testes of Neonatal Mice ». *Journal of Steroid Biochemistry* 31 (3): 283-86. [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(88\)90351-2](https://doi.org/10.1016/0022-4731(88)90351-2).
- Motohashi, Masaya, Michael F. Wempe, Tomoko Mutou, Yuya Okayama, Norio Kansaku, Hiroyuki Takahashi, Masahiro Ikegami, Masao Asari, et Shin Wakui. 2016. « In Utero-Exposed Di(n-Butyl) Phthalate Induce Dose Dependent, Age-Related Changes of Morphology and Testosterone-Biosynthesis Enzymes/Associated Proteins of Leydig Cell Mitochondria in Rats ». *The Journal of Toxicological Sciences* 41 (2): 195-206. <https://doi.org/10.2131/jts.41.195>.
- Motohashi, Masaya, Michael F. Wempe, Tomoko Mutou, Hiroyuki Takahashi, Norio Kansaku, Masahiro Ikegami, Tomo Inomata, Masao Asari, et Shin Wakui. 2016. « Male Rats Exposed in Utero to Di(n-Butyl) Phthalate: Age-Related Changes in Leydig Cell Smooth Endoplasmic Reticulum and Testicular Testosterone-Biosynthesis Enzymes/Proteins ». *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)* 59 (janvier): 139-46. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2015.12.001>.
- Muller, R. U., et J. L. Kubie. 1987. « The Effects of Changes in the Environment on the Spatial Firing of Hippocampal Complex-Spike Cells ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 7 (7): 1951-68.
- Mumby, D. G. 2001. « Perspectives on Object-Recognition Memory Following Hippocampal Damage: Lessons from Studies in Rats ». *Behavioural Brain Research* 127 (1-2): 159-81. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(01\)00367-9](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(01)00367-9).

- Mumby, Dave G., Stephane Gaskin, Melissa J. Glenn, Tania E. Schramek, et Hugo Lehmann. 2002. « Hippocampal Damage and Exploratory Preferences in Rats: Memory for Objects, Places, and Contexts ». *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 9 (2): 49-57. <https://doi.org/10.1101/lm.41302>.
- Murature, D. A., S. Y. Tang, G. Steinhardt, et R. C. Dougherty. 1987. « Phthalate Esters and Semen Quality Parameters ». *Biomedical & Environmental Mass Spectrometry* 14 (8): 473-77. <https://doi.org/10.1002/bms.1200140815>.
- Murray, E. A., T. J. Bussey, R. R. Hampton, et L. M. Saksida. 2000. « The Parahippocampal Region and Object Identification ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 911 (juin): 166-74. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06725.x>.
- Nadel, L., et L. MacDonald. 1980. « Hippocampus: Cognitive Map or Working Memory? ». *Behavioral and Neural Biology* 29 (3): 405-9. [https://doi.org/10.1016/s0163-1047\(80\)90430-6](https://doi.org/10.1016/s0163-1047(80)90430-6).
- Naghdi, N., N. Nafisy, et N. Majlessi. 2001. « The Effects of Intrahippocampal Testosterone and Flutamide on Spatial Localization in the Morris Water Maze ». *Brain Research* 897 (1-2): 44-51. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(00\)03261-3](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(00)03261-3).
- Nakhla, A. M., J. Leonard, D. J. Hryb, et W. Rosner. 1999. « Sex Hormone-Binding Globulin Receptor Signal Transduction Proceeds via a G Protein ». *Steroids* 64 (3): 213-16. [https://doi.org/10.1016/s0039-128x\(98\)00084-1](https://doi.org/10.1016/s0039-128x(98)00084-1).
- Nakiwala, Dorothy, Hugo Peyre, Barbara Heude, Jonathan Y. Bernard, Rémi Béranger, Rémy Slama, Claire Philippat, et EDEN mother-child study group. 2018. « In-Utero Exposure to Phenols and Phthalates and the Intelligence Quotient of Boys at 5 Years ». *Environmental Health: A Global Access Science Source* 17 (1): 17. <https://doi.org/10.1186/s12940-018-0359-0>.
- Nassan, Feiby L., Joshua A. Gunn, Melissa M. Hill, Brent A. Coull, et Russ Hauser. 2019. « High Phthalate Exposure Increased Urinary Concentrations of Quinolinic Acid, Implicated in the Pathogenesis of Neurological Disorders: Is This a Potential Missing Link? ». *Environmental Research* 172 (mai): 430-36. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.02.034>.
- Nassan, Feiby L., Joshua A. Gunn, Melissa M. Hill, Paige L. Williams, et Russ Hauser. 2020. « Association of Urinary Concentrations of Phthalate Metabolites with Quinolinic Acid among Women: A Potential Link to Neurological Disorders ». *Environment International* 138 (mai): 105643. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105643>.
- Naulé, Lydie, Clarisse Marie-Luce, Caroline Parmentier, Mariangela Martini, Christelle Albac, Anne-Charlotte Trouillet, Matthieu Keller, Hélène Hardin-Pouzet, et Sakina Mhaouty-Kodja. 2016. « Revisiting the Neural Role of Estrogen Receptor Beta in Male Sexual Behavior by Conditional Mutagenesis ». *Hormones and Behavior* 80 (avril): 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2016.01.014>.
- Naulé, Lydie, Vincent Robert, Caroline Parmentier, Mariangela Martini, Matthieu Keller, Martine Cohen-Solal, Hélène Hardin-Pouzet, Valérie Grange-Messent, Isabelle Franceschini, et Sakina Mhaouty-Kodja. 2015. « Delayed Pubertal Onset and Prepubertal Kiss1 Expression in Female Mice Lacking Central Oestrogen Receptor Beta ». *Human Molecular Genetics* 24 (25): 7326-38. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv430>.

- Net, Sopheak, Richard Sempéré, Anne Delmont, Andrea Paluselli, et Baghdad Ouddane. 2015. « Occurrence, Fate, Behavior and Ecotoxicological State of Phthalates in Different Environmental Matrices ». *Environmental Science & Technology* 49 (7): 4019-35. <https://doi.org/10.1021/es505233b>.
- Neubert da Silva, Gabriela, Tatiana Zauer Curi, Sara Emília Lima Tolouei, Marcella Tapias Passoni, Giovanna Beatriz Sari Hey, Renata Marino Romano, Anderson Joel Martino-Andrade, et Paulo Roberto Dalsenter. 2019. « Effects of Diisopentyl Phthalate Exposure during Gestation and Lactation on Hormone-Dependent Behaviours and Hormone Receptor Expression in Rats ». *Journal of Neuroendocrinology* 31 (12): e12816. <https://doi.org/10.1111/jne.12816>.
- Neunuebel, Joshua P., Adam L. Taylor, Ben J. Arthur, et S. E. Roian Egnor. 2015. « Female Mice Ultrasonically Interact with Males during Courtship Displays ». *ELife* 4 (mai). <https://doi.org/10.7554/eLife.06203>.
- Newman, S. W. 1999. « The Medial Extended Amygdala in Male Reproductive Behavior. A Node in the Mammalian Social Behavior Network ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 877 (juin): 242-57. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb09271.x>.
- Nimchinsky, Esther A., Bernardo L. Sabatini, et Karel Svoboda. 2002. « Structure and Function of Dendritic Spines ». *Annual Review of Physiology* 64: 313-53. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.64.081501.160008>.
- Nissen, H. W. 1931. 3. *The Effects of Gonadectomy, Vasotomy, and Injections of Placental and Orchic Extracts on the Sex Behavior of the White Rat*. Columbia University Press. <https://www.degruyter.com/document/doi/10.7312/ward90352-010/html>.
- Noriega, Nigel C., Kembra L. Howdeshell, Jonathan Furr, Christy R. Lambright, Vickie S. Wilson, et L. Earl Gray. 2009. « Pubertal Administration of DEHP Delays Puberty, Suppresses Testosterone Production, and Inhibits Reproductive Tract Development in Male Sprague-Dawley and Long-Evans Rats ». *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology* 111 (1): 163-78. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp129>.
- Norlin, E. Marianne, Fredrik Gussing, et Anna Berghard. 2003. « Vomeronasal Phenotype and Behavioral Alterations in G Alpha I2 Mutant Mice ». *Current Biology: CB* 13 (14): 1214-19. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(03\)00452-4](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(03)00452-4).
- Nyby, John, Gerard A. Dizinno, et Glayde Whitney. 1976. « Social Status and Ultrasonic Vocalizations of Male Mice ». *Behavioral Biology* 18 (2): 285-89. [https://doi.org/10.1016/S0091-6773\(76\)92198-2](https://doi.org/10.1016/S0091-6773(76)92198-2).
- Oakley, Amy E., Donald K. Clifton, et Robert A. Steiner. 2009. « Kisspeptin Signaling in the Brain ». *Endocrine Reviews* 30 (6): 713-43. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0005>.
- Ojeda, Sergio R., Vincent Prevot, Sabine Heger, et Barbara Dziedzic. 2003. « Gonadotropin-Releasing Hormone and Puberty ». In *Encyclopedia of Hormones*, édité par Helen L. Henry et Anthony W. Norman, 165-71. New York: Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B0-12-341103-3/00125-X>.
- O'Keefe, J., et J. Dostrovsky. 1971. « The Hippocampus as a Spatial Map. Preliminary Evidence from Unit Activity in the Freely-Moving Rat ». *Brain Research* 34 (1): 171-75. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(71\)90358-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(71)90358-1).

- Oliveira, Ana M. M., Joshua D. Hawk, Ted Abel, et Robbert Havekes. 2010. « Post-Training Reversible Inactivation of the Hippocampus Enhances Novel Object Recognition Memory ». *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 17 (3): 155-60. <https://doi.org/10.1101/lm.1625310>.
- O'Mahony, S. M., G. Clarke, Y. E. Borre, T. G. Dinan, et J. F. Cryan. 2015. « Serotonin, Tryptophan Metabolism and the Brain-Gut-Microbiome Axis ». *Behavioural Brain Research* 277 (janvier): 32-48. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.07.027>.
- OQAI. 2015. « Bulletin de l'OQAI ».
- O'Shaughnessy, P. J., I. D. Morris, I. Huhtaniemi, P. J. Baker, et M. H. Abel. 2009. « Role of Androgen and Gonadotrophins in the Development and Function of the Sertoli Cells and Leydig Cells: Data from Mutant and Genetically Modified Mice ». *Molecular and Cellular Endocrinology* 306 (1-2): 2-8. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.11.005>.
- Packard, M. G., J. R. Kohlmaier, et G. M. Alexander. 1996. « Posttraining Intrahippocampal Estradiol Injections Enhance Spatial Memory in Male Rats: Interaction with Cholinergic Systems ». *Behavioral Neuroscience* 110 (3): 626-32. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.110.3.626>.
- Pan, Guowei, Tomoyuki Hanaoka, Mariko Yoshimura, Shujuan Zhang, Ping Wang, Hiromasa Tsukino, Koichi Inoue, Hiroyuki Nakazawa, Shoichiro Tsugane, et Ken Takahashi. 2006. « Decreased Serum Free Testosterone in Workers Exposed to High Levels of Di-n-Butyl Phthalate (DBP) and Di-2-Ethylhexyl Phthalate (DEHP): A Cross-Sectional Study in China ». *Environmental Health Perspectives* 114 (11): 1643-48. <https://doi.org/10.1289/ehp.9016>.
- Pang, S. F., et F. Tang. 1984. « Sex Differences in the Serum Concentrations of Testosterone in Mice and Hamsters during Their Critical Periods of Neural Sexual Differentiation ». *The Journal of Endocrinology* 100 (1): 7-11. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1000007>.
- Pankevich, Diana E., Michael J. Baum, et James A. Cherry. 2004. « Olfactory Sex Discrimination Persists, Whereas the Preference for Urinary Odorants from Estrous Females Disappears in Male Mice after Vomeronasal Organ Removal ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 24 (42): 9451-57. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2376-04.2004>.
- Paradiso, K., J. Zhang, et J. H. Steinbach. 2001. « The C Terminus of the Human Nicotinic Alpha4beta2 Receptor Forms a Binding Site Required for Potentiation by an Estrogenic Steroid ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 21 (17): 6561-68.
- Paredes, R. G., T. Tzschentke, et N. Nakach. 1998. « Lesions of the Medial Preoptic Area/Anterior Hypothalamus (MPOA/AH) Modify Partner Preference in Male Rats ». *Brain Research* 813 (1): 1-8. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(98\)00914-7](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(98)00914-7).
- Paredes, Raúl G. 2003. « Medial Preoptic Area/Anterior Hypothalamus and Sexual Motivation ». *Scandinavian Journal of Psychology* 44 (3): 203-12. <https://doi.org/10.1111/1467-9450.00337>.
- Parron, Carole, Bruno Poucet, et Etienne Save. 2004. « Entorhinal Cortex Lesions Impair the Use of Distal but Not Proximal Landmarks during Place Navigation in the Rat ». *Behavioural Brain Research* 154 (2): 345-52. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2004.03.006>.

- Patchev, Vladimir K., Jens Schroeder, Franziska Goetz, Wolfgang Rohde, et Alexandre V. Patchev. 2004. « Neurotropic Action of Androgens: Principles, Mechanisms and Novel Targets ». *Experimental Gerontology* 39 (11-12): 1651-60. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2004.07.011>.
- Peng, Ling. 2015a. « Mice Brain Tissue Injury Induced by Diisononyl Phthalate Exposure and the Protective Application of Vitamin E ». *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* 29 (7): 311-20. <https://doi.org/10.1002/jbt.21700>.
- . 2015b. « Mice Brain Tissue Injury Induced by Diisononyl Phthalate Exposure and the Protective Application of Vitamin E ». *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* 29 (7): 311-20. <https://doi.org/10.1002/jbt.21700>.
- Petersen, J. H., et T. Breindahl. 2000. « Plasticizers in Total Diet Samples, Baby Food and Infant Formulae ». *Food Additives and Contaminants* 17 (2): 133-41. <https://doi.org/10.1080/026520300283487>.
- Pettorossi, Vito Enrico, Michela Di Mauro, Mariangela Scarduzio, Roberto Panichi, Alessandro Tozzi, Paolo Calabresi, et Silvarosa Grassi. 2013. « Modulatory Role of Androgenic and Estrogenic Neurosteroids in Determining the Direction of Synaptic Plasticity in the CA1 Hippocampal Region of Male Rats ». *Physiological Reports* 1 (7): e00185. <https://doi.org/10.1002/phy2.185>.
- Pfaff, D. W., L.-M. Kow, M. D. Loose, et L. M. Flanagan-Cato. 2008. « Reverse Engineering the Lordosis Behavior Circuit ». *Hormones and Behavior* 54 (3): 347-54. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2008.03.012>.
- Phoenix, C. H., R. W. Goy, A. A. Gerall, et W. C. Young. 1959. « Organizing Action of Prenatally Administered Testosterone Propionate on the Tissues Mediating Mating Behavior in the Female Guinea Pig ». *Endocrinology* 65 (septembre): 369-82. <https://doi.org/10.1210/endo-65-3-369>.
- Picot, Marie, Jean-Marie Billard, Carlos Dombret, Christelle Albac, Nida Karameh, Stéphanie Daumas, Hélène Hardin-Pouzet, et Sakina Mhaouty-Kodja. 2016. « Neural Androgen Receptor Deletion Impairs the Temporal Processing of Objects and Hippocampal CA1-Dependent Mechanisms ». *PLoS One* 11 (2): e0148328. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148328>.
- Picot, Marie, Lydie Naulé, Clarisse Marie-Luce, Mariangela Martini, Kalina Raskin, Valérie Grange-Messent, Isabelle Franceschini, Matthieu Keller, et Sakina Mhaouty-Kodja. 2014. « Vulnerability of the Neural Circuitry Underlying Sexual Behavior to Chronic Adult Exposure to Oral Bisphenol a in Male Mice ». *Endocrinology* 155 (2): 502-12. <https://doi.org/10.1210/en.2013-1639>.
- Pitchers, Kyle K., Margaret E. Balfour, Michael N. Lehman, Neil M. Richtand, Lei Yu, et Lique M. Coolen. 2010. « Neuroplasticity in the Mesolimbic System Induced by Natural Reward and Subsequent Reward Abstinence ». *Biological Psychiatry* 67 (9): 872-79. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.036>.
- Piterkin, Pavel, Emily Cole, Marie-Pierre Cossette, Stephane Gaskin, et Dave G. Mumby. 2008. « A Limited Role for the Hippocampus in the Modulation of Novel-Object Preference by Contextual Cues ». *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 15 (10): 785-91. <https://doi.org/10.1101/lm.1035508>.
- Pocar, Paola, Nadia Fiandanese, Camillo Secchi, Anna Berrini, Bernd Fischer, Juliane S. Schmidt, Kristina Schaedlich, et Vitaliano Borromeo. 2012. « Exposure to Di(2-Ethyl-Hexyl) Phthalate (DEHP) in Utero and during Lactation Causes Long-Term

- Pituitary-Gonadal Axis Disruption in Male and Female Mouse Offspring ». *Endocrinology* 153 (2): 937-48. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1450>.
- Polanska, Kinga, Danuta Ligocka, Wojciech Sobala, et Wojciech Hanke. 2014. « Phthalate Exposure and Child Development: The Polish Mother and Child Cohort Study ». *Early Human Development* 90 (9): 477-85. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2014.06.006>.
- Polyzos, S. A., J. Kountouras, G. Deretzi, C. Zavos, et C. S. Mantzoros. 2012. « The Emerging Role of Endocrine Disruptors in Pathogenesis of Insulin Resistance: A Concept Implicating Nonalcoholic Fatty Liver Disease ». *Current Molecular Medicine* 12 (1): 68-82. <https://doi.org/10.2174/156652412798376161>.
- Poucet, B., C. Thinus-Blanc, et R. U. Muller. 1994. « Place Cells in the Ventral Hippocampus of Rats ». *Neuroreport* 5 (16): 2045-48. <https://doi.org/10.1097/00001756-199410270-00014>.
- Pouliot, W. A., R. J. Handa, et S. G. Beck. 1996. « Androgen Modulates N-Methyl-D-Aspartate-Mediated Depolarization in CA1 Hippocampal Pyramidal Cells ». *Synapse (New York, N.Y.)* 23 (1): 10-19. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2396\(199605\)23:1<10::AID-SYN2>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2396(199605)23:1<10::AID-SYN2>3.0.CO;2-K).
- Powers, J. B. 1970. « Hormonal Control of Sexual Receptivity during the Estrous Cycle of the Rat ». *Physiology & Behavior* 5 (8): 831-35. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(70\)90167-8](https://doi.org/10.1016/0031-9384(70)90167-8).
- Prados, Julien, Ludwig Stenz, Emmanuel Somm, Christelle Stouder, Alexandre Dayer, et Ariane Paoloni-Giacobino. 2015. « Prenatal Exposure to DEHP Affects Spermatogenesis and Sperm DNA Methylation in a Strain-Dependent Manner ». *PLoS One* 10 (7): e0132136. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132136>.
- Preston, Alison R., et Howard Eichenbaum. 2013. « Interplay of Hippocampus and Prefrontal Cortex in Memory ». *Current Biology: CB* 23 (17): R764-773. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.05.041>.
- Priskorn, L., A. K. Bang, L. Nordkap, M. Krause, J. Mendiola, T. K. Jensen, A. Juul, N. E. Skakkebaek, S. H. Swan, et N. Jørgensen. 2019. « Anogenital Distance Is Associated with Semen Quality but Not Reproductive Hormones in 1106 Young Men from the General Population ». *Human Reproduction (Oxford, England)* 34 (1): 12-24. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey326>.
- Prusky, G. T., R. M. Douglas, L. Nelson, A. Shabanpoor, et R. J. Sutherland. 2004. « Visual Memory Task for Rats Reveals an Essential Role for Hippocampus and Perirhinal Cortex ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101 (14): 5064-68. <https://doi.org/10.1073/pnas.0308528101>.
- Quinn, Alexander, et Peter Koopman. 2012. « The Molecular Genetics of Sex Determination and Sex Reversal in Mammals ». *Seminars in Reproductive Medicine* 30 (5): 351-63. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1324718>.
- Quinnies, Kayla M., Erin P. Harris, Rodney W. Snyder, Susan S. Sumner, et Emilie F. Rissman. 2017. « Direct and Transgenerational Effects of Low Doses of Perinatal Di-(2-Ethylhexyl) Phthalate (DEHP) on Social Behaviors in Mice ». *PLoS One* 12 (2): e0171977. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171977>.
- Radke, Elizabeth G., Joseph M. Braun, Rebecca M. Nachman, et Glinda S. Cooper. 2020. « Phthalate Exposure and Neurodevelopment: A Systematic Review and Meta-

- Analysis of Human Epidemiological Evidence ». *Environment International* 137 (avril): 105408. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105408>.
- Rahman, Faisal, et Helen C. Christian. 2007. « Non-Classical Actions of Testosterone: An Update ». *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM* 18 (10): 371-78. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2007.09.004>.
- Raja, Mathan K., Julia Preobraschenski, Sergio Del Olmo-Cabrera, Rebeca Martinez-Turrillas, Reinhard Jahn, Isabel Perez-Otano, et John F. Wesseling. 2019. « Elevated Synaptic Vesicle Release Probability in Synaptophysin/Gyrin Family Quadruple Knockouts ». *ELife* 8 (mai): e40744. <https://doi.org/10.7554/eLife.40744>.
- Ramon Y Cajal, S. 1952. « Structure and Connections of Neurons ». *Bulletin of the Los Angeles Neurological Society* 17 (1-2): 5-46.
- Ramos-Chávez, L. A., R. Lugo Huitrón, D. González Esquivel, B. Pineda, C. Ríos, D. Silva-Adaya, L. Sánchez-Chapul, G. Roldán-Roldán, et V. Pérez de la Cruz. 2018. « Relevance of Alternative Routes of Kynurenic Acid Production in the Brain ». *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2018: 5272741. <https://doi.org/10.1155/2018/5272741>.
- Ramzan, Firyal, Amber B. Azam, D. Ashley Monks, et Iva B. Zovkic. 2018. « Androgen Receptor Is a Negative Regulator of Contextual Fear Memory in Male Mice ». *Hormones and Behavior* 106 (novembre): 10-18. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2018.08.012>.
- Rao, A., E. Kim, M. Sheng, et A. M. Craig. 1998. « Heterogeneity in the Molecular Composition of Excitatory Postsynaptic Sites during Development of Hippocampal Neurons in Culture ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 18 (4): 1217-29.
- Raskin, K., et S. Mhaouty-Kodja. 2011. « Testostérone et contrôle central de l'érection ». *Basic and Clinical Andrology* 21 (3): 175-85. <https://doi.org/10.1007/s12610-011-0135-2>.
- Raskin, Kalina, Karel de Gendt, Anne Duittoz, Philippe Liere, Guido Verhoeven, François Tronche, et Sakina Mhaouty-Kodja. 2009a. « Conditional Inactivation of Androgen Receptor Gene in the Nervous System: Effects on Male Behavioral and Neuroendocrine Responses ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 29 (14): 4461-70. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0296-09.2009>.
- . 2009b. « Conditional Inactivation of Androgen Receptor Gene in the Nervous System: Effects on Male Behavioral and Neuroendocrine Responses ». *The Journal of Neuroscience* 29 (14): 4461. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0296-09.2009>.
- Raskin, Kalina, Clarisse Marie-Luce, Marie Picot, Véronique Bernard, Philippe Mailly, Hélène Hardin-Pouzet, François Tronche, et Sakina Mhaouty-Kodja. 2012. « Characterization of the Spinal Nucleus of the Bulbocavernosus Neuromuscular System in Male Mice Lacking Androgen Receptor in the Nervous System ». *Endocrinology* 153 (7): 3376-85. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1001>.
- Restrepo, Diego, Julie Arellano, Anthony M. Oliva, Michele L. Schaefer, et Weihong Lin. 2004. « Emerging Views on the Distinct but Related Roles of the Main and Accessory Olfactory Systems in Responsiveness to Chemosensory Signals in

- Mice ». *Hormones and Behavior* 46 (3): 247-56. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2004.02.009>.
- Rhomberg, Lorenz R., et Julie E. Goodman. 2012. « Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose-Responses of Endocrine Disrupting Chemicals: Has the Case Been Made? » *Regulatory Toxicology and Pharmacology: RTP* 64 (1): 130-33. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2012.06.015>.
- Riga, Danai, Mariana R. Matos, Annet Glas, August B. Smit, Sabine Spijker, et Michel C. Van den Oever. 2014. « Optogenetic Dissection of Medial Prefrontal Cortex Circuitry ». *Frontiers in Systems Neuroscience* 8: 230. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00230>.
- Rizk, Angela, Jennifer Robertson, et Jacob Raber. 2005. « Behavioral Performance of Tfm Mice Supports the Beneficial Role of Androgen Receptors in Spatial Learning and Memory ». *Brain Research* 1034 (1-2): 132-38. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.12.002>.
- Rizvi, TA, AZ Murphy, M Ennis, MM Behbehani, et MT Shipley. 1996. « Medial preoptic area afferents to periaqueductal gray medullo-output neurons: a combined Fos and tract tracing study ». *The Journal of Neuroscience* 16 (1): 333-44. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.16-01-00333.1996>.
- Roa, J., E. Vigo, D. García-Galiano, J. M. Castellano, V. M. Navarro, R. Pineda, C. Diéguez, E. Aguilar, L. Pinilla, et M. Tena-Sempere. 2008. « Desensitization of Gonadotropin Responses to Kisspeptin in the Female Rat: Analyses of LH and FSH Secretion at Different Developmental and Metabolic States ». *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 294 (6): E1088-1096. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90240.2008>.
- Rodo, Christophe, Francesca Sargolini, et Etienne Save. 2017. « Processing of Spatial and Non-Spatial Information in Rats with Lesions of the Medial and Lateral Entorhinal Cortex: Environmental Complexity Matters ». *Behavioural Brain Research* 320 (mars): 200-209. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.12.009>.
- Rodríguez-Manzo, G., F. Pellicer, K. Larsson, et A. Fernández-Guasti. 2000. « Stimulation of the Medial Preoptic Area Facilitates Sexual Behavior but Does Not Reverse Sexual Satiation ». *Behavioral Neuroscience* 114 (3): 553-60.
- Roesler, Rafael, Marise B. Parent, Ryan T. LaLumiere, et Christa K. McIntyre. 2021. « Amygdala-Hippocampal Interactions in Synaptic Plasticity and Memory Formation ». *Neurobiology of Learning and Memory* 184 (octobre): 107490. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2021.107490>.
- Root, Cory M., Christine A. Denny, René Hen, et Richard Axel. 2014. « The Participation of Cortical Amygdala in Innate, Odour-Driven Behaviour ». *Nature* 515 (7526): 269-73. <https://doi.org/10.1038/nature13897>.
- Roux, Nicolas de, Emmanuelle Genin, Jean-Claude Carel, Fumihiko Matsuda, Jean-Louis Chaussain, et Edwin Milgrom. 2003. « Hypogonadotropic Hypogonadism Due to Loss of Function of the Kiss1-Derived Peptide Receptor GPR54 ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100 (19): 10972-76. <https://doi.org/10.1073/pnas.1834399100>.
- Rubinow, D. R., et P. J. Schmidt. 1996. « Androgens, Brain, and Behavior ». *The American Journal of Psychiatry* 153 (8): 974-84. <https://doi.org/10.1176/ajp.153.8.974>.

- Ryan, K. J., F. Naftolin, V. Reddy, F. Flores, et Z. Petro. 1972. « Estrogen Formation in the Brain ». *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 114 (4): 454-60. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(72\)90204-9](https://doi.org/10.1016/0002-9378(72)90204-9).
- Sachs, B. D. 1982. « Role of Striated Penile Muscles in Penile Reflexes, Copulation, and Induction of Pregnancy in the Rat ». *Journal of Reproduction and Fertility* 66 (2): 433-43. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0660433>.
- Safarpour, Soheila, Maryam Ghasemi-Kasman, Samaneh Safarpour, et Yasaman Mahdizadeh Darban. 2022. « Effects of Di-2-Ethylhexyl Phthalate on Central Nervous System Functions: A Narrative Review ». *Current Neuropharmacology* 20 (4): 766-76. <https://doi.org/10.2174/1570159X19666210713122517>.
- Safarpour, Soheila, Ebrahim Zabihi, Maryam Ghasemi-Kasman, Nasrin Nosratiyan, et Farideh Feizi. 2021. « Prenatal and Breastfeeding Exposure to Low Dose of Diethylhexyl Phthalate Induces Behavioral Deficits and Exacerbates Oxidative Stress in Rat Hippocampus ». *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association* 154 (août): 112322. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112322>.
- Saillenfait, Anne-Marie, Jean-Philippe Sabaté, et Frédéric Gallissot. 2009. « Effects of in Utero Exposure to Di-n-Hexyl Phthalate on the Reproductive Development of the Male Rat ». *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)* 28 (4): 468-76. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2009.06.013>.
- Sakamoto, H., et M. Kawata. 2009. « Gastrin-Releasing Peptide System in the Spinal Cord Controls Male Sexual Behaviour ». *Journal of Neuroendocrinology* 21 (4): 432-35. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2009.01847.x>.
- Sakamoto, Hirotaka, Ken-Ichi Matsuda, Damian G. Zuloaga, Hisayuki Hongu, Etsuko Wada, Keiji Wada, Cynthia L. Jordan, S. Marc Breedlove, et Mitsuhiro Kawata. 2008. « Sexually Dimorphic Gastrin Releasing Peptide System in the Spinal Cord Controls Male Reproductive Functions ». *Nature Neuroscience* 11 (6): 634-36. <https://doi.org/10.1038/nn.2126>.
- Sakamoto, Hirotaka, Kazuhiro Saito, Clarisse Marie-Luce, Kalina Raskin, Takumi Oti, Keita Satoh, Kei Tamura, Tatsuya Sakamoto, et Sakina Mhaouty-Kodja. 2014. « Androgen Regulates Development of the Sexually Dimorphic Gastrin-Releasing Peptide Neuron System in the Lumbar Spinal Cord: Evidence from a Mouse Line Lacking Androgen Receptor in the Nervous System ». *Neuroscience Letters* 558 (janvier): 109-14. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.10.068>.
- Sakhi, Amrit K., Inger Therese L. Lillegaard, Stefan Voorspoels, Monica H. Carlsen, Elin B. Løken, Anne L. Brantsæter, Margaretha Haugen, Helle M. Meltzer, et Cathrine Thomsen. 2014. « Concentrations of Phthalates and Bisphenol A in Norwegian Foods and Beverages and Estimated Dietary Exposure in Adults ». *Environment International* 73 (décembre): 259-69. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.08.005>.
- Sala, Carlo, et Menahem Segal. 2014. « Dendritic Spines: The Locus of Structural and Functional Plasticity ». *Physiological Reviews* 94 (1): 141-88. <https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2013>.
- Salgueiro, Élena, et Anne Reyss. 2002. *Biologie de la reproduction sexuée*. Paris, France: Belin.
- Salz, Daniel M., Zoran Tiganj, Srijesa Khasnabish, Annalyse Kohley, Daniel Sheehan, Marc W. Howard, et Howard Eichenbaum. 2016. « Time Cells in Hippocampal

- Area CA3 ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 36 (28): 7476-84. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0087-16.2016>.
- Sandstrom, Noah J., Ju H. Kim, et Molly A. Wasserman. 2006. « Testosterone Modulates Performance on a Spatial Working Memory Task in Male Rats ». *Hormones and Behavior* 50 (1): 18-26. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2005.09.008>.
- Sano, Kazuhiro, Mariko Nakata, Sergei Musatov, Masahiro Morishita, Toshiro Sakamoto, Shinji Tsukahara, et Sonoko Ogawa. 2016. « Pubertal Activation of Estrogen Receptor α in the Medial Amygdala Is Essential for the Full Expression of Male Social Behavior in Mice ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 113 (27): 7632-37. <https://doi.org/10.1073/pnas.1524907113>.
- Sano, Kazuhiro, Mumeko C. Tsuda, Sergei Musatov, Toshiro Sakamoto, et Sonoko Ogawa. 2013. « Differential Effects of Site-Specific Knockdown of Estrogen Receptor α in the Medial Amygdala, Medial Pre-Optic Area, and Ventromedial Nucleus of the Hypothalamus on Sexual and Aggressive Behavior of Male Mice ». *The European Journal of Neuroscience* 37 (8): 1308-19. <https://doi.org/10.1111/ejn.12131>.
- Sar, M., D. B. Lubahn, F. S. French, et E. M. Wilson. 1990. « Immunohistochemical Localization of the Androgen Receptor in Rat and Human Tissues ». *Endocrinology* 127 (6): 3180-86. <https://doi.org/10.1210/endo-127-6-3180>.
- Sato, Takashi, Takahiro Matsumoto, Takashi Yamada, Tomoyuki Watanabe, Hirotaka Kawano, et Shigeaki Kato. 2003. « Late Onset of Obesity in Male Androgen Receptor-Deficient (AR KO) Mice ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 300 (1): 167-71. [https://doi.org/10.1016/s0006-291x\(02\)02774-2](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(02)02774-2).
- Save, Etienne, et Francesca Sargolini. 2017. « Disentangling the Role of the MEC and LEC in the Processing of Spatial and Non-Spatial Information: Contribution of Lesion Studies ». *Frontiers in Systems Neuroscience* 11: 81. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2017.00081>.
- Savitz, Jonathan. 2020. « The Kynurenine Pathway: A Finger in Every Pie ». *Molecular Psychiatry* 25 (1): 131-47. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0414-4>.
- SCENIHR, Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks. 2015. « Opinion on The safety of medical devices containing DEHPplasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk ». https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenihr_o_047.pdf.
- Schmahl, J., E. M. Eicher, L. L. Washburn, et B. Capel. 2000. « Sry Induces Cell Proliferation in the Mouse Gonad ». *Development (Cambridge, England)* 127 (1): 65-73.
- Schrøder, H. D. 1980. « Organization of the Motoneurons Innervating the Pelvic Muscles of the Male Rat ». *The Journal of Comparative Neurology* 192 (3): 567-87. <https://doi.org/10.1002/cne.901920313>.
- Schulz, Kalynn M., Heather A. Molenda-Figueira, et Cheryl L. Sisk. 2009. « Back to the Future: The Organizational-Activational Hypothesis Adapted to Puberty and

- Adolescence ». *Hormones and Behavior* 55 (5): 597-604. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2009.03.010>.
- Segovia, S., et A. Guillamón. 1982. « Effects of Sex Steroids on the Development of the Vomeronasal Organ in the Rat ». *Brain Research* 281 (2): 209-12. [https://doi.org/10.1016/0165-3806\(82\)90160-2](https://doi.org/10.1016/0165-3806(82)90160-2).
- Sekaran, Suganya, et Arunakaran Jagadeesan. 2015. « In Utero Exposure to Phthalate Downregulates Critical Genes in Leydig Cells of F1 Male Progeny ». *Journal of Cellular Biochemistry* 116 (7): 1466-77. <https://doi.org/10.1002/jcb.25108>.
- Sellinger, Elli P., Victoria R. Riesgo, Amara S. Brinks, Jari Willing, et Janice M. Juraska. 2021. « Perinatal Phthalate Exposure Increases Developmental Apoptosis in the Rat Medial Prefrontal Cortex ». *Neurotoxicology* 87 (décembre): 167-73. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2021.09.007>.
- Seminara, Stephanie B., Sophie Messager, Emmanouella E. Chatzidaki, Rosemary R. Thresher, James S. Acierno, Jenna K. Shagoury, Yousef Bo-Abbas, et al. 2003. « The GPR54 Gene as a Regulator of Puberty ». *The New England Journal of Medicine* 349 (17): 1614-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035322>.
- Shah, Nirao M., David J. Pisapia, Silas Maniatis, Monica M. Mendelsohn, Adriana Nemes, et Richard Axel. 2004. « Visualizing Sexual Dimorphism in the Brain ». *Neuron* 43 (3): 313-19. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.07.008>.
- Sharman, M., W. A. Read, L. Castle, et J. Gilbert. 1994. « Levels of Di-(2-Ethylhexyl)Phthalate and Total Phthalate Esters in Milk, Cream, Butter and Cheese ». *Food Additives and Contaminants* 11 (3): 375-85. <https://doi.org/10.1080/02652039409374236>.
- Sheehan, D. M. 2000. « Activity of Environmentally Relevant Low Doses of Endocrine Disruptors and the Bisphenol A Controversy: Initial Results Confirmed ». *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.)* 224 (2): 57-60. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1373.2000.22401.x>.
- Shelby, Michael D. 2006. « NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Di (2-Ethylhexyl) Phthalate (DEHP) ». *Ntp Cerhr Mon*, n° 18 (novembre): v, vii-7, II-iii-xiii passim.
- Shima, Naoko, Yoshihide Yamaguchi, et Kazunari Yuri. 2003. « Distribution of Estrogen Receptor Beta mRNA-Containing Cells in Ovariectomized and Estrogen-Treated Female Rat Brain ». *Anatomical Science International* 78 (2): 85-97. <https://doi.org/10.1046/j.0022-7722.2003.00042.x>.
- Shimazaki, J., H. Kurihara, Y. Ito, et K. Shida. 1965. « Metabolism of Testosterone in Prostate. 2. Separation of Prostatic 17-Beta-OH-Dehydrogenase and 5-Alpha-Reductase ». *The Gunma Journal of Medical Sciences* 14 (4): 326-33.
- Shirota, Mariko, Yoshiaki Saito, Kiyoshi Imai, Shinji Horiuchi, Shinsuke Yoshimura, Masako Sato, Tetsuji Nagao, Hiroshi Ono, et Masanobu Katoh. 2005. « Influence of Di-(2-Ethylhexyl)Phthalate on Fetal Testicular Development by Oral Administration to Pregnant Rats ». *The Journal of Toxicological Sciences* 30 (3): 175-94. <https://doi.org/10.2131/jts.30.175>.
- Shughrue, P. J., M. V. Lane, et I. Merchenthaler. 1997. « Comparative Distribution of Estrogen Receptor-Alpha and -Beta mRNA in the Rat Central Nervous System ». *The Journal of Comparative Neurology* 388 (4): 507-25.

- [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19971201\)388:4<507::aid-cne1>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19971201)388:4<507::aid-cne1>3.0.co;2-6).
- Shughrue, Paul J., G. Roger Askew, Tammy L. Dellovade, et Istvan Merchenthaler. 2002. « Estrogen-Binding Sites and Their Functional Capacity in Estrogen Receptor Double Knockout Mouse Brain ». *Endocrinology* 143 (5): 1643-50. <https://doi.org/10.1210/endo.143.5.8772>.
- Sidebotham, Joseph. 1877. « Singing Mice ». *Nature* 17 (419): 29-29. <https://doi.org/10.1038/017029a0>.
- Silva, Janaína Camacho da, Alexandre Umpierrez Amaral, Cristiane Cecatto, Alessandro Wajner, Kálita Dos Santos Godoy, Rafael Teixeira Ribeiro, Aline de Mello Gonçalves, et al. 2017. « α -Ketoacidic Acid and α -Aminoacidic Acid Cause Disturbance of Glutamatergic Neurotransmission and Induction of Oxidative Stress In Vitro in Brain of Adolescent Rats ». *Neurotoxicity Research* 32 (2): 276-90. <https://doi.org/10.1007/s12640-017-9735-8>.
- Simerly, R. B., C. Chang, M. Muramatsu, et L. W. Swanson. 1990. « Distribution of Androgen and Estrogen Receptor mRNA-Containing Cells in the Rat Brain: An In Situ Hybridization Study ». *The Journal of Comparative Neurology* 294 (1): 76-95. <https://doi.org/10.1002/cne.902940107>.
- Simerly, R. B., R. A. Gorski, et L. W. Swanson. 1986. « Neurotransmitter Specificity of Cells and Fibers in the Medial Preoptic Nucleus: An Immunohistochemical Study in the Rat ». *The Journal of Comparative Neurology* 246 (3): 343-63. <https://doi.org/10.1002/cne.902460305>.
- Simerly, R. B., et L. W. Swanson. 1986. « The Organization of Neural Inputs to the Medial Preoptic Nucleus of the Rat ». *The Journal of Comparative Neurology* 246 (3): 312-42. <https://doi.org/10.1002/cne.902460304>.
- . 1988. « Projections of the Medial Preoptic Nucleus: A Phaseolus Vulgaris Leucoagglutinin Anterograde Tract-Tracing Study in the Rat ». *The Journal of Comparative Neurology* 270 (2): 209-42. <https://doi.org/10.1002/cne.902700205>.
- Sinclair, A. H., P. Berta, M. S. Palmer, J. R. Hawkins, B. L. Griffiths, M. J. Smith, J. W. Foster, A. M. Frischauf, R. Lovell-Badge, et P. N. Goodfellow. 1990. « A Gene from the Human Sex-Determining Region Encodes a Protein with Homology to a Conserved DNA-Binding Motif ». *Nature* 346 (6281): 240-44. <https://doi.org/10.1038/346240a0>.
- Singh, Neha, Vikram Dalal, et Pravindra Kumar. 2018. « Structure Based Mimicking of Phthalic Acid Esters (PAEs) and Inhibition of HACMSD, an Important Enzyme of the Tryptophan Kynurenine Metabolism Pathway ». *International Journal of Biological Macromolecules* 108 (mars): 214-24. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.12.005>.
- Singh, Sher, et Steven Shoei-Lung Li. 2012. « Epigenetic Effects of Environmental Chemicals Bisphenol A and Phthalates ». *International Journal of Molecular Sciences* 13 (8): 10143-53. <https://doi.org/10.3390/ijms130810143>.
- Skucas, Vanessa A., Aine M. Duffy, Lauren C. Harte-Hargrove, Alejandra Magagna-Poveda, Thomas Radman, Goutam Chakraborty, Charles E. Schroeder, Neil J. MacLusky, et Helen E. Scharfman. 2013. « Testosterone Depletion in Adult Male Rats Increases Mossy Fiber Transmission, LTP, and Sprouting in Area CA3 of Hippocampus ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the*

- Society for Neuroscience* 33 (6): 2338-55.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3857-12.2013>.
- Sluysers, M., A. W. Rijkers, C. C. de Goeij, M. Parker, et J. Hilkens. 1988. « Assignment of Estradiol Receptor Gene to Mouse Chromosome 10 ». *Journal of Steroid Biochemistry* 31 (5): 757-61. [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(88\)90283-x](https://doi.org/10.1016/0022-4731(88)90283-x).
- Smith, Jeremy T., Donald K. Clifton, et Robert A. Steiner. 2006. « Regulation of the Neuroendocrine Reproductive Axis by Kisspeptin-GPR54 Signaling ». *Reproduction (Cambridge, England)* 131 (4): 623-30. <https://doi.org/10.1530/rep.1.00368>.
- Smith, Jeremy T., Matthew J. Cunningham, Emilie F. Rissman, Donald K. Clifton, et Robert A. Steiner. 2005. « Regulation of Kiss1 Gene Expression in the Brain of the Female Mouse ». *Endocrinology* 146 (9): 3686-92. <https://doi.org/10.1210/en.2005-0488>.
- Smith, Jeremy T., Heather M. Dungan, Elizabeth A. Stoll, Michelle L. Gottsch, Robert E. Braun, Stephen M. Eacker, Donald K. Clifton, et Robert A. Steiner. 2005. « Differential Regulation of KiSS-1 mRNA Expression by Sex Steroids in the Brain of the Male Mouse ». *Endocrinology* 146 (7): 2976-84. <https://doi.org/10.1210/en.2005-0323>.
- Smith, Milo R., Dwayne K. Hamson, Jessica E. Poort, Cynthia L. Jordan, et S. Marc Breedlove. 2012. « Ontogeny of Androgen Receptor Expression in Spinal Nucleus of the Bulbocavernosus Motoneurons and Their Target Muscles in Male Mice ». *Neuroscience Letters* 513 (2): 119-23. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.01.067>.
- Snoeren, Eelke M. S., Jan G. Veening, Berend Olivier, et Ronald S. Oosting. 2014. « Serotonin 1A Receptors and Sexual Behavior in Male Rats: A Review ». *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 121 (juin): 102-14. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.11.007>.
- Song, Peng, Biao Yan, Fan Lei, Zhuonan Qiu, Chi Zhang, Yang Wu, Shaohui Chen, Xu Yang, Dingwen Shen, et Ping Ma. 2021. « Continuous Artificial Light at Night Exacerbates Diisononyl Phthalate-Induced Learning and Memory Impairment in Mice: Toxicological Evidence ». *Food and Chemical Toxicology* 151 (mai): 112102. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112102>.
- Spanswick, Simon C., et Richard H. Dyck. 2012. « Object/Context Specific Memory Deficits Following Medial Frontal Cortex Damage in Mice ». *PloS One* 7 (8): e43698. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043698>.
- Spehr, M., J. Spehr, K. Ukhanov, K. R. Kelliher, T. Leinders-Zufall, et F. Zufall. 2006. « Parallel Processing of Social Signals by the Mammalian Main and Accessory Olfactory Systems ». *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS* 63 (13): 1476-84. <https://doi.org/10.1007/s00018-006-6109-4>.
- Spritzer, Mark D., Emily D. Daviau, Meagan K. Coneeny, Shannon M. Engelman, W. Tyler Prince, et Karlye N. Rodriguez-Wisdom. 2011. « Effects of Testosterone on Spatial Learning and Memory in Adult Male Rats ». *Hormones and Behavior* 59 (4): 484-96. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2011.01.009>.
- Spritzer, Mark D., et Liisa A. M. Galea. 2007. « Testosterone and Dihydrotestosterone, but Not Estradiol, Enhance Survival of New Hippocampal Neurons in Adult Male Rats ». *Developmental Neurobiology* 67 (10): 1321-33. <https://doi.org/10.1002/dneu.20457>.

- Squire, L. R., et S. Zola-Morgan. 1991. « The Medial Temporal Lobe Memory System ». *Science (New York, N.Y.)* 253 (5026): 1380-86. <https://doi.org/10.1126/science.1896849>.
- Stanić, Davor, Sydney Dubois, Hui Kheng Chua, Bruce Tonge, Nicole Rinehart, Malcolm K. Horne, et Wah Chin Boon. 2014. « Characterization of Aromatase Expression in the Adult Male and Female Mouse Brain. I. Coexistence with Oestrogen Receptors α and β , and Androgen Receptors ». *PloS One* 9 (3): e90451. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090451>.
- Staples, Charles A., Dennis R. Peterson, Thomas F. Parkerton, et William J. Adams. 1997. « The Environmental Fate of Phthalate Esters: A Literature Review ». *Chemosphere* 35 (4): 667-749. [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(97\)00195-1](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(97)00195-1).
- Steckler, T., W. H. Drinkenburg, A. Sahgal, et J. P. Aggleton. 1998. « Recognition Memory in Rats--II. Neuroanatomical Substrates ». *Progress in Neurobiology* 54 (3): 313-32. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(97\)00061-0](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(97)00061-0).
- Steers, W. D. 2000. « Neural Pathways and Central Sites Involved in Penile Erection: Neuroanatomy and Clinical Implications ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 24 (5): 507-16. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(00\)00019-1](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(00)00019-1).
- Stenz, Ludwig, Jessica Escoffier, Rita Rahban, Serge Nef, et Ariane Paoloni-Giacobino. 2017. « Testicular Dysgenesis Syndrome and Long-Lasting Epigenetic Silencing of Mouse Sperm Genes Involved in the Reproductive System after Prenatal Exposure to DEHP ». *PloS One* 12 (1): e0170441. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170441>.
- Stowers, Lisa, Timothy E. Holy, Markus Meister, Catherine Dulac, et Georgy Koentges. 2002. « Loss of Sex Discrimination and Male-Male Aggression in Mice Deficient for TRP2 ». *Science (New York, N.Y.)* 295 (5559): 1493-1500. <https://doi.org/10.1126/science.1069259>.
- Stowers, Lisa, et Tsung-Han Kuo. 2015. « Mammalian Pheromones: Emerging Properties and Mechanisms of Detection ». *Current Opinion in Neurobiology* 34 (octobre): 103-9. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2015.02.005>.
- Strien, N. M. van, N. L. M. Cappaert, et M. P. Witter. 2009. « The Anatomy of Memory: An Interactive Overview of the Parahippocampal-Hippocampal Network ». *Nature Reviews. Neuroscience* 10 (4): 272-82. <https://doi.org/10.1038/nrn2614>.
- Suárez-Pereira, Irene, et Ángel M. Carrión. 2015. « Updating Stored Memory Requires Adult Hippocampal Neurogenesis ». *Scientific Reports* 5 (septembre): 13993. <https://doi.org/10.1038/srep13993>.
- Sugimoto, Hiroki, Shota Okabe, Masahiro Kato, Nobuyoshi Koshida, Toshihiko Shiroishi, Kazutaka Mogi, Takefumi Kikusui, et Tsuyoshi Koide. 2011. « A Role for Strain Differences in Waveforms of Ultrasonic Vocalizations during Male-Female Interaction ». *PloS One* 6 (7): e22093. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022093>.
- Sun, Wei, Jin-Bao Ban, Ni Zhang, Yu-Kun Zu, et Wen-Xiao Sun. 2014. « Perinatal Exposure to Di-(2-Ethylhexyl)-Phthalate Leads to Cognitive Dysfunction and Phospho-Tau Level Increase in Aged Rats ». *Environmental Toxicology* 29 (5): 596-603. <https://doi.org/10.1002/tox.21785>.

- Sun, Y. T., D. C. Irby, D. M. Robertson, et D. M. de Kretser. 1989. « The Effects of Exogenously Administered Testosterone on Spermatogenesis in Intact and Hypophysectomized Rats ». *Endocrinology* 125 (2): 1000-1010. <https://doi.org/10.1210/endo-125-2-1000>.
- Sunman, Birce, Kadriye Yurdakök, Belma Kocer-Gumusel, Özgür Özyüncü, Filiz Akbıyık, Aylin Balcı, Gizem Özkemahlı, Pinar Erkekoğlu, et Murat Yurdakök. 2019. « Prenatal Bisphenol a and Phthalate Exposure Are Risk Factors for Male Reproductive System Development and Cord Blood Sex Hormone Levels ». *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)* 87 (août): 146-55. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2019.05.065>.
- Suzuki, Miki, Yuki Fujise, Yuka Tsuchiya, Haruna Tamano, et Atsushi Takeda. 2015. « Excess Influx of Zn(2+) into Dentate Granule Cells Affects Object Recognition Memory via Attenuated LTP ». *Neurochemistry International* 87 (août): 60-65. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2015.05.006>.
- Suzuki, Y., J. Yoshinaga, Y. Mizumoto, S. Serizawa, et H. Shiraishi. 2012. « Foetal Exposure to Phthalate Esters and Anogenital Distance in Male Newborns ». *International Journal of Andrology* 35 (3): 236-44. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2011.01190.x>.
- Swan, Shanna H., Katharina M. Main, Fan Liu, Sara L. Stewart, Robin L. Kruse, Antonia M. Calafat, Catherine S. Mao, et al. 2005. « Decrease in Anogenital Distance among Male Infants with Prenatal Phthalate Exposure ». *Environmental Health Perspectives* 113 (8): 1056-61. <https://doi.org/10.1289/ehp.8100>.
- Swaney, William T., Brittany N. Dubose, James P. Curley, et Frances A. Champagne. 2012. « Sexual Experience Affects Reproductive Behavior and Preoptic Androgen Receptors in Male Mice ». *Hormones and Behavior* 61 (4): 472-78. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2012.01.001>.
- Swift-Gallant, A., L. Coome, S. Srinivasan, et D. A. Monks. 2016. « Non-Neural Androgen Receptor Promotes Androphilic Odor Preference in Mice ». *Hormones and Behavior* 83 (juillet): 14-22. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2016.05.013>.
- Swift-Gallant, Ashlyn, Lindsay A. Coome, Firyal Ramzan, et D. Ashley Monks. 2016. « Nonneural Androgen Receptors Affect Sexual Differentiation of Brain and Behavior ». *Endocrinology* 157 (2): 788-98. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1355>.
- Szymusiak, R., T. Steininger, N. Alam, et D. McGinty. 2001. « Preoptic Area Sleep-Regulating Mechanisms ». *Archives Italiennes De Biologie* 139 (1-2): 77-92.
- Tabori, N. E., L. S. Stewart, V. Znamensky, R. D. Romeo, S. E. Alves, B. S. McEwen, et T. A. Milner. 2005. « Ultrastructural Evidence That Androgen Receptors Are Located at Extranuclear Sites in the Rat Hippocampal Formation ». *Neuroscience* 130 (1): 151-63. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.08.048>.
- Talebi, Anis, Naser Naghdi, Hori Sepehri, et Amaneh Rezayof. 2010. « The Role of Estrogen Receptors on Spatial Learning and Memory in CA1 Region of Adult Male Rat Hippocampus ». *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR* 9 (2): 183-91.
- Tam, Shu K. E., Jasper Robinson, Dómhnall J. Jennings, et Charlotte Bonardi. 2014. « Dissociations in the Effect of Delay on Object Recognition: Evidence for an

- Associative Model of Recognition Memory ». *Journal of Experimental Psychology. Animal Learning and Cognition* 40 (1): 106-15. <https://doi.org/10.1037/xan0000003>.
- Tang, Paisu, Daniel J. Park, Jennifer A. Marshall Graves, et Vincent R. Harley. 2004. « ATRX and Sex Differentiation ». *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM* 15 (7): 339-44. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2004.07.006>.
- Tanimizu, Toshiyuki, Kyohei Kono, et Satoshi Kida. 2018. « Brain Networks Activated to Form Object Recognition Memory ». *Brain Research Bulletin* 141 (juillet): 27-34. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2017.05.017>.
- Tarelo-Acuña, L., E. Olvera-Cortés, et I. González-Burgos. 2000. « Prenatal and Postnatal Exposure to Ethanol Induces Changes in the Shape of the Dendritic Spines from Hippocampal CA1 Pyramidal Neurons of the Rat ». *Neuroscience Letters* 286 (1): 13-16. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(00\)01075-2](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(00)01075-2).
- Taziaux, Mélanie, Matthieu Keller, Jacques Balthazart, et Julie Bakker. 2011. « Rapid Activation of Phosphorylated Mitogen-Activated Protein Kinase after Sexual Stimulation in Male Mice ». *Neuroreport* 22 (6): 294-98. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e3283460f35>.
- Téllez-Rojo, Martha M., Alejandra Cantoral, David E. Cantonwine, Lourdes Schnaas, Karen Peterson, Howard Hu, et John D. Meeker. 2013. « Prenatal Urinary Phthalate Metabolites Levels and Neurodevelopment in Children at Two and Three Years of Age ». *The Science of the Total Environment* 461-462 (septembre): 386-90. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.05.021>.
- Templer, Victoria L., et Robert R. Hampton. 2013. « Episodic Memory in Nonhuman Animals ». *Current Biology: CB* 23 (17): R801-806. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.07.016>.
- Terasawa, Ei., et S. R. Ojeda. 2009. « 64 - Neuroendocrine Regulation of Puberty ». In *Hormones, Brain and Behavior (Second Edition)*, édité par Donald W. Pfaff, Arthur P. Arnold, Anne M. Etgen, Susan E. Fahrbach, et Robert T. Rubin, 2035-2113. San Diego: Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-008088783-8.00064-4>.
- Testai, Emanuela, Philippe Hartemann, Suresh Chandra Rastogi, Ulrike Bernauer, Aldert Piersma, Wim De Jong, Hans Gulliksson, et al. 2016. « The Safety of Medical Devices Containing DEHP Plasticized PVC or Other Plasticizers on Neonates and Other Groups Possibly at Risk (2015 Update) ». *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 76 (avril): 209-10. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.01.013>.
- Thackare, Hemlata, Helen D. Nicholson, et Kate Whittington. 2006. « Oxytocin--Its Role in Male Reproduction and New Potential Therapeutic Uses ». *Human Reproduction Update* 12 (4): 437-48. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmk002>.
- Tilbrook, A. J., et I. J. Clarke. 2001. « Negative Feedback Regulation of the Secretion and Actions of Gonadotropin-Releasing Hormone in Males ». *Biology of Reproduction* 64 (3): 735-42. <https://doi.org/10.1095/biolreprod64.3.735>.
- Tirindelli, Roberto, Michele Dibattista, Simone Pifferi, et Anna Menini. 2009. « From Pheromones to Behavior ». *Physiological Reviews* 89 (3): 921-56. <https://doi.org/10.1152/physrev.00037.2008>.

- Tobiansky, Daniel J., Ryan G. Will, Kevin D. Lominac, Jonathan M. Turner, Tomoko Hattori, Krittika Krishnan, Julia R. Martz, Victoria L. Nutsch, et Juan M. Dominguez. 2016. « Estradiol in the Preoptic Area Regulates the Dopaminergic Response to Cocaine in the Nucleus Accumbens ». *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 41 (7): 1897-1906. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.360>.
- Tremblay, A., G. B. Tremblay, C. Labrie, F. Labrie, et V. Giguère. 1998. « EM-800, a Novel Antiestrogen, Acts as a Pure Antagonist of the Transcriptional Functions of Estrogen Receptors Alpha and Beta ». *Endocrinology* 139 (1): 111-18. <https://doi.org/10.1210/endo.139.1.5702>.
- Trinh, Kien, et Daniel R. Storm. 2003. « Vomeronasal Organ Detects Odorants in Absence of Signaling through Main Olfactory Epithelium ». *Nature Neuroscience* 6 (5): 519-25. <https://doi.org/10.1038/nn1039>.
- Trouillet, Anne-Charlotte, Suzanne Ducroq, Lydie Naulé, Daphné Capela, Caroline Parmentier, Sally Radovick, Hélène Hardin-Pouzet, et Sakina Mhaouty-Kodja. 2022a. « Deletion of Neural Estrogen Receptor Alpha Induces Sex Differential Effects on Reproductive Behavior in Mice ». *Communications Biology* 5 (1): 1-11. <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03324-w>.
- . 2022b. « Deletion of Neural Estrogen Receptor Alpha Induces Sex Differential Effects on Reproductive Behavior in Mice ». *Communications Biology* 5 (1): 383. <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03324-w>.
- Trouillet, Anne-Charlotte, Matthieu Keller, Jan Weiss, Trese Leinders-Zufall, Lutz Birnbaumer, Frank Zufall, et Pablo Chamero. 2019. « Central Role of G Protein $G\alpha_2$ and $G\alpha_2^+$ Vomeronasal Neurons in Balancing Territorial and Infant-Directed Aggression of Male Mice ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 116 (11): 5135-43. <https://doi.org/10.1073/pnas.1821492116>.
- Truitt, William A., et Lique M. Coolen. 2002. « Identification of a Potential Ejaculation Generator in the Spinal Cord ». *Science (New York, N.Y.)* 297 (5586): 1566-69. <https://doi.org/10.1126/science.1073885>.
- Tsai, Houn-Wei, Saori Taniguchi, Jason Samoza, et Aaron Ridder. 2015. « Age- and Sex-Dependent Changes in Androgen Receptor Expression in the Developing Mouse Cortex and Hippocampus ». *Neuroscience Journal* 2015: 525369. <https://doi.org/10.1155/2015/525369>.
- Tsai, Hui-Ju, Chia-Fang Wu, Yi-Chun Tsai, Po-Chin Huang, Mei-Lien Chen, Shu-Li Wang, Bai-Hsiun Chen, et al. 2016. « Intake of Phthalate-Tainted Foods and Serum Thyroid Hormones in Taiwanese Children and Adolescents ». *Scientific Reports* 6 (juillet): 30589. <https://doi.org/10.1038/srep30589>.
- Tuscher, Jennifer J., Lisa R. Taxier, Ashley M. Fortress, et Karyn M. Frick. 2018. « Chemogenetic Inactivation of the Dorsal Hippocampus and Medial Prefrontal Cortex, Individually and Concurrently, Impairs Object Recognition and Spatial Memory Consolidation in Female Mice ». *Neurobiology of Learning and Memory* 156 (décembre): 103-16. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.11.002>.
- Ungewitter, Erica, Emmi Rotgers, Tanika Bantukul, Yasuhiko Kawakami, Grace E. Kissling, et Humphrey Hung-Chang Yao. 2017. « From the Cover: Teratogenic Effects of in Utero Exposure to Di-(2-Ethylhexyl)-Phthalate (DEHP) in B6:129S4

- Mice ». *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology* 157 (1): 8-19. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx019>.
- US EPA, OA. s. d. « America's Children and the Environment, Third Edition ». Reports and Assessments. Consulté le 8 avril 2022. <https://19january2017snapshot.epa.gov/ace/americas-children-and-environment-third-edition>.
- Valverde, M. A., P. Rojas, J. Amigo, D. Cosmelli, P. Orio, M. I. Bahamonde, G. E. Mann, C. Vergara, et R. Latorre. 1999. « Acute Activation of Maxi-K Channels (HSlo) by Estradiol Binding to the Beta Subunit ». *Science (New York, N.Y.)* 285 (5435): 1929-31. <https://doi.org/10.1126/science.285.5435.1929>.
- Vandenberg, Laura N. 2014. « Low-Dose Effects of Hormones and Endocrine Disruptors ». *Vitamins and Hormones* 94: 129-65. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800095-3.00005-5>.
- Vandenberg, Laura N., Theo Colborn, Tyrone B. Hayes, Jerrold J. Heindel, David R. Jacobs, Duk-Hee Lee, Toshi Shioda, et al. 2012. « Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses ». *Endocrine Reviews* 33 (3): 378-455. <https://doi.org/10.1210/er.2011-1050>.
- Varga, Viktor, Attila Losonczy, Boris V. Zemelman, Zsolt Borhegyi, Gábor Nyiri, Andor Domonkos, Balázs Hangya, Noémi Holderith, Jeffrey C. Magee, et Tamás F. Freund. 2009. « Fast Synaptic Subcortical Control of Hippocampal Circuits ». *Science (New York, N.Y.)* 326 (5951): 449-53. <https://doi.org/10.1126/science.1178307>.
- Vargha-Khadem, F., D. G. Gadian, K. E. Watkins, A. Connelly, W. Van Paesschen, et M. Mishkin. 1997. « Differential Effects of Early Hippocampal Pathology on Episodic and Semantic Memory ». *Science (New York, N.Y.)* 277 (5324): 376-80. <https://doi.org/10.1126/science.277.5324.376>.
- Varricchio, Lilian, Antimo Migliaccio, Gabriella Castoria, Hiroshi Yamaguchi, Antonietta de Falco, Marina Di Domenico, Pia Giovannelli, William Farrar, Ettore Appella, et Ferdinando Auricchio. 2007. « Inhibition of Estradiol Receptor/Src Association and Cell Growth by an Estradiol Receptor Alpha Tyrosine-Phosphorylated Peptide ». *Molecular Cancer Research: MCR* 5 (11): 1213-21. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-07-0150>.
- Vertes, Robert P. 2006. « Interactions among the Medial Prefrontal Cortex, Hippocampus and Midline Thalamus in Emotional and Cognitive Processing in the Rat ». *Neuroscience* 142 (1): 1-20. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.06.027>.
- Vierhapper, H., P. Nowotny, et W. Waldhäusl. 2003. « Reduced Production Rates of Testosterone and Dihydrotestosterone in Healthy Men Treated with Rosiglitazone ». *Metabolism: Clinical and Experimental* 52 (2): 230-32. <https://doi.org/10.1053/meta.2003.50028>.
- Vigdorichik, Anna V., Bradley P. Parrish, Gwen A. Lagoda, Jenna A. McHenry, et Elaine M. Hull. 2012. « An NMDA Antagonist in the MPOA Impairs Copulation and Stimulus Sensitization in Male Rats ». *Behavioral Neuroscience* 126 (1): 186-95. <https://doi.org/10.1037/a0026460>.
- Wagner, C. K., et J. I. Morrell. 1996. « Distribution and Steroid Hormone Regulation of Aromatase mRNA Expression in the Forebrain of Adult Male and Female Rats: A Cellular-Level Analysis Using in Situ Hybridization ». *The Journal of Comparative*

- Neurology* 370 (1): 71-84. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19960617\)370:1<71::AID-CNE7>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19960617)370:1<71::AID-CNE7>3.0.CO;2-I).
- Wang, Wei, Anna Oi Wah Leung, Lam Hang Chu, et Ming Hung Wong. 2018. « Phthalates Contamination in China: Status, Trends and Human Exposure-with an Emphasis on Oral Intake ». *Environmental Pollution (Barking, Essex: 1987)* 238 (juillet): 771-82. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.02.088>.
- Wang, Xiaoyang, Nan Sheng, Ruina Cui, Hongxia Zhang, Jianshe Wang, et Jiayin Dai. 2017. « Gestational and Lactational Exposure to Di-Isobutyl Phthalate via Diet in Maternal Mice Decreases Testosterone Levels in Male Offspring ». *Chemosphere* 172 (avril): 260-67. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.01.011>.
- Wang, Yongan, Qing Yang, Wei Liu, Mingxi Yu, Zhou Zhang, et Xiaoyu Cui. 2016. « Di(2-Ethylhexyl) Phthalate Exposure In Utero Damages Sertoli Cell Differentiation Via Disturbance of Sex Determination Pathway in Fetal and Postnatal Mice ». *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology* 152 (1): 53-61. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfw063>.
- Wang, Yu, Hongkai Zhu, et Kurunthachalam Kannan. 2019a. « A Review of Biomonitoring of Phthalate Exposures ». *Toxics* 7 (2): E21. <https://doi.org/10.3390/toxics7020021>.
- . 2019b. « A Review of Biomonitoring of Phthalate Exposures ». *Toxics* 7 (2). <https://doi.org/10.3390/toxics7020021>.
- Wang, Yufei, et Haifeng Qian. 2021. « Phthalates and Their Impacts on Human Health ». *Healthcare (Basel, Switzerland)* 9 (5): 603. <https://doi.org/10.3390/healthcare9050603>.
- Warburton, Elizabeth C. 2014. « Long-Term Potentiation and Memory ». In *Encyclopedia of Psychopharmacology*, édité par Ian P. Stolerman et Lawrence H. Price, 1-6. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-27772-6_345-2.
- Warner, Marcella, Brenda Eskenazi, Paolo Mocarelli, Pier Mario Gerthoux, Steven Samuels, Larry Needham, Donald Patterson, et Paolo Brambilla. 2002. « Serum Dioxin Concentrations and Breast Cancer Risk in the Seveso Women's Health Study ». *Environmental Health Perspectives* 110 (7): 625-28. <https://doi.org/10.1289/ehp.02110625>.
- Warren, Megan R., Morgan S. Spurrier, Eric D. Roth, et Joshua P. Neunuebel. 2018. « Sex Differences in Vocal Communication of Freely Interacting Adult Mice Depend upon Behavioral Context ». *PloS One* 13 (9): e0204527. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204527>.
- Wei, Yi-Chao, Shao-Ran Wang, Zhuo-Lei Jiao, Wen Zhang, Jun-Kai Lin, Xing-Yu Li, Shuai-Shuai Li, Xin Zhang, et Xiao-Hong Xu. 2018. « Medial Preoptic Area in Mice Is Capable of Mediating Sexually Dimorphic Behaviors Regardless of Gender ». *Nature Communications* 9 (1): 279. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02648-0>.
- Weiland, N. G., C. Orikasa, S. Hayashi, et B. S. McEwen. 1997. « Distribution and Hormone Regulation of Estrogen Receptor Immunoreactive Cells in the Hippocampus of Male and Female Rats ». *The Journal of Comparative Neurology* 388 (4): 603-12. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19971201\)388:4<603::aid-cne8>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19971201)388:4<603::aid-cne8>3.0.co;2-6).

- Welshons, Wade V., Kristina A. Thayer, Barbara M. Judy, Julia A. Taylor, Edward M. Curran, et Frederick S. vom Saal. 2003. « Large Effects from Small Exposures. I. Mechanisms for Endocrine-Disrupting Chemicals with Estrogenic Activity ». *Environmental Health Perspectives* 111 (8): 994-1006. <https://doi.org/10.1289/ehp.5494>.
- Weng, Xueqiong, Yuxuan Tan, Qiaoyuan Fei, Huojie Yao, Yingyin Fu, Xiaomei Wu, Huixian Zeng, et al. 2022a. « Association between mixed exposure of phthalates and cognitive function among the U.S. elderly from NHANES 2011–2014: Three statistical models ». <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.154362>.
- . 2022b. « Association between Mixed Exposure of Phthalates and Cognitive Function among the U.S. Elderly from NHANES 2011-2014: Three Statistical Models ». *The Science of the Total Environment* 828 (juillet): 154362. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.154362>.
- White, Nicholas R, Manooj Prasad, Ronald J Barfield, et John G Nyby. 1998. « 40- and 70-KHz Vocalizations of Mice (*Mus Musculus*) during Copulation ». *Physiology & Behavior* 63 (4): 467-73. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(97\)00484-8](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(97)00484-8).
- Whyatt, Robin M., Xinhua Liu, Virginia A. Rauh, Antonia M. Calafat, Allan C. Just, Lori Hoepner, Diurka Diaz, et al. 2012. « Maternal Prenatal Urinary Phthalate Metabolite Concentrations and Child Mental, Psychomotor, and Behavioral Development at 3 Years of Age ». *Environmental Health Perspectives* 120 (2): 290-95. <https://doi.org/10.1289/ehp.1103705>.
- Will, Ryan G., Elaine M. Hull, et Juan M. Dominguez. 2014. « Influences of Dopamine and Glutamate in the Medial Preoptic Area on Male Sexual Behavior ». *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 121 (juin): 115-23. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2014.02.005>.
- Wilson, M. A., et B. L. McNaughton. 1993. « Dynamics of the Hippocampal Ensemble Code for Space ». *Science (New York, N.Y.)* 261 (5124): 1055-58. <https://doi.org/10.1126/science.8351520>.
- Winters, Boyer D., Lisa M. Saksida, et Timothy J. Bussey. 2008. « Object Recognition Memory: Neurobiological Mechanisms of Encoding, Consolidation and Retrieval ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 32 (5): 1055-70. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.04.004>.
- Witt, D. M., et T. R. Insel. 1994. « Increased Fos Expression in Oxytocin Neurons Following Masculine Sexual Behavior ». *Journal of Neuroendocrinology* 6 (1): 13-18. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.1994.tb00549.x>.
- Wittassek, Matthias, Gerhard Andreas Wiesmüller, Holger Martin Koch, Rolf Eckard, Lorenz Dobler, Johannes Müller, Jürgen Angerer, et Christoph Schlüter. 2007. « Internal Phthalate Exposure over the Last Two Decades--a Retrospective Human Biomonitoring Study ». *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 210 (3-4): 319-33. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2007.01.037>.
- Witter, M. P., F. G. Wouterlood, P. A. Naber, et T. Van Haeften. 2000. « Anatomical Organization of the Parahippocampal-Hippocampal Network ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 911 (juin): 1-24. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06716.x>.

- World Health Organization. 2002. « Global Assessment on the State of the Science of Endocrine Disruptors ». WHO/PCS/EDC/02.2. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67357>.
- World Health Organization, United Nations Environment Programme, Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals, Åke Bergman, Jerrold J. Heindel, Susan Jobling, Karen Kidd, et Thomas R. Zoeller. 2012. *State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals 2012*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/78101>.
- Wormuth, Matthias, Martin Scheringer, Meret Vollenweider, et Konrad Hungerbühler. 2006. « What Are the Sources of Exposure to Eight Frequently Used Phthalic Acid Esters in Europeans? » *Risk Analysis: An Official Publication of the Society for Risk Analysis* 26 (3): 803-24. <https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.2006.00770.x>.
- Wu, Shengde, Jing Zhu, Yasha Li, Tao Lin, Liqiang Gan, Xingang Yuan, Mingdeng Xu, et Guanghui Wei. 2010. « Dynamic Effect of Di-2-(Ethylhexyl) Phthalate on Testicular Toxicity: Epigenetic Changes and Their Impact on Gene Expression ». *International Journal of Toxicology* 29 (2): 193-200. <https://doi.org/10.1177/1091581809355488>.
- Wu, Zheng, Anita E. Autry, Joseph F. Bergan, Mitsuko Watabe-Uchida, et Catherine G. Dulac. 2014. « Galanin Neurons in the Medial Preoptic Area Govern Parental Behaviour ». *Nature* 509 (7500): 325-30. <https://doi.org/10.1038/nature13307>.
- Wysocki, C. J., et J. J. Lepri. 1991. « Consequences of Removing the Vomeronasal Organ ». *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 39 (4B): 661-69. [https://doi.org/10.1016/0960-0760\(91\)90265-7](https://doi.org/10.1016/0960-0760(91)90265-7).
- Xiao, Kai, Atsuhiko Chiba, Yasuo Sakuma, et Yasuhiko Kondo. 2015. « Transient Reversal of Olfactory Preference Following Castration in Male Rats: Implication for Estrogen Receptor Involvement ». *Physiology & Behavior* 152 (Pt A): 161-67. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.09.016>.
- Xiao, Li, et Cynthia L. Jordan. 2002. « Sex Differences, Laterality, and Hormonal Regulation of Androgen Receptor Immunoreactivity in Rat Hippocampus ». *Hormones and Behavior* 42 (3): 327-36. <https://doi.org/10.1006/hbeh.2002.1822>.
- Xu, Fuqiang, Nian Liu, Ikuhiro Kida, Douglas L. Rothman, Fahmeed Hyder, et Gordon M. Shepherd. 2003. « Odor Maps of Aldehydes and Esters Revealed by Functional MRI in the Glomerular Layer of the Mouse Olfactory Bulb ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100 (19): 11029-34. <https://doi.org/10.1073/pnas.1832864100>.
- Yang, Kechun, John I. Broussard, Amber T. Levine, Daniel Jenson, Benjamin R. Arenkiel, et John A. Dani. 2017. « Dopamine Receptor Activity Participates in Hippocampal Synaptic Plasticity Associated with Novel Object Recognition ». *The European Journal of Neuroscience* 45 (1): 138-46. <https://doi.org/10.1111/ejn.13406>.
- Yang, Xi, Zhiyong Guo, Feng Sun, Wei Li, Alan Alfano, Hermela Shimelis, Mingyuan Chen, et al. 2011. « Novel Membrane-Associated Androgen Receptor Splice Variant Potentiates Proliferative and Survival Responses in Prostate Cancer Cells ». *The Journal of Biological Chemistry* 286 (41): 36152-60. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.265124>.

- Yao, Shenqin, Joseph Bergan, Anne Lanjuin, et Catherine Dulac. 2017. « Oxytocin Signaling in the Medial Amygdala Is Required for Sex Discrimination of Social Cues ». *ELife* 6 (décembre): e31373. <https://doi.org/10.7554/eLife.31373>.
- Yarbrough, W. G., V. E. Quarmany, J. A. Simental, D. R. Joseph, M. Sar, D. B. Lubahn, K. L. Olsen, F. S. French, et E. M. Wilson. 1990. « A Single Base Mutation in the Androgen Receptor Gene Causes Androgen Insensitivity in the Testicular Feminized Rat ». *The Journal of Biological Chemistry* 265 (15): 8893-8900.
- Yasuda, Hiroki, Alison L. Barth, David Stellwagen, et Robert C. Malenka. 2003. « A Developmental Switch in the Signaling Cascades for LTP Induction ». *Nature Neuroscience* 6 (1): 15-16. <https://doi.org/10.1038/nn985>.
- Yeh, Shuyuan, Meng-Yin Tsai, Qingquan Xu, Xiao-Min Mu, Henry Lardy, Ko-En Huang, Hank Lin, et al. 2002. « Generation and Characterization of Androgen Receptor Knockout (ARKO) Mice: An in Vivo Model for the Study of Androgen Functions in Selective Tissues ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99 (21): 13498-503. <https://doi.org/10.1073/pnas.212474399>.
- Yi, Jee Hyun, Hye Jin Park, Byeong C. Kim, Dong Hyun Kim, et Jong Hoon Ryu. 2016. « Evidences of the Role of the Rodent Hippocampus in the Non-Spatial Recognition Memory ». *Behavioural Brain Research* 297 (janvier): 141-49. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.10.018>.
- Yoon, Hyan, L. W. Enquist, et Catherine Dulac. 2005. « Olfactory Inputs to Hypothalamic Neurons Controlling Reproduction and Fertility ». *Cell* 123 (4): 669-82. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.08.039>.
- Young, J. M., et A. S. McNeilly. 2010. « Theca: The Forgotten Cell of the Ovarian Follicle ». *Reproduction (Cambridge, England)* 140 (4): 489-504. <https://doi.org/10.1530/REP-10-0094>.
- Zancan, Mariana, Rick Shandler R. da Cunha, Francielle Schroeder, Léder L. Xavier, et Alberto A. Rasia-Filho. 2018. « Remodeling of the Number and Structure of Dendritic Spines in the Medial Amygdala: From Prepubertal Sexual Dimorphism to Puberty and Effect of Sexual Experience in Male Rats ». *The European Journal of Neuroscience* 48 (2): 1851-65. <https://doi.org/10.1111/ejn.14052>.
- Zarean, Maryam, Mojtaba Keikha, Awat Feizi, Maryamsadat Kazemitabae, et Roya Kelishadi. 2019. « The Role of Exposure to Phthalates in Variations of Anogenital Distance: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Environmental Pollution (Barking, Essex: 1987)* 247 (avril): 172-79. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.01.026>.
- Zhang, Jian-Min, Anne T. M. Konkle, Susan L. Zup, et Margaret M. McCarthy. 2008. « Impact of Sex and Hormones on New Cells in the Developing Rat Hippocampus: A Novel Source of Sex Dimorphism? ». *The European Journal of Neuroscience* 27 (4): 791-800. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06073.x>.
- Zhang, Ying-Jie, Jia-Liang Guo, Jing-chuan Xue, Cui-Lan Bai, et Ying Guo. 2021. « Phthalate Metabolites: Characterization, Toxicities, Global Distribution, and Exposure Assessment ». *Environmental Pollution* 291 (décembre): 118106. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.118106>.
- Zhang, Zhuo, Rong Yang, Rong Zhou, Liang Li, Masahiro Sokabe, et Ling Chen. 2010. « Progesterone Promotes the Survival of Newborn Neurons in the Dentate

- Gyrus of Adult Male Mice ». *Hippocampus* 20 (3): 402-12. <https://doi.org/10.1002/hipo.20642>.
- Zhu, X., Fei Li, Z. Qiu, et J. Huang. 2017. « Migration of DEHP from plastic to food simulants under microwave heating ». In . <https://doi.org/10.1088/1755-1315/64/1/012050>.
- Zippelius, Hanna-Maria, et Wolfgang M. Schleidt. 1956. « Ultraschall-Laute bei jungen Mäusen ». *Die Naturwissenschaften* 43 (21): 502-502. <https://doi.org/10.1007/BF00632534>.
- Zoeller, R. Thomas, et Laura N. Vandenberg. 2015. « Assessing Dose-Response Relationships for Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs): A Focus on Non-Monotonicity ». *Environmental Health: A Global Access Science Source* 14 (mai): 42. <https://doi.org/10.1186/s12940-015-0029-4>.
- Zou, D., L. Chen, D. Deng, D. Jiang, F. Dong, C. McSweeney, Y. Zhou, et al. 2016. « DREADD in Parvalbumin Interneurons of the Dentate Gyrus Modulates Anxiety, Social Interaction and Memory Extinction ». *Current Molecular Medicine* 16 (1): 91-102. <https://doi.org/10.2174/1566524016666151222150024>.
- Zuloaga, Damian G., John A. Morris, Douglas A. Monks, S. Marc Breedlove, et Cynthia L. Jordan. 2007. « Androgen-Sensitivity of Somata and Dendrites of Spinal Nucleus of the Bulbocavernosus (SNB) Motoneurons in Male C57BL6J Mice ». *Hormones and Behavior* 51 (2): 207-12. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2006.10.003>.
- Zuloaga, Damian G., David A. Puts, Cynthia L. Jordan, et S. Marc Breedlove. 2008. « The Role of Androgen Receptors in the Masculinization of Brain and Behavior: What We've Learned from the Testicular Feminization Mutation ». *Hormones and Behavior* 53 (5): 613-26. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2008.01.013>.

communications biology

ARTICLE

<https://doi.org/10.1038/s42003-022-03324-w>

OPEN

Deletion of neural estrogen receptor alpha induces sex differential effects on reproductive behavior in mice

Anne-Charlotte Trouillet¹, Suzanne Ducroq¹, Lydie Naulé¹, Daphné Capela¹, Caroline Parmentier¹, Sally Radovick², Hélène Hardin-Pouzet¹ & Sakina Mhaouty-Kodja¹✉

Estrogen receptor (ER) α is involved in several estrogen-modulated neural and peripheral functions. To determine its role in the expression of female and male reproductive behavior, a mouse line lacking the *ER α* in the nervous system was generated. Mutant females did not exhibit sexual behavior despite normal olfactory preference, and had a reduced number of progesterone receptor-immunoreactive neurons in the ventromedial hypothalamus. Mutant males displayed a moderately impaired sexual behavior and unaffected fertility, despite evidences of altered organization of sexually dimorphic populations in the preoptic area. In comparison, males deleted for both neural *ER α* and androgen receptor (*AR*) displayed greater sexual deficiencies. Thus, these data highlight a predominant role for neural *ER α* in females and a complementary role with the *AR* in males in the regulation of sexual behavior, and provide a solid background for future analyses of neuronal versus glial implication of these signaling pathways in both sexes.

¹Sorbonne Université, CNRS, INSERM, Neuroscience Paris Seine - Institut de Biologie Paris Seine, 75005 Paris, France. ²Unit of Pediatric Endocrinology, Department of Pediatrics, Rutgers-Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick, NJ, USA. ✉email: sakina.mhaouty-kodja@sorbonne-universite.fr

Sex steroids play a key role in the developmental organization and adult activation of the neural circuitry underlying reproductive behavior. In males, it is largely accepted that perinatal testosterone and its neural metabolite estradiol irreversibly masculinize and defeminize the neural structures underlying behavioral responses¹. During this period, the ovaries are inactive and the α -fetoprotein protects the female brain from these masculinizing effects by selectively binding to maternal and male sibling-derived estradiol². The ovaries start secreting estradiol around postnatal day 7³. It has been suggested that estradiol, during the time window between postnatal days 15 and 25, is important for a full expression of female sexual behavior during adulthood^{4,5}.

In the nervous system, testosterone activates the androgen receptor (AR), while estradiol acts mainly through two nuclear estrogen receptors (ER) α and β encoded by two different genes, with increasing evidence indicating the potential involvement of other non-genomic pathways as well⁶. Conditional genetic mouse models were generated to determine the neural role of nuclear AR and ERs in the expression of reproductive behavior, without interfering with their peripheral functions. We have previously shown that early AR deletion in neuronal and glial cells impaired the expression of sexual and aggressive behaviors in males^{7,8}. In particular, neural AR deletion did not affect the perinatal organization of known sexually dimorphic populations in the preoptic area, the key hypothalamic region controlling male sexual behavior^{9,10}, but was found to alter the postnatal organization of the spinal nuclei involved in erection and ejaculation^{11,12}. Further neural deletion of ER β , using the same transgene, showed that this receptor is not involved in the expression of male or female sexual behavior, but rather mediates estrogen-induced regulation of social and aggressive behaviors in males and mood-related behavior in both sexes^{13–15}. In this context, the reproductive phenotype induced by early neural ER α deletion using this same transgene still needs to be determined. Previous studies addressing the effects of ER α deletion in neurons^{16,17}, or in specific neuronal populations such as glutamatergic and GABAergic neurons¹⁸, or Tac2 or kisspeptin neurons^{19–22} only focused on the regulation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in females. In a male study, it has been shown that postnatal ER α deletion in vesicular GABA transporter (Vgat) neurons altered mating and territorial behaviors without changing hormonal levels²³, while its deletion in vesicular glutamate transporter (Vglut) 2 neurons increased testosterone levels but did not affect these behaviors. Other studies targeted on males targeted life stages after the perinatal period. A study using viral-mediated knockdown of ER α in specific brain areas reported that pubertal ER α activation in the medial amygdala is crucial for male behavior expression, while adult ER α expression in the medial preoptic and ventromedial nuclei facilitates this behavior^{24,25}.

The present study was therefore conducted to investigate the effects of neural ER α deletion on male and female behaviors. This mouse model was generated using the nestin-Cre transgene, which triggers gene deletion in neural precursor cells by embryonic day 10.5, before gonadal differentiation, as previously reported for neural deletions of AR and ER β ^{8,14}. For this purpose, the impact of ER α ^{NesCre} mutation was assessed in males and females on reproductive parameters including hormonal levels, weight of androgen- or estrogen-dependent organs, sperm count, presence of corpora lutea and fertility. We also assessed the behaviors related to reproduction (mating, olfactory preference, emission of ultrasonic vocalizations), locomotor activity, anxiety-like behavior and aggression. The neuroanatomical organization of sexually dimorphic hypothalamic populations related to male or female sexual behaviors were analyzed. Finally, a double neural knockout for AR and ER α (AR::ER α ^{NesCre}) was generated and the

behavioral effects of deletion of both receptors were analyzed in males.

Results

Selective neural ER α deletion and physiological parameters in males and females. The selective neural deletion of ER α is shown by the presence of the deleted ER α allele of 223 bp in the brain but not in the ovary of floxed mice expressing the Cre recombinase (Fig. 1a and Supplementary Fig. 1). RT-PCR analysis showed comparable ER α mRNA levels in the ovary and testis of control and mutant animals and reduced levels in the cortex, hippocampus, and hypothalamus of mutant females (–71%, –71%, and –78%, respectively) and males (–75%, –87%, and –84%, respectively) in comparison with their control littermates (Fig. 1b, c).

Mutant females were found to have unchanged body weight, reduced relative weight of ovaries (–25%) and a higher relative weight of the uterus (+170%), an estrogen-sensitive tissue, as compared with the control group (Supplementary Table 1). In agreement with the latter result, circulating levels of estradiol were significantly increased in mutant females (+61% versus controls). Histological analysis showed no corpora lutea in the

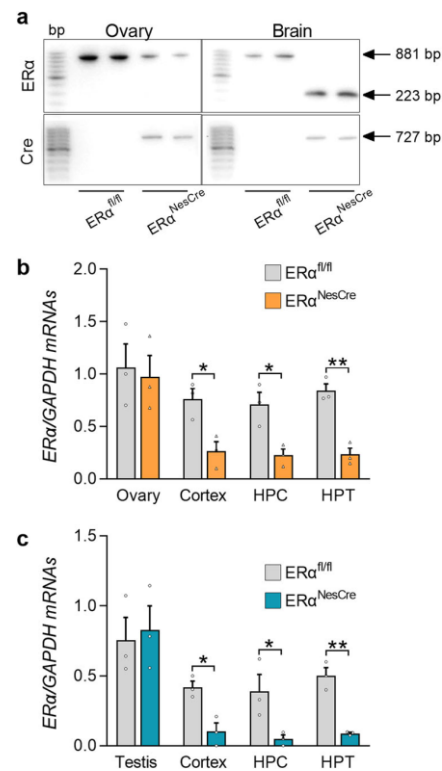


Fig. 1 Selective neural ER α deletion. **a**, Representative PCR analyses performed on ovaries and brains from control (ER α ^{fl/fl}) and mutant females (ER α ^{NesCre}). The upper panels show the presence of the floxed ER α allele (881 bp) in the ovaries of both genotypes and in the brain of controls, and the deleted allele (223 bp) in the brain of mutant females expressing the Cre-recombinase in the lower panels. DNA size markers at 100 bp increments are shown in the left column of the four panels. **b**, **c** Levels of ER α mRNA normalized to Gapdh levels in the ovary, cortex, hippocampus (HPC) and hypothalamus (HPT) of females (**b**), or in the testis, cortex, HPC, and HPT of males (**c**). Data are means \pm S.E.M. of three mice per genotype (* p < 0.05, ** p < 0.01 versus controls).

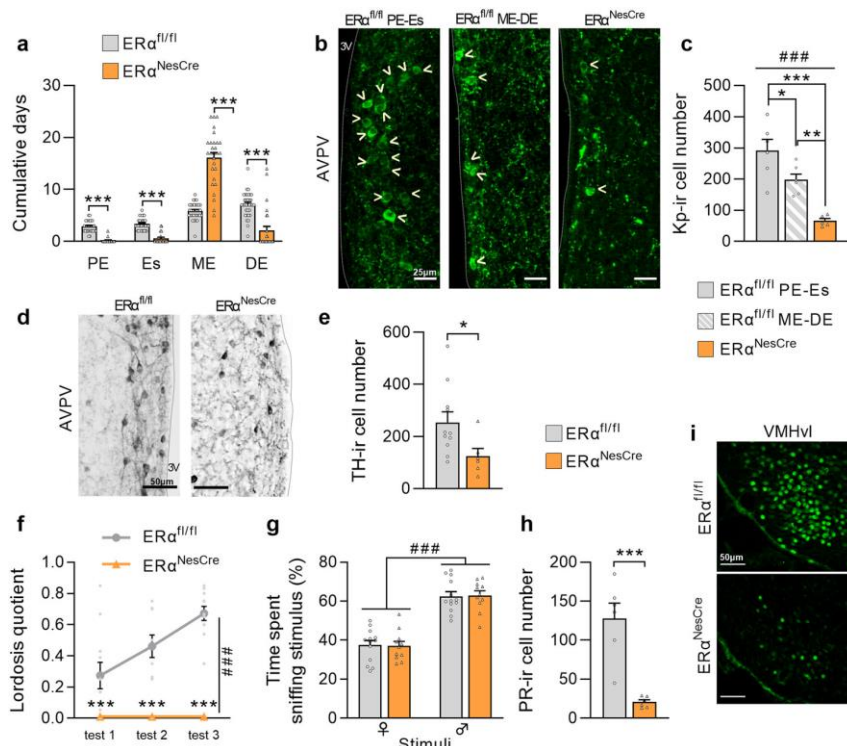


Fig. 2 Neural $ER\alpha$ deletion induced severe deficit of female reproductive function and behavior. **a** Cumulative days in stages of the estrous cycle for control ($ER\alpha^{fl/fl}$) and mutant females ($ER\alpha^{NesCre}$). PE proestrus, Es estrus, ME metestrus, DE diestrus. Data are means \pm S.E.M. for 28–35 females per genotype; $***p < 0.001$ versus controls. **b, c** Representative images of kisspeptin-immunoreactivity in the anteroventral periventricular area (AVPV) of control females at PE-Es or ME-DE and of mutant littermates (**b**). Kisspeptin positive neurons are highlighted by yellow arrow heads (scale bars = 25 μ m), and quantitative data for kisspeptin-ir cell number (**c**) in 5–6 females per group. General effect analyzed by ANOVA ($###p < 0.001$ or $\#p < 0.05$) and post hoc analyses ($*p < 0.05$, $**p < 0.01$, $***p < 0.001$) versus the indicated group are represented. **d, e** Representative images of tyrosine hydroxylase (TH)-immunoreactivity (ir) in the AVPV of control and mutant females (scale bars = 50 μ m) (**d**), and quantitative data for TH-ir cell number (**e**) in 6–11 females per genotype. $*p < 0.05$ versus the control group. **f** Lordosis quotient measured in ovariectomized and hormonally primed females ($n = 11$ –13 per genotype) over three tests with a week interval between two consecutive tests. Genotype effect ($###p < 0.001$) and posthoc analyses ($*p < 0.05$, $***p < 0.001$) versus controls are indicated. **g** Olfactory preference of sexually experienced females ($n = 11$ –13 per genotype), expressed as percentage of total time spent sniffing male or female stimuli in a Y-maze. The stimulus effect analyzed by two-way ANOVA ($###p < 0.001$) is indicated. **h, i** Quantitative data (**h**) and representative image of progesterone receptor (PR)-ir in the ventromedial hypothalamus (VMH) (**i**), $n = 6$ per genotype, $***p < 0.001$ versus controls. Scale bars = 50 μ m. All data are shown as means \pm S.E.M. with individual values.

ovaries of mutant females (Supplementary Table 1). In mutant males, body weight was reduced (-5.5%). The relative weight of the seminal vesicles, which are androgen-sensitive, and testosterone levels were increased ($+20\%$ and $+100\%$, respectively), while estradiol levels were reduced (-39%) in comparison with control mice (Supplementary Table 1). The other reproductive parameters, such as testis weight or epididymal sperm count, were unchanged between the two genotypes.

Arrested estrous cycle and abolished sexual behavior in neural $ER\alpha$ knockout females. Analysis of the estrous cycle over three weeks showed that mutant females spent more time in the metestrus stage ($+174\%$) and less time (-70 to -93%) in the other stages in comparison with controls (Fig. 2a). The estrous cycle arrest was associated with a reduced number of kisspeptin-immunoreactive neurons in the anteroventral periventricular area (AVPV) of mutant females (-78% versus controls at the proestrus-estrus and -68% versus controls at the metestrus-diestrus) (Fig. 2b, c). For the other sexually dimorphic population of the AVPV, the number of tyrosine hydroxylase (TH)-expressing neurons is shown for control females regardless

of their estrous stage (Fig. 2d, e) since no significant differences were seen between the metestrus-diestrus and proestrus-estrus stages as previously reported^{26,27}. Neural $ER\alpha$ deletion reduced by 46% the number of TH-immunoreactive cells in mutant females in comparison with controls (Fig. 2e).

Behavioral analyses were performed on ovariectomized females primed with estradiol and progesterone to induce their receptivity under comparable hormonal conditions. Mutant females never exhibited lordosis posture in response to male mounts over three tests, while their control littermates displayed an increased lordosis quotient over tests reaching 0.7 at the last test (Fig. 2f). This alteration was not due to an effect of neural $ER\alpha$ deletion on olfactory preference since females investigated males more than females regardless of their genotype (Fig. 2g). The impaired lordosis behavior of mutant females was associated with a lower number of progesterone receptor (PR)-immunoreactive neurons (-84% versus controls) in the ventromedial hypothalamus as shown in Fig. 2h.

Neural $ER\alpha$ deletion reduced but did not abolish male sexual behavior. All males initiated and achieved sexual behavior in

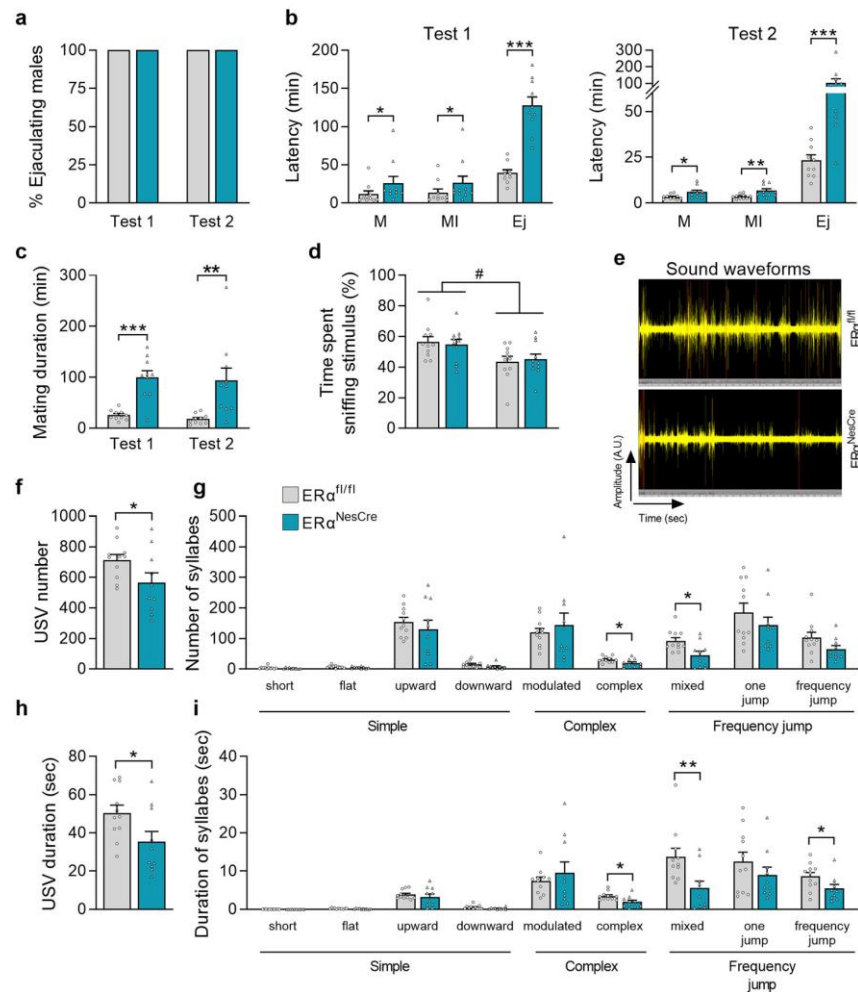


Fig. 3 The effects of neural $ER\alpha^{NesCre}$ deletion on sexual behavior in males. **a** Percentage of control ($ER\alpha^{fl/fl}$) and mutant males ($ER\alpha^{NesCre}$) reaching ejaculation in tests 1 (naive animals) and 2 (sexually experienced). Data are shown as percentages. **b** Latencies to mount (M), intromit (MI) and to reach ejaculation (Ej) for control and mutant males ($n = 10$ per genotype) on Test 1 and Test 2. Significant differences between the two genotype are indicated; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ versus controls. **c** Mating duration from the first mount to ejaculation was higher in mutant males (*** $p < 0.001$ and ** $p < 0.01$ in Tests 1 and 2, respectively) ($n = 10$ per genotype). **d** Olfactory preference of sexually experienced control and mutant male mice ($n = 11$ per genotype), expressed as the percentage of total time spent sniffing the stimuli. The stimulus effect ($\#p < 0.05$) is indicated. **e** Representative sound waveform for control and mutant males in the presence of a sexually receptive female during a 4-min test. **f** Total number of emitted ultrasonic vocalizations USV (**f**) and number of each syllable (**g**) produced by sexually experienced males ($n = 10$ –11 per genotype). **h**, **i** Total duration of emitted USV (**h**) and duration of each syllable (**i**). * $p < 0.05$, or ** $p < 0.01$ versus controls ($n = 10$ –11 per genotype). Instead stated otherwise, data are shown as means \pm S.E.M. with individual values.

both tests 1 and 2 regardless of their genotype (Fig. 3a). However, differences between controls and mutants were seen in the latency to initiate mounting, intromissions, and to reach ejaculation at both tests (Fig. 3b). In accordance, the mating duration was higher in mutant males (+287% and +420% in Tests 1 and 2, respectively) as shown in Fig. 3c. Quantification of the behavioral events showed that mutant males exhibited more mount attempts with or without intromissions and pelvic thrusts (1.8- to 2.4-fold above controls) in both tests (Table 1). These findings together with the increased interval between two consecutive intromissions (+85% and +265% above controls at tests 1 and 2, respectively) suggest a lower behavior of mutant males.

In the olfactory preference test, there was an effect of stimulus but not of genotype, with all males spending more time

investigating the female stimulus (Fig. 3d). Analysis of the emission of courtship ultrasonic vocalizations in the presence of a sexually receptive female showed a lower number (–21%) and duration (–30%) of ultrasonic vocalizations in mutant males in comparison with the control group (Fig. 3e, f, h). Detailed quantification of the nine emitted syllables showed a reduced number and duration of the complex, mixed, and frequency-jump syllables (Fig. 3g, i).

At the neuroanatomical level, the effects of neural $ER\alpha$ deletion were investigated in two sexually dimorphic neuronal populations known to be organized by perinatal estradiol in the medial preoptic area^{28,29}. The number of calbindin-immunoreactive neurons was reduced (–40%; Fig. 4a, b), while that of TH-immunoreactive neurons was higher (+80%; Fig. 4c, d) in mutant

Behavioral events	Sexually naive (Test 1)		Sexually experienced (Test 2)	
	ER α fl/fl	ER α NesCre	ER α fl/fl	ER α NesCre
	Number of Mounts (M)	6.4 \pm 1.7	15.2 \pm 3.2*	5.7 \pm 1.8
Number of Mounts with intromissions (MI)	26.6 \pm 4.7	52.5 \pm 7.1**	25.6 \pm 4.7	45.2 \pm 7.1*
Intromission ratio MI/M + MI (%)	78 \pm 5	76 \pm 4	82 \pm 5	78 \pm 3
MI duration (s)	17.9 \pm 2.1	17.6 \pm 1.2	18.6 \pm 1.7	19.6 \pm 1.5
MI interval (s)	43.7 \pm 7.9	80.9 \pm 7.7**	22.8 \pm 2.7	83.4 \pm 26.1***
Pelvic thrusts	531.2 \pm 83.2	1026.2 \pm 150.5*	560.3 \pm 100.6	995.1 \pm 129.8*

Quantification of sexual behavior components displayed by intact sexually naive and experienced control (ER α ^{fl/fl}) and mutant (ER α ^{NesCre}) males. Data are means \pm S.E.M. for 10 males per genotype. * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001 versus control littermates.

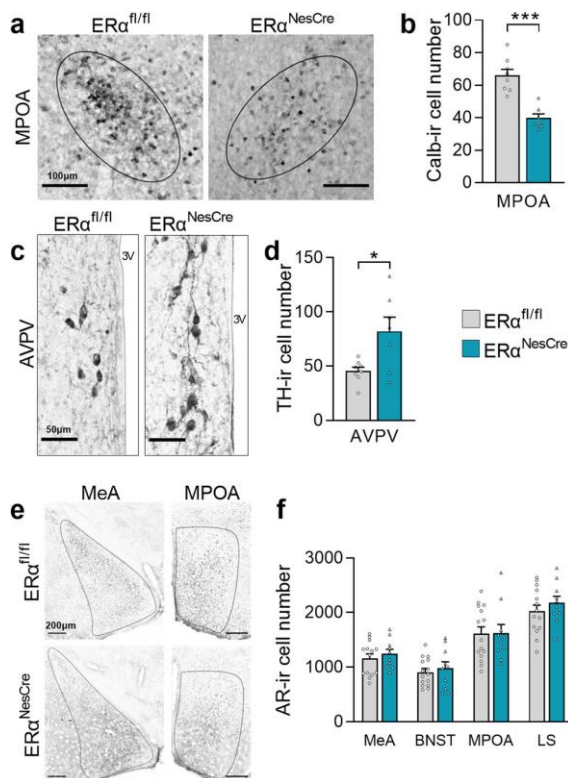


Fig. 4 Neural ER α deletion altered the organization of sexually dimorphic populations. **a** Representative calbindin-immunoreactivity (ir) in the medial preoptic area (MPOA) of control (ER α ^{fl/fl}; left) and mutant males (ER α ^{NesCre}; right). Scale bar 100 μ m. **b** Quantification of calbindin-ir neurons in control and mutant males ($n = 7-8$ per genotype), *** p < 0.001 vs controls. **c** Representative images of tyrosine hydroxylase (TH)-ir in the anteroventral periventricular area (AVPV) of control (left) and mutant (right) males. Scale bar 50 μ m. **d** Quantification of TH-positive neurons in the AVPV, * p < 0.05 versus controls ($n = 7-8$ per genotype). **e** Representative androgen receptor (AR)-ir in the medial amygdala (MeA; left) and the MPOA (right). Scale bars = 200 μ m. **f** Quantification of the number of AR-ir neurons in the MeA, bed nucleus of stria terminalis (BNST), MPOA, and lateral septum (LS) in controls and mutants ($n = 10-15$ males per genotype); $p = 0.3$ and 0.9 , respectively. All data are shown as means \pm S.E.M. with individual values.

	ER α fl/fl	ER α NesCre
Seminal vesicle weight (%bw)	1.44 \pm 0.12	1.58 \pm 0.11
Latency to behavior (min)		
Mounts (M)	2.32 \pm 0.26	16.73 \pm 6.70*
Mounts with intromissions (MI)	2.85 \pm 0.27	17.40 \pm 7.22*
Ejaculation	46.26 \pm 12.34	160.23 \pm 44*
Mating duration (min)	43.8 \pm 12.35	143.50 \pm 47.05*
Number of events		
Mounts (M)	8.63 \pm 2.79	6.86 \pm 2.72
Mounts with intromissions (MI)	15.75 \pm 2.91	12.71 \pm 4.38
Pelvic thrusts	672.75 \pm 107.72	603.43 \pm 148.24
Intromission ratio MI/M + MI (%)	68.01 \pm 8.18	67.26 \pm 3.68

The mean weight \pm S.E.M. of seminal vesicles is indicated as percentage of body weight (bw) for control (ER α ^{fl/fl}) and mutant (ER α ^{NesCre}) males, which were gonadectomized and normalized for their testosterone levels (9-10 males per genotype). The latencies and behavioral events are indicated for sexually experienced males that reached ejaculation (7-8 males per genotype). Data are means \pm S.E.M. * p < 0.05 versus control littermates.

males compared to their control littermates. Immunohistochemical analysis of the AR showed a comparable number of AR-immunoreactive neurons in control and mutant males in the medial amygdala, bed nucleus of stria terminalis, medial preoptic area, and lateral septum (Fig. 4e, f).

The unchanged number of AR-immunoreactive neurons in key regions underlying sexual behavior, together with the increased levels of circulating testosterone may compensate for the sexual dysfunction caused by neural ER α deletion. We thus analyzed sexual behavior of control and mutant males, which were gonadectomized and supplemented with equivalent levels of testosterone. Table 2 shows that under these normalized hormonal conditions, evidenced by the comparable relative weight of seminal vesicles, the latencies to initiate the first mount and intromission and to reach ejaculation were higher in sexually experienced mutants (7.2-, 6-, and 3.5-fold above controls, respectively). In contrast, no differences were found between the two genotypes in the number of mounts, intromissions, and pelvic thrusts.

In continuous fertility tests with control females, neural ER α knockout males were able to produce offspring. The latency to produce the first litter (20.33 \pm 0.33 days versus 27.67 \pm 0.67 days for controls), the number of litters (7.33 \pm 0.29 versus 7.33 \pm 0.33 for controls) and litter size (6.26 \pm 0.93 versus 6.77 \pm 0.76 for controls) were comparable between the two genotypes.

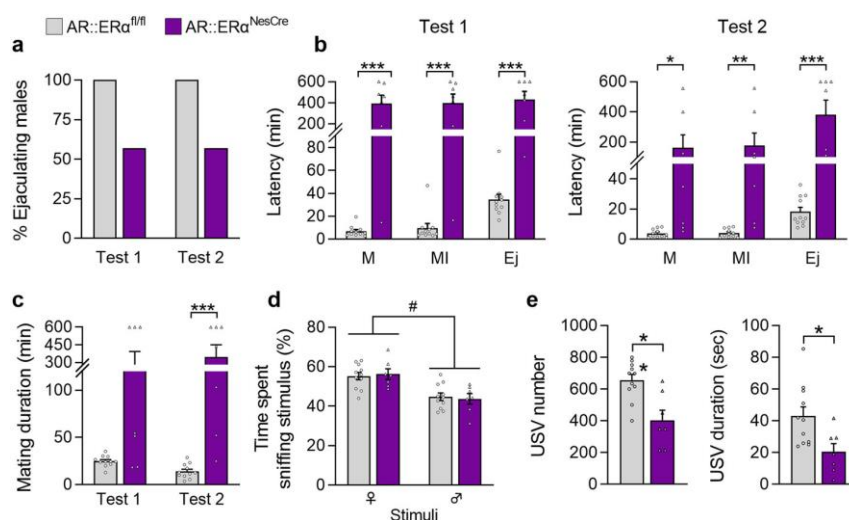


Fig. 5 The behavioral effects of double *AR::ERα* deletion in males. **a** Percentage of control (*AR::ERα^{fl/fl}*) and mutant (*AR::ERα^{NesCre}*) males reaching ejaculation in tests 1 (naive animals) and 2 (sexually experienced animals). Data are shown as percentages. **b** Behavioral components of sexual behavior for control and mutant males ($n = 7-11$ per genotype). Latencies to mount (M), intromit (MI) and to reach ejaculation (Ej) in Tests 1 and 2; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ versus controls. **c** Mating duration from the first mount until ejaculation; $p = 0.2$ for Test1 and *** $p < 0.001$ for Test 2 ($n = 7-11$ per genotype). **d** Olfactory preference of sexually experienced controls and mutants ($n = 7-11$ per genotype) expressed as the percentage of total time spent sniffing stimuli. The effect of stimulus (# $p < 0.05$) is indicated. **e** Total number (left) and duration (right) of ultrasonic vocalizations (USV) produced by controls and mutants ($n = 7-11$ per genotype) in the presence of a sexually receptive female during a 4-min test. ** $p < 0.01$ and * $p < 0.05$ versus control littermates. Instead stated otherwise, data are shown as means \pm S.E.M. with individual values.

Table 3 Sexual behavior of *AR::ERα^{NesCre}* males.

Behavioral events	Sexually naive (Test 1)		Sexually experienced (Test 2)	
	<i>AR::ERα^{fl/fl}</i>	<i>AR::ERα^{NesCre}</i>	<i>AR::ERα^{fl/fl}</i>	<i>AR::ERα^{NesCre}</i>
Number of Mounts (M)	8.27 \pm 1.90	8.57 \pm 2.57	6.72 \pm 1.57	30.85 \pm 9.18**
Number of Mounts with intromissions (MI)	21.0 \pm 1.99	10.28 \pm 3.44*	14.18 \pm 2.33	23.71 \pm 5.42
Intromission ratio MI/M + MI (%)	72.51 \pm 4.23	44.9 \pm 9.04**	69.19 \pm 4.69	46.28 \pm 7.21*
MI duration (s)	24.71 \pm 2.35	19.19 \pm 4.70	28.51 \pm 3.61	22.03 \pm 5.77
MI interval (s)	37.82 \pm 5.75	6125.97 \pm 5012.20	24.20 \pm 3.24	387.52 \pm 131.23**
Pelvic thrusts	570.63 \pm 49.05	153.57 \pm 49.65***	443.32 \pm 46.65	357.14 \pm 98.74

Quantification of sexual behavior components displayed by sexually naive and experienced control *AR::ERα^{fl/fl}* and mutant *AR::ERα^{NesCre}* males. Data are means \pm S.E.M. for 7-11 males per genotype. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ versus control littermates.

Double neural *AR* and *ERα* knockout severely impaired male sexual behavior in mice.

In previous studies, we have shown that *AR^{NesCre}* deletion greatly impaired but did not abolish the expression of male sexual behavior^{8,11}. We thus determined the impact of neural deletion of both *AR* and *ERα* on male behaviors. In this double knockout model, only 57% of *AR::ERα^{NesCre}* mutant males versus 100% of controls reached ejaculation in tests 1 and 2 (Fig. 5a). In addition, the latencies to initiate the first mount and intromission and to reach ejaculation were greatly increased in test 1 for mutants (65-fold, 58-fold, and 14-fold above controls, respectively) (Fig. 5b). There was no significant amelioration in Test 2 (48-fold, 51-fold, and 24-fold above controls, respectively). In accordance, mating duration was significantly increased in both Tests 1 and 2 (12-fold and 28-fold above controls, respectively) (Fig. 5c). Quantification of the behavioral events showed reduced number of intromissions and thrusts in test 1, a higher number of mounts in test 2 and a reduced intromission ratio and a higher intromission interval for mutants in both tests (Table 3).

This sexual alteration was associated with a normal olfactory preference towards female stimuli (Fig. 5d) but a reduced total number and duration of emitted syllables (−43% and −51% versus controls, respectively) (Fig. 5e).

Double neural *AR::ERα^{NesCre}* males had a lower body weight (−15%) and a higher relative weight of seminal vesicles (+53%) and circulating levels of testosterone (+100%) in comparison with their control littermates (Supplementary Table 2).

Effects of neural *ERα* or *AR::ERα* deletion on other behaviors.

Male and female mice, subjected to sexual behavior tests, were also analyzed for locomotor activity and anxiety-state level. These latter behaviors are also regulated by estrogens and could interfere with the expression of sexual behavior if altered. Ovariectomized and hormonally primed females carrying the *ERα^{NesCre}* mutation and gonadally intact *ERα^{NesCre}* males displayed a comparable activity to their respective control littermates in the circular corridor over the 120-min test (Fig. 6a, c). Similarly, no differences were found between control and mutant

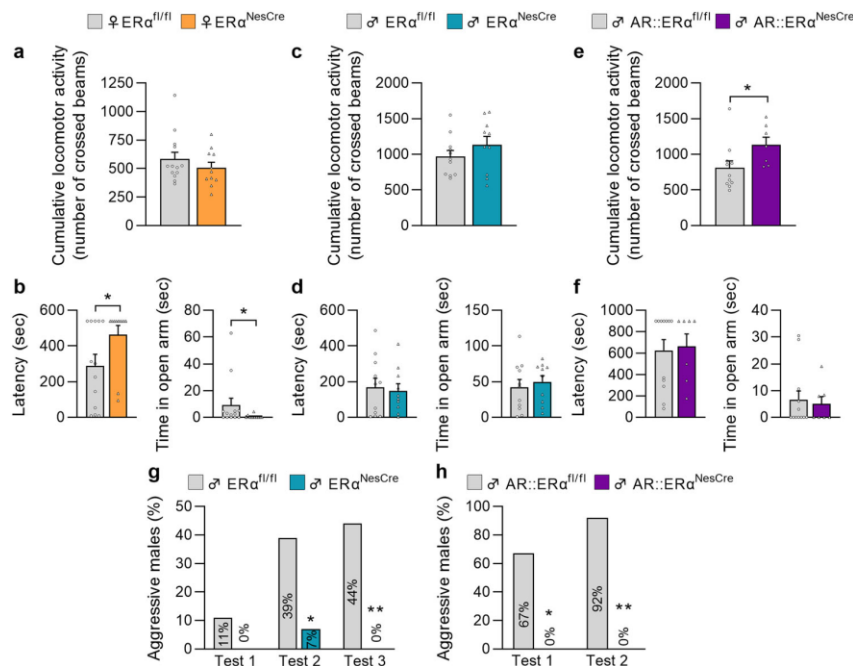


Fig. 6 Effect of neural *ERα* or *AR::ERα* deletion on locomotor activity, anxiety-related, and aggressive behavior. **a, c, e** Cumulative locomotor activity recorded in a circular corridor during the 2 h-test for control (*ERα^{fl/fl}*) and mutant (*ERα^{NesCre}*) females (**a**, $n = 11-13$ per genotype), control (*ERα^{fl/fl}*) and mutant (*ERα^{NesCre}*) males (**c**, $n = 10-11$ per genotype), or control (*AR::ERα^{fl/fl}*) and mutant (*AR::ERα^{NesCre}*) males (**e**, $n = 7-11$ per genotype). **b, d, f** Anxiety-related behavior measured in the elevated O-maze for control (*ERα^{fl/fl}*) and mutant (*ERα^{NesCre}*) females (**b**, $n = 11-13$ per genotype), control (*ERα^{fl/fl}*), and mutant (*ERα^{NesCre}*) males (**d**, $n = 10-11$ per genotype), or control (*AR::ERα^{fl/fl}*) and mutant (*AR::ERα^{NesCre}*) males (**f**, $n = 7-11$ per genotype). The latency to enter the open arm (left) and the time spent in the open arm (right) were analyzed. **g, h** Percentage of males from the *ER^{NesCre}* (**g**) or *AR::ERα^{NesCre}* (**h**) mouse lines displaying aggressive behavior towards non-aggressive males in the resident-intruder test across two or three tests. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ versus the control group. Data are shown as means \pm S.E.M. with individual values (panels **a-f**) or as percentage (panels **g, h**).

ERα^{NesCre} males, which were castrated and supplemented with equivalent testosterone concentrations (Supplementary Figure 2a). In contrast, a higher locomotor activity (+44%) was observed in intact males carrying the double *AR::ERα^{NesCre}* mutation compared to their control littermates (Fig. 6e).

The anxiety-state level assessed in the O-Maze was increased in *ERα^{NesCre}* females as evidenced by the higher latency to enter the open arms and reduced time spent in the open arms compared to their control littermates (Fig. 6b). No changes in the anxiety state level were observed in intact *ERα^{NesCre}* males (Fig. 6d), castrated and testosterone-supplemented *ERα^{NesCre}* mice (Supplementary Fig. 2b), or *AR::ERα^{NesCre}* animals (Fig. 6f) compared to their corresponding control littermates.

Assessment of aggressive behavior showed that it was completely impaired in both neural *ERα* and *AR::ERα* knockout males as shown by the very low percentage or absence of mutants showing this behavior towards non-aggressive intruders compared to their corresponding control littermates (Fig. 6g, h).

Discussion

The present study shows that neural *ERα* deletion completely inhibited female sexual behavior and greatly impaired the gonadotropic axis, confirming the predominant neural role of *ERα* in female reproduction. In comparison, neural *ERα* deletion impaired the expression of male sexual behavior and organization of sexually dimorphic neuronal populations in the preoptic area. Nevertheless, mutant males were able to achieve mating and produce offspring. A greater alteration of sexual behavior was

observed when both neural *ERα* and *AR* were deleted, highlighting the complementary roles of both receptors in male behavior.

Neural *ERα* knockout female mice had an arrested estrous cycle, with uterine hypertrophy and increased estradiol levels and were infertile as evidenced by the absence of corpora lutea. In mutant females, an altered pubertal maturation with an advanced time of vaginal opening and first estrus was also observed (Supplementary Fig. 3). These data are in agreement with the phenotype reported for females lacking *ERα* in neurons^{16,17}, or in *Kiss1*²² and *Tac2*-expressing cells²¹.

At the behavioral level, under normalized hormonal levels between the two genotypes, mutant females were unable to adopt a lordosis posture, despite normal olfactory preference towards males. The comparable loss of lordosis behavior previously reported for global *ERα* knockout females³⁰ can thus be explained at least in part by the altered *ERα* signaling pathway at the neural level.

The deficient sexual behavior was probably due to the much lower number of PR-expressing neurons in the ventromedial hypothalamus, possibly due to the lack of estrogen-induced up-regulation of PR expression in the absence of neural *ERα*. Indeed, female receptivity during the estrus stage is triggered by estrogen-induced up-regulation of PR in rodents (for review: Mhaouty-Kodja et al.³¹).

The *NesCre* transgene used in the present study drives gene excision as early as embryonic day 10.5. It is thus possible that this early *ERα* deletion resulted in a deficient perinatal organization of brain areas controlling both the expression of sexual

behavior and also the gonadotropic axis, thus leading to this infertile phenotype. Indeed, changes in the number of kisspeptin and TH neurons of the medial preoptic area tend to favor a lack of feminization of this structure in mutant females. In comparison, neither a mutation preventing membrane ER α signaling³² nor neural ER α deletion¹⁴ were found to have any effect on the expression of female sexual behavior or the organization of related brain structures. Together, these observations support the idea of the predominant role played by nuclear ER α and its related genomic pathways in the neural control of female sexual behavior and gonadal axis function.

In male mice, neural ER α deletion resulted in increased latencies to initiate and achieve sexual behavior. In particular, sexual experience ameliorated the latency to mount and intromit but not the time needed to reach ejaculation. This moderate deficiency along with normal olfactory preference and slightly impaired emission of ultrasonic vocalizations could explain the fertile phenotype of mutant males. Indeed, neural ER α mutants were able to produce offspring like their control littermates. These results contrast with the previously reported phenotype of global ER α knockout males, which were infertile and exhibited greatly reduced sexual behavior^{33–35}. It is possible that these huge changes in global knockout males were due to cumulative effects of ER α deletion in neural and peripheral sites; ER α plays a key function in the male urogenital tract.

Sex steroid hormones permanently organize the sexually dimorphic neuronal populations of the preoptic nucleus during the perinatal period. The lower number of calbindin-immunoreactive neurons and higher number of TH-immunoreactive neurons in neural ER α knockout males are in favor of an altered perinatal masculinization/defeminization processes in mutant males. It is possible that the consequences of altered brain organization and resulting sexual dysfunctions were partly compensated by the increased levels of testosterone, due to the altered negative feedback exerted by testosterone and its neural estradiol metabolite and unchanged number of AR-immunoreactive neurons in the neural circuitry controlling sexual behavior. When testosterone levels were normalized between the two genotypes, ER α ^{NesCre} males still exhibited an altered sexual behavior but the behavioral differences as compared with controls were reduced.

We have previously reported a greater impairment of sexual behavior in males lacking the neural AR as evidenced by the observed higher latencies to initiate and achieve sexual behavior and a more important reduction in the emission of ultrasonic vocalizations together with an hypofertile phenotype^{8,10,11,36}. In these mutant males, no effect of neural AR deletion was observed on sexually dimorphic populations of the preoptic area^{10,37} but changes in cell number, soma size, or dendritic arborization were observed in spinal nuclei involved in erection and ejaculation^{11,12,37}. Together, these observations support the complementary roles of AR and ER α in the control of sexual behavior in male mice. Accordingly, double knockout males lacking both the AR and ER α in the nervous system displayed a more important sexual deficiency than neural ER α knockouts. AR::ER α ^{NesCre} males took much longer to initiate mounts and exhibited reduced emission of ultrasonic vocalizations, suggesting an impaired motivational state. In addition, only half of them reached ejaculation and those achieving mating took a very long time in comparison with control littermates with no behavioral improvement after a first sexual experience although olfactory preference remained unchanged. Altogether, these data strongly suggest that they possibly also displayed an impaired erectile activity and organization and activation of the spinal nucleus of the bulbocavernosus as we have previously shown for male mice lacking the neural AR^{8,11}. Further studies will address the

reproductive phenotype of AR::ER α ^{NesCre} males in more detail to determine whether the ejaculating males are able to produce litters in continuous fertility tests.

In chemosensory areas located downstream of the olfactory bulb, study is still required of whether AR and ER α operate in identical or different neuronal populations. In this context, a previous study showed that ER α deletion in inhibitory Vgat neurons impaired mating²³. In addition, a mutation preventing membrane ER α signaling triggered altered behavior and reduced number of calbindin- and kisspeptin-ir neurons³², thus suggesting the involvement of different ER α signaling pathways in these processes.

Neural ER α deletion had no effect on locomotor activity in females. In contrast, it increased their anxiety-related behavior compared to their control littermates. This may participate to their inhibited sexual behavior. Comparison with the previous effects for neural ER β on mood behavior^{13,14} suggests that estradiol acts through both ER α and ER β signaling pathways to modulate this behavior.

In males, assessment of the effects of neural ER α or AR::ER α deletion on locomotor activity showed genotype effects only on the activity of AR::ER α ^{NesCre} males, which was elevated maybe due to the higher sex steroid levels of these mutants compared to their control littermates. Indeed, mutant AR^{NesCre} male mice displayed also a high activity that was restored to control levels by gonadectomy and supplementation with equivalent concentration of testosterone⁸. No effects of neural ER α or AR::ER α deletion were observed on anxiety-related behavior. Estrogens may thus regulate differently the basal anxiety state level between males and females. In males, if estrogens seem to be less involved in the modulation of mood behavior, they regulate together with androgens the expression of social behavior such as aggression. Indeed, suppression of one of the three neural estrogen or androgen pathways (ER α , ER β , or AR) has been found to be sufficient to greatly impair or completely inhibit the expression of aggressive behavior (refs. 7,8,13, present study).

In summary, the present data show that neural ER α deletion triggers sex differential effects on reproductive behavior. In females, neural ER α is mandatory for the organization and activation of structures underlying sexual behavior. In males, although ER α plays a role in the early neuroanatomical organization of brain areas involved in sexual behavior, both AR and ER α are required for an efficient behavior. These observations were confirmed by the sexual phenotype of double knockout males lacking both receptors in the nervous system.

Neural ER α deletion was also found to affect anxiety-related behavior in females but not in males under non-stressful basal conditions. The data suggest a participation of neural ER α signaling pathway, as for neural ER β ^{13,14}, in estrogen-dependent modulation of anxiety-related behavior. In males, while the neural contribution of ER α pathway seems less important in the regulation of anxiety-related behavior, both pathways together with ER β ¹³ are important for the expression of aggressive behavior. It would be interesting for further studies to identify the neuronal versus glial contribution of these signaling pathways across life stages.

Methods

Animals. The ER α ^{NesCre} mouse line was obtained, on a mixed C57BL/6 x CD1 background, by crossing floxed ER α females in which the exon 3 of ER α was flanked by loxP sites³⁸ with floxed ER α males expressing the Cre recombinase under the control of the rat Nestin promoter (NesCre transgene; ³⁹). Mutant mice (ER α ^{fl/fl}, NesCre: ER α ^{NesCre}) and their control littermates (ER α ^{fl/fl}) were used. To obtain the double AR::ER α ^{NesCre} mouse line, we first generated animals carrying floxed ER α and AR genes by crossing ER α ^{fl/fl} and AR^{fl/fl} mouse lines. Homozygous floxed females (ER α ^{fl/fl}::AR^{fl/fl}) were then crossed with ER α ^{NesCre} males to generate mutant males (ER α ^{fl/fl}::AR^{fl/fl}, NesCre: AR::ER α ^{NesCre}) and their control littermates

(ERa^{fl/fl};AR^{fl/y}; AR:ERa^{fl/fl}). After weaning, mice were kept at 22 °C under an inverted light schedule, i.e. the dark time began at 1:30 PM with a 12:12 h light-dark cycle and fed a standard diet with free access to food and water.

All experiments were conducted on adult animals of 3 to 6 months of age, in compliance with the French and European legal requirements (Decree 2010/63/UE) and were approved by the “Charles Darwin” Ethical committee (project number 01490-01).

PCR and quantitative RT-PCR. The selective neural ERα deletion was assessed by PCR and qRT-PCR as previously described^{8,38}. For PCR, control and mutant females were sacrificed and brain and ovaries were collected. Detection of the Cre transgene and the floxed or truncated ERα allele was carried out using the following primers: ERα forward: 5'-AGG-CTT-TGT-CTC-GCT-TTC-C-3'; ERα reverse: 5'-GAT-CAT-TCA-GAG-AGA-CAA-GAG-GAA-CC-3'; NesCre forward: 5'-GCC-TGC-ATT-ACC-GGT-CGA-TGC-AAC-GA-3'; reverse: 5'-GTG-GCA-GAT-GGC-GCG-GCA-ACA-CCA-TT-3'. Amplification conditions were: 5 min at 95 °C for denaturation, 40 cycles comprising 30 s at 95 °C for denaturation, 30 s at 58 °C for annealing and 1 min at 72 °C for elongation and then 10 min at 72 °C for final elongation.

For semi-quantitative RT-PCR, ovaries, testes and three brains areas (cortex, hippocampus, hypothalamus) were collected and rapidly frozen with dry ice. Total RNAs were extracted using TRIzol reagent (Invitrogen, Carlsbad, USA) and 1 µg was reverse transcribed into cDNA using the Superscript III First-Strand Synthesis System (Invitrogen Carlsbad, USA) and random hexamers. PCR reactions were performed using the resulting cDNA (4 µl), dNTPs (10 nM each), primers (100 µM, Eurogentec, Seraing, Belgium) and Taq DNA pol (Invitrogen) in a MyCycler Thermal Cycler (Bio Rad, Marne la Coquette, France). Primers for ERα (forward: 5'-CGT-GTG-CAA-TGA-CTA-TGC-CTC-T-3'; reverse: 5'-TGG-TGC-ATT-GGT-TTG-TAG-CTG-G-3') and GADPH (forward: 5'-TGC-ACC-ACC-AAC-TGC-TTA-GC-3'; reverse: 5'-GGC-ATG-GAC-TGT-GGT-CAT-GAG-3') were used. Amplification conditions were: 5 min at 95 °C for denaturation, 40 cycles comprising 30 s at 95 °C for denaturation, 30 s at 56 °C for annealing and 1 min at 72 °C for elongation and then 10 min at 72 °C for final elongation. The amplified cDNA fragments were separated by electrophoresis in a 1.5% agarose gel and stained by ClearSight DNA stain (Euromedex-BM, Souffelweyersheim).

Reproductive physiology. Prepubertal females were monitored daily for visual evidence of vaginal opening from postnatal day 15 and vaginal smears flushed with physiological saline were taken daily and colored with hematoxylin-eosin to identify the estrus stage based on cell types^{14,40}. Adult females were also examined daily for the estrous cycle for 3 weeks using the same protocol, and were sacrificed at the diestrus phase to collect trunk blood and weigh ovaries and uteri. Ovaries were fixed in Bouin's buffer, washed in ethanol, paraffin-embedded, and sliced into 5 µm sections⁴⁰. The sections were mounted and deparaffinized, stained with hematoxylin-eosin and the number of corpus lutea was analyzed.

At sacrifice of males, blood was collected and body, testis, and seminal vesicles were weighed. The epididymis was dissected and sperm collected, incubated in PBS for 10 min at 37 °C, and centrifuged 5 min at 100×g. The supernatant was removed and 10-fold diluted⁸ and spermatozoa were counted in a hemocytometer with a Normaski microscope. Fertility was assessed in continuous mating for 5 months. Each male was paired with two age-matched control females. The interval from mating to the first litter and the number and size of litters were reported.

Sera obtained by decantation and centrifugation (2500 × g for 15 min) were used to measure by radioimmunoassay circulating levels of estradiol using DSL-4800 kit (Beckman-Coulter), and testosterone by the platform of the laboratory of Behavioral and Reproductive Physiology (UMR 0085 INRAE-CNRS- IFCE- University of Tours).

Experimental conditions for behavioral tests. Assays were conducted under red-light illumination 2 h after lights-off and were videotaped for later analyses. The devices used in the tests, with the exception of animal home cages, were cleaned with 10% ethanol between trials. The analyses were performed by blind observation.

Stimulus C57BL/6J females used for the analyses of male behaviors and control (ERa^{fl/fl}) and mutant (ERa^{NesCre}) females were ovariectomized under general anesthesia (xylazine 10 mg/kg, ketamine 100 mg/kg), and implanted with 1 cm sc SILASTIC implants (3.18 mm outer diameter X 1.98 mm inner diameter; Dow Corning, Midland, MI) filled with 50 µg of estradiol-benzoate (Sigma-Aldrich) diluted in 30 µl of sesame oil. Females were subcutaneously injected with 1 mg of progesterone (Sigma-Aldrich) in 100 µl of sesame oil 4 to 5 h before the tests to experimentally induce their receptivity. The stimulus C57BL/6J females used for the analyses of male behaviors were all sexually experienced twice and screened before each mating test for their lordosis behavior with stud males.

Control (ERa^{fl/fl}) and mutant (ERa^{NesCre}) males were gonadectomized under similar experimental conditions and implanted with a subcutaneous SILASTIC tubes containing 10 mg of testosterone (Sigma-Aldrich). Stimulus C57BL/6J males used for the analyses of female behaviors were sexually experienced and selected for showing a strong mounting behavior in less than 5 min after the presentation of a female (Supplementary Fig. 4).

Sexual behavior. Sexually naive females were tested for their sexual receptivity toward male mounting as previously described¹⁴. Test began when the female was introduced into the home cage of a sexually experienced C57BL/6J stud male and lasted for 20 min or until the female received 20 mounts. Females were tested three times with an interval of 1 week between tests. The lordosis quotient (number of lordosis responses/number of mounts) was reported.

Sexually naive males were housed in individual cages 4 days before the beginning of the tests. Each male was tested in its home cage for 10 h after the introduction of a sexually experienced stimulus female. Males were tested twice in tests 1 (naive) and 2 (sexually experienced) with a time interval of one week. Male sexual behavior was analyzed by scoring the latency to initiate mounts, intromissions and to reach ejaculation, and the frequency of mounts, intromissions, thrusts as previously described⁸. Mating duration was defined as the time from the first mount to ejaculation and the ratio intromission as the proportion of mounts with successful intromission. A latency of 600 min was given to males that did not initiate the behavior.

Olfactory preference. Sexually experienced males and females were tested for odor preference in a Y-maze apparatus as previously described^{10,14,41}. Female mice were allowed to become familiar with the maze for 10 min over two consecutive days. On the experimental test day, each Y-arm randomly received either an anesthetized stimulus male or female. Subjects were free to investigate the stimuli for 9 min. Time spent in investigation by the tested animals was recorded and expressed as a percentage of the total time of investigation.

Ultrasonic vocalizations. Each sexually experienced male was tested in its home cage in the presence of a receptive female. The vocalizations were recorded for 4 min, after the introduction of a female, with an Ultrasound gate microphone CM16/CMPA (Avisoft Bioacoustics), connected to an Ultrasound recording interface plugged into a computer equipped with the Avisoft-SASLab Pro 5.2.09 recording software. The recordings were analyzed using SASLab Pro (Avisoft Bioacoustics). A cutoff frequency of 30 kHz was used and elements were separated based on an automatic threshold with a hold time of 15 ms^{36,42}. The total number and duration of total ultrasonic vocalizations and syllables were reported.

Locomotor activity. Activity was analyzed in a computed circular corridor made up of two concentric cylinders and crossed by four diametrically opposite infrared beams (Imetronics) as previously described^{8,14}. The locomotor activity was counted when animals interrupted two successive beams and had thus traveled a quarter of the circular corridor. The cumulative activity was reported.

Anxiety-related behavior. The anxiety state was assessed in the elevated O-maze paradigm as previously described¹⁴. The test lasted 9 min and began when the animal was placed in a closed arm. The latency to enter into an open arm (with the four paws out) and the time spent in the open arms were analyzed.

Aggressive behavior. Each sexually experienced male was tested in the resident-intruder test, after one week without bedding change, as previously described^{7,8}. Tests lasted 10 min and began when a sexually inexperienced gonadally intact adult A/J male (The Jackson Laboratory, USA) was introduced into the home-cage of the tested resident male. Each resident male was exposed to a different intruder on three consecutive days. Aggressive behavior was defined as lunging, biting, wrestling and kicking. The proportion of males showing aggressive behavior was reported.

Tissue preparation. Brains from perfused animals were removed, postfixed overnight in 4% PFA, cryoprotected in 0.1 M phosphate buffer containing 30% sucrose and stored at -80 °C. Coronal sections (30 µm) were then processed for immunolabeling as previously described^{10,14}.

AR, TH, and Calbindin immunostainings. Endogenous peroxidases were blocked for 30 min in PBS containing 3% H₂O₂ and sections were incubated in blocking solution (PBS containing 0.2% Triton X-100 and 1% bovine serum albumin for AR or 5% horse serum for TH and Calbindin) 2 h at room temperature (RT). Sections were incubated at 4 °C in the blocking solution supplemented with 1:200 diluted rabbit anti-AR (sc-816, Santa Cruz Biotechnology) for 36 h, or with 1:2000 diluted mouse anti-TH antibody (MAB318, Millipore) or 1:1000 diluted mouse anti-Calbindin antibody (C9848, Sigma-Aldrich) overnight. Sections were incubated in PBS-0.2%Triton solution supplemented with 1:1000 diluted biotinylated secondary antibody (goat anti-rabbit BA1000, Vector; or horse anti-mouse BA2000, Vector) for 2 h at RT. Signals were amplified with VECTASTAIN[®] ABC kit (Vector) 1:1000 diluted in PBS for 1 h at RT and visualized with 3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB 0.02%, 0.01% H₂O₂ in 0.05 M Tris, pH 7.4). Sections were mounted on slides, dehydrated and coverslipped using Permount (Sigma-Aldrich). The slices were scanned using an automatic slice scanner (NanoZoomer, Hamamatsu). Regions of interest were drawn based on the Mouse Brain Atlas⁴³ and immunoreactive cells were manually counted using the NDPview software. AR positive nuclei quantification was performed bilaterally on one representative section of each area (MeA: plate 43; BNST-MPOA: plate 30; LS: plate 27). TH

positive cells quantification was performed bilaterally on five sections covering the entire AVPV/PeN (plates 28 to 33). Quantification of calbindin-positive cells was performed on one representative section of the SDN-POA (plate 33).

Kisspeptin and PR labelings. Sections were incubated in a blocking solution (PBS containing 0.3% Triton X-100 and 3% donkey serum) 2 h at RT and then at 4 °C for 36 h in the blocking solution supplemented with 1:10,000 diluted sheep anti-kisspeptin (AC053, generous gift of I. Franceschini⁴⁴) or 1:100 rabbit anti-PR (A0098, Dako) antibodies. The sections were incubated in PBS-0.3%Triton solution supplemented with 1:500 donkey anti-sheep-Alexa 488 (A11015, Life Technologies) or 1:1000 biotinylated horse anti-rabbit (BA1100, Vector) secondary antibodies for 2 h at RT. The signal was amplified with a Cy3-Streptavidin (s32355, Life Technologies) 1:1000 diluted in PBS for 1 h at RT. The sections were counterstained in a 2 µg/ml Hoechst solution (Invitrogen) for 5 min, mounted on slides and coverslipped with Mowiol. Three sections covering the AVPV/PeN (plates 28-31 of the Paxinos and Franklin Mouse Brain Atlas) were imaged using an inverting microscope equipped with an apotome (Axiovert 200 M coupled to the AxioCam MRm camera, Zeiss). Z-stacks (3 µm) were carried out on the entire thickness of the sections. Kisspeptin positive cells were manually counted on using the ImageJ software (NIH). PR positive nuclei quantification was performed bilaterally on one representative section of the VMHvl (plates 45 of the Paxinos and Franklin Mouse Brain Atlas).

Statistics and reproducibility. Analyses were performed using GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software, Inc.). Assumption of normality (Shapiro-Wilk test) was tested before conducting the following statistical analyses. Two-way repeated measures ANOVA was used to analyze the effect of genotype and stimulus or genotype and time on olfactory preference, lordosis quotient for ERα^{NesCre} males and females and AR::ERα^{NesCre} males. One-way ANOVA with Tukey's post hoc was used to analyze group effect on kisspeptin-immunoreactivity for ERα^{NesCre} females. Mann-Whitney test was used to compare estrous cycle duration, the latency, number of entries and time spent in the O-maze open arm for ERα^{NesCre} females. It was also used to compare in males the latencies to mount and intromit, the number of mounts and pelvic thrusts in sexually naive and experienced ERα^{NesCre} males; the number of pelvic thrusts in sexually naive ERα^{NesCre} males and the interval between intromissions in sexually experienced ERα^{NesCre} males, the number of short, downward, modulated, and one-jump USV syllables, the duration of short, upward, downward, modulated, mixed and one-jump USV syllables, the levels of plasma testosterone and estradiol, the number of spermatozoa, the body weight and relative testis weight in ERα^{NesCre} males, as well as the latencies to mount, intromit, and ejaculate, the mating duration and the interval between intromissions in sexually naive and experienced AR::ERα^{NesCre} males, the latency to enter, the number of entries and the time spent in the O-maze open arm, the body weight and the relative testis weight in AR::ERα^{NesCre} males. The remaining data were analyzed by a two-tailed unpaired Student t-test. *P* values less than 0.05 were considered statistically significant (**p* < 0.05, ***p* < 0.01, and ****p* < 0.001). Results are presented as means ± S.E.M., except for the percentage of ejaculating ERα^{NesCre} and AR::ERα^{NesCre} males and the percentage of aggressive ERα^{NesCre} and AR::ERα^{NesCre} males, which were analyzed by Fisher's exact test.

Reporting summary. Further information on research design is available in the Nature Research Reporting Summary linked to this article.

Data availability

Source data is provided as Supplementary Data 1.

Received: 17 October 2021; Accepted: 25 March 2022;

Published online: 20 April 2022

References

- Morris, J. A., Jordan, C. L. & Breedlove, S. M. Sexual differentiation of the vertebrate nervous system. *Nat. Neurosci.* **7**, 1034–1039 (2004).
- Bakker, J. et al. Alpha-fetoprotein protects the developing female mouse brain from masculinization and defeminization by estrogens. *Nat. Neurosci.* **9**, 220–226 (2006).
- Lamprecht, S. A., Köhen, F., Ausher, J., Zor, U. & Lindner, H. R. Hormonal stimulation of oestradiol-17 beta release from the rat ovary during early postnatal development. *J. Endocrinol.* **68**, 343–344 (1976).
- Bakker, J., Honda, S. I., Harada, N. & Balthazart, J. The aromatase knock-out mouse provides new evidence that estradiol is required during development in the female for the expression of sociosexual behaviors in adulthood. *J. Neurosci.* **22**, 9104–9112 (2002).
- Brock, O., Baum, M. J. & Bakker, J. The development of female sexual behavior requires prepubertal estradiol. *J. Neurosci.* **31**, 5574–5578 (2011).
- Alexander, A., Irving, A. J. & Harvey, J. Emerging roles for the novel estrogen-sensing receptor GPER1 in the CNS. *Neuropharmacology* **113**, 652–660 (2017).
- Marie-Luce, C. et al. Effects of neural androgen receptor disruption on aggressive behavior, arginine vasopressin and galanin systems in the bed nucleus of stria terminalis and lateral septum. *Gen. Comp. Endocrinol.* **188**, 218–225 (2013).
- Raskin, K. et al. Conditional inactivation of androgen receptor gene in the nervous system: Effects on male behavioral and neuroendocrine responses. *J. Neurosci.* **29**, 4461–4470 (2009).
- Juntti, S. A. et al. The androgen receptor governs the execution, but not programming, of male sexual and territorial behaviors. *Neuron* **66**, 260–272 (2010).
- Picot, M. et al. Vulnerability of the neural circuitry underlying sexual behavior to chronic adult exposure to oral bisphenol A in male mice. *Endocrinology* **155**, 502–512 (2014).
- Raskin, K. et al. Characterization of the spinal nucleus of the bulbocavernosus neuromuscular system in male mice lacking androgen receptor in the nervous system. *Endocrinology* **153**, 3376–3385 (2012).
- Sakamoto, H. et al. Androgen regulates development of the sexually dimorphic gastrin-releasing peptide neuron system in the lumbar spinal cord: Evidence from a mouse line lacking androgen receptor in the nervous system. *Neurosci. Lett.* **558**, 109–114 (2014).
- Dombret, C. et al. Effects of neural estrogen receptor beta deletion on social and mood-related behaviors and underlying mechanisms in male mice. *Sci. Rep.* **10**, 1–14 (2020).
- Naulé, L. et al. Delayed pubertal onset and prepubertal Kiss1 expression in female mice lacking central oestrogen receptor beta. *Hum. Mol. Genet.* **24**, 7326–7338 (2015).
- Naulé, L. et al. Revisiting the neural role of estrogen receptor beta in male sexual behavior by conditional mutagenesis. *Horm. Behav.* **80**, 1–9 (2016).
- Cheong, R. Y., Porteous, R., Chambon, P., Abraham, I. & Herbison, A. E. Effects of neuron-specific Estrogen Receptor (ER) α and ERβ deletion on the acute estrogen negative feedback mechanism in adult female mice. *Endocrinology* **155**, 1418–1427 (2014).
- Wintermantel, T. M. et al. Definition of estrogen receptor pathway critical for estrogen positive feedback to gonadotropin-releasing hormone neurons and fertility. *Neuron* **52**, 271–280 (2006).
- Cheong, R. Y., Czielesky, K., Porteous, R. & Herbison, A. E. Expression of ESR1 in glutamatergic and GABAergic neurons is essential for normal puberty onset, Estrogen feedback, and fertility in female mice. *J. Neurosci.* **35**, 14533–1443 (2015).
- Dubois, S. L. et al. Positive, but not negative feedback actions of estradiol in adult female mice require estrogen receptor α in kisspeptin neurons. *Endocrinology* **156**, 1111–1120 (2015).
- Dubois, S. L., Wolfe, A., Radovick, S., Boehm, U. & Levine, J. E. Estradiol restrains prepubertal gonadotropin secretion in female mice via activation of ERα in kisspeptin neurons. *Endocrinology* **157**, 1546–1554 (2016).
- Greenwald-Yarnell, M. L. et al. ERα in Tac2 neurons regulates puberty onset in female mice. *Endocrinology* **157**, 1555–1565 (2016).
- Mayer, C. et al. Timing and completion of puberty in female mice depend on estrogen receptor alpha-signaling in kisspeptin neurons. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **107**, 22693–22698 (2010).
- Wu, M. V. & Tollkuhn, J. Estrogen receptor alpha is required in GABAergic, but not glutamatergic, neurons to masculinize behavior. *Horm. Behav.* **95**, 3–12 (2017).
- Sano, K., Tsuda, M. C., Musatov, S., Sakamoto, T. & Ogawa, S. Differential effects of site-specific knockdown of estrogen receptor α in the medial amygdala, medial pre-optic area, and ventromedial nucleus of the hypothalamus on sexual and aggressive behavior of male mice. *Eur. J. Neurosci.* **37**, 1308–1319 (2013).
- Sano, K. et al. Pubertal activation of estrogen receptor α in the medial amygdala is essential for the full expression of male social behavior in mice. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **113**, 7632–7637 (2016).
- Clarkson, J. & Herbison, A. E. Dual phenotype kisspeptin-dopamine neurons of the rostral periventricular area of the third ventricle project to gonadotropin-releasing hormone neurons. *J. Neuroendocrinol.* **23**, 293–301 (2011).
- Leite, C. M., Szawka, R. E. & Anselmo-Franci, J. A. Alpha-oestrogen and progesterin receptor expression in the hypothalamus and preoptic area dopaminergic neurons during oestrous in cycling rats. *J. Neuroendocrinol.* **20**, 110–119 (2008).
- Gilmore, R. F., Varnum, M. M. & Forger, N. G. Effects of blocking developmental cell death on sexually dimorphic calbindin cell groups in the preoptic area and bed nucleus of the stria terminalis. *Biol. Sex. Differ.* **3**, 5 (2012).
- Simerly, R. B., Swanson, L. W., Handa, R. J. & Gorski, R. A. Influence of perinatal androgen on the sexually dimorphic distribution of tyrosine hydroxylase-immunoreactive cells and fibers in the anteroventral periventricular nucleus of the rat. *Neuroendocrinology* **40**, 501–510 (1985).

30. Ogawa, S., Taylor, J. A., Lubahn, D. B., Korach, K. S. & Pfaff, D. W. Reversal of sex roles in genetic female mice by disruption of estrogen receptor gene. *Neuroendocrinology* **64**, 467–470 (1996).
31. Mhaouty-Kodja, S., Naulé, L. & Capela, D. Sexual behavior: from hormonal regulation to endocrine disruption. *Neuroendocrinology* **107**, 400–416 (2019).
32. Khbouz, B. et al. Role for the membrane estrogen receptor alpha in the sexual differentiation of the brain. *Eur. J. Neurosci.* **52**, 2627–2645 (2020).
33. Ogawa, S., Lubahn, D. B., Korach, K. S. & Pfaff, D. W. Behavioral effects of estrogen receptor gene disruption in male mice. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **94**, 1476–1481 (1997).
34. Ogawa, S. et al. Modifications of testosterone-dependent behaviors by estrogen receptor- α gene disruption in male mice. *Endocrinology* **139**, 5058–5069 (1998).
35. Wersinger, S. R. et al. Masculine sexual behavior is disrupted in male and female mice lacking a functional estrogen receptor α gene. *Horm. Behav.* **32**, 176–183 (1997).
36. Dombret, C. et al. Neural mechanisms underlying the disruption of male courtship behavior by adult exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate in mice. *Environ. Health Perspect.* **125**, 097001 (2017).
37. Mhaouty-Kodja, S. Role of the androgen receptor in the central nervous system. *Mol. Cell. Endocrinol.* **465**, 103–112 (2018).
38. Chen, M. et al. Generation and characterization of a complete null estrogen receptor α mouse using Cre/LoxP technology. *Mol. Cell. Biochem.* **321**, 145–153 (2009).
39. Tronche, F. et al. Disruption of the glucocorticoid receptor gene in the nervous system results in reduced anxiety. *Nat. Genet.* **23**, 99–103 (1999).
40. Naulé, L. et al. Neuroendocrine and behavioral effects of maternal exposure to oral bisphenol A in female mice. *J. Endocrinol.* **220**, 375–388 (2014).
41. Trouillet, A.-C. et al. Sensory detection by the vomeronasal organ modulates experience-dependent social behaviors in female mice. *Front. Cell. Neurosci.* **15**, 638800 (2021).
42. Capela, D. et al. Adult male mice exposure to nonylphenol alters courtship vocalizations and mating. *Sci. Rep.* **8**, 2988 (2018).
43. Paxinos, G. & Franklin, K. B. J. *The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates*. 2nd edn (Academic Press, 2001).
44. Franceschini, I. et al. Immunohistochemical evidence for the presence of various kisspeptin isoforms in the mammalian brain. *J. Neuroendocrinol.* **25**, 839–851 (2013).

Acknowledgements

We thank the Institut Biologie Paris-Seine platform for taking care of the animals. This work was funded by the Agence Nationale de la Recherche (ANR-09-CESA-006 and ANR-programme blanc SVSE 7-2012), CNRS, Inserm, and Sorbonne Université.

Author contributions

S.M.K. and A.C.T. designed the study. S.R. provided the floxed ER α mouse line. A.C.T., S.D., L.N., D.C., and C.P. carried out the experiments. A.C.T., S.D., H.H.P., and S.M.K. analyzed the data. S.M.K. and A.C.T. wrote the manuscript and all authors read and approved the final manuscript.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Supplementary information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03324-w>.

Correspondence and requests for materials should be addressed to Sakina Mhaouty-Kodja.

Peer review information *Communications Biology* thanks the anonymous reviewers for their contribution to the peer review of this work. Primary Handling Editors: Richard Holland and George Inglis. Peer reviewer reports are available.

Reprints and permission information is available at <http://www.nature.com/reprints>

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2022