



HAL
open science

Environnement et fertilité féminine : enquête sur les facteurs environnementaux qui menacent la réserve ovarienne. État des connaissances des femmes sur leur fertilité et leurs moyens d'information

Iris Sanchez

► To cite this version:

Iris Sanchez. Environnement et fertilité féminine : enquête sur les facteurs environnementaux qui menacent la réserve ovarienne. État des connaissances des femmes sur leur fertilité et leurs moyens d'information. Gynécologie et obstétrique. 2020. dumas-03012342

HAL Id: dumas-03012342

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03012342v1>

Submitted on 18 Nov 2020

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.

ENVIRONNEMENT ET FERTILITE FEMININE

Enquête sur les facteurs environnementaux qui menacent la réserve ovarienne État des connaissances des femmes sur leur fertilité et leurs moyens d'information

SANCHEZ Iris

Née le 26 septembre 1996

Mémoire présenté et publiquement soutenu le 09 avril 2020
pour l'obtention du Diplôme d'État de Sage-Femme

Année universitaire 2019-2020

Jury

Directrice de mémoire : Dr Géraldine PORCU-BUISSON

Sage-Femme, directrice de l'École de Maïeutique : Carole ZAKARIAN

Sage-Femme : Lauriane BERNARD

École de Maïeutique Marseille
Aix-Marseille Université

ENVIRONNEMENT ET FERTILITE FEMININE

**Enquête sur les facteurs environnementaux qui menacent
la réserve ovarienne**

**État des connaissances des femmes sur leur fertilité et
leurs moyens d'information**

SANCHEZ Iris

Née le 26 septembre 1996

Mémoire présenté et publiquement soutenu le 09 avril 2020
pour l'obtention du Diplôme d'État de Sage-Femme

Année universitaire 2019-2020

Validation 1^{ère} session 2020 : **oui** **non**

Mention :	Félicitations du Jury	<input type="checkbox"/>
	Très bien	<input type="checkbox"/>
	Bien	<input type="checkbox"/>
	Assez bien	<input type="checkbox"/>
	Passable	<input type="checkbox"/>

Validation 2^{ème} session 2020 : **oui** **non**

Environnement et fertilité féminine

Enquête sur les facteurs environnementaux qui menacent
la réserve ovarienne

État des connaissances des femmes sur leur fertilité et
leurs moyens d'information

REMERCIEMENTS

MERCI,

A ma directrice de mémoire, le Dr Géraldine Porcu-Buisson, qui a su me guider tout au long de ce projet, pour sa détermination, son soutien, et ses encouragements.

A Mme Estelle Boissier, pour son aide, sa disponibilité et ses conseils.

Au planning familial de Marseille pour leur aide dans la distribution des questionnaires.

A l'association BAMP Marseille pour leurs précieux conseils.

Aux jeunes femmes ayant accepté de répondre au questionnaire.

A mon père, Mr Paul Sanchez pour son aide dans le traitement des données Excel.

A ma famille, pour leurs idées, et leurs encouragements.

A mes amies, Constance, Eva et Alice pour leur présence pendant ces quatre années.

A Nans, pour sa présence et son éternel soutien.

SOMMAIRE

I- INTRODUCTION.....1

II- MATERIEL ET METHODE.....6

III- RESULTATS.....10

IV- ANALYSE ET DISCUSSION.....34

V- CONCLUSION.....50

VI- BIBLIOGRAPHIE

VII- GLOSSAIRE

VIII- ANNEXES

- 1) Diagramme de flux
- 2) Perturbateurs endocriniens, législation
- 3) Exemple du questionnaire
- 4) Réponses à la question ouverte portant sur la définition de la réserve ovarienne
- 5) Histogramme
- 6) Tableau récapitulatif des effets engendrés

I- Introduction à l'étude

La **fertilité** se définit comme l'aptitude à la procréation, elle concerne la femme et l'homme.

Concernant la femme, la fertilité est principalement liée à son stock d'ovocytes appelé **réserve ovarienne**, ainsi qu'à la qualité de l'ovulation, et à la perméabilité tubaire. (Académie de Médecine, 2019)

Concernant l'homme, elle est associée aux paramètres de qualité et de quantité du sperme. (Larousse Médical, 2012)

La différence fondamentale entre la fertilité féminine et la fertilité masculine repose sur le fait que la femme dispose d'une **réserve ovarienne**, c'est-à-dire, d'un stock déterminé d'ovocytes, contrairement à l'homme qui peut produire des spermatozoïdes, dès la puberté, et cela tout au long de sa vie, jusqu'à un âge avancé. (CNGOF, 2008 ; AFU, 2004)

La réserve ovarienne peut être définie comme le nombre d'ovocytes présents au sein des follicules primordiaux, dans le cortex ovarien, à un moment donné. Cette réserve n'est pas un concept abstrait mais une réalité physiologique. Actuellement, pour la mesurer, nous disposons de moyens indirects : dosages d'hormones plasmatiques (AMH) et compte de follicules antraux par échographie.

Cette réserve se constitue au cours de la vie embryonnaire et fœtale de la femme, c'est-à-dire, en période anténatale. A la naissance, chaque ovaire contient entre 300 000 et 1 000 000 de follicules, soit un total de 600 000 à 2 000 000 de follicules pour les deux ovaires, avec un ovocyte contenu dans un follicule ; cette différence (300 000 - 1 000 000) s'explique par le fait que chaque femme ne dispose pas du même « potentiel d'ovocytes », ou de la même réserve ovarienne. (CNGOF, 2008).

Ce stock subit ensuite une atrophie intense, suivant une cinétique variable selon les femmes, et en cas de perte accélérée, c'est-à-dire un épuisement du stock ovocytaire avant l'âge de 40 ans, nous parlons d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP).

Finalement, ce stock initial d'ovocytes aboutit à l'ovulation pour seulement 300 à 400 follicules, donnant un « **rendement** » **ovulatoire très faible**, de **0.5 à 1 pour 1 000**. (CNGOF, 2008)

A ce jour, nous constatons que les femmes diffèrent leur projet de maternité.

En effet, l'âge moyen d'une femme à la première naissance était de **28.5 ans en 2015**, alors qu'il était de **22 ans en 1967** (soit six ans et demi plus tard en l'espace de moins de cinquante ans). (INSEE, 2017)

Les raisons sont multiples : la contraception, la réalisation d'études supérieures, le choix d'une activité professionnelle, et surtout, le fait de ne pas avoir rencontré le futur père de leurs enfants.

Néanmoins, à l'âge de **30 ans**, la réserve ovarienne affleure **les 12% de son stock initial** et à **35 ans**, elle s'approche des **5%**. (Hamish *et al.* 2010)

Rappelons-nous que ce stock initial n'est pas fixe et varie d'une femme à une autre.

Ainsi, il est probable qu'une femme ayant une réserve ovarienne initialement diminuée en comparaison à une autre femme, souhaitant concevoir à partir de 35 ans, sera plus à risque d'être concernée par des difficultés de conception et donc à une infertilité.

L'infertilité concerne aujourd'hui en France **un couple sur sept** ; elle se définit comme l'absence de grossesse après au moins 12 mois de rapports sexuels non protégés. (INSERM, 2018).

L'infertilité peut être d'origine féminine (un tiers des cas), masculine (un tiers des cas) et mixte (un tiers des cas, concerne l'homme et également la femme).

En matière d'infertilité, la femme est donc concernée dans **deux tiers des cas**. Néanmoins, dans 10 à 20 % des cas, l'infertilité reste **inexpliquée**. (Terriou, 2017)

Le recul de l'âge des femmes désirant concevoir un premier enfant est une cause importante d'infertilité et de recours à l'Aide médicale à la procréation (AMP). Il existe également des causes génétiques ou organiques à une infertilité.

Cependant, indépendamment de ces causes, les **facteurs environnementaux** sont incriminés dans la perturbation de la fertilité humaine. (INSERM, 2013 ; Chamoux, 2016)

Les facteurs reconnus comme responsables de perturber la fertilité féminine sont nombreux : (Terriou, 2017)

- la consommation de toxiques : **tabac, alcool, drogues**
- l'usage de **médicaments**
- **l'obésité**
- les **facteurs environnementaux** (perturbateurs endocriniens, substances toxiques)

D'après l'INPES, en Santé Publique, l'environnement est considéré comme : « *L'ensemble des facteurs pathogènes "externes" ayant un impact sur la santé (substances chimiques toxiques, radiations ionisantes, germes, ...), par opposition aux facteurs endogènes (héréditaire, congénitales, fonctionnelles...).* » (INPES, 2014)

Les **facteurs environnementaux** regroupent donc une multitude de facteurs, y compris les **perturbateurs endocriniens**.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a proposé une définition de perturbateur endocrinien en 2002 : « *Un perturbateur endocrinien (PE) est une substance ou un mélange exogène, possédant des propriétés susceptibles d'induire une perturbation endocrinienne dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous)-populations* ».

L'origine des PE est multiple : naturelle (hormones et phyto-estrogènes) ou résultant de l'activité humaine (contenus dans des objets de consommation courante, dans des médicaments, des produits cosmétiques, produits phytosanitaires...) (OMS, 2013 ; ANSES, 2017)

Ces substances peuvent ainsi avoir un effet nocif sur des fonctions essentielles telles que la reproduction et la croissance, et cela sur l'individu exposé mais **également sur sa descendance**.

Le problème posé par ces substances est qu'elles sembleraient **ne pas avoir d'effet de seuil** : la relation de dose-effet n'est pas monotone ; ce qui signifie qu'à dose faible, les effets de ces substances pourraient être plus importants qu'à dose élevée.

De plus, nous ne sommes pas exposés à ces substances de manière isolée, et cela à tous les stades de la vie. En effet, au quotidien nous sommes exposés simultanément à une multitude d'entre elles. Nous parlons donc **d'effet cocktail**, c'est-à-dire que combinées,

même à faible dose, certaines molécules voient leurs effets nocifs se renforcer, s'amplifier. Cet effet cocktail rend particulièrement difficile les études de toxicité.

Les populations les plus sensibles étant les **nouveau-nés, nourrissons, enfants, adolescents et femmes enceintes** via **l'exposition** du fœtus **in-utéro**. (Terriou, 2017 ; INRS, 2018)

En avril 2014, le gouvernement français a adopté la **1^{ère} stratégie Nationale** sur les perturbateurs endocriniens. La France a été **le premier pays en Europe** à adopter une telle stratégie. Ce plan s'est achevé en 2019, avec pour bilan des recherches lancées sur les perturbateurs endocriniens et l'évaluation des risques et danger associés à ces substances. (Ministère des Solidarités et de la Santé, 2019)

Un deuxième plan a été annoncé, en accord avec le **4^{ème} Plan National Santé-Environnement**, celui-ci ayant débuté en **janvier 2020** et s'étendra jusqu'en 2024 ; avec pour objectifs principaux :

- Mieux comprendre l'exposition et les effets de l'environnements sur la santé des populations,
- Informer, communiquer et former les professionnels et les citoyens,
- Réduire les expositions environnementales affectant notre santé,
- Mener des actions concrètes sur les territoires.

Depuis **la loi HPST du 21 juillet 2009**, les Sages-femmes peuvent assurer des consultations en matière de gynécologie préventive et de contraception auprès des femmes en bonne santé tout au long de leur vie. (ONSF, 2019) De ce fait, il est nécessaire qu'elles puissent informer et conseiller les jeunes femmes dès leur consultation pour une contraception par exemple.

La Sage-femme intervient **tout au long de la vie d'une femme**, pouvant pratiquer les *suivis gynécologiques* et de *contraception, suivi de grossesse, préparation à la naissance et à la parentalité, consultations post-natale, rééducation périnéale*, il est donc nécessaire qu'elle soit informée, et puisse conseiller du mieux possible ses patientes puis les orienter si nécessaire.

De plus, il existe des **lacunes** sur la **connaissance de la fertilité des femmes**, et une méconnaissance et optimisation des techniques pratiquées en Aide Médicale à la Procréation.

En effet, lorsqu'une femme dispose d'une **réserve ovarienne altérée** et qu'elle souhaite obtenir une grossesse, la seule solution **actuellement possible** (en France) est de bénéficier d'un **don d'ovocyte**. (Chelli *et al.* 2015)

Il est donc urgent d'informer les femmes face à cette **réalité physiologique** qu'est la réserve ovarienne, afin qu'elle puisse agir en connaissance de cause.

La question de recherche suivante sera donc traitée :

« Quels facteurs environnementaux et comportementaux menacent la réserve ovarienne féminine et par quel(s) moyen(s) de communication sensibiliser les jeunes femmes âgées de 15 à 30 ans en France ? »

L'objectif principal étant **d'identifier les facteurs environnementaux et comportementaux à risque d'entraîner une diminution de la réserve ovarienne et/ou de perturber la fertilité féminine.**

L'objectif secondaire sera **d'identifier le moyen de communication le plus pertinent chez les jeunes femmes âgées de 15 à 30 ans, en France, pour diffuser une information de prévention.**

La **finalité** du projet étant **d'identifier et de définir le support le plus pertinent afin de sensibiliser les jeunes femmes à leur fertilité.**

II- Matériel et méthode

1. Revue de la littérature

Afin de répondre à l'objectif de l'étude, une revue de la littérature a été menée.

Cette documentation s'est déroulée de la manière suivante :

Une recherche des **recommandations** émises par les **sociétés savantes** (HAS, INRS, ANSES) a été effectuée. Ainsi, une première sélection des facteurs environnementaux et comportementaux a été effectuée.

Suite à cela, d'autres recherches se sont poursuivies sur PubMed, ScienceDirect et GoogleScholar ont permis d'établir une liste de facteurs, ayant un impact sur la fertilité féminine, largement retrouvés dans notre environnement. Nous avons souhaité compléter ce travail par des recherches sur la **réglementation française** concernant les facteurs environnementaux.

A partir de ces documents, **une liste d'agents chimiques les plus retrouvés** au sein de notre environnement a été établie regroupant également **des substances controversées** massivement présentes dans notre environnement :

- Le bisphenol A
- les perturbateurs endocriniens
- les phthalates
- le triclosan
- les polychlorobiphényles (PCB)
- les hydrocarbures polyaromatiques
- le tabac
- les cosmétiques.

Chacun des toxiques retenus a fait l'objet d'une recherche PubMed englobant les articles publiés entre 2010 et 2019.

La recherche bibliographique a été effectuée de cette façon :

« FERTILITY and -substance name- » et « OVARIAN RESERVE and -substance name- ».

Une restriction a été ajoutée afin de sélectionner les articles publiés en anglais et en français.

Les mots clefs utilisés pour la recherche bibliographique étaient donc :

- Bisphenol A
- Endocrine disruptor
- Phthalate
- Triclosan
- PCB
- Polyaromatic hydrocarbon
- Cigarette
- Cosmetic

Une première sélection des articles a été établie à la lecture des titres des articles.

La deuxième sélection a été faite suite à la lecture du résumé.

Enfin, les articles sélectionnés ont été lus entièrement afin de procéder à une dernière sélection. (Annexe N°1)

Cette recherche a permis la réalisation de tableaux, le premier associant la substance et son risque sur la fertilité et/ou la réserve ovarienne féminine, le second étudie la législation actuelle sur la substance concernée. (Annexe N°2)

Enfin, une recherche de proche à proche a été faite à l'aide de la bibliographie des articles sélectionnés afin de compléter cette base documentaire.

2. Questionnaire

En parallèle de la revue de littérature, un questionnaire a été distribué dans le but **d'identifier le moyen de communication le plus pertinent chez les jeunes femmes, âgées de 15 – 30 ans et également d'interroger les connaissances des jeunes femmes sur la réserve ovarienne.** (Annexe N°3)

Les critères d'inclusion étaient :

- les femmes,
- âgées de 15 à 30 ans,
- ayant accepté de répondre au questionnaire.

Les critères de non-inclusion étaient :

- les hommes
- les femmes n'étant pas âgées de 15 à 30 ans,
- celles qui n'ont pas souhaité répondre au questionnaire.

Les critères d'exclusion étaient :

- les femmes ayant répondu ne pas avoir de projet de maternité,
- celle n'ayant pas répondu d'âge maximal à un projet de grossesse ou celle n'ayant pas répondu à la question portant sur la réserve ovarienne.

Cette enquête s'est étendue sur une durée de 4 mois, de mai 2019 à août 2019.

Les sites de recueil des questionnaires ont été :

- le Planning familial Marseille (13003) = 51 % ,
- l'École de Maïeutique Marseille = 19 %,
- les Urgences Gynécologiques à La Conception Marseille = 7%,
- Le cabinet d'une Sage-femme libérale à Brest = 6 %
- Autres (*connaissances, entourage*) = 19 %.

Le format de délivrance du questionnaire était au choix : version informatique ou version papier, et le questionnaire leur était proposé en fonction de la tranche d'âge de la jeune femme.

Après réception des questionnaires, les informations étaient anonymisées grâce à un numéro reconduit sur les questionnaires, et saisies sur le logiciel Excel.

Ce questionnaire comportait quatorze questions et était divisé en trois parties :

- La première partie visait à recueillir **des informations générales** sur la population interrogée, au travers de huit questions, concernant l'âge, le niveau d'études, le domaine d'études ou le domaine professionnel, le suivi gynécologique et la prise d'un contraceptif.
- La deuxième partie avait pour but **d'identifier les connaissances des jeunes femmes sur la réserve ovarienne**, et également d'identifier l'âge jusqu'auquel elles s'imaginaient personnellement obtenir une grossesse au travers de trois questions, dont deux questions ouvertes.
- La troisième partie visait à **identifier les moyens de communication utilisés**. Pour cela, nous avons interrogé la façon dont ces jeunes femmes recherchent une information, leur opinion sur la façon la plus pertinente, selon elles, de diffuser un message de prévention (télévision, internet, radio...) et le support le plus adapté pour elles à ce message (visuel, audio, audiovisuel...) au travers de trois questions à choix multiples.

Au total, entre mai 2019 et août 2019, 130 questionnaires ont été récupérés, **117** ont pu être **inclus** dans l'analyse.

L'analyse des réponses a été faite grâce au logiciel Excel en croisant les données recueillies et en analysant les réponses par tranche d'âge afin d'identifier éventuellement des besoins différents chez les femmes dont l'âge varie de 15 ans à 30 ans.

Les réponses citées, concernant la question ouverte sur la définition (*selon elles*) de la réserve ovarienne, ont été extraites des questionnaires et mises en annexe. (Annexe N°4)

III- Résultats

1. Revue de littérature

Tableau N°1 – Tableau d'inclusion des études

N°	Titre de l'étude	Auteur(s)	Titre de la revue	Année de publication	Type d'étude	Journal Impact
1	Physiological aspects of female fertility : role of the environment, modern lifestyle, and genetics	R. J. Hart	<i>Physiological reviews</i>	2016	Revue de littérature	24,014
2	Associations of female exposure to bisphenol A with fecundability : Evidence from a preconception cohort study	B. Wang	<i>Environment International</i>	2018	Étude de cohorte	7.297
3	Environment and women's reproductive health	D. Caserta	<i>Human Reproduction and Embryology</i>	2010	Revue de littérature	4.990
4	Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency : a narrative review of animal and human data	P. Vabre	<i>Environmental Health</i>	2017	Revue de littérature	8.309
5	Exposure to modern, widespread environmental endocrine disrupting chemicals and their effect on the reproductive potential of women: an overview of current epidemiological evidence	A. Karwacka	<i>Human Fertility</i>	2017	Revue de littérature	1.438

6	Female exposure to endocrine disrupting chemicals and fecundity : a review	L. Minguez-Alarcon and A.J. Gaskins	<i>Obstetrics and Gynecology</i>	2017	Revue de littérature	4.982
7	Personal care product use and urinary phthalate metabolite and paraben concentrations during pregnancy among women from a fertility clinic	Braun and al.	<i>Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology</i>	2013	Étude de cohorte	3.083
8	Depletion of follicles accelerated by combined exposure to phthalates and 4-vinylcyclohexene diepoxide, leading to premature ovarian failure in rats	Tran and al.	<i>Reproductive Toxicology</i>	2018	Étude de cohorte	2.580
9	Di(2-ethylhexyl)phthalate: Adverse Effects on Folliculogenesis That cannot be neglected	Zhang and al.	<i>Environmental and Molecular Mutagenesis</i>	2016	Revue de littérature	3.254
10	Triclosan exposure and ovarian reserve	Jurewicz and al.	<i>Reproductive Toxicology</i>	2019	Étude de cohorte	2.580
11	Endocrine disrupting chemicals and ovulation : is there a relationship?	Gallo and al.	<i>Environmental Research</i>	2016	Étude comparative	4.732
12	Prospective study of cigarette smoking and fecundability	Wesselink and al.	<i>Human Reproduction</i>	2018	Étude de cohorte	4.990

13	Effects of cigarette smoking on female reproduction	C. Dechanet	<i>Human Reproduction</i>	2010	Revue de la littérature	4.990
14	Maternal Smoke Exposure Impairs the Long-Term Fertility of Female Offspring in a Murine Model	N. J. Camlin	<i>Biology of Reproduction</i>	2016	Étude de cohorte (exposés/non exposés)	3.184

Auteur Année Revue	Type d'étude et objectifs	Critères de jugement	Résultats	Limites Et Biais	Niveau de preuve	Impact factor
R. J. Hart 2016 American Physiological Society	Revue de la littérature des études chez l'Homme et chez l'animal. Objectifs : -Étude des conséquences dû à l'exposition à des substances -Revue des risques	Agents toxiques étudiés : - Cigarettes - Perturbateurs endocriniens (PE) → Bisphenol A (BPA) → Phtalates → PCB	<u>Tabac (hydrocarbures polycycliques)</u> - Affecte la fertilité des femmes - Tabac chez le couple + FIV = 1/5 de chance en moins d'obtenir une grossesse Effets sur les chances d'obtention d'une grossesse : - Diminue le taux d'implantation, augmentation du délai de maturation nécessaire, augmentation du risque d'aneuploïdie Effets sur l'ovaire : - Diminution du nombre de follicules primordiaux, altération de la méiose, diminution du taux d'ovocytes = altération de la réserve ovarienne, augmentation du risque d'insuffisance ovarienne prématurée, pendant une FIV → Diminution de la réponse de l'ovaire Effets sur la trompe : - Diminution de la vascularisation, diminution de la mobilité des cils, contraction de la trompe. <u>Perturbateurs endocriniens :</u> BPA : - augmentation de l' atrésie des follicules, - augmentation de l' apoptose , - interfère avec la stéroïdogénèse BPA retrouvé dans du liquide folliculaire ou même liquide amniotique... Phtalates : problèmes ++ liés au métabolites actifs qui seraient plus toxiques que le produit natif - Réduction du taux d'AMH Infos limitées +++ <u>PCB :</u> diminution du poids des ovaires , augmentation de l' atrésie folliculaires	Études chez l'animal ne tiennent pas compte de la durée d'exposition très importante et de la vulnérabilité , variable selon la fenêtre d'exposition = Connaissances limitées → Études complémentaires nécessaires	NP 4 (Grade C)	24,014

Tableau N°2 - Présentation des résultats de l'article N°1 : « Physiological aspects of female fertility : role of the environment, modern lifestyle, and genetics

Auteur Année Revue	Type d'étude et objectif	Critères de jugement	Résultats	Limites Et Biais	Niveau de preuve	Impact factor
B. Wang et al. 2018 Environment International	Étude de cohorte Objectif : -Identifier une relation entre BPA et la fécondabilité grâce au « Temps pour obtention d'une grossesse » (TPP)	Comparaison entre le taux de BPA retrouvé dans l'urine chez la femme et le temps nécessaire à l'obtention d'une grossesse	BPA détecté dans > 98% des prélèvements d'urines. Présence de BPA : diminution de la fécondabilité (de 11%) Taux de BPA élevé : diminution de la fécondabilité de 30% D'autant plus marqué si l'âge maternel > 30 ans	Dosage uniquement chez la femme Exclusion des femmes infertiles (TPP > 12 mois) Dosage dans un seul recueil d'urine (demi-vie courte du BPA)	NP 3 (Grade C)	7.297

Tableau N°3 - Présentation des résultats de l'article N°2 : « Associations of female exposure to bisphenol A with fecundability : Evidence from a preconception cohort study »

Auteur Année Revue	Type d'étude et objectif	Critères de jugement	Résultats	Limites Et Biais	Niveau de preuve	Impact factor
D. Caserta 2010 Human Reproduction	Revue de littérature Objectif : -Étudier les effets du PCB , des phénols , du BPA , des phtalates , du parabène sur la fécondité, fertilité, et effets transgénérationnels.	Articles publiés jusqu'en 2010 Base de donnée : PUBMED	<u>PCB</u> : intoxication par consommation de produits de la mer (additifs utilisés) mais aussi par accumulation et persistance majeure dans ces produits. - Taux élevé de PCB : TTP significativement plus long <u>BPA</u> : - stimulation de la prolactine, perturbe la folliculogénèse (différents effets selon le stade du follicule). - BPA particulièrement élevé (30 à 40% + élevé) chez les femmes obèses par accumulation. - Exposition in utéro : hautement suspectée de diminuer la fertilité de l'individu. - BPA se lie sur le récepteur nucléaire alpha (dont son <u>ligand naturel</u> est actuellement <u>inconnu</u>). Or : ERR alpha est fortement exprimé au niveau du placenta : BPA s'y fixe +++ <u>Phtalates + PCB</u> : - suspecté d'être impliqué dans l'endométriose <u>Tabac</u> : - altère le sexe ratio : moins de chance d'obtenir un garçon si tabac + - Augmenterait la susceptibilité de l'individu aux perturbateurs endocriniens <u>IMC important</u> : - altère le sexe ratio, plus de perte fœtale	Conséquences différentes selon les aires géographiques :lié au polymorphisme génétique et dépend de la susceptibilité génétique (difficile à prendre en compte dans les études) Régime + mode de vie sont négligés dans les études alors qu'ils jouent un rôle crucial car : - Des nutriments et composés bio-actifs limitent les effets des perturbateurs endocriniens ou limitants les interactions comme <i>l'acide folique, vitamines A, C, E</i> - Consommation de <i>crudités</i> qui limite le métabolisme des PCB.	NP 3 (Grade C)	4.990

Tableau N°4 - Présentation des résultats de l'article N°3 : « Environment and women's reproductive health (PCB, phenol, BPA, phthalate, paraben)

Auteur Année Revue	Type d'étude et objectif	Critères de jugement	Résultats	Limites Et Biais	Niveau de preuve	Impact factor
P. Vabre et al. 2017 Environme ntal Health	Revue de la littérature 97 articles Objectif : -Déterminer l'impact de l'environnemen t et les mécanismes liés à l'insuffisance ovarienne prématurée	Base de donnée : PubMed, articles publiés de janvier 2000 à février 2016 Analyse de 1048 articles et 140 substances analysées Inclusion des études animales et humaines Études exclues si pathologies gynécologiques (SOPK, endométriose...) animaux non mammifères, in vitro.	→ 20 substances retenues comme pouvant induire une insuffisance ovarienne prématurée. (<i>phthalates, bisphenol A, PCB...</i>) → Action pdt la vie prénatale jusqu'à la vie adulte Mécanismes d'action : - Augmentation du recrutement folliculaire (épuisement prématuré du pool), ex : BPA - Augmentation de l'atrésie folliculaire - Nombreux mécanismes encore inconnus ! <u>Phthalates</u> : <i>contact invasif et omniprésent</i> - Métabolites +++ variables et peu étudiés - Perdure dans l'environnement plusieurs années - Perturbation de la folliculogénèse, stéroïdogénèse, risque d'IOP, effet multigénérationnel et transgénérationnel - Augmentation de l'apoptose <u>BPA</u> : <i>ubiquitaire dans l'environnement</i> Retrouvé dans l'urine de 90% de la population Restriction d'usage en France depuis les années 2010 - Diminution du nb de follicules - Effet transgénérationnel ? <u>Cigarettes</u> : <i>+ de 4 000 composés</i> - Augmentation du stress oxydatif - Augmentation de l'apoptose - Diminution de l'AMH <u>PCB</u> : <i>interdit depuis 1970, persistance dans l'environnement</i> +++ - Augmentation de l'atrésie folliculaire - Diminution du poids des ovaires	Effets multifactoriels, car dépend de : - Génétique - Epidémiologie - Environnement Effet transgénérationnel suspecté +++, complique la réalisation d'études Difficulté d'étude : 1 seul agent - Dépend de la dose + fenetre d'exposition - Homme = multiexposition ++++ - Durée d'exposition + quantité d'exposition EDC = problème de SP Besoin de protection, d'information, de prévention contre ces polluants.	NP 4 (Grade C)	8.309

Tableau N°5 - Présentation des résultats de l'article N°4 : « Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency : a narrative review of animal and human data »

Auteur Année Revue	Type d'étude et objectifs	Critères de jugement	Résultats	Limites Et Biais	Niveau de preuve	Impact factor
A. Karwacka et al. 2017 Human fertility	Revue de la littérature PUBMED, Medlin Ebsco Toxnet) 26 articles étudiés Objectif : -Réaliser une revue des facteurs environnementaux qui ont un impact sur la fertilité féminine	Articles publiés entre 2000 et 2016 Étude du : - BPA - Triclosan - Phtalates - PCB + autres pesticides - Parabène	Perturbateurs endocriniens classés en : - Non persistants : <i>BPA, triclosan, parabène</i> Contamination : principalement par voie orale (<i>migration du contenant dans le contenu → ingestion</i>) dermatologique, inhalation - Persistants : <i>PCB</i> Bioaccumulation dans la chaîne alimentaire Relation non-linéaire entre perturbateurs endocriniens et fertilité	Comparaison d'études avec différents protocoles : dosage urinaire ou plasmatique = différents taux retrouvés Pas d'étude sur la co- exposition aux substances → Études complémentaires nécessaires	NP 4 (Grade C)	1.438

Tableau N°6 - Présentation des résultats de l'article N°5 : « Exposure to modern, widespread environmental endocrine disrupting chemicals and their effect on the reproductive potential of women : an overview of current epidemiological evidence. »

Auteur Année Revue	Type d'étude et objectif	Critères de jugement	Résultats	Limites Et Biais	Niveau de preuve	Impact factor
L. Minguez-Alarcon and A. J. Gaskins 2017 Curr Opin Obstet Gynecol.	Revue de littérature Objectif : -Effectuer une revue des perturbateurs endocriniens non-persistants : - <i>Bisphenol A (BPA)</i> - <i>Phalates</i> - <i>Triclosan</i> - <i>Parabène</i>	Études des substances + mots clés : - <i>Fécondité</i> - <i>Dosages hormonaux</i> - <i>Marqueurs de la réserve ovarienne (RO)</i> - <i>Conséquence(s) après une FIV</i> - <i>TTP (Time To Pregnancy)</i>	<u>Bisphenol A :</u> - Diminution du nombre d'ovocytes (donc de la RO) et de la qualité ovocytaire - Diminution du taux d'implantation - Perturbation du cycle (raccourcissement de la phase lutéale) BPA serait sans effet sur : - le temps d'obtention d'une grossesse, - TPP - nombre de fausse couche ⚠ BPA → Remplacé par du Bisphenol S, Bisphenol F aux effets méconnus voire plus toxiques que BPA (retrouvés dans les contenants alimentaires, dans les biberons...) <u>Phtalates (différents effets selon le métabolites)</u> - Après une FIV : Diminution du taux de naissance vivante et de grossesse clinique - Diminution de la RO : encore plus marqué si âge > 37 ans - Augmentation du TTP - Raccourcissement de la phase lutéale Triclosan : <i>peu d'études</i> <i>Même structure chimique que PCB</i> - Fécondité diminué (augmentation du TTP)	Néanmoins, résultats hétérogènes → car : - Population hétérogènes (Population infertile // population fertile) - Différents types d'études : prospectives, rétrospectives - Dosage de l'exposition : 1 seul prélèvement, ou plusieurs - Régimes alimentaires / habitudes de vie - Co-exposition non prise en compte Perturbateurs endocriniens : hautement suspectés de perturber la fertilité humaine → études complémentaires nécessaires Nécessite : -D'étudier la co-exposition -Études des nouveaux bisphenol : BP S, BP F ...	NP 4 (Grade C)	4.982

Tableau N°7 - Présentation des résultats de l'article N°6 : « Female exposure to endocrine disrupting chemicals and fecundity : a review »

Auteur Année Revue	Type d'étude et objectif	Critères de jugement	Résultats	Limites Et Biais	Niveau de preuve	Impact factor
J. M. Braun et al. 2014 Journal of exposure Science and Environmental Epidemiology	Suivi de cohorte préconceptionnelle, étude prospective Objectif : Rechercher une association entre le taux de PE urinaires (phtalate et parabène) et l'usage rapporté de produits de beauté et de cosmétique	177 femmes enceintes, ayant eu une naissance vivante Dosage urinaire effectué à T1, T2, T3, de métabolites du parabène et du phtalate.	Relation monotone retrouvée entre le nombre de produits utilisés, et la concentration en métabolites urinaires de phtalates et de parabène. Usages retrouvés comme étant particulièrement à risque : - Lotion - Cosmétique - Gels pour cheveux - Parfum	Demie-vie < 24h et dosage unique par trimestre Contamination alimentaire également probable Aucun dosage effectué chez l'homme Exclusion si aucune grossesse obtenue, ou si absence de naissance vivante Tous les cosmétiques n'ont pas la même composition Certains produits contiennent d'autres EDC non étudiés dans l'étude (triclosan, benzophenone...)	NP 4 (Grade C)	3.083

Tableau N°8 - Présentation des résultats de l'article N°7 : « Personal care product use and urinary phthalate metabolite and paraben concentrations during pregnancy among women from a fertility clinic »

Auteur Année Revue	Type d'étude et objectifs	Critères de jugement	Résultats	Limites Et Biais	Niveau de preuve	Impact factor
D. N. Tran et al. 2018 Reproduction Toxicology	Exposé / non exposé Objectifs : -Etudier les effets d'une combinaison entre les substances VCD+phtalates, et les effets sur la réserve ovarienne. Étude chez le rat sur du long terme à dose faible.	- 48 rats - Exposition à dose faible + long terme - Prélèvement vaginal quotidien chez les rats : → Étude du cycle des œstrogènes → Nombre de follicules post-exposition : -groupe témoin -VCD -phtalates -VCD + phtalates	ETUDIE LA CO-EXPOSITION VCD + PHTALATES <u>Exposition aux phtalates :</u> - A risque de diminuer la RO <i>différente perturbation selon le métabolite du phtalate : perturbation folliculogénèse, +/- stéroïdogénèse</i> <u>Exposition aux VCD :</u> - A risque de diminuer la RO <u>Combinaison des 2 facteurs (VCD + phtalates) :</u> - Effets plus délétères que les 2 facteurs isolés - Modification de l'expression des gènes impliqués dans l'insuffisance ovarienne prématurée	Nombre de rat = 48 Durée de l'exposition < 1 mois Rat ≠ Homme	NP 2 (Grade B)	2.580

Tableau N°9 - Présentation des résultats de l'article N°8 : « Depletion of follicles accelerated by combined exposure to phthalates and 4-vinylcyclohexene diepoxide (VCD), leading to premature ovarian failure in rats »

Auteur Année Revue	Type d'étude et objectifs	Critères de jugement	Résultats	Limites Et Biais	Niveau de preuve	Impact factor
T. Zhang et al. 2016 Environmental and Molecular Mutagenesis	Revue de littérature Objectifs : -Apporter des preuves de la toxicité du Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) sur la folliculogénèse et sur la production d'ovocytes. -Étudier la possibilité d'une transmission épigénétique	Non renseignés dans l'article	<u>DEHP :</u> - Augmentation de l'atrésie folliculaire, atrésie de la RO - Diminution du taux final d'ovocytes matures - Effet transgénérationnel suspecté +++ = Persistance et transmission aux générations futures → Étude(s) complémentaire(s) nécessaire(s) pour conclure	Absence de matériel et méthode Base de donnée(s) utilisée(s) non précisée(s) Critères de sélection des articles non précisés Absence de tableaux pour la présentation des résultats	NP 4 (Grade C)	3.254

Tableau N°10 - Présentation des résultats de l'article N°9 : « Di(2-ethylhexyl)phthalate : Adverse Effects on Folliculogenesis That Cannot be Neglected »

Auteur Année Revue	Type d'étude et objectif	Critères de jugement	Résultats	Limites Et Biais	Niveau de preuve	Impact factor
J. Jurewicz et al. 2019 Reproductive Toxicology	Étude de cohorte Objectif : -Rechercher une association entre les paramètres de la RO et le triclosan	511 femmes âgées de 25 à 39ans + absence de conception depuis au moins 1 an (<i>dans une clinique</i> <i>spécialisée dans la prise en charge</i> <i>de l'infertilité</i>) - Mesure du triclosan urinaire - Calcul de l'AFC (Compte des Follicules Antraux) - Dosage hormonaux : AMH, FSH, E2 Critères d'exclusion définis : - Pathologie(s) gynécologique(s), - Plus de 3 FIV	- Augmentation Triclosan → entraine une diminution de l'AFC (AFC = Représentatif de la RO ++) - Pas d'association pour AMH, FSH, E2. → Etude(s) complémentaires nécessaires	Taux de Triclosan retrouvé : plus faible que dans la population générale Mécanisme d'action du Triclosan = inconnu Même centre de recrutement des patientes	NP 2 (Grade B)	2.580

Tableau N°11 - Présentation des résultats de l'article N°10 : « Triclosan exposure and ovarien reserve »

Auteur Année Revue	Type d'étude et objectif	Critères de jugement	Résultats	Limites Et Biais	Niveau de preuve	Impact factor
M. V. Gallo et al. 2016 Environmental Research	Étude comparative Objectif : -Etude des taux d'organochlorines en relation avec le cycle menstruel féminin et ovulatoire	- 140 femmes - Taux de polluants sanguins et analyse du cycle menstruel (dosage hormonal salivaire en début de cycle, dosage sanguin des taux de polluants) Recueil d'informations générales : âge, IMC, addiction, mode de vie...	29 % des participantes à l'étude (N=45) : → Présence de cycles anovulatoires associés à une augmentation importante de sous-groupe de PCB → Pas de différence significative avec les autres polluants persistants dans l'environnement Variation en fonction de l'âge : → Plus l'âge de la femme est élevé , plus le taux de polluants retrouvés augmente La probabilité de ne pas ovuler = augmente avec la présence de PCB Certaines substances = perturbation des cycles → Retarde la conception	Obésité chez 56% des femmes → Or : le PCB s'accumule dans les graisses → PCB en lien avec l'apparition d'obésité ? Lieu de l'étude : Ancienne zone industrielle = Contamination ancienne connue aux PCB -Pas de consommation de produits locaux (comme les poissons car bioaccumulation) -Taux néanmoins plus élevé ++ que dans la population générale → Autre source de contamination de la population (air, eau, sol...)	NP 4 (Grade C)	4.732

Tableau N°12 - Présentation des résultats de l'article N°11 : « Endocrine disrupting chemicals and ovulation : Is there a relationship ? »

Auteur Année Revue	Type d'étude et objectif	Critères de jugement	Résultats	Limites Et Biais	Niveau de preuve	Impact factor
A. K. Wesselink 2019 Human Reproduction	Étude de cohorte préconceptionnelle Objectif : -Déterminer comment la cigarette diminue la fécondabilité et la fertilité	Analyse des données de 5 473 femmes ; âgées de 25 à 34 ans, entre 2013 et 2019 pendant 53 mois. Interrogation des femmes sur leur consommation de tabac (<i>actif, passif, aucune</i>) + questionnaire 1 fois/ 2 mois jusqu'à l'obtention d'un grossesse. Calcul de leur fécondabilité ajusté : en fonction de leur comportement, de leur démographie, de leur régime alimentaire etc. → Comparaison de la fertilité des différents groupes	- Tabac depuis plus de 10 ans avec plus de 10 cigarettes par jour = fertilité diminuée de manière très marquée - Forte association entre : Age > 30 ans + tabac et diminution de la fertilité -Femme qui n'a jamais fumé mais exposée in-utéro à plus de 10 cigarettes/jour = fertilité diminuée par rapport à une femme qui n'a jamais fumé. → Diminution de la fertilité avec une notion de dose → Mécanismes encore inconnus	-Faible différence de nombre de cigarettes consommées -Dépend du mode de vie de la femme (alimentation, profession, autres addictions etc) = rend l'interprétation difficile -Femmes qui fument auraient tendance à faire des choix moins sains pour leur santé (alimentation, soda, drogues...) = influence également leur fertilité -Nombre de cigarette fumé sous-rapporté	NP 2 (Grade B)	4.990

Tableau N°13 - Présentation des résultats de l'article N°12 : « Prospective study of cigarette smoking and fecundability »

Auteur Année Revue	Type d'étude et objectifs	Critères de jugement	Résultats	Limites Et Biais	Niveau de preuve	Impact factor
C. Dechanet 2011 Human Reproduction	Revue de littérature Objectifs : -Étudier les effets toxiques du tabac à tous les stades de la reproduction et sur les fonctions de reproduction -Identifier les mécanismes responsables de ces altérations	101 articles analysés Bases de données : PubMed, EMBASE, Web of Science Utilisation de mots-clefs	<u>Effets du tabac :</u> Sur la folliculogénèse : -Ménopause avancée de 2 ans -Diminution AMH -Inhibition de la croissance folliculaire Sur le tissu ovarien : <i>accumulation des composés = création d'un climat toxique pour les follicules et ovocytes.</i> -Atrésie folliculaire, croissance anormale, anomalies de morphologie Sur la stéroïdogénèse : <i>certaines composés du tabac sont des perturbateurs endocriniens</i> -Perturbation de la stéroïdogénèse -Création d'un climat androgénique -Complexité des effets ++++ Sur les trompes : -Diminution de la contraction tubaire, augmentation du risque de grossesse ectopique -Altération des cils tubaires, augmentation des adhérences Sur la vascularisation : -Modification de la vascularisation : augmentation de la pression sanguine et vasoconstriction directement après la consommation de tabac Effets = Dose + durée d'exposition dépendants Anciens fumeurs = Réversible à l'arrêt ☺ (modification légère de sa fertilité)	Cigarettes = 4 000 composés → Prudence sur l'attribution des effets → Étude difficile de tous les effets engendrés Autres études nécessaires pour comprendre les mécanismes	NP 4 (Grade C)	4.990

Tableau N°14 - Présentation des résultats de l'article N°13 : « Effects of cigarette smoking on reproduction »

Auteur Année Revue	Type d'étude et objectif	Critères de jugement	Résultats	Limites Et Biais	Niveau de preuve	Impact factor
N. J. Camlin 2016 Biology of Reproduction	Étude animale exposée / non exposée Objectif : -Étudier les effets à long terme d'une exposition in-utéro à la fumée du tabac chez la souris	- Exposition à la fumée de cigarette in utéro et pendant la lactation - 2 x 75 minutes par jour Pendant 5j / semaine Pendant 12-13 semaines	<u>Exposition à la fumée du tabac :</u> - Augmentation de l'apoptose - Diminution de la production de follicules à la naissance - Diminution de la prolifération de cellules somatiques - Diminution du nombre d'ovocyte - Diminution de la qualité ovocytaire - Diminution du poids des souris exposées (= pb pour la synthèse d'oestrogène) Exposition in-utéro et pendant la lactation = effets possibles à long terme sur la fertilité de la génération suivante Exposition pré-natale = altération de la qualité et de la quantité ovocytaire	Cigarette = plus de 4 000 composés → Conclusion difficile sur les mécanismes et les substances responsables des effets observés	NP 2 (Grade B)	3.184

Tableau N°15 - Présentation des résultats de l'article N°14 : « Maternal Smoke Exposure Impairs the Long-Term Fertility of Female Offspring in a Murine Model »

2. Questionnaire

La moyenne d'âge des femmes est de **21.8 ans**, la médiane est de **22 ans** et l'écart-type de **3.5 ans**.

Concernant leur **activité** :

- 64% ont déclaré faire des études
- 18% ont déclaré avoir une activité professionnelle
- 18% ont déclaré être sans activité professionnelle

Concernant le **niveau d'études** :

- 60% ont déclaré avoir un niveau licence ou plus (études supérieures, doctorat)
- 30% ont déclaré avoir un niveau Bac
- 9% ont déclaré avoir un niveau Brevet des collèges.

Concernant le **domaine d'études**, un **histogramme** a été réalisé et mis en annexe.

(Annexe N°5)

Concernant la **réserve ovarienne**, seulement **48 %** (N=56) ont déclaré **avoir déjà entendu parler de la réserve ovarienne** ; parmi elles : **91%** des femmes ont donné une définition qui, selon elles, permettait de la définir.

Plus de la majorité (52 %, N = 61) a donc déclaré **ne jamais avoir entendu parlé de la réserve ovarienne**.

27% des jeunes femmes **ne savaient pas** si la réserve ovarienne était **limitée ou infinie**, **71%** l'ont qualifié de **limitée**, et **2% d'infinie**.

Concernant **l'âge de la femme jusqu'auquel une grossesse est envisagée**, les réponses se situent **entre 23 ans et 58 ans**. La moyenne de l'âge cité se situe à **39.3 ans**, la médiane est de **40 ans**, avec un **écart-type de 8 ans**.

a) **Profils des femmes en fonction de l'âge maximal envisagé pour une grossesse :**

- **Pour les femmes qui ont répondu « envisager une grossesse jusqu'à 25 ans maximum » :**

Ces femmes représentent **4%** (N = 5) des réponses totales.

La moyenne d'âge de ces femmes est de **20 ans**. L'âge maximal moyen envisagé pour une grossesse est de **22.8 ans**. Parmi elles, 1/5 a déclaré réaliser des études, et 4/5 ont déclaré avoir avec une activité professionnelle ou sans emploi.

Concernant leur niveau d'études, 2/5 ont déclaré avoir un niveau licence ou plus, et 3/5 ont déclaré avoir un niveau Brevet ou Bac.

Concernant leur domaine d'études ou domaine professionnel, 1/5 ont déclaré être dans le domaine Santé Social Sport.

Seulement 1/5 a déclaré « avoir déjà entendu parlé de la réserve ovarienne », contre 4/5 qui n'en n'ont jamais entendu parlé.

Concernant leur suivi gynécologique, 3/5 ont déclaré avoir un suivi gynécologique régulier avec au moins une consultation ces deux dernières années ; 2/5 ont déclaré ne pas avoir de suivi gynécologique.

Concernant la contraception, 4/5 ont déclaré ne pas en avoir.

- **Pour les femmes qui ont répondu « envisager une grossesse jusqu'à [25 - 30 ans] maximum » :**

Ces femmes représentent **13%** (N = 15) des réponses totales.

La moyenne d'âge de ces femmes est de **21 ans**. L'âge maximal moyen envisagé pour une grossesse est de **27.2 ans**. Parmi elles, 8/15 réalisent des études, et 7/15 se déclarent avec une activité professionnelle ou sans emploi.

Concernant leur niveau d'études, 10/15 ont un niveau Brevet ou Bac, et 5/15 ont un niveau licence ou plus.

Concernant leur domaine d'études ou domaine professionnel, 6/15 étudient dans le domaine « Santé Social Sport » et 9/15 dans un domaine autre.

4/15 ont déclaré « **avoir déjà entendu parler de la réserve ovarienne** », et **toutes étaient étudiantes/professionnelles du domaine « Santé Social Sport »**.

11/15 n'avaient jamais entendu parler de la réserve ovarienne.

Concernant leur suivi gynécologique, 12/15 ont déclaré avoir un suivi gynécologique régulier avec au moins une consultation ces deux dernières années ; 3/15 n'avaient pas de suivi gynécologique.

Concernant l'usage de contraceptif, 11/15 ont déclaré utiliser un moyen de contraception.

- **Pour les femmes qui ont répondu « envisager une grossesse jusqu'à [31 - 35 ans] maximum » :**

Ces femmes représentent **15%** (N = 17) des réponses totales.

La moyenne d'âge de ces femmes est de **21.1 ans**. L'âge maximal moyen envisagé pour une grossesse est de **35 ans**. Parmi elles, 11/17 réalisaient des études, et 6/17 avaient avec une activité professionnelle ou sans emploi.

Concernant leur niveau d'études, 12/17 avaient un niveau Brevet ou Bac, et 5/17 un niveau licence ou plus.

Concernant leur domaine d'études ou domaine professionnel, 6/17 étudient dans le domaine « Santé Social Sport » et 11/17 dans un domaine autre.

6/17 ont déclaré « **avoir déjà entendu parler de la réserve ovarienne** », et **5/6 étaient étudiantes/professionnelles du domaine « Santé Social Sport »**. 11/15 n'avaient jamais entendu parler de la réserve ovarienne.

Concernant leur suivi gynécologique, **12/17 ont déclaré avoir un suivi gynécologique**

régulier avec au moins une consultation ces deux dernières années pour 8 d'entre elles ; 5/17 n'avaient pas de suivi gynécologique.

Concernant la contraception, 13/17 déclaraient prendre une contraception.

- **Pour les femmes qui ont répondu « envisager une grossesse jusqu'à [36 - 40 ans] maximum » :**

Ces femmes représentent **31%** (N = 36) des réponses totales.

La moyenne d'âge de ces femmes est de **22 ans**. L'âge maximal moyen envisagé pour une grossesse est de **39 ans**. Parmi elles, 25/36 réalisaient des études, et 11/36 avaient avec une activité professionnelle ou étaient sans emploi.

Concernant leur niveau d'études, 22/36 avaient niveau licence ou plus, et 11/36 avaient un niveau Brevet ou Bac.

Concernant leur domaine d'études ou domaine professionnel, 22/36 étudiaient ou exerçaient dans le domaine « Santé Social Sport » et 14/36 dans un domaine autre.

Concernant la réserve ovarienne, 18/36 déclaraient en **avoir déjà entendu parler**, et 18/36 n'avaient jamais entendu parler de la réserve ovarienne.

Concernant leur suivi gynécologique, 30/36 ont déclaré avoir un suivi gynécologique régulier dont 27/30 ont consulté au moins une fois ces deux dernières années ; 6/36 n'avaient pas de suivi gynécologique.

Concernant la contraception, 29/36 déclaraient prendre une contraception.

- **Pour les femmes qui ont répondu « envisager une grossesse jusqu'à [41 - 45 ans] maximum » :**

Ces femmes représentent **22%** (N = 25) des réponses totales.

La moyenne d'âge de ces femmes est de **23.4 ans**. L'âge maximal moyen envisagé pour une grossesse est de **44 ans**. Parmi elles, 17/25 réalisaient des études, et 8/25 avaient avec une activité professionnelle ou étaient sans emploi.

Concernant leur niveau d'études, 20/25 avaient niveau licence ou plus, et 5/25 avaient un niveau Brevet ou Bac.

Concernant leur domaine d'études ou domaine professionnel, 12/25 étudiaient ou exerçaient dans le domaine « Santé Social Sport » et 13/25 dans un domaine autre.

Concernant la réserve ovarienne, 13/25 déclaraient en **avoir déjà entendu parler**, et 12/25 n'avaient jamais entendu parler de la réserve ovarienne.

Concernant leur suivi gynécologique, 23/25 ont déclaré avoir un suivi gynécologique avec au moins une consultation ces deux dernières années ; 2/25 n'avaient pas de suivi gynécologique.

Concernant la contraception, 23/25 déclaraient prendre une contraception.

- **Pour les femmes qui ont répondu «envisager une grossesse jusqu'à [$>$ 46 ans] maximum» :**

Ces femmes représentent **16%** (N = 19) des réponses totales.

La moyenne d'âge de ces femmes est de **21.1 ans**. L'âge maximal moyen envisagé pour une grossesse est de **51 ans**. Parmi elles, **15/19 réalisaient des études**, et 4/19 avaient avec une activité professionnelle ou étaient sans emploi.

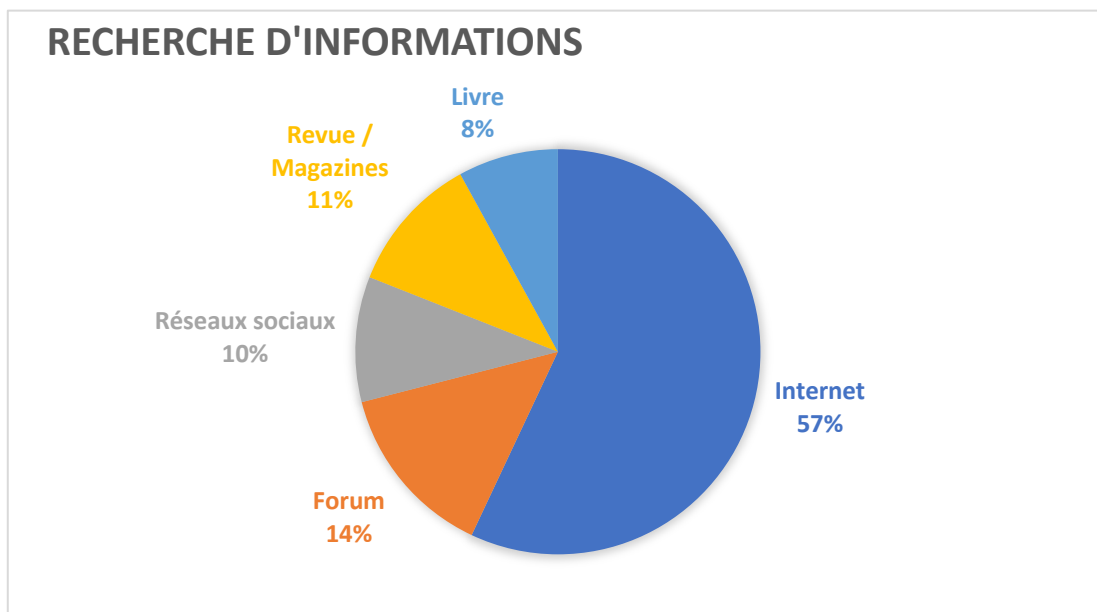
Concernant leur niveau d'études, 13/19 avaient niveau licence ou plus, et 6/19 avaient un niveau Brevet ou Bac.

Concernant la réserve ovarienne, 14/19 ont déclaré en **avoir déjà entendu parler**, et **13/14 étaient étudiantes ou professionnelles du domaine « Santé, Social, Sport »**, et 5/19 ont déclaré ne jamais en avoir entendu parler.

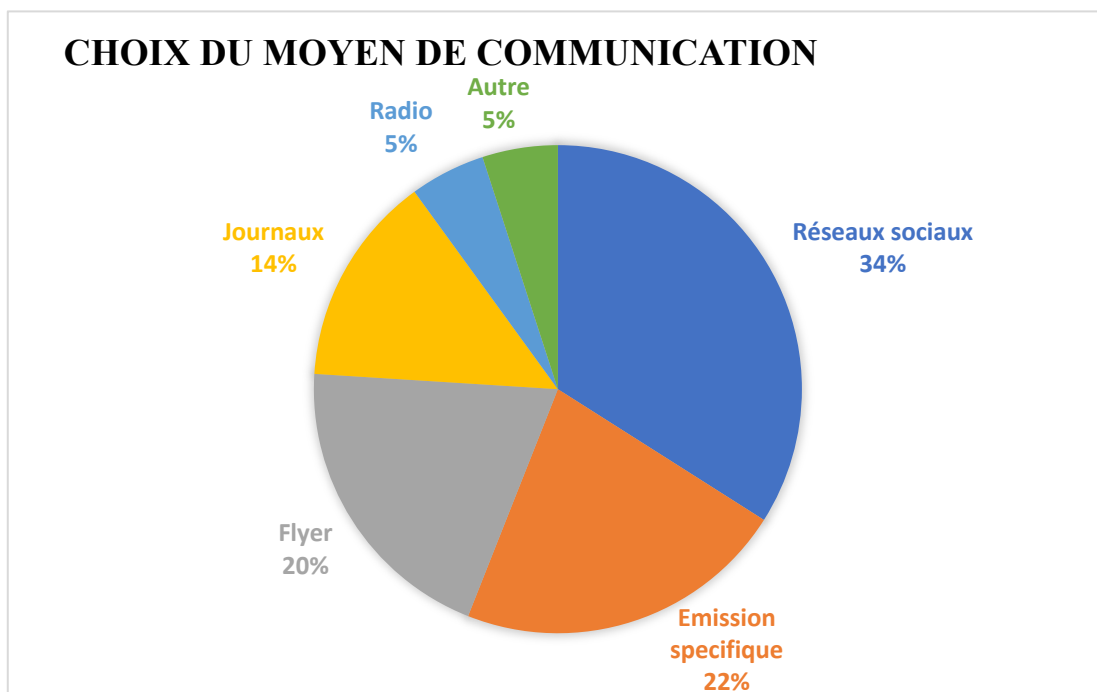
Concernant leur suivi gynécologique, 16/19 ont déclaré avoir un suivi gynécologique régulier avec au moins une consultation ces deux dernières années ; 3/19 n'avaient pas de suivi gynécologique. 14/19 ont déclaré prendre une contraception.

b) Concernant les moyens de communication utilisés par les jeunes femmes :

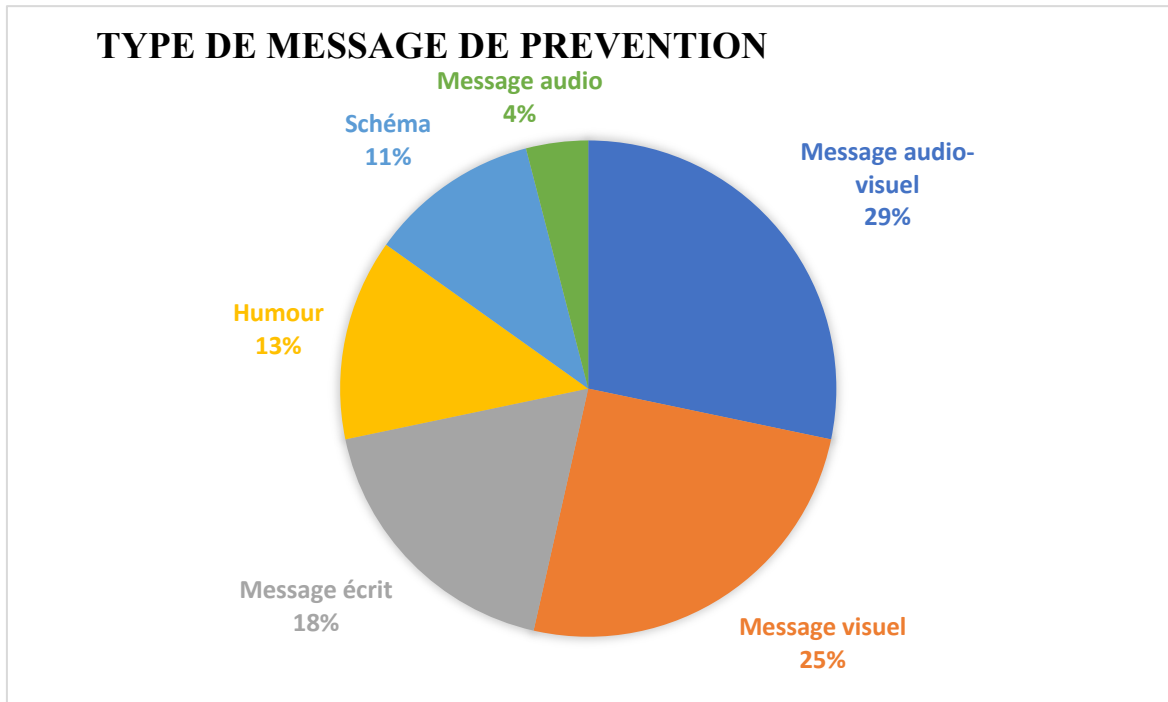
En réponse à la question : « *Lorsque vous souhaitez rechercher une information, quelle(s) méthode(s) préférentielle(s) utilisez-vous ?* »



En réponse à la question : « *A quel(s) moyen(s) d'information(s) êtes-vous le plus sensible ?* »



En réponse à la question : « A quels types de messages de prévention pensez-vous être le plus sensible ? »



IV- Analyse et discussion

1- Validité et fiabilité des articles retenus :

Concernant la validité et la fiabilité de l'étude, le point clé repose sur le fait que les études toxicologiques sont essentiellement des *études exposés/non exposés* chez les animaux sur une durée définie. Or, nous avons vu que les principaux problèmes des substances environnementales toxiques résident dans le fait que leur toxicité n'est pas seulement due à la substance concernée en elle-même : elles interagissent avec d'autres substances présentes dans notre environnement (effets cocktails) et certaines peuvent interférer avec le fonctionnement de l'organisme et le fonctionnement hormonal, même à dose faible, entraînant des effets différents selon la période d'exposition (perturbateur endocrinien).

De plus, la très longue durée d'exposition (période in-utéro, enfance, adolescence, vie adulte) et la multiplicité des substances augmentent considérablement les difficultés d'études.

Néanmoins, un grand nombre de ces substances ont montré des effets in vitro et in vivo.

Concernant les revues, les articles provenaient de revues médicales internationales comme :

- ✦ Human Reproduction,
- ✦ Human fertility,
- ✦ Obstetrics and Gynecology,
- ✦ Physiological reviews,
- ✦ Environment International,
- ✦ Environmental Health,
- ✦ Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology,
- ✦ Environmental and Molecular Mutagenesis,
- ✦ Reproductive Toxicology,
- ✦ Environmental Research,
- ✦ Molecular Reproduction Development,
- ✦ Biology of reproduction

Le niveau de preuve des articles a été défini selon les recommandations et la gradation établie par la HAS (HAS, 2013).

2- Revue de la littérature

Perturbations engendrées :

- Effets sur l’ovaire, les follicules et les ovocytes :

Bisphénol A : Augmentation de l’atrésie folliculaire, augmentation de l’apoptose (Hart, 2016 ; Vabre *and al.* 2017). Diminution de la réserve ovarienne et diminution de la qualité ovocytaire (Minguez-Alarcon *and* Gaskins, 2017). Perturbation de la folliculogénese avec des effets différents selon le stade du follicule (Caserta, 2010). Les effets **transgénérationnels** sont suspectés (Vabre, 2017)

PCB : diminution du poids des ovaires, augmentation de l’atrésie folliculaire (Hart, 2016). Des preuves scientifiques ont démontré une atrésie prématurée du pool ovocytaire entraînant une ménopause plus précoce en contact avec les PCB. Les effets **transgénérationnels** sont suspectés (Vabre *and al.* 2017).

Phtalates : *Les métabolites du phtalate sont hautement suspectés d’être impliqués dans l’insuffisance ovarienne prématurée (IOP)* – Ces métabolites engendrent des perturbations de la folliculogénese, avec une augmentation de l’apoptose ; aboutissant à une diminution du nombre total d’ovocytes matures, donc une diminution de la réserve ovarienne et une ménopause plus précoce (Vabre *and al.* 2017). La diminution de la réserve ovarienne est **d’autant plus marquée si l’âge de la femme est inférieur à 37 ans** (Minguez-Alarcon *and* Gaskins, 2017).

Les effets **multigénérationnels et transgénérationnels** sont **hautement suspectés**, et une exposition journalière aux phtalates, même à faible dose, code pour **des gènes pro-apoptotiques**, ceux-ci étant impliqués dans la diminution prématurée de la réserve ovarienne. (Vabre *and al.* 2017 ; Zhang *and al.* 2016)

Tabac : Mis en cause dans la **diminution du nombre de follicules primordiaux**, il entraîne une inhibition de la croissance folliculaire, et des altérations de la méiose. Il

engendre une diminution du **nombre d'ovocytes** (donc diminution de la réserve ovarienne), avec une augmentation du risque d'insuffisance ovarienne prématurée (Dechanet *and al.* 2010 ; Hart, 2016).

Chez une femme tabagique, la **ménopause** est avancée de **2 ans** en moyenne, en comparaison à une femme non tabagique (Dechanet *and al.* 2010).

Fumée du tabac (fumeur passif) : L'augmentation de l'apoptose a également été démontré chez les fumeurs passifs, entraînant une diminution de la production de follicules, une diminution du nombre d'ovocytes et de la qualité ovocytaire.

Le **tabac** est suspecté d'avoir des effets à long terme **sur la génération suivante (effet transgénérationnel)**. (Camelin *and al.* 2016 ; Dechanet *and al.* 2010)

Triclosan : Il entraîne une diminution du nombre de follicules antraux (ceux-ci étant un des marqueurs de la réserve ovarienne) (Jurewicz *and al.* 2019).

- Effets sur le cycle menstruel :

BPA : Engendre des perturbations du cycle menstruel avec un raccourcissement de la phase lutéale (Minguez-Alarcon *and Gaskins*, 2017).

PCB : Certains sous-groupes de PCB sont associés à la présence de cycles anovulatoires (Gallo *and al.* 2016).

Phtalates : Ils engendrent des raccourcissements de la phase lutéale (Minguez-Alarcon *and Gaskins*, 2017).

- Effets sur la fécondabilité et TTP (Time To Pregnancy):

BPA : Le BPA engendre une diminution de la fécondabilité de 11% ; **à taux élevé, le BPA diminue la fécondabilité de 30% et l'effet est d'autant plus marqué si l'âge maternel est supérieur à 30 ans.** (Wang *et al.*, 2018)

PCB : A taux élevé de PCB, le TTP est significativement plus long (Gallo *and al.* 2016).

Phtalates : Augmentation du TTP (Minguez-Alarcon *and Gaskins*, 2017).

Triclosan : Semble diminuer la fécondité, augmentation du TTP. Nécessite d'autres études, le Triclosan est récent dans l'industrie et encore trop peu étudié. (Minguez-Alarcon *and* Gaskins, 2017).

Tabac : Diminution de la fertilité avec une **notion dose**. Forte association entre « tabac et âge supérieur à 30ans » et la diminution de la fertilité féminine (Wesselink *and al.* 2018). Une femme qui n'a **jamais fumé** mais **exposée in-utéro à plus de 10 cigarettes/jour a une fertilité diminuée** comparée à une femme qui **n'a jamais fumé, non-exposée** au tabac in utéro. (Wesselink *and al.* 2018) Ainsi, les effets du tabac étant liés à une **notion de dose**, il est nécessaire d'encourager toute personne à **arrêter** ou à **diminuer** sa consommation de tabac. (Dechanet *and al.* 2010)

- Effets sur la stéroïdogénèse :

BPA : Il interfère avec la stéroïdogénèse via l'interaction avec un récepteur nucléaire (Hart, 2016).

Tabac : Certains composés du tabac sont des perturbateurs endocriniens et engendrent des perturbations de la stéroïdogénèse, et la création d'un climat androgénique. (Dechanet *and al.* 2010)

- Effets sur l'implantation et la grossesse :

Tabac : Il est impliqué dans la diminution du taux d'implantation, et l'augmentation du risque d'aneuploïdie. (Hart, 2016)

BPA : Entraîne une diminution du taux d'implantation (Minguez-Alarcon *and* Gaskins, 2017).

- Effets sur les trompes :

Tabac : Entraîne une diminution de la vascularisation de la trompe, diminution de la mobilité des cils, diminution de la contraction tubaire. (Hart, 2016 ; Dechanet *and al.* 2010)

- Effets en AMP :

Tabac : La consommation de tabac au sein du couple en cours de FIV entraîne une diminution des chances de grossesse de 1/5^{ème} à l'issue de la FIV (Hart, 2016). Au cours de la FIV, le tabac engendre une diminution de la réponse de l'ovaire à la stimulation. (Hart, 2016).

Phtalates : Ils entraînent la diminution du taux de grossesse clinique et de naissance vivante après une FIV (Minguez-Alarcon *and* Gaskins, 2017).

- Effets sur l'AMH (Hormone Anti Müllérienne):

L'AMH est une hormone sécrétée par les cellules de la granulosa des follicules antraux et pré-antraux. Elle est impliquée dans la régulation du développement folliculaire en freinant le recrutement des follicules en croissance. Ainsi, sa diminution prématurée témoigne d'une réserve ovarienne altérée. La concentration d'AMH sérique peut être mesurée à n'importe quel moment du cycle, et même sous contraception hormonale. Elle représente un bon marqueur de la réserve ovarienne, avec le Compte de Follicules Antraux (AFC). (Streuli *and al.* 2013)

Phtalates : Ils entraînent une réduction du taux d'AMH, au travers de mécanisme(s) encore inconnu(s) à ce jour. (Hart, 2016)

Tabac : Il entraîne une réduction du taux d'AMH et une augmentation du stress oxydatif. (Vabre *and al.* 2017)

- Effets d'une exposition in-utéro :

BPA : Hautement suspecté de diminuer la fertilité de l'individu futur, le BPA a une forte affinité pour le récepteur ERR- α , fortement exprimé au niveau du placenta. Le ligand naturel de ce récepteur est actuellement inconnu (Caserta *and al.* 2010). Le dosage de BPA est possible dans l'urine, le sang, le liquide folliculaire et le **liquide amniotique** : le taux mesuré dans ce liquide est **cinq fois plus important que celui retrouvé dans l'urine**. (Hart, 2016)

- Effets sur la prolactine :

BPA : Stimulation de la prolactine (Caserta *and al.* 2010).

- Effets des substances sur le sex-ratio :

Tabac : altère le sex-ratio, moins de chance d'obtenir un fœtus de sexe masculin si consommation de tabac (Caserta *and al.* 2010).

- Autres effets :

- ✦ Le tabac augmente la susceptibilité de l'individu aux perturbateurs endocriniens. (Caserta *and al.* 2010)
- ✦ Le tabac diminue la fertilité. Cependant, les effets sur la modification de la fertilité sont **réversibles à l'arrêt du tabac**. Il y a donc un intérêt, quel que soit l'âge de la femme, à l'encourager à stopper sa consommation de tabac. (Wesselink *and al.* 2018)
- ✦ Concernant la **co-exposition**, étant **l'exposition concomitante à plusieurs substances, une seule étude** compare l'exposition au 4-vinylcyclohexene diepoxide (VCD) et aux métabolites du phtalate séparément, ou combinés. Cette étude montre que la **combinaison des deux facteurs a des effets plus délétères** que les effets des deux facteurs étudiés isolément. De plus, elle montre également une **modification de l'expression des gènes** impliqués dans **l'insuffisance ovarienne prématurée** avec un **effet transgénérationnel**. (Tran *and al.* 2018)
- ✦ **Plus l'âge est important, plus le taux de polluant retrouvé augmente** (Gallo *and al.* 2016), et **l'effet des toxiques environnementaux** est d'autant plus important que **l'âge de la femme est supérieur à 30 ans**. (Wang *and al.* 2018)
Or, le problème réside dans le fait qu'en 2019, l'âge moyen de la mère à l'accouchement se situait à **30.7 ans**, alors qu'il était de **29.3 ans** dans les années 2000, et ce chiffre ne cesse d'augmenter depuis les années 90. (INSEE, 2020)
L'ovocyte dispose d'une capacité de réparation si des dommages sont créés, mais cette capacité de réparation décroît avec l'âge.

Cela explique pourquoi l'impact des perturbateurs endocriniens augmente lorsque l'âge augmente. (Menezo *and al.* 2018)

- ✦ **L'effet est d'autant plus important** chez la **femme obèse** car il y a une **accumulation** des substances toxiques au sein du tissu adipeux. (Karwacka *and al.* 2017). À l'échelle mondiale, le nombre de cas d'obésité a presque triplé depuis les années 1975. (OMS, 2018). L'augmentation généralisée de la prévalence de l'obésité a même été qualifiée d'« épidémie » par l'Organisation mondiale de la santé. Actuellement, la plupart de la population mondiale vit dans des pays où le surpoids et l'obésité font davantage de morts que l'insuffisance pondérale (OMS, 2018). Pour exemple, le dosage dans le sérum de BPA est 30 à 40% plus élevé chez une femme obèse (IMC > 30 kg/m²) en comparaison avec une femme ayant un IMC normal (IMC de 18.5 à 25 kg/m²). (INSERM, 2019)
Cependant, les substances se retrouvent libérées après une perte de graisse.
Il y a donc un intérêt à encourager toute personne obèse à perdre du poids. (Hart, 2016)
- ✦ A ce jour, l'environnement est suspecté d'être impliqué dans l'apparition de pathologies gynécologiques, d'étiologie encore inconnue, comme le **syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), l'endométriose, ou bien même dans l'apparition de fibromes utérins.** (Caserta *and al.* 2010).

Les mécanismes d'action de ces substances sont néanmoins **peu connus ou inconnus**, où les effets engendrés dépendent de la *dose, de la période d'exposition, des autres substances associées*, de la *chronicité* et de *l'individu en lui-même*, suivant une **relation non linéaire** entre perturbateur endocrinien et fertilité. (Hart, 2016 ; Menezo *and al.* 2018)

Les modes de contamination de l'Homme reposent principalement par une *contamination orale* (par ingestion ou migration du contenant dans le contenu), *dermatologique via la peau ou les muqueuses* (la peau n'est pas une barrière, elle absorbe les composés en contact avec celle-ci) et par *inhalation*. Une particularité demeure pour le PCB qui, interdit en France dans les années 70 en raison de sa toxicité, s'accumule dans le tissu adipeux des poissons gras, mais également dans le

sol et l'eau, ayant pour conséquence une contamination aux PCB toujours existante par l'ingestion d'aliments contaminés et via l'environnement. (Gallo *and al.* 2016)

Cependant, certaines études montrent des **résultats hétérogènes** car les résultats dépendent : du *recrutement de la population* (fertile ou infertile), du *type d'étude* (prospective ou rétrospective), du *dosage de l'agent étudié* (nombre de prélèvements, dans le sérum ou l'urine), du *régime alimentaire et des habitudes de vie* de la population concernée, de l'*environnement* (urbain ou rural), de l'*exposition professionnelle* éventuelle, et de la *co-exposition*.

Bien que ces études démontrent des effets in-vitro et/ou in-vivo, la totalité d'entre-elles concluent sur **la nécessité de mener des études complémentaires**, en tenant compte **du mode de vie de la population étudiée**, qui représente une source d'exposition non négligeable.

Pour exemple, dans l'étude de Wesselink *and al.*, ils ont mis en avant que les femmes *tabagiques* avaient tendance à réaliser des choix *moins sains* concernant leur santé. Ainsi, elles consommaient en moyenne plus d'alcool, de drogues, de sodas que les femmes non tabagiques ; tout cela ayant un impact sur leur fertilité.

De plus, il est nécessaire de réaliser d'autres études à plus grande échelle, en intégrant la **co-exposition** afin de se rapprocher de l'environnement dans lequel nous nous trouvons et pour **comprendre de manière plus spécifique le mécanisme d'action** de ces substances.

Prenons l'exemple du Bisphénol A : celui-ci peut avoir des effets antagonistes sur la même cible (stimulation ou inhibition de la croissance folliculaire), selon la période de la vie et les autres substances présentes au sein de l'organisme étudié.

Depuis le **1^{er} janvier 2015**, le Bisphenol A est interdit, en France, dans les produits (biberons, contenants alimentaires, jouets) à destination des enfants de moins de 3 ans, et dans les contenants alimentaires en contact avec les denrées (plastiques, conserves).

La dangerosité du Bisphenol A n'est **plus à prouver** et les industriels se targuent de préciser sur certains emballages « Sans BPA ».

Néanmoins, le choix d'étudier cette substance a été fait car, bien que le Bisphénol A soit interdit, celui-ci est remplacé par d'autres Bisphenols comme le Bisphenol S, F ou B, de structure similaire au A, **avec des propriétés endocriniennes identiques au Bisphenol A...** (Minguez-Alarcon *and* Gaskins, 2017)

Une étude récente publiée en juillet 2019 compare la biodisponibilité entre le Bisphenol A et le Bisphenol S après ingestion des deux substances.

Ainsi, à doses équivalentes, **les taux de Bisphenol S** retrouvés étaient **250 fois plus importants** que ceux du Bisphenol A. Il n'existe aucune réglementation actuelle sur le Bisphenol S.

D'autres encore ne sont pas ou moins connus du grand public, et les études de toxicité ont un peu de retard : c'est l'exemple du **triclosan** qui est toujours retrouvé dans les produits d'hygiène et cosmétiques (*dentifrice, gels hydro alcooliques, gels intimes, savons...*), malgré sa **toxicité sur la reproduction**, qui a été mise en lumière depuis les années 2000.

Suite à ces recherches bibliographiques, un tableau récapitulatif des effets et des substances étudiées a été réalisé, il a été mis en Annexe N°6.

3- Analyse des réponses du questionnaire :

Concernant les réponses aux questionnaires, nous avons pu mettre en évidence plusieurs points :

✦ **La réalisation d'études chez la jeune femme est corrélée à un projet de maternité plus tardif.**

En effet, les femmes qui **réalisaient des études** (N= 78) ont déclaré projeter une grossesse jusqu'à, en moyenne, l'âge maximal de **41 ans**.

Les femmes qui **n'ont pas réalisé d'études** (N=41) avaient en moyenne, un projet de grossesse envisagé jusqu'à **36 ans** maximum, soit une différence de **5 ans**.

Concernant **leur niveau d'études** : les femmes réalisant des **études supérieures** (master/doctorat) ont déclaré projeter une grossesse jusqu'à, en moyenne, l'âge maximum de **42 ans**.

Pour rappel, la moyenne de la totalité des femmes interrogées se situe à **39 ans**.

Ainsi, nous observons que la **réalisation d'études supérieures** est corrélée à un **report du projet de maternité chez la jeune femme**.

Néanmoins, il est intéressant d'observer que les femmes ayant répondu **réaliser des études** étaient les plus nombreuses (**60%**) à déclarer : « *Avoir une notion connue de la réserve ovarienne* », et **82%** l'ont citée comme étant **limitée** (N=64). Pourtant, celles-ci projettent une grossesse plus tardive *de 5 ans* par rapport à celles qui n'ont pas réalisé d'études. La notion de réserve ovarienne n'est donc qu'une **notion abstraite** pour ces jeunes femmes.

✦ **La majorité d'entre-elles dispose d'un suivi gynécologique, puisque 84% ont au moins eu une consultation ces deux dernières années, et 77% prennent une contraception.**

Cela nous offre la possibilité de sensibiliser ces femmes à la protection de leur fertilité, en délivrant des messages de prévention au sein de consultations médicales de suivi ou de renouvellement de contraception par exemple, que ce soit avec un(e) gynécologue, un(e) sage-femme, ou un(e) médecin généraliste.

✦ **Il demeure un manque d'information concernant la physiologie de la fertilité féminine et de la réserve ovarienne au sein de la population générale mais également chez les étudiantes du domaine Santé / Social / Sport**

Lorsque nous nous intéressons à leurs connaissances sur la réserve ovarienne, un constat est à faire :

Celles qui ont déclaré « *Avoir déjà entendu parler de la notion de réserve ovarienne* » (48%) envisagent une grossesse, en moyenne jusqu'à *l'âge maximum de 42 ans*, **soit cinq ans plus tard** que celles qui ont déclaré « *Ne jamais avoir entendu parler de la notion de réserve ovarienne* » (52%).

Pourtant, pour 90% d'entre-elles, la réserve ovarienne est décrite comme étant limitée, et aucune ne la décrit comme étant infinie.

Il est également important d'ajouter que **90% des réponses provenaient de femmes étudiantes ou professionnelles du domaine « Santé/Social/Sport »**.

Cependant, malgré leur formation initiale quant à la fertilité humaine (incluant la réserve ovarienne), deux points sont à spécifier :

- ✦ Leur vision de la réserve ovarienne **n'est pas axée** comme **une notion de stock déterminé**. Les réponses à la question ouverte concernant leur(s) connaissance(s) sur la réserve ovarienne ont été mises en annexe (Annexe N°5) ; il est important de préciser que certaines définitions sont *inexactes*.
- ✦ Leur projet de maternité tardif (**16%** envisageaient une grossesse **jusqu'à > 46 ans** dont **90% d'entre-elles étaient étudiantes du domaine Santé, Social, Sport**) reflète leur manque de connaissance sur la fertilité. Il en ressort donc que la notion de réserve ovarienne, même si elle *semble être connue*, n'est pas réellement comprise, donnant lieu à une **vision erronée** de la **fertilité** de la femme.

Cependant, ces étudiantes du domaine de la Santé, en particulier du domaine des Sages-femmes, représentent les futures professionnelles de demain. Or, comment transmettre un message de prévention si elles-mêmes n'en connaissent pas les enjeux et les risques ?

Ainsi, il semblerait important de **renforcer la formation initiale et continue** des professionnels de Santé, concernant la physiologie de la fertilité humaine et sur la constitution de la réserve ovarienne féminine et sa décroissance avec le temps ; en y intégrant tous les facteurs pouvant menacer la fertilité humaine afin de prévenir les risques d'infertilité.

Rappelons qu'à ce jour l'infertilité concerne **18% des couples en âge de procréer**. (Santé Publique France, 2012)

Il est essentiel d'insister sur le fait que la réserve ovarienne est **une réalité physiologique**, et que la fertilité d'une femme **diminue dès l'âge de 30 ans**, avant de **chuter brutalement** aux alentours de l'âge de **35 ans**. (CNGOF, 2008)

✦ **Comment les jeunes femmes s'informent-elles ?**

... Internet et les Forums en tête de liste

Concernant les moyens d'informations utilisés, pour rechercher une information, les jeunes femmes se penchent majoritairement (**57%**) vers une **recherche Internet** sur un **moteur de recherche**, suivi des **forums internet** pour **14%** d'entre elles ; **10%** se penchent sur les **réseaux sociaux** et **8%** vers les **livres** ou **revues spécialisées**.

Actuellement, les informations publiées sur les réseaux sociaux ou sur les forums n'offrent aucune garantie : ils peuvent avoir des sources variables, avec du contenu variable, et aucune garantie n'est faite concernant la véracité des informations délivrées. La portée d'une information complètement fautive sera égale à celle d'une information vérifiée, donnant lieu à **l'information mais également à la désinformation**. En l'absence d'information adéquate diffusée, ces femmes se tournent vers des modes d'informations pouvant être délétères (exemple : les forums, les réseaux sociaux).

Concernant le message de prévention, le choix s'est porté vers un **moyen audiovisuel à 29%** (et un moyen visuel à 25%), l'avantage de celui-ci étant de pouvoir y intégrer plusieurs autres messages facilitant la compréhension de la problématique comme des *schémas*, *utilisation de l'humour*, mais également des *messages écrits*, *audios* ou *imágenes*. De plus, ce type de message pourrait ainsi être diffusé sur des supports faciles d'accès grâce à Internet (puisque'il est le moyen préférentiel d'informations des jeunes femmes de 15 à 30 ans) pour ensuite être diffusé sur les réseaux sociaux.

Ainsi, en accord avec le 3^{ème} et 4^{ème} Plan National, ce travail de recherche s'inscrit dans une **démarche de Santé Publique**, afin d'informer et de prévenir les situations à risques d'engendrer des dommages sur la santé des femmes. Le 4^{ème} plan (mis en place en 2020) s'articule autour d'un axe visant à informer, communiquer et former les professionnels et les citoyens en matière de santé environnementale. (Ministère des Solidarités et de la Santé, 2019)

Le métier de Sage-femme **permet d'accompagner les femmes en bonne santé tout au long de la vie**. Ainsi, il est important d'entreprendre des actions afin de protéger la santé des femmes, des nouveau-nés et plus largement des couples rencontrés.

Afin de discuter des **besoins des patients** ayant fait face, ou faisant encore face à une infertilité, une rencontre a été organisée avec **BAMP**, une association de patients à l'Assistance Médicale à la Procréation créée en 2003 et reconnue d'intérêt général. A la question : « *Qu'est-ce que vous auriez aimé que l'on vous dise, 10 ans avant votre parcours d'infertilité ?* », la réponse était simple : « *Être informé.* ». Nous avons eu ensemble, plusieurs idées afin de faciliter la prévention et diffuser une information, car le manque d'information est une perte de chance, qui aurait pu être évité.

L'information délivrée doit être claire, simplement explicitée, sans culpabilisation, et renouvelée à différents moments de la vie.

Elle devrait traiter de la **fertilité de l'homme et de la femme**, en intégrant le terme de **réserve ovarienne**, défini comme un stock constitué en période anté-natale, qui s'épuise au fur et à mesure de la vie de manière physiologique, jusqu'à l'épuisement du stock, témoigné par la ménopause.

Néanmoins, ce stock est variable d'une femme à une autre, il est défini génétiquement ; mais celui-ci peut s'épuiser prématurément (avant l'âge de 40 ans), après exposition à différents facteurs, toxiques pour la reproduction et la fertilité, comme le tabac, l'alcool, l'obésité, les facteurs environnementaux ayant des effets multiples entre eux.

L'information délivrée devrait également traiter des perturbateurs endocriniens et des moyens de se protéger.

La délivrance de cette information pourrait débuter dès *l'école primaire*, avec une information adaptée à l'âge des enfants, pour être renouvelée au *collège, lycée* et au sein des **études supérieures**, puisqu'en effet, la réalisation d'études supérieures est un facteur de risque à l'infertilité.

Renouveler un grand nombre de fois cette information permettrait de l'intégrer au fur et à mesure du temps, comme nous le faisons pour la Prévention des infections sexuellement transmissibles par exemple, ou l'information sur la contraception.

Ensuite, la prévention doit passer par une **sensibilisation des professionnels de santé** concernés, incluant les *médecins généralistes, les gynécologues-obstétriciens, et les sages-femmes*. L'idée a également été émise de sensibiliser les *médecins du travail*, étant des intermédiaires entre le milieu professionnel de la femme et le corps médical.

Concernant les sages-femmes, elles sont en capacité de suivre une femme de son adolescence jusqu'après la ménopause en l'absence de pathologie chronique. (CNOSF, 2015)

Ainsi, il faudrait renforcer le programme de leur **formation initiale et continue** sur la fertilité humaine, pour ensuite être en mesure de délivrer des messages de prévention aux femmes / couples qu'elles rencontrent. Pour cela, il semblerait important d'aborder la fertilité féminine, mais également masculine, en lien avec le recul de l'âge maternel à la première grossesse, qui peut menacer les chances de concevoir naturellement. Il semblerait également important d'aborder les techniques pratiquées d'Aide Médicale à la Procréation et leurs objectifs propres, et cela dès le début de la formation initiale (et non pas en fin de cursus), afin de lever les idées reçues sur les résultats obtenus à l'issue d'une prise en charge médicale. (Chelli and al. 2015) Rappelons qu'une fois que le diagnostic d'insuffisance ovarienne est posé, la seule solution pour le couple de concevoir est de bénéficier d'un don d'ovocytes.

La **consultation pré-conceptionnelle** pourrait également constituer une fenêtre favorable à une action préventive, tout comme **les cours de préparation à la naissance et à la parentalité**, où les thèmes tels que les perturbateurs endocriniens et reprotoxiques pourraient être abordés en vue de protéger la santé de l'enfant en devenir. Un certain nombre de ces substances agissent sur *l'individu exposé* mais également sur sa *descendance* : **les femmes enceintes exposent leur fœtus à une diminution de la réserve ovarienne en s'exposant aux substances chimiques.**

Heureusement, des solutions envisageables permettraient de limiter l'exposition humaine aux perturbateurs endocriniens et autres substances toxiques. (Chamoux, 2016)

Ainsi, il est recommandé d'éviter de réchauffer les denrées alimentaires dans leurs emballages au micro-onde, de remplacer (lorsque c'est possible) le conditionnement en plastique ou en conserve, **par des conditionnements en verre**, plus sain et plus écologique.

L'apport suffisant **en vitamine A, C, E et d'acide folique** permettrait de diminuer la pénétrance et les interactions des perturbateurs endocriniens (retrouvés dans les fruits et légumes frais par exemple). (Caserta, 2010)

Concernant les cosmétiques, privilégier des **produits naturels comme des eaux florales ou des huiles végétales**, privilégier l'usage de cosmétiques ayant des labels responsables (ex : Nature et Progrès, Ecocert) qui doivent respecter un cahier des charges strict, conférant aux produits l'absence de nanoparticules, parabène, silicones (dérivés de la pétrochimie), OGM etc. Exclure formellement certains composants comme le triclosan, les parabènes, et les huiles minérales des compositions des cosmétiques et produits d'hygiène.

Il faut également préférer l'usage d'une crème à un spray lorsque cela est possible : la vaporisation facilite l'absorption des produits par les voies respiratoires.

Concernant la pollution de l'air intérieur, il est nécessaire **d'aérer quotidiennement** son domicile, de préférence le matin, et de bannir les bougies parfumées ou encens. Nous pouvons également conseiller de favoriser l'usage de produits ménagers biodégradables, d'éviter l'usage de biocides et fongicides, et d'utiliser des gants et un masque pour le ménage.

4- Biais et limites de l'étude :

Concernant la revue de littérature :

- ✦ **Biais de sélection des mots-clefs** : un choix a été fait sur les substances les plus citées comme impliquées dans la diminution de la fertilité féminine et/ou de la réserve ovarienne grâce à une première recherche bibliographique, excluant donc certaines substances (*Exemple : Parabène, Alcool...*)
- ✦ **Biais de publication** : seuls les articles avec des résultats probants ont été publiés
- ✦ **Biais de sélection lié à la base de données** : la recherche s'est uniquement portée sur la base de données PubMed.
- ✦ **Biais linguistique** lié à l'absence d'article publié en français et la sélection d'articles publiés en anglais (exclusion des autres publications).

Concernant les questionnaires :

- ✦ Il existe également un **biais d'interprétation dans la question posée** :
« *Jusqu'à quel âge imaginez-vous pouvoir obtenir une grossesse ?* ». Les réponses allant de 23 à 58 ans, **16%** (N=19) des répondantes ont répondu un âge entre 46 à 58 ans avec **un âge moyen à 51 ans**. Malgré les efforts effectués dans la formulation afin d'éviter le risque de confusion, il est probable que certaines femmes aient mal interprété le sens de cette question.

- ✦ **Exclusion des hommes** : or c'est un problème clé.

Les femmes manquent d'information sur leur fertilité, mais quelle en ait la vision des hommes ? Il serait intéressant de réaliser cette étude par la suite afin de connaître leur vision de la fertilité humaine en général, et celle de la fertilité masculine et féminine.

- ✦ **Diffusion du questionnaire en main propre**

Le choix étant de ne pas le diffuser sur un Googleform pour éviter de passer par les réseaux sociaux ce qui aurait entraîné un biais dans les réponses concernant les moyens d'informations utilisés.

V- Conclusion

Les perturbateurs endocriniens et les substances exogènes toxiques semblent être des déterminants *de la réserve ovarienne*, et de *la fertilité humaine*.

Actuellement, les substances concernées sont retrouvées dans tous les domaines de la vie quotidienne par une exposition *domestique, professionnelle, et environnementale* (air, eau, sol). Certains facteurs ne sont plus à démontrer comme toxiques (comme le tabac ou le bisphénol A), mais d'autres font leur apparition : ils nécessitent des études complémentaires, en intégrant la notion de co-exposition liée à l'environnement, et des réajustements de la juridiction.

Plusieurs études montrent que *l'exposition au cours du développement* est la plus critique concernant *les troubles de la reproduction*. (Caserta *and al.* 2010)

Il convient donc de protéger les *populations les plus à risques* comme les femmes enceintes, les nouveau-nés, les nourrissons, et les enfants, face à ces substances à risque de perturber la fertilité humaine.

Une prise de conscience est nécessaire : il devient urgent d'informer et de sensibiliser la population, mais également de renforcer les connaissances des professionnels de Santé afin de *protéger notre fertilité*, mais également *celle de nos descendants*. La transmission de *messages de prévention* concernant la physiologie de la fertilité humaine et les agents qui la menacent, permettrait de diminuer les risques *d'être confronté à une infertilité*.

VI- Bibliographie

Académie de Médecine (2019), *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine*, « Fertilité » (Internet) disponible sur : <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?q=fertilité> consulté le 25/04/19

ANSES (2017), « Les perturbateurs endocriniens », disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/les-perturbateurs-endocriniens> consulté le 29/05/19

ANSES (2019), « Éviter une substitution du Bisphénol A par le Bisphénol B », disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/eviter-une-substitution-du-bisphénol-par-le-bisphénol-b> consulté le 18/02/20

Association française d'urologie (AFU) (2004), « La fertilité de l'homme vieillissant », disponible sur : <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/fertilite-de-lhomme-vieillissant> consulté le 30/11/19

Beets, G. (2006). Âge à la maternité et politiques sociales: Limiter le vieillissement des populations. *Informations sociales*, 132(4), 126-137

Blanc, B. Porcu, G. (2002) *Stérilité*, Ed. Arnette. France

Braun *and al.* (2013), “Personal care product use and urinary phthalate metabolite and paraben concentrations during pregnancy among women from a fertility clinic”. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, Vol. 24, (459-466)

Caserta *and al.* (2010), “Environment and women’s reproductive health”. *Human Reproduction*, 17, (418-433)

Camelin *and al.* (2016), “Maternal Smoke Exposure Impairs the Long-Term Fertility of Female Offspring in a Murine Model”, *Biology of Reproduction*, Vol. 94, No 2, (1-12)

Chamoux, C. (2016), L'influence des perturbateurs endocriniens sur la fertilité humaine. *Vocation Sage-femme*, 118 (42-43))

Chelli, L. Riquet, S. Perrin, J. Courbière, B. (2015) Faut-il mieux informer les femmes jeunes sur leur fertilité ? Etude des connaissances sur une population d'étudiantes. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 43 (2): 128-32.

Collège National des Gynécologue Obstétriciens Français, Extrait des mises à jour en Gynécologie Médiale (2008), "Le mythe de la réserve ovarienne", CNGOF.

Conseil National de l'Ordre des Sages-femmes, (2015), « Les compétences générales des sages-femmes », disponible sur : <http://www.ordre-sages-femmes.fr/infos-juridiques/textes-essentiels/> consulté le 29/01/20.

Dechanet and al. (2010), "Effects of cigarette smoking on female reproduction", *Human Reproduction*, Vol. 17, No 1, (76-96)

Gallo and al. (2016), "Endocrine disrupting chemicals and ovulation : is there a relationship?" *Environmental Research*, Vol. 151, (410-418)

Gayrard and al. (2019), "Oral Systemic Bioavailability of Bisphenol A and Bisphenol S in Pigs", *Environmental Health Perspectives*, Vol. 127, No 7.

Hart (2016), "Physiological aspects of female fertility : role of the environment, modern lifestyle, and genetics", *Physiological Reviews*, 96, (873-909)

HAS (2013), "État des lieux - Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique" disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf consulté le 01/01/2020

INPES (2014), "Santé – Environnement", disponible sur : http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/sante_environnement/index.asp consulté le 29/05/19

INRS (2018), “Perturbateurs endocriniens – Définition et mécanismes d’action“, disponible sur : <http://www.inrs.fr/risques/perturbateurs-endocriniens/definition-mecanismes-action.html> consulté le 29 mai 2019

INSEE (2017), “Un premier enfant à 28,5 ans en 2015 : 4,5 ans plus tard qu’en 1974“ – INSEE Première, disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2668280> consulté le 29/11/19

INSEE (2020), « Âge moyen de la mère à l’accouchement- Données annuelles de 1994 à 2019 », disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381390> consulté le 18/02/20

INSERM (2013), “Les troubles de la fertilité – État des connaissances et pistes pour la recherche“, disponible sur : <https://presse.inserm.fr/les-troubles-de-la-fertilite-etat-des-connaissances-et-pistes-pour-la-recherche-2/6060/> consulté le 03/09/19

INSERM (2018), “Assistance Médicale à la Procréation (AMP)“, disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/assistance-medicale-procreation-amp> consulté le 31/05/19

INSERM (2019), « Obésité, une maladie des tissus adipeux », disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/obesite>, consulté le 18/02/20

Jurewicz *and al.* (2019), “Triclosan exposure and ovarian reserve”, *Reproductive Toxicology*, Vol. 89, (168-172)

Karwacka *and al.* (2017), “Exposure to modern, widespread environmental endocrine disrupting chemicals and their effect on the reproductive potential of women: an overview of current epidemiological evidence”. *Human Fertility*, disponible en ligne sur : <http://dx.doi.org/10.1080/14647273.2017.1358828>. Consulté le 05/11/2019.

Larousse médical (2012), “Fertilité“, disponible sur : <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/fertilite/13095> consulté le 25/04/19

Menezo *and al.* (2018), “The negative impact of the environment on methylation/epigenetic marking in gametes and embryos: A plea for action to protect the fertility of future generations”. *Molecular Reproduction and Development*, 86, (1273-1282)

Ministère de la Transition écologique et Solidaires (2015), « Perturbateurs endocriniens », disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/article/perturbateurs-endocriniens> consulté le 18/02/20

Ministère de la Transition écologique et Solidaire (2019), « Stratégie Nationale sur les perturbateurs endocriniens 2 », disponible sur : <http://www.consultations-publiques.developpement-durable.gouv.fr/strategie-nationale-sur-les-perturbateurs-a1916.html> consulté le 18/02/20

Minguez-Alarcon and Gaskins (2017), “Female exposure to endocrine disrupting chemicals and fecundity : a review”. *Obstetrics and Gynecology*, Vol. 29, No 4, (202-211)

OMS (2013), “Rapport historique sur les effets pour l’homme de l’exposition aux perturbateurs endocriniens chimiques - Communiqué de presse“, disponible sur : https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2013/hormone_disrupting_20130219/fr/ consulté le 30/11/19

OMS (2018), « Obésité et surpoids », disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> consulté le 18/02/20

Ordre National des Sages-femmes (2019), “Suivi gynécologique et contraception“, disponible sur : <http://www.ordre-sages-femmes.fr/etre-sage-femme/competences/le-suivi-gynecologique-de-prevention-et-les-consultations-en-matiere-de-contraception/> consulté le 01/08/19

Santé Publique France (2012), « La fertilité des couples en France », disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/la-fertilite-des-couples-en-france> données mises à jour en 2019, consulté le 22/02/20

Streuli and al. (2013), « Dosage sérique de l'hormone antimüllérienne en gynécologie : indications et limites », *Revue Médicale Suisse*, Vol. 9. (1954-1958)

Terriou, P. (2017), *L'assistance médicale à la procréation pour les nuls*, Ed. First, France

Tran *and al.* (2018), “Depletion of follicles accelerated by combined exposure to phthalates and 4-vinylcyclohexene diepoxide, leading to premature ovarian failure in rats”. *Reproductive Toxicology*, Vol. 50, (60-67)

Vabre *and al.* (2017), “Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency : a narrative review of animal and human data”. *Environmental Health*, (16-37)

W. Hamish, B. Wallace, Thomas W. Kelsey (2010), Human Ovarian Reserve from Conception to the Menopause, *PloS ONE*, Volume 5, Issue 1, e8772

Wang *and al.* (2018), “Associations of female exposure to bisphenol A with fecundability: Evidence from a preconception cohort study”. *Environmental International*, 117, (139-145)

Wesselink *and al.* (2018), “Prospective study of cigarette smoking and fecundability”, *Human Reproduction*, Vol. 34, No. 3, (558-567)

Zhang *and al.* (2016), “Di(2-ethylhexyl)phthalate: Adverse Effects on Folliculogenesis That cannot be neglected”, *Environmental and Molecular Mutagenesis*, Vol. 57, (579-588)

VII- Glossaire

AFC – Compte des Follicules Antraux

AMH – Hormone Antimüllérienne

AMP – Aide Médicale à la Procréation

ANSES – Agence National de Sécurité Sanitaire de l'Alimentations

BPA – Bisphenol A

BPF – Bisphenol F

BPS – Bisphenol S

DEHP - Di(2-ethylhexyl)phthalate

EDC – Endocrine Disruptor Chemical

FIV – Fécondation in vitro

HAS – Haute Autorité de Santé

INSERM – Institut national de la santé et de la recherche médicale

IOP – Insuffisance ovarienne prématurée

OMS – Organisation Mondiale de la Santé

PCB – Polychlorobiphenyle

PE – Perturbateur endocrinien

RO – Réserve ovarienne

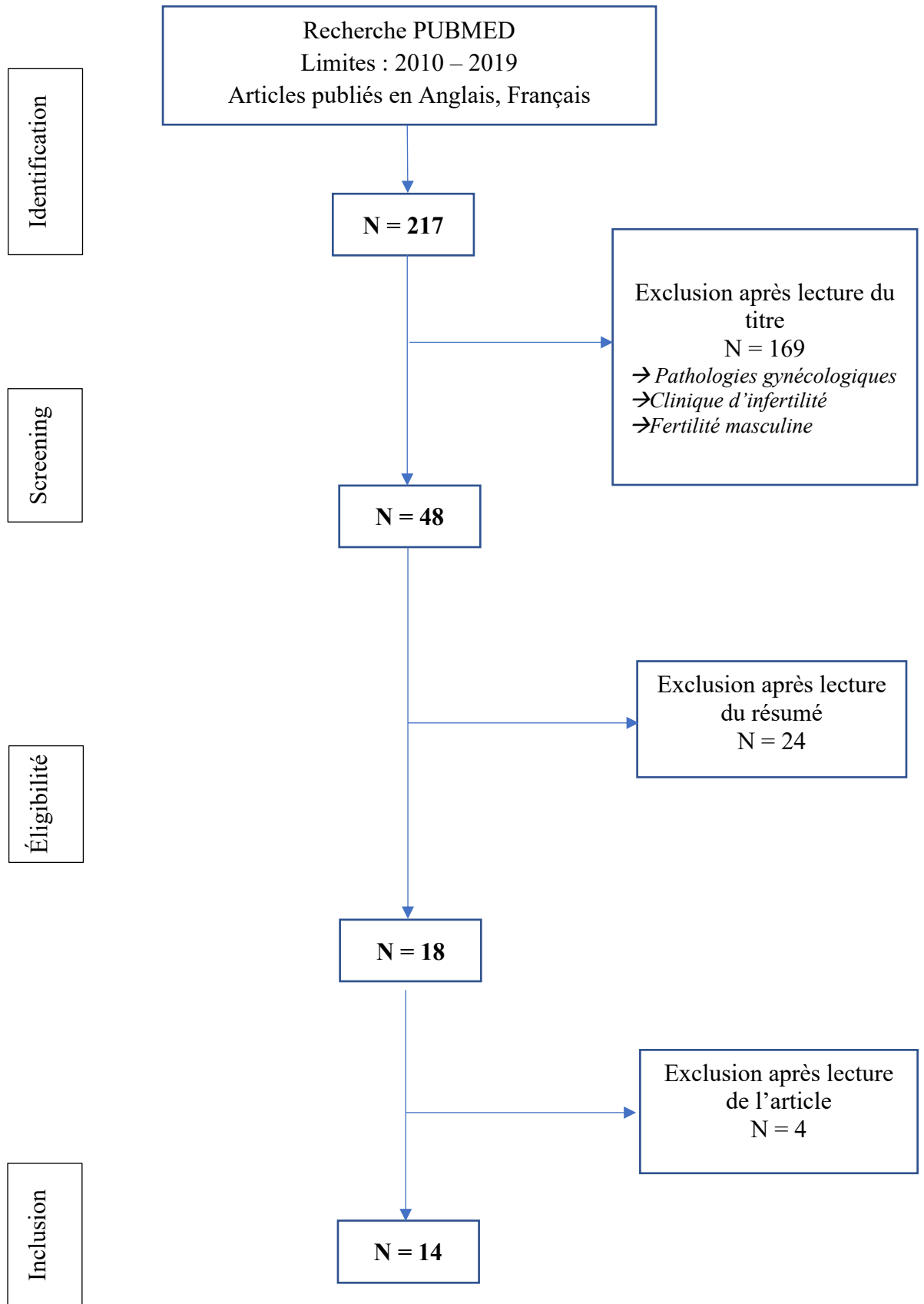
TTP – Time To Pregnancy

VCD - Vinylcyclohexene diepoxide

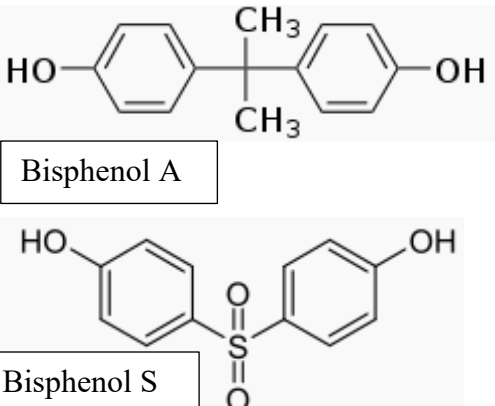
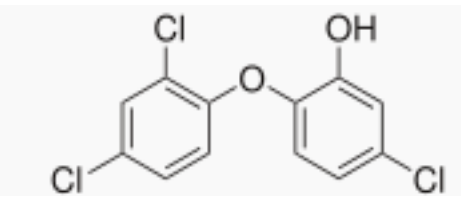
VIII- Annexes

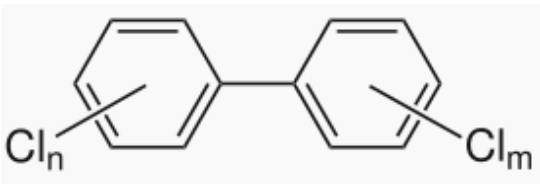
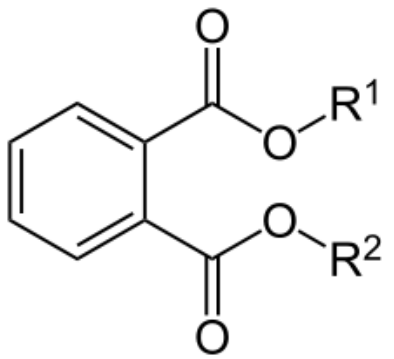
- 1) *Diagramme de flux*
- 2) *Perturbateurs endocriniens, législation*
- 3) *Exemplaire du questionnaire*
- 4) *Réponses à la question ouverte portant sur la définition de la réserve ovarienne*
- 5) *Histogramme*
- 6) *Tableau récapitulatif des effets engendrés*

Annexe N°1- Diagramme de flux



Annexe N°2 – Tableaux sur les perturbateurs endocriniens et la législation

AGENT	FORMULE TOPOLOGIQUE	UTILISATION	LEGISLATION
<p>Bisphénol A</p> <p>Et</p> <p>Dérivés phénoliques</p>	 <p>Bisphenol A</p> <p>Bisphenol S</p>	<p>Substance utilisée seule ou en association. dans les plastiques et résines.</p> <p>Récipients alimentaires : bouteilles recyclables, biberons, vaisselles, conteneurs de stockage.</p> <p>BPA possiblement présent dans résines époxy (pour fabrication revêtements, films de protection qui recouvrent l'intérieur des cannettes/ cuves à aliments et boissons). BPA peut migrer en petit quantité dans les aliments et boissons stockés dans ces matériaux.</p>	<p>EFSA (janvier 2015) : DJT BPA 5 microgramme/kg pc/jour. (autrefois à 50)</p> <p>Depuis le 1^{er} janvier 2015, il est interdit dans les <u>biberons</u> et autres <u>contenants alimentaires</u>.</p> <p>Actuellement : remplacé par autres Bisphénols (BP S, F...)</p> <p>Aucune législation sur le Bisphenol S, F.</p>
<p>Triclosan</p>		<p>Biocide à large spectre (antibactérien, antifongique, antimicrobien)</p> <p>Produits d'hygiène: dans les savons, dentifrices, bains de bouche</p> <p>Additifs dans les produits plastiques (jouets, produits médicaux, pharmaceutiques, vétérinaires, objets ménagers..)</p> <p>Additifs dans l'industrie alimentaire</p>	<p>Concentration maximale de 0.3 %, pour : les dentifrices, les savons pour les mains, les gels douche pour le corps, les déodorants sous forme de stick, les poudres pour le visage et les produits anticernes.</p>

<p>PCB</p>		<p>Utilisé intensément par le passé Contamination des sols et sédiments, des poissons, de la viande. Bioaccumulation dans la chaîne alimentaire Résistant dans l'environnement</p> <p>-Low chlorinated : retrouvés dans l'environnement (eau, air) -High chlorinated : principalement dans l'alimentation</p>	<p>INTERDIT ACTUELLEMENT (depuis les années 70)</p> <p>Perdure dans l'environnement = CONTAMINATION</p>
<p>Phthalates</p> <p>Et ses dérivés (DEHP = 50% des phtalates)</p>		<p>Classiquement de 2 types :</p> <p>-Phthalates de haut poids moléculaire Utilisé dans les matières plastiques (<i>Vinyl, adhésif, confère la flexibilité aux matériaux, leur transparence et résistance aux chocs, matériels médicaux, recouvre certains médicaments per-os, vêtements, emballage alimentaires, jouets pour enfants</i>)</p> <p>-Phthalates de bas poids moléculaire Utilisé dans les cosmétiques</p> <p>→ Retrouvés à la maison, à l'hôpital, dans les produits cosmétiques.</p>	<p>MARQUAGE NON OBLIGATOIRE</p> <p>Retrouvé dans le plastique PET 1 et 3 Dans les parfums synthétiques, regroupés sous le terme « fragrance »</p> <p>Restriction d'usage pour certains phtalates pour les contenants alimentaires, jouets pour enfants, et cosmétiques.</p> <p>Dès novembre 2020, limitation à 1000mg/kg maximum, l'usage de certains phtalates dans les vêtements, chaussures et produits connexes.</p>

Annexe N°3- Exemple du questionnaire

Quels sont les moyens utilisés par les femmes, âgées de 15 à 30 ans, pour se sensibiliser et rechercher des informations complémentaires à un message d'éducation pour la santé ?

Je m'appelle Iris Sanchez, je suis étudiante Sage-femme en 4^{ème} année à l'Ecole de Maïeutique de Marseille.

Je réalise ce questionnaire dans le cadre de mon mémoire de fin d'études de Sage-femme portant sur la fertilité des femmes et leurs connaissances, ainsi que les moyens qu'elles ont et utilisent pour s'informer. Mon mémoire est réalisée sous la direction du Dr Géraldine Porcu-Buisson, gynécologue-obstétricien à Marseille.

Ce questionnaire s'adresse uniquement aux femmes, âgées de 15 à 30 ans. La participation à ce questionnaire est **volontaire**, et strictement **anonyme**.

Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce questionnaire, il comporte 14 questions et y répondre vous prendra moins de 5 minutes.

1) Quel âge avez-vous ?

.....

2) Quelle est votre activité ?

1. Je fais des études
2. Je travaille
3. Je suis sans emploi
4. Autres :

3) Quel est votre niveau d'étude ?

1. Niveau Brevet des collèges
2. Niveau BAC
3. Niveau Licence
4. Etudes supérieures
5. Doctorat

4) Quel est votre domaine d'études / votre domaine professionnel ?

1. Agriculture – Bois
2. Architecture – Paysage – Urbanisme
3. Armée – Sécurité
4. Arts – Artisanat – Culture
5. Assurance – Banque
6. Audiovisuel – Information – Communication
7. Construction durable – Bâtiment et travaux publics
8. Droit – Economie – Gestion
9. Enseignement – Recherche
10. Energies – Environnement
11. Gestion administrative – Transport – Logistique
12. Hôtellerie – Restauration – Tourisme
13. Industrie
14. Informatique – Internet
15. Relation client (Accueil, commerce, vente, marketing, publicité)
16. Santé – Social – Sport

5) Avez-vous déjà entendu parler de la notion de réserve ovarienne ?

1. Oui
2. Non

Si vous avez répondu oui : seriez-vous capable de la définir en quelques mots ?

.....
.....

6) Votre réserve ovarienne (elle traduit votre capacité à obtenir une grossesse) est :

1. Infinie
2. Limitée
3. Ne sait pas

7) Jusqu'à quel âge pensez-vous pouvoir envisager une grossesse ?

.....

8) Concernant votre suivi gynécologique, avez-vous déjà consulté un gynécologue ou une sage-femme ?

1. Oui
2. Non

Si vous avez répondu oui à la question précédente,

9) Au cours des **deux dernières années**, combien de fois avez-vous consulté ce professionnel de santé ?

1. Aucune
2. 1 fois
3. 2 fois
4. 3 fois ou plus

10) Utilisez-vous un moyen de contraception ?

1. Oui
2. Non

Si vous avez répondu oui à la question précédente,

11) Quel est votre moyen de contraception ?

1. Préservatif
2. Pilule (œstro-progestative ou progestative)
3. Patch œstro-progestatif
4. Anneau œstro-progestatif
5. Implant
6. DIU au cuivre ou à la progestérone (= « Stérilet »)
7. Méthodes naturelles (calcul du cycle, ...)
8. Autres :

12) A quel(s) moyen(s) d'information(s) êtes-vous le plus sensible ? (*Plusieurs réponses possibles*)

1. Aux réseaux sociaux (Facebook, Twitter...)
2. Flyers, plaquettes d'informations (par exemple chez les professionnels de santé)
3. Emissions de télévision, émissions spécifiques
4. Articles de journaux, magazines
5. Emissions de radio
6. Autres :

13) Lorsque vous souhaitez **rechercher une information**, quelle(s) méthode(s) préférentielle(s) utilisez-vous ? *(Plusieurs réponses possibles)*

1. Réseaux sociaux
2. Recherche internet
3. Livre, dictionnaire
4. Revue spécialisée
5. Forum internet
6. Autre :

14) A quels types de messages de prévention pensez-vous être le plus sensible ? *(Plusieurs réponses possibles)*

1. Audio
2. Visuel (image, illustration...)
3. Audio et visuel (vidéo...)
4. Ecrit, texte, article
5. Humour
6. Schéma
7. Autres :

J'apprécie le temps et l'attention que vous avez consacré à répondre à ce questionnaire et je vous en remercie.

Annexe N°4- Réponses à la question ouverte portant sur la définition de la réserve ovarienne

« C'est le nombre d'ovocytes que l'on a dans nos ovaires qui vont pouvoir être fécondés pour obtenir une grossesse »

« Production d'ovocytes par cycle de notre puberté à la ménopause. Réserve d'ovocytes fertiles. »

« Nombres d'ovocytes définis pour permettre/avoir une grossesse »

« C'est le stock d'ovules que nous possédons dans nos ovaires déterminé à la naissance sachant qu'il existe une atresie au fur et à mesure de notre vie de la majorité de nos ovules »

« Stock d'ovocytes/follicules disponibles dans les ovaires de la femme en âge de procréer »

« Stock de follicules présents chez une femme »

« Nombre de follicules de différents stades contenus dans les ovaires d'une femme. Réserve produite pendant la vie fœtale qui ne se renouvèle pas »

« Il s'agit du stock d'ovules que possède une femme dans ses ovaires de la naissance à la ménopause »

« Stock de follicules limités destinés à être fécondé ou non »

« Réserve de follicules et donc d'ovule dans les ovaires »

« Réserve folliculaire d'une femme »

« Quota d'ovules disponibles dans les ovaires »

« S'agit de la réserve folliculaire (permettant d'aboutir à l'expulsion d'un ovule à chaque cycle »

« La quantité d'ovules est déterminée au début de notre vie et décroît ensuite »

« Quantité définie in utero de follicules aboutissant à la libération d'un ovule par cycle menstruel à compter de la puberté jusqu'à la ménopause »

« Réserve folliculaire que chaque femme se crée au moment de son dvlp embryonnaire, et ce pour la vie »

« C'est le nombre d'ovule qu'une femme a en réserve pour toute sa vie. C'est son "capital ovarien". »

« Réserve ovarienne est acquise en étant un fœtus et on la garde toute notre vie »

« C'est la réserve de follicules dans les ovaires que l'on a depuis le stade fœtus jusqu'à la ménopause »

« Réserve folliculaire d'une femme »

« Chaque femme naît avec une réserve de follicules ovariens qui donneront 1 ovule par ovulation chaque mois de sa vie de la ménarche à la ménopause »

« Réserve de follicules créée pendant la vie intra-utérine »

« Réserve que possède les filles dès la naissance »

« Le nombre de follicules définit génétiquement »

« Stock d'ovules qu'une femme possède mis en place in utéro »

« Le nombre d'ovules non fécondés qu'il nous reste »

« Réserve de follicules définit à la naissance de la fille et qui s'épuise progressivement au fil des années »

« Quantité d'ovules chez la femme disponibles »

« Elle se réalise in utero pendant la grossesse chez la fille »

« Nombres d'ovules présents dans les ovaires, cette réserve se fait in utéro d'après la naissance elle ne peut plus se faire »

« Nombres d'ovocytes restants »

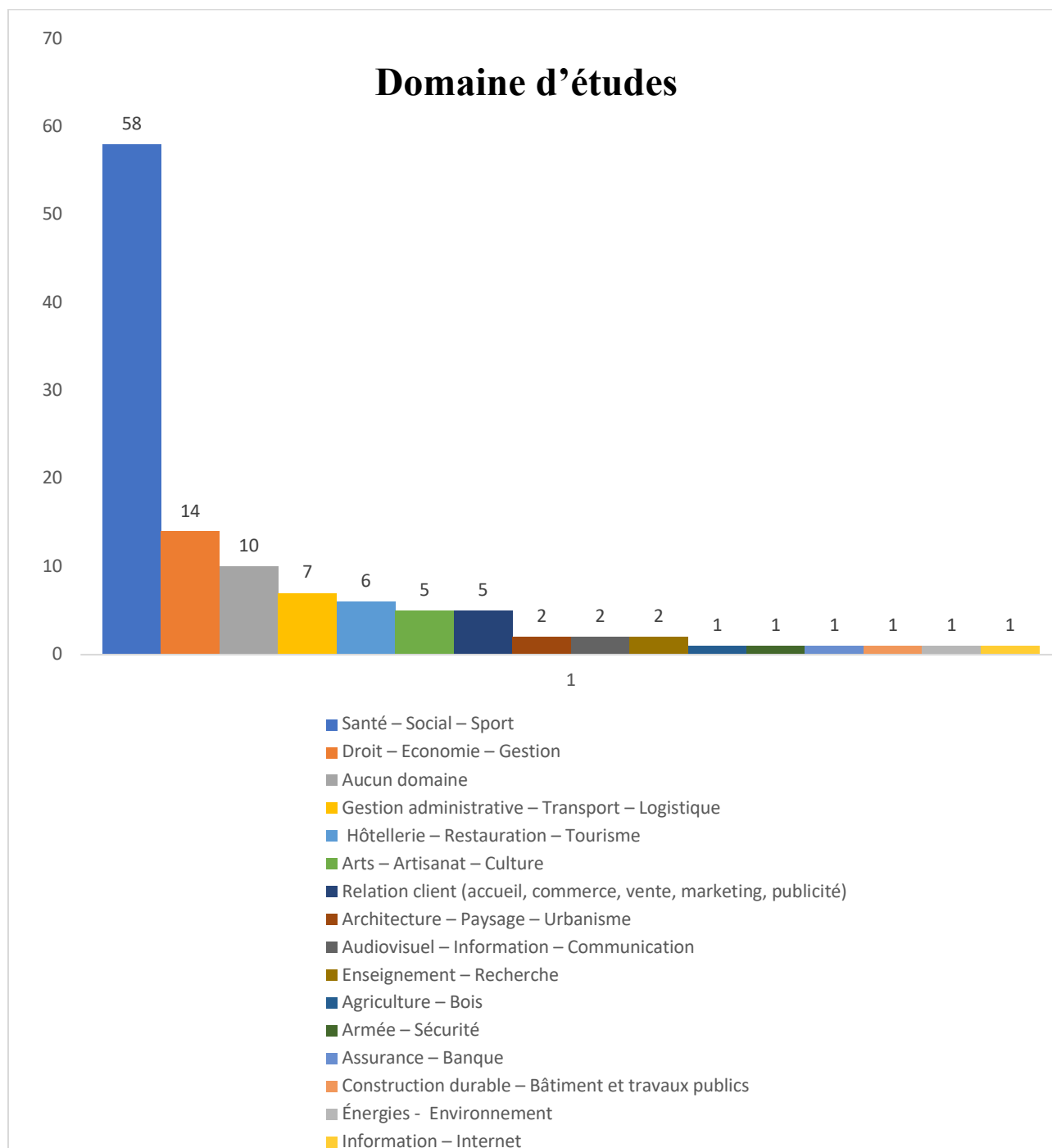
« Réserve folliculaire disponible »

« Nombre d'ovocytes présents dans les ovaires »

« Nombre d'ovules que l'on peut créer dans une vie »

- « Nombres d'ovules utilisables dans une vie. Elle est prédéfinie avant la puberté »
- « La quantité d'ovules qu'une femme peut produire »
- « Nos ovaires disposent d'un certain nombre d'ovocytes »
- « A la naissances les filles sont dotées d'une réserve ovarienne qui s'écoulera au long de la vie dès la puberté = 1ère règles »
- « Conserver les ovaires (réfrigéré?) »
- « Reflète le nombre d'ovules potentiels d'une femme »
- « Il s'agit du stock d'ovaires chez une femme »
- « On ne fabrique pas d'ovules mais on les a la naissance »
- « On prélève les ovaires et on les congèle »
- « Le nombre d'ovaires que nous possédons »
- « Le nombre d'ovules pour une femme »
- « Quantité d'ovules qui reste stocker dans nos ovaires »
- « Préserver les ovaires dans un congélateur en sécurité dans une association »
- « Nombre d'ovules que l'on peut produire sur l'ensemble de sa vie, nombre limité »
- « C'est une pilule du lendemain »
- « Je ne m'en rappelle plus »

Annexe N°5 – Histogramme regroupant les différents domaines d'études



Substances	Effets	Effets sur l'ovaire, les follicules et les ovocytes	Effets sur le cycle menstruel	Effets sur la fécondabilité et TTP	Effets sur la stéroïdogénèse	Effets sur l'implantation et la grossesse	Effets sur les trompes	Effets en AMP	Effets sur l'AMH	Effets d'une exposition in-utéro	Effets sur la prolactine	Effets sur le sex-ratio
BISPHENOL A		oui	oui	oui	oui	oui	non	non	non	Hautement suspecté	oui	non
PHTALATE(S)		oui	oui	oui	non	non	non	oui	oui	Suspecté	non	non
PCB		oui	oui	oui	non	non	non	non	non	non	non	non
TABAC		oui	non	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non	oui
TRICLOSAN		oui	/	oui	/	/	/	oui	non	non	non	non

/ : données manquantes

Annexe N°6 – Tableau récapitulatif des effets engendrés

RESUME

Contexte : L'infertilité concerne aujourd'hui 1 couple sur 7. En parallèle, l'âge de la femme à la première grossesse ne cesse d'augmenter (28.5 ans en 2015). Ainsi, nous nous sommes intéressés aux facteurs environnementaux et comportementaux pouvant altérer la réserve ovarienne chez la femme. Nous avons également réalisé une enquête de terrain afin d'identifier la vision des femmes de leur propre fertilité et de déterminer le moyen de prévention efficace afin de diffuser un message de prévention concernant leur fertilité.

Objectifs : L'objectif principal était d'identifier les facteurs environnementaux et comportementaux à risques d'entraîner une diminution de la réserve ovarienne et/ou de perturber la fertilité féminine.

Méthodes : Revue de littérature et réalisation d'une enquête de terrain portée sur les connaissances des femmes sur la réserve ovarienne, leur projet de maternité, ainsi que leurs moyens préférentiels d'information utilisés.

Résultats : De nombreuses substances ont été identifiées comme à risques de perturber la fertilité féminine. Néanmoins, un grand nombre d'études démontrent la nécessité de réaliser des études complémentaires afin d'identifier le mécanisme d'action et de conclure sur les effets potentiels engendrés, encore mal identifiés. Concernant l'enquête de terrain, la réalisation d'études (de plus en plus longues) chez la jeune femme retarde leur projet de maternité. Plus de la moitié (52%) des femmes interrogées n'ont jamais entendu parler du terme de « réserve ovarienne » et ont une vision trop optimiste de la fertilité féminine.

Conclusion : Il est donc urgent de se prémunir de certains facteurs, et d'informer la population quant aux agents toxiques rencontrés mais également sur la physiologie de la fertilité de la femme et les moyens existants pour la protéger.

Mots-clefs : Fertilité féminine, réserve ovarienne, perturbateurs endocriniens, environnement, cosmétiques, prévention.

ABSTRACT

Context : Nowadays, the infertility affects one in seven couples. Parallel, the age of woman at the first pregnancy increases constantly (28,5 years old in 2015). In this way, we started to be interested in environmental and behavioural factors, which are able to degrade the ovarian reserve among the woman. We also realized a field survey in order to identify the women's vision of their proper fertility and to determine the effective way to prevention regarding their fertility.

Objectives : The main objective was to identify the environmental and behavioural factors risky to generate a reduction of the ovarian stock and/or to disrupt the women fertility.

Method : Periodical revue and realization of field survey focus on women's ovarian reserve knowledges, their motherhood project, and also their preferential means of information used.

Results : Several substances have been identified as "risky" to disturb the female fertility. However, a large number of studies demonstrate the requirement to realize additional studies, in order to identify the mechanism of action and to close on the potentials created effects, still wrongly identify. Concerning the field survey, the carrying out studies delays the project of maternity holding by the young women, and more than half (52%) of questioned women have never heard about "ovarian stock" term.

Conclusion : It is urgent to protect us from some factors, and to inform the population as for toxics agents meeting but also for physiology of the female fertility/fertility of the women and existing ways to protect it.

Keywords : Women fertility, ovarian stock/reserve, endocrine disruptors, environment, cosmetics, prevention.