HAL open science

Insuffisance ovarienne prématurée, de la génétique aux facteurs environnementaux : une étude cas-temoin

Héléna Hocq

▶ To cite this version:

Héléna Hocq. Insuffisance ovarienne prématurée, de la génétique aux facteurs environnementaux : une étude cas-temoin. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03019858

HAL Id: dumas-03019858

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03019858

Submitted on 23 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.

UNIVERSITE NICE SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTE DE MEDECINE DE NICE

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

EN VUE DE L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

INSUFFISANCE OVARIENNE PREMATUREE, DE LA GENETIQUE AUX FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX : UNE ETUDE CAS-TEMOIN

Présentée et soutenue publiquement le 13 octobre 2020

A la Faculté de Médecine de Nice

Par Héléna HOCQ

Née le 11 novembre 1991 à Marseille

JURY

Président du jury :	Monsieur le Professeur Nicolas CHEVALIER
Directrice de thèse :	Madame le Docteur Sylvie HIERONIMUS
Assesseurs :	Monsieur le Professeur Jérôme DELOTTE
	Madame la Professeur Véronique PAQUIS

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice.

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

	Vice-doyens
Pédagogie	Pr. ALUNNI Véronique
Recherche	Pr. DELLAMONICA Jean
Etudiants	M. JOUAN Robin

Chargé de mission projet Campus	Pr PAQUIS Philippe
Conservateur de la bibliothèque	Mme AMSELLE Danièle
Directrice administrative des services	Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires	M. RAMPAL Patrick
	M. BENCHIMOL Daniel

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. BAQUÉ Patrick	Anatomie-Chirurgie Générale (42.01)
M. BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie-Génétique (47.02)
M. BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie (50.02)
M. DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M. DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M. ESNAULT Vincent	Néphrologie (52.03)
M. FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M. GILSON Eric	Biologie Cellulaire (44.03)
M. GUGENHEIM Jean	Chirurgie digestive (52.02)
M. HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M. HEBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M. HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme ICHAI Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M. LEFTHERIOTIS Georges	Chirurgie Vasculaire ; Médecine Vasculaire (51.04)
M. MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M. MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M. MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M. MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M. PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M. PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M. QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M. SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M. THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M. TRAN Albert	Hépato Gastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M. BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M. BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
Mme BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M. CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M. CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M. DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M. FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M. FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M. GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M. HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M. LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M. MOUNIER Nicolas	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M. PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M. PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M. ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M. STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M. THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M. TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie (50.02)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M. BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme BALLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
Mme BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M. BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M. BENOIR Michel	Psychiatrie (49.03)
M. BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51.03)
M. BOZEC Alexandre	ORL-Cancérologie (47.02)
M. BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54.02)
Mme BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M. CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladie Métaboliques (54.04)
Mme CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M. CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M. DELLAMONICA Jean	Réanimation médicale (48.02)
M. DELOTTE Jérôme	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M. FAVRE Guillaume	Néphrologie (44.02)
M. FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48.04)
M. GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M. GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M. GUERIN Olivier	Médecine Interne ; Gériatrie (53.01)
M. IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M. ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M. JEAN-BAPTISTE Elixène	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M. ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M. ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M. RUIMY Raymond	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M. SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladie Métaboliques (54.04)
M. VANBIERVLIET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M. BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M. DARMON David	Médecine Générale (53.03)
Mme GROS Auriane	Orthophonie (69)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca	Anglais

PRATICTIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu	Urologie (52.04)
M. SICARD Antoine	Néphrologie (52.03)

PROFESSEURS ASSOCIES

M. GARDON Gilles	Médecine Générale (53.03)
Mme MONNIER Brigitte	Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIES

Mme CASTA Céline	Médecine Générale (53.03)
M. GASPERINI Fabrice	Médecine Générale (53.03)
M. HOGU Nicolas	Médecine Générale (53.03)

CONSTITUTION DU JURY EN QUALITE DE 4ème MEMBRE

PROFESSEURS HONORAIRES

M. AMIEL Jean
M. ALBERTINI Marc
M. BALAS Daniel
M. BATT Michel
M. BLAIVE Bruno
M. BOQUET Patrice
M. BOURGEON André
M. BOUTTE Patrick
M. BRUNETON Jean- Noël
Mme BUSSIERE Françoise
M. CAMOUS Jean-Pierre
M. CANIVET Bertrand
M. CASSUTO Jill-Patrice
M. CHATEL Marcel
M. COUSSEMENT Alain
Mme CRENESSE Dominique
M. DARCOUT Guy
M. DELLAMONICA Pierre
M. DELMONT Jean
M. DEMARD François
M. DESNUELLE Claude
M. DOLISI Claude
Mme EULLER-ZIEGLER Liana
M. FENICHEL Patrick
M. FRANCO Alain
M. FREYCHET Pierre
M. GASTAUD Pierre
M. GERARD Jean-Pierre
M. GILLET Jean-Yves
M. GRELLIER Patrick
M. GRIMAUD Dominique
M. HOFLIGER Philippe
M. JOURDAN Jacques
M. LAMBERT Jean-Claude
M. LAZDUNSKI Michel
M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. LE FICHOUX Yves
Mme LEBRETON Elisabeth
M. MARIANI Roger
M. MASSEYEFF René
M. MATTEI Mathieu
M. MOUIEL Jean
Mme MYQUEL Martine
M. ORTONNE Jean-Paul
M. PRINGUEY Dominique
M. SANTINI Joseph
M. SAUTRON Jean Baptiste
M. SCHNEIDER Maurice
M. TOUBOL Jacques
M. TRAN Dinh Khiem
M. VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. ZIEGLER Gérard

M.C.U. HONORAIRES

M. ARNOLD Jacques

M. BASTERIS Bernard

M. BENOLIEL José

Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie

Mme DONZEAU Michèle

M. EMILIOZZI Roméo

M. FRANJEN Philippe

M. GASTAUD Marcel

M. GIUDICELLI Jean

M. MAGNE Jacques

Mme MEMRAN Nadine

M. MENGUAL Raymond

M. PHILIP Patrick

M. POIREE Jean-Claude

Mme ROURE Marie-Claire

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

A ma directrice de thèse, Madame le docteur Sylvie Hiéronimus,

Je tiens tout particulièrement à vous remercier, d'avoir accepté de m'accompagner dans ce travail de longue haleine, vous avez su me soutenir, m'encourager, et me conseiller du début à la fin pour la mise en œuvre et l'accomplissement de cette thèse. Mais je tiens surtout à vous remercier, pour votre enseignement, non seulement sur la plan médical, vous êtes le pilier de ma formation et vous m'avez énormément appris, mais aussi sur le plan humain. Dévouée envers tous ceux qui vous entourent, vous êtes un mélange de sagesse et de savoir et merci de m'en avoir fait bénéficier. Je ne vous serai jamais assez reconnaissante pour tout ce que vous m'avez apporté pendant mon internat, qui n'aurait pas été le même sans vous.

A Monsieur le Professeur Nicolas Chevalier,

Merci de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury. Cela était un réel plaisir de vous avoir connu en tant que Professeur, et c'est avec énormément de respect que je vous remercie pour votre accompagnement, votre enseignement, vos bons conseils et votre disponibilité du début à la fin de mon internat. Soyez assuré de mes plus sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Jérôme Delotte,

Merci de me faire l'honneur de participer à mon jury. Merci de m'avoir transmis l'amour de la gynécologie et de m'avoir permis de m'épanouir dans ce domaine au cours de mes différents semestres. Votre enseignement et votre expérience de la gynécologie ont été très précieux. Soyez assuré de mes plus respectueux remerciements.

A Madame le Professeur Véronique Paquis,

Merci, de me faire l'honneur de participer à mon jury et de juger mon travail. Veuillez recevoir ma plus profonde gratitude.

A ma famille

A ma mère, merci d'avoir été présente à toutes les étapes de ma vie, de m'avoir guidée, soutenue, aimée et de m'avoir permis d'en arriver là où j'en suis aujourd'hui.

A mon père, merci d'avoir cru en moi depuis toujours et m'avoir soutenue sans faille dans mes projets.

A toute la famille Calvi qui a toujours répondu présente à mes côtés.

A mes amis,

A Cloé et MC sur lesquelles j'ai pu compter sans faille cette année, présentes aux moments les plus difficiles… Cloé tu es une personne exceptionnelle et tu mérites le meilleur dans tous les domaines. MC, incarnation de la joie de vivre, tu es une fille en or. Votre amitié n'a pas de prix.

A Alix pour ses 10 ans d'amitié et une solidarité sans limite pendant les ECNs, épreuve moins difficile à vivre tes côtés.

A Alexandre, pour ces 7 ans de vie commune qui m'ont fait grandir.

Aux pestis originels, les vrais avec lesquels j'ai passé un semestre et des moments inoubliables : notre révolutionnaire ~~Queen Gillon~~ (Ma femme !) , Miss the voice, Mister césarienne code orange (merci pour les monitos, je te le rendrai … ou pas !), Mister ventouse *alias* Jojo le taxi (qui s'est retrouvé à faire le taxi plus souvent que prévu !), Little blond ~~kitten~~ (baby !), notre Feuj carton rouge et bien sûr notre Maman Pesti (merci de m'avoir tant appris sur les béquilles, mais à part ça tu es une super chef, compétente et adorée de tous) mais aussi à tous les autres Marie, Alix, Caro, Camille….

Au mes co-internes de gynécologie avec lesquels j'ai fait un bout d'internat, PA, Antoine, Carole, Emilie, Edouard, Garry…

A ces chefs, aussi durs qu'exigeants et compétents, Julie (merci pour tes T1 <3), Elodie, Vincent, Justine. Mention spéciale à Christopher et Caroline, merci à tous les deux de votre soutien, pour ce que vous m'avez apporté et optionnellement de m'avoir ramassé à la petite cuillère en deuxième semestre…

A trois sages-femmes qui ont marqué mon stage de grossesses pathologiques, Sandrine, Julie et Jessica, vous êtes des sages-femmes exceptionnelles.

Au service de PMA, le meilleur des services de Bisounours. A Véronique Isnard, merci de m'avoir transmis une partie de votre savoir et de votre expérience. A Samir, central dans l'enseignement de la PMA, dévoué envers ce service et toutes les personnes qui s'y rattachent, merci pour tout ce que tu m'as appris, de m'avoir transmis la passion de cette surspécialité et de m'avoir donné envie de continuer à en faire dans le futur. A Sarah, compétente, impliquée et consciencieuse, autant de qualités qui font de toi une chef qu'on ne peut pas oublier. A Clélia, tu es mon modèle sur tous les plans, une femme en or, et tout le monde pourra te le confirmer. A nos sages-femmes et secrétaires adorées Cathie, Emeline, Corine, Laure et Céline merci de mettre de joie de vivre de ce service. A mes co-internes avec lesquels j'ai partagé ce semestre Alice, Mathilde et Myrtille.

A mes co-internes d'endocrinologie, Manon, je n'oublierai pas nos fous rires et notre complicité au cours de notre premier semestre ensemble, probablement l'un des meilleurs. A Philippe mon rayon

de soleil dans cette période sombre de l'année 2020, merci pour ta bonne humeur chronique. Enfin à notre Victoria.

A Ines, ma co-interne, ma chef qui m'a tracé le chemin et qui m'a guidé au cours de mon internat, je te remercie pour ton amitié, tes bons conseils, ta gentillesse et ton hospitalité sans égal.

Aux chefs d'endocrinologie, avec une mention particulière à Anne-Gaëlle et Stéphanie qui ont su m'épauler dans mes premiers pas dans le service. Je n'oublierai pas votre aide et je vous remercie toutes deux pour ce que vous m'avez appris, vous êtres les mamans de ce service. A Eléonore, compétences et rage de vivre, voilà ce qui te définit, tu es un exemple pour nous toutes, sans oublier Valentina, notre source de savoir inépuisable et merci à Cynthia pour son aide.

A tout le service d'endocrinologie, j'ai été heureuse de partager ces semestres avec vous, Laurie, Christelle, Aurélien, Alice, Agnès, Jean-Louis, Sonia, Nadia, Céline et tous les autres…

Un grand merci à Kévin pour son aide dans les analyses statistiques de cette thèse.

A tous ceux avec lesquels j'ai eu le plaisir de faire un bout chemin…

TABLE DES MATIERES

PARTIE I : INTRODUCTION

I. Santé et environnement……20

II. Historique……21

III. Effets connus des facteurs environnementaux sur la fertilité masculine et féminine……23

PARTIE II : RAPPELS

I. Epidémiologie……25

1. La fertilité……25
2. La fécondité……26

II. Evolution de la réserve ovarienne……29

1. Formation de la réserve ovarienne……29
2. Evolution de la réserve ovarienne au cours de la vie reproductive……30

III. Les différentes définitions……32

1. Réserve ovarienne……32
2. Insuffisance ovarienne prématurée……32
3. Diminution de la réserve ovarienne……32

IV. Insuffisances ovariennes prématurées……33

1. Généralités……33
2. Gènes de la maintenance ovarienne……34
3. Syndrome de Turner……35
4. Anomalies de structure du chromosome X……35
5. Syndrome du X fragile……36
6. Gènes candidats et NGS……37
   - A. Hormones et récepteurs……38
   - B. Facteurs de transcription……38
   - C. Facteurs de croissance……39
   - D. Protéines du cycle cellulaire et de la réparation de l'ADN……39

V. Diminution de la réserve ovarienne……40

1. Généralités……40
2. Limites du diagnostic……40
3. Etiologies……40

VI. Perturbateurs endocriniens……41
1. Généralités ……41
2. Sources d'exposition ……41
3. Fenêtres de susceptibilité ……42
4. Effet dose-réponse ……42
5. Mécanismes d'action……43
A. Interaction avec les hormones……43
B. Stress oxydatif……44
C. Modifications épigénétiques……44
6. Polluants organiques persistants……45
A. Pesticides organochlorés……46
B. Dioxines……46
C. Polychlorobiphényles……47
D. Polybrominated diphenyl ethers……47
E. Composés perfluorés……48
7. Polluants organiques non persistants……49
A. Bisphénol A……49
B. Phtalates……49
C. Parabènes……50
D. Triclosan et triclocarban……50
E. Benzophénones……51
F. Ethers glycol……51
8. Les hormones naturelles : les phytoestrogènes……51
VII. Impact des perturbateurs endocriniens sur la réserve ovarienne……52
1. Généralités……52
2. Grands mécanismes et quelques exemples……54
A. Défaut d'assemblage dans l'ovaire fœtal……54
B. Atrésie folliculaire……54
C. Apoptose et stress oxydatif……54
D. Accélération du recrutement des follicules primordiaux……54
VIII. Tabac ……55
IX. Nutrition……56

PARTIE III : MATERIELS ET METHODES

I. Modalités……57

II. Les cas……57

1. Critères d'inclusion……57
2. Critères de non-inclusion……58
3. Recrutement……58

III. Les témoins……59

1. Critères d'inclusion et recrutement……59

IV. Critères d'exclusion…… 59

V. Questionnaire…… 60

VI. Scores…… 65

VII. Analyses statistiques…… 65

PARTIE IV : RESULTAS

I. Participants à l'étude……66

II. Caractéristiques des patientes……67

III. Antécédents familiaux ……70

IV. Questionnaire environnemental……71

1. Toxiques et médicaments……71
2. Exposition professionnelle……72
3. Les pesticides……73
4. Le mode de vie……73
5. Le questionnaire maternel……80

V. Les scores ……82

PARTIE V : DISCUSSION

I. Points forts……84
II. Points faibles ……85
III. Exposition *in utero* et néo-natale ……86
1. Tabac ……86
2. Exposition professionnelle des parents……86
IV. Expositions de l'enfance à l'âge adulte associées à une diminution de la réserve ovarienne……89
1. Pesticides et produits biologiques……89
2. La qualité de l'air……90
V. Expositions de l'enfance à l'âge adulte sans association avec la réserve ovarienne ……91
1. Tabac ……91
2. L'alcool ……92
3. Médicaments ……93
4. Expositions professionnelles……94
5. Plastiques et cosmétiques ……95
VI. Temporalité entre expositions et infertilité……97
VII. Scores d'exposition……98
VIII. Interaction gênes et environnement……98

PARTIE VI : FICHE INFORMATIVE

I. La protection individuelle……100
II. La protection collective……104

PARTIE VII : CONCLUSION……105

RESUME……107

BIBLIOGRAPHIE……110

LISTE DES FIGURES

Figure n°1 : Prévalence de l'infertilité primaire en 2010

Figure n°2 : Prévalence de l'infertilité secondaire en 2010

Figure n°3 : Taux de fécondité en 1960

Figure n°4 : Taux de fécondité en 2018

Figure n°5 : Estimation de la fertilité (1950-2010) et les projections (2010-2050) par région

Figure n°6 : L'âge biologique à la dernière naissance

Figure n°7 : Migration des cellules germinales entre 2-3 et 5 semaines de gestation

Figure n°8 : Formation des follicules primordiaux

Figure n°9 : Folliculogénèse au cours de l'embryogénèse et les différents gènes impliqués

Figure n°10 : Estimation du nombre de cellules germinales en fonction de l'âge

Figure n°11 : Evolution de la fertilité avec l'âge

Figure n°12 : Schéma du chromosome X et des gènes impliqués dans la maintenance ovarienne

Figure n°13 : Courbe dose-linéaire et trois exemples de courbes « non monotones »

Figure n°14 : Schéma du mécanisme d'action des hormones stéroïdiennes et de leurs récepteurs nucléaires

Figure n°15 : Les principaux mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens

Figure n°16 : Structures chimiques de certains perturbateurs endocriniens (POP et non POP)

Figure n°17 : Les différents mécanismes induisant un épuisement du capital ovarien

Figure n°18 : Diagramme de flux des patientes cas et témoins incluses

Figure n°19 : Transmission transgénérationnelle épigénétique

Figure n°20 : Structures chimiques du paracétamol, aspirine et indométacine

Figure n°21 : Evolution de l'âge moyen à l'accouchement par rang de naissance de l'enfant

Figure n°22 : Répartition des premières naissances selon l'âge de la mère

Figure n°23 : Information sur les différents composants plastiques sur les étiquetages

LISTE DES TABLEAUX

Tableau n°1 : Caractéristiques des patientes

Tableau n°2 : Antécédents familiaux

Tableau n°3 : Questionnaire sur les prises toxiques et médicamenteuses

Tableau n°4 : Questionnaire sur l'exposition professionnelle de la patiente, de la mère et du père

Tableau n°5 : Questionnaire sur l'exposition aux pesticides

Tableau n°6 : Questionnaire sur la pollution de l'air

Tableau n°7 : Questionnaire sur l'alimentation

Tableau n°8 : Questionnaire sur l'utilisation des cosmétiques

Tableau n°9 : Questionnaire sur la consommation de plastiques

Tableau n°10 : Questionnaire maternel

Tableau n°11 : Analyse des scores d'exposition

LISTE DES HISTOGRAMMES

Histogramme n°1 : Comparaison entre les cas et les témoins de l'exposition professionnelle à des toxiques chez la patiente, la mère et le père

Histogramme n°2 : Comparaison entre les cas et les témoins de la qualité de l'air extérieur et intérieur et de l'exposition aux pesticides

Histogramme n°3 : Comparaison entre les cas et les témoins des produits alimentaires

Histogramme n°4 : Comparaison entre les cas et les témoins de l'utilisation de plastiques

Histogramme n°5 : Comparaison entre les cas et les témoins du questionnaire d'exposition maternelle

Histogramme n°6 : Comparaison entre les cas et les témoins du score d'exposition à l'âge adulte

Histogramme n°7 : Comparaison entre les cas et les témoins du score d'exposition *in utero*

LISTE DES ABREVATIONS

FSH = hormone folliculostimulante

AMH = hormone anti-mullërienne

MOF = follicules multi-ovocytaires

POF = premature ovarian failure

FMR1 = fragile X mental retardation 1

NGS = séquençage de nouvelle génération

WES = séquence de génome entier

NR5A1 = récepteurs nucléaires 5 du groupe A membre 1

NOBOX = gène homéoboxe du nouveau-né

FOXL2 = forkhead box L2

BMP15 = protéine morphogénétique osseuse 15

GDF9 = facteur de différenciation de la croissance 9

MSH4 = protéine homologue MutS 4

MSH5 = protéine homologue MutS 5

POP = polluant organique persistant

HAP = hydrocarbures aromatiques polycycliques

PCDD = polychlorodibenzodioxine

PCDF = polychlorodibenzofurane

PCB = polychlorobiphényles

DBCP = 1,2-dibromo-3-chloropropane

TCDD = 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine

DDT = dichloro-diphenyl-trichloroéthane

DDE = dichlorodiphényl-dichloroéthylène

TCDD = 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine

PBB = polybromobiphényles

PBDE = polybrominated diphenyl ethers

BPA = bisphénol A

DEHP = phtalate de di(2-éthylhexyle)

DiNP = phtalate de di-isononyle

DEP = phtalate de diéthyle

DBP = phtalate de dibutyle

ESHRE = European Society of Human Reproduction and Embryology

ANSES = Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM = Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AhR = récepteurs aux hydrocarbures aromatiques

ROS = espèces réactives de l'oxygène

MICI = maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

NGS = séquençage de nouvelle génération

IVG = interruption volontaire de grossesse

INRS = Institut national de recherche et de sécurité

CHU = Centre hospitalo-universitaire

PARTIE I : INTRODUCTION

I. Santé et environnement

L'environnement est défini par l'ensemble des conditions naturelles (physique, chimique, biologique) et culturelles au sein desquelles se développent et interagissent les organismes vivants.

Dès l'origine de son histoire, l'être humain survit grâce à son environnement qui subvient à ses besoins en lui apportant air, eau et nourriture. Mais l'être humain a aussi été soumis à des contraintes environnementales pour lesquelles il a dû s'adapter. Dans la préhistoire, *l'Homo-sapiens* a d'abord lutté contre ses prédateurs puis l'Homme a dû s'adapter aux grands changements climatiques**.** Enfin, les maladies infectieuses des siècles derniers ont été une menace considérable et la première cause de mortalité. Pour exemple, la peste noire dans les années 1350 a fait perdre à l'Europe entre un tiers et la moitié de sa population et la grippe espagnole pendant la Première Guerre mondiale a fait entre 50 et 100 millions de morts. L'arrivée de la vaccination avec *Louis Pasteur* et le vaccin contre la rage en 1885 ainsi que l'avènement des antibiotiques découverts en 1928 par *Alexander Fleming* puis généralisés en 1941, ont permis de contrôler voire d'éradiquer un grand nombre de maladies infectieuses.

Après la Seconde Guerre mondiale, la nécessité de reconstruire notre société et de subvenir aux besoins de la population entraîne une industrialisation massive et une agriculture intensive.

Cette évolution a conduit à l'émergence d'une nouvelle menace environnementale : pollution, substances toxiques et perturbateurs endocriniens qui se retrouvent désormais dans notre air, notre eau et nos aliments.

D'après une revue « Les perturbateurs endocriniens : un enjeu sanitaire pour le XXIème siècle », la production mondiale de substances chimiques est passée d'un million de tonnes en 1930 à 400 millions de tonnes en 2004. Cent mille substances différentes ont été mises sur le marché dont 30 milles produites en Europe à plus d'une tonne par an. Les données toxicologiques ne sont connues que pour 3% d'entre elles et mille nouvelles molécules sont commercialisées chaque année.

De cette activité humaine résulte la dispersion de polluants organiques persistants, substances toxiques qui perdurent dans l'environnement pendant des années voir des siècles. L'Homme est alors contaminé quotidiennement, par des centaines de substances chimiques qui se cumulent dans les différents milieux.

Ces nouvelles mises en gardes nous amènent à réfléchir sur la relation entre les polluants et notre santé. Le concept de santé environnementale prend une importance considérable à notre époque où les catastrophes et les pandémies annoncées ne cessent de se multiplier.

Le contrôle de l'exposition à ces polluants est un enjeu majeur de santé publique car la plupart de ces facteurs sont modifiables et peuvent être maitrisés par des mesures politiques, ainsi que des choix de vie personnelle.[1,2]

La relation entre l'environnement et santé reste difficile à établir puisque les maladies sont souvent multifactorielles faisant intervenir hérédité et environnement.

Le rapport de l'OMS publié en 2010 « *Principles for evaluating health risck in children associated with exposure to chimical »* a estimé que 30% de la charge de morbidité mondiale peut être attribuée à des facteurs environnementaux.

II. Historique

Rachel Carson, biologiste américaine est la première à avoir mis en évidence un lien entre les polluants environnementaux et la baisse de la reproduction chez certains animaux. Elle publie son ouvrage « *Silent Spring* » en 1962 et suspecte une relation entre le DDT, un pesticide organochloré largement utilisé en agriculture, et la diminution de populations d'oiseaux. Ses observations montrent en effet, une fragilisation des coquilles d'œufs chez les oiseaux les plus exposés.

Ces premiers constats sont à l'origine de nouvelles études épidémiologiques s'intéressant aux effets de ce pesticide qui contamine la chaine alimentaire et provoque des effets délétères sur de nombreuses espèces animales.

Dans les années 70, les scientifiques remarquent un faible taux de reproduction chez les pygargues à tête blanche et confirment le rôle du DDT en retrouvant des résidus de DDE, son métabolite, dans leurs œufs.[3]

Cette problématique conduit l'agence de protection de l'environnement à interdire toute nouvelle utilisation du DDT à compter du 31 décembre 1972. Six à dix ans après l'interdiction de ce produit, plusieurs scientifiques signalent une amélioration éparse de la reproduction des oiseaux.

Théodora Colborn, épidémiologiste et zoologiste de l'Université de Wisconsin-Madison, s'est d'abord intéressée à la faune des Grands lacs américains**.** Elle démontre que de nombreux produits chimiques présents dans l'eau contaminent les femelles d'animaux marins et induisent des troubles du développement des organes sexuels chez la descendance.

En 1991, la conférence de Wingspread organisée dans l'Etat américain du Wisconsin réunit 22 spécialistes de toutes disciplines dont Theodora Colborn qui alertent sur la gravité de la situation et établissent la déclaration de Wingspread. Le terme de perturbation endocrinienne est alors employé pour la première fois. Il caractérise les effets de certaines substances présentes dans l'environnement sur la santé et la reproduction des êtres vivants. D'autres notions sont aussi évoquées, comme celles du polluant organique persistant, de fenêtre de vulnérabilité et de variabilité des effets selon les composés et les espèces.

En 1996, elle coécrit avec Dianne Dumanoski et Pete Myers « *Our Stolen Future* » dans lequel sont décrit les effets des perturbateurs endocriniens sur l'Homme. Elle a longtemps dirigé le programme Wildlife Contaminant pour WWF et a créé en 2003 une ONG pour le recueil des informations sur les perturbateurs endocriniens « the Endrocrine Disruption Exchange ».

Plusieurs autres observations animales ayant permis de conforter le lien entre les polluants organiques persistants et la reproduction, peuvent être citées :

- Troubles de la reproduction chez les phoques exposés aux biphényle polychloré (PCB) dans la mer des Wadden aux Pays-Bas, avec une population passant de plus de 3 000 à moins de 500 animaux entre 1950 et 1975.[4]

- Dans les années 80, des cas de dysgénésies gonadiques et troubles de la maturation sexuelle chez des alligators du lac Apopka en Floride contaminés suite à un accident dans une usine chimique produisant du Dicofol (contenant du DDT et divers autres perturbateurs endocriniens).[5]

- Dans les années 90, la baisse de la fertilité et des cas de cryptorchides chez les mâles d'une population de panthères en Floride en voie de disparition exposée à du mercure, DDE et biphényles polychlorés.[6] A noter aussi des cas de féminisation et d'inversion complète de sexe chez des poissons mâles exposés au déversement d'hormones œstrogéniques, alkylphénols et certains organochlorés dans les effluents industriels d'usines chimiques.[7]

Les effets constatés dans la faune sauvage sont à l'origine de la compréhension des principaux mécanismes de toxicité des perturbateurs endocriniens chez l'Homme.

III. Effets connus des facteurs environnementaux sur la fertilité masculine et féminine

Les effets indésirables secondaires à certaines substances toxiques sur la fertilité ont d'abord été rapportés chez l'homme puis chez la femme.

En 1976 à Sévéso en Italie, l'explosion accidentelle d'une usine chimique qui relargue une quantité importante de dioxines, dont le TCDD dans l'atmosphère. Un certain nombre d'enfants âgés de un à neuf ans au moment de l'explosion ont présenté une vingtaine d'années plus tard une baisse de la concentration et de la mobilité des spermatozoïdes.[8]

En 1977, de nombreux cas d'infertilité sont découverts chez des hommes qui travaillent dans une usine de pesticides en Californie. Les explorations montrent chez ces patients une oligospermie ou azoospermie associée à une augmentation des gonadotrophines. Bien qu'aucune estimation quantitative de cette exposition n'ait pu être faite, les effets semblent être liés à l'exposition au DBCP.[9] Cette observation conduit en 1979 à l'interdiction du DBCP dans les pays développés, mais il restera utilisé de nombreuses années dans des pays en voie de développement.

Des chercheurs danois constatent en 1992 que le nombre de spermatozoïdes moyen chez les hommes en bonne santé a diminué de 50% entre 1940 et 1990,[10] ce qui est aussi observé en Belgique, en France et en Grande-Bretagne. Par ailleurs, dans les pays développés, l'incidence du cancer du testicule est en constante augmentation.

La notion de syndrome de dysgénésie testiculaire apparait à la suite de ces observations et suppose que le déclin de la fertilité masculine, le cancer du testicule, la cryptorchidie et l'hypospadias sont les symptômes d'une même entité. Il est suggéré que les effets anti-androgènes ou xénoestrogènes de certains perturbateurs endocriniens induisent un défaut de programmation embryonnaire puis une perturbation du développement gonadique au cours de la vie fœtale.[11]

Par la suite, une revue de la littérature montre que les caractéristiques du sperme peuvent varier d'une zone géographique à une autre et pose la question des facteurs environnementaux.[12]

Le premier évènement de grande ampleur sur la fertilité féminine est celui de l'exposition au distilbène. Le distilbène® (diethylstilbestrol – DES) est un œstrogène de synthèse non stéroïdien, prescrit en France, entre 1948 et 1977 en prévention des fausses couches spontanées. Ce produit a continué à être utilisé alors que son efficacité n'avait pas été démontrée.[13]

En 1970, une publication fait état de sept cas d'adénocarcinome du vagin chez les jeunes femmes exposées *in utero* au Distilbène. Par la suite, il est constaté que le risque de cancer du sein est multiplié par deux pour les 80 000 filles exposées *in utero* en France, ainsi que d'autres anomalies du vagin et

de l'utérus comme les utérus en T nommés les utérus « distilbène ». Les fils exposés *in utero* au DES présentent plus de cryptorchidies, d'hypospadias et d'atrophies testiculaires. Enfin, des troubles de la fertilité sont aussi décrits dans les deux sexes exposés *in utero*.[14]

L'utilisation du distilbène est interdite en France depuis 1977.

Cependant, des effets indésirables liés au DES sont aussi observés sur la 3ème génération avec la présence de malformations congénitales chez les petits garçons (hypospadias ou cryptorchidies),[15] de pathologies gynécologiques chez les petites filles mais aussi des atrésies de l'œsophage...

Il s'agit donc du premier perturbateur endocrinien connu pour avoir un effet transgénérationnel.

PARTIE II : RAPPELS

I. Epidémiologie

1. La fertilité

D'après l'OMS [16] l'infertilité est définie par l'absence de grossesse clinique après 12 mois de rapports sexuels réguliers et non protégés et elle est aussi définie comme un handicap.

L'infertilité primaire est l'incapacité à obtenir une première grossesse. L'infertilité secondaire est l'incapacité à avoir un deuxième enfant.

La prévalence de l'infertilité est en constante augmentation.

Une métanalyse de 2012 estime la prévalence mondiale de l'infertilité primaire à 1.9% et celle de l'infertilité secondaire à 10.5%.[17]

La prévalence de l'infertilité est plus élevée dans certaines régions du globe : Asie du Sud, Asie centrale, Afrique subsaharienne, Afrique du Nord, Moyen-Orient, Europe centrale et orientale. En 2010, l'infertilité touche 48,5 millions de couples dans le monde.

Une autre étude de 2018, est en accord avec ces données. Elle a estimé que 8 à 12% des couples dans le monde présentent une infertilité toutes causes confondues.[18]

Figure n°1 : Prévalence de l'infertilité primaire en 2010

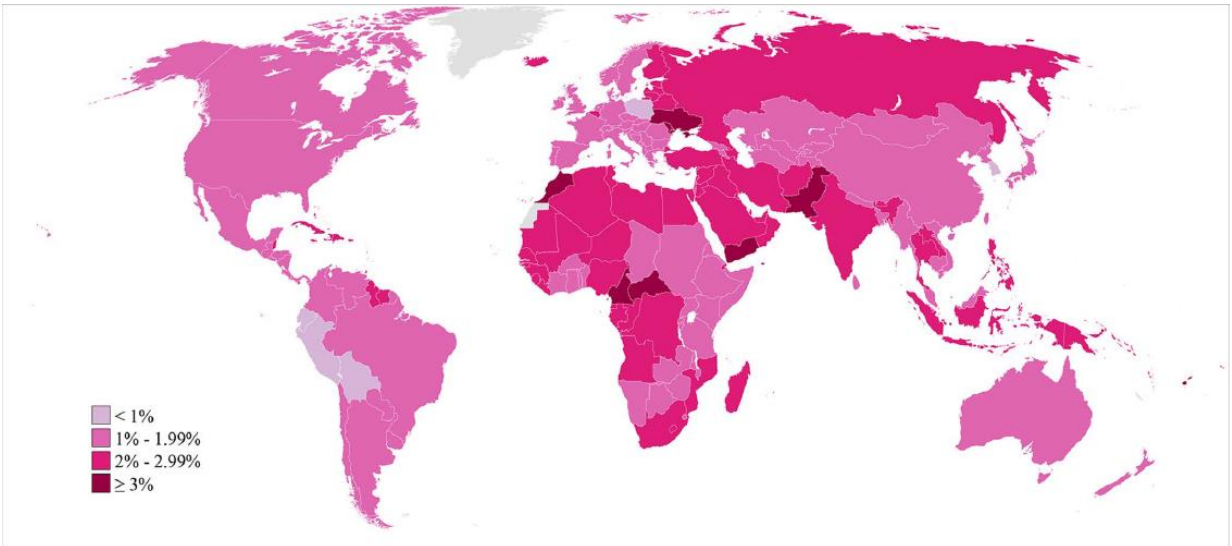
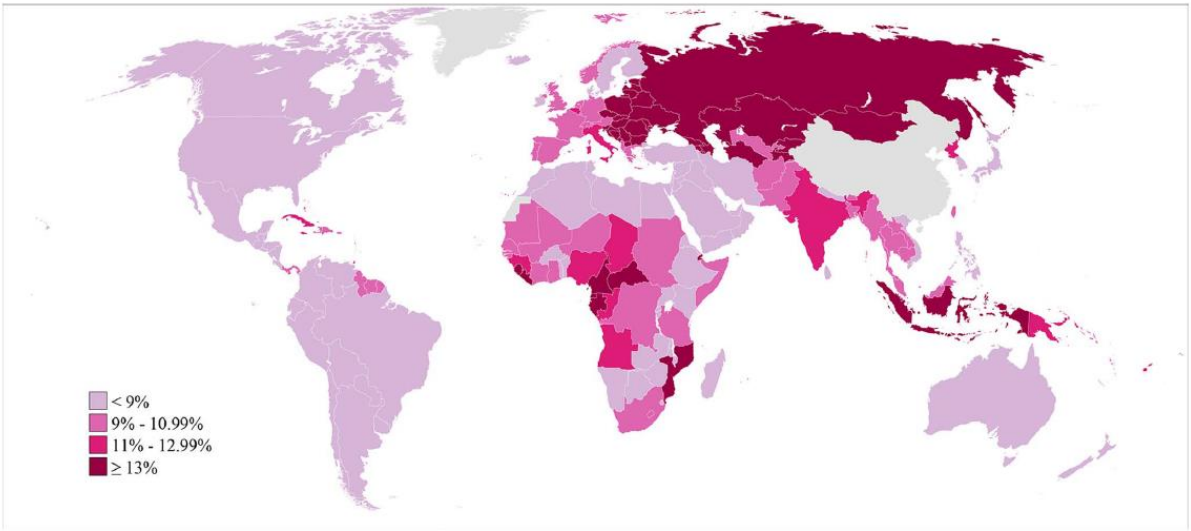


Figure n°2 : Prévalence de l'infertilité secondaire en 2010



Source : Maya N et al (2012) National, régional, and global trends in infertility prevalence since 1990 : a systematic analysis of 277 health surveys

2. La fécondité

Le taux de fécondité est défini par le nombre moyen de naissances vivantes par femme ce qui a un impact direct sur la croissance démographique de la population.

Le taux de fécondité diffèrent considérablement selon les régions du monde, élevé dans les pays en voie de développement notamment en Afrique subsaharienne et bas dans les pays développés.[19]

Figure n°3 : Taux de fécondité en 1960

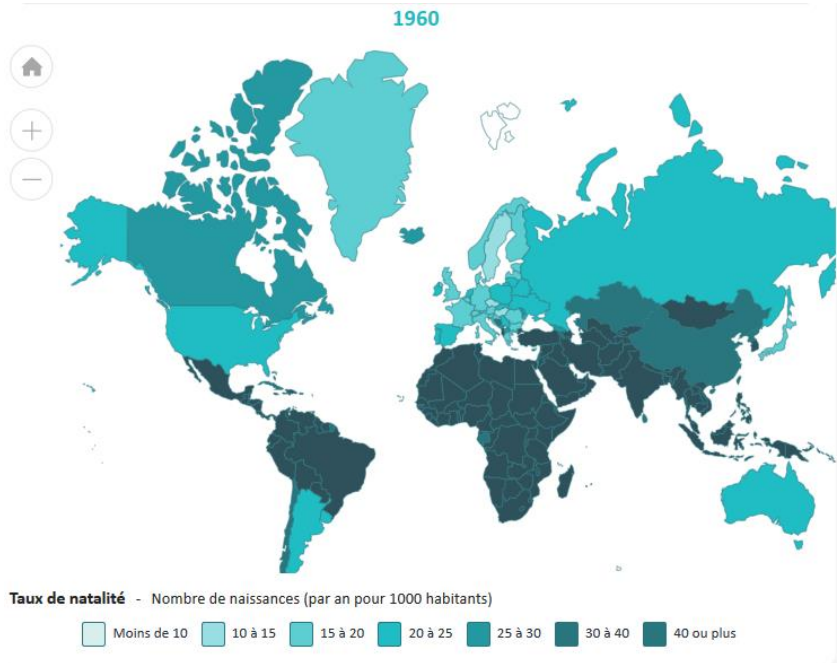
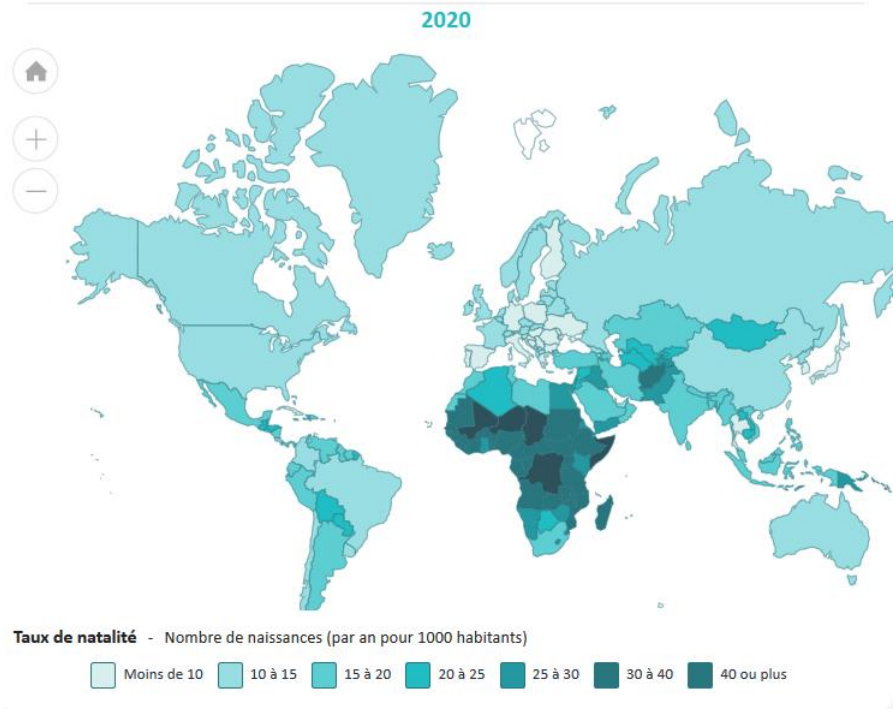


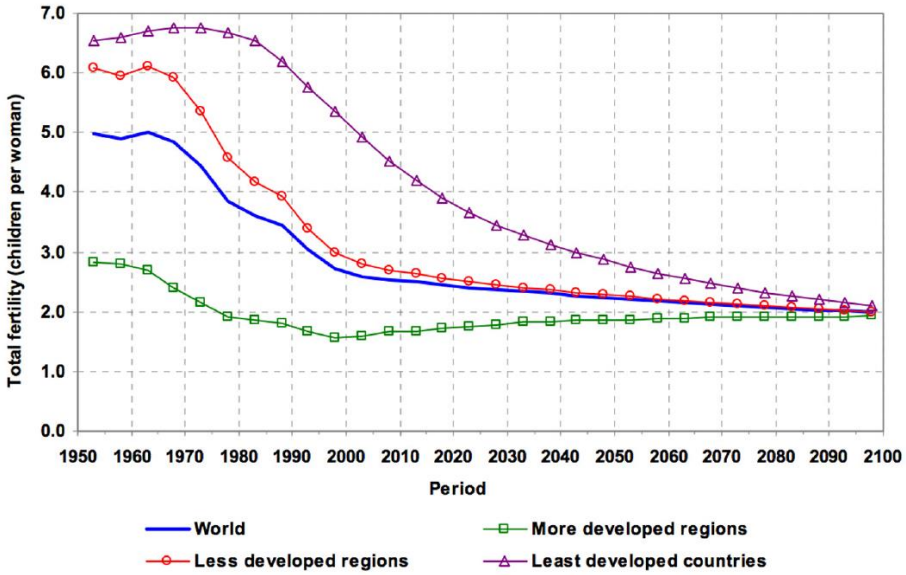
Figure n°4 : Taux de fécondité en 2018



Source : Institut national d'étude démographique (ined)

Cette figure représente les estimations mondiales des taux de fécondité de 1950 à 2010 et des projections jusqu'en 2050.[19]

Figure n°5 : Estimation des taux de fécondité (1950-2010) et les projections (2010-2050) par région



Source : United Nations, D.o.E.a.S.A., Population Division, World Population Prospects : The 2012 Revision.United Nations. New York, 2013

Dans les années 50, le taux de fécondité moyen dans les pays en voie de développement (Asie, Amérique latine et Afrique) est stable à environ six naissances par femme et celui des pays plus développés (Amérique du Nord Europe) est d'environ trois naissances par femme.

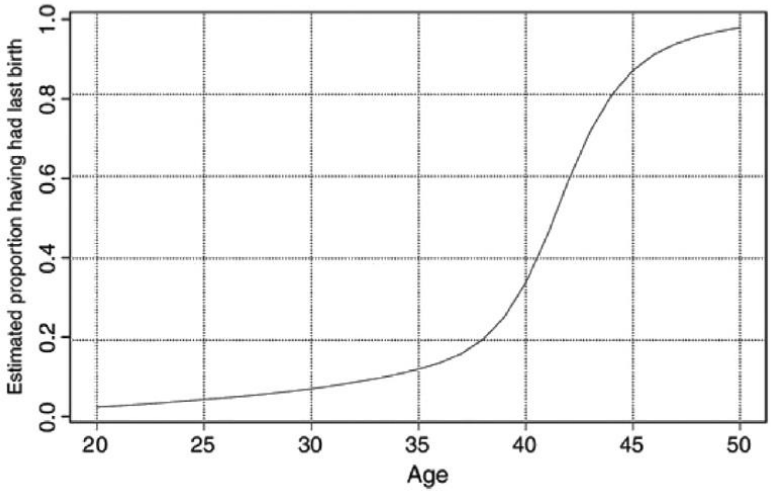
Une baisse de la fécondité s'amorce dans les années 60 dans l'ensemble des régions du monde, surtout dans les pays les moins développés (Asie et Amérique latine).

De nos jours, les taux de fécondité totaux en Asie et en Amérique latine sont proches de 2 naissances vivantes par femme, mais l'Afrique est sur une trajectoire beaucoup plus lente.

Les projections des Nations Unies pour 2050 montrent un taux de fécondité qui décline à 2 naissances vivantes par femme dans toutes les régions du monde.

Cette chute du taux de fécondité s'explique en partie par le fait que depuis les années 1960, l'évolution de la société amène les femmes à étudier et travailler avant d'envisager d'avoir des enfants. Ce changement de mode de vie conduit à un report significatif de la maternité dans les sociétés occidentales. Actuellement, l'âge moyen de la mère à la première naissance approche les 30 ans dans plusieurs pays européens, or le déclin de la fertilité commence dès l'âge de 25-30 ans.[20]

Figure n°6 : L'âge biologique à la dernière naissance



Source : Eijkemans, M.J., et al. Too old to have children ? Lessons from natural fertility populations.Hum Reprod, 2014

Une étude [20] a estimé que l'âge médian de la dernière naissance pour les femmes est de 40 à 41 ans et montre que le déclin de la fertilité liée à l'âge est de 7% à 30 ans, 12% à 35 ans et 20 % à 38 ans, 50% à 41 ans, et près de 90% à 45 ans.

II. Evolution de la réserve ovarienne

1. Formation de la réserve ovarienne [21]

L'établissement de la réserve ovarienne débute entre la deuxième et la troisième semaine de développement embryonnaire.

Les cellules germinales primordiales migrent du mésoderme extra-embryonnaire de la vésicule vitelline vers les crêtes génitales, entre le mésonéphros et la racine du mésentère dorsal, et subissent des mitoses successives.

Figure n°7 : Migration des cellules germinales entre 2-3 et 5 semaines de gestation

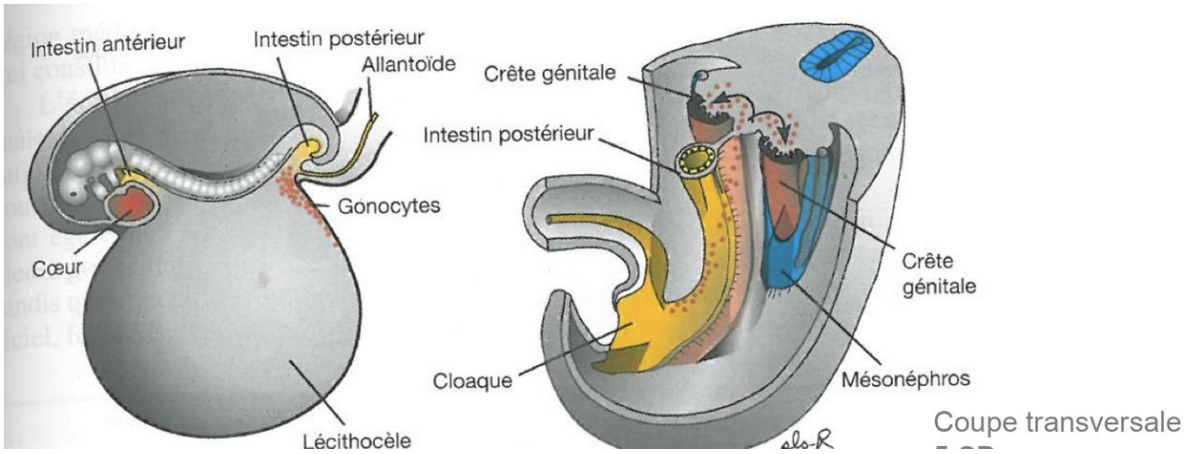
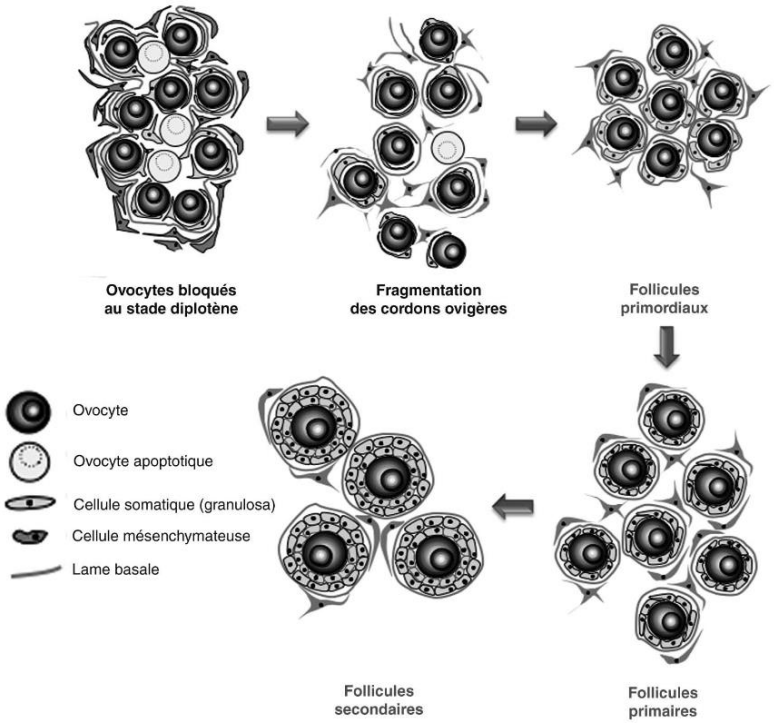


Figure n°8 : Formation des follicules primordiaux

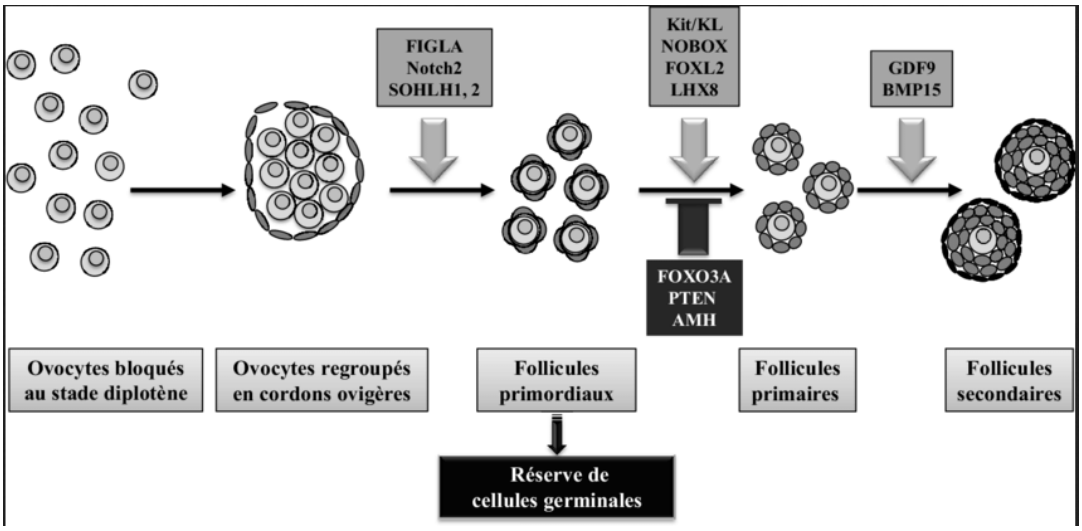


Les cellules germinales entrent en méiose et sont bloquées au stade diplotène de prophase I. Les ovocytes sont reliés et communiquent entre eux par des ponts cytoplasmiques par cytodiérèses incomplètes et forment des « kystes » multi-ovocytaires.[22] Cette structure est délimitée par une membrane basale continue et des cellules épithéliales formant un « cordon ovarien » ou « cordon ovigère » qui isole les ovocytes du tissu mésenchymateux.

Source : E.Pilhoux (2014) La différenciation sexuelle des gonades et de l'appareil génital

Entre 18 et 22 semaines de gestation, la décomposition des « kystes » ovocytaires se produit par rupture des cordons ovigères et des ponts cytoplasmiques. Les cellules épithéliales deviennent les cellules de la pré-granulosa pour former les follicules primordiaux. Au cours du processus, environ deux tiers des ovocytes dégénèrent et la dégradation incomplète des « kystes » est responsable de la formation de follicules « multi-ovocytaire » (MOF).[23]

Figure n°9 : Folliculogénèse au cours de l'embryogénèse et les différents gènes impliqués



Source : A.Baillet et al. (2011) La différenciation ovarienne précoce et son contrôle génétique

Par la suite, une grande partie des ovocytes fœtaux et postnataux subissent une mort cellulaire programmée apoptotique ou non (autophagie).[24] A 18 semaines de gestation, il est estimé que les ovaires fœtaux contiennent 6 à 7 millions d'ovocytes, puis un-demi à un million à la naissance et 300 000 au début de la puberté.[25]

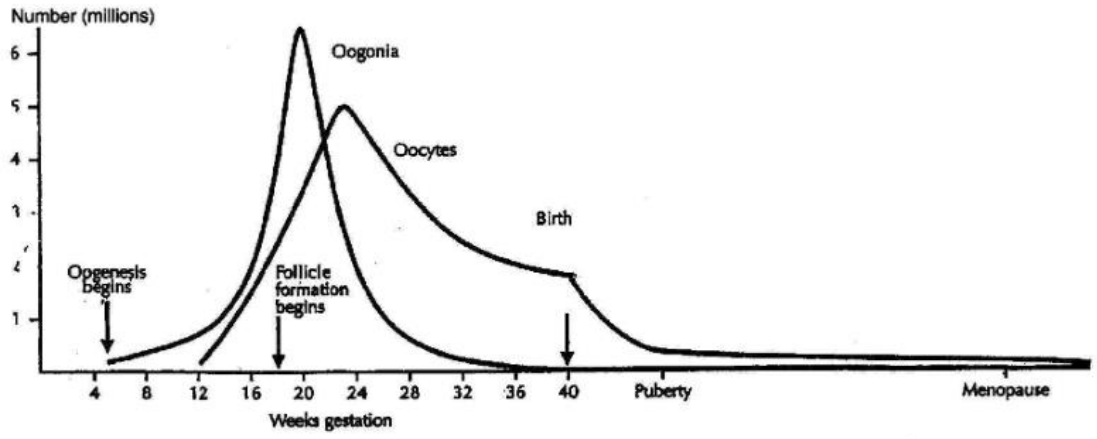
2. Evolution de la réserve ovarienne au cours de la vie reproductive

La vie reproductive d'une femme se déroule de la ménarche à la ménopause. Le déclin de la fertilité décrit deux pentes avec un point de cassure à l'âge de 37 ans. A 37 ans, la réserve ovarienne contient en moyenne 25 000 ovocytes, soit moins de 10% de la réserve initiale à la puberté. A partir de 37 ans, la perte folliculaire s'accélère brutalement pour arriver en moyenne en dessous du seuil de 1 000 ovocytes à l'âge de 51 ans, âge physiologique de la ménopause.[26]

Au total, au cours de sa vie reproductive, une femme ovule 400 fois et la majorité des follicules évoluent vers l'atrésie.[27]

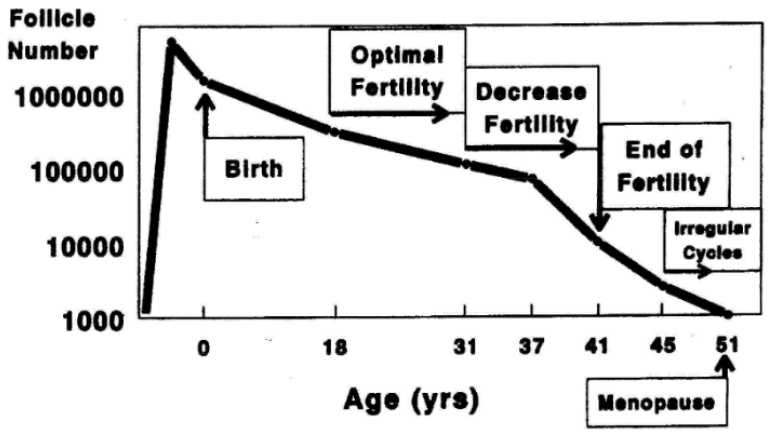
Pour un âge donné, il existe une grande variation du nombre d'ovocytes pour chaque femme dans la population.

Figure n°10 : Estimation du nombre de cellules germinales en fonction de l'âge



Source : Madankuman,Prim Care Update Obstetrics/Gynecology 2003;10(6)

Figure n°11 : Evolution de la fertilité avec l'âge



Source : ER te Velde et al. (1998) Developmental and endocrine aspect of normal ovarian aging

Quatre mécanismes sont responsables de l'épuisement de la réserve ovarienne : [28]

- Une quantité insuffisante de follicules primordiaux dès l'établissement de la réserve ovarienne.
- Une augmentation de l'atrésie folliculaire.
- Une activation en croissance accrue des follicules primordiaux.
- Un blocage de la folliculogénèse avant les stades antraux.

Plusieurs facteurs semblent être impliqués dans ces différents mécanismes et déterminent l'âge de la ménopause : les facteurs génétiques, immunitaires et environnementaux. Lors des périodes de vulnérabilité, intra-utérine, néonatale ou pubertaire, l'impact des facteurs environnementaux peut être décuplé du fait de la sensibilité de l'organisme en cours de développement à ces facteurs.[28]

III. Les différentes définitions [29]

Il est important de distinguer l'insuffisance ovarienne prématurée de la diminution de réserve ovarienne.

1. Réserve ovarienne

L'ESHRE définit la réserve ovarienne comme « englobant à la fois la quantité et la qualité des follicules primordiaux ».[30]

Ce paramètre peut être estimé de manière indirecte par des marqueurs biologiques ou échographiques, mais dans ce cas, le terme de réserve ovarienne est un terme mal utilisé car ces marqueurs ne représentent qu'une petite composante de la réserve ovarienne totale.

2. Insuffisance ovarienne prématurée (IOP)

L'ESHRE définie l'insuffisance ovarienne prématurée par une aménorrhée pendant au moins 4 mois et une FSH supérieure à 25 UI/l à deux reprises à au moins 4 semaines d'intervalle avant 40 ans.[30]

3. Diminution de la réserve ovarienne (DOR)

La diminution de la réserve ovarienne est caractérisée par une altération de ses différents marqueurs. Il existe trois marqueurs principaux : la FSH, l'AMH et le CFA échographique (compte des follicules antraux). L'AMH (hormone anti-müllérienne) est sécrétée par les cellules de la granulosa des follicules pré-antraux et antraux, elle a un rôle inhibiteur sur le recrutement des follicules primordiaux et dans la croissance folliculaire basale. Dans le cas d'une diminution de la réserve ovarienne, la FSH est légèrement augmentée, l'AMH diminuée et/ou le compte des follicules antraux inférieur à 10 mais les cycles restent réguliers.

La faille de cette définition réside dans l'absence de seuil diagnostique pour à la FSH ou l'AMH.

IV. Insuffisances ovariennes prématurées

1. Généralités

L'insuffisance ovarienne prématurée a été décrite pour le première fois en 1942 et s'est vue attribuée de nombreux noms et de nombreuses définitions. Elle reflète l'épuisement de la réserve et l'arrêt du fonctionnement ovarien sur le plan hormonal avant l'âge de 40 ans.

La prévalence de l'insuffisance ovarienne prématurée est estimée à 1% des femmes avant 40 ans et 0.1% des femmes avant 30 ans.[31]

Les insuffisances ovariennes peuvent être primitives, secondaires ou idiopathiques.

L'étiologie secondaire la plus fréquente est la cause iatrogène comme la radio-chimiothérapie ou la chirurgie ovarienne (kystectomie d'endométriome). Rarement il peut s'agir d'une ovarite infectieuse ou d'une cause métabolique comme la galactosémie congénitale.

Les insuffisances ovariennes primitives peuvent être génétiques ou auto-immunes.

La recherche d'une étiologie auto-immune se fait par le dosage des anticorps anti-21 hydroxylase, aussi responsables d'insuffisance surrénalienne chronique. En revanche, les anticorps anti-TPO ne doivent pas être utilisés à valeur diagnostique du fait de leur présence chez 10% des femmes, et les anticorps anti-ovaire ne sont ni sensibles et le spécifiques des insuffisances ovariennes prématurées.

Les causes génétiques représentent actuellement 20% des étiologies d'insuffisance ovarienne prématurée. Les anomalies chromosomiques sont les causes génétiques les plus fréquentes.[32]

L'influence de la génétique sur le capital ovarien est initialement évoquée devant le caractère familial de l'âge de la ménopause probablement en lien avec un polymorphisme génétique.[33] Il est aussi estimé qu'une femme ayant un antécédent maternel d'insuffisance ovarienne prématurée a six fois plus de risque d'en développer une.[34]

Aujourd'hui, 75% des insuffisances ovariennes sont considérées comme idiopathiques. Cependant, depuis une dizaine d'années, ce groupe tend à diminuer au fur et à mesure des progrès de la génétique moléculaire.

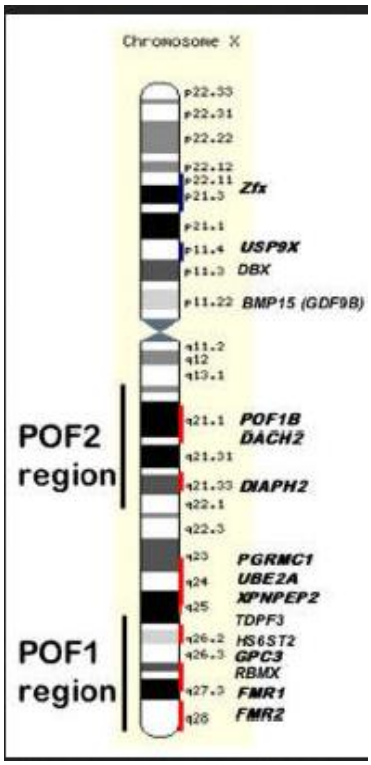
Il est possible qu'une partie des insuffisances ovariennes idiopathiques soient causées par l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux. Les perturbateurs endocriniens comprennent, une grande variété de composés chimiques qui interfèrent avec la physiologique hormonale et potentiellement sur la réserve ovarienne.[33]

2. Gènes de la maintenance ovarienne

Historiquement, c'est en 1938, qu'Henry Hubert Turner, médecin de l'Université d'Oklahoma aux États-Unis décrit un syndrome clinique sur une série de sept cas de femmes associant impubérisme, petite taille et un syndrome dysmorphique.

En 1959, Charles E. Ford remarque sur les premiers caryotypes réalisés chez ces femmes l'existence d'une monosomie X. La relation entre la monosomie X et l'insuffisance ovarienne prématurée montrait déjà que le chromosome X tient un rôle central dans la fonction ovarienne.

Figure n°12 : Schéma du chromosome X et des gènes impliqués dans la maintenance ovarienne



L'analyse cytogénétique des chromosomes a permis de mettre en évidence dans certains cas d'insuffisance ovarienne prématurée des anomalies de structure telles que des délétions et des translocations sur le chromosome X. Ces anomalies ont permis d'identifier sur le bras long du chromosome X, une « région critique » nécessaire à la maintenance de l'activité ovarienne. Il est intéressant de noter que les loccis POF (*premature ovarian failure*) 1 et POF 2 ont une particulière importance dans cette fonction.[35]

Cependant, d'autres gènes de la maintenance ovarienne sont présents sur le bras court du chromosome X, notamment le gène USP9X, impliqué dans la division cellulaire. Il existe une région homologue à ce gène sur le chromosome Y dont la mutation est associée à une azoospermie.[36] Les gènes GMP15 et GDF-9 sont également localisés sur le bras court (Cf. Gènes candidats et NGS).

Source : W.Fassncht (2006) Premature Ovarian Failure (POF) Syndrome: Towards the Molecular Clinical Analysis of its Genetic Complexity

Enfin, l'analyse génétique moléculaire a aussi permis d'identifier d'autres gènes de la maintenance ovarienne qui peuvent être présents sur le chromosome X ou sur les autosomes et dont l'altération peut conduire à une insuffisance ovarienne prématurée.

3. Syndrome de Turner

Le syndrome de Turner est l'anomalie de nombre la plus fréquente. Il est défini par une perte partielle ou totale du chromosome X. Le plus souvent, il s'agit soit d'une monosomie 45 X (55% des cas) soit d'une mosaïque 45 X/46 XX. Plus rarement, il peut être mis en évidence des isochromosomes, des délétions partielles ou un X en anneau. L'hétérogénéité génotypique du syndrome de Turner explique en partie sa variabilité phénotypique.

Son incidence est d'une femme pour 2 500.

La conséquence physiopathologique est une atrésie folliculaire accélérée et ce dès la période fœtale à 17 semaines d'aménorrhée, pouvant conduire à une extinction de la réserve ovarienne avant la puberté. Il peut arriver que la destruction folliculaire soit retardée et puisse permettre un développement pubertaire, voire même des grossesses.

L'hypothèse retenue pour expliquer cette atrésie accélérée est celle de l'effet de dosage génique et d'haplo-insuffisance de gènes nécessaires à l'ovogénèse.

4. Anomalies de structure du chromosome X

Les anomalies de structure sont des anomalies chromosomiques telles que des délétions, des inversions ou des translocations.

Dans le cas des insuffisances ovariennes prématurées, les délétions sur le chromosome X sont préférentiellement localisées sur la région POF1 et les translocations équilibrées entre le chromosome X et un autosome se font généralement sur la région POF2.

Cependant, une anomalie sur d'autres régions du chromosome X, en dehors de la région critique, peut avoir un impact sur la fonction ovarienne. Inversement, certaines anomalies de la région critique ne sont pas synonymes de dysfonctionnement ovarien.[37]

L'étude des points de cassure relatifs aux remaniements chromosomiques a permis d'identifier des gènes candidats, potentiellement impliqués dans les insuffisances ovariennes prématurées.

5. Syndrome du X fragile

Le gène FMR1 est situé sur le site POF 1 en Xq27.3. L'exon 1 du gène FMR 1 contient une région de répétitions CGG extensible. Chez un patient sain, cette région contient entre 6 et 45 répétitions et ce nombre est stable d'une génération à une autre.[38]

La prémutation est définie par un nombre de répétitions compris entre 50 et 199 et la mutation complète par plus de 200 répétitions. Au-delà de 200 répétitions le gène subit une méthylation et n'est plus exprimé.

L'expression clinique de la mutation complète est le syndrome du X fragile qui se traduit par un retard mental chez 100% des garçons et chez 50% des femmes. En cas de prémutation, il existe un risque accru de transmission de la mutation à la descendance, et une augmentation du risque d'insuffisance ovarienne prématurée.[38]

En 1991, Cronister *et al* [39] sont les premiers à décrire la relation entre insuffisance ovarienne prématurée et la prémutation du gène FMR1. En 1999, une étude multicentrique sur 760 patientes a montré que 16% des patientes prémutées présentent une IOP contre 0,4 % des témoins sans prémutation et 0% des patientes porteuses de la mutation complète.

Pour des raisons encore mal expliquées, la corrélation entre le nombre de répétitions dans les prémutations et le risque d'insuffisance ovarienne prématurée n'est pas linéaire. Ce risque est maximal dans la gamme intermédiaire de répétitions entre 80 et 99.[40]

Une revue de la littérature en 2006 a estimé qu'en cas de prémutation, le risque d'insuffisance ovarienne prématurée se situe entre 13 et 26%. *A contrario*, une prémutation est identifiée dans 0,8% à 7,5% des insuffisances ovariennes prématurées sporadiques et jusqu'à 13% des insuffisances ovariennes prématurées familiales.[41]

Actuellement, la principale hypothèse repose sur une réduction de l'activité translationnelle et une augmentation compensatrice de la traduction d'ARNm lui-même porteur d'un nombre anormal de triplets. En cas de mutation complète, le gène n'est plus exprimé et la production d'ARNm est nulle ce qui pourrait expliquer l'absence d'insuffisance ovarienne.[42]

6. Gènes candidats et NGS

Initialement l'étude des gènes impliqués dans les insuffisances ovariennes prématurées se faisait par l'approche des gènes candidats. Cette démarche consistait à étudier les gènes connus pour être impliqués dans l'ovogénèse et la folliculogénèse et à évaluer leur rôle en cas d'anomalie dans la pathologie ovarienne.

Il peut s'agir de gènes spécifiques qui régulent la migration, la prolifération (NANOS3) et la survie des cellules germinales primordiales (PGRMC1 et FMR1), la croissance ovocytaire (NOBOX, FIGLA, BMP15 et GDF9), la régulation de la folliculogénèse (NR5A1, WT1 et FOXL2), et la régulation hormonale (FSHR).

Actuellement, le séquençage de nouvelle génération (NGS) et le séquençage de génome entier (WES) permettent de découvrir des variants génétiques sans la limitation du gène candidat ce qui est prometteur pour l'explication de l'hétérogénéité génétique.

La NGS a récemment permis d'identifier de nouveaux gènes principalement impliqués dans la réparation des dommages à l'ADN, la recombinaison homologue, la méiose, la transcription et la traduction de l'ARNm en plus des gènes candidats connus.

La pratique de ces analyses génétiques est réalisée seulement en cas de caryotype normal et en l'absence de prémutation du gène FMR1.

L'analyse par séquençage de nouvelle génération permet d'analyser plus de 20 gènes potentiellement impliqués dans les insuffisances ovariennes prématurées :

- Gènes impliqués dans la phase non hormono-dépendante de la folliculogénèse : BMP15, GDF9, NOBOX, FOXL2, FIGLA, LHX8
- Gènes impliqués dans la phase hormono-dépendante de la folliculogénèse : FSHβ, FSHR, LHβ, LHCGR, INHA, PGRMC1
- Gènes impliqués dans la méiose : MSH5, DMC1, STAG3, GPR3, HFM1
- Un gène impliqué dans la stéroïdogenèse : NR5A1
- Autres : BHLHB9, EIF2S2, NBN, XPNPEP2…

L'analyse génétique permet d'identifier des mutations ou des variants. Voici des exemples de gènes étudiés dans le cadre de la NGS.

A. Hormones et récepteurs

Le gène du récepteur de la FSH (chromosome 11)

La FSH stimule des cellules de la granulosa des petits follicules antraux et induit la croissance et le recrutement folliculaire. Une mutation « perte de fonction » du gène FSHR induit une réduction de la capacité de liaison, une perturbation de la transduction du signal et une mauvaise régulation de la croissance et du recrutement folliculaire. En cas de résistance complète à la FSH les ovaires sont hypoplasiques et la patiente présenterait une aménorrhée primaire. [43]

B. Facteurs de transcription

Plusieurs gènes codent pour des facteurs de transcription nécessaires à la formation des follicules primordiaux, ainsi que pour leur évolution en follicules primaires et la régulation de la folliculogenèse. Nous pouvons citer NR5A1, NOBOX et FOXL2. [44–46]

Le gène NR5A1 qui appartient à la sous-famille des récepteurs nucléaires 5 du groupe A membre 1 (chromosome 9)

Le gène NR5A1 est impliqué dans la différenciation gonadique précoce et régule les différentes étapes de la stéroïdogenèse.[46]

Le gène NOBOX ou gène homéoboxe du nouveau-né (chromosome 6)

Un domaine homéoboxe est une séquence ADN d'un gène qui code pour un homéodomaine qui se lie à d'autres séquences ADN et permet d'activer en cascade d'autres gènes (souvent retrouvé sur des gènes essentiels au développement embryonnaire).

Exprimé dans les follicules primordiaux et follicules en croissance, le gène NOBOX régule l'expression d'autres gènes nécessaires aux premiers stades de la folliculogenèse y compris BMP-15 et GDF-9.

Une suppression de ce gène empêche l'activation et la croissance des follicules au-delà du stade de follicule primordial et augmente le taux d'atrésie en période post-natale.[47]

Le gène FOXL2 ou forkhead box L2 (chromosome 3)

Principalement exprimé dans les cellules de la granulosa de l'embryogenèse à la vie adulte, le gène FOXL2 joue un rôle essentiel dans leur différenciation. La défaillance de ce gène conduit à une activation folliculaire prématurée et une déplétion du stock de follicules primordiaux.[48]

Une mutation du gène FOXL2 peut être responsable du syndrome BPES de type 1 (*blépharophimosis, ptosis, épicanthus inversus syndrome*), mais sa mutation peut aussi être responsable d'insuffisance ovarienne isolée dans 5% des cas.[44]

C. Facteurs de croissance

Le gène BMP15 codant pour la protéine morphogénétique osseuse 15 et le gène GDF9 codant pour le facteur de différenciation de la croissance 9 (chromosome X)

Les protéines BMP15 et GDF9 sont des membres de la superfamille des facteurs de croissance transformants β (TGF-β). Elles agissent en se dimérisant entre elles. Produites par l'ovocyte, les protéines BMP15 et GDF9 stimulent la croissance folliculaire en contrôlant la prolifération et la différenciation des cellules de la granulosa. Une mutation de l'une d'elles perturbe leur dimérisation ce qui interfère dans le développement des follicules primaires en follicules secondaires.[49]

D. Protéines du cycle cellulaire et de la réparation de l'ADN

Les gènes MSH ou MutS protein homolog 4 (chromosome 1) et MSH5 (chromosome 6)

MSH4 et MSH5 sont des protéines membres de la famille de réparation des mésappariements d'ADN et forment un complexe d'hétérodimère. Elles exercent un rôle pivot dans la synapsis chromosomique et la recombinaison méiotique. Une altération de ces deux gènes entraîne une méiose défectueuse et un blocage de la gametogénèse.[50]

V. Diminution de la réserve ovarienne

1. Généralités

La diminution de la réserve ovarienne est beaucoup plus fréquente et concerne 10% des femmes avant 35 ans. Selon une étude américaine de 2015, la prévalence des diminutions de réserve ovarienne est passée de 19% à 26% de 2004 à 20011 mais cette prévalence a été estimée sur une population de femmes prises en charge dans un centre d'AMP.[51]

La réduction de la quantité et de la qualité ovocytaire survient de manière physiologique avec l'âge mais certaines femmes ont une diminution de la réserve ovarienne plus précoce ce qui peut être responsable d'infertilité.[52]

2. Limites du diagnostic

L'interprétation des marqueurs de la réserve ovarienne se révèle être difficile du fait de la modification des techniques de dosage de l'AMH depuis 2010, et de l'absence de norme internationale. A ce jour, il n'existe pas de valeur seuil d'AMH acceptée à des fins diagnostics.

D'autre part, il n'est pas rare que le dosage de l'AMH et de la FSH soient discordants avec une FSH faussement « rassurante ». En effet, il semblerait que la baisse du taux d'AMH se produise plus tôt que l'augmentation de la FSH.

L'AMH et le CFA sont des bons marqueurs prédictifs d'une réponse à la stimulation ovarienne mais ne prédisent pas de la qualité ovocytaire et sont un mauvais prédicteur de grossesse. Ils sont essentiels dans le choix du schéma de stimulation mais ne doivent pas être utilisés pour prédire la fertilité d'une femme d'autant plus si elle est jeune.[53]

3. Etiologies

Actuellement, rien ne montre que la diminution de la réserve ovarienne soit un précurseur d'insuffisance ovarienne prématurée surtout que leurs étiologies ne sont pas les mêmes.[54]

Il pourrait exister des causes génétiques sous-jacentes notamment la prémutation du gène FMR1, mais à l'heure actuelle, il n'existe pas d'indication à réaliser une exploration génétique devant une diminution de la réserve ovarienne.[55]

Les facteurs génétiques à eux seuls ne peuvent pas prédire l'âge de la ménopause ce qui suggère qu'il existe une interaction entre hérédité et environnement.

La question de l'impact des facteurs environnementaux chez ces patientes a donc toute sa place, et en particulier l'exposition *in utero* au tabagisme ou à d'autres perturbateurs endocriniens.

VI. Perturbateurs endocriniens

1. Généralités

L'OMS en 2002 définit un perturbateur endocrinien comme « une substance chimique d'origine naturelle ou artificielle étrangère à l'organisme, qui peut interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et induire des effets délétères sur l'organisme ou sur ses descendants et interférant avec la production, la sécrétion, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action ou l'élimination des hormones naturelles ».

L'Endocrine Society en 2012 le définit comme « un produit chimique exogène [non naturelle], ou un mélange de produits chimiques, qui interfèrent avec n'importe quel aspect de l'action hormonale ».[56]

Les perturbateurs endocriniens sont omniprésents dans l'environnement et l'Homme y est exposé en permanence au domicile, sur le lieu de travail et dans l'environnement extérieur.

Actuellement, plus de 800 perturbateurs endocriniens sont recensés. L'ANSES et l'ANSM mènent une action pour répertorier d'ici 2021 l'ensemble des substances pouvant présenter un effet perturbateur endocrinien.

2. Sources d'exposition

Parmi les substances identifiées comme perturbateurs endocriniens, on distingue les hormones d'origine naturelle ou synthétique et les substances anthropiques.

Les hormones naturelles telle que les phytoestrogènes sont présentes dans certaines plantes et les hormones synthétiques sont principalement utilisées à visée contraceptive. Les substances anthropiques résultent de l'activité humaine et comprennent des produits chimiques utilisés dans l'industrie, l'agriculture et dans les produits de consommation.

Les composés anthropiques sont lipophiles et bioaccumulables dans le tissu adipeux. La plupart de ces substances sont des polluants organiques persistants et s'accumulent dans les écosystèmes et dans la chaine alimentaire du fait de leur dégradation très lente.

Ils sont retrouvés de manière ubiquitaire dans l'eau, l'air, le sol et l'alimentation. L'exposition se fait principalement par voie alimentaire mais elle peut aussi se faire par voie respiratoire, cutanée ou sanguine à travers le matériel de perfusion. Les perturbateurs endocriniens peuvent aussi traverser la barrière placentaire et se retrouver dans le lait maternel. Ainsi, ils peuvent être dosés dans le sang, le tissu adipeux, les urines, le liquide amniotique, le sang du cordon et le lait maternel. Les perturbateurs endocriniens passent dans le lait maternel dans 80 à 90% des cas et exposent un nouveau-né 10 fois plus qu'un adulte.[57,58]

Dans une étude en population générale menée par l'INVS (*Institut de Veille Sanitaire*) en 2011 « *Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement* », les DDT a été détecté chez 95.1% des participants. La cohorte ELFE (*Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance*) qui s'intéresse aux femmes enceintes a montré que 100% des mères présenteraient des niveaux de concentration quantifiables de dioxines, furanes ou PCB et d'un composé perfluoré, 99.6% d'entre elles étaient imprégnées à au moins un phtalate et 70% au BPA, enfin 50% avaient un niveau quantifiable pour au moins un métabolite de pesticides organophosphorés.

L'exposition aux perturbateurs endocriniens se fait donc de manière simultanée à plusieurs produits dont la toxicité est augmentée voir décuplée par rapport à une exposition à un seul produit, c'est l'effet « cocktail ». De plus, même si l'exposition à chaque substance est à faible dose, sa nature chronique amène à un effet cumulatif sur de longues périodes.[59]

3. Fenêtres de susceptibilité

Les fenêtres de susceptibilité correspondent à des périodes de la vie où l'organisme est particulièrement sensible et vulnérable à l'action des perturbateurs endocriniens.

Il s'agit des périodes *in utero*, néonatale, pubertaire et gestationnelle qui sont des phases d'organogénèse et de développement où les hormones tiennent un rôle central.

Une exposition lors d'une fenêtre de susceptibilité en particulier *in utero* peut avoir des effets irréversibles comme par exemple, des anomalies des organes génitaux.

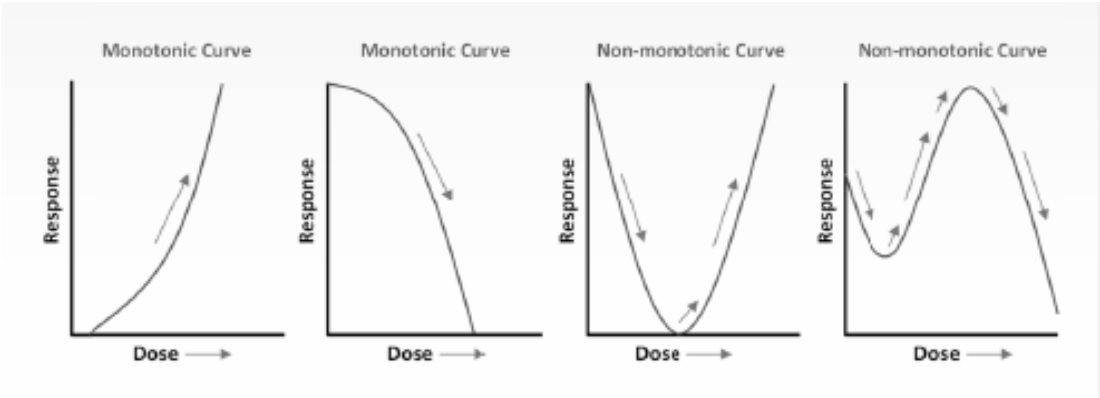
Par ailleurs, les mécanismes d'action et leurs conséquences peuvent être différents en fonction de la période et du temps d'exposition.

4. Effet dose-réponse

L'effet des perturbateurs endocriniens répond à une courbe dose-réponse non linéaire ou non monotone c'est-à-dire non proportionnelle à la dose. Ces courbes contournent la règle de la toxicologie classique qui repose habituellement sur un effet-dose linéaire et le principe de Paracelse selon lequel la dose fait le « poison ». Ce mode d'action suppose que perturbateurs endocriniens ai des conséquences à faible dose.

L'hypothèse la plus fréquente est l'induction d'effets opposés (agoniste puis antagoniste) selon la dose testée en lien avec l'existence de plusieurs cibles moléculaires ayant une affinité plus ou moins élevée pour la substance. En fonction de son niveau de concentration, un même perturbateur endocrinien peut activer de manière différentielle les récepteurs aux œstrogènes α ou β, induire un rétrocontrôle hormonal, désensibiliser les récepteurs, diminuer leurs expressions ou saturer la voie métabolique. [60]

Figure n°13 : Courbe dose-linéaire et trois exemples de courbes « non monotones »



5. Mécanismes d'action

Les perturbateurs endocriniens peuvent avoir un impact sur l'organisme par différents mécanismes.

Par définition, ils peuvent interagir avec les hormones mais ils peuvent aussi augmenter le stress oxydatif cellulaire et induire des modifications épigénétiques de l'ADN. Ces trois mécanismes peuvent coexister.

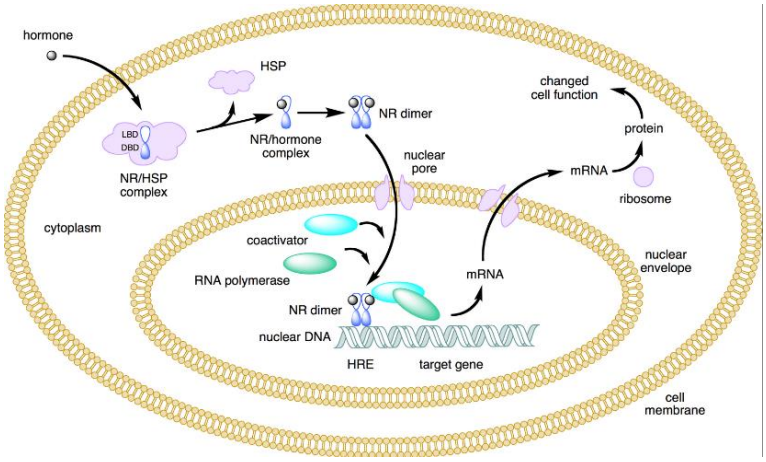
A. Interactions avec les hormones

Les perturbateurs endocriniens peuvent agir indirectement en modifiant la production, le stockage, le transport, le métabolisme et l'élimination des hormones naturelles.

Leur mécanisme d'action principal est l'interaction avec les récepteurs hormonaux. Il existe un voie génomique et une voie non génomique.

Figure n° 14 : Schéma du mécanisme d'action des hormones stéroïdiennes et de leurs récepteurs nucléaires

Les effets génomiques résultent principalement d'un effet agoniste ou antagoniste sur les récepteurs nucléaires aux œstrogènes (REα, Reβ) ou sur le récepteur aux androgènes RA.



D'autres perturbateurs endocriniens agissent aussi sur le récepteur des hydrocarbures aromatiques (AhR).

Le récepteur nucléaire aux œstrogènes se lie à son ligand dans le cytoplasme. Le complexe hormone-récepteur après dimérisation, se fixe

sur des sites promoteurs génomiques pour induire la transcription de facteurs de croissance. Ces récepteurs sont exprimés dès le stade fœtal et ont un rôle dès les premiers stades de la folliculogénèse.[61]

Le récepteur des hydrocarbures aromatiques aussi nommé « récepteur des dioxines » est également un récepteur nucléaire et joue un rôle dans l'atrésie folliculaire. Ses principaux agonistes sont le TCDD et les polluants « dioxine-like » comme le PCB. Après liaison à son ligand, l'AhR se transloque vers le noyau et s'associe à un récepteur nucléaire capable de se lier et moduler des séquences ADN. AhR induit alors la synthèse de Bax, un facteur pro-apoptotique provoquant l'apoptose ovocytaire.[62]

La voie non génomique s'articule autour des récepteurs membranaires aux œstrogènes couplés aux protéines G : GPR30/GPER. Ces récepteurs fixent des œstrogènes qui ne traversent pas la membrane et sont responsables d'effets rapides par activation de différentes voies de transduction du signal pouvant induire une prolifération cellulaire. Ils se lient avec une forte affinité au Bisphénol A, et jouent un rôle dans la prolifération des cellules séminomateuses testiculaires humaines par exemple.[63]

B. Stress oxydatif

Le stress oxydatif se produit lorsque les mécanismes cellulaires régulant le taux d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) sont dépassés. L'accumulation de ROS induite par les facteurs environnementaux est probablement impliquée dans l'atrésie des follicules antraux.[64]

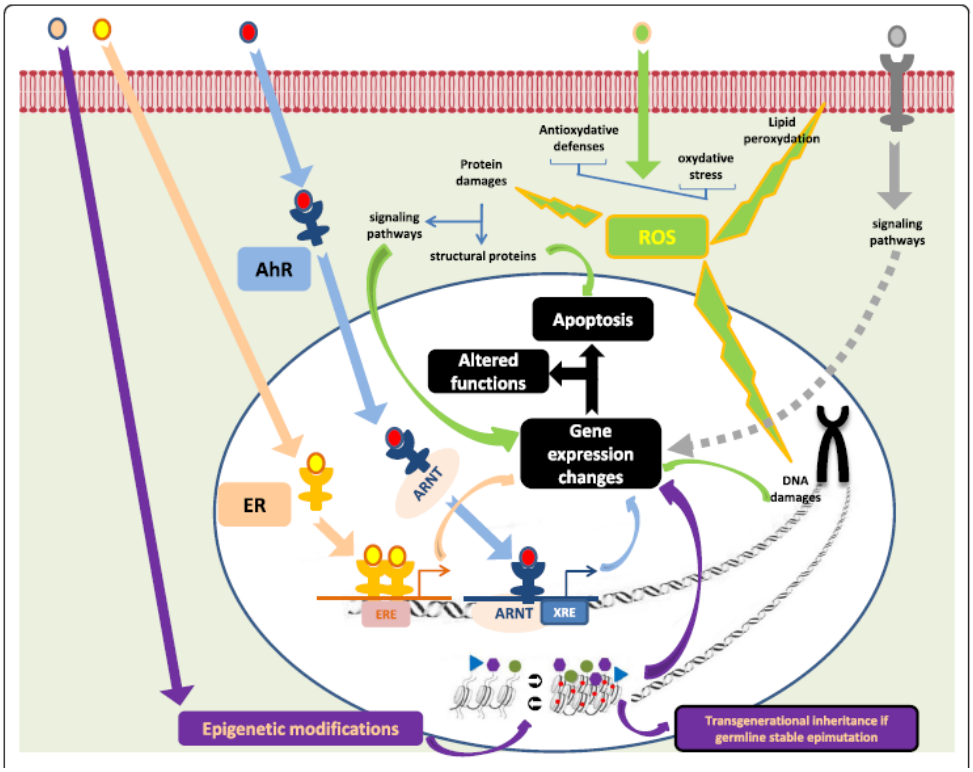
C. Modifications épigénétiques

Les polluants environnementaux peuvent interférer avec le processus la méthylation de l'ADN ou la modification post-traductionnelles d'histones, et conduire à un modulation de l'expression des gènes en permettant le passage de l'hétérochromatine à l'euchromatine et *vice versa*.

Ces mécanismes sont réversibles et expliquent comment des gènes peuvent rester « en dormance » et ne peuvent pas être exprimés. Cependant, dans le cas où ces modifications affectent de manière stable la lignée germinale pendant la période fœtale, elles peuvent mener à une hérédité transgénérationnelle (c'était le cas du distilbène). [65]

Un autre mécanisme, les microARNs peuvent perturber la fonction des ARN messagers puis la synthèse de protéines.

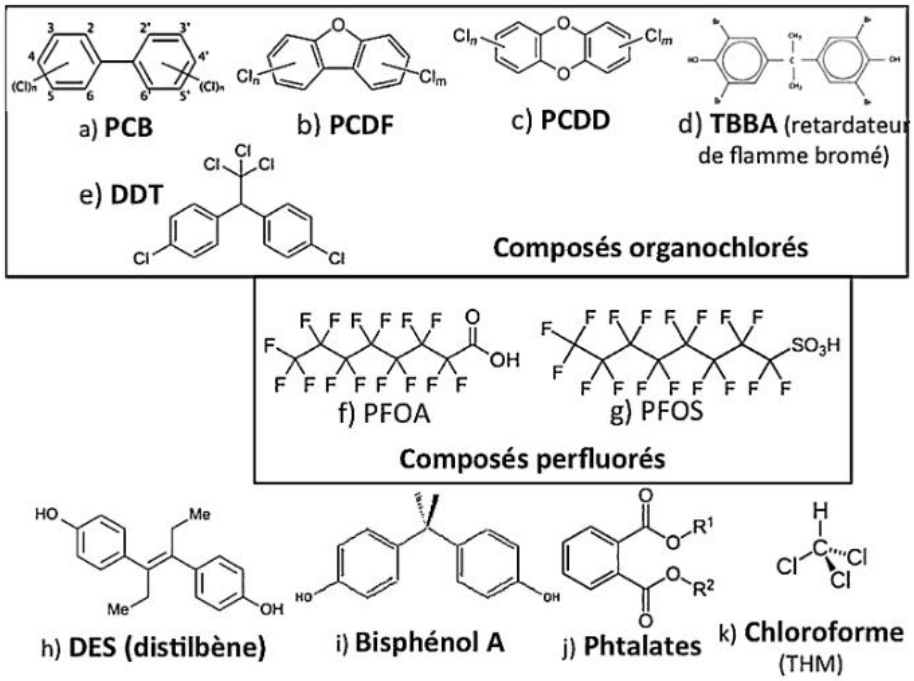
Figure n°15 : Les principaux mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens



Source : P.Vabre et al. (2017) Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data

6. Polluants organiques persistants

Figure n°16 : Structures chimiques de certains perturbateurs endocriniens (POP et non POP)



Les polluants organiques persistants ont des demi-vies de plusieurs années dans l'environnement et les organismes vivants. Ils sont stables et s'accumulent tout au long de la chaîne alimentaire et finalement chez l'Homme, en particulier dans le tissu adipeux du fait de leur caractère lipophile.

Les aliments « gras » : viandes, poissons gras et produits laitiers, sont la principale source d'exposition aux polluants organiques persistants.

A. Pesticides organochlorés

Les pesticides sont largement utilisés dans le milieu agricole pour lutter contre des organismes considérés comme nuisibles. Il peut s'agir d'insecticides tels que le DDT, méthoxychlore, méthylparathion, lindane, endosulfan ; d'herbicides tels que l'alachlore et l'atrazine et de fongicides tels que le vinclozoline et les nématocides.

La principale famille est celle des pesticides organochlorés dont fait partie le DDT, le méthoxychlore, le lindane et l'endosulfan.

Selon le rapport UIPP de 2001, la France est le troisième consommateur au monde de pesticides après les Etats-Unis et le Japon polluant la grande majorité des eaux de surface et des nappes phréatiques.

Le DDT est un insecticide massivement produit à partir des années 1940 dans le domaine agricole mais aussi à visée antipaludique.

La demi-vie du DDT est de 5 ans et celle de son métabolite le DDE est de 10 ans dans le plasma et de plus de 45 ans dans le sol.[66]

Du fait de son impact sur la santé et l'environnement, le DDT a été interdit depuis 1971 dans les pays industrialisés mais il est encore utilisé dans certains pays en voie de développement. [67,68] Le lindane est interdit en France depuis 1998 pour ses utilisations agricoles mais il peut être utilisé dans le traitement du bois et dans les produits antiparasitaires.

B. Dioxines

Les dioxines sont des HAPs chlorés issus principalement de la combustion incomplète de matières organiques et des transformations chimiques dans des processus industriels (incinérateurs de déchets, usines chimiques et métallurgie). Mais les dioxines peuvent aussi résulter de phénomènes naturels comme les feux de forêt ou éruptions volcaniques.

Elles regroupent le PCDD et le PCDF mais le membre le plus toxique est le TCDD dit « dioxine de Sévéso ». Ses effets ont été constatés en 1976 en Italie après l'explosion accidentelle d'une usine chimique responsable d'un nuage toxique ayant contaminé 37 000 habitants.[69]

Transportées par voie aérienne, elles contaminent les sols et exposent la population par voie alimentaire.

Leur demi-vie est de 7 à 10 ans.[70]

Depuis 2000, une valeur limite à l'émission des dioxines est imposée aux installations d'incinération et de co-incinération de déchets industriels dangereux à 0.1 ng/m3 et depuis 2005 cette mesure est étendue aux incubateurs de déchets non dangereux. Les émissions de dioxines auraient été divisées par 100 entre 1995 et 2006.

C. Polychlorobiphényles (PCB)

Comme les dioxines, les PCB sont des HAPs chlorés et sont issus de combustion incomplète et de processus industriels. Ils sont utilisés pour leurs propriétés isolante et lubrifiante (fluides diélectriques dans les transformateurs ou condensateurs) mais aussi comme plastifiant, revêtement de surface, adhésif, peinture, encre et papier duplicateur…

Ils peuvent être « dioxin-like » et se lier aux AhR ou être « non-dioxine-like » et agir par un autre mécanisme.

Ils contaminent les poissons d'eaux douces qui sont en contact avec les sédiments et L'Homme y est donc exposé principalement par voie alimentaire.

Leur demi-vie est de plusieurs décennies.[70]

La production industrielle de PCB ont été interdite en France en 1987 mais l'utilisation de certains appareils mis en service avant cette date reste autorisée.[71]

Des mesures de gestion du risque considèrent que les produits alimentaires qui dépassent une valeur maximale de PCB sont impropres à la consommation et à la vente.

D. Polybrominated diphenyl ethers (PBDE)

Les PBDE sont des additifs ignifuges utilisés comme retardateur de flamme dans les meubles, matelas, textiles, tapis, peluches, automobiles, appareils électroniques… Ils sont plus souvent commercialisés sous forme de mélange de congénères et sont utilisés dans plus de 70% de nos objets du quotidien.

Ils ont une grande capacité de dissémination et leur liposolubilité augmente avec le degré de bromisation.

La première voie d'exposition est alimentaire par la consommation d'aliments riches en lipides et de poissons. [72] La seconde voie d'exposition est respiratoire par l'inhalation de fumées provenant d'usines

d'incinération de déchets, et par l'inhalation de composés volatiles dans l'air intérieur issus de l'abrasion des meubles et des équipements. [73]

Les PBDE sont retrouvés à des taux supérieurs chez les enfants. [74]

Leur demi-vie varie de quelques mois à plusieurs années selon le congénère et les conditions environnementales. [75]

En aout 2004, certains PBDE sont interdits en Europe. La directive RoHS de la même année engage une restriction et limite leur concentration maximale dans les équipements électriques et électroniques. Cette réglementation a fait l'objet d'un amendement spécifique en 2005 en limitant leur concentration à 0.1% du poids total de l'équipement. Seul le déca-BDE reste autorisé à ce jour.

E. Composés perfluorés

Les composés perfluorés sont des substances chimiques halogénées hydrophobes et lipophobes. Ils sont utilisés dans le traitement textile antitache et imperméabilisant, les enduits résistants aux matières grasses, les produits ménagers, les emballages alimentaires en papier et carton, les poêles antiadhésives et dans certains climatiseurs, réfrigérateurs ou extincteurs.[76]

Leur demi-vie est inférieure à 6 ans. [77]

Ils sont toxiques pour les poissons d'eau douce, mollusques et crustacés. L'Homme y est exposé par voie alimentaire mais aussi par voie cutanée *via* les vêtements, tapis et moquettes…

La fabrication de perfluorooctane sulfonate (PFOS) est interdite en France depuis 2002.

7. Polluants organiques non persistants

A. Bisphénol A (BPA)

Le BPA est un composé organique aromatique utilisé dans la production de matières plastiques en polycarbonate et dans les résines époxy.

Ces plastiques sont utilisés dans les emballages alimentaires, bouteilles d'eau, câbles et dispositifs médicaux. Les résines sont utilisées dans les revêtements intérieurs de récipients métalliques (canettes de boisson, boites de conserve) et papiers sensibles à la température (reçus).

Le BPA peut diffuser des matériaux vers les aliments pendant le stockage et ce phénomène est amplifié sous l'effet de la chaleur et des réutilisations successives.

La voie d'exposition principale est alimentaire[78] mais elle peut aussi être respiratoire et cutanée.

La demi-vie du BPA dans le corps humain est courte d'environ 6 heures.

Le BPA est le premier perturbateur endocrinien à être identifié au niveau Européen. Une étude en 2005 a retrouvé du BPA dans plus de 90% des échantillons d'urines dans une population témoin.[79]

En France, la fabrication de biberons contenant du BPA a été interdite depuis 2010 et la fabrication des emballages alimentaires contenant du BPA depuis 2015. En 2020, la production des tickets de caisse contenant du BPA est suspendue du fait de l'exposition des employés de caisse jugée trop importante.

B. Phtalates [80]

Les phtalates sont utilisés dans la fabrication de plastiques, dans un large éventail de produits industriels. On distingue deux types de phtalates, ceux de haut et ceux de bas poids moléculaire.

Les phtalates de haut poids moléculaire (DEHP et DiNP) sont utilisés comme plastifiant dans la fabrication de vinyle souple et confèrent aux matériaux leur souplesse (PVC = chlorure de polyvinyle). Ils sont donc présents dans de nombreux produits de consommation tels que les revêtements de sol et muraux, les rideaux de douche, les intérieurs de voiture, les films et emballages alimentaires, les contenants d'articles ménagers, les jouets pour enfants et les dispositifs médicaux.

Les phtalates de faible poids moléculaire (DEP et DBP) sont utilisés comme plastifiant pour l'acétate de cellulose et comme solvant. Ils sont aussi présents dans beaucoup de produits de consommation comme certains revêtements y compris revêtements entériques de comprimés ou de

capsule à libération prolongée et dans les produits de soins personnel comme la laque, les vernis et les savons cosmétiques.

Le phtalate le plus répandu est le DEHP et son métabolite actif est le MEHP.

De la même manière que le BPA, la voie d'exposition est surtout alimentaire mais peut être aussi respiratoire et cutanée.

Les phtalates ont une demi-vie chez l'Homme inférieure à 24 heures.

Aujourd'hui le taux de phtalates présent dans les jouets, les emballages alimentaires cosmétiques et les dispositifs médicaux est réglementé.

C. Parabènes [81]

Les parabènes sont des produits chimiques aux propriétés bactéricides ou fongicides principalement utilisés comme conservateurs dans les cosmétiques tels que les shampoings, les déodorants, les soins dermatologiques, les produits de rasage et bucco-dentaires, le maquillage et vernis mais aussi dans certains produits pharmaceutiques et sous forme d'additif alimentaire. Souvent, un mélange de parabènes se trouve dans un même produit car ils agissent en synergie.

La voie d'exposition peut donc être alimentaire, respiratoire ou cutanée.

La demi-vie des parabènes dans le corps humain est d'environ 12 heures.

Leur utilisation n'est pas interdite en Europe. Le parabène de méthyle, de propyle et de butyle ont été détectés dans 99%, 93% et 40% respectivement de la population générale aux Etats-Unis.[82]

D. Triclosan et triclocarban [83]

Le triclosan et le triclocarban sont des composés phénoliques liposolubles aux propriétés antibactériennes, utilisés depuis 40-50 ans dans les soins de santé mais aussi les produits d'hygiène personnelle comme les savons et gommages, les lotions, les crèmes anti-acné, les dentifrices et rince-bouches, les déodorants mais on les retrouve aussi dans les liquides vaisselles et les produits ménagers.

Les deux principales voies d'exposition sont par ingestion et par absorption cutanéo-muqueuse.

La demi-vie du triclosan chez l'Homme est de 13 à 29 heures.

E. Benzophénones [84,85]

Les benzophénones sont utilisées comme filtre à UV dans les écrans solaires mais aussi dans les cosmétiques tels que les lotions, les shampooings, la laque et les rouges à lèvres pour prolonger la durabilité du produit.

La voie d'exposition est donc cutanée.

Les benzophénones ont une demi-vie d'environ 15 à 18 heures, mais ses métabolites sont liposolubles et stockés dans le tissu adipeux rendant leur demi-vie « réelle » probablement plus longue.

F. Ethers glycol

Les éthers glycol sont des solvants organiques couramment utilisés en raison de leur miscibilité dans l'eau et les huiles. Ils sont utilisés dans des produits industriels et de nettoyage, les peintures à base d'eau, mais aussi dans des produits de consommation courante comme les savons liquides, les cosmétiques et les parfums.

Plus de 30 éthers glycol différents sont utilisés et ils n'ont pas tous la même toxicité.

8. Les hormones naturelles : les phytoestrogènes

Les phytoestrogènes sont des substances d'origine végétale dont la structure est proche de celle des œstrogènes. Ils sont présents notamment dans le soja et ses produits dérivés. Sa principale source sont les isoflavones, le phytoestrogène le plus courant étant la génistéine. Le soja se retrouve essentiellement dans l'alimentation adulte, mais aussi dans certaines préparations pour nourrissons.[86]

Leur demi-vie dans le corps humain est très courte mais en cas d'apport alimentaire important ou répété, ils peuvent atteindre des niveaux élevés dans la circulation.

VII. Impact des perturbateurs endocriniens sur la réserve ovarienne

1. Généralités

L'imputabilité d'une exposition à des perturbateurs endocriniens dans la pathologie ovarienne est difficile à mettre en évidence.

D'une part, le diagnostic de diminution de la réserve ovarienne se fait entre 40 et 50 ans et les expositions aux polluants environnementaux peuvent se produire des décennies plus tôt. Les effets des perturbateurs endocriniens peuvent être différés puisque que les dommages produits ne s'expriment pas immédiatement après l'exposition.

D'autre part, les perturbateurs endocriniens sont multiples et omniprésents, pouvant varier dans le temps et dans l'espace et avoir des effets synergiques ou antagonistes. [87]

L'impact des perturbateurs endocriniens sur la réserve ovarienne a été principalement étudié au travers d'études animales en utilisant de très fortes doses de produits toxiques. L'analogie entre les animaux et les Hommes est donc difficile à établir.

De plus, dans la plupart de ces études, il a été constaté une diminution du stock folliculaire ou un âge avancé de la ménopause mais ces critères ne définissent pas l'insuffisance ovarienne prématurée.

En fonction de la période d'exposition au cours de la vie, un même perturbateur endocrinien peut ne pas avoir le même mécanisme d'action sur la réserve ovarienne, c'est le cas du BPA et des phtalates. [88–90]

Le patrimoine génétique joue aussi probablement un rôle dans la sensibilité ovarienne aux polluants environnementaux.

Plusieurs études ont remarqué un effet transgénérationnel de l'impact des perturbateurs endocriniens, qui peut s'expliquer par la méthylation de l'ADN des cellules germinales fœtales. Cet effet transgénérationnel est observé pour le méthoxychlore [91], BPA,[92] et DEHP [93].

D'après une revue de la littérature plusieurs perturbateurs endocriniens sont susceptibles d'induire une insuffisance ovarienne prématurée : pesticides, solvants, composés utilisé en chimie industrielle, métaux (plomb, chrome et cadmium), hydrocarbures aromatiques polycycliques.[94] Quatre mécanismes sont impliqués : le défaut d'assemblage des follicules primordiaux dans l'ovaire fœtal, l'atrésie folliculaire, le stress oxydatif et l'accélération du recrutement des follicules primordiaux.

Figure n°17 : Les différents mécanismes induisant un épuisement du capital ovarien

Scénario 1 : après l'assemblage des follicules primordiaux pendant le second trimestre de grossesse, les follicules primordiaux s'activent en croissance, ce phénomène est continu du troisième trimestre de la vie fœtale à la ménopause. L'activation en croissance résulte de l'action de facteurs locaux et indépendants des gonadotrophines et la croissance folliculaire basale résulte de l'action de facteur paracrines. A partir du stade de follicule antral, leur croissance dépend des gonadotrophines pour entrer en phase finale jusqu'à l'ovulation. A tous les stades, les follicules subissent une atrésie physiologique qui participe à l'appauvrissement de la réserve au cours du temps.

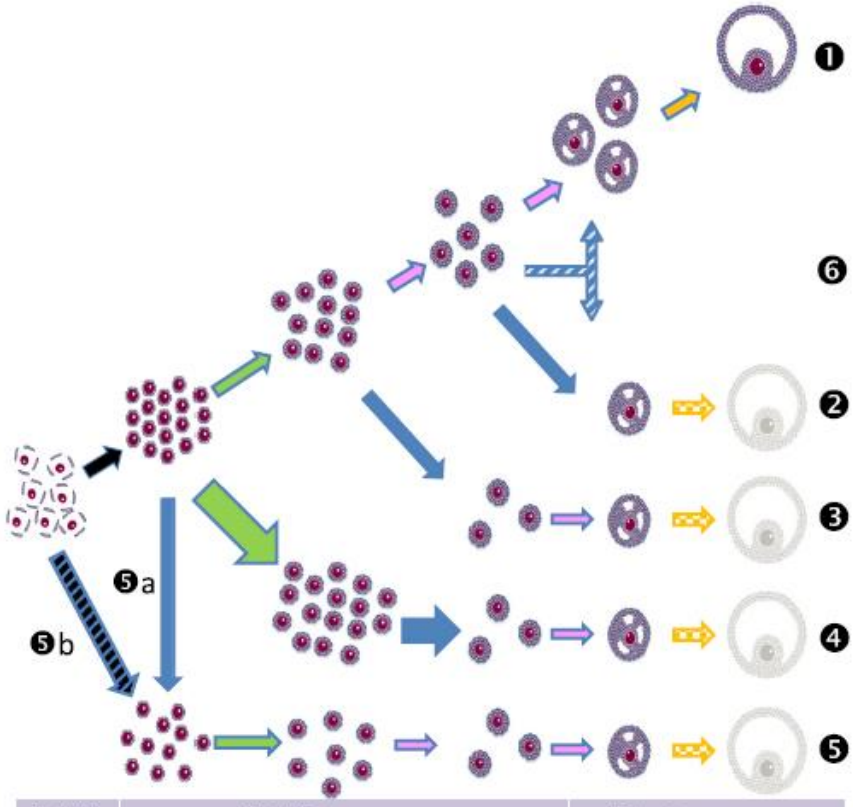
Scénario 5a : décroissance du pool de follicules primordiaux par une atrésie massive

Scénario 5b : décroissance du pool de follicules primordiaux par un défaut d'assemblage

Scénario 4 : augmentation de l'activation du pool de follicules primordiaux entrainant son épuisement généralement suivi d'une augmentation de l'atrésie aux stades folliculaires suivants.

Scénario 2 et 3 : augmentation de l'atrésie des autres stades folliculaires.

Scénario 6 : défaut de la croissance folliculaire basale conduisant à l'arrêt de la croissance avant le stade antral empêchant l'ovulation mais avec un pool de follicules primordiaux normal.



	Fetal life	Fetal life to menopause			Puberty to menopause	
	Assembly	Activation	Basal follicular growth phase		Final growth phase	
	Primordial follicles		Primary follicles	Secondary follicles	Early antral follicles	Preovulatory follicles
❶	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
❷	Normal	Normal	Normal	↘ by atresia	↘	↘
❸	Normal	Normal	↘ by atresia	↘	↘	↘
❹	Normal	↘ by activation	↗ by activation	↘ by atresia	↘	↘
❺a	Normal	↘ by atresia	↘	↘	↘	↘
❺b	↘	↘	↘	↘	↘	↘

Source : P.Vabre et al. (2017) Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data

2. Grands mécanismes et quelques exemples

A. Défaut d'assemblage dans l'ovaire fœtal

L'exposition *in utero* au BPA, réduit le nombre de mitoses des cellules germinales.[95]

Les expositions *in utero* au BPA,[96] DEHP,[97] génistéine[98] inhibent la décomposition des « kystes » ovocytaires, empêchent la formation des follicules primordiaux et augmentent la formation de MOF.

B. Atrésie folliculaire

L'exposition chronique aux HAPs active le récepteur AhR et induit la synthèse du facteur pro-apoptotique Bax responsable d'une atrésie des follicules primordiaux.[99]

L'exposition aux phtalates *in utero*, néonatale et prépubère diminue l'expression de gènes impliqués dans la survie cellulaire ce qui conduit à une atrésie de follicules primordiaux et antraux.[100,101]

Les expositions au méthoxychlore[86] et à la génistéine[102] augmentent également le taux d'atrésie folliculaire tous stades confondus.

Enfin, l'exposition au BPA à l'âge adulte perturbe la méiose ovocytaire, augmente le taux d'aneuploïdie et le taux d'atrésie.[103]

C. Apoptose et stress oxydatif

Les expositions au DEHP,[104] BPA,[90] HAP,[105] méthoxychlore,[106] génistéine[102] provoquent un stress oxydatif responsable d'apoptose ovocytaire et d'atrésie folliculaire.

D. Accélération du recrutement des follicules primordiaux

L'exposition aux phtalates *in utero*, néonatale et même à l'âge adulte entraine aussi une accélération du recrutement folliculaire ce qui participe à la déplétion du stock de follicules primordiaux. [97,100,107]

De même pour le BPA, qui en période néonatale et dans la petite enfance active les follicules primordiaux en croissance folliculaire.[89]

VIII. Tabac

La fumée de cigarette contient plus de 4 000 substances toxiques issues d'une combustion incomplète tels que des hydrocarbures, des alcools, des phénols, des aldéhydes, des métaux lourds etc…

La fumée de cigarette produit des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAPs) qui activent les récepteurs AhR, puis le gène pro-apoptotique Bax et augmente le taux d'apoptose ovocytaire.[108] Cet effet est définitif ce qui explique que les fumeuses anciennes et actives soient plus à risque d'une avance de l'âge de la ménopause.

De plus, les HAPs stimulent l'expression des enzymes du cytochrome P450 qui convertit les HAPs en molécules encore plus toxiques et diminue le taux d'œstrogène sérique.[109]

Enfin, il est possible que le tabagisme ait un effet anti-oestrogénique par la conversion hépatique des œstrogènes bioactifs, ayant pour conséquence une réduction de leur efficacité sur les tissus périphériques.[110] Le tabagisme augmente aussi la production surrénalienne d'androgènes ce qui déséquilibre la balance androgène/œstrogènes. [111] Ces effets sont réversibles et peuvent expliquer pourquoi les fumeuses actives soient plus à risque d'une avance de l'âge de la ménopause que les anciennes fumeuses.

Il est communément admis que le tabagisme avance l'âge de la ménopause de 2 ans. Une étude de 1977 a retrouvé pour chaque tranche d'âge entre 44 et 53 ans, un taux de femmes ménopausées plus élevé chez les fumeuses par rapports aux femmes n'ayant jamais fumé. [112]

Une méta-analyse de 1998 s'est intéressé à la fertilité chez les 10 928 fumeuses comparées 19 179 témoins et a monté, en prenant pour définition un délai nécessaire pour concevoir supérieur à 12 mois, une augmentation du taux d'infertilité de 60% chez les fumeuses. [113]

IX. La nutrition

A l'âge adulte, la maigreur et les déficits énergétiques peuvent induire un hypogonadisme hypogonadotrope fonctionnel mais l'impact sur la réserve ovarienne n'est pas établi.

Il a été émis l'hypothèse que la nutrition *in utero* et au cours de la petite enfance peut influencer la réserve ovarienne initiale.

Les études animales menées *in utero* avec des restrictions alimentaires maternelles ont montré une tendance à l'hypotrophie ovarienne et à la diminution de la réserve ovarienne.[114,115]

Une étude chez des femmes de communautés rurales très pauvres a montré un âge moyen de la ménopause plus avancé.[116] Cependant, il est difficile de définir sur quelle période, prénatale, infantile ou adulte, la privation a le plus d'impact.

D'autre part, il existe dans la population une augmentation constante du nombre de femmes en surpoids ou en obésité, dont la prévalence est actuellement estimée à 30%. En cas de surpoids, le délai nécessaire pour concevoir est significativement plus long même si les cycles sont réguliers. En revanche, aucune donnée n'indique que l'obésité entraîne une diminution de la réserve ovarienne, bien que la fertilité puisse être atteinte par un impact sur la qualité ovocytaire.

Au total, l'augmentation de la prévalence des altérations de la réserve ovarienne ces dernières années laisse supposer qu'il existe un lien avec la modification de notre environnement et de notre mode de vie.

L'objectif de notre étude est de comparer l'exposition à des facteurs environnementaux d'un groupe de patientes atteintes d'une altération de la réserve ovarienne (insuffisance ovarienne prématurée ou diminution de la réserve ovarienne) à une population témoin avec une réserve ovarienne « normale » chez laquelle une grossesse est obtenue à l'issue d'un parcours d'AMP pour une indication autre.

PARTIE III : MATERIELS ET METHODES

I. Modalités

Nous avons mené une étude rétrospective cas-témoin, sur 99 femmes âgées de 25 à 40 ans suivies au centre hospitalo-universitaire (CHU) de Nice entre 2014 et 2019.

L'accord du comité national de l'informatique et des libertés (CNIL) a été obtenu le 06 décembre 2019. Il a permis d'avoir accès aux renseignements administratifs et de prendre un premier contact téléphonique avec les patientes. Au cours du premier entretien téléphonique, les objectifs de l'étude sont présentés et les patientes sont informées de la notion de confidentialité et d'anonymisation des données. En cas de non-opposition à la participation à l'étude, le questionnaire est envoyé par mail, accompagné d'une note d'information rappelant leurs droits.

« Les informations recueillies dans ce questionnaire font l'objet d'un traitement informatique afin de réaliser cette étude et sont conservées 2 ans. Le responsable du traitement informatique est le Directeur Général du CHU de Nice. La base juridique de ce traitement est l'intérêt légitime poursuivi par le CHU de Nice pour améliorer la prise en charge de cette pathologie. Pour en savoir plus sur la gestion des données personnelles par le CHU de Nice et vos droits, vous pouvez consulter la politique de confidentialité sur le site du CHU de Nice : https://www.chu-nice.fr/politique-de-confidentialite »

Un deuxième entretien téléphonique est convenu avec la patiente au cours duquel l'ensemble des réponses ont été revues, complétées et recueillies.

Certaines informations ont été complétées grâce aux dossiers informatisés de l'hôpital *Clinicom** et du centre d'aide médicale à la procréation *Medifirst**.

Depuis la fin d'année 2019, 157 patientes ont été contactées par téléphone à partir des numéros répertoriés sur *Clinicom** ou *Medifirst**. Tous les appels ont été effectués par le même médecin. Les « cas » ont d'abord été contactés puis les témoins avec un ratio de 1 pour 1.

II. Les cas

1. Critères d'inclusion

Les patientes « cas » étaient des femmes qui avaient eu soit un diagnostic d'insuffisance ovarienne prématurée soit, un diagnostic de diminution de réserve ovarienne avant l'âge de 40 ans sans étiologie retrouvée.

Les critères d'inclusion étaient basés sur les résultats du bilan hormonal et échographique. Le bilan retenu était celui réalisé au moment du diagnostic ou celui réalisé juste après.

L'ESHRE définit l'insuffisance ovarienne prématurée par une aménorrhée pendant au moins quatre mois et une FSH supérieure à 25 UI/l à deux reprises avant 40 ans.

En cas de diminution de la réserve ovarienne, la patiente devait répondre à deux des trois critères suivants :

- FSH supérieure ou égale à 10 UI/l
- AMH inférieure ou égale à 1 ng/ml
- Compte des follicules antraux inférieur ou égal à sept

Ces critères étaient arbitraires du fait de l'absence de seuils véritablement défini dans la littérature.

Le bilan minimal comprenait donc, un dosage de la FSH et un caryotype. Si le taux de FSH était supérieur à 25 UI/l, il n'était pas nécessaire d'avoir une AMH et un CFA complémentaire.

La totalité des patientes incluses ont eu l'analyse d'un caryotype avec FISH pour éliminer une anomalie de nombre ou de structure chromosomique, et à l'exception de deux patientes âgés de 40 ans, toutes celles en insuffisance ovarienne prématurée ainsi que plus de la moitié de celles en diminution de réserve ovarienne ont bénéficié d'une analyse du gène FMR1.

2. Critères de non-inclusion

Le critère de non-inclusion était la présence d'une étiologie à l'altération de la réserve ovarienne. Les principales causes retrouvées étaient l'endométriose même minime, un antécédent de chirurgie ovarienne, un antécédent de radio-chimiothérapie ou un terrain auto-immun (antécédent personnel de maladie auto-immune ou présence d'anticorps anti-TPO).

3. Recrutement

Le recrutement des patientes cas a été réalisé sur la période de 2014 à 2019, soit à partir de la liste des patientes receveuses d'ovocytes obtenue par le logiciel *Medifirst**, soit à partir du registre des patientes suivies pour insuffisance ovarienne prématurée dans le service d'endocrinologie du CHU de Nice.

Au total, 51 patientes cas ont été incluses dans l'étude. Parmi ces 51 patientes, 28 avaient une insuffisance ovarienne prématurée et 23 une diminution de la réserve ovarienne.

Dans le sous-groupe des insuffisances ovariennes prématurées, 26 sur 28 ont eu une analyse du gène FMR1 négative, les deux autres patientes n'ont pas bénéficié de cette analyse génétique probablement du fait de leur âge de 40 ans et de l'absence d'antécédents familiaux.

Parmi les 23 patientes avec une diminution de réserve ovarienne, 16 ont eu une analyse du gène FMR1 négative et sept n'ont pas eu l'examen.

A noter qu'une des 23 patientes présentait sur son caryotype une translocation équilibrée entre le chromosome 2 et le chromosome 21, potentiellement responsable de fausses couches à répétition mais pas d'insuffisance ovarienne prématurée car équilibrée. Pour cette raison, la patiente a tout de même été incluse dans l'étude.

III. Les témoins

1. Critères d'inclusion et recrutement

Les patientes « témoins » étaient des femmes qui ont été considérées comme « fertiles » de moins de 40 ans.

Le recrutement des patientes « témoins » a été réalisé sur la période de 2014 à 2019, soit à partir de la liste des patientes en parcours d'AMP pour infertilité masculine, soit à partir de la liste des patientes présentant une infertilité uniquement tubaire, les deux obtenues par le logiciel *Medifirst**.

Les critères d'inclusion étaient l'obtention d'une grossesse à la suite d'une procédure d'AMP soit par IAD, ICSI-D ou ICSI-BT, soit par FIV chez les patientes présentant un infertilité tubaire. D'autre part, les patientes devaient répondre à tous les critères suivants sur leur bilan hormonal le plus récent :

- FSH inférieure ou égale à 10 UI/l
- AMH supérieure ou égale à 1 ng/ml
- Compte des follicules antraux strictement supérieur à 10.

Au total, 48 patientes « témoins » ont été incluses dans l'étude, 40 sur la liste de don de sperme ou de biopsie testiculaire et huit sur la liste des infertilités tubaires.

IV. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient le refus à la participation de l'étude, la non-réponse téléphonique ou la barrière linguistique.

V. Le questionnaire

Le recueil de données a été réalisé sur la base des réponses au questionnaire obtenues lors du deuxième entretien téléphonique. Le questionnaire était composé de 65 questions sur les antécédents de la patiente et des éléments en faveur d'une exposition à certains toxiques environnementaux, ainsi que huit questions pour la mère de la patiente portant sur des éventuelles expositions avant ou pendant la grossesse.

La première partie du questionnaire portait sur les antécédents personnels et familiaux, les données anthropométrique et l'histoire gynécologique et obstétricale.

Les informations relatives à la réserve ovarienne

- L'âge (années)
- L'âge de la ménarche (années)
- La cyclicité et la durée des cycles (jours)
- L'âge de l'aménorrhée le cas échéant (années)
- La gestité et la parité incluant les grossesses obtenues en parcours en AMP
- L'âge de la première grossesse spontanée (années)
- L'âge de la ménopause de la mère (années)
- Les antécédents familiaux d'insuffisance ovarienne prématurée au premier ou second degré

Les antécédents familiaux au premier ou second degré pouvant faire évoquer une exposition familiale aux perturbateurs endocriniens

- Antécédents de maladies hématologiques
- Antécédents de cancers du sein
- Antécédents de pathologies thyroïdiennes
- Antécédents d'autismes

La seconde partie du questionnaire analysait le mode de vie à la recherche d'éléments évocateurs d'une exposition à des facteurs environnementaux toxiques de la période *in utero* jusqu'à l'âge du diagnostic. Les réponses aux questions étaient semi-quantitatives.

L'exposition professionnelle

- La profession actuelle ou les anciennes professions (exposée ou non)

Une profession était dite « exposée » si celle-ci avait été exercée pendant plusieurs années avant le diagnostic avec une exposition suspectée toxique quotidienne ou régulière.

Les principales professions exposées retrouvées à l'interrogatoire sont les suivantes :

- Agricultrices et ouvrières horticoles
- Coiffeuses et esthéticiennes
- Peintres BTP et professions des chantiers navals
- Mécaniciennes
- Préparatrices en pharmacie hospitalière exposées à des traitements cytotoxiques
- Femmes de ménage, aides-soignantes hospitalières et agents de stérilisation
- Infirmières hospitalières exposées aux produits désinfectants agressifs
- Maîtres-nageurs de piscine d'intérieur exposés au chlore, javel et produits d'entretien
- Manipulatrices de radiologie exposées aux rayons X.

Les professions suivantes n'ont pas été considérées à risque :

- Artisans textiles, vendeuses dans les magasins de vêtements
- Préparatrices en pharmacie en officine
- Cuisiniers et maçons

<u>La consommation d'addictifs et médicaments</u>

- Le tabagisme passif dans l'enfance (oui ou non)
- Le tabagisme actif à l'âge adulte (jamais, occasionnel, ancien ou en cours)
- Le nombre de paquets-années
- La consommation d'alcool (jamais, occasionnelle, ancienne ou en cours)
- La consommation régulière d'autres drogues (oui ou non)
- Les traitements médicamenteux actuels ou anciens

Les prises médicamenteuses ont été classées en « prise au long cours » ou « prise temporaire ».

Les médicaments au « long cours » retrouvés à l'interrogatoire étaient les antiépileptiques et psychotropes, les immunosuppresseurs et anti-TNFα, le Pentasa®, les antihypertenseurs, l'aspirine, les inhibiteurs de pompe à proton, les aérosols, le Dostinex® et le Lévothyrox®.

Les médicaments dont la prise a été temporaire qui ont été relevés étaient les anti-inflammatoires et corticoïdes, les antihistaminiques, les antibiotiques, les anti-hypotenseur et anti-migraineux, le Médiator® et le Rouacutane®.

Les pesticides

- La fréquence d'exposition à des pesticides (jamais, occasionnelle, mensuelle ou hebdomadaire)

Une exposition à des pesticides a été recherchée dès l'enfance en interrogeant sur la présence à proximité du lieu de vie de champs agricoles ou de vignobles exploités et en recherchant une exposition professionnelle. L'exposition a été prise en compte lorsqu'elle est régulière sur plusieurs années.

La qualité de l'air extérieur

- Le lieu de vie actuel (urbain ou rural)
- Le lieu de vie majoritaire (urbain ou rural)
- L'existence d'une zone polluée à proximité du domicile

Les zones « polluées » recherchées à l'interrogatoire étaient des zones industrielles, des usines chimiques ou des déchetteries toxiques directement à proximité du lieu de vie et ce pendant plusieurs années de l'enfance à l'âge adulte.

La qualité de l'air intérieur

- La fréquence de l'aération du domicile en été et en hiver (quotidienne, plus ou moins de deux fois par semaine)
- La fréquence de réfection de la peinture (jamais, plus ou moins d'une fois tous les cinq ans)
- Le type de peinture utilisée (acrylique ou à solvant)
- L'utilisation de bougies parfumées et encens (jamais, occasionnelle, régulières ou quotidienne)
- Le type de produit ménager utilisé (personnel, biologique ou de grande surface)
- L'utilisation de produits ménagers en spray (oui ou non)

Eau et alimentation

- Le type de plat consommé (produits frais, plats tout préparés)
- La fréquence de consommation des poissons (jamais, plus ou moins de trois fois par semaine)
- La fréquence de consommation de produits biologiques (jamais, occasionnelle, régulière ou toujours)
- La consommation de fruits et légumes biologiques pour la majorité (oui ou non)
- L'épluchage des fruits et légumes (oui ou non)
- La consommation de produits gras biologiques pour la majorité (oui ou non)
- La consommation de produits à base de soja (jamais, occasionnelle, plus d'une fois par semaine ou

quotidienne)

- Le type d'eau consommée (robinet, bouteille ou filtrée)

Cosmétiques

- Le type de soin utilisé (avec ou sans rinçage)
- L'utilisation de produits en spray (jamais, occasionnelle, régulière, quotidienne)
- L'utilisation de crèmes « à risque » (oui ou non)
- La fréquence des soins manucures (jamais, occasionnelle, mensuelle, hebdomadaire)
- Le type de soin manucure (courte ou longue durée type gel ou prothèse)
- La fréquence du maquillage (jamais, occasionnelle, régulière, quotidienne)
- Le type de maquillage utilisé (complet ou yeux)
- La fréquence des teintures (jamais, occasionnelle, plusieurs fois par an ou mensuelle)
- Le type de teinture utilisée (à risque ou non)

Les patientes ont été interrogées sur l'utilisation régulière de crèmes pendant plusieurs années, à l'adolescence ou à l'âge adulte. Les crèmes anti-acné, anti-rides, crèmes de jour avec filtre anti-UV étaient considérées à risque contrairement aux crèmes hydratantes et teintées.

Les teintures considérées « à risque » étaient les teintures professionnelles même sans ammoniac ou les décolorations (en mèches ou coloration complète) à l'inverse des teintures végétales.

L'utilisation du maquillage a été divisée en « complet » lorsque celui-ci était appliqué sur une surface importante du visage (notamment avec du fond de teint), et lorsque l'utilisation du maquillage se limitait à du mascara et du crayon noir, son utilisation était classée dans la catégorie « yeux ».

Plastiques

- La conservation des aliments dans un récipient en plastique (oui ou non)
- Plastique réchauffé au micro-onde (oui ou non)
- L'utilisation de gobelets en plastique pour les boissons chaudes (oui ou non)

La troisième partie était le questionnaire pour la mère qui analysait son mode de vie pendant la grossesse ou les mois suivant la naissance de sa fille.

Les expositions toxiques *in utero* ou en période néo-natale

- La ou les profession(s) de la mère pendant la grossesse (exposée ou non)
- Le tabagisme actif ou passif (oui ou non)
- La consommation de produits biologiques (oui ou non)
- L'exposition à la peinture et rénovation du domicile
- Le lieu de vie des parents
- La consommation de médicaments pendant la grossesse
- Le type de biberon utilisé (verre ou plastique)
- L'utilisation de jouets en plastique

Les différentes habitudes ont été évaluées sur les plusieurs années qui ont précédé le diagnostic pour les patientes en insuffisance ovarienne.

VI. Scores

Pour évaluer l'exposition globale des patientes, deux scores ont été calculés pour chaque patiente, un score d'exposition *in utero* et un score de mode de vie à l'âge adulte.

Le score d'exposition in utero comprend :

- Profession de la mère exposée	0 = non	1 = oui
- Tabagisme de la mère pendant la grossesse	0 = non	1 = oui
- Lieu de vie des parents pendant la grossesse	0 = rural	1 = urbain
- Peinture pendant la grossesse	0 = non	1 = oui
- Consommation de produits biologiques pendant la grossesse	0 = oui	1 = non

Le score de mode de vie à l'âge adulte comprend :

- Profession exposée	0 = non	1 = oui
- Tabagisme	0 = jamais	1 = actif ou ancien
- Lieu majoritaire	0 = rural sans zone polluée	1 = urbain ou zone polluée
- Aération du domicile	0 = quotidien	1 = > 2x/semaine été ou hiver
- Parfum d'intérieur	0 = jamais ou occasionnel	1 = régulier ou quotidien
- Alimentation	0 = produits frais	1 = plats tout prêt
- Produits biologiques	0 = régulier ou quotidien	1 = jamais ou occasionnel
- Vernis	0 = jamais ou occasionnel	1 = au moins tous les mois
- Maquillage	0 = jamais ou occasionnel	1 = régulier ou quotidien
- Teinture	0 = jamais ou occasionnel	1 = plusieurs fois par an
- Plastique au micro-onde	0 = non	1 = oui
- Produits ménagers	0 = biologique ou maison	1 = autre

VII. Analyses statistiques

L'analyse statistique a été réalisé avec les logiciels R (version 4.0.2) et Rstudio (version 1.3.959). Les variables quantitatives et qualitatives ont été analysées avec une ANOVA et un test du Chi2 de Pearson respectivement. Le seuil de significativité a été fixé à 5 %.

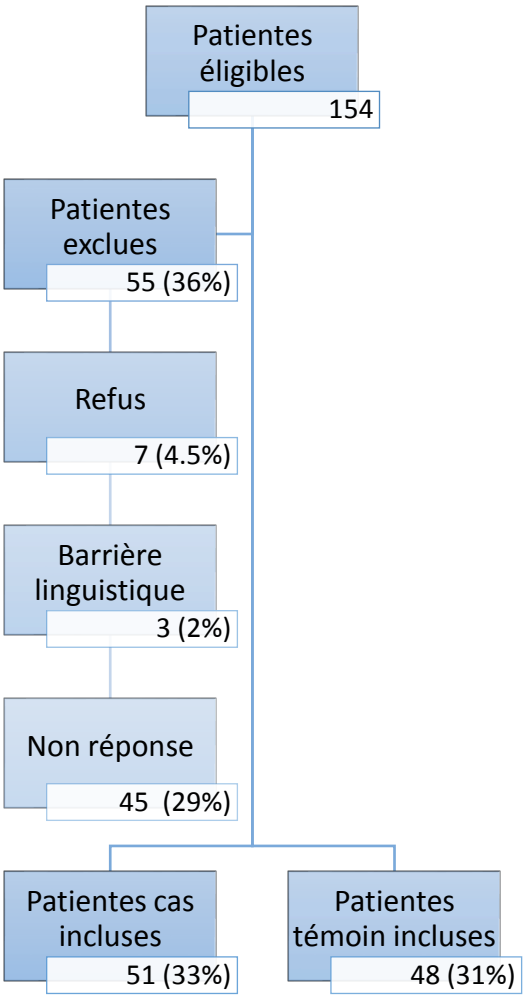
PARTIE IV : RESULTATS

I. Participantes à l'étude

Au total, 83 patientes cas étaient éligibles ont été contactées, 51 patientes ont participé à l'étude (61.4%), quatre ont refusé (4.8%), une a été exclue pour barrière linguistique (1.2%) et 27 n'ont pas répondu à l'appel téléphonique (32.5%).

Parmi les patientes témoins, 71 patientes ont été contactées, 48 ont participé à l'étude (67.6%), trois ont refusé (4.2%), deux ont été exclus pour barrière linguistique (2.8%) et 18 n'ont pas répondu à l'appel téléphonique (25.4%).

Figure n°18 : Diagramme de flux des patientes cas et témoins incluses



II. Caractéristiques des patientes

L'âge moyen au moment de la première consultation pour infertilité était de 29 ans pour les cas et de 28 ans pour les témoins.

L'IMC à la première consultation était de 24 kg/m^2 pour les cas et de 23 kg/m^2 pour les témoins.

L'âge moyen de la ménarche était similaire dans les deux groupes à 12 ans et demi (*p = 0.606*). Les cycles irréguliers étaient plus fréquents chez les cas à 30.1% *versus* 12.5% chez les témoins (*p = 0.030*).

Parmi les patientes cas, 27 soit 53% n'ont jamais eu de grossesse spontanée et pour les 24 qui en ont obtenu une, l'âge moyen de la première grossesse était de 24 ans *versus* 21 ans pour les témoins (*p = 0.076*).

En incluant les grossesses obtenues en parcours d'AMP, les patientes cas et témoins ont en moyenne un enfant, deux enfants maximum pour les cas et trois maximum pour les témoins (*p = 0.001)*. Concernant le nombre de fausses couches spontanées les cas ont en moyenne une fausse couche spontanée et les témoins aucune (*p = 0.05*).

Aucun d'antécédent médical n'a été retrouvé avec une prévalence significative chez les cas.

Tableau n°1 : Caractéristiques des patientes

	Cas (N=51)	Témoin (N=48)	Total (N=99)	p value
Age à la première consultation, années				0.180[1]
Moyenne (écart-type)	29.37 (6.85)	27.83 (4.07)	28.63 (5.7)	
Intervalle	15 - 40	17 - 36	15 - 40	
Age au questionnaire, années				0.009[1]
Moyenne (écart-type)	36.25 (5.71)	33.5 (4.47)	35 (5)	
Intervalle	21 – 46	24 - 47	21 - 47	
Taille, cm				0.017[1]
Moyenne (écart-type)	162.5 (6.54)	165.81 (6.05)	164.23 (6.41)	
Range	150 - 178	155 - 184	150 - 184	
Poids à la première consultation, kg				0.490[1]
Moyenne (écart-type)	62.47 (12.09)	64.1 (11.33)	63 (11.7)	
Intervalle	47 - 98	47 - 94	47 - 98	
IMC à la première consultation, kg				0.757[1]
Moyenne (écart-type)	24 (4)	23 (4)	23 (4)	
Intervalle	17 - 33	17 - 30	17 - 33	
IMC, Catégories				
Maigre	2 (3.9%)	4 (8.3%)	6 (6.1%)	
Normal	33 (64.7%)	24 (50.0%)	57 (57.6%)	
Surpoids	11 (21.6%)	19 (39.6%)	30 (30.3%)	
Obésité	5 (9.8%)	1 (2.1%)	6 (6.1%)	

Ménarche				0.606[2]
Données manquantes	1	0	1	
Moyenne (écart-type)	12.4 (1.5)	12.65 (1.68)	12.56 (1.58)	
Intervalle	9 - 16	9 - 18	9 - 18	
Régularité des cycles				0.030[1]
Données manquantes	2	0	2	
NON	15 (30.6%)	6 (12.5%)	21 (21.65%)	
OUI	34 (69.3%)	42 (87.5%)	76 (78.35%)	
Nombre de grossesses				0.139[2]
Moyenne (écart-type)	1.51 (1.4)	1.9 (0.9)	1.7 (1.2)	
Intervalle	0 – 6	1 – 5	0 – 6	
Age de la première grossesse				0.687[2]
Données manquantes	16	0	16	
Moyenne (écart-type)	27.1 (7.7)	26.5 (5.8)	26.8 (6.7)	
Intervalle	16 – 41	16 – 39	16 – 41	
Age de la première grossesse spontanée				0.076[2]
Données manquantes	27	30	57	
Moyenne (écart-type)	24.1 (6.2)	21 (4.2)	22.7 (5.6)	
Intervalle	16 – 35	16 -32	16 – 35	
Nombre d'enfants nés-vivants				0.001[2]
Moyenne (écart-type)	0.7 (0.7)	1.3 (0.6)	1 (0.7)	
Intervalle	0 – 2	0 - 3	0 – 3	
Nombre de fausses couches spontanées				0.05[2]
Moyenne (écart-type)	0.6 (1.1)	0.2 (0.6)	0.4 (0.9)	
Intervalle	0 – 5	0 – 3	0 – 5	
Nombre d' IVG				0.366[2]
Moyenne (écart-type)	0.2 (0.6)	0.1 (0.3)	0.2 (0.5)	
Intervalle	0 - 3	0 - 1	0 – 3	
Présence d'antécédents médicaux				0.110[2]
NON	33 (64.7%)	38 (79.2%)	71 (71.7%)	
OUI	18 (35.3%)	10 (20.8%)	28 (28.3%)	
Hyperprolactinémie				0.278[2]
Données manquantes	1	1	2	
NON	49 (98.0%)	44 (93.6%)	93 (95.9%)	
OUI	1 (2.0%)	3 (6.4%)	4 (4.1%)	
Troubles associés à la thyroïde [1]				0.758[2]
Données manquantes	1	1	2	
NON	46 (92.0%)	44 (93.6%)	90 (92.8%)	
OUI	4 (8.0%)	3 (6.4%)	7 (7.2%)	
Inflammations digestives [2]				0.108[2]
Données manquantes	1	1	2	
NON	45 (90.0%)	46 (97.9%)	91 (93.8%)	
OUI	5 (10.0%)	1 (2.1%)	6 (6.2%)	

Pathologies immunologiques [3]				0.965[2]
Données manquantes	1	1	2	
NON	49 (98.0%)	46 (97.9%)	95 (97.9%)	
OUI	1 (2.0%)	1 (2.1%)	2 (2.1%)	
Pathologies infectieuses				0.019[2]
Données manquantes	1	1	2	
NON	42 (84.0%)	46 (97.9%)	88 (90.7%)	
OUI	8 (16.0%)	1 (2.1%)	9 (9.3%)	

1. Nodules thyroïdiens ou hypothyroïdie avec recherche des anticorps anti-TPO négative
2. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, iléite, péritonite
3. Polyarthrite rhumatoïde ou vitiligo
4. Tuberculose ou oreillons

IVG = interruption volontaire de grossesse

III. Antécédents familiaux

Un antécédent familial d'insuffisance ovarienne prématurée était présent pour 14 % des cas et de 2.1% des témoins (*p = 0.031*).

L'âge moyen de la ménopause chez la mère était équivalent dans les deux groupes de 49 et 51 ans pour les cas et témoins respectivement (*p = 0.081*).

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant la présence d'antécédents familiaux de cancer du sein, cancer hématologique ou de pathologie thyroïdienne.

Tableau n°2 : Antécédents familiaux

	Cas (N=51)	Témoin (N=48)	Total (N=99)	p value
Antécédent familial d'IOP				0.031[1]
Données manquantes	1	0	1	
NON	43 (86.0%)	47 (97.9%)	90 (91.8%)	
OUI	7 (14.0%)	1 (2.1%)	8 (8.2%)	
Age de ménopause chez la mère, années				0.081[2]
Données manquantes	4	1	5	
Moyenne (écart-type)	49 (6)	51 (5)	50 (6)	
Intervalle	30 - 58	36 - 60	30 - 60	
Antécédent familial de cancer du sein				0.291[1]
Données manquantes	1	0	1	
NON	40 (80.0%)	34 (70.8%)	74 (75.5%)	
OUI	10 (20.0%)	14 (29.2%)	24 (24.5%)	
Antécédent familial de cancer hématologique				0.162[1]
Données manquantes	1	0	1	
NON	48 (96.0%)	48 (100.0%)	96 (98.0%)	
OUI	2 (4.0%)	0 (0.0%)	2 (2.0%)	
Antécédent familial d'anomalie thyroïdienne				0.546[1]
Données manquantes	1	0	1	
NON	37 (74.0%)	38 (79.2%)	75 (76.5%)	
OUI	13 (26.0%)	10 (20.8%)	23 (23.5%)	

IV. Questionnaire environnemental

1. Toxiques et médicaments

Aucune différence n'est retrouvée entre les deux groupes ni sur la consommation de tabac (type de consommation, l'âge de début de consommation ou le nombre de PA) ni sur la consommation d'alcool ou d'autres drogues. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes sur une prise médicamenteuse au long cours ou temporaire.

Tableau n°3 : Questionnaire sur les prises toxiques et médicamenteuses

	Cas (N=51)	Témoin (N=48)	Total (N=99)	p value
Consommation de tabac				0.375[1]
Consommation ancienne	11 (21.6%)	16 (33.3%)	27 (27.3%)	
Consommation actuelle	16 (31.4%)	11 (22.9%)	27 (27.3%)	
Non consommateur	24 (47.1%)	21 (43.8%)	45 (45.5%)	
Consommation de tabac récente ou ancienne				0.741[1]
NON	24 (47.1%)	21 (43.8%)	45 (45.5%)	
OUI	27 (52.9%)	27 (56.2%)	54 (54.5%)	
Tabagisme passif dans l'enfance				0.556[1]
NON	21 (41.2%)	17 (35.4%)	38 (38.4%)	
OUI	30 (58.8%)	31 (64.6%)	61 (61.6%)	
Age de la première cigarette				0.379[2]
Données manquantes	24	21	45	
Moyenne (écart-type)	16.4 (3)	16 (2.6)	15.7 (3.2)	
Intervalle	12 - 23	10 - 25	10 - 25	
Nombre de paquet-années				0.791[2]
Données manquantes	3	2	5	
Moyenne (écart-type)	3.6 (4.8)	3.4 (4.5)	3.5 (4.6)	
Intervalle	0 - 20	0 - 15	0 - 20	
Consommation d'alcool				0.181[1]
Consommation ancienne	2 (3.9%)	0 (0.0%)	2 (2.0%)	
Non consommateur	19 (37.3%)	13 (27.1%)	32 (32.3%)	
Consommation actuelle	30 (58.8%)	35 (72.9%)	65 (65.7%)	
Consommation d'alcool récente ou ancienne				0.280[1]
NON	19 (37.3%)	13 (27.1%)	32 (32.3%)	
OUI	32 (62.7%)	35 (72.9%)	67 (67.7%)	
Age de la première consommation d'alcool				0.148[2]
Données manquantes	19	13	32	
Moyenne (écart-type)	18.8 (3.4)	17.7 (2.71)	18.2 (3.1)	
Intervalle	15 - 30	13 - 25	13 - 30	
Consommation de cannabis récente ou ancienne				0.687[1]
NON	42 (82.4%)	38 (79.2%)	80 (80.8%)	
OUI	9 (17.6%)	10 (20.8%)	19 (19.2%)	
Consommation de medicaments				0.383[1]
Long cours	8 (15.7%)	13 (27.1%)	21 (21.2%)	
Temporaire	8 (15.7%)	8 (16.7%)	16 (16.2%)	
Aucun	34 (66.7%)	26 (54.2%)	60 (60.6%)	

2. Exposition professionnelle

Dans notre étude, les patientes cas n'ont pas été significativement plus exposée dans leur milieu professionnel que les témoins *(19.6% versus 12.5% ; p = 0.337).*

En revanche, l'exposition professionnelle maternelle en pré ou per-gestationnelle était quatre fois plus élevée chez les cas que les témoins (20% *versus* 6.2% ; *p = 0.045*).

Une activité professionnelle exposée chez le père a été retrouvée chez 18% des patientes cas contre 8.3% des patientes témoins *(p = 0.158).*

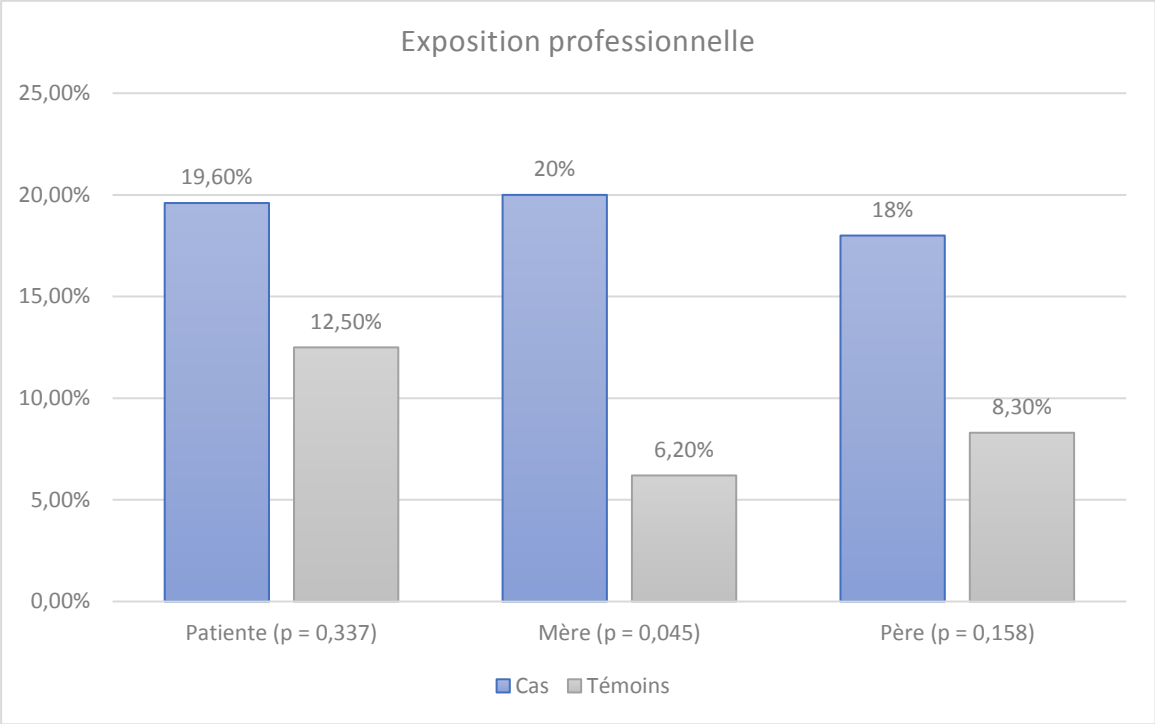
Pour rappel, les principales professions exposées pour les femmes et les hommes retrouvées étaient :

- Agricultrices et ouvrières horticoles
- Coiffeuses et esthéticiennes
- Peintres BTP et professions des chantiers navals
- Mécaniciennes
- Préparatrices en pharmacie hospitalière exposées à des traitements cytotoxiques
- Femmes de ménage, aides-soignantes hospitalières et agents de stérilisation
- Infirmières hospitalières exposées aux produits désinfectants agressifs
- Maitres-nageurs de piscine d'intérieur exposés au chlore, javel et produits d'entretien
- Manipulatrices de radiologie exposées aux rayons X.

Tableau n°4 : Questionnaire sur l'exposition professionnelle de la patiente, de la mère et du père

	Cas (N=51)	Témoin (N=48)	Total (N=99)	p value
Profession à risque				0.337[1]
NON	41 (80.4%)	42 (87.5%)	83 (83.8%)	
OUI	10 (19.6%)	6 (12.5%)	16 (16.2%)	
Mère ayant une profession à risque				0.045[1]
Données manquantes	1	0	1	
NON	40 (80.0%)	45 (93.8%)	85 (86.7%)	
OUI	10 (20.0%)	3 (6.2%)	13 (13.3%)	
Père ayant une profession à risque				0.158[1]
Données manquantes	1	0	1	
NON	41 (82.0%)	44 (91.7%)	85 (86.7%)	
OUI	9 (18.0%)	4 (8.3%)	13 (13.3%)	
Présence de perturbateur endocrinien au travail				0.197[1]
NON	37 (72.5%)	40 (83.3%)	77 (77.8%)	
OUI	14 (27.5%)	8 (16.7%)	22 (22.2%)	

Histogramme n°1 : Comparaison entre les cas et les témoins de l'exposition professionnelle à des toxiques chez la patiente, la mère et le père



3. Les pesticides

Une exposition aux pesticides a été déclarée par la patiente dans 29.4% pour les cas *versus* 6.2% pour témoins, résultat statistiquement significatif *(p = 0.003)*. Cette exposition a pu être en lien avec le lieu de vie ou l'activité professionnelle.

Tableau n°5 : Questionnaire sur l'exposition aux pesticides

	Cas (N=51)	Témoin (N=48)	Total (N=99)	p value
Utilise des pesticides				0.003[1]
NON	36 (70.6%)	45 (93.8%)	81 (81.8%)	
OUI	15 (29.4%)	3 (6.2%)	18 (18.2%)	

4. Mode de vie

Les questions sur le mode de vie des patientes ont été divisé en plusieurs thèmes, la qualité de l'air, l'alimentation, les produits de consommation et les cosmétiques.

La qualité de l'air

Pour rappel, dans notre étude une zone « polluée » était définie par la présence à proximité du lieu de vie pendant plusieurs années de zones industrielles, d'usines chimiques ou de déchetteries toxiques.

La présence d'une zone polluée a été retrouvée chez 17.6% des cas contre 4.2% des témoins avec une franche tendance statistique (*p = 0.033*).

L'aération du domicile l'été était quotidienne à plus de 90% dans les deux groupes et à plus de 75% l'hiver. La fréquence du renouvellement de la peinture n'était pas significativement différente entre les deux groupes, cependant, une tendance a été observée sur le type de peinture utilisée avec 20.8% des cas qui utilisaient des peintures à solvant contre 4.7% pour les témoins (*p = 0.031*).

Quasiment deux fois plus de cas utilisaient régulièrement des parfums d'intérieur à 37.3% pour 20.8% des témoins (*p = 0.073*).

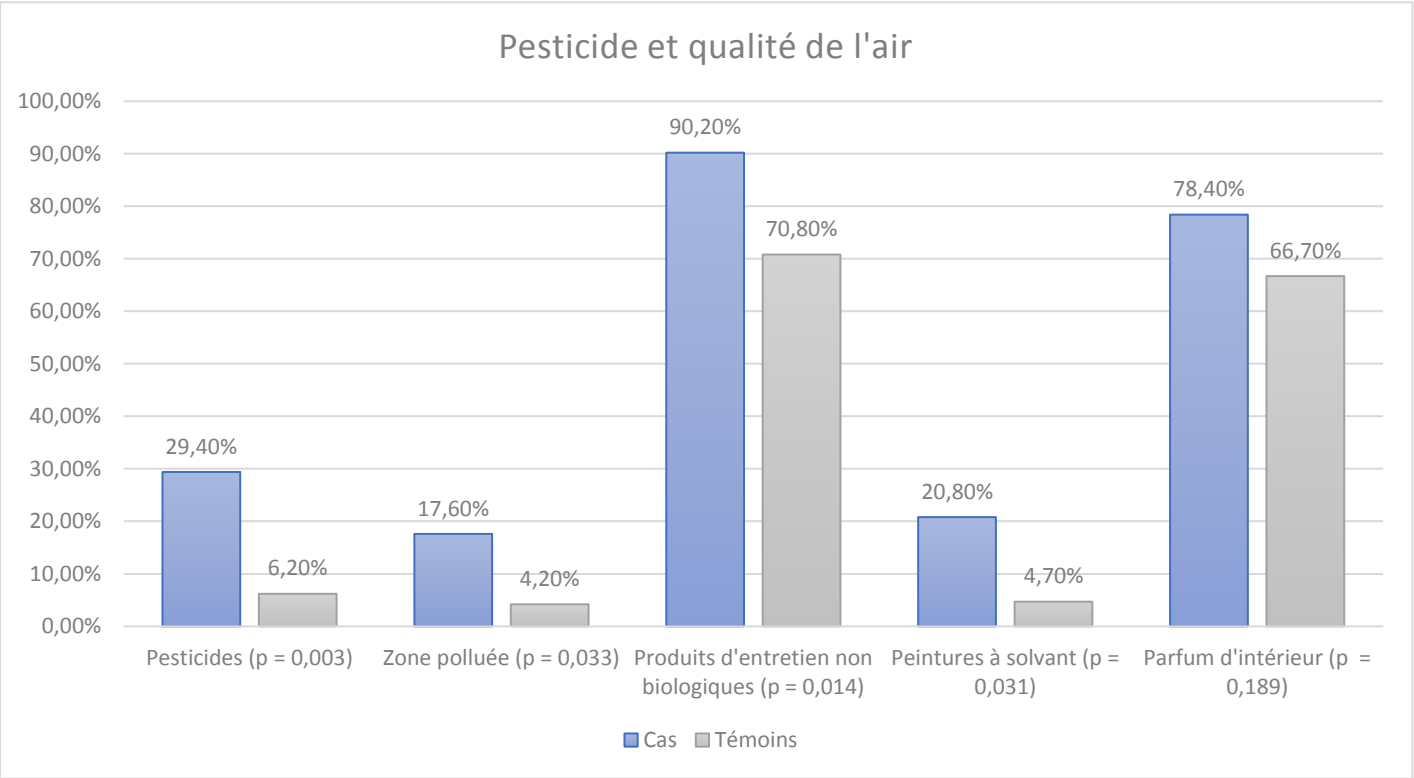
L'utilisation de produits d'entretien biologiques ou issus d'une préparation personnelle était trois fois plus fréquente chez les témoins à 29.2% *versus* 9.8% chez les cas (*p = 0.014*).

Tableau n°6 : Questionnaire sur la pollution de l'air

	Cas (N=51)	Témoin (N=48)	Total (N=99)	p value
Habite en zone urbaine				0.287[1]
NON	15 (29.4%)	19 (39.6%)	34 (34.3%)	
OUI	36 (70.6%)	29 (60.4%)	65 (65.7%)	
A vécu majoritairement en zone urbaine				0.990[1]
NON	16 (31.4%)	15 (31.2%)	31 (31.3%)	
OUI	35 (68.6%)	33 (68.8%)	68 (68.7%)	
Parents vivant en zone urbaine				0.928[1]
Données manquantes	1	0	1	
NON	15 (30.0%)	14 (29.2%)	29 (29.6%)	
OUI	35 (70.0%)	34 (70.8%)	69 (70.4%)	
Habite en zone polluée				0.033[1]
NON	42 (82.4%)	46 (95.8%)	88 (88.9%)	
OUI	9 (17.6%)	2 (4.2%)	11 (11.1%)	
Utilise des produits nettoyants non-bio				0.014[1]
NON	5 (9.8%)	14 (29.2%)	19 (19.2%)	
OUI	46 (90.2%)	34 (70.8%)	80 (80.8%)	
Utilise des nettoyants sous forme de spray				0.098[1]
NON	7 (13.7%)	13 (27.1%)	20 (20.2%)	
OUI	44 (86.3%)	35 (72.9%)	79 (79.8%)	
Fréquence d'aération en été				0.444[1]
NON	47 (92.2%)	46 (95.8%)	93 (93.9%)	
OUI	4 (7.8%)	2 (4.2%)	6 (6.1%)	
Fréquence d'aération en hiver				0.865[1]
NON	39 (76.5%)	36 (75.0%)	75 (75.8%)	
OUI	12 (23.5%)	12 (25.0%)	24 (24.2%)	
Fréquence de renouvellement de la peinture intérieure				0.418[1]
Jamais	3 (5.9%)	5 (10.4%)	8 (8.1%)	
Plus espacé que 5 ans	36 (70.6%)	28 (58.4%)	64 (64.65%)	
Plus raporché que 5 ans	12 (23.5%)	15 (31.3%)	27 (27.3%)	

Type de peinture intérieure				0.031[1]
Données manquantes	3	5	8	
Acrylique	29 (60.4%)	36 (83.7%)	65 (71.4%)	
Non connues	9 (18.8%)	5 (11.6%)	14 (15.4%)	
Solvant	10 (20.8%)	2 (4.7%)	12 (13.2%)	
Fréquence d'utilisation de parfum				0.161[1]
Jamais	11 (21.6%)	16 (33.3%)	27 (27.3%)	
Occasionnel	21 (41.2%)	22 (45.8%)	43 (43.4%)	
Régulier	19 (37.3%)	10 (20.8%)	29 (29.3%)	
Utilise des parfums				0.189[1]
NON	11 (21.6%)	16 (33.3%)	27 (27.3%)	
OUI	40 (78.4%)	32 (66.7%)	72 (72.7%)	

Histogramme n°2 : Comparaison entre les cas et les témoins de la qualité de l'air extérieur et intérieur et de l'exposition aux pesticides



Alimentation

La consommation de produits frais était très fréquente autant chez les « cas » que chez les témoins à plus de 80%.

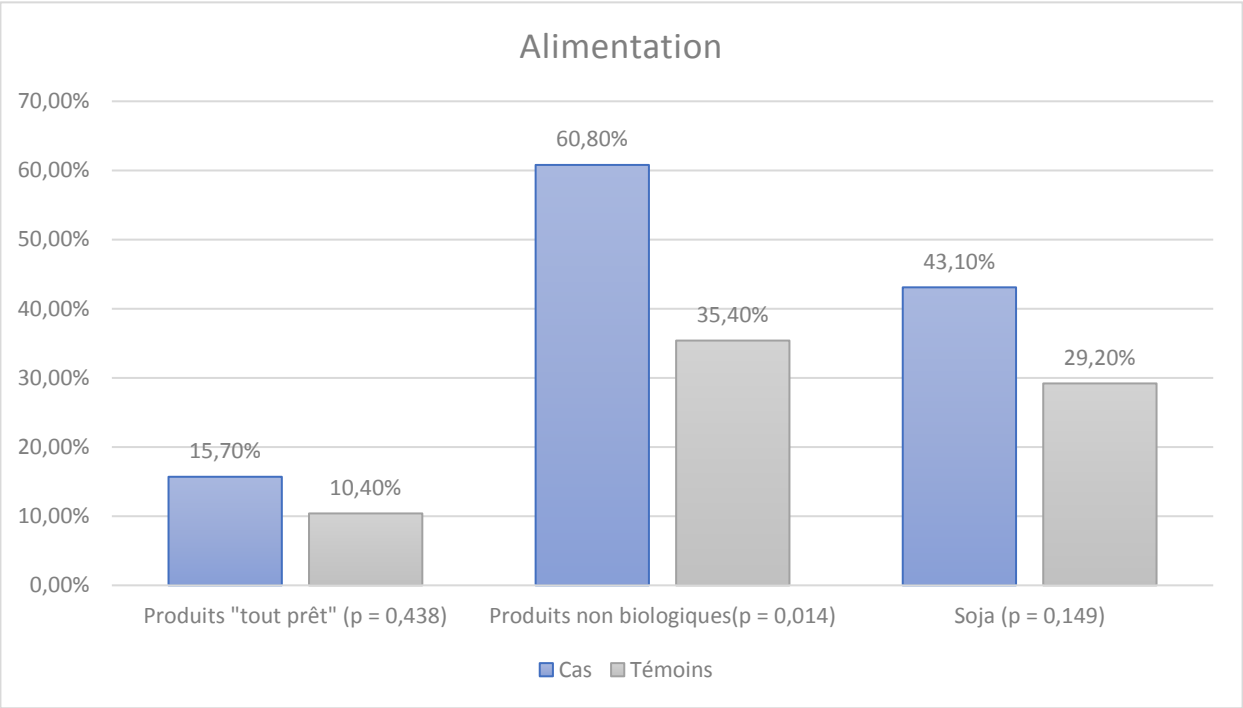
En revanche, la consommation occasionnelle ou régulière de produits biologiques a été retrouvée chez plus de la moitié des témoins à 64.6% contre 39.2% des cas (*p = 0.012*). Les mêmes tendances ont été aussi observées sur la consommation des fruits et légumes (31.2% *versus* 15.7% ; *p = 0.067*) et produits gras biologiques (18.8% *versus* 2% *p = 0.006*).

Par ailleurs, même si la proportion de patientes qui consommaient des produits à base de soja était plus élevée chez les cas par rapport aux témoins, l'analyse n'a pas montré pas de différence entre les deux groupes (43.1% *versus* 29.2% ; *p = 0.149*).

Tableau n°7 : Questionnaire sur l'alimentation

	Cas (N=51)	Témoin (N=48)	Total (N=99)	p value
Ne consomme pas de produits frais				0.438[1]
NON	43 (84.3%)	43 (89.6%)	86 (86.9%)	
OUI	8 (15.7%)	5 (10.4%)	13 (13.1%)	
Consommation de poissons				0.217[1]
NON	44 (86.3%)	45 (93.8%)	89 (89.9%)	
OUI	7 (13.7%)	3 (6.2%)	10 (10.1%)	
Consommation de produits alimentaires bio				0.014[1]
Non consommateur	31 (60.8%)	17 (35.4%)	48 (48.5%)	
Consommation occasionnelle	12 (23.5%)	12 (25.0%)	24 (24.2%)	
Consommation régulière	8 (15.7%)	19 (39.6%)	27 (27.3%)	
Ne consomme pas de produits alimentaires bio				0.012[1]
NON	20 (39.2%)	31 (64.6%)	51 (51.5%)	
OUI	31 (60.8%)	17 (35.4%)	48 (48.5%)	
Consommation de fruits et légumes bio				0.067[1]
NON	43 (84.3%)	33 (68.8%)	76 (76.8%)	
OUI	8 (15.7%)	15 (31.2%)	23 (23.2%)	
Nettoyage des fruits et légumes				0.357[1]
Epluché	33 (64.7%)	34 (70.8%)	67 (67.7%)	
Lavé	16 (31.4%)	14 (29.2%)	30 (30.3%)	
Non lavé	2 (3.9%)	0 (0.0%)	2 (2.0%)	
Nettoyage des fruits et légumes				0.166[1]
NON	2 (3.9%)	0 (0.0%)	2 (2.0%)	
OUI	49 (96.1%)	48 (100.0%)	97 (98.0%)	
Consommation de produits gras bio				0.006[1]
NON	50 (98.0%)	39 (81.2%)	89 (89.9%)	
OUI	1 (2.0%)	9 (18.8%)	10 (10.1%)	
Consommation de soja				0.149[1]
NON	29 (56.9%)	34 (70.8%)	63 (63.6%)	
OUI	22 (43.1%)	14 (29.2%)	36 (36.4%)	

Histogramme n°3 : Comparaison entre les cas et les témoins des produits alimentaires



Cosmétiques

Autant de « cas » que de témoins utilisaient régulièrement des crèmes « à risque », produits de manucure, maquillage ou teintures à 50%, 40%, 70% et 10% respectivement pour chaque catégorie.

Tableau n°8 : Questionnaire sur l'utilisation des cosmétiques

	Cas (N=51)	Témoin (N=48)	Total (N=99)	p value
Utilisation de sprays chimiques				0.104[1]
Non utilisé	8 (15.7%)	13 (27.1%)	21 (21.2%)	
Utilisation occasionnelle	20 (39.2%)	10 (20.8%)	30 (30.3%)	
Utilisation régulière	23 (45.1%)	25 (52.1%)	48 (48.5%)	
Utilisation de sprays chimiques				0.166[1]
NON	8 (15.7%)	13 (27.1%)	21 (21.2%)	
OUI	43 (84.3%)	35 (72.9%)	78 (78.8%)	
Utilisation de cosmétiques qui se rincent à l'eau				0.394[1]
NON	15 (29.4%)	18 (37.5%)	33 (33.3%)	
OUI	36 (70.6%)	30 (62.5%)	66 (66.7%)	
Utilisation de crèmes pour le visage				0.913[1]
NON	25 (49.0%)	23 (47.9%)	48 (48.5%)	
OUI	26 (51.0%)	25 (52.1%)	51 (51.5%)	
Fréquence des manucures				0.105[1]
Non utilisé	8 (15.7%)	14 (29.2%)	22 (22.2%)	
Utilisation occasionnelle	22 (43.1%)	12 (25.0%)	34 (34.3%)	
Utilisation régulière	21 (41.2%)	22 (45.8%)	43 (43.4%)	

La patiente se manucure				0.640[1]
NON	30 (58.8%)	26 (54.2%)	56 (56.6%)	
OUI	21 (41.2%)	22 (45.8%)	43 (43.4%)	
Utilisation de manucure longue durée				0.021[1]
Données manquantes	8	14	22	
NON	29 (67.4%)	14 (41.2%)	43 (55.8%)	
OUI	14 (32.6%)	20 (58.8%)	34 (44.2%)	
Fréquence de maquillage				0.588[1]
Non utilisé	2 (3.9%)	4 (8.3%)	6 (6.1%)	
Utilisation occasionnelle	12 (23.5%)	9 (18.8%)	21 (21.2%)	
Utilisation régulière	37 (72.5%)	35 (72.9%)	72 (72.7%)	
La patiente se maquille l'ensemble du visage				0.931[1]
Données manquantes	2	4	6	
NON	16 (32.65%)	14 (31.82%)	30 (32.26%)	
OUI	33 (67.35%)	30 (68.18%)	63 (67.74%)	
Fréquence d'utilisation de teintures pour cheveux				0.693[1]
Non utilisé	18 (35.3%)	18 (37.5%)	36 (36.4%)	
Utilisation occasionnelle	28 (54.9%)	23 (47.9%)	51 (51.5%)	
Utilisation régulière	5 (9.8%)	7 (14.6%)	12 (12.1%)	
Utilisation de teintures pour cheveux				0.466[1]
NON	46 (90.2%)	41 (85.4%)	87 (87.9%)	
OUI	5 (9.8%)	7 (14.6%)	12 (12.1%)	
Utilisation de teintures pour cheveux à risque connu				0.630[1]
Données manquantes	17	18	35	
NON	2 (5.9%)	1 (3.3%)	3 (4.7%)	
OUI	32 (94.1%)	29 (96.7%)	61 (95.3%)	
Vêtements lavés avant usage				0.816[1]
Données manquantes	1	0	1	
NON	22 (44.0%)	20 (41.7%)	42 (42.9%)	
OUI	28 (56.0%)	28 (58.3%)	56 (57.1%)	

Plastiques

L'utilisation de contenants en plastique était similaire dans les deux groupes avec environ 70% des patientes qui réchauffaient au microonde leurs aliments dans des récipients en plastique.

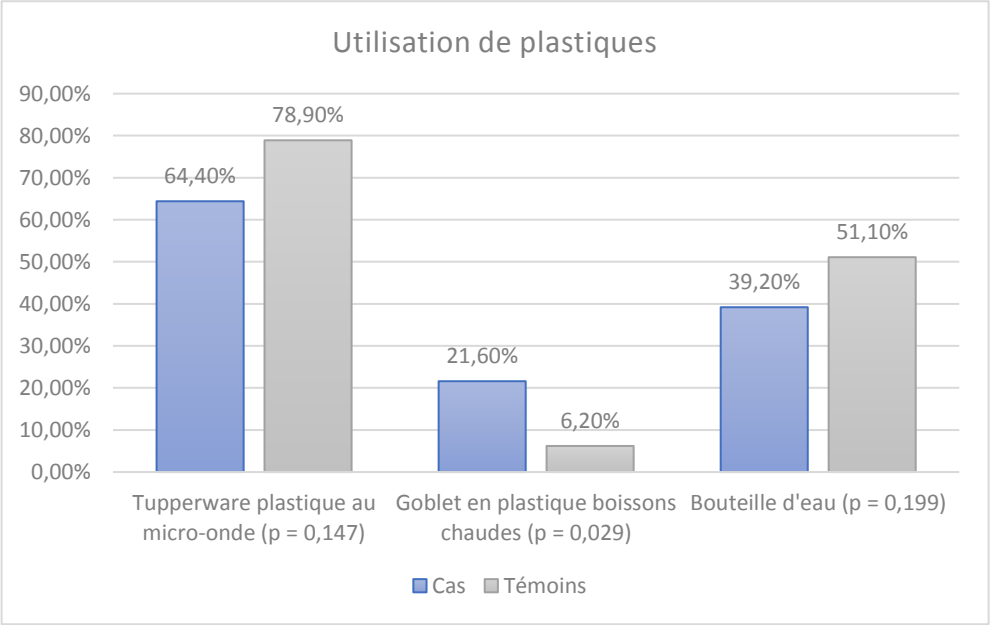
La consommation de boissons chaudes dans des gobelets en plastique était plus fréquente pour les cas à 21.6% que pour les témoins *(21.6% versus* 6.2% ; *p = 0.029*).

Aucune différence significative n'a été retrouvée concernant la consommation de bouteille d'eau.

Tableau n°9 : Questionnaire sur la consommation de plastiques

	Cas (N=51)	Témoin (N=48)	Total (N=99)	p value
Conserve des aliments dans des contenants en plastique				0.507[1]
NON	8 (15.7%)	10 (20.8%)	18 (18.2%)	
OUI	43 (84.3%)	38 (79.2%)	81 (81.8%)	
Boit dans des contenants en plastique				0.029[1]
NON	40 (78.4%)	45 (93.8%)	85 (85.9%)	
OUI	11 (21.6%)	3 (6.2%)	14 (14.1%)	
Réchauffe des aliments dans des contenants en plastique				0.147[1]
Données manquantes	6	10	16	
NON	16 (35.6%)	8 (21.1%)	24 (28.9%)	
OUI	29 (64.4%)	30 (78.9%)	59 (71.1%)	
Consommation d'eau en bouteille				0.199[1]
NON	31 (60.8%)	23 (47.9%)	54 (54.5%)	
OUI	20 (39.2%)	25 (52.1%)	45 (45.5%)	

Histogramme n°4 : Comparaison entre les cas et les témoins de l'utilisation de plastiques



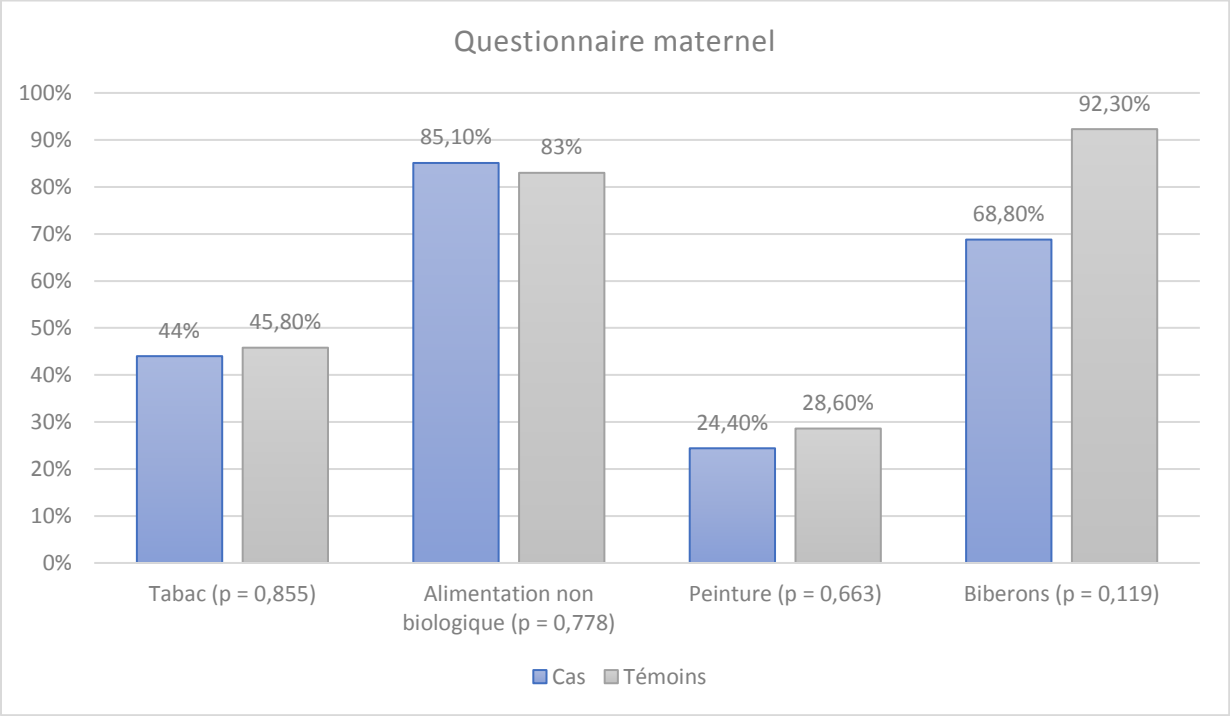
5. Questionnaire maternel

Aucune différence significative n'est apparue sur le questionnaire maternel que ce soit en termes de toxiques, alimentation ou d'utilisation de biberons en plastique réchauffés en période néo-natale.

Tableau n°10 : Questionnaire maternel

	Cas (N=51)	Témoin (N=48)	Total (N=99)	p value
La mère de la patiente consommait du tabac pendant la grossesse				0.855[1]
Données manquantes	1	0	1	
NON	28 (56.0%)	26 (54.2%)	54 (55.1%)	
OUI	22 (44.0%)	22 (45.8%)	44 (44.9%)	
La mère de la patiente consommait du tabac pendant l'enfance				0.394[1]
Données manquantes	1	0	1	
NON	23 (46.0%)	18 (37.5%)	41 (41.8%)	
OUI	27 (54.0%)	30 (62.5%)	57 (58.2%)	
La mère de la patiente ne consommait pas de produits bio pendant la grossesse				0.778[1]
Données manquantes	4	1	5	
NON	7 (14.9%)	8 (17.0%)	15 (16.0%)	
OUI	40 (85.1%)	39 (83.0%)	79 (84.0%)	
La mère de la patiente donnait des produits bio à sa fille pendant l'enfance				0.614[1]
Données manquantes	4	1	5	
NON	36 (76.6%)	38 (80.9%)	74 (78.7%)	
OUI	11 (23.4%)	9 (19.1%)	20 (21.3%)	
La mère de la patiente a utilisé de la peinture pendant la grossesse				0.663[1]
Données manquantes	6	6	12	
NON	34 (75.6%)	30 (71.4%)	64 (73.6%)	
OUI	11 (24.4%)	12 (28.6%)	23 (26.4%)	
Utilisation de jouets en plastiques dans l'enfance				0.737[1]
Données manquantes	1	0	1	
NON	4 (8.0%)	3 (6.2%)	7 (7.1%)	
OUI	46 (92.0%)	45 (93.8%)	91 (92.9%)	
La patiente consommait des biberons réchauffés au micro-onde pendant l'enfance				0.119[1]
Données manquantes	35	35	70	
NON	5 (31.2%)	1 (7.7%)	6 (20.7%)	
OUI	11 (68.8%)	12 (92.3%)	23 (79.3%)	
Consommation de medicament pendant la grossesse				
Données manquantes	3	2	5	
NON	48 (100.0%)	46 (100.0%)	94 (100.0%)	
OUI	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	

Histogramme n°5 : Comparaison entre les cas et les témoins du questionnaire d'exposition maternelle



V. Scores

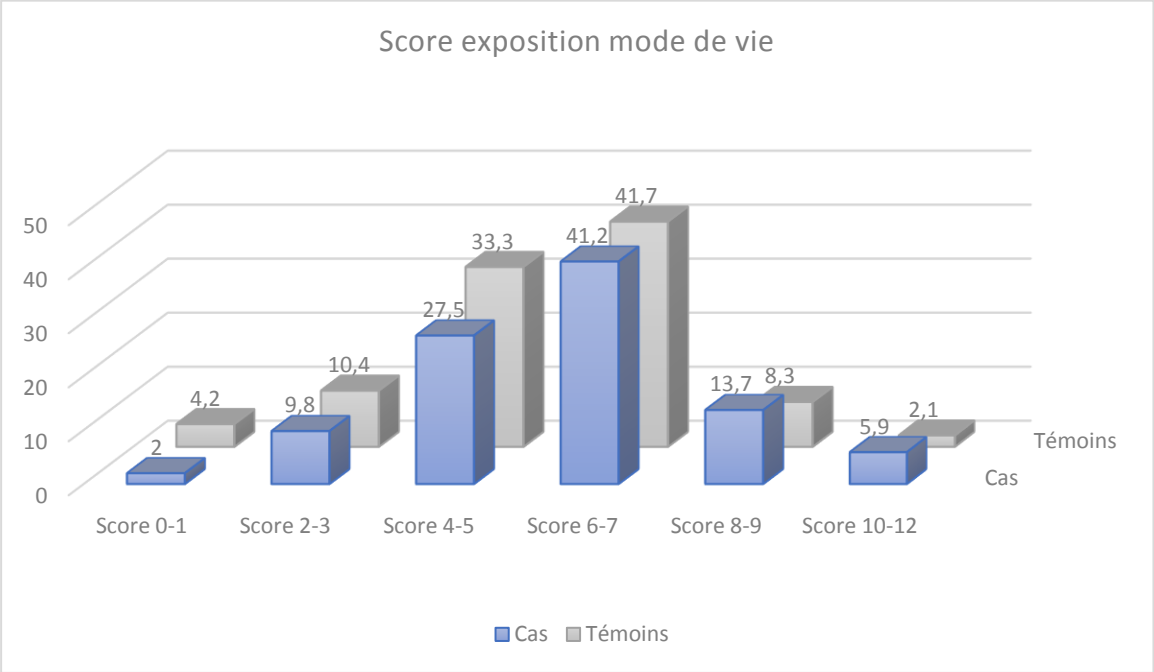
Des scores ont été calculé incluant la profession, le tabagisme, le lieu de vie, la qualité de l'air intérieur, l'alimentation, la consommation de produits biologiques, l'utilisation de produits cosmétiques et de récipients en plastique réchauffés, en comptant pour chaque facteur d'exposition un coefficient un. Les scores ont été catégorisé de deux en deux et comparé ente les patientes cas et les patientes témoins. Le score moyen obtenu pour les cas était de six et celui des témoins de cinq (*p = 0.160*). L'analyse a souligné une fréquence plus élevée chez les cas d'un score d'exposition à l'âge adulte supérieur ou égal à huit (19.6% *versus* 10.4%) et *a contrario* une fréquence plus élevée chez les témoins d'un score d'exposition inférieur ou égal à 5 (39.3% *versus* 47.9%).

Aucune tendance statistique n'a été retrouvé dans le score d'exposition in utero (*p = 0.915*).

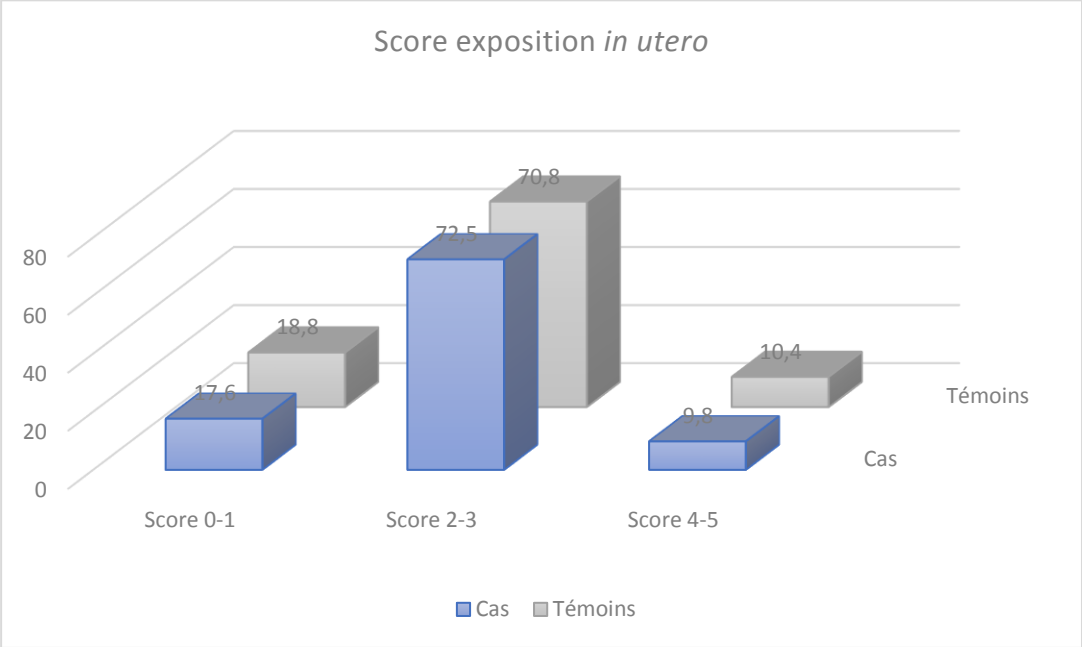
Tableau n°11 : Analyse des scores d'exposition

	Cas (N=51)	Témoin (N=48)	Total (N=99)	p value
Score associé au mode de vie, 0-12				0.160[1]
Mean (SD)	6 (2)	5 (2)	6 (2)	
Range	1 - 11	1 - 10	1 - 11	
Score associé au mode de vie, Catégories				
0-1	1 (2.0%)	2 (4.2%)	3 (3.0%)	
2-3	5 (9.8%)	5 (10.4%)	10 (10.1%)	
4-5	14 (27.5%)	16 (33.3%)	30 (30.3%)	
6-7	21 (41.2%)	20 (41.7%)	41 (41.4%)	
8-9	7 (13.7%)	4 (8.3%)	11 (11.1%)	
10-12	3 (5.9%)	1 (2.1%)	4 (4.0%)	
Score associé à l'exposition in utero, 0-5				0.915[1]
Mean (SD)	2 (1)	2 (1)	2 (1)	
Range	0 - 4	0 - 5	0 - 5	
Score associé à l'exposition in utero, Catégories				
0-1	9 (17.6%)	9 (18.8%)	18 (18.2%)	
2-3	37 (72.5%)	34 (70.8%)	71 (71.7%)	
4-5	5 (9.8%)	5 (10.4%)	10 (10.1%)	

Histogramme n°6 : Comparaison entre les cas et les témoins du score d'exposition à l'âge adulte



Histogramme n°7 : Comparaison entre les cas et les témoins du score d'exposition in utero



PARTIE V : DISCUSSION

L'objectif de cette étude cas-témoin était d'identifier par le biais d'un questionnaire, des expositions environnementales pouvant avoir lieu de la période *in utero* à l'âge adulte, et d'analyser si elles sont associées à une altération de la réserve ovarienne (insuffisance ovarienne prématurée ou diminution de la réserve ovarienne). Plusieurs tendances statistiques ont été retrouvées suggérant un lien entre la pathologie ovarienne et les différents aspects du mode de vie.

I. Points forts

Le principal point fort de cette étude réside dans son originalité, peu d'études ont évalué de manière globale l'impact du mode de vie sur la réserve ovarienne.

Dans notre étude, la recherche d'éléments évocateurs d'une exposition environnementale toxique a été exhaustive avec 65 questions posées à chaque patiente. L'interrogatoire portait d'une part, sur l'exposition de la patiente et d'autre part, sur l'exposition des parents.

Le recueil de données a été complété avec les informations contenues dans les dossiers informatisés du CHU, *Clinicom** et *Medifirst**.

Des scores ont été élaborés pour évaluer l'exposition globale dans la période *in utero* et à l'âge adulte.

Les patientes incluses étaient à la fois celles en insuffisance ovarienne prématurée et celles ayant une diminution de la réserve ovarienne âgées de moins de 40 ans. Les étiologies ne sont pas les mêmes mais les perturbateurs endocriniens sont suspectés d'être impliqués dans chacune de ces deux entités pathologiques.

Pour pouvoir établir un lien de causalité entre les perturbateurs endocriniens et l'altération de la réserve ovarienne, la temporalité a été respectée, puisque seulement les expositions antérieures au diagnostic d'IOP ou de DOR ont été prises en compte.

Les différentes expositions étudiées dans notre population cas ont été comparées à une population témoin supposée « fertile ».

Les témoins étaient sélectionnés sur la base d'un bilan de réserve ovarienne dans la norme et sur la survenue d'une grossesse à l'issue d'une procédure d'AMP réalisée pour une indication autre.

Plusieurs associations statistiques que nous détaillerons plus bas, ont été retrouvées notamment sur l'exposition aux pesticides ($p = 0.003$), la consommation de produits biologiques ($p = 0.012$) et la qualité de l'air extérieur ($p= 0.033$).

II. Points faibles

Notre étude étant monocentrique, la population n'est pas représentative de l'ensemble de la population française.

Seulement 65% des patientes éligibles ont été incluses et 29% n'ont pas répondu à l'appel téléphonique, probablement en lien avec l'horaire des appels et des numéros incorrects. Au total, notre échantillon comptait 51 cas et 48 témoins. Ce faible effectif et le ratio de 1 :1 ont limité la puissance de l'étude ce qui n'a pas permis de mettre en évidence l'ensemble des relations probablement existantes.

Le principal point faible de cette étude reste le biais de mémorisation surtout chez les témoins qui ont pu oublier ou négliger certaines expositions qui auraient eu lieu des années auparavant.

Le questionnaire maternel était aussi sujet à de nombreux biais d'information. En effet, les réponses ont été obtenues par l'intermédiaire de leur fille, ce qui a pu motiver les mères à omettre consciemment certaines expositions notamment la prise de toxiques. Parfois, les mères n'étaient pas joignables ou les réponses ont été « extrapolées » par la patiente elle-même.

Un autre biais d'information était celui lié à la qualité de l'interrogatoire. L'interrogatoire était meilleur pour les seconds interrogés c'est-à-dire les témoins, ce qui a pu mieux orienter certaines de leurs réponses. Pour pallier ce biais, une grande partie des patientes cas ont été interrogé une seconde fois avec un interrogatoire similaire à celui des témoins.

Enfin, le bilan étiologique n'était pas exhaustif, étant donné que l'analyse génétique par NGS ne faisait pas partie des critères d'inclusion. Par conséquent, certaines patientes cas pouvaient présenter des mutations non dépistées responsables d'une prédisposition génétique. Néanmoins, il est important de souligner que cette prédisposition génétique peut s'exprimer sous l'effet de facteurs environnementaux.

III. Exposition *in utero* et néo-natale

1. Tabac

Peu d'études dans la littérature étudient l'effet du tabagisme maternel sur la fertilité de la descendance.

En 2008, une étude américaine débutée en 1975, a analysé les effets d'une exposition prénatale au diéthylstilbestrol et a aussi recueilli des informations sur le tabagisme maternel auprès de 4025 participantes au projet National Cooperative Diethylstilbestrol Adenosis (DESAD). Les résultats ont suggéré que l'exposition prénatale à la fumée de cigarette maternelle jouait un rôle sur l'âge à la ménopause. Cependant, l'association n'était présente que chez les femmes qui n'avaient jamais fumé. [117]

Une autre étude a été menée de manière prospective sur 965 femmes enceintes de 1988 à 1989 puis sur leur filles âgées de 19 à 21 ans. Les femmes enceintes ont initialement fourni des informations sur le nombre de cigarettes fumées par jour au 1e et 2nd trimestre. En 2008, 367 filles ont rempli un questionnaire, 267 ont subi un examen clinique et 75 ont eu une analyse sanguine. L'exposition *in utero* était associée à un âge plus précoce de la ménarche mais n'était pas associée à la durée des cycles ou à une altération des marqueurs de la réserve ovarienne.[118]

Enfin, en 2009, une étude sur des ovaires fœtaux issues d'interruption volontaire de grossesse a montré que l'exposition prénatale à la fumée de cigarette était associée à une diminution du nombre de cellules somatiques sans avoir d'impact direct sur le nombre d'oogonies. Cependant les ovocytes étant dépendants des cellules somatiques, leur réduction pourrait avoir des conséquences à long terme sur la fertilité de la progéniture.[119]

Notre étude ne met pas en évidence de lien entre le tabagisme maternel et les altérations de la réserve ovarienne sur la descendance. Néanmoins, l'absence de différence entre les deux groupes peut s'expliquer par notre faible effectif, et par l'analyse sans distinction des patientes qui avaient un tabagisme actif et celles qui n'avaient jamais fumé. Des études plus larges sont nécessaires pour étudier l'effet du tabagisme *in utero* et plus spécifiquement chez celles qui n'ont jamais fumé.

2. Exposition professionnelle des parents

Les résultats de notre étude montrent que les parents des patientes cas sont plus exposés que les témoins par leur profession (tendance non significative plus marquée chez la mère que chez le père). L'exposition professionnelle de la mère peut avoir lieu avant ou pendant la grossesse et celle du père avant la grossesse.

L'exposition de la mère pendant la grossesse permet de dépister des expositions toxiques *in utero* sur la première génération alors que celles qui ont eu lieu avant la grossesse chez la mère ou chez le père font suspecter un effet transgénérationnel.

Les professions retrouvées chez la mère sont femme de ménage, infirmière hospitalière, coiffeuse, esthéticienne, ouvrière agricole, manipulatrice en radiologie. Les professions retrouvées chez le père sont peintre et artisan en bâtiment, homme d'entretien, ouvrier agricole et mécanicien.

Nos résultats suggèrent une influence des expositions toxiques *in utero* sur le capital ovarien et laissent supposer l'existence d'une transmission transgénérationnelle des effets liés aux perturbateurs endocriniens.

Actuellement, la principale hypothèse sur l'effet transgénérationnel des perturbateurs endocriniens repose sur la transmission de modifications épigénétiques telles que la méthylation d'ADN, la modification des histones et les ARNs non codants.[120]

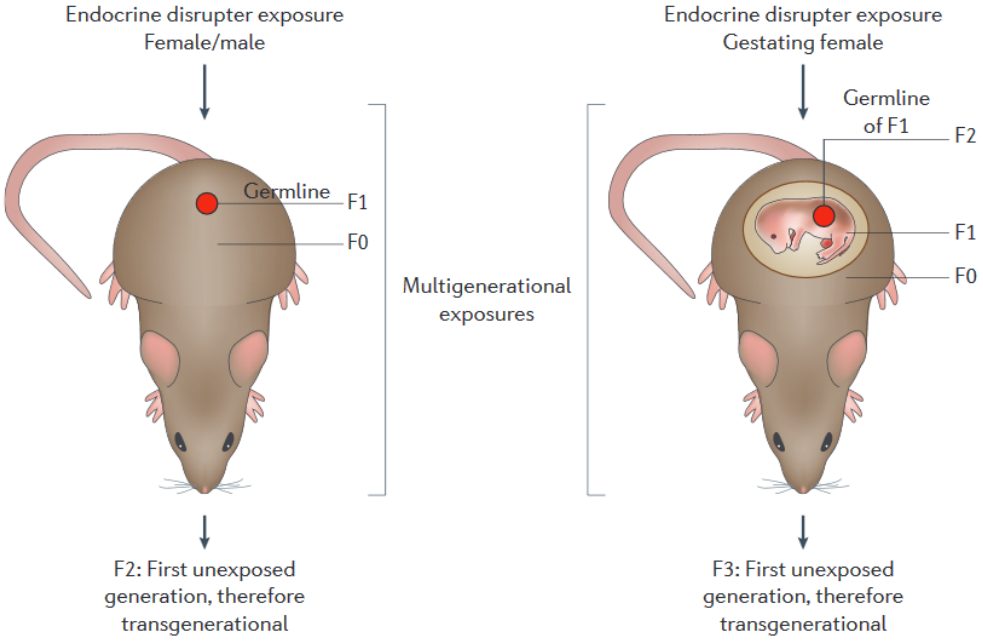
Lorsqu'un perturbateur endocrinien modifie la programmation épigénétique de la lignée germinale, ces anomalies pourraient être transmises aux générations suivantes sans exposition directe, il s'agit de l'héritage transgénérationnel épigénétique.

Une étude princeps chez le rat exposé *in utero* soit à la vinclozoline (fongicide agricole antiandrogénique) soit au méthoxychlore (pesticide *œstrogène-like*), a montré une diminution de la capacité spermatogénique sur la génération F1, et ces anomalies ont été transmises à presque tous les rats mâles des générations suivantes (de la génération F1 à F4). Cette transmission a été mise en corrélation avec la méthylation de l'ADN de la lignée germinale.[121]

Une étude française multicentrique sur 408 garçons atteints d'hypospadias indemne d'anomalie génétique et 302 garçons « normaux » a mis en évidence deux constats. D'une part, un risque majoré d'hypospadias en cas d'exposition *in utero* à certaines substances (peintures, solvants, adhésifs, détergents, pesticides, cosmétiques et produits chimiques industriels). D'autre part, une corrélation entre l'exposition professionnelle des deux parents aux produits chimiques avec le risque d'hypospadias chez l'enfant. Les principaux métiers retrouvés chez la mère sont femme de ménage, coiffeuse, esthéticienne et employée de laboratoire.[122]

L'effet transgénérationnel serait transmis par une lignée germinale « modifiée » de la mère ou du père secondaire à des expositions toxiques pré-conceptionnelles.

Figure n°19 : Transmission transgénérationnelle épigénétique



Source : Michael K. Skinner (2015) Epigenetic transgenerational inheritance

D'après certaines études, la reprogrammation épigénétique de la lignée germinale impliquerait principalement la période de développement des cellules germinales primordiales.

Une étude chez la souris en gestation a mis en évidence qu'une exposition à la vinclozoline induisait des modifications épigénétiques sur la génération F1 et altérait l'expression de gènes nécessaires au développement des cellules germinales primordiales (comme la voie Blimp1). Ces modifications épigénétiques pourraient conduire à une apoptose des cellules germinales primordiales testiculaires et pourraient être transmises aux générations suivantes. [123]

D'autres études ont montré que la sensibilité aux mutations ponctuelles était augmentée par des modifications de la méthylation d'ADN. Celles-ci pourraient influencer le nombre de copies d'éléments répétés et modifier les points d'arrêt de translocation chromosomique.

Une étude chez le rat a montré que l'exposition à la vinclozine favorisait des mutations génétiques des cellules germinales en augmentant le nombre de copies d'éléments répétés sur la génération F3. Les modifications épigénétiques augmenteraient l'instabilité et favoriserait certaines mutations et variations génétiques. [124]

Ainsi, on peut se poser la question de l'influence *a minima* des perturbateurs endocriniens sur le nombre de copies dans des maladies telles que les prémutations du gène FMR1.

IV. Expositions de l'enfance à l'âge adulte associées à une diminution de la réserve ovarienne

1. Pesticides et produits biologiques

La généralisation des pesticides et la naissance de l'agriculture biologique en France sont apparues après la Seconde Guerre mondiale.

A cette époque, le DDT était l'insecticide le plus utilisé dans les champs et dans les maisons, dans la lutte contre les insectes vecteurs de maladies (paludisme, typhus exanthématique, peste bubonique). Les pesticides se sont progressivement complexifiés pour améliorer leur efficacité et aboutir à près de 100 000 spécialités commerciales dans le monde. De 1945 à 1985 la consommation de pesticides aurait doublé tous les 10 ans s'assimilant à « l'agriculture conventionnelle ».

L'agriculture biologique s'est développée dans les années 1950-1960 avec l'apparition de plusieurs associations d'agriculteurs qui dénoncent les pratiques agrochimiques et qui proposent des alternatives.

Des corrélations négatives entre la profession agricole et la santé ont très tôt été suspectées mais n'ont été médiatisées aux consommateurs que très tardivement.

En 1991 la communauté économique européenne donne un cadre réglementaire aux pratiques agrobiologiques et à l'étiquetage des produits.[125]

Une étude chinoise de 2018 sur 615 patientes, a étudié les effets d'une exposition pré-conceptionnelle aux pesticides. L'exposition aux pesticides a été évaluée par le dosage urinaire des métabolites d'organophosphates et de pyréthrinoïdes. Les femmes du quartile le plus élevé de diéthlthiophosphaye et celles du quartile le plus élevé et le plus bas d'acide 3-phénoxybenzoïque, avaient un délai de conception significativement plus long et un taux d'infertilité plus élevé. [126] La relation entre le taux d'acide 3-phénoxybenzoIque et la fertilité illustre l'effet dose-réponse non linéaire de certains perturbateurs endocriniens.

Notre étude évoque un lien fort entre l'exposition aux pesticides et la réserve ovarienne. Cette exposition est retrouvée chez plus d'un quart des patientes cas soit presque 5 fois plus que nos témoins et cette association est retrouvée statistiquement significative.

Nos résultats laissent également supposer que la consommation biologique a un effet protecteur sur le capital ovarien. En effet, une consommation biologique préserve d'une exposition quotidienne à des substances chimiques par voie orale (alimentation) ou respiratoire (produits ménagers). Plus précisément, nos résultats retrouvent une différence significative en ce qui concerne la

consommation de matières grasses biologiques (huile, beurre et crème). L'explication peut résider dans le fait que les perturbateurs endocriniens soient lipophiles et se stockent préférentiellement dans le tissu adipeux et dans ce type produit.

L'utilisation de pesticides et surtout la consommation de produits biologiques sont des facteurs modifiables et contrôlables.

2. La qualité de l'air

La qualité de l'air est dégradée par l'émission de polluants atmosphériques issus de l'activité humaine à savoir le trafic, la combustion de combustibles fossiles, les activités industrielles (manufacturière, chantiers, énergie et déchets), et les habitations du fait du chauffage. Les polluants atmosphériques sont classés en 4 catégories : les polluants gazeux (dioxyde de soufre [SO2], oxyde de nitrate [NO2] et monoxyde de carbone [CO]), les composés organiques (solvants organiques ou dioxines), les métaux lourds (plomb et cuivre) et les particules (PM10 PM2,5-10 et PM2,5).[127]

Les deux principales voies d'exposition sont la voie respiratoire et alimentaire car la pollution atmosphérique contribue à la contamination des aliments et de l'eau.

L'accroissement de la pollution de l'air depuis l'industrialisation de la société est parallèle à l'augmentation de l'infertilité féminine, ce qui suggère un impact de ces émissions toxiques sur la fertilité.

Selon des études *in vitro* et *in vivo*, certains polluants atmosphériques, à savoir le cuivre, le plomb et les gaz d'échappement, pourraient exercer une action de perturbateur endocrinien et favoriseraient le stress oxydatif.[127]

D'après une méta-analyse de 2018, l'exposition au dioxyde d'azote et à l'ozone était associé à une diminution du taux de naissances vivantes en FIV. Dans la population générale, les expositions aux solvants, dioxyde de soufre et aux particules atmosphériques de 2,5 mm à 10 mm étaient associés à une fécondité réduite.[127]

Dans notre étude, une zone polluée c'est-à-dire la présence d'une zone industrielle, d'une usine chimique ou d'une déchetterie toxique est retrouvée à proximité du domicile quatre fois plus fréquemment chez les cas que chez les témoins.

D'autre part, la pollution intérieure est secondaire à l'émission de substances par les différents équipements mobiliers, les appareils de chauffage et de combustion, les produits ménagers, les colles, les peintures et revêtements. La qualité de l'air intérieur est généralement plus mauvaise que celle d'un espace ouvert car la pollution se cumule en cas de mauvaise ventilation.

Notre étude ne met pas en évidence de différence entre les deux groupes en ce qui concerne la fréquence de l'aération du domicile, qui est le principal facteur de la qualité de l'air intérieur.

Cependant, elle souligne une utilisation plus fréquente chez les patientes cas de peintures à solvant (pouvant contenir de l'alkylphénol et des éthers glycols) et des encens ou bougies d'intérieur (dégagement de formaldéhyde et d'autres composés organiques volatiles).

Nos résultats confortent l'hypothèse d'un effet toxique sur le capital ovarien d'une exposition chronique à ces polluants.

V. Expositions de l'enfance à l'âge adulte sans association avec la réserve ovarienne

1. Tabac

Deux effets du tabagisme à l'âge adulte ont été étudiés dans la littérature, l'effet sur l'âge de début de la ménopause et l'effet sur la réserve ovarienne.

Selon une méta-analyse de 2012, le tabagisme est un facteur indépendant significatif d'avance de l'âge de la ménopause.[128]

Une étude épidémiologique de 2015 a retrouvé une tendance statistique avec risque deux à trois fois plus élevée d'insuffisance ovarienne prématurée en cas d'exposition à la fumée de cigarette en période prénatale ou à l'âge adulte ; et un risque trois fois plus élevé statistiquement significatif en cas d'exposition prénatale et un tabagisme actif.[129]

Enfin une méta-analyse de 2018 a essayé de distinguer l'impact de l'intensité, de la durée, du nombre de paquet-année et de l'âge de début du tabagisme chez les anciennes fumeuses et les fumeuses actives.[130]

Globalement, les anciennes fumeuses et les fumeuses actives seraient plus à risque à la fois d'insuffisance ovarienne prématurée, d'insuffisance ovarienne précoce (entre 40 et 45 ans) et de ménopause avancée (entre 45 et 49 ans), avec une association plus faible chez les anciennes fumeuses.

Une relation dose-effet a été observée pour l'intensité, la durée du tabagisme et le nombre de PA chez les fumeuses anciennes et actives avec une association beaucoup plus forte chez les fumeuses actives.

La durée du tabagisme serait le prédicteur le plus fort d'avance de l'âge de la ménopause. Les fumeuses actives de longue date (15 à 20 ans) auraient un risque particulièrement élevé d'insuffisance ovarienne.

Enfin, l'avance de l'âge de la ménopause serait aussi associée à un tabagisme débuté avant l'âge de 15 ans.

En ce qui concerne les recherches sur la réserve ovarienne, des études animales ont montré que l'exposition au tabac induisait une perte folliculaire à tous les stades de la folliculogénèse, par des mécanismes d'apoptose et de stress oxydatif.[131] L'impact sur la réserve ovarienne persisterait même en cas d'arrêt du tabac.[132]

Enfin, une autre étude a montré que le tabagisme était associé à une diminution du nombre de follicules antraux et du taux d'AMH ainsi qu'à une augmentation du taux de FSH, et semblerait être corrélé au nombre de PA.[133]

Contrairement à ce qui était attendu, notre étude ne retrouve pas d'association entre la consommation de tabac et l'altération de la réserve ovarienne. Ce constat peut être expliqué par le manque de puissance de l'étude et la forte prévalence du tabagisme dans la population féminine évaluée ici à 45%.

Lors de l'analyse globale prenant en compte le tabagisme et d'autres expositions liées au mode de vie, les scores d'exposition les plus élevés sont plus fréquemment retrouvés chez les patientes cas, ce qui suggère que le tabagisme participe avec les autres perturbateurs endocriniens à l'altération de la réserve ovarienne probablement en se potabilisant en eux avec un effet « cocktail ».

2. L'alcool

L'alcool est connu pour ses effets tératogènes pendant la grossesse mais son effet sur la réserve ovarienne n'a pas encore été établi en lien avec un manque d'études.

Notre étude tout comme une étude de 2007 sur 188 femmes[134], n'a pas mis en évidence de lien entre la consommation d'alcool et l'altération de la réserve ovarienne mais des études supplémentaires sont nécessaires.

3. Médicaments

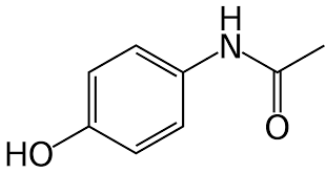
Certains médicaments sont des perturbateurs endocriniens avérés. Les plus connus sont les hormones synthétiques à visée contraceptive ou substitutive ou des antagonistes comme le Tamoxifène utilisé dans le traitement du cancer du sein. D'autres médicaments peuvent être cités : l'amiodarone et son effet perturbateur endocrinien sur les hormones thyroïdiennes par le biais de sa composante en iode, la spironolactone, anti-diurétique à action anti-aldostérone aussi connue pour ses propriétés anti-androgéniques, les digitaliques, certains neuroleptiques et la cimétidine.

Certaines études ont montré une association entre la prise de paracétamol pendant la grossesse et des cas de cryptorchidies chez nouveau-né. Ces résultats ont été confortés par des modèles de rats *in utero* et *in vivo* qui ont mis en évidence des effets anti-androgéniques conduisant à des troubles de la maturation sexuelle. [135,136]

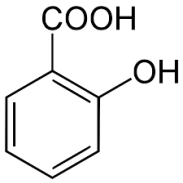
Une étude expérimentale *in vitro* a aussi mis en évidence que le paracétamol, l'aspirine et l'indométacine à doses similaires à celles utilisées dans un traitement antalgique standard, avaient un effet antiandrogénique et antiprostaglandinique dose-dépendant sur les cellules testiculaires humaines. [137]

Figure n°20 : Structures chimiques du paracétamol, aspirine et indométacine

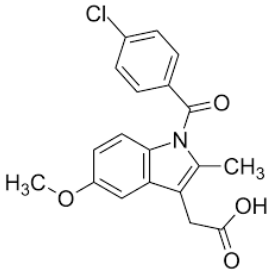
Paracétamol



Aspirine



Indométacine



La question peut se poser quant au bon usage du Paracétamol, un des médicaments les plus utilisés pendant la grossesse.

D'autre part, un certain nombre d'excipients contiennent des parabènes ou des phtalates.

Le journal *Le Monde* le 23 mai 2011 a publié une liste de 400 produits pharmaceutiques contenant des parabènes utilisés comme conservateur : sirops antitussifs, pansements gastriques, antiémétiques, antibiotiques, certains médicaments cardiovasculaires sous forme de suspension buvable, certains neuroleptiques et antiépileptiques…

Les phtalates sont utilisés comme excipient dans certains médicaments et comme plastifiant pour les enrobages de comprimés gastrorésistants ou à libération prolongée.

Le DEHP entre actuellement dans plus de 50 % des compositions de plastiques à usage médical. Du fait de son caractère sable et liposoluble, il peut diffuser du plastique des poches vers son contenu si celui-ci est riche en lipides (mélanges nutritifs, médicaments lipophiles) et dans le sang.

En 2008, un rapport du SCENIHR (*Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks*), comité rattaché à la Commission Européenne, a proposé de limiter l'utilisation des dispositifs médicaux contenant des phtalates dans les populations à risque (prématurés, nouveau-nés, enfants pré-pubères et femmes enceintes ou allaitantes) et pour certains actes où la mise en contact est prolongée et répétée (transfusion, dialyse, nutrition entérale et parentérale…).

Indépendamment des médicaments utilisés, des milliers de tonnes de substances pharmacologiquement actives sont rejetées dans l'environnement. Certains, comme les oestroprogestatifs, ne sont quasiment pas éliminés par les stations d'épuration.

Cependant, dans notre étude, aucune différence significative n'est mise en évidence sur les prises médicamenteuses au long cours ou certaines prises médicamenteuses spécifiques.

4. Expositions professionnelles

L'INRS de 2010 a établi une liste à partir de l'avis d'experts « Grossesse et travail » des principaux métiers dits « à risque » pendant la grossesse à la fois vis-à-vis des perturbateurs endocriniens et à la fois vis-à-vis des infections materno-fœtales. Les principaux métiers ayant potentiellement une exposition toxique sont les métiers en lien avec la santé ou le personnel de laboratoire, les agriculteurs et horticulteurs, les coiffeuses, les esthéticiennes, les métiers de nettoyage, d'entretien et de pressing et les métiers dans l'industrie et l'artisanat.

Dans notre étude, aucune différence sur l'exposition professionnelle n'est observée entre les deux groupes, probablement en lien avec notre faible effectif et la grande diversité des professions représentées ce qui ne permet pas d'analyser avec précision les différentes expositions.

5. Plastiques et cosmétiques

Entre 1930 et 1940 des grands laboratoires allemands et américains ont mis au point des thermoplastiques tel que le polychlorure de vinyle. Dans les années 1950**,** la consommation de masse et la diversification des produits créaient une explosion de la demande et confortent l'essor de cette industrie.

Le choc pétrolier de 1973 a marqué un tournant dans la manière dont est utilisé le plastique. De matière de substitution jetable et bas de gamme, il devient un matériau sophistiqué aux propriétés spécifiques. De nos jours, les plastiques sont l'une des principales sources d'exposition aux perturbateurs endocriniens avec les phtalates et le BPA entre entres.

Concernant les cosmétiques, plusieurs polémiques surgissent depuis les années 2000 notamment sur les parabènes et les filtres UV à base de benzophénones qui ont un effet *œstrogène-like*. Le marché biologique et les instituts qui commercialisent des produits « limités en substances toxiques » tentent de se développer et de se faire une place parmi les produits actuels mais ils ne sont encore que marginaux.

Dans la littérature, de multiples études ont tenté d'étudier l'effet des perturbateurs endocriniens non persistants sur la réserve ovarienne et le délai de conception. A l'heure actuelle, les preuves de l'association entre ces perturbateurs endocriniens et la baisse de la fertilité restent limitées avec des résultats parfois contradictoires.

L'étude EARTH de 2013 sur 209 femmes a retrouvé une association significative entre des concentrations urinaires de BPA élevées et la baisse du nombre de follicules antraux.[138] Deux autres études de 2014 sur 501 femmes[139] et de 2016 sur 221 femmes[140] aux Etats-Unis, n'ont en revanche pas retrouvé d'association significative entre les concentrations urinaires de BPA et le délai de conception.

L'étude EARTH de 2016 sur 215 femmes a cette fois ci étudié l'effet des phtalates sur la réserve ovarienne, et a retrouvé une association entre des concentrations urinaires de DEHP plus élevées et une diminution du compte des follicules antraux.[141] Une étude danoise de 2016 a étudié une cohorte de 229 femmes planifiant une grossesse de 1992 à 1994, et a analysé en 2009 les concentrations urinaires de métabolites de phtalates sur des échantillons d'urines stockés. Une association a été retrouvée entre une concentration plus élevée de phtalate de monoéthyle et un délai de conception plus long, mais cette association n'a pas été retrouvée avec les autres métabolites.[142]

L'étude EARTH de 2013 sur 192 femmes a retrouvé une tendance entre l'augmentation des concentrations urinaires à certains parabènes et la diminution des follicules antraux. [143] Une étude de

2017 a observé une réduction de près de 40% de la fécondité lorsque les concentrations urinaires de méthyl parabène et d'éthyl parabène étaient dans le quartile le plus élevé.[144]

Enfin, deux études ont étudié l'effet du triclosan sur la fertilité et sont contradictoires. L'étude LIFE n'a pas montré d'association entre une concentration urinaire de triclosan élevée et le délai de conception. [144] L'étude MIREC au Canada a constaté que des taux urinaires de triclosan plus élevés au premier trimestre était associé à un délai de conception plus long.[145]

Dans notre étude, aucune différence significative n'est mise en évidence sur l'utilisation de ces produits en plastique et de cosmétiques probablement en lien avec note faible effectif.

VI. Temporalité entre expositions et infertilité

Au total, la grande partie des produits toxiques et perturbateurs endocriniens que nous connaissons à l'heure actuelle se sont développés après le Seconde Guerre mondiale.

D'après les données épidémiologiques, la baisse du taux de fécondité aussi bien dans les pays développés que dans les pays en voie de développement commence dans les années 1960.

Certes, cette décroissance survient après la période du « baby-boom » entre 1945 et 1960 où le taux de fécondité avait atteint les trois naissances par femme. Malgré tout, l'exposition chronique à des toxiques environnementaux, amorcée dans les années 1950 pourrait aussi en partie expliquer la chute du taux la fécondité à partir des années 1960.

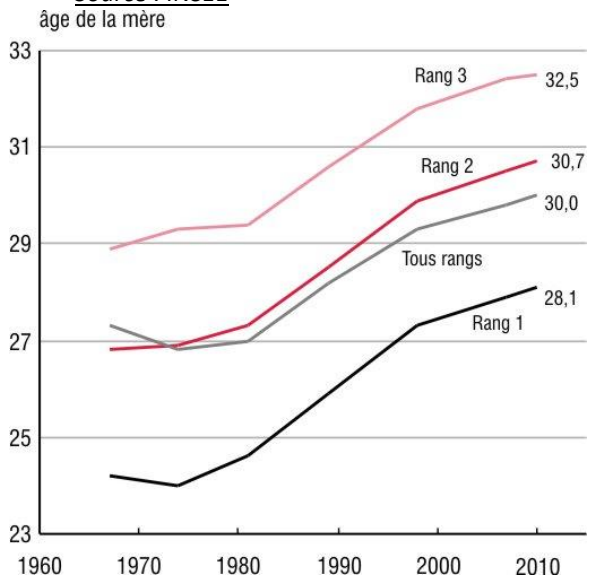
D'après l'INSEE, le recul de l'âge de la première grossesse débute entre 1980 et 1990 et il est expliqué par le développement de la contraception, l'accès à l'interruption volontaire de grossesse, la généralisation des études supérieures, la place croissante des femmes sur le marché du travail et la volonté croissante de vivre un certain temps à deux. Ces changements sociétaux amènent à un âge de la première grossesse dans les années 1990 à 24 ans.

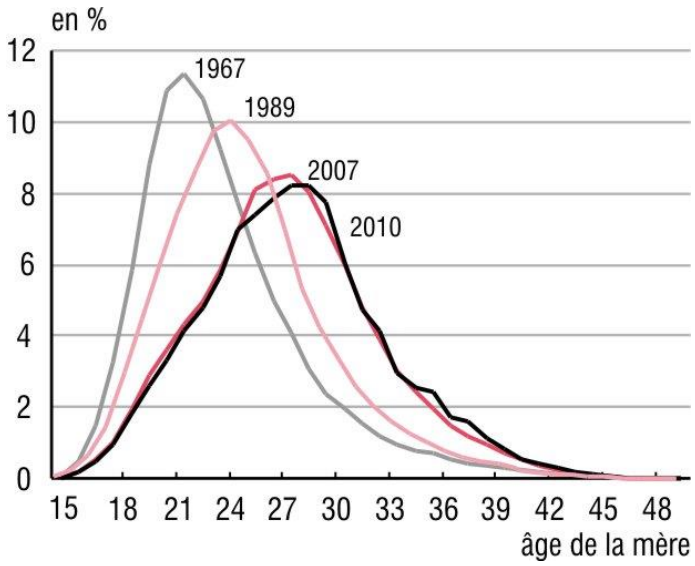
Finalement, le déclin du taux de fécondité à partir des années 1960 est probablement multifactoriel, sociétal avec la fin du baby-boom et environnemental avec l'exposition à certains toxiques « nouveaux » apparus après la Seconde Guerre mondiale, puis secondaire à l'arrivée de la contraction en 1980.

Figure n°21 (gauche) : Evolution de l'âge moyen à l'accouchement par rang de naissance de l'enfant

Figure n°22 (droite) : Répartition des premières naissances selon l'âge de la mère

Source : INSEE





VII. Scores d'exposition

Le calcul de scores est plus « proche de la réalité » dans la mesure où notre milieu environnemental est pollué par de nombreux toxiques. Notre analyse n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative dans la distribution des scores d'exposition entre les deux groupes. En revanche, on peut remarquer que les scores les plus bas sont plus fréquents chez les témoins et les plus élevés plus fréquents chez les cas. Cette distribution peut suggérer un effet délétère sur la réserve ovarienne des différents facteurs environnementaux avec un effet « cocktail » et cumulatif.

VIII. Interaction gènes et environnement

Pendant longtemps, la plupart des pathologies ont été attribuées uniquement au polymorphisme génétique. Cependant, certaines maladies dites des maladies de « richesse » sont aussi la conséquence de notre environnement comme, l'obésité, le diabète ou l'asthme.

Dans notre étude, la part génétique est reflétée par la fréquence plus élevée des antécédents familiaux d'insuffisance ovarienne prématurée ($p = 0.031$).

Dans le cas des insuffisances ovariennes prématurées, les progrès réalisés dans le domaine de la génétique ont permis une indentification croissante de gènes impliqués dans cette maladie grâce au séquençage de nouvelle génération et au séquençage de génome entier (WES).

Une étude de 2017 a analysé les résultats de puces NGS (18 gènes) réalisées sur 288 patientes qui présentaient une insuffisance ovarienne prématurée, et a retrouvé au moins une mutation chez 22% des patientes, le gène NOBOX étant le plus fréquemment muté (9% des cas). Des variants rares présumés non pathogènes étaient présents chez 33% des patientes.[146]

L'assise de génétique de 2020 a aussi rapporté une étude sur 200 patientes en insuffisance ovarienne prématurée qui avaient bénéficié d'une analyse par puce NGS (70 gènes). Des variants pathogènes ou probablement pathogènes ont été retrouvés chez 30% des patientes dont le tiers concerne des gènes de la méiose et de la réparation d'ADN.

Les différentes analyses mettent en évidence l'hétérogénéité génétique des insuffisances ovariennes prématurées. Cependant, certaines mutations sont supposées pathogènes ou à l'état hétérozygote et ne permettent pas d'expliquer à elles seules l'apparition de la maladie. Enfin, la majorité des causes d'insuffisance ovarienne prématurée restent inconnues.

La génétique pourrait alors ne pas être le seul facteur déterminant de l'insuffisance ovarienne prématurée qui pourrait aussi résulter de l'interaction entre des facteurs génétiques de prédisposition et des facteurs environnementaux favorisants.[147]

Notre étude a pour but d'analyser dans quelle mesure l'exposition aux facteurs environnementaux peut avoir un impact sur la réserve ovarienne même chez les femmes présentant une prédisposition génétique non dépistée. L'absence d'analyse génétique systématique par la puce NGS pour l'ensemble de nos patientes cas n'est donc pas une limite en soi puisque l'environnement est susceptible de jouer un rôle de « favorisant » chez des patientes mutées.

PARTIE VI : ENVIRONNEMENT FERTILITE ET INFORMATION

I. La protection individuelle

L'information aux patients de l'impact des facteurs environnementaux sur la fertilité rentre dans le cadre de la prise en charge globale des couples avec un désir de grossesse. Elle est essentielle pour la préservation de la fertilité et la prévention des expositions toxiques *in utero* et néonatales du futur enfant. Les gynécologues, obstétriciens et les sages-femmes tiennent donc une place centrale dans la communication de ces informations et la mise en place des mesures de prévention. D'autre part, du fait de leurs multiples effets délétères sur la santé, cancérigène, métabolique, neurodéveloppemental ou neurodégénérative, le médecin généraliste a aussi un rôle pivot dans ce domaine. En consultation, il est nécessaire de dépister les situations à risque de niveaux d'exposition élevés, notamment les expositions professionnelles (en s'appuyant sur la médecine du travail), mais aussi de dépister les expositions toxiques « classiques » chroniques. La finalité de la consultation est de sensibiliser le couple sans le culpabiliser par l'intermédiaire d'auto-questionnaires et de guides (brochures ou plateformes et sites internet).

Voici quelques exemples de conseils.

Toxiques

- Arrêter le consommation de tabac et d'alcool.

Alimentation

- Consommer de préférence des produits alimentaires **biologiques**, locaux et de saison
- Bien laver et éplucher les fruits et légumes (pesticides)
- Privilégier le frais et éviter la consommation de produits ultra-transformés (parabènes et additifs dont nanoparticules).
- Concernant les poissons : limiter la consommation à 2 portions de poissons par semaine dont un gras (saumon, sardine, maquereau).

Conservation et cuisson des aliments

- Privilégier les matériaux comme le fer et le verre et éviter d'utiliser certains contenants en plastique mentionnant PET (antimoine, cancérigène) ; PVC (phtalate) ; PS (styrène, cancérigène) ou polycarbonate (bisphénol).
- Eviter de chauffer les aliments dans des récipients en plastique.
- Eviter d'utiliser les emballages alimentaires en papier et carton recyclé pouvant contenir des hydrocarbures saturés d'huiles minérales (MOSH) et des hydrocarbures aromatiques d'huile minérale (MOAH).

- Eviter d'utiliser les boites de conserve en métal et les canettes avec vernis interne (bisphénols).
- Eviter d'utiliser les revêtements antiadhésifs (composés perfluorés).
- Eviter d'utiliser les revêtements en aluminium en cas de contact avec les aliments acides (neurotoxiques).

Air intérieur

- Aérer tous les jours au moins 10 minutes quelle que soit la saison
- Eviter les émanations de produits chimiques dans l'intérieur : tabac et aérosol avec composés organiques volatiles (COV)
- Eviter la peinture à huile (COV) et privilégier les peintures naturelles, à l'eau, écolabellisées
- Ne pas utiliser de pesticides et insecticides (insecticides pour animaux domestiques et produits phytosanitaires)

Cosmétiques et produits d'hygiène

- Privilégier les produits biologiques ou écolabels.
- Eviter d'utiliser les produits contenant triclosan, triclocarban, alkylphénols, parabènes, phtalates, métaux lourds, formaldéhyde dans les dentifrices, déodorants, crèmes, maquillage…

Vêtements

- Laver préalablement les vêtements neufs (retardateurs de flamme polybromés, composés perfluorés).

Produits ménagers

- Privilégier les produits naturels (vinaigres banc, bicarbonate de soude, savon noir) et les produits avec écolabels).
- Eviter les produits contenant alkylphénols, triclosan, parabènes.

Meubles

- Privilégier les meubles en bois brut plutôt qu'en aggloméré (retardateur de flamme polybromés, formaldéhyde). Les déballer et les aérer le plus possible avant de les installer.

Jouets

- Privilégier les jouets en bois brut non verni et en provenance de l'UE et écolabels
- Les choisir sans PVC ni phtalates.

La réglementation de l'étiquetage des produits en plastique permet d'informer les acheteurs sur leur composition et leur probable nocivité en lien avec des perturbateurs endocriniens.

D'autre part, plusieurs plateformes d'information sont maintenant disponibles pour tous. La plateforme CREER de Marseille (*Couple, Reproduction, Enfant, Environnement et Risque*), la plateforme ARTEMIS (*Aquitaine ReproducTion Enfance Maternité et Impact en Santé environnement*) de Bordeaux sont des plateformes d'évaluation et de prévention de santé environnementale. Ces plateformes permettent d'identifier et de réduire les risques liés aux expositions toxiques et perturbateurs endocriniens pour la fertilité et la grossesse. Un questionnaire auto-évaluation prend en compte l'activité professionnelle actuelle et antérieure, le domicile et les habitudes de vie. Une prise en charge et des conseils de prévention personnalisés et ciblés sont proposés aux couples infertiles et aux futurs parents pour diminuer ces expositions.

Sur l'année 2017, le centre ARTEMIS a pris en charge 214 couples. Un emploi susceptible d'exposer à un facteur de risque sur la reproduction était occupé par 60% des patients. Les actions de prévention proposées étaient expliquées et ciblées selon les activités décrites par les patients.

Par la suite, plusieurs plateformes d'information permettront de constituer le réseau national PREVENIR (Prévention-Environnement-Reproduction) actuellement en cours de structuration en France. Il permettra une prise en charge individuelle des couples avec un diagnostic environnemental et des préconisations ciblées.

Les couples peuvent aussi adapter leur environnement en se basant sur un des sites internet spécifiques comme https://www.agir-pour-bebe.fr/ et s'aider d'applications.

Cependant, les différentes plateformes ne remplacent pas la communication des informations par le corps médical, qui est essentielle pour pouvoir répondre à la demande et à l'enjeu de santé publique.

Figure n°23 : Information sur les différents composants plastiques sur les étiquetages

Les 2-4-5 sont les plastiques considéré les « plus sûr »

II. La protection collective

La réglementation Européenne REACH créée en 2007 (*EnRegistrement Evaluation Autorisation et Restriction des substances Chimiques*) permet de sécuriser la fabrication et l'utilisation des substances chimiques dans l'industrie européenne. En 2018, sont connus plus de 20 000 substances chimiques ainsi que leurs risques potentiels. Cette réglementation permet de mettre en place des dispositifs d'autorisation ou de restriction.

Le dispositif d'autorisation vise à ce que l'utilisation de certaines substances parmi les plus préoccupantes soit soumise à une autorisation afin de permettre son contrôle strict. Les substances éligibles à cette procédure sont les substances cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR) ; les substances persistantes bioaccumulables et toxiques (PBT) ; les substances très persistantes et très bioaccumulables (vPvB) ainsi que les perturbateurs endocriniens suscitant un niveau de préoccupation équivalent. Ces substances sont classées comme des SVHC (substances extrêmement préoccupantes). Dans ce cas, la substance ne peut plus être produite, importée ou utilisée dans l'Union Européenne.

La procédure de restriction limite ou prohibe la fabrication, la mise sur le marché ou l'utilisation de certaines substances qui constituent un risque « inacceptable » pour la santé humaine et l'environnement.

Par ailleurs, la directive Européenne RoHS (*Restriction of use of certain Hazardous Substances in electrical and electronic equipment*) de 2011 limite l'utilisation de certaines substances dangereuses dans les équipements électriques et électroniques. Cette directive s'applique donc à tous les nouveaux produits, importés ou fabriqués, mis sur le marché dans l'Union Européenne. Les substances réglementées dont la concentration maximale autorisée est 0.1% sont, le plomb, le mercure, le chrome hexavalent, le polybromobiphényles (PBB) et le polybromodiphényléthers (PBDE), enfin la cadmium a un seuil de concentration maximale de 0.01%.

PARTIE VII : CONCLUSION

Notre étude porte sur l'impact des facteurs environnementaux sur la fertilité, en particulier la réserve ovarienne.

Les premières observations réalisées sur la faune concernant l'impact des perturbateurs endocriniens sur la fertilité, datent des années 60. Leurs effets délétères sur la fertilité masculine sont actuellement admis, mais peu d'études s'intéressent à leurs conséquences potentielles sur la fertilité féminine et la réserve ovarienne.

L'augmentation de la prévalence des altérations de la réserve ovarienne ces dernières années laisse supposer qu'il existe un lien avec la modification de notre environnement et de notre mode de vie.

L'objectif de notre étude est de comparer l'exposition à des facteurs environnementaux d'un groupe de patientes atteintes d'une altération de la réserve ovarienne (incluant 28 patientes en insuffisance ovarienne prématurée et 23 patientes en diminution de la réserve ovarienne), à une population de 48 témoins avec une réserve ovarienne « normale » chez laquelle une grossesse est obtenue à l'issue d'un parcours d'AMP pour une indication autre.

L'exposition environnementale des patientes a été évaluée à l'aide d'un questionnaire exhaustif couvrant l'ensemble des aspects du mode de vie. Un lien fort est retrouvé sur l'exposition aux pesticides (30% *versus* 6% ; $p = 0.003$), la consommation de produits non biologiques (40% *versus* 65% ; $p = 0.012$) et la pollution atmosphérique |zone industrielle, déchetterie toxique ou usine chimique à proximité du domicile] (18% *versus* 4% ; $p = 0.033$).

De manière générale, les expositions toxiques ainsi que des scores d'exposition élevés (incluant la profession, le tabagisme, le lieu de vie, la qualité de l'air intérieur, l'alimentation et la consommation de produits biologiques, l'utilisation de produits cosmétiques et de récipients en plastique réchauffés), sont retrouvés plus fréquemment chez les patientes cas ce qui suggère un effet délétère sur la réserve ovarienne avec un possible effet « cocktail ».

L'absence de relation entre l'exposition au tabac et l'altération de la réserve ovarienne peut s'expliquer par le faible effectif de notre population et la faible puissance de notre étude ainsi que par le biais de mémorisation. Des études sur de plus grands effectifs sont nécessaires pour pouvoir conclure à l'imputabilité des perturbateurs endocriniens dans les insuffisances ovariennes prématurées.

Notre étude conforte la mise en œuvre de mesures préventives concernant l'exposition aux facteurs environnementaux toxiques et aux perturbateurs endocriniens dans une optique de préservation de la fertilité du couple et de prévention de l'exposition du futur enfant en particulier pendant la période *in utero* et néonatale.

Etant donné les enjeux de santé publique, les professionnels de santé, notamment les acteurs de la périnatalité, doivent être formés à cette problématique afin de sensibiliser la population, et les couples avec un projet de grossesse en particulier.

RESUME

Contexte

Les effets délétères des perturbateurs endocriniens sur la reproduction de la faune ont été observés depuis les années 60 et leurs effets potentiels sur la santé et la fertilité humaine soulèvent, de nos jours des interrogations. D'autre part, la prévalence de couples amenés à consulter dans des centres d'aide médicale à la procréation pour une insuffisance ovarienne prématurée ne cesse d'augmenter, et malgré les progrès de la génétique, la majorité d'entre elles restent inexpliquées.

L'objectif de notre étude est de comparer l'exposition à des facteurs environnementaux d'un groupe de patientes atteintes d'une altération de la réserve ovarienne, à une population témoin avec une réserve ovarienne « normale ».

Matériels et méthodes

Nous avons mené une étude rétrospective comparative cas-témoin au CHU de Nice sur 99 patientes (51 cas et 48 témoins) qui ont répondu à un questionnaire d'exposition environnementale par entretien téléphonique. Le questionnaire portait sur les expositions de la vie in utero à l'âge adulte et les réponses ont été comparées entre les deux groupes.

Les cas inclus étaient à la fois les patientes atteintes d'insuffisance ovarienne prématurée (n = 28) et celles ayant une diminution de la réserve ovarienne (n = 23) avec un caryotype 46 XX et une analyse du gène FMR1 normale lorsque celle-ci est réalisée et sans terrain d'auto-immunité. Les témoins étaient des patientes suivies en aide médicale à la procréation avec une échographie et un bilan hormonal « normaux », qui avaient obtenu une grossesse à l'issue d'un parcours d'AMP pour indication masculine ou infertilité d'origine tubaire.

Résultats

Les patientes qui ont accepté de répondre au questionnaire et incluses dans l'étude représentent 64% des patientes initialement éligibles. Concernant les caractéristiques des patientes, 27 soit 53% des patientes cas n'ont jamais eu de grossesse spontanée et l'âge moyen pour celles qui en ont obtenu une, est de 24 ans pour les cas et de 21 ans pour les témoins (p = 0.076). Les patientes cas ont plus souvent des antécédents familiaux d'insuffisance ovarienne prématurée (14% versus 2% ; p = 0.031) mais l'âge de la ménopause de la mère est équivalent dans les deux groupes de 49 et 51 ans pour cas et témoins respectivement (p = 0.081).

Dans le questionnaire environnemental, les patientes cas habitaient plus souvent en zone polluée c'est-à-dire à proximité d'une zone industrielle, d'une usine chimique ou d'une déchetterie toxiques (18% versus 4% ; p = 0.033), étaient plus fréquemment exposées aux pesticides (30% versus 6% ; p = 0.003) et achetaient moins de produits biologiques alimentaires (39% versus 65% ; p = 0.012) ou ménagers (10% versus 29% ; p = 0.014). Les mères des patientes cas avaient plus souvent une profession à risque d'expositions toxiques (agricultrices, coiffeuses et esthéticiennes, mécaniciennes, préparatrices en pharmacie hospitalière exposées à des traitements cytotoxiques, professions exposées à des produits ménagers…) (20% versus 6% ; p = 0.045).

Le score d'exposition à l'âge adulte incluait la profession, le tabagisme, le lieu de vie, l'air intérieur, l'alimentation, la consommation de produits biologiques, l'utilisation de produits cosmétiques et de récipients en plastique réchauffés. Les résultats montrent un score d'exposition plus élevé (supérieur ou égal à 8/12) plus fréquemment chez les patientes cas (20% versus 10%) et un score d'exposition plus faible (inférieur ou égal à 5/12) plus fréquemment chez les patientes témoins (39% versus 48%).

Discussion

L'émergence des perturbateurs endocriniens dans notre société depuis la Seconde Guerre mondiale est parallèle à la baisse de la fertilité et du taux de fécondité.

Une association forte est retrouvée entre les insuffisances ovariennes prématurées et certaines expositions comme les pesticides et l'air pollué. L'absence de significativité avec l'exposition au tabac peut être expliquée par le faible effectif de notre population et par le biais de mémorisation.

L'analyse des scores d'exposition suggère un effet « cocktail » c'est-à-dire qu'une exposition à plusieurs perturbateurs endocriniens différents pourrait potentialiser les effets délétères sur la réserve ovarienne.

D'autre part, l'exposition professionnelle à risque (agricultrices, coiffeuses et esthéticiennes, mécaniciennes, préparatrices en pharmacie hospitalière, professions exposées à des produits ménagers), plus fréquente chez la mère, avant ou pendant la grossesse laisse penser qu'il existe une transmission transgénérationnelle d'anomalies épigénétiques ou qu'une exposition in utero pourrait avoir des conséquences à l'âge adulte.

Des études à plus grande échelle sont nécessaires pour pouvoir conclure de manière formelle à l'impact des facteurs environnementaux sur la réserve ovarienne et à leur causalité dans la survenue d'insuffisances ovariennes prématurées.

Conclusion

Notre étude conforte la mise en œuvre de mesures préventives concernant l'exposition aux facteurs environnementaux toxiques et aux perturbateurs endocriniens dans une optique de préservation de la fertilité du couple et de prévention de l'exposition du futur enfant en particulier pendant la période in utero et néonatale.

Etant donné les enjeux de santé publique, les professionnels de santé, notamment les acteurs de la périnatalité, doivent être formés à cette problématique afin de sensibiliser la population, et les couples avec un projet de grossesse en particulier.

BIBLIOGRAPHIE

1 Gascon M, Vrijheid M, Nieuwenhuijsen MJ. The Built Environment and Child Health: An Overview of Current Evidence. *Curr Environ Health Rep* 2016; **3**: 250–257.

2 Haruty B, Friedman J, Hopp S, Daniels R, Pregler J. Reproductive health and the environment: Counseling patients about risks. *Cleve Clin J Med* 2016; **83**: 367–372.

3 Grier J. Ban of DDT and subsequent recovery of Reproduction in bald eagles. *Science* 1982; **218**: 1232–1235.

4 Reijnders PJH. Reproductive failure in common seals feeding on fish from polluted coastal waters. *Nature* 1986; **324**: 456–457.

5 Guillette LJ, Gross TS, Masson GR, Matter JM, Percival HF, Woodward AR. Developmental abnormalities of the gonad and abnormal sex hormone concentrations in juvenile alligators from contaminated and control lakes in Florida. *Environ Health Perspect* 1994; **102**: 680–688.

6 Facemire CF, Gross TS, Guillette LJ. Reproductive impairment in the Florida panther: nature or nurture? *Environ Health Perspect* 1995; **103**: 79–86.

7 Matthiessen P, Sumpter JP. Effects of estrogenic substances in the aquatic environment. In: Braunbeck T, Hinton DE, Streit B (eds). *Fish Ecotoxicology*. Birkhäuser Basel: Basel, 1998, pp 319–335.

8 Mocarelli P, Gerthoux PM, Patterson DG, Milani S, Limonta G, Bertona M *et al.* Dioxin Exposure, from Infancy through Puberty, Produces Endocrine Disruption and Affects Human Semen Quality. *Environ Health Perspect* 2008; **116**: 70–77.

9 Whorton D, Krauss RonaldM, Marshall S, Milby ThomasH. INFERTILITY IN MALE PESTICIDE WORKERS. *The Lancet* 1977; **310**: 1259–1261.

10 Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* 1992; **305**: 609–613.

11 Skakkebæk NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects: Opinion. *Hum Reprod* 2001; **16**: 972–978.

12 Auger J. Les différentes anomalies de la reproduction masculine sont-elles en augmentation ? Faits et controverses, possibles facteurs en cause: une analyse actualisée des données de la littérature et des registres. *Basic Clin Androl* 2011; **21**: 7–23.

13 Dieckmann WJ, Davis ME, Rynkiewicz LM, Pottinger RE. Does the Administration of Diethylstilbestrol during Pregnancy have Therapeutic Value?*†. *Am J Obstet Gynecol* 1953; **66**: 1062–1081.

14 Menczer J, Dulitzky M, Ben-Baruch G, Modan M. Primary infertility in women exposed to diethylstilboestrol in utero. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 1986; **93**: 503–507.

15 Tournaire M, Epelboin S, Devouche E, Viot G, Le Bidois J, Cabau A *et al.* Adverse health effects in children of women exposed in utero to diethylstilbestrol (DES). *Therapies* 2016; **71**: 395–404.

16 Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R *et al.* The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril* 2017; **108**: 393–406.

17 Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. *PLoS Med* 2012; **9**: e1001356.

18 Vander Borght M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem* 2018; **62**: 2–10.

19 Bongaarts J. Global fertility and population trends. *Semin Reprod Med* 2015; **33**: 5–10.

20 Eijkemans MJC, van Poppel F, Habbema DF, Smith KR, Leridon H, te Velde ER. Too old to have children? Lessons from natural fertility populations. *Hum Reprod* 2014; **29**: 1304–1312.

21 Ge W, Li L, Dyce PW, De Felici M, Shen W. Establishment and depletion of the ovarian reserve: physiology and impact of environmental chemicals. *Cell Mol Life Sci* 2019; **76**: 1729–1746.

22 De Felici M. Primordial germ cell biology at the beginning of the XXI Century. *Int J Dev Biol* 2009; **53**: 891–894.

23 Chen Y, Jefferson WN, Newbold RR, Padilla-Banks E, Pepling ME. Estradiol, Progesterone, and Genistein Inhibit Oocyte Nest Breakdown and Primordial Follicle Assembly in the Neonatal Mouse Ovary *in Vitro* and *in Vivo*. *Endocrinology* 2007; **148**: 3580–3590.

24 De Felici M, Lobascio AM, Klinger FG. Cell death in fetal oocytes: Many players for multiple pathways. *Autophagy* 2008; **4**: 240–242.

25 Skinner MK. Regulation of primordial follicle assembly and development. *Hum Reprod Update* 2005; **11**: 461–471.

26 Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* 1992; **7**: 1342–1346.

27 Reddy P, Zheng W, Liu K. Mechanisms maintaining the dormancy and survival of mammalian primordial follicles. *Trends Endocrinol Metab* 2010; **21**: 96–103.

28 Vabre P, Gatimel N, Moreau J, Gayrard V, Picard-Hagen N, Parinaud J *et al.* Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. *Environ Health* 2017; **16**: 37.

29 Pastore LM, Christianson MS, Stelling J, Kearns WG, Segars JH. Reproductive ovarian testing and the alphabet soup of diagnoses: DOR, POI, POF, POR, and FOR. *J Assist Reprod Genet* 2018; **35**: 17–23.

30 ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016; **31**: 926–937.

31 Shelling AN. Premature ovarian failure. *REPRODUCTION* 2010; **140**: 633–641.

32 Qin Y, Jiao X, Simpson JL, Chen Z-J. Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities. *Hum Reprod Update* 2015; **21**: 787–808.

33 Perry JRB, Corre T, Esko T, Chasman DI, Fischer K, Franceschini N *et al.* A genome-wide association study of early menopause and the combined impact of identified variants. *Hum Mol Genet* 2013; **22**: 1465–1472.

34 Qin Y, Sun M, You L, Wei D, Sun J, Liang X *et al.* ESR1, HK3 and BRSK1 gene variants are associated with both age at natural menopause and premature ovarian failure. *Orphanet J Rare Dis* 2012; **7**: 5.

35 Cordts EB, Christofolini DM, dos Santos AA, Bianco B, Barbosa CP. Genetic aspects of premature ovarian failure: a literature review. *Arch Gynecol Obstet* 2011; **283**: 635–643.

36 Sun C, Skaletsky H, Birren B, Devon K, Tang Z, Silber S *et al.* An azoospermic man with a de novo point mutation in the Y-chromosomal gene USP9Y. *Nat Genet* 1999; **23**: 429–432.

37 Abeliovich D, Dagan J, Kimchi-Sarfaty C, Zlotogora J. Paracentric inversion X(q21.2q24) associated with mental retardation in males and normal ovarian function in females. *Am J Med Genet* 1995; **55**: 359–362.

38 Kenneson A, Warren ST. The Female and the Fragile X Reviewed. *Semin Reprod Med* 2001; **19**: 159–166.

39 Cronister A, Schreiner R, Wittenberger M, Amiri K, Harris K, Hagerman RJ. Heterozygous fragile X female: Historical, physical, cognitive, and cytogenetic features. *Am J Med Genet* 1991; **38**: 269–274.

40 Allen EG, Sullivan AK, Marcus M, Small C, Dominguez C, Epstein MP *et al.* Examination of reproductive aging milestones among women who carry the FMR1premutation. *Hum Reprod* 2007; **22**: 2142–2152.

41 Wittenberger MD, Hagerman RJ, Sherman SL, McConkie-Rosell A, Welt CK, Rebar RW *et al.* The FMR1 premutation and reproduction. *Fertil Steril* 2007; **87**: 456–465.

42 Tassone F, Hagerman RJ, Taylor AK, Gane LW, Godfrey TE, Hagerman PJ. Elevated Levels of FMR1 mRNA in Carrier Males: A New Mechanism of Involvement in the Fragile-X Syndrome. *Am J Hum Genet* 2000; **66**: 6–15.

43 Abel MH, Wootton AN, Wilkins V, Huhtaniemi I, Knight PG, Charlton HM. The Effect of a Null Mutation in the Follicle-Stimulating Hormone Receptor Gene on Mouse Reproduction [1]. *Endocrinology* 2000; **141**: 1795–1803.

44 Harris SE. Identification of novel mutations in FOXL2 associated with premature ovarian failure. *Mol Hum Reprod* 2002; **8**: 729–733.

45 Qin Y, Choi Y, Zhao H, Simpson JL, Chen Z-J, Rajkovic A. NOBOX Homeobox Mutation Causes Premature Ovarian Failure. *Am J Hum Genet* 2007; **81**: 576–581.

46 Lourenço D, Brauner R, Lin L, De Perdigo A, Weryha G, Muresan M *et al.* Mutations in *NR5A1* Associated with Ovarian Insufficiency. *N Engl J Med* 2009; **360**: 1200–1210.

47 Rajkovic A. NOBOX Deficiency Disrupts Early Folliculogenesis and Oocyte-Specific Gene Expression. *Science* 2004; **305**: 1157–1159.

48 Schmidt D. The murine winged-helix transcription factor Foxl2 is required for granulosa cell differentiation and ovary maintenance. *Development* 2004; **131**: 933–942.

49 Rossetti R, Di Pasquale E, Marozzi A, Bione S, Toniolo D, Grammatico P *et al.* BMP15 mutations associated with primary ovarian insufficiency cause a defective production of bioactive protein. *Hum Mutat* 2009; **30**: 804–810.

50 de Vries SS, Baart EB, Dekker M, Siezen A, de Rooij DG, de Boer P *et al.* Mouse MutS-like protein Msh5 is required for proper chromosome synapsis in male and female meiosis. *Genes Dev* 1999; **13**: 523–531.

51 Devine K, Mumford SL, Wu M, DeCherney AH, Hill MJ, Propst A. Diminished ovarian reserve in the United States assisted reproductive technology population: diagnostic trends among 181,536 cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System. *Fertil Steril* 2015; **104**: 612-619.e3.

52 Sharara FI, Scott RT, Seifer DB. The detection of diminished ovarian reserve in infertile women. *Am J Obstet Gynecol* 1998; **179**: 804–812.

53 Guerif F, Lemseffer M, Couet M-L, Gervereau O, Ract V, Royère D. Serum antimüllerian hormone is not predictive of oocyte quality in vitro fertilization. *Ann Endocrinol* 2009; **70**: 230–234.

54 Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012; **98**: 1407–1415.

55 Pastore LM, Young SL, Manichaikul A, Baker VL, Wang XQ, Finkelstein JS. Distribution of the FMR1 gene in females by race/ethnicity: women with diminished ovarian reserve versus women with normal fertility (SWAN study). *Fertil Steril* 2017; **107**: 205-211.e1.

56 Zoeller RT, Brown TR, Doan LL, Gore AC, Skakkebaek NE, Soto AM *et al.* Endocrine-Disrupting Chemicals and Public Health Protection: A Statement of Principles from The Endocrine Society. *Endocrinology* 2012; **153**: 4097–4110.

57 Frederiksen M, Vorkamp K, Thomsen M, Knudsen LE. Human internal and external exposure to PBDEs – A review of levels and sources. *Int J Hyg Environ Health* 2009; **212**: 109–134.

58 Fürst P. Dioxins, polychlorinated biphenyls and other organohalogen compounds in human milk. Levels, correlations, trends and exposure through breastfeeding. *Mol Nutr Food Res* 2006; **50**: 922–933.

59 Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon J-P, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM *et al.* Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev* 2009; **30**: 293–342.

60 Lagarde F, Beausoleil C, Belcher SM, Belzunces LP, Emond C, Guerbet M *et al.* Non-monotonic dose-response relationships and endocrine disruptors: a qualitative method of assessment. *Environ Health* 2015; **14**: 13.

61 Fowler PA, Anderson RA, Saunders PT, Kinnell H, Mason JI, Evans DB *et al.* Development of Steroid Signaling Pathways during Primordial Follicle Formation in the Human Fetal Ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; **96**: 1754–1762.

62 Craig ZR, Wang W, Flaws JA. Endocrine-disrupting chemicals in ovarian function: effects on steroidogenesis, metabolism and nuclear receptor signaling. *REPRODUCTION* 2011; **142**: 633–646.

63 Chevalier N, Vega A, Bouskine A, Siddeek B, Michiels J-F, Chevallier D *et al.* GPR30, the Non-Classical Membrane G Protein Related Estrogen Receptor, Is Overexpressed in Human Seminoma and Promotes Seminoma Cell Proliferation. *PLoS ONE* 2012; **7**: e34672.

64 Tokmak A, Yıldırım G, Sarıkaya E, Çınar M, Boğdaycıoğlu N, Yılmaz FM *et al.* Increased oxidative stress markers may be a promising indicator of risk for primary ovarian insufficiency: a cross-sectional case control study. *Rev Bras Ginecol E Obstet Rev Fed Bras Soc Ginecol E Obstet* 2015; **37**: 411–416.

65 Uzumcu M, Zama A, Oruc E. Epigenetic Mechanisms in the Actions of Endocrine-disrupting Chemicals: Gonadal Effects and Role in Female Reproduction: Endocrine Disruptors, the Ovary and Female Fertility. *Reprod Domest Anim* 2012; **47**: 338–347.

66 Beyer WN, Gale RW. Persistence and Changes in Bioavailability of Dieldrin, DDE, and Heptachlor Epoxide in Earthworms Over 45 Years. *AMBIO* 2013; **42**: 83–89.

67 Torres-Sánchez L, Schnaas L, Rothenberg SJ, Cebrián ME, Osorio-Valencia E, Hernández M del C *et al.* Prenatal p,p´-DDE exposure and neurodevelopment among children 3.5-5 years of age. *Environ Health Perspect* 2013; **121**: 263–268.

68 Crivelli AJ, Focardi S, Fossi C, Leonzio C, Massi A, Renzoni A. Trace elements and chlorinated hydrocarbons in eggs of Pelecanus crispus, a world endangered bird species nesting at Lake Mikri Prespa, North-western Greece. *Environ Pollut Barking Essex 1987* 1989; **61**: 235–247.

69 di Domenico A, Silano V, Viviano G, Zapponi G. Accidental release of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) at Sèveso, Italy. *Ecotoxicol Environ Saf* 1980; **4**: 327–338.

70 Milbrath MO, Wenger Y, Chang C-W, Emond C, Garabrant D, Gillespie BW *et al.* Apparent Half-Lives of Dioxins, Furans, and Polychlorinated Biphenyls as a Function of Age, Body Fat, Smoking Status, and Breast-Feeding. *Environ Health Perspect* 2009; **117**: 417–425.

71 Vorkamp K. An overlooked environmental issue? A review of the inadvertent formation of PCB-11 and other PCB congeners and their occurrence in consumer products and in the environment. *Sci Total Environ* 2016; **541**: 1463–1476.

72 Hites RA, Foran JA, Schwager SJ, Knuth BA, Hamilton MC, Carpenter DO. Global Assessment of Polybrominated Diphenyl Ethers in Farmed and Wild Salmon. *Environ Sci Technol* 2004; **38**: 4945–4949.

73 Fromme H, Körner W, Shahin N, Wanner A, Albrecht M, Boehmer S *et al.* Human exposure to polybrominated diphenyl ethers (PBDE), as evidenced by data from a duplicate diet study, indoor air, house dust, and biomonitoring in Germany. *Environ Int* 2009; **35**: 1125–1135.

74 Fischer D, Hooper K, Athanasiadou M, Athanassiadis I, Bergman Å. Children Show Highest Levels of Polybrominated Diphenyl Ethers in aCalifornia Family of Four: A Case Study. *Environ Health Perspect* 2006; **114**: 1581–1584.

75 Makey CM, McClean MD, Sjödin A, Weinberg J, Carignan CC, Webster TF. Temporal Variability of Polybrominated Diphenyl Ether (PBDE) Serum Concentrations over One Year. *Environ Sci Technol* 2014; **48**: 14642–14649.

76 Grandjean P, Clapp R. Perfluorinated Alkyl Substances: Emerging Insights Into Health Risks. *NEW Solut J Environ Occup Health Policy* 2015; **25**: 147–163.

77 Olsen GW, Burris JM, Ehresman DJ, Froehlich JW, Seacat AM, Butenhoff JL *et al.* Half-Life of Serum Elimination of Perfluorooctanesulfonate,Perfluorohexanesulfonate, and Perfluorooctanoate in Retired Fluorochemical Production Workers. *Environ Health Perspect* 2007; **115**: 1298–1305.

78 Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. Bisphenol-A and the Great Divide: A Review of Controversies in the Field of Endocrine Disruption. *Endocr Rev* 2009; **30**: 75–95.

79 Calafat AM, Kuklenyik Z, Reidy JA, Caudill SP, Ekong J, Needham LL. Urinary Concentrations of Bisphenol A and 4-Nonylphenol in a Human Reference Population. *Environ Health Perspect* 2005; **113**: 391–395.

80 Heudorf U, Mersch-Sundermann V, Angerer J. Phthalates: Toxicology and exposure. *Int J Hyg Environ Health* 2007; **210**: 623–634.

81 Final Amended Report on the Safety Assessment of Methylparaben, Ethylparaben, Propylparaben, Isopropylparaben, Butylparaben, Isobutylparaben, and Benzylparaben as used in Cosmetic Products. *Int J Toxicol* 2008; **27**: 1–82.

82 Calafat AM, Ye X, Wong L-Y, Bishop AM, Needham LL. Urinary Concentrations of Four Parabens in the U.S. Population: NHANES 2005–2006. *Environ Health Perspect* 2010; **118**: 679–685.

83 Rochester JR, Bolden AL, Pelch KE, Kwiatkowski CF. Potential Developmental and Reproductive Impacts of Triclocarban: A Scoping Review. *J Toxicol* 2017; **2017**: 1–15.

84 Schlumpf M, Cotton B, Conscience M, Haller V, Steinmann B, Lichtensteiger W. In vitro and in vivo estrogenicity of UV screens. *Environ Health Perspect* 2001; **109**: 239–244.

85 Jeon H-K, Sarma SN, Kim Y-J, Ryu J-C. Toxicokinetics and metabolisms of benzophenone-type UV filters in rats. *Toxicology* 2008; **248**: 89–95.

86 Jefferson WN, Patisaul HB, Williams CJ. Reproductive consequences of developmental phytoestrogen exposure. *REPRODUCTION* 2012; **143**: 247–260.

87 Siroux V, Agier L, Slama R. The exposome concept: a challenge and a potential driver for environmental health research. *Eur Respir Rev* 2016; **25**: 124–129.

88 Berger A, Ziv-Gal A, Cudiamat J, Wang W, Zhou C, Flaws JA. The effects of in utero bisphenol A exposure on the ovaries in multiple generations of mice. *Reprod Toxicol* 2016; **60**: 39–52.

89 Rodríguez HA, Santambrosio N, Santamaría CG, Muñoz-de-Toro M, Luque EH. Neonatal exposure to bisphenol A reduces the pool of primordial follicles in the rat ovary. *Reprod Toxicol* 2010; **30**: 550–557.

90 Li Y, Zhang W, Liu J, Wang W, Li H, Zhu J *et al.* Prepubertal bisphenol A exposure interferes with ovarian follicle development and its relevant gene expression. *Reprod Toxicol* 2014; **44**: 33–40.

91 Zama AM, Uzumcu M. Fetal and Neonatal Exposure to the Endocrine Disruptor Methoxychlor Causes Epigenetic Alterations in Adult Ovarian Genes. *Endocrinology* 2009; **150**: 4681–4691.

92 Zhang X-F, Zhang L-J, Feng Y-N, Chen B, Feng Y-M, Liang G-J *et al.* Bisphenol A exposure modifies DNA methylation of imprint genes in mouse fetal germ cells. *Mol Biol Rep* 2012; **39**: 8621–8628.

93 Li L, Zhang T, Qin X-S, Ge W, Ma H-G, Sun L-L *et al.* Exposure to diethylhexyl phthalate (DEHP) results in a heritable modification of imprint genes DNA methylation in mouse oocytes. *Mol Biol Rep* 2014; **41**: 1227–1235.

94 Béranger R, Hoffmann P, Christin-Maitre S, Bonneterre V. Occupational exposures to chemicals as a possible etiology in premature ovarian failure: A critical analysis of the literature. *Reprod Toxicol* 2012; **33**: 269–279.

95 Zhang H-Q, Zhang X-F, Zhang L-J, Chao H-H, Pan B, Feng Y-M *et al.* Fetal exposure to bisphenol A affects the primordial follicle formation by inhibiting the meiotic progression of oocytes. *Mol Biol Rep* 2012; **39**: 5651–5657.

96 Hunt PA, Lawson C, Gieske M, Murdoch B, Smith H, Marre A *et al.* Bisphenol A alters early oogenesis and follicle formation in the fetal ovary of the rhesus monkey. *Proc Natl Acad Sci* 2012; **109**: 17525–17530.

97 Zhang X-F, Zhang T, Han Z, Liu J-C, Liu Y-P, Ma J-Y *et al.* Transgenerational inheritance of ovarian development deficiency induced by maternal diethylhexyl phthalate exposure. *Reprod Fertil Dev* 2015; **27**: 1213.

98 Jefferson WN, Couse JF, Padilla-Banks E, Korach KS, Newbold RR. Neonatal Exposure to Genistein Induces Estrogen Receptor (ER)α Expression and Multioocyte Follicles in the Maturing Mouse Ovary: Evidence for ERβ-Mediated and Nonestrogenic Actions. *Biol Reprod* 2002; **67**: 1285–1296.

99 Jurisicova A, Taniuchi A, Li H, Shang Y, Antenos M, Detmar J *et al.* Maternal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons diminishes murine ovarian reserve via induction of Harakiri. *J Clin Invest* 2007; : JCI28493.

100 Zhang X-F, Zhang L-J, Li L, Feng Y-N, Chen B, Ma J-M *et al.* Diethylhexyl phthalate exposure impairs follicular development and affects oocyte maturation in the mouse: Diethylhexyl Phthalate. *Environ Mol Mutagen* 2013; **54**: 354–361.

101 Hannon PR, Niermann S, Flaws JA. Acute Exposure to Di(2-Ethylhexyl) Phthalate in Adulthood Causes Adverse Reproductive Outcomes Later in Life and Accelerates Reproductive Aging in Female Mice. *Toxicol Sci* 2016; **150**: 97–108.

102 Wang W, Sun Y, Liu J, Li Y, Li H, Xiao S *et al.* Soy isoflavones administered to rats from weaning until sexual maturity affect ovarian follicle development by inducing apoptosis. *Food Chem Toxicol* 2014; **72**: 51–60.

103 Hunt PA, Koehler KE, Susiarjo M, Hodges CA, Ilagan A, Voigt RC *et al.* Bisphenol A Exposure Causes Meiotic Aneuploidy in the Female Mouse. *Curr Biol* 2003; **13**: 546–553.

104 Li L, Liu J-C, Lai F-N, Liu H-Q, Zhang X-F, Dyce PW *et al.* Di (2-ethylhexyl) Phthalate Exposure Impairs Growth of Antral Follicle in Mice. *PLOS ONE* 2016; **11**: e0148350.

105 Xu C, Chen J-A, Qiu Z, Zhao Q, Luo J, Yang L *et al.* Ovotoxicity and PPAR-mediated aromatase downregulation in female Sprague–Dawley rats following combined oral exposure to benzo[a]pyrene and di-(2-ethylhexyl) phthalate. *Toxicol Lett* 2010; **199**: 323–332.

106 El-Sharkawy EE, Kames AOG, Sayed SM, Nisr NAEL, Wahba NM, Elsherif WM *et al.* The ameliorative effect of propolis against methoxychlor induced ovarian toxicity in rat. *Exp Toxicol Pathol* 2014; **66**: 415–421.

107 Moyer B, Hixon ML. Reproductive effects in F1 adult females exposed in utero to moderate to high doses of mono-2-ethylhexylphthalate (MEHP). *Reprod Toxicol* 2012; **34**: 43–50.

108 Matikainen T, Perez GI, Jurisicova A, Pru JK, Schlezinger JJ, Ryu H-Y *et al.* Aromatic hydrocarbon receptor-driven Bax gene expression is required for premature ovarian failure caused by biohazardous environmental chemicals. *Nat Genet* 2001; **28**: 355–360.

109 Elsherbiny ME, Brocks DR. The ability of polycyclic aromatic hydrocarbons to alter physiological factors underlying drug disposition. *Drug Metab Rev* 2011; **43**: 457–475.

110 Michnovicz JJ, Hershcopf RJ, Naganuma H, Bradlow HL, Fishman J. Increased 2-Hydroxylation of Estradiol as a Possible Mechanism for the Anti-Estrogenic Effect of Cigarette Smoking. *N Engl J Med* 1986; **315**: 1305–1309.

111 Khaw K-T, Tazuke S, Barrett-Connor E. Cigarette Smoking and Levels of Adrenal Androgens in Postmenopausal Women. *N Engl J Med* 1988; **318**: 1705–1709.

112 Jick H, Porter J, Morrison AlanS. RELATION BETWEEN SMOKING AND AGE OF NATURAL MENOPAUSE. *The Lancet* 1977; **309**: 1354–1355.

113 Augood C, Duckitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Oxf Engl* 1998; **13**: 1532–1539.

114 Rae MT, Palassio S, Kyle CE, Brooks AN, Lea RG, Miller DW *et al.* Effect of maternal undernutrition during pregnancy on early ovarian development and subsequent follicular development in sheep fetuses. *Reprod Camb Engl* 2001; **122**: 915–922.

115 Murdoch WJ, Van Kirk EA, Vonnahme KA, Ford SP. Ovarian responses to undernutrition in pregnant ewes, USA. *Reprod Biol Endocrinol RBE* 2003; **1**: 6.

116 Kapur P, Sinha B, Pereira BMJ. Measuring climacteric symptoms and age at natural menopause in an Indian population using the Greene Climacteric Scale. *Menopause N Y N* 2009; **16**: 378–384.

117 Strohsnitter WC, Hatch EE, Hyer M, Troisi R, Kaufman RH, Robboy SJ *et al.* The Association between In Utero Cigarette Smoke Exposure and Age at Menopause. *Am J Epidemiol* 2007; **167**: 727–733.

118 Ernst A, Kristensen SL, Toft G, Thulstrup AM, Håkonsen LB, Olsen SF *et al.* Maternal smoking during pregnancy and reproductive health of daughters: a follow-up study spanning two decades. *Hum Reprod* 2012; **27**: 3593–3600.

119 Lutterodt MC, Sorensen KP, Larsen KB, Skouby SO, Andersen CY, Byskov AG. The number of oogonia and somatic cells in the human female embryo and fetus in relation to whether or not exposed to maternal cigarette smoking. *Hum Reprod* 2009; **24**: 2558–2566.

120 Skinner MK. Endocrine disruptor induction of epigenetic transgenerational inheritance of disease. *Mol Cell Endocrinol* 2014; **398**: 4–12.

121 Anway MD. Epigenetic Transgenerational Actions of Endocrine Disruptors and Male Fertility. *Science* 2005; **308**: 1466–1469.

122 Kalfa N, Paris F, Philibert P, Orsini M, Broussous S, Fauconnet-Servant N *et al.* Is Hypospadias Associated with Prenatal Exposure to Endocrine Disruptors? A French Collaborative Controlled Study of a Cohort of 300 Consecutive Children Without Genetic Defect. *Eur Urol* 2015; **68**: 1023–1030.

123 Brieño-Enríquez MA, García-López J, Cárdenas DB, Guibert S, Cleroux E, Děd L *et al.* Exposure to Endocrine Disruptor Induces Transgenerational Epigenetic Deregulation of MicroRNAs in Primordial Germ Cells. *PLOS ONE* 2015; **10**: e0124296.

124 Skinner MK, Guerrero-Bosagna C, Haque MM. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of sperm epimutations promote genetic mutations. *Epigenetics* 2015; **10**: 762–771.

125 Leroux B. L'émergence de l'agriculture biologique en France : 1950-1990. *Pour* 2015; **227**: 59.

126 Hu Y, Ji L, Zhang Y, Shi R, Han W, Tse LA *et al.* Organophosphate and Pyrethroid Pesticide Exposures Measured before Conception and Associations with Time to Pregnancy in Chinese Couples Enrolled in the Shanghai Birth Cohort. *Environ Health Perspect* 2018; **126**: 077001.

127 Conforti A, Mascia M, Cioffi G, De Angelis C, Coppola G, De Rosa P *et al.* Air pollution and female fertility: a systematic review of literature. *Reprod Biol Endocrinol* 2018; **16**: 117.

128 Sun L, Tan L, Yang F, Luo Y, Li X, Deng H-W *et al.* Meta-analysis suggests that smoking is associated with an increased risk of early natural menopause: *Menopause J North Am Menopause Soc* 2012; **19**: 126–132.

129 Tawfik H, Kline J, Jacobson J, Tehranifar P, Protacio A, Flom JD *et al.* Life course exposure to smoke and early menopause and menopausal transition: *Menopause* 2015; **22**: 1076–1083.

130 Zhu D, Chung H-F, Pandeya N, Dobson AJ, Cade JE, Greenwood DC *et al.* Relationships between intensity, duration, cumulative dose, and timing of smoking with age at menopause: A pooled analysis of individual data from 17 observational studies. *PLoS Med* 2018; **15**: e1002704.

131 Dechanet C, Anahory T, Mathieu Daude JC, Quantin X, Reyftmann L, Hamamah S *et al.* Effects of cigarette smoking on reproduction. *Hum Reprod Update* 2011; **17**: 76–95.

132 Paixão LL, Gaspar-Reis RP, Gonzalez GP, Santos AS, Santana AC, Santos RM *et al.* Cigarette smoke impairs granulosa cell proliferation and oocyte growth after exposure cessation in young Swiss mice: an experimental study. *J Ovarian Res* 2012; **5**: 25.

133 Caserta D, Bordi G, Di Segni N, D'Ambrosio A, Mallozzi M, Moscarini M. The influence of cigarette smoking on a population of infertile men and women. *Arch Gynecol Obstet* 2013; **287**: 813–818.

134 Kinney A, Kline J, Kelly A, Reuss ML, Levin B. Smoking, alcohol and caffeine in relation to ovarian age during the reproductive years. *Hum Reprod* 2007; **22**: 1175–1185.

135 Kristensen DM, Hass U, Lesné L, Lottrup G, Jacobsen PR, Desdoits-Lethimonier C *et al.* Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. *Hum Reprod* 2011; **26**: 235–244.

136 Snijder CA, Kortenkamp A, Steegers EAP, Jaddoe VWV, Hofman A, Hass U *et al.* Intrauterine exposure to mild analgesics during pregnancy and the occurrence of cryptorchidism and hypospadia in the offspring: the Generation R Study. *Hum Reprod* 2012; **27**: 1191–1201.

137 Albert O, Desdoits-Lethimonier C, Lesné L, Legrand A, Guillé F, Bensalah K *et al.* Paracetamol, aspirin and indomethacin display endocrine disrupting properties in the adult human testis in vitro. *Hum Reprod* 2013; **28**: 1890–1898.

138 Souter I, Smith KW, Dimitriadis I, Ehrlich S, Williams PL, Calafat AM *et al.* The association of bisphenol-A urinary concentrations with antral follicle counts and other measures of ovarian reserve in women undergoing infertility treatments. *Reprod Toxicol* 2013; **42**: 224–231.

139 Buck Louis GM, Sundaram R, Sweeney AM, Schisterman EF, Maisog J, Kannan K. Urinary bisphenol A, phthalates, and couple fecundity: the Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment (LIFE) Study. *Fertil Steril* 2014; **101**: 1359–1366.

140 Jukic AM, Calafat AM, McConnaughey DR, Longnecker MP, Hoppin JA, Weinberg CR *et al.* Urinary Concentrations of Phthalate Metabolites and Bisphenol A and Associations with Follicular-Phase Length, Luteal-Phase Length, Fecundability, and Early Pregnancy Loss. *Environ Health Perspect* 2016; **124**: 321–328.

141 Messerlian C, Souter I, Gaskins AJ, Williams PL, Ford JB, Chiu Y-H *et al.* Urinary phthalate metabolites and ovarian reserve among women seeking infertility care. *Hum Reprod* 2016; **31**: 75–83.

142 Thomsen AML, Riis AH, Olsen J, Jönsson BAG, Lindh CH, Hjollund NH *et al.* Female exposure to phthalates and time to pregnancy: a first pregnancy planner study. *Hum Reprod* 2016; : humrep;dew291v1.

143 Smith KW, Souter I, Dimitriadis I, Ehrlich S, Williams PL, Calafat AM *et al.* Urinary paraben concentrations and ovarian aging among women from a fertility center. *Environ Health Perspect* 2013; **121**: 1299–1305.

144 Smarr MM, Sundaram R, Honda M, Kannan K, Louis GMB. Urinary Concentrations of Parabens and Other Antimicrobial Chemicals and Their Association with Couples' Fecundity. *Environ Health Perspect* 2017; **125**: 730–736.

145 Vélez MP, Arbuckle TE, Fraser WD. Female exposure to phenols and phthalates and time to pregnancy: the Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals (MIREC) Study. *Fertil Steril* 2015; **103**: 1011-1020.e2.

146 Eskenazi S, Bachelot A, Hugon-Rodin J, Catteau-Jonard S, Molina-Gomes D, Gompel A *et al.* Insuffisance ovarienne prématurée : analyse génétique par next generation sequencing (NGS) chez 288 patientes. *Ann Endocrinol* 2017; **78**: 228.

147 Renz H, Autenrieth IB, Brandtzæg P, Cookson WO, Holgate S, von Mutius E *et al.* Gene-environment interaction in chronic disease: A European Science Foundation Forward Look. *J Allergy Clin Immunol* 2011; **128**: S27–S49.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.