

Fertilité féminine et perturbateurs endocriniens : existe-t-il un effet ?

Female fertility and endocrine disruptors: is there an impact?

Charlotte Rougier
Patrick Fenichel

Service d'endocrinologie, gynécologie et médecine de la reproduction, hôpital de l'Archet, centre hospitalo-universitaire de Nice, France
<Rougier.c@chu-nice.fr>

Résumé. Dans les pays développés, les taux de fécondité ont diminué ces cinquante dernières années. Si les raisons en sont multiples, des arguments épidémiologiques et expérimentaux ont conduit à évoquer une baisse de la fertilité masculine, due à des facteurs environnementaux. La fertilité féminine est plus difficile à évaluer, car il n'existe pas de biomarqueurs fiables de la réserve ovarienne. Si son déclin, tout au long de la vie de la femme, est un phénomène physiologique engagé dès la naissance, différents facteurs environnementaux – dont certains polluants chimiques perturbateurs endocriniens – semblent accélérer ce processus. Ces perturbateurs endocriniens peuvent être persistants dans l'environnement, tels que les pesticides organochlorés, les polychlorobiphényles ou encore les dioxines, ou non persistants, comme le bisphénol A, les phtalates et les parabènes, identifiés dans bon nombre de produits du quotidien. C'est notamment grâce à l'étude du délai nécessaire à concevoir que certaines études épidémiologiques et expérimentales ont suggéré un lien potentiel entre ces éléments et une baisse de la fertilité féminine.

Mots clés : fertilité féminine, délai nécessaire à concevoir, perturbateurs endocriniens

Abstract. In developed countries, fertility rates have declined over the last 50 years. Unlike male fertility, female fertility is difficult to assess because there are no reliable biomarkers of ovarian reserve. The decline of female fertility is a physiologic phenomenon that begins at birth but environmental factors appear to play a role in accelerating this process some chemical pollutants endocrine disruptors. These endocrine disruptors can be persistent in the environment such as organochlorine pesticides, polychlorinated biphenyls or dioxin and non-persistent as bisphenol A, phthalates and parabens found in many everyday products. Thanks to the evaluation of the time to pregnancy some epidemiological and experimental studies have suggested a potential link with a decline of female fertility.

Key words: female fertility, time to pregnancy, endocrine disruptors

Les pays industrialisés connaissent, depuis une cinquantaine d'années, une diminution franche des taux de fécondité. Ce phénomène peut-il s'expliquer, au moins en partie, par une baisse de la fertilité ? [1]. Cette fonction a, chez l'homme, été largement étudiée grâce au spermogramme, principal outil d'exploration de la fertilité masculine. Différentes méta-analyses ont ainsi pu montrer une forte baisse de la concentration en spermatozoïdes – presque 50 % – au cours de ces cinquante dernières années [2, 3]. Cette altération de la spermatogenèse est contemporaine d'une augmentation de la fréquence des hypospadias, des cryptorchidies et des cancers testiculaires que certains auteurs ont expliquées, entre autres, par les effets de facteurs environnementaux tels que les perturbateurs endocriniens (PE) [4, 5].

La fertilité féminine est plus difficile à évaluer, du fait de l'absence de biomarqueurs fiables de la réserve ovarienne – même si le compte de follicules antraux (CFA), les taux d'hormone folliculostimulante (FSH) plasmatique en début de cycle et ceux d'hormone antimüllérienne (AMH) sont généralement utilisés à cette fin. Ces marqueurs ne permettent cependant pas d'évaluer de façon précise l'évolution de la fertilité féminine au cours du temps, du fait notamment de l'absence de standardisation des dosages entre les laboratoires. Le déclin de la fertilité féminine est un phénomène physiologique, qui débute dès la naissance. Certains facteurs environnementaux sont toutefois connus pour accélérer ce processus ; c'est le cas du tabac, de l'alimentation, du stress et de l'exposition aux radiations ionisantes.

Médecine
de la **Reproduction**

Tirés à part : C. Rougier

Plusieurs études épidémiologiques et expérimentales, ces dernières années, se sont intéressées à l'implication de polluants chimiques à activité de PE sur la fertilité féminine dans les pays industrialisés.

Qu'est-ce qu'un PE ? Comment ces polluants agissent-ils ? Quels sont ceux pour lesquels la littérature scientifique suggère un possible effet sur la fertilité féminine ? Existe-t-il un risque de transmission à la descendance ? Telles sont les questions auxquelles nous essaierons de répondre dans cet article.

Notions sur les perturbateurs endocriniens

Définition d'un perturbateur endocrinien et voie d'exposition

D'après la définition de l'Organisation Mondiale de la santé (OMS) de 2002, les PE sont des « substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle, étrangères à l'organisme, qui peuvent interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et induire ainsi des effets délétères sur cet organisme ou sur ses descendants en interférant avec la production, la sécrétion, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action ou l'élimination des hormones naturelles ». Les PE peuvent être d'origine naturelle (les phytoestrogènes contenus dans le soja, les lentilles, les pois chiche ou les fèves) ou anthropique (chimiques) ; parmi ces derniers, on distingue encore les polluants organiques persistants (POP) et non persistants (PONP). Ces composés industriels, à la différence des composés d'origine naturelle, sont liposolubles et s'accumulent dans le tissu adipeux des différentes espèces. Ils sont retrouvés de façon ubiquitaire dans l'eau, le sol, l'air et la chaîne alimentaire. L'alimentation représente ainsi la principale voie d'exposition chez l'humain [6]. Les populations sont en outre rarement exposées à une seule classe de polluant, et leurs effets peuvent s'additionner ou se potentialiser – c'est ce que l'on appelle l'« effet cocktail » [7, 8].

Mécanismes d'action

Les PE interfèrent avec le fonctionnement cellulaire en mimant l'action des hormones naturelles, notamment via des récepteurs nucléaires, par une action agoniste ou antagoniste. Ils peuvent ainsi exercer un effet œstrogénique, antioestrogénique ou antiandrogénique. Ces mécanismes ont surtout été étudiés dans certaines pathologies comme le cancer du sein ou les malformations génitales masculines. Les récepteurs impliqués et connus à ce jour sont :

- les récepteurs nucléaires classiques aux estrogènes :
 - RE α [6], dont la liaison avec certains PE comme le dichlorodiphényltrichloréthane (DDT) induit un effet œstrogénique,
 - RE β ,

– les récepteurs non classiques des estrogènes, tels que :

- le récepteur aux œstrogènes couplé à une protéine G (GPR30, pour *G protein-coupled estrogen receptor 30*) qui est un récepteur membranaire pouvant se lier avec le bisphénol A à faible concentration [9],
- le récepteur nucléaire orphelin ERR γ (pour *estrogen-related receptor γ*) [10].

On distingue également :

- le récepteur des hydrocarbures aromatiques (Ahr), également appelé récepteur des dioxines, qui peut être activé par tous les polluants dioxine-like [11],
- le récepteur des androgènes, dont les antagonistes connus sont le p,p'-DDE [12] et le bisphénol A [13],
- le récepteur activé par les proliférateurs des peroxisomes (PPAR, pour *peroxisome proliferator activated receptor*) [14].

Les polluants organiques persistants

Les POP pour lequel a été mise en évidence une incidence sur la fertilité féminine sont majoritairement représentés par les pesticides organochlorés tels que le DDT œstrogénique et son métabolite persistant antiandrogénique le p,p'-DDE, mais aussi les dioxines, les polychlorobiphényles (PCB) et les composés perfluorés. Ces polluants exercent un effet œstrogénique ou antiandrogénique.

Le DDT est un puissant insecticide qui a été utilisé à partir des années 1940 contre le paludisme et dans la production agricole. S'il est interdit depuis 1971 dans les pays industrialisés, il est encore largement utilisé dans les pays en développement [15]. Le DDT est un mélange de différents isomères dont le principal est le p,p'-DDE. Sa demi-vie est longue, de l'ordre de dix ans dans le plasma et de quarante-cinq ans dans le sol [16].

L'émission de dioxines dans l'air est principalement le fait des incinérateurs de déchets ménagers, du fait d'une combustion incomplète, mais elle peut également accompagner des phénomènes naturels tels que les feux de forêt ou les éruptions volcaniques. Ces polluants, bien que produits au niveau local, se dispersent sur la totalité du globe et se retrouvent dans tous les milieux. Il en existe 419 congénères, dont le plus toxique est le 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (TCDD), dont l'histoire a conservé le souvenir sous le nom de dioxine de Séveso, ses effets ayant été mis en évidence après l'explosion accidentelle d'une usine chimique dans cette ville italienne, en 1976, qui a entraîné la formation d'un nuage toxique qui a ensuite contaminé une zone de 18 km² et les 37 000 habitants qui s'y trouvaient [17]. La demi-vie des dioxines varie de sept à dix ans [18].

Les PCB sont utilisés dans l'industrie pour leurs propriétés isolantes et leur stabilité physique et chimique.

Cette famille regroupe 209 congénères, parmi lesquels on distingue les PCB *dioxin-like*, capables de se lier aux mêmes récepteurs que les dioxines (Ahr), et les *non dioxin-like*, qui agissent via un mécanisme différent de celui des dioxines. Ces polluants s'accumulent dans certains réservoirs, notamment marins et de rivières, et ont une demi-vie de plusieurs décennies [18]. Depuis 1987, la production industrielle des PCB a cessé en France, mais l'utilisation de certains appareils mis en service avant cette date reste autorisée.

Enfin, les composés perfluorés, qui ont des propriétés hydrophobes et lipophiles, sont retrouvés dans les revêtements textiles, le papier, le carton, les produits nettoyants ou encore le revêtement antiadhésif des poêles. La population des pays industrialisés est ainsi exposée tous les jours à ces polluants chimiques. Ils sont majoritairement représentés par le perfluorooctane sulfonate (PFOS) et l'acide de perfluorooctane (PFOA), dont la demi-vie semble être d'environ six ans [19].

Les polluants organiques non persistants

Nous sommes principalement intéressés au bisphénol A, aux phtalates et aux parabènes, auxquels la littérature scientifique prête des effets potentiels sur la fertilité féminine. Les populations sont exposées quotidiennement à ces polluants ; aussi pourraient-ils exercer leurs éventuels effets œstrogéniques ou antiandrogéniques, en dépit d'une demi-vie très courte.

L'alimentation est la principale voie d'exposition au bisphénol A, qui est présent dans les bouteilles en plastique, les biberons, les lunettes ou encore le revêtement intérieur des conserves. Le bisphénol A a une demi-vie n'excédant pas 6 h [20] et des effets survenant à faibles doses.

Les phtalates sont ubiquitaires et entrent dans la composition de produits de consommation variés tels que des cosmétiques, des produits pharmaceutiques, des emballages alimentaires, des jouets et des détergents. Leurs effets sont plutôt antiandrogéniques [21].

Enfin, les parabènes sont utilisés pour leurs propriétés antibactériennes et antifongiques et composent certains cosmétiques, médicaments et additifs alimentaires. Certains de ces composés présentent des propriétés antiandrogéniques, médiées par une action antagoniste sur le récepteur aux androgènes [22].

Perturbateurs endocriniens et fertilité féminine

Des arguments expérimentaux et épidémiologiques accréditent l'hypothèse d'une implication de l'exposition

aux PE dans le déclin de la fertilité féminine. Le bisphénol A, les PCB et les pesticides organochlorés sont les composés les plus souvent incriminés. Il ne sera pas procédé ici à une énumération de toutes les études ayant suggéré l'existence d'un effet de ces PE sur la fertilité féminine. Cet article vise avant tout à permettre une prise de conscience, de la part des cliniciens, quant aux possibles effets de ces agents, et de les amener à une modification des attitudes actuelles, et à donner des conseils de prévention avisés aux femmes concernées.

Perturbateurs endocriniens et délai nécessaire à concevoir

Chez l'humain, les études suggèrent que le délai nécessaire à concevoir (DNC) – correspondant aux nombres de cycles menstruels avec des rapports sexuels sans contraception écoulés avant l'obtention d'une grossesse – est le critère le plus pertinent pour explorer le lien entre l'exposition aux PE et la fertilité féminine. L'équipe de Buck Louis *et al.* a conduit une large étude prospective, LIFE (pour *longitudinal investigation of fertility and the environment*), qui a exploré les effets néfastes d'une exposition aux POP sur la fertilité des couples [23]. Cette équipe a suivi 501 couples sur douze mois après arrêt de leur contraception et a étudié le DNC en relation avec les taux de PE. Après ajustement, les auteurs ont observé une réduction de la fécondabilité de l'ordre de 18 à 21 % corrélée à une augmentation des taux sanguins de plusieurs polluants – en majorité des PCB – chez la femme. L'étude prospective canadienne MIREC (pour *maternal-infant research on environmental chemicals*), réalisée sur 2 000 femmes recrutées entre 2008 et 2011 au premier trimestre de leur grossesse, et suivies jusqu'à leur accouchement, a pour objectif d'examiner les effets de l'exposition prénatale à des substances chimiques environnementales délétères pour la grossesse et pour la santé du nourrisson. Des questionnaires ont été remis aux femmes incluses, tout au long de la grossesse et à l'accouchement, et divers prélèvements ont été collectés et stockés dans une banque biologique. Ces données ont montré, grâce à l'évaluation du DNC et à l'étude des prélèvements maternels sanguins obtenus en début de grossesse, après ajustement sur les facteurs confondants, que des taux plasmatiques élevés de composés perfluorés étaient significativement associés à une baisse de la fécondité [24], tandis qu'aucun effet négatif de l'exposition au bisphénol A et aux phtalates n'a été observé [25]. Cependant, les auteurs signalent certaines limites de leur étude, qui ne réalisait notamment qu'un seul prélèvement sanguin en début de grossesse, et n'évaluait pas les caractéristiques du conjoint ; ces résultats doivent donc être évalués avec prudence.

L'étude de la cohorte française PELAGIE [26], rassemblant plus de 3 000 femmes, a observé de façon

rétrospective et par questionnaire le DNC de ces femmes, ainsi que leur consommation de fruits de mer, et a corrélé ces données avec les taux de certains PE dosés dans le sang du cordon ombilical à l'accouchement. Les résultats montraient que la consommation de poissons et de crustacés était significativement associée aux taux de PCB et au DNC. De la même façon, une étude danoise réalisée par questionnaire téléphonique sur 492 femmes travaillant dans des serres avait également suggéré l'existence d'un lien entre l'exposition aux pesticides et l'augmentation du DNC [27]. Les résultats montraient en effet que les femmes qui ne mettaient pas de gants de protection ou qui étaient exposées à des taux élevés de pesticides mettaient plus de temps à concevoir, avec une réduction de la fécondabilité de 33 % (IC95 % : 0,46-0,98) et 36 % (IC95% : 0,45-0,90), respectivement. La fumée de cigarette, qui contient des hydrocarbures aromatiques polycycliques et du cadmium [28], et les produits utilisés par les coiffeurs [29] sont d'autres exemples de substances soupçonnées d'être des PE.

Exposition aux perturbateurs endocriniens et atteinte ovarienne : arguments expérimentaux

Des études réalisées chez les rongeurs ont rapporté des effets délétères exercés par plusieurs PE sur la réserve ovarienne et sur la fertilité. Armenti *et al.* ont exposé des souris durant la période fœtale et périnatale au méthoxy-chlore, un pesticide organochloré œstrogénomimétique, et ainsi montré qu'une telle exposition, transitoire, au cours du développement, entraînait à l'âge adulte des altérations morphologiques et moléculaires de l'ovaire conduisant à un déclin progressif de la fertilité, avec insuffisance ovarienne précoce, ainsi qu'à la survenue d'une puberté plus précoce, à des cycles irréguliers, à un affaiblissement de la réponse aux gonadotrophines, à une diminution de la taille des portées et à un aspect dystrophique des ovaires [30]. D'autres études ont montré que l'exposition *in utero* à certains PE comme les dioxines et le bisphénol A pouvait altérer la régularité et la longueur des cycles œstraux chez les rongeurs à l'âge adulte [31-33]. L'exposition chronique, durant la période néonatale, à certains PE comme le DDT, les PCB ou encore les phtalates, induit, à l'âge adulte, une altération de la stéroïdogénèse ovarienne, une diminution des taux de fertilité et une accélération de l'atrésie folliculaire chez des rongeurs [34-37]. L'exposition au bisphénol A entraînerait chez les rates adultes un tableau proche de celui du syndrome des ovaires polykystiques avec hyperandrogénie, anovulation, infertilité et aspect d'ovaires polykystiques que les auteurs ont lié à un recrutement prématuré des follicules primordiaux et à une augmentation de l'atrésie folliculaire [38, 39].

L'importance de la fenêtre d'exposition, en particulier durant la période fœtale, pour la survenue de pathologies à l'âge adulte et même dans les générations suivantes, est aujourd'hui bien connue. L'exemple le plus connu chez l'humain est celui du diéthylstilbestrol (DES, Distilbène®), un œstrogène non stéroïdien de synthèse prescrit en France entre 1948 et 1977 en prévention des fausses couches [40]. L'expérience de cette période de prescription a montré qu'une exposition au DES durant la période fœtale exposait à un risque accru d'infertilité de l'ordre de 30 %, de ménopause précoce (risque doublé), mais aussi de malformations utéro-vaginales et de cancers gynécologiques chez les descendants des mères exposés [41-43].

Il existe également un effet transgénérationnel, affectant les petits-enfants des femmes exposées au DES avec un risque de malformations congénitales (hypospadias, cryptorchidie, atrésie de l'œsophage, fentes palatines et malformations cardiaques) [44]. Des effets analogues ont été observés sur la descendance de femmes exposées à d'autres PE. L'équipe de Cohn *et al.* a ainsi pu constater une augmentation du DNC chez les filles de femmes ayant été exposées à de fortes doses de DDT durant la période gestationnelle [45]. Cette équipe a utilisé une banque de sérum collectée, entre 1960 et 1963, chez des mères en fin de grossesse dont les filles ont en outre été suivies, sur une période de douze mois, après l'arrêt de leur contraception. Il est apparu que les filles de mères présentant des taux élevés de DDT dans leur sérum avaient un DNC deux fois plus important que celles moins exposées. Cela montre qu'une exposition *in utero* au DDT, comme au DES, induit une empreinte qui sera associée, trente ans plus tard, à une réduction de la fertilité.

Dans la mesure où une implication des PE sur la fertilité féminine est suspectée, des conseils de prévention simples peuvent être donnés aux femmes en âge de procréer et désireuses d'une grossesse, ou celles en cours de gestation. Voir, pour cela, dans ce numéro l'article « Comment réduire l'exposition fœtale aux perturbateurs endocriniens : la consultation préconceptionnelle ».

Et en fécondation *in vitro* ?

L'exposition à certains PE, qu'ils soient persistants ou non persistants, peut influencer sur les résultats de la fécondation *in vitro* (FIV). Ainsi, les taux sériques de PCB semblent corrélés à une diminution des taux d'implantations embryonnaires [46], tandis que la présence de composés perfluorés identifiés dans le liquide folliculaire paraît associée à une diminution du nombre d'embryons transférés [47]. Une association entre l'exposition aux pesticides et l'altération de la qualité ovocytaire, avec l'apparition de nombreuses granulations cytoplasmiques, a été évoquée par certains auteurs, mais elle reste à démontrer formellement [48]. Selon d'autres études, en revanche, l'exposition au DDT et au DDE ne semble pas influencer les

résultats en FIV [49]. Il a été observé que les taux sanguins ou urinaires de bisphénol A sont inversement corrélés au CFA [50], au taux d'œstradiol [51], au nombre d'ovocytes ponctionnés [52] et au taux d'implantation embryonnaire [53]. Peu d'études se sont intéressées à l'impact des phtalates et des parabènes en FIV, mais il semble qu'il existe une relation entre des taux élevés de phtalates dans le sérum, ou des taux urinaires élevés de propylparabène, et une diminution du CFA [54, 55].

Conclusion

Les données actuelles fournies par les études scientifiques expérimentales et épidémiologiques, suggèrent une association entre l'exposition à des polluants chimiques à activité de PE et des troubles de la fertilité féminine. Cependant, les études prospectives à grande échelle sont encore rares à ce jour, et d'autres observations sont nécessaires avant de conclure définitivement à un véritable impact. Dans l'attente, il conviendrait de donner des conseils de prévention aux femmes ayant un désir de conception ou en cours de grossesse, afin de réduire au maximum l'exposition aux PE et l'impact toxique potentiel de ces composés.

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

Références

- Smarr MM, Sapra KJ, Gemmill A, et al. Is human fecundity changing? A discussion of research and data gaps precluding us from having an answer. *Hum Reprod Oxf Engl* 2017 ; 32(3): 499-504.
- Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* 1992 ; 305(6854): 609-13.
- Swan SH, Elkin EP, Fenster L. The question of declining sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934-1996. *Environ Health Perspect* 2000 ; 108(10): 961-6.
- Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Buck Louis GM, et al. Male reproductive disorders and fertility trends: influences of environment and genetic susceptibility. *Physiol Rev* 2016 ; 96(1): 55-97.
- Chiu YH, Afeiche MC, Gaskins AJ, et al. Fruit and vegetable intake and their pesticide residues in relation to semen quality among men from a fertility clinic. *Hum Reprod Oxf Engl* 2015 ; 30(6): 1342-51.
- Fénichel P, Brucker-Davis F. Environmental endocrine disruptors and breast cancer: new risk factors? *Gynecol Obstet Fertil* 2008 ; 36(10): 969-77.
- Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon J-P, Giudice LC, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an endocrine society scientific statement. *Endocr Rev* 2009 ; 30(4): 293-342.
- Lee D-H, Jacobs DR. Methodological issues in human studies of endocrine disrupting chemicals. *Rev Endocr Metab Disord* 2015 ; 16(4): 289-97.
- Pupo M, Pisano A, Lappano R, et al. Bisphenol A induces gene expression changes and proliferative effects through GPER in breast cancer cells and cancer-associated fibroblasts. *Environ Health Perspect* 2012 ; 120(8): 1177-82.
- Liu X, Matsushima A, Shimohigashi M, Shimohigashi Y. A characteristic back support structure in the bisphenol A-binding pocket in the human nuclear receptor ERR γ . *PLoS One* 2014 ; 9(6): e101252.
- Dolwick KM, Swanson HI, Bradfield CA. *In vitro* analysis of Ah receptor domains involved in ligand-activated DNA recognition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993 ; 90(18): 8566-70.
- Xu L-C, Sun H, Chen J-F, Bian Q, Song L, Wang X-R. Androgen receptor activities of p,p'-DDE, fenvalerate and phoxim detected by androgen receptor reporter gene assay. *Toxicol Lett* 2006 ; 160(2): 151-7.
- Wang H, Ding Z, Shi Q-M, et al. Anti-androgenic mechanisms of Bisphenol A involve androgen receptor signaling pathway. *Toxicology* 2017 ; 387: 10-6.
- Yin Y, Lin C, Veith GM, Chen H, Dhandha M, Ma L. Neonatal diethylstilbestrol exposure alters the metabolic profile of uterine epithelial cells. *Dis Model Mech* 2012 ; 5(6): 870-80.
- Wendo C. Uganda considers DDT to protect homes from malaria. *Lancet* 2004 ; 363(9418): 1376.
- Turusov V, Rakitsky V, Tomatis L. Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT): ubiquity, persistence and risks. *Environ Health Perspect* 2002 ; 110(2): 125-8.
- di Domenico A, Silano V, Viviano G, Zapponi G. Accidental release of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) at Sèveso, Italy. VI. TCDD levels in atmospheric particles. *Ecotoxicol Environ Saf* 1980 ; 4(3): 346-56.
- Milbrath MO, Wenger Y, Chang C-W, 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(3): 417-25.
- Olsen GW, Burris JM, Ehresman DJ, et al. Half-life of serum elimination of perfluorooctanesulfonate, perfluorohexanesulfonate and perfluorooctanoate in retired fluorochemical production workers. *Environ Health Perspect* 2007 ; 115(9): 1298-305.
- Völkel W, Colnot T, Csanády GA, Filser JG, Dekant W. Metabolism and kinetics of bisphenol a in humans at low doses following oral administration. *Chem Res Toxicol* 2002 ; 15(10): 1281-7.
- Boberg J, Metzdröff S, Axelstad M, et al. Impact of diisobutyl phthalate and other PPAR agonists on steroidogenesis and plasma insulin and leptin levels in fetal rats. *Toxicology* 2008 ; 250(2-3): 75-81.
- Chen J, Ahn KC, Gee NA, Gee SJ, Hammock BD, Lasley BL. Antiandrogenic properties of parabens and other phenolic containing small molecules in personal care products. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007 ; 221(3): 278-84.
- Buck Louis GM, Peterson CM, Chen Z, et al. Bisphenol A and phthalates and endometriosis: the endometriosis: natural history, diagnosis and outcomes study. *Fertil Steril* 2013 ; 100(1): 162-9.
- Vélez MP, Arbuckle TE, Fraser WD. Maternal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fecundity: the MIREC study. *Hum Reprod Oxf Engl* 2015 ; 30(3): 701-9.
- 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(4): 1011-1020.e2.

26. Chevrier C, Warembourg C, Gaudreau E, et al. Organochlorine pesticides, polychlorinated biphenyls, seafood consumption and time-to-pregnancy. *Epidemiol Camb Mass* 2013 ;24(2): 251-60.
27. Abell A, Juul S, Bonde JPE. Time to pregnancy among female greenhouse workers. *Scand J Work Environ Health* 2000 ;26(2): 131-6.
28. Dechanet C, Anahory T, Mathieu Daude JC, et al. Effects of cigarette smoking on reproduction. *Hum Reprod Update* 2011 ;17(1):76-95.
29. Peters C, Harling M, Dulon M, Schablon A, Torres Costa J, Nienhaus A. Fertility disorders and pregnancy complications in hairdressers – a systematic review. *J Occup Med Toxicol Lond Engl* 2010 ;5:24.
30. Armenti AE, Zama AM, Passantino L, Uzumcu M. Developmental methoxychlor exposure affects multiple reproductive parameters and ovarian: folliculogenesis and gene expression in adult rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008 ;233(2): 286-96.
31. Markey CM, Coombs MA, Sonnenschein C, Soto AM. Mammalian development in a changing environment: exposure to endocrine disruptors reveals the developmental plasticity of steroid-hormone target organs. *Evol Dev* 2003 ;5(1): 67-75.
32. Nikaido Y, Yoshizawa K, Danbara N, et al. Effects of maternal xenoestrogen exposure on development of the reproductive tract and mammary gland in female CD-1 mouse offspring. *Reprod Toxicol Elmsford N* 2004 ;18(6): 803-11.
33. Rubin BS, Murray MK, Damassa DA, King JC, Soto AM. Perinatal exposure to low doses of bisphenol A affects body weight, patterns of estrous cyclicity and plasma LH levels. *Environ Health Perspect* 2001 ;109(7): 675-80.
34. Craig ZR, Singh J, Gupta RK, Flaws JA. Co-treatment of mouse antral follicles with 17 β -estradiol interferes with mono-2-ethylhexyl phthalate (MEHP)-induced atresia and altered apoptosis gene expression. *Reprod Toxicol Elmsford N* 2014 ;45: 45-51.
35. Jonsson HT, Keil JE, Gaddy RG, Loadholt CB, Hennigar GR, Walker EM. Prolonged ingestion of commercial DDT and PCB; effects on progesterone levels and reproduction in the mature female rat. *Arch Environ Contam Toxicol* 1975 ;3(4): 479-90.
36. Zhang X-F, Zhang L-J, Li L, et al. Diethylhexyl phthalate exposure impairs follicular development and affects oocyte maturation in the mouse. *Environ Mol Mutagen* 2013 ;54(5): 354-61.
37. Gray LE, Laskey J, Ostby J. Chronic di-n-butyl phthalate exposure in rats reduces fertility and alters ovarian function during pregnancy in female Long Evans hooded rats. *Toxicol Sci* 2006 ;93(1): 189-95.
38. Fernández M, Bourguignon N, Lux-Lantos V, Libertun C. Neonatal exposure to bisphenol a and reproductive and endocrine alterations resembling the polycystic ovarian syndrome in adult rats. *Environ Health Perspect* 2010 ;118(9): 1217-22.
39. 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 Elmsford N* 2010 ;30(4): 550-7.
40. Smith OW, Smith GVS. Use of diethylstilbestrol to prevent fetal loss from complications of late pregnancy. *N Engl J Med* 1949 ;241(15): 562-8.
41. Hoover RN, Hyer M, Pfeiffer RM, et al. Adverse health outcomes in women exposed *in utero* to diethylstilbestrol. *N Engl J Med* 2011 ;365(14): 1304-14.
42. Senekjian EK, Potkul RK, Frey K, Herbst AL. Infertility among daughters either exposed or not exposed to diethylstilbestrol. *Am J Obstet Gynecol* 1988 ;158(3 Pt 1): 493-8.
43. Palmer JR, Wise LA, Hatch EE, et al. Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2006 ;15(8): 1509-14.
44. Tournaire M, Epelboin S, Devouche E, et al. Adverse health effects in children of women exposed *in utero* to diethylstilbestrol (DES). *Thérapie* 2016 ;71(4): 395-404.
45. Cohn BA, Cirillo PM, Wolff MS, et al. DDT and DDE exposure in mothers and time to pregnancy in daughters. *The Lancet* 2003 ;361(9376): 2205-6.
46. Meeker JD, Maity A, Missmer SA, et al. Serum concentrations of polychlorinated biphenyls in relation to *in vitro* fertilization outcomes. *Environ Health Perspect* 2011 ;119(7): 1010.
47. Governini L, Orvieto R, Guerranti C, Gambera L, De Leo V, Piomboni P. The impact of environmental exposure to perfluorinated compounds on oocyte fertilization capacity. *J Assist Reprod Genet* 2011 ;28(5): 415-8.
48. Merviel P, Cabry R, Chardon K, et al. Impact of oocytes with CLCG on ICSI outcomes and their potential relation to pesticide exposure. *J Ovarian Res* 2017 ;10(1): 42.
49. Mahalingaiah S, Missmer SA, Maity A, et al. Association of hexachlorobenzene (HCB), dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) with *in vitro* fertilization (IVF) outcomes. *Environ Health Perspect* 2012 ;120(2): 316.
50. Souter I, Smith KW, Dimitriadis I, 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 Elmsford N* 2013 ;42: 224-31.
51. Bloom MS, Kim D, Vom Saal FS, et al. Bisphenol A exposure reduces the estradiol response to gonadotropin stimulation during *in vitro* fertilization. *Fertil Steril* 2011 ;96(3): 672-677.e2.
52. Mok-Lin E, Ehrlich S, Williams PL, et al. Urinary bisphenol A concentrations and ovarian response among women undergoing IVF. *Int J Androl* 2010 ;33(2): 385-93.
53. Ehrlich S, Williams PL, Missmer SA, et al. Urinary bisphenol A concentrations and implantation failure among women undergoing *in vitro* fertilization. *Environ Health Perspect* 2012 ;120(7): 978-83.
54. Smith KW, Souter I, Dimitriadis I, et al. Urinary paraben concentrations and ovarian aging among women from a fertility center. *Environ Health Perspect* 2013 ;121(11-12): 1299-305.
55. Messerlian C, Souter I, Gaskins AJ, et al. Urinary phthalate metabolites and ovarian reserve among women seeking infertility care. *Hum Reprod Oxf Engl* 2016 ;31(1): 75-83.