

LES TROUBLES DE LA FERTILITÉ

ÉTAT DES CONNAISSANCES ET PISTES POUR LA RECHERCHE

Rapport du groupe de travail réuni par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale et par l'Agence de la biomédecine à la demande du Parlement (Article 51 de la loi n°2011-814 du 7 juillet 2011).

Rapport remis au Parlement le 18 décembre 2012

SAISINE



MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI ET DE LA SANTÉ



SECRETARIAT D'ÉTAT A LA SANTÉ

Direction générale de la Santé

Sous direction *Politique des pratiques et des produits de santé*
Bureau *Éléments et produits du corps humain*
Sonia ECARNOT
tel : 01.40.56.78.24
sonia.ecarnot@sante.gouv.fr

Paris le, 17 AOU 2011

18 AOUT 2011

Monsieur le Président-directeur général,

La nouvelle loi de bioéthique (LBE) n°2011-814 du 7 juillet 2011 prévoit l'élaboration de textes d'application mais également de rapports à destination du Parlement.

Suite à sa promulgation, mes services s'organisent pour la préparation des décrets et des arrêtés induits par les nouvelles dispositions législatives. D'ores et déjà, il apparaît que certains travaux vous incombent. En effet, l'article 51 de la loi prévoit que vous établissiez **avant le 31 juin 2012** un rapport sur les causes de la stérilité.

Je vous invite à prendre l'attache de l'Agence de la biomédecine qui pourrait vous apporter son concours dans le cadre de l'élaboration de ce rapport et que j'ai également saisie à cet effet. J'en ai également informé le Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche (MESR).

Je vous saurais gré de me tenir informé de l'état d'avancement de vos travaux. Au sein de la DGS, votre correspondante sur ce sujet sera Sonia Ecarnot (sonia.ecarnot@sante.gouv.fr - 01.40.56.78.24). Mes services restent à votre disposition pour toute précision supplémentaire.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président-directeur général, l'expression de mes salutations distinguées.

La directrice générale adjointe
de la santé

Sophie DELAPORTE

Copie : Ministère de la Recherche (Monsieur le Directeur général de la recherche et de l'innovation)

Institut national de la santé et de la recherche médicale
Monsieur André Syrota
Président-directeur de l'INSERM
101, rue de Tolbiac
75654 Paris Cedex 13

COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

ALFRED SPIRA, Institut de recherche en santé publique, *Président du groupe de travail*

CHARLES PERSOZ, Inserm, *Coordinateur*

ROBERT BAROUKI, Inserm et Université Paris Descartes

SOPHIE CHRISTIN-MAÎTRE, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Inserm et Université Pierre et Marie-Curie

JEANNE ETIEMBLE, Inserm

PIERRE JOUANNET, Université Paris Descartes, Académie nationale de médecine

MARIE-THÉRÈSE LABRO, Inserm

JOËLLE LE MOAL, Institut de veille sanitaire

HENRI LÉRIDON, Ined

RACHEL LEVY, Hôpital Jean-Verdier, AP-HP, Inserm et Université Paris 13

DOMINIQUE ROYÈRE, Agence de la biomédecine et Université de Tours

RÉMY SLAMA, Inserm et Université de Grenoble

ONT CONTRIBUÉ À LA RÉDACTION DE CE RAPPORT

ISABELLE CÉDRIN-DURNERIN (Hôpital Jean Verdier, AP-HP), CLAIRE-ISABELLE COQUIN (Inserm), SÉBASTIEN CZERNICHOW (Hôpital Ambroise Paré, AP-HP), CHARLOTTE DUPONT (Hôpital Jean Verdier, AP-HP), CÉLINE FAURE (Hôpital Jean Verdier, AP-HP), SERGE HERCBERG (Inserm et Hôpital Avicenne, AP-HP), EMMANUEL LEMAZURIER (Ineris), FRANÇOISE MERLET (Agence de la biomédecine), LUC MULTIGNER (Inserm), NATHALIE SERMONDADE (Hôpital Jean Verdier, AP-HP), NADIA QUIGNOT (Ineris).

Les auteurs du rapport remercient DOMINIQUE DAEGELEN et BERNARD JÉGOU (Inserm) pour leur relecture et leur contribution.

SYNTHÈSE

En France, la recherche publique sur les troubles de la fertilité, leurs causes et leurs traitements se fait principalement à l'Inserm, à l'Inra, dans les universités et les CHU. Les équipes existantes couvrent l'ensemble des champs de la thématique reproduction et troubles de la fertilité humaine, mais le nombre de chercheurs est limité ; une meilleure coordination des équipes, des thématiques et des programmes de recherche sur la reproduction humaine et les troubles de la fertilité doit être favorisée. Les financements distribués sur projets sont de l'ordre d'un million d'Euros par an durant la période 2002-2011.

Les données dont nous disposons sur l'infertilité des couples en France sont partielles ou incertaines, principalement à cause des difficultés réelles pour estimer l'infertilité en population générale, mais aussi d'un relatif faible intérêt des pouvoirs publics pour la question. Il est nécessaire de construire un système de suivi de la fertilité, en s'appuyant notamment sur des enquêtes spécifiques et répétées ainsi que sur l'introduction systématique de questions appropriées dans les enquêtes démographiques ou épidémiologiques consacrées à la reproduction et à la contraception.

Concernant les indicateurs individuels de la fertilité, de récents travaux de l'InVS, réalisés sur l'ensemble du territoire français à partir de bases de données existantes, ont montré des tendances temporelles convergentes des composantes du syndrome de dysgénésie testiculaire : baisse de la qualité du sperme dans un vaste échantillon d'hommes se rapprochant de la population générale (partenaires de femmes totalement stériles) sur la période 1989-2005 et, sur la période 1998-2008, augmentation des taux de cancer du testicule, de cryptorchidie et d'hypospadias. Il existe d'importantes disparités spatiales de survenue de ces pathologies. Ces travaux peuvent servir de base à une surveillance prospective qui s'intéresserait également à des indicateurs féminins pour lesquels il existe actuellement peu de données.

Parmi les causes de l'altération de certains paramètres de la santé reproductive, on relève, indépendamment des causes génétiques ou constitutionnelles, tout d'abord la dimension comportementale (procréation plus tardive notamment pour les femmes et tabagisme entre autres), le surpoids, l'obésité et les expositions environnementales, notamment à certains polluants organiques persistants (tels que les PCB) et métaux lourds qui agissent à faible dose et exercent des effets différés dans le temps. Les recherches qui doivent être menées autour de ces différentes causes vont nécessiter en premier lieu la réalisation d'études portant sur des marqueurs biologiques de la fertilité masculine et féminine. Par ailleurs, sur le plan méthodologique, l'approche qui doit être privilégiée chez l'homme est la mesure des expositions préalablement à la quantification des paramètres biologiques d'intérêt, en se donnant les moyens de quantifier l'impact des expositions environnementales subies durant la vie intra- utérine sur la fertilité à l'âge adulte.

Un effort de recherche soutenu sera nécessaire pour améliorer les traitements de l'infertilité – en particulier les méthodes d'assistance médicale à la procréation – et pour mieux maîtriser la fertilité. Différents processus, ainsi que leurs dysfonctionnements, doivent être explorés de façon plus approfondie : celui de la formation des gamètes à partir des cellules souches embryonnaires, de la maturation des gamètes, de la fécondation et celui du début du développement embryonnaire jusqu'à l'implantation.

Des choix sociaux et politiques doivent être faits pour mettre en harmonie les avancées des connaissances (recherche fondamentale, recherche en population et surveillance) avec les pratiques biologiques et cliniques. Ceci ne pourra se faire sans une meilleure coordination entre les multiples acteurs concernés et la mise en place de procédures de concertation régulières, ouvertes et transparentes.

SOMMAIRE

Préambule	1
Première partie : Moyens de la recherche française sur l'étude des troubles de fertilité	3
I.1 Équipes de recherche	5
I.1.1 Équipes Inserm	6
I.1.2 Équipes CNRS	8
I.1.3 Équipes INRA	8
I.1.4 Équipes universitaires	8
I.1.5 Équipes liées à des agences ou à des établissements publics	9
I.2 Thématiques de recherche et coordination	11
I.2.1 Coordination des activités de recherche	11
I.2.2 Orientations de la recherche sur les troubles de la fertilité et la reproduction	11
I.3 Programmes de recherche	15
I.3.1 Projets soutenus par l'Agence nationale de la recherche	15
I.3.2 Appels d'offre ANSES « Environnement-Santé-Travail »	15
I.3.3 Programme National de Recherche sur les Perturbateurs endocriniens	16
I.3.4 Implication des équipes françaises dans les projets européens (FP7) concernant les troubles de la fertilité	19
I.3.5 Projets soutenus dans le cadre du Conseil européen pour la recherche	20
I.3.6 Programme hospitalier de recherche clinique	20
I.3.7 Programmes ATIP, Avenir et ATIP-Avenir	21
I.3.8 Appels à projets de l'Agence de la biomédecine	21
I.3.9 Projets financés par l'Agence nationale de recherche sur le SIDA et les hépatites virales (ANRS)	22
I.4 Place de la recherche française en Europe et dans le monde	23
Deuxième partie : Les troubles de la fertilité : état des lieux et pistes pour la recherche	27
II.1 Etat des lieux	29
II.1.1 L'infertilité en France : données concernant les couples	29
II.1.2 L'infertilité en France : données concernant les indicateurs individuels cliniques et biologiques	36
II.1.3 L'assistance médicale à la procréation en France : modalités de prise en charge et traitements disponibles	44
II.2 Les facteurs et causes de l'infertilité : conséquences pour la prévention et la prise en charge	53
II.2.1 Causes constitutionnelles	53
II.2.2 Causes infectieuses	70
II.2.3 Facteurs environnementaux autres qu'infectieux	77
Troisième partie : Perspectives de recherche pour répondre aux enjeux sociétaux en santé reproductive	99
Annexes	107

Préambule

Lors de la discussion parlementaire dans le cadre de la révision des lois dites de Bioéthique (loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011), le Parlement a chargé l'Inserm, en liaison avec l'Agence de la biomédecine, d'établir un « rapport sur les causes de la stérilité », destiné à mettre en place d'éventuelles dispositions visant à prévenir cette condition (cf. lettre de mission). Il a semblé utile au groupe de travail réuni à cet effet, d'établir un état des lieux des connaissances disponibles concernant l'ensemble des troubles de la fertilité humaine, c'est-à-dire des difficultés à concevoir – et pas seulement des stérilités, c'est-à-dire des inaptitudes totales à la procréation – et des moyens mis en œuvre pour leur prévention et leur traitement. Le potentiel national de recherche dans ce domaine, les problématiques de recherche actuelles et émergentes, les questions sociétales soulevées font l'objet de la réflexion présentée dans ce rapport. Ceci pourra permettre de fournir à la représentation nationale une synthèse de l'ensemble des connaissances aujourd'hui disponibles pour asseoir des décisions, aussi bien en matière d'orientations nouvelles et de soutien de recherches dans ce domaine que de développement d'actions de prévention et de traitement. Ce rapport ne vise pas l'exhaustivité. Il se concentre sur les questions qui semblent les plus actuelles au groupe de travail. Ce rapport doit être considéré comme un point, à l'automne 2012, des connaissances nouvellement acquises qui peuvent permettre de contribuer à prendre certaines décisions. Il devrait être actualisé de façon régulière, de façon à permettre aux pouvoirs publics et au Parlement d'agir en bénéficiant, entre autres, des avancées les plus récentes de la science dans ce domaine.

Le champ du rapport concerne les moyens actuellement disponibles pour la recherche en fertilité humaine, l'état des connaissances et des pistes pour la recherche. Le rapport ne traite pas des aspects du développement embryonnaire et fœtal ; la limite est donc fixée aux événements concernant la gamétogenèse, la fécondation et le développement embryonnaire jusqu'à l'implantation, c'est-à-dire une semaine après la fécondation.

PREMIÈRE PARTIE

MOYENS DE LA RECHERCHE FRANÇAISE SUR
L'ÉTUDE DES TROUBLES DE FERTILITÉ

La première partie du rapport présente un état des lieux de la recherche publique française portant sur les troubles de la fertilité humaine. Il faut d'emblée souligner la nécessité de rapprocher cette recherche des approches pluridisciplinaires et traditionnellement très variées concernant la fonction de reproduction animale et humaine. Les grands programmes, visant à améliorer les connaissances dans le domaine de la reproduction et plus précisément celui des troubles de la fertilité, nécessitent des compétences en biologie comparée de la reproduction, incluant l'étude de modèles *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo* dans diverses espèces animales et dans l'espèce humaine.

La France dispose d'un panel d'équipes du secteur académique, engagées dans des travaux sur l'ensemble des aspects associés aux troubles de la fertilité et de la reproduction. Les équipes travaillant sur le sujet appartiennent à des institutions de recherche diverses ayant statut d'EPST, EPCSCP, EPIC, ou d'agences. En dehors de certains résultats spectaculaires très médiatisés, la recherche dans ce domaine, morcelée et dont le financement est modérément efficace, n'a que peu de visibilité. La situation semble nettement différente dans d'autres pays européens (Grande-Bretagne, Allemagne, pays scandinaves) où il existe depuis plusieurs années de nombreux programmes nationaux coordonnés de recherche dans le domaine.

Même si leurs développements sont moins importants, il ne faut pas ignorer les programmes d'industriels du médicament et des produits de santé qui se consacrent également à cette thématique. Ce sont principalement ceux proposant ou visant à proposer des molécules inductrices de l'ovulation. Le marché est majoritairement investi par Sanofi et Merck.

Il n'existe pas en France de base de données recensant les équipes de recherche selon leurs thématiques et leurs axes de recherche (la situation est d'ailleurs identique dans les autres pays de développement équivalent)¹. La synthèse présentée ci-dessous n'est donc que partielle, notamment lorsque la thématique « reproduction » ou « fertilité » est développée dans des unités de recherche dont ce n'est pas thématique principale. Elle devra être complétée ultérieurement de façon régulière.

I.1 Équipes de recherche

Les équipes de recherches peuvent être repérées d'après les approches qu'elles pratiquent ou les champs disciplinaires auxquels elles se rattachent. Elles peuvent être également identifiées par les travaux et publications qu'elles produisent sur différentes thématiques ayant trait à la fertilité. Enfin, elles peuvent se situer plus en aval du processus par des travaux de mise en application des connaissances acquises en termes de traitements, méthodes, bio-ingénierie. Quelques centres de recherche regroupent des équipes relevant de plusieurs disciplines (**Tab. I**).

Les axes de recherche sur les troubles de la fertilité peuvent être séparés en deux grandes parties : les axes portant sur **les mécanismes physiopathologiques** (associés ou non à l'âge) et les axes portant sur **les effets de l'environnement** (dont les infections) sur la fonction de reproduction et la fertilité.

Sur les mécanismes physiopathologiques, ce sont davantage des équipes proches de structures hospitalières qui se penchent sur la question alors que les effets environnementaux sont pris en charge par des équipes pluridisciplinaires (mécanistique, toxicologie, épidémiologie).

¹ Ni le ministère français de la recherche, ni les ministères de pays équivalents, ni les organismes de recherche et les universités ne disposent de bases de données permettant de connaître à un moment donné les programmes de recherche dans un domaine donné (ici celui de la reproduction) et les moyens humains et matériels qui lui sont consacrés. La mise sur pied de tels outils pourrait constituer un soutien utile au pilotage de la recherche publique.

TABLEAU I. Différentes approches et champs de la recherche

Approches	Disciplines	Types d'études	Applications en santé publique	Commentaires
Populationnelle	Épidémiologie	Prévalence des troubles Prévalence d'AMP Identification de Facteurs de risques Prévalence d'exposition	Surveillance, Prévention	Bases de données : Réseau national des CECOS Observatoire de la fertilité en France
Clinique	Physiologie, Endocrinologie Biologie et Médecine de la Reproduction Génétique Épigénétique	Fonction de reproduction/ Organes de la reproduction	Dépistage, Diagnostics Traitements Prévention	Recherches dispersées
Expérimentale chez l'animal	Toxicologie Pharmacologie	Connaissance des mécanismes	Cibles pharmacologiques	
Expérimentale <i>in vitro</i> et <i>ex vivo</i>	Biologie et Médecine de la Reproduction Génétique Épigénétique	physiologiques, cellulaires, moléculaires, génétiques, épigénétiques	Recherche et développement	

Pour le versant « environnement et reproduction », les thèmes développés portent sur les mécanismes d'action et le devenir dans l'organisme des substances reprotoxiques (identification des composés toxiques pour la reproduction, identification de marqueurs d'exposition et de marqueur d'effets, analyse des mécanismes épigénétiques liés à l'action des reprotoxiques), l'évaluation des risques, l'épidémiologie et la surveillance (identification des dangers, établissement des relations doses-effets...).

En 2006-2010, un observatoire épidémiologique de la fertilité, construit sur un échantillon aléatoire de femmes n'utilisant pas de contraception et ayant des rapports sexuels réguliers, a été mis en place en France (Slama et al., 2012), mais il n'est pas financé de façon pérenne. Par ailleurs, le réseau national des Centres d'étude et de conservation des œufs et du sperme (CECOS) est à même de fournir des données sur les indicateurs de la fertilité et notamment la qualité du sperme. Dans ce dernier cas, il s'agit de populations très sélectionnées et en aucun cas d'un système de surveillance.

I.1.1 Équipes Inserm

L'Inserm est l'organisme qui présente le plus fort potentiel de recherche sur la reproduction normale et pathologique. Différents aspects de la fertilité sont étudiés par un total de 30 équipes travaillant sur le domaine (**annexe A**). Il faut noter que toutes ces équipes ne travaillent pas à temps plein sur le sujet, que leur taille est variable (typiquement de un à une dizaine de chercheurs), et que leur travail est totalement dépendant des financements apportés par les programmes de recherche (*cf.* I.2). Les approches sont moléculaires, cellulaires, cliniques ou épidémiologiques, et peuvent s'appliquer à la pharmacologie ou à l'étude de l'efficacité de traitements de l'infertilité. La thématique de recherche peut initialement porter sur la reproduction, les cellules souches, la génomique, l'épigénétique ou l'épidémiologie avec des applications directes sur les connaissances en matière de causes des troubles de la fertilité.

Deux équipes au sein de l'UMR 967 (Cellules souches et radiations) sont communes avec le Centre de l'énergie atomique (CEA) : *Développement des Gonades* et *Gamétogenèse, Apoptose et Génotoxicité*.

L'ensemble des domaines associés à la reproduction et aux troubles de la fertilité (étiologies physiopathologiques et environnementales, thérapeutique, mécanistiques, sociologie et démographie...) est couvert par les équipes Inserm au travers des thématiques transversales et complémentaires (**Tab. II**).

Équipes à approche épidémiologique

On recense 8 équipes dont l'approche épidémiologique peut fournir des données sur la prévalence des troubles de la fertilité en France, la fécondabilité, les facteurs de risques chez l'homme et la femme, les comportements sexuels. En termes d'indicateurs de la fertilité (homme, femme et couple) et de prise en charge de l'infertilité, certaines équipes s'attachent à considérer la totalité du parcours suivi par les couples ayant des difficultés à concevoir avant, pendant et après le recours éventuel à l'assistance médicale à la procréation (AMP).

Par ailleurs, on peut noter que l'Inserm intervient dans une unité mixte avec l'INED (U14 : *Epidémiologie, démographie et sciences sociales*) qui conduit des recherches en santé publique reproductive en examinant notamment les comportements sexuels et les risques sanitaires qui leurs sont associés et les déterminants de la fertilité.

Équipes à approche clinique ou biologique

Neuf équipes développent des travaux dans le domaine de la physiologie ou physiopathologie de la fonction de reproduction et des organes reproducteurs ainsi que des troubles qui leur sont associés. On note par ailleurs que 19 projets ont été retenus dans le cadre du programme hospitalier depuis 2004 sur les troubles de la fertilité (*cf.* I.3.6). Neuf équipes sont plus particulièrement impliquées dans la recherche des mécanismes des dysfonctionnements par des approches cellulaires et moléculaires et la mise en évidence des voies de signalisations sollicitées. Enfin, neuf autres équipes abordent les aspects génétiques et épigénétiques des troubles de la fertilité.

TABLEAU II. Différentes approches et équipes Inserm impliquées (voir intitulé des équipes en annexe A)

Approches	Nombre d'équipes	Localisation
Populationnelle/Epidémiologie	8 équipes	U 823, Grenoble U 953, Paris UMR 1018, Paris UMR IRSET-Inserm 1085, Rennes
Clinique/ physiologie/physiopathologie/ endocrinologie	9 équipes	UMR 782, Clamart U 967, Fontenay aux Roses U 934, Institut Curie / UMR 3215, Paris U 1040, Montpellier UMR 1043, Toulouse UMR 1095, Marseille UMR1050, Paris UMR IRSET-Inserm 1085, Rennes
Approches cellulaires et moléculaires /voies de signalisation	9 équipes	U 1065, Nice U 1085, IRSET-Inserm, Rennes UMR 1091, Nice U 1103, Clermont-Ferrand U 693, Kremlin-Bicêtre U 845, Paris UMR-S 938, Paris U 910, Marseille UMR-S 964, Illkirch
Approche moléculaire en génétique et épigénétique	9 équipes	U 934, Paris UMR-S 964, Illkirch UMR 1091, Nice UMR 1103, Clermont –Ferrand U 823, Grenoble UMR 1016, Paris UMR IRSET-Inserm 1085, Rennes

I.1.2 Équipes CNRS

L'identification des équipes propres au Centre national de la recherche scientifique (CNRS) travaillant sur les troubles de la fertilité est extrêmement difficile à mettre en œuvre. En effet, le recensement des structures de recherche du CNRS est effectué par unités dont la thématique générale est souvent très large et la reproduction n'y est pas clairement identifiée. La déclinaison par équipe n'existant pas, il n'est pas possible de rapporter les différentes équipes CNRS travaillant sur ce sujet. Certaines équipes d'unités mixtes de recherche CNRS avec l'Inserm, l'INRA ou d'autres organismes sont cependant présentées avec les autres organismes.

I.1.3 Équipes INRA

Les équipes de l'Institut national de la recherche agronomique travaillant sur la reproduction et la fertilité sont regroupées au sein de trois unités :

- l'UMR *Physiologie de la Reproduction et des Comportements* (INRA/CNRS/Université François-Rabelais Tours/Haras Nationaux), qui comporte 10 équipes de recherche dont les thématiques sont organisées autour de l'axe de contrôle de la reproduction et des comportements (une collaboration avec le laboratoire de Biologie de la Reproduction de la Faculté de Médecine de Tours permet d'élargir le champ des compétences de l'unité à l'espèce humaine). Les équipes traitent du Comportement, de la Neurobiologie intégrative de la reproduction, des Gonadotropines, de la Plasticité Génomique et Expression Phénotypique mais également de la Biologie et Bioinformatique des Systèmes de Signalisation, de la relation Métabolisme et Reproduction et des aspects Testicule, Ontogenèse, Métabolisme Énergétique ;
- l'UMR 1198 *Biologie du développement et de la reproduction* (INRA et Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort) regroupant quatre équipes qui étudient la dynamique nucléaire et la pluripotence au cours du développement embryonnaire chez les mammifères, l'environnement maternel et le développement péri-implantatoire, la différenciation gonadique et ses perturbations et enfin l'épigénétique et déterminants précoces du devenir de l'adulte. De plus, une équipe de cette unité (*Activation ovocytaire et développement*) est actuellement en émergence ;
- l'unité de recherche du laboratoire de Physiologie et Génomique des Poissons au sein de l'UMR 5242 (CNRS-INRA-ENS Lyon), dédiée à la reproduction des poissons (développement des gonades, régulation des fonctions testiculaires et ovogénèses, impact des polluants,...) sans autres applications directes à la santé humaine.

I.1.4 Équipes universitaires

Les équipes de recherche universitaires labélisées (équipes d'accueil – EA) sont peu nombreuses. Elles traitent des aspects génétiques, thérapeutiques et de biologie de la reproduction ainsi que des aspects environnementaux et toxicologiques (**annexe B**). Une équipe (EA 2324) étudie les aspects sociétaux et démographiques en rapport avec la santé de la reproduction.

La présence de personnel hospitalo-universitaire dans ces équipes permet des collaborations étroites entre les EA et les services hospitaliers : c'est le cas de l'EA 3694 avec le CHU de Toulouse ou encore l'EA 975 avec le CHU de Clermont-Ferrand par exemple.

I.1.5 Équipes liées à des agences ou à des établissements publics

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), qui est responsable de 13 laboratoires, n'a aucune activité propre sur les troubles de fertilité humaine et ses causes environnementales.

L'Institut national de l'environnement industriel et des risques (INERIS), établissement public à caractère industriel et commercial, participe à l'unité de recherche « Périnatalité et risques toxiques » (EA 4285 – Unité mixte INERIS 01).

Enfin, il est important de noter que certains projets de recherche sont également menés dans le cadre d'activités hospitalières, comme au sein des CECOS.

Au total, si le nombre d'équipes françaises impliquées dans la recherche sur la fertilité est relativement important, la fertilité n'est parfois qu'un des champs de leur recherche parmi d'autres ; certaines équipes sont de plus de petite taille. Bien que le mode de suivi des activités des équipes de recherche ne permette pas de l'estimer précisément, on peut penser que le nombre d'équivalents temps-plein travaillant sur cette thématique soit relativement limité.

I.2 Thématiques de recherche et coordination

I.2.1 Coordination des activités de recherche

Depuis la création en avril 2009 de l'Alliance pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan) qui regroupe 9 partenaires jouant un rôle majeur dans la recherche en biologie et santé (CNRS, Inserm, INRA, Institut Pasteur, CEA, INED, INRIA, CPU et CHRU), la coordination des activités de recherche se fait au travers d'instituts thématiques multi-organismes (ITMO), qui sont au nombre de 10. Ainsi, la coordination des différentes activités de recherche sur l'ensemble des sciences de la vie et de la santé se veut plus efficace et cohérente. Sur les différents aspects « reproduction et troubles de la fertilité », six ITMO participent à la coordination des activités de recherche du domaine : *Biologie cellulaire, développement et évolution* (BCDE), *Génétique, génomique et bioinformatique* (GGB), *Circulation, métabolisme et nutrition* (CMN), *Immunologie hématologie et pneumologie* (IHP), *Microbiologie et maladies infectieuses* (MMI) et *Santé publique* (SP).

Cette organisation sous forme de réseaux thématiques pluridisciplinaires et multi-organismes de la recherche présente un certain nombre d'atouts sur les aspects reproduction et troubles de la fertilité avec une bonne structuration des programmes et des équipes de recherche notamment au niveau de l'INRA, un bon continuum du fondamental à la clinique et des équipes hospitalo-universitaires dynamiques dont certaines sont de réputation internationale.

À l'opposé, un certain nombre de limites apparaissent avec par exemple l'absence de la « Reproduction » parmi les thématiques identifiées dans l'intitulé des ITMO, notamment en raison des nombreux champs qu'elle recouvre. On peut par ailleurs douter de la pleine efficacité de la coordination lorsque la thématique de la fertilité est répartie dans cinq ITMO sur dix. On observe également une grande dispersion des équipes compromettant leur lisibilité et leur attractivité et une fragilité stratégique et structurelle de la médecine et de la biologie de la reproduction au sein des Centres Hospitaliers Universitaires.

D'autres éléments pénalisent la coordination des activités de recherche dans le domaine comme la multiplicité des Sociétés savantes consacrées à la reproduction et l'absence d'Ecole doctorale nationale de reproduction qui pourrait assurer une lisibilité et une attractivité en France comme à l'étranger.

Enfin, certaines dispositions législatives et réglementaires régulent la recherche sur les cellules embryonnaires et l'embryon humain dans lesquelles l'interdiction prédomine, ce qui a pour conséquence de rendre plus difficile la recherche sur les troubles de la fertilité avec deux conséquences directes : (1) d'une part, indépendamment des aspects éthiques, elles empêchent de mener une politique de recherche sur l'embryon et donc écartent les chercheurs du domaine des grands programmes de financement nationaux (ANR, Investissement d'avenir,...) et d'autre part, (2) elles freinent les recherches en générant une suspicion sur des travaux difficilement compatible avec des activités de recherche sereines et socialement valorisées.

C'est pourquoi il paraît essentiel de développer une gestion intégrée de la recherche qui puisse prendre en compte ces paramètres et ces obstacles.

I.2.2 Orientations de la recherche sur les troubles de la fertilité et la reproduction

L'ITMO Biologie cellulaire, développement et évolution (BCDE) a initié en 2010 une réflexion portant sur l'état des lieux de la recherche française sur la reproduction et les troubles de la fertilité, sur les solutions à apporter et sur les pistes à envisager. Les conclusions du groupe d'experts avaient fait ressortir qu'en termes d'orientations et de priorités de la recherche, il existait des besoins de connaissances sur des

aspects très précis et des propositions de recherche détaillées. **Une synthèse des conclusions de cette réflexion** est présentée ci-après.

La parenté entre certains mécanismes de base communs à beaucoup d'espèces ainsi que le développement récent des outils d'analyse liés à la connaissance des génomes et de leur expression² incitent à identifier plusieurs approches inter-espèces dans le champ de la reproduction. Cette démarche, effectuée sur la base de leur pertinence en terme de transfert, vise à créer des synergies fondamentales et appliquées, en exploitant la capacité des équipes françaises des différents organismes de recherche à développer des projets intégrés en s'appuyant sur la complémentarité des modèles animaux et de l'espèce humaine dans les trois domaines exposés ci-dessous :

▪ **Détermination du sexe, développement gonadique et régulation**

L'identification des gènes impliqués dans la cascade moléculaire responsable du développement gonadique et du contrôle éventuel de leur expression par les facteurs du milieu extérieur fait l'objet d'une compétition internationale intense et représente un objectif de toute première importance. Ce travail devrait porter à la fois sur les gènes dont l'expression s'effectue en amont et en aval du/des gène(s) de détermination sexuelle et sur l'étiologie des pathologies, de la détermination et de la différenciation sexuelle chez l'Homme et l'animal. Une meilleure connaissance de l'évolution phylogénétique des déterminants génétiques du sexe peut également aider à mieux comprendre les mécanismes de cette détermination, y compris en identifiant des gènes d'expression régulée par des facteurs de l'environnement.

▪ **Gamétogenèse, maturation des gamètes, fécondation et régulation**

L'aptitude des gamètes à se rencontrer pour donner naissance, in fine, à un jeune viable apte à mener une vie normale, est bien évidemment un élément fondamental de la fonction de reproduction. L'élaboration des ovocytes et des spermatozoïdes fait appel à un ensemble de régulations intra- et extra-gonadiques dépendant, non seulement du patrimoine génétique, mais également de l'effet des facteurs environnementaux dans lequel l'individu est ou a été situé. La connaissance des mécanismes moléculaires régulant la synthèse des hormones gonadotropes dans l'hypophyse, la compréhension des relations entre la structure de ces hormones et leurs propriétés biologiques et immunologiques, de même que les mécanismes moléculaires de leur action sur les cellules cibles gonadiques, et ses modulations par d'autres facteurs, demeurent également des objectifs cruciaux, notamment sur les aspects de diminution du pool de follicules ou vieillissement ovarien, de la maturation gamétique. Ceci, aussi bien du point de vue fondamental, que pour le développement de méthodes (e.g. tests de diagnostic) et de produits pour la clinique humaine et vétérinaire (e.g. préparations hormonales substitutives pour le traitement de dysfonctionnements gonadiques et/ou la contraception). Doivent également être étudiés les aspects du développement gonadiques et des lignées germinales fœtales jusqu'à la puberté.

▪ **Développement préimplantatoire, implantation et gestation**

L'activation de l'ovocyte, la régulation des premiers cycles cellulaires, l'activation du génome embryonnaire, la transition materno-embryonnaire du contrôle du métabolisme et des synthèses protéiques et les premières différenciations cellulaires, la régulation génétique du développement précoce sont autant de phénomènes de la première semaine du développement embryonnaire humain qui sont encore très peu connus et dont la maîtrise in vitro est encore mal assurée. Il s'agit de l'un des enjeux majeurs de l'amélioration des techniques d'AMP, notamment pour mieux identifier les embryons aptes à s'implanter et à se développer in utero et pour supprimer le risque de grossesses multiples après fécondation in vitro, l'étude des facteurs favorisant l'implantation est à développer. Les interactions entre les cellules fœtales du placenta et les cellules maternelles de l'utérus sont essentielles aux échanges fœto-maternels et au développement harmonieux du fœtus. Elles présentent des particularités immunitaires et métaboliques.

² Transcriptome, protéome, métabolome, épigénome, bio-informatique

Les aspects technologiques de la recherche devront aussi être développés que ce soit sur les aspects de congélation, de culture embryonnaire et le recours aux microméthodes ou encore sur la chirurgie cellulaire qui va très probablement continuer à apporter une aide majeure dans l'étude et le traitement des troubles de la reproduction dans les années et décennies à venir.

*Ces trois domaines devraient être idéalement abordés selon **trois axes prioritaires** :*

a. Le contrôle génétique et épigénétique de la fertilité et des fonctions de reproduction

On peut noter que sur les aspects épigénétiques, l'International Human Epigenome Consortium (IHEC) est susceptible de faire avancer significativement les connaissances en matière de reproduction. Dans ce projet, une alliance s'est formée entre une équipe française (Epigénétique et signalisation cellulaire, Saadi Khochbin, Inserm U823), un laboratoire à la pointe de la protéomique qui découvre de nouvelles marques épigénétiques (Yingming Zhao, université de Chicago), un laboratoire à la pointe de la technologie génomique (Bing Ren, Université de Californie San Diego).

Une autre recherche de tout premier plan, menée sur les aspects épigénétiques par des chercheurs français, est celle autour de l'inactivation du chromosome X que l'équipe d'Edith Heard (épigenèse et développement des mammifères – U 934) étudie. Cette thématique constitue une voie de recherche importante afin de comprendre le développement embryonnaire précoce des mammifères femelles.

b. Environnement, reproduction et développement

Compte tenu des sérieux problèmes de santé publique qui découlent de la grande vulnérabilité de la sphère reproductrice (gonades, prostate, sein, utérus) vis-à-vis de nombreux agents de l'environnement physique (radiations ; chaleur) ou chimique (agents anticancéreux ; résidus de médicaments, de pesticides ou de produits industriels et ménagers, plastifiants autres perturbateurs endocriniens...), il est important que se renforcent les recherches fondamentales (gènes impliqués dans la résistance aux drogues, l'activation et la détoxication, caractérisation tissulaire des voies de signalisation impliquées dans les actions hormonales, effets-doses) et appliquées (mise au point de nouveaux tests de toxicité ; étude in vivo et in vitro sur le déclin de la qualité du sperme) dans les domaines de la toxicologie et de l'épidémiologie de la reproduction et dans celui des relations entre facteurs génétiques et facteurs environnementaux. Les conséquences d'expositions parentales à des agents chimiques ou physiques peuvent également concerner, dans la génération suivante, d'autres domaines que la fonction de reproduction (développement des systèmes nerveux, respiratoire, ou immunitaire, risque de cancer...). Bien que ce dernier point ne relève pas directement du champ de la reproduction, une articulation de la recherche dans ces différents domaines devra être recherchée.

c. Maîtrise de la reproduction et de la procréation

Beaucoup de traitements, utilisés pour synchroniser, améliorer ou, au contraire, inhiber la reproduction, font appel à des hormones (notamment des stéroïdes naturels et/ou de synthèse) qui ont des effets sur l'environnement. Tous les travaux visant à trouver des méthodes alternatives ou contribuant à diminuer les apports hormonaux devraient donc constituer une priorité importante.

Tous les problèmes en relation avec la cryoconservation des tissus spécifiques de la fonction de reproduction (congélation des gonades ; des cellules germinales pré-gamétiques, cellules souches germinales ou post-meïotiques comme les spermatozoïdes ; des gamètes et des embryons) sont loin d'être résolus. De nombreuses lacunes méritent d'être comblées en particulier pour élargir le champ d'application des méthodes de cryoconservation à des tissus et espèces pour lesquels ces techniques ne sont pas maîtrisées, ce qui peut inclure des cellules et tissus somatiques lorsque le matériel germinale n'est pas accessible. Leur utilisation ultérieure dans l'espèce humaine (greffe, réimplantation, régénération) est également un domaine à explorer. Enfin, la recherche technologique devra être développée de manière significative afin d'optimiser les techniques de recours à l'AMP et donc les taux de succès.

I.3 Programmes de recherche

Les programmes de recherche sur la thématique des causes des troubles de la fertilité sont insuffisamment coordonnés au niveau national en ce qui concerne les aspects environnementaux, cliniques ou fondamentaux. La plus importante source de financement provient de l'Agence nationale de la recherche (ANR) qui soutient des projets conséquents ayant besoin de financements relativement importants.

I.3.1 Projets soutenus par l'Agence nationale de la recherche

L'Agence nationale de la recherche (ANR) est une source majeure de financement de la recherche publique en France : entre 2005 et 2009, 3 milliards d'euros ont été investis dans les appels à projets de recherche, toutes thématiques confondues.

L'ANR a soutenu différents projets sur l'étude des perturbateurs endocriniens, au moyen de deux appels à projets principalement : l'appel *Santé-Environnement* et *Santé-Travail* (SEST) de 2005 à 2007 et l'appel *Contaminants Ecosystèmes Santé* (CES) de 2008 à 2010. Sur ces deux appels, toutes années confondues, 576 projets ont été soumis dont 58 portant sur les effets des perturbateurs endocriniens. Sur les 156 projets retenus et financés, 8 étaient consacrés aux effets des perturbateurs endocriniens sur la fertilité, représentant un financement de 2 600 000 € sur un total de 45 700 000 € pour les deux appels soit 5,7 % et <0,1 % de l'ensemble des appels à projet.

Dans le cadre de l'appel 2011 *Contaminants et Environnements : Métrologie, Santé, Adaptabilité, Comportements et Usages* (CESA), trois projets ont été retenus pour un montant global de 1 300 000 €. Ces différents projets s'attachent à préciser les effets du Bisphénol A, des PCB, du benzo[a]pyrène, mono-2-ethylhexyl phtalate sur le développement placentaire et embryo-fœtal.

En dehors des appels CES et CESA, quatre projets (FECOND, LUTINFER, AMP, ZEAREPROTOX) portant sur les troubles de la fertilité et la reproduction ont été soutenus par l'ANR en 2008 et 2010.

Dans le cadre d'appels blancs, une étude (FIV-devenir) a été financée sur la fécondation in vitro et le devenir des couples et des enfants.

Hors du cadre général de la fertilité, de la reproduction et de l'environnement, 20 projets portant davantage sur les cellules germinales et la différenciation des gamètes (8,4 millions €) et sur la physiologie et la physiopathologie de l'appareil reproducteur (12 projets pour un total de 3,3 millions €).

En ce qui concerne les *Investissement d'avenir* dont l'ANR assume la charge, il n'y a pas de projet directement centré sur les aspects reproduction et fertilité. Cependant, certains instruments permettront sans doute une observation et une analyse de tels troubles, parmi d'autres pathologies.

On peut ainsi noter que les projets retenus par l'ANR sont financés avec des montants relativement importants mais restent peu nombreux sur le versant biologique et clinique de la problématique des troubles de la fertilité. La majorité des projets retenus parmi ceux concernant la fertilité portent sur la contraception, les aspects environnementaux et l'exposition aux perturbateurs endocriniens.

I.3.2 Appels d'offres ANSES « Environnement-Santé-Travail »

L'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement (AFSSE) (dès le 1er mars 2002) puis l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (AFSSET) à partir de 2005 et l'ANSES

depuis le 1er juillet 2010 ont financé 26 projets portant sur les troubles de la fertilité ou des sujets proches entre 2002 et 2011, sur un total de 311 projets financés. Le montant alloué à ces projets dans le cadre des programmes couvrant la thématique Santé, environnement et travail représente un total d'environ 2 700 000 €, sur 32 000 000 € au total. Certains projets de ces appels étant partiellement ou en totalité pris en charge par l'Institut National du Cancer (INCa) ou le Plan Ecophyto.

Chacun des projets a été soutenu avec des budgets allant de 38 à 200 k€. Des thèmes variés ont été abordés allant des effets des métaux lourds sur le développement des gonades fœtales (2005) ou de l'étude du potentiel prédictif de biomarqueurs moléculaires de perturbation endocrinienne (2011) à des thématiques plus larges comme l'Observatoire épidémiologique de la fertilité en France (2002). Une grande partie des principales problématiques environnementales actuelles (exposition aux nanoparticules, au bisphénol A, aux champs électromagnétiques,...) a été abordée via ces appels d'offre.

I.3.3 Programme National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens (PNRPE)

Créé en 2005 par le Ministère en charge de l'environnement et du développement durable, le Programme National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens (PNRPE) a pour objectif de soutenir des recherches fondamentales et appliquées en appui aux praticiens de l'action publique sur les questions de perturbation endocrinienne. Par le caractère transversal et pluridisciplinaire des problématiques qu'il aborde, le PNRPE a vocation à rassembler les acteurs de différentes disciplines (biologie fondamentale, médecine, (éco)toxicologie, épidémiologie, sciences humaines et sociales) et à contribuer au développement d'une communauté de chercheurs sur la thématique de la perturbation endocrinienne. L'objectif de ce programme en appui aux politiques publiques est de favoriser le dialogue tripartite entre les pouvoirs publics, les scientifiques et les industriels impliqués dans les recherches sur les perturbateurs endocriniens.

Ce programme a envisagé quatre thématiques :

- Mécanisme d'action, relations structure-activité, mélanges de perturbateurs endocriniens ;
- Mesure des expositions, épidémiologie, écotoxicologie, surveillance et évaluation des risques pour les milieux et les organismes ;
- Outils pour la réglementation : criblage d'activité, développement de tests... ;
- Sociologie de l'action publique.

Trois appels à projets de recherche ont été lancés dans le cadre de ce programme en 2005, 2008 et 2010.

Au total, toutes thématiques confondues, 31 projets de recherche ont été financés (7 en 2005, 15 en 2008 et 9 en 2010) mobilisant 60 équipes de recherche. Un total de 4 400 000 € a été engagé (1/5^e par l'ADEME et 4/5^e par Ministère en charge de l'environnement), couvrant les principaux aspects en relation avec les perturbateurs endocriniens. Douze projets retenus dans le cadre de ce programme avaient des applications en matière de production de connaissances sur les troubles de la fertilité (**Tab. III**), les autres portant sur la thématique du cancer, des troubles neurologiques, métaboliques ou le développement thyroïdien.

Lors du dernier appel à projets en 2010, 5 projets sur les 9 ciblaient la reproduction au sens large pour un montant de 783 k€.

Une synthèse des projets financés par l'ANR, l'ANSES (AFSSET et AFSSE) et le PNRPE est présentée dans le **tableau III**. Au total les financements concernent très majoritairement l'étude des facteurs environnementaux et très peu l'étude de l'infertilité, de ses causes et de ses traitements.

TABLEAU III. Synthèse des différents projets ANR, ANSES et PNRPE en lien avec la fertilité

Financier	Programmes et/ou année	Etudes	Financement
ANR	Santé environnement Santé au travail	Perturbateurs endocriniens : 8 projets dont 4 études épidémiologiques : observatoire de la fertilité (2005) ; facteurs de risques de le cryptorchidie (2005), Impact des pesticides sur le développement intra-utérin (2005) ; Influence de l'exposition aux polluants atmosphériques sur la fécondité (2006)	2 600 k€
	Contaminants et Environnements : Métrologie, Santé, Adaptabilité, Comportements et Usages (CESA), 2011	Effets sur le développement placentaire et embryo-fœtal du Bisphénol A, des PCB, du benzo[a]pyrène, mono-2-ethylhexyl phthalate	1 300 k€
	Biologie Santé, 2008	FECOND — <i>Fertilité Contraception Dysfonctions Sexuelles</i>	640 k€
	Emergence de produits, technologies ou services à fort potentiel de valorisation, 2010	LUTINFER — <i>Amélioration des techniques de procréation assistée par les phospholipases A2 : évaluation sur un modèle primate</i>	248 k€
	Les Suds, aujourd'hui II, 2010	AMP — <i>Stérilité et recours à l'Assistance Médicale à la Procréation dans le contexte de la mondialisation (Prétoria, Ouagadougou, Paris)</i>	225 k€
	Programme national de recherche en alimentation et nutrition humaine	ZEAREPROTOX — <i>Effets à long terme et transgénérationnels de la mycotoxine zéaralénone sur le développement pathologique des tissus hormono-dépendants : testicule, prostate et glande mammaire</i>	415 k€
	Appel blanc 2006	Etude FIV-devenir — <i>Evaluation de la fécondation in vitro : devenir des couples et des enfants à court, moyen et long terme</i>	200 k€
Sous-total			5,6 M€
PNRPE	2005	Impact des expositions au chlordécone sur le développement intra-utérin et postnatal	100 k€
		Evaluation des effets endocrines des œstrogènes mimétiques et des composés à activité dioxine sur l'expression de gènes cibles et impacts fonctionnels sur la reproduction chez le poisson	100 k€
		Identification de biomarqueurs protéiques de la perturbation endocrinienne aux différents stades de développement du poisson Médaka : mise au point d'un test de criblage corrélé aux essais réglementaires en voie de développement	100 k€
	2008	Exposition continue à des mélanges de Perturbateurs Endocriniens à doses environnementales : Impact sur la Reproduction, le Développement et le Comportement Alimentaire	289 k€
		Caractérisation des voies de signalisation impliquées dans les effets œstrogéniques/anti-œstrogéniques des hydrocarbures aromatiques	72 k€
		Effets à long terme de la mycotoxine zéaralénone sur le développement pathologique de tissus hormono-dépendants : testicule, prostate, glande mammaire	49 k€
		Distillène : quelles leçons sociologiques ? Une expérience médicale et sociale des perturbateurs endocriniens	74 k€
	2010	METHYL ED - Impact des Perturbateurs Endocriniens sur les profils de méthylation de l'ADN dans la lignée germinale.	228 k€

		MIXEZ - Effet d'un mélange de perturbateurs endocriniens sur le poisson zèbre	108 k€
		BAREPE - Bénéfices sanitaires et économiques des Actions de Réduction d'Expositions aux Perturbateurs Endocriniens	125 k€
		MOZAIC - Modèle intégré de la perturbation endocrinienne chez le poisson zèbre à différents niveaux biologiques	164 k€
		NUREMIR - Les miRNAs comme biomarqueurs dans un modèle d'hypospermatogénèse induite par une exposition à des perturbateurs endocriniens environnementaux.	158 k€
Sous-total			1,6 M€
AFSSE	2002	Santé reproductive de l'homme en France : rôle Des facteurs géographiques et environnementaux	120 k€
		Environnement, populations animales et Exposition humaine à la toxoplasmose	120 k€
		Incidence d'une exposition <i>in utero</i> aux dioxines sur la différenciation gonadique. Définition des gènes cibles	91 k€
		Observatoire épidémiologique de la fertilité en France	100 k€
AFSSE-ES	2005	Effet des métaux lourds sur le développement des gonades fœtales chez l'Homme et la Souris	100 k€
		Influence de l'exposition aux polluants de l'air intérieur et extérieur sur le poids de naissance	38 k€
AFSSET	2006	Etude cas-témoin prospective sur le lien entre exposition professionnelle au trichloréthylène et cancer du col utérin	45 k€
		Incidence d'une exposition maternelle à la 2,3,7,8-TCDD sur la fonction de reproduction mâle et femelle. Caractérisation des effets et des mécanismes d'action par une approche de génomique fonctionnelle	100 k€
		Atmos-Fer (pollution atmosphérique et fertilité) : influence de l'exposition aux polluants atmosphériques sur la fécondabilité et un biomarqueur de fertilité féminine : une étude de cohorte en population générale	100 k€
		Dynamique environnementale de <i>Toxoplasma gondii</i>	75 k€
	2007	Etude pilote : Evaluation des conséquences de l'exposition professionnelle aux pesticides sur les caractéristiques spermatiques de personnes travaillant en arboriculture en Région Midi Pyrénées	100 k€
		Exposition environnementale prénatale aux composés organochlorés et développement intra-utérin à partir de la cohorte PELAGIE en Bretagne	190 k€
		GonaPE : Syndrome de Dysgenèse testiculaire chez le jeune enfant : Influence des perturbateurs endocriniens parmi deux Cohortes Mères-Enfants	112 k€
	2009	Facteurs de risques environnementaux et/ou professionnels de la cryptorchidie	58 k€
ANSES	2010	Evaluation de l'effet reprotoxique des nonylphénols	50 k€
	INCa	Cancers du testicule : étude des expositions professionnelles et environnementales en Rhône-Alpes	38 k€

<i>Plan écophyto</i>	Approche intégrée <i>in Silico-in Vitro</i> visant à cribler la perturbation endocrinienne par des pesticides dans des tissus reproductifs humains	195 k€
<i>INCa</i>	Evaluation de la fréquence de l'exposition aux fibres d'amiante chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire	49 k€
	Toxicologie testiculaire <i>ex-vivo</i> de micropolluants	157 k€
	Effets et mécanismes d'action du Bisphénol A sur le développement et les fonctions du testicule fœtal et adulte chez la souris, le rat et l'homme	157 k€
	Développement d'un outil opérationnel pour la caractérisation des dangers liés à la fonction de reproduction	157 k€
<i>INCa</i>	Criblage de substances reprotoxiques potentielles à l'aide d'un modèle d'interaction des cellules-souches testiculaires avec les cellules de Sertoli : application au tritium	74 k€
2011	Etude du potentiel prédictif de biomarqueurs moléculaires de perturbation endocrinienne (PE) : relations entre transcriptome, protéome et physiologie de la reproduction	182 k€
	Evaluation des effets des CEM de la téléphonie mobile sur la reproduction chez le rat	151 k€
	Nanoparticules et Fonction de Reproduction : impact des nanoparticules de noir de carbone sur les fonctions endocrines ovariennes et gonadotropes hypophysaires	200 k€
Sous-total		2,7 M€
TOTAL (2002-2011)		10 M€

I.3.4 Implication des équipes françaises dans les projets européens (FP7) concernant les troubles de la fertilité

Le septième programme-cadre de recherche et de développement technologique (FP7) est le principal instrument de l'Union européenne en matière de financement de la recherche à l'échelle européenne.

Dans le cadre de ce programme de la Commission européenne, trois projets dans lesquels des équipes françaises participent, ont été financés. Deux d'entre eux ont reçu des financements importants (**Tab. IV**).

TAB. IV. Projet avec partenaires français financés dans le cadre du FP7

Titre du projet	Partenaire français du projet	Année de début du projet	Montant attribué à l'ensemble du projet (€)
<i>Reproductive effects of environmental chemicals in females</i> (REEF)	INRA	2008	3,9 millions
<i>Developmental effects of environment on reproductive health</i> (DEER)	Université de Rennes 1 & Ecole nationale vétérinaire de Nantes	2008	4,6 millions
<i>Epigenetics and chromatin dynamics in gametes : using yeast spores and advanced proteomics</i> (EPIGAM2)	CEA	2012	100 000

I.3.5 Projets soutenus dans le cadre du Conseil européen de la recherche³

Le Conseil européen de la recherche (*European research council* – ERC) a comme principale activité de soutenir les carrières de chercheurs indépendants d'excellence, dans tous les domaines scientifiques. Cet organe de l'Union européenne, institué officiellement en 2007, est chargé de coordonner les activités de recherche entre les états membres de l'U.E. Ce conseil a plus d'un milliard d'euros de budget annuel pour financer des projets de recherche.

Parmi les lauréats travaillant en France on peut citer Claire Rougeulle qui a reçu un financement dans le cadre de l'appel ERC *Starting Grants* 2007 en Sciences du vivant (LS2) pour des travaux portant sur l'épigénétique et l'inactivation du chromosome X et Edith Heard, lauréate 2010 d'un *Advanced Investigation Award* et qui travaille également sur le contrôle épigénétique de l'inactivation de l'X.

D'autres chercheurs français ont été soutenus dans le cadre de l'ERC : Déborah Bouch'is (*Euryi Award* 2006⁴) qui anime le groupe « Epigénétique et reproduction chez les mammifères », et enfin Rémy Slama qui est lauréat *Starting Grant* 2012 sur les aspects épidémiologiques de la thématique développement et reproduction.

I.3.6 Programme hospitalier de recherche clinique

Depuis 1993, un programme hospitalier de recherche clinique est mis en œuvre annuellement dans les établissements publics de santé. Il permet de sélectionner et financer des projets de recherche clinique, en fonction de thématiques de santé publique prioritaires.

Pour la période 2004-2011, 1 524 projets ont été financés dans le cadre des PHRC, dont 417 dans le cadre d'appels à projets spécifiques au cancer. Sur la reproduction, 19 projets ont été retenus dans le cadre de ce programme, pour les appels nationaux et interrégionaux, que ce soit sur la thématique cancer ou hors cancer (**annexe C**).

En 2005 et 2006, aucun projet sur les troubles de la fertilité n'a été retenu sur les 85 et 74 appels hors cancers, respectivement, et les 64 et 63 appels à projets sur le cancer.

Parmi les appels centrés sur le cancer, deux projets ont été retenus en 2007 et en 2009 : l'un sur les effets d'un traitement anticancéreux sur la fertilité masculine et l'autre sur la fertilité féminine après traitement pour cancer du sein.

Un large éventail de thématiques a donc été abordé par des projets financés dans le cadre du PHRC.

Sur la période 2004-2011, le soutien financier des projets ciblant les troubles de fertilité dans le cadre du PHRC s'élève à 6 187 000 euros (en promesse d'engagement). Les montants détaillés pour chaque projet sont présentés dans l'**annexe C**.

³ Il n'est pas possible d'obtenir cette information pour l'ensemble des programmes européens (FP7).

⁴ Prix précurseur des ERC *starting grant*

I.3.7 Programmes ATIP, Avenir et ATIP-Avenir

Les deux principaux organismes de recherche dans le domaine de la reproduction, le CNRS et l'Inserm, ont regroupé en 2009 leurs deux programmes de soutien à des jeunes chercheurs (ATIP au CNRS et Avenir à l'Inserm) afin de promouvoir la mobilité, d'offrir la possibilité aux lauréats d'animer une équipe, et d'attirer dans les laboratoires de jeunes chefs d'équipes de haut niveau.

Le programme s'adresse aux jeunes chercheurs, sans restriction de nationalité, ayant obtenu leur thèse de sciences depuis 10 ans au maximum, quel que soit leur organisme d'appartenance (EPST, Université, Hôpital, Ecole vétérinaire), statutaire ou non. Les projets sont évalués par un comité scientifique.

Depuis leur création, ces deux programmes ont permis à plus de 406 chercheurs (234 pour le CNRS, 172 pour l'Inserm) de constituer leur propre équipe de recherche dans les domaines des sciences de la vie et de la santé.

Dans le domaine de la reproduction, le programme Avenir de l'Inserm a soutenu cinq projets (soit 3 % des projets soutenus), parmi lesquels un seul⁵ porte véritablement, mais en partie seulement, sur les causes des troubles de la fertilité et du développement ; et parmi lesquels un autre projet⁶ a des applications assez directes sur la thématique des troubles de la fertilité. Les trois autres projets retenus sont davantage centrés sur le développement.

Le programme ATIP du CNRS a permis de soutenir 5 projets sur les aspects moléculaires et mécanistiques de la reproduction (2 % des projets soutenus), ayant une application certaine sur la compréhension des causes de l'infertilité.

Enfin, aucun projet portant sur la thématique des troubles de la fertilité n'a été retenu dans le cadre du programme fusionné ATIP-Avenir (période 2009-2011).

I.3.8 Appels à projets de l'Agence de la biomédecine

Différents appels d'offre de l'Agence de la biomédecine (**annexe D**) ont permis de soutenir des projets de recherche sur les troubles de la fertilité : *Procréation, embryologie et génétique humaines* (2006), *Assistance médicale à la procréation, diagnostic prénatal et diagnostic génétique* (2007 et 2008), AMP, *diagnostic pré-implantatoire, diagnostic génétique* (2009 et 2010).

Soixante-quinze projets ont été financés dans ce cadre avec entre 15 et 20 projets retenus par an pour un montant de 400 000 € (env. 20 000 € par projet). Les thèmes des travaux couvrent la génétique et le diagnostic prénatal ainsi que la quasi-totalité des aspects liés à l'infertilité et au recours à l'AMP, que ce soit au niveau cellulaire, de la population ou sur les aspects éthiques (Droit, éthique et religion: quelles normes pour l'AMP, 2007). Les recherches vont de sujets assez fondamentaux (*Dépistage génétique des dysfonctions de la jonction neuromusculaire dans les syndromes d'akinésie fœtale*, 2009) au plus appliqué (*Assistance médicale à la procréation et risque d'anomalies congénitales : étude en population*, 2006) et abordent autant les aspects liés à l'impossibilité d'avoir des enfants (*Les échecs en fécondation in vitro : Prise en charge et conséquences pour les couples*,

⁵ Rémy Slama, 2007: *Environmental epidemiology applied to the study of human fecundity and reproduction*. U823 INSERM-Université Joseph Fourier de Grenoble.

⁶ Michael Primig 2007 : *Mechanisms of gene regulation in the mammalian male germline*. U625 INSERM-Université de Rennes 1.

2006 ; Analyse des parcours thérapeutiques d'une cohorte d'hommes consultant pour infécondité, 2009) qu'aux anomalies congénitales potentiellement associées au recours à l'AMP (*Poursuite du suivi des enfants conçus par fécondation in vitro avec le diagnostic préimplantatoire*, 2009). Enfin, il est intéressant de noter que certains projets s'attachent plus spécifiquement à l'impact du cancer sur la fertilité et la reproduction (*Cancers héréditaires et procréation. La place de l'histoire et des préférences familiales dans la décision de recourir au DPN ou au DPI*, 2007 ; *Attitudes envers diagnostic prénatal et pré-implantatoire dans les familles ayant une prédisposition génétique au cancer du sein et/ou de l'ovaire (gènes BRCA1/2)*, 2007 ; *Recherche de maladie résiduelle au niveau du tissu ovarien autoconservé en cas de pathologie néoplasique*).

Il apparaît que les appels d'offre de l'Agence de la biomédecine sont ceux qui couvrent le plus de thématiques différentes concernant les troubles de la fertilité et qui sont les plus à mêmes à soutenir la recherche clinique dans le domaine, notamment sur certains aspects en physiologie qui ne pourraient pas être financés par d'autres voies. L'Agence de la biomédecine qui attribue les dérogations pour les activités de recherche portant sur l'embryon, n'offre aucun financement dans ce cadre.

I.3.9 Projets financés par l'Agence nationale de recherche sur le SIDA et les hépatites virales (ANRS)

Sur la thématique spécifique de l'assistance médicale à la procréation dans le cadre de l'infection par le VIH ou le VHC, trois études ont été réalisées par des équipes françaises sous l'égide de l'ANRS depuis 2001 :

- *Protocole d'assistance médicale à la procréation pour les couples sérodifférents pour le VIH*. 2001. ANRS 092 « AMP NECO » (150 000 €)
- *Prise en charge des couples sérodifférents désirant un enfant, dont l'homme a une sérologie VIH positive, par assistance médicale à la procréation*. 2001. ANRS 096 (245 000 €)
- *Prise en charge en assistance médicale à la procréation des couples dont l'homme est infecté par le VIH et/ou le VHC et présente une azoospermie*. ANRS EP43 « AZONECO ». (46 809 €)

Les montants alloués à la recherche sur la thématique AMP et infection par le VIH ou le VHC représentent donc une très faible part du budget de l'ANRS qui est de 45 millions annuellement.

Par ailleurs, différents projets portant sur la thématique VIH et tractus génital mâle, ont également été soutenus par l'ANRS depuis 2001 :

Années de financement	Thème	Montant
2012-2014	Tractus génital mâle et VIH/SIV : Etude des sanctuaires anatomiques et des interactions cellules germinales-VIH	85 000€
2009-2011	Identification de facteurs du liquide séminal modulant la transmission sexuelle du VIH/SIV	100 000 €
2008-2011	Identification des réservoirs pour le SIV et le VIH-1 dans le tractus génital mâle	301 752 €
2006-2008	Etude de l'infection du tractus génital mâle par le VIH et le SIV	73 337 €
2002-2004	Etude de l'infection des cellules testiculaires par le VIH-1 et le VIH-2	80 800 €
2001	Contrat d'initiation d'une recherche : Etude de l'infection des cellules testiculaires par le VIH-1 et le VIH-2	12 762 €

I.4 Place de la recherche française en Europe et dans le monde

Une analyse bibliométrique réalisée à l'été 2012 par l'Inserm a permis d'évaluer les publications françaises dans le domaine de la fertilité et des troubles de la reproduction, à la fois en termes de production et de qualité, et a permis d'évaluer la place de la recherche française dans le monde et dans l'Union Européenne.

Quantitativement, parmi les pays publiant le plus sur la fertilité ces 10 dernières années (**Tab. V**), la France se positionne à la cinquième place, pratiquement au même niveau que l'Allemagne, l'Italie et le Japon. Au cours de cette décennie la production scientifique des équipes françaises dans ce domaine a montré une progression certaine, la France étant passée de la 6^e position (en 2002-2006) à la 4^e position (en 2007-2011). Cette progression est encore plus significative à l'échelle de l'Union Européenne, la France étant passée de la 4^e à la 2^e place sur ces mêmes périodes, juste derrière la Grande-Bretagne et devançant la Suède (8^e), le Danemark (9^e) et la Finlande (12^e), pays reconnus pour leurs travaux sur la fertilité et la reproduction.

TAB. V. Classement des 15 pays dans le monde publiant le plus sur la fertilité et les troubles de la reproduction, 2002-2011 (40 438 publications)

Pays	Nb de publications	Pourcentages (%)
Etats-Unis	12 966	32,1
Angleterre	3 266	8,1
Allemagne	2 271	5,6
Italie	2 178	5,4
France	2 132	5,3
Japon	2 101	5,2
Chine	1 950	4,8
Canada	1 887	4,7
Australie	1 584	3,9
Pays-Bas	1 497	3,7
Espagne	1 313	3,2
Inde	1 242	3,1
Turquie	1 055	2,6
Belgique	1 002	2,5
Suède	976	2,4

En ce qui concerne la qualité de la production des équipes françaises, celle-ci a été évaluée en se basant sur deux indicateurs : la qualité et la visibilité des journaux dans lesquels les équipes françaises ont publié, ainsi que le nombre de citations qui ont été faites à partir de ces articles. Les résultats obtenus sont légèrement inférieurs à la moyenne de l'Union Européenne dans ce domaine. Ainsi, 24,2 % des articles produits par des équipes françaises ont été publiés dans le Top 10 % des journaux dont le facteur d'impact est le plus élevé dans chaque domaine⁷ (c'est-à-dire les journaux ayant le plus de visibilité dans chaque domaine) pour la période 2002-2011, ce qui place la France légèrement sous la moyenne de l'Union Européenne (25,5 %). Le nombre de citations par article a permis d'évaluer la reconnaissance des articles français par les pairs : 13,7 % des travaux issus des équipes françaises font partie du Top 10 % des articles les plus cités par domaine pour la période 2002-2011, contre 15,1 % pour la moyenne de l'Union Européenne.

L'étude s'est également intéressée aux domaines biomédicaux dans lesquels les travaux sur la fertilité ont été publiés (**Tab. VI**). On constate que les apports de la recherche française sont particulièrement importants en biologie moléculaire et en biologie cellulaire, domaines qui recouvrent en particulier

⁷ Recensés dans la base *ISI Web of Knowledge*

l'épigénétique, ainsi qu'en génétique. Ce qui fait de la France le deuxième contributeur de l'Union Européenne dans ces trois domaines, derrière l'Allemagne (23,1 % en biologie moléculaire, 20,8 % en biologie cellulaire et 18,6 % en génétique par rapport aux publications de l'UE).

TABEAU VI. Principaux domaines biomédicaux dans lesquels la France publie sur la fertilité

Domaines	Nombre de publications	% par rapport aux publications de l'Europe 27 dans le domaine
Gynécologie et obstétrique	700	12,2
Biologie de la reproduction	536	10,9
Génétique	186	19,2
Endocrinologie et métabolisme	153	12,9
Biochimie et biologie moléculaire	144	20,7
Santé publique, environnementale et au travail	139	11,6
Biologie cellulaire	120	19,2
Sciences environnementales	93	11,4
Biologie du développement	80	14
Urologie, néphrologie	66	16,1
Toxicologie	61	11,2
Andrologie	57	8,9
Oncologie	55	14,8
Biologie	52	18,7
Médecine générale, médecine interne	50	11
Pharmacologie, pharmacie	43	13,1
Médecine expérimentale	42	18,1
Immunologie	38	10,0
Maladies infectieuses	35	15
Sciences multidisciplinaires	31	12,9

De manière générale, il ressort de cette étude bibliométrique, même s'il faut être prudent avec de tels indicateurs, que la recherche française est productive par rapport à la recherche mondiale dans ce domaine, en particulier en épigénétique, et elle a même tendance à améliorer son positionnement. Cependant, les indicateurs de visibilité montrent que celle-ci reste à améliorer. Le renforcement de la coordination des structures de recherche permettrait d'aller dans ce sens. Enfin, la qualité de la recherche sur la perturbation endocrinienne reste de premier plan même s'il est difficile de la faire ressortir étant donné le morcellement de la recherche en de nombreux domaines (biologie de la reproduction, biochimie, sciences environnementales, toxicologie, immunologie, endocrinologie,...).

En conclusion, les activités de recherche sur les troubles de la fertilité et la reproduction en France couvrent l'ensemble du champ, allant du plus fondamental au plus appliqué. Les équipes en présence semblent répondre partiellement à la demande de connaissances sur le sujet. Il faut absolument envisager une intensification du recrutement dans la recherche et l'enseignement publics avec des fléchages de postes sur des aspects essentiels de la recherche sur la reproduction : génomique, génétique, toxicologie et épidémiologie. Si le nombre d'équipes apparaît élevé, celles-ci sont toutefois de tailles très variables, généralement petites, et travaillent sans coordination réelle. Une plus grande coordination permettrait d'harmoniser et de faciliter la recherche française dans ce domaine.

De même, le nombre de projets concernant la physiologie de la fertilité et ses troubles soutenus en France durant la dernière décennie est extrêmement difficile à chiffrer globalement, illustrant la dispersion des sources de financement. On peut estimer que la part des financements publics à la recherche en France touchant le champ de la fertilité de près ou de loin est relativement faible. Ces éléments soulignent la nécessité de structurer et coordonner le dispositif de recherche français pour créer des synergies et favoriser la mise en place de différents niveaux d'intégration. Ceci permettrait d'éviter la dispersion

actuellement constatée avec des financements parfois très faibles et également d'assurer la coordination des actions et des financements de projets. Enfin, on peut noter l'absence de continuité temporelle dans les orientations stratégiques et dans le soutien des programmes de recherche alors que certains d'entre eux traitent de problématiques à long terme, y compris transgénérationnelles.

On peut opposer ce système, qui tend à l'éparpillement, au système anglais dans lequel un certain nombre de très grosses équipes existent (*Reproductive Health Unit* du MRC au Royaume-Uni, par exemple). Mettre en place une coordination plus structurée et visible de la recherche sur les troubles de la fertilité en France permettrait à la recherche sur cette thématique de gagner en efficacité.

Points-clés

- Tous les champs de la thématique reproduction et troubles de la fertilité humaine sont couverts, notamment certains très spécifiques (Environnement et reproduction, Reproduction et cancer, Reproduction et infection par le VIH et le VHC) sur des aspects allant du plus fondamental jusqu'à la recherche clinique et à l'épidémiologie
- La France se situe au 5^{ème} rang mondial en termes du nombre de publications. Recherche de tout premier plan sur certains aspects, notamment le versant épigénétique, et de qualité plus limitée dans d'autres domaines
- Fortes limites réglementaires des recherches sur l'embryon restreignant la recherche sur la reproduction
- Manque de coordination des équipes, des thématiques et des programmes de recherche sur la reproduction et les troubles de la fertilité

RÉFÉRENCE

Slama R, Ducot B, Keiding N, Blondel B, Bouyer J (2012). La fertilité des couples en France. *BEH* n°7-8-9, 87-91.

DEUXIÈME PARTIE

LES TROUBLES DE LA FERTILITÉ : ÉTAT DES
LIEUX ET PISTES POUR LA RECHERCHE

II.1 État des lieux

II.1.1 L'infertilité en France : données concernant les couples

L'infertilité se définit comme l'incapacité, pour un homme, une femme ou un couple, d'obtenir une naissance (vivante) souhaitée. Il s'agit donc en théorie d'un état, qui existe indépendamment des tentatives effectuées pour concevoir et mener une grossesse à terme, mais en pratique seules ces tentatives permettent de repérer l'infertilité. En effet, celle-ci n'est pas un état pathologique se manifestant par des problèmes de santé spécifiques. Dans certains cas, il est possible de diagnostiquer une infertilité probable ou certaine par des mesures biologiques : paramètres du cycle menstruel, qualité du sperme... Mais ces examens biologiques ne sont très généralement demandés que chez des couples rapportant déjà des difficultés à concevoir et leur valeur prédictive de la fertilité n'est pas parfaite.

C'est pour cette raison que la définition « médicale » la plus fréquente de l'infertilité est le fait de *n'avoir pas obtenu de conception après 12 ou 24 mois de tentative*. Cette définition a l'inconvénient d'englober des situations de stérilité totale, sans espoir de conception naturelle, et une majorité de cas d'*hypofertilité*, c'est-à-dire de couples ayant des chances réduites – mais non nulles – d'obtenir une grossesse. Or, les chances de concevoir dans les douze mois à venir après un an, voire deux ans sans conception, sont loin d'être négligeables.

Quelles sont donc les possibilités de mesurer la prévalence de l'infertilité dans une population ? Dans l'idéal, un suivi de couples depuis le moment où ils cherchent à concevoir apporterait les meilleures réponses : de telles études sont rares, parce qu'il est difficile « d'enrôler » des couples au moment précis du début de la recherche de grossesse, et qu'il faut sinon mettre sous observation un très grand nombre de couples dans l'attente de ce moment (Bonde et al., 1998a ; 1998b ; Guzick et Swan, 2006). On peut plus facilement envisager :

- de recueillir des données sur le délai qui a été nécessaire pour concevoir (DNC) lors d'une grossesse, la première ou la plus récente, ou lors d'une tentative en cours ou en suivant des couples comptant concevoir plus tard ;
- de demander aux couples eux-mêmes s'ils ont rencontré des difficultés pour concevoir, s'ils ont dû renoncer à une naissance souhaitée, ou s'ils s'estiment stériles ;
- de considérer comme infertiles les couples rapportant au moment d'une enquête que pendant une certaine durée avant l'enquête ils ont été exposés au risque de conception sans qu'il en ait résulté une grossesse, l'exposition étant définie habituellement par l'existence de relations sexuelles et l'absence de contraception ;
- d'estimer le nombre de couples consultant pour infertilité ou recourant à des traitements contre l'infertilité.

Aucune de ces méthodes n'est parfaite. De plus, la mise en évidence d'évolutions temporelles est encore plus difficile car le degré « d'impatience » - dont dépend la propension à déclarer des « difficultés » - peut évoluer fortement au cours du temps, pour au moins deux raisons : l'évolution de l'offre de traitements contre la stérilité, et le souhait de programmer de plus en plus strictement l'arrivée des enfants (Leridon, 1991). Nous examinerons donc les intérêts et limites de ces diverses approches.

Rappelons aussi que la stérilité résulte parfois non de difficultés à concevoir, mais de l'impossibilité de mener une grossesse à terme. La mortalité fœtale spontanée (ou mortalité intra-utérine) affecte de 10 à 15 % des grossesses cliniquement décelables. Mais le taux augmente fortement avec l'âge de la femme, au point de pouvoir être considéré comme la cause principale de hausse de la stérilité avec l'âge (Leridon, 2008).

A. Données sur le délai nécessaire pour concevoir

Cette information a plusieurs avantages : elle permet de définir un « degré d'infertilité » (plus le délai est long, plus on peut supposer que le couple est peu fertile ou totalement stérile) ; elle est à la base de la définition médicale de l'infertilité, rappelée plus haut ; la distribution des DNC permet aussi d'inférer celle des fécondabilités, c'est-à-dire des probabilités mensuelles de conception dans la population.

On peut demander aux couples qui déclarent avoir eu des difficultés pour concevoir, ou à l'ensemble des couples ayant déjà eu une grossesse, combien de temps il leur a fallu pour concevoir. Dans l'enquête française de 1988, les couples qui ont dit « avoir mis plus de temps qu'ils ne l'auraient voulu pour obtenir une grossesse » avaient attendu, en moyenne, 23 mois, valeur corroborée par une méthode indirecte d'estimation (Leridon, 1991). C'est, de fait, une durée très supérieure à la normale, qui se situerait plutôt vers 4-8 mois pour des couples à fertilité moyenne : les délais déclarés révèlent donc des situations de réelles difficultés. Il faut noter cependant que dans plus de la moitié des cas (plus des deux tiers à 25-29 ans), le délai avait été inférieur à un an, et dans un quart des cas inférieur à 6 mois : *il y a donc une part d'impatiences dans la déclaration des « difficultés »*.

Quand ces informations sont recueillies auprès de couples qui sont finalement parvenus à concevoir, les cas de stérilité totale, ou de très faible fertilité, sont donc exclus. On peut envisager d'autres méthodes de collecte qui ne soient pas exposées à ce biais, comme on l'a évoqué plus haut, mais elles posent d'autres problèmes (Fig. 1 ; Slama et al., 2006).

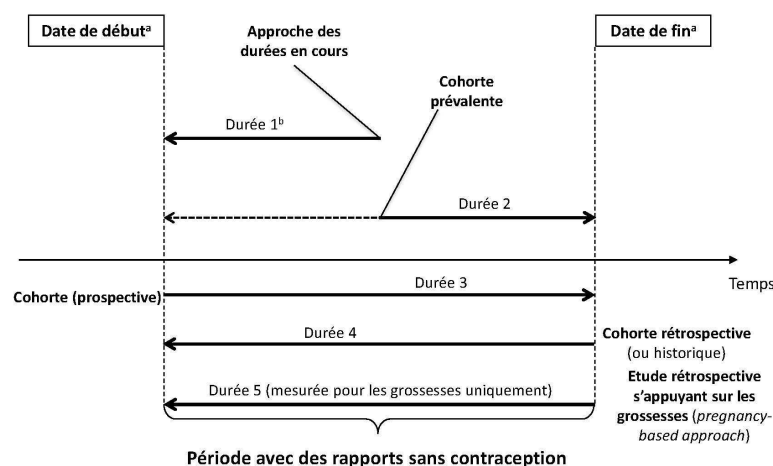


FIGURE 1. Aperçu des différentes approches utilisées en épidémiologie pour estimer la durée de la période sans contraception (d'après Slama et al., 2006b)

^a La date de début correspond à l'arrêt de l'utilisation de tout moyen de contraception, à la fin d'une grossesse non suivie de l'utilisation de moyens de contraception. La date de fin peut-être le début d'une grossesse (détectée plus tard), la reprise d'un moyen de contraception, le début d'une abstinence sexuelle ou l'initiation d'un traitement pour infertilité. Ces deux dernières situations correspondent à des événements censurés.

^b La durée 1 correspond à la durée en cours de rapport sans contraception, mesurée dans l'approche des durées en cours. Le temps entre la date de début et la date d'inclusion dans l'étude (durée 1) est évalué rétrospectivement alors que le temps entre l'inclusion et la date de fin (durée 2), pris en compte dans l'approche de cohorte prévalente, est évalué prospectivement. La durée 5 (approche s'appuyant sur les grossesses) est évaluée uniquement si une grossesse est détectée à la fin de la période de rapports non protégés. Le début de chaque flèche indique la période de recrutement des couples dans chacune des approches (au début, à la fin ou durant la période avec des rapports sans contraception selon les approches).

Deux études françaises récentes réalisées à l'échelle nationale ont permis d'observer un ensemble de couples non sélectionnés pour leurs caractéristiques fertiles et d'estimer la distribution des DNC après arrêt de la contraception. La première étude s'appuie sur un large échantillon représentatif de femmes venant d'accoucher (Blondel et al., 2005, Slama et al., 2012a), ne comportant donc pas de couples stériles ; 32% n'avaient pas encore conçu après 6 mois, 18 % après 12 mois et 8 % après 24 mois (**Tab. VII**). La seconde est basée sur un échantillon en population générale : à partir de la durée d'attente déclarée par les couples en cours de recherche de grossesse, les auteurs ont pu estimer une distribution théoriquement non biaisée des DNC (Slama et al., 2012). Les proportions sans conception sont, logiquement, supérieures aux précédentes, puisque les stériles ne sont pas exclus : 46 %, 24 % et 11 % (**Tab. VII**). Selon le modèle proposé par Leridon (2010), cette distribution serait plus ou moins compatible avec une population ayant une fécondabilité distribuée autour d'une moyenne de 25 % pour les non stériles, et incluant environ 10 % de couples stériles (**Tab. VII**).

Tableau VII. Proportion de couples (%) n'ayant pas encore conçu par durée d'exposition (enquêtes françaises et modèles) (moyenne et intervalle de confiance à 95 %)

	Mois sans contraception			
	6	12	24	60
Couples non stériles				
ENP 2003 ^a	32	18	8	-
Ensemble des couples (prospectif)				
Obseff 2008 ^b	46	24	11	-
Modèle ^c avec 5 % stériles	29	15	8	6
Modèle ^c avec 10 % stériles	34	20	13	11
Modèle ^c avec 15 % stériles	39	25	18	16

^a Enquête nationale périnatale (Slama et al., 2012a)

^b Enquête Obseff (Slama et al., 2012b)

^c Distribution $\beta(2,75 ; 8,25)$ pour la fécondabilité, de moyenne 0,25 (Léridon, 2010)

B. Les difficultés perçues (rétrospectivement)

On peut également interroger les femmes sur les difficultés qu'elles ont rencontrées pour concevoir ou mener une grossesse à terme. Les réponses sont forcément subjectives ; on peut penser qu'elles sont plus fiables pour les grossesses qui ont été *empêchées* (une naissance que l'on a cherché à obtenir sans y parvenir) que pour celles qui ont été seulement *retardées*. Nous avons posé de telles questions dans des enquêtes démographiques en France en 1978, 1988 et 1994. On ne dispose pas de données comparables plus récentes. Il est cependant utile de revenir sur ces enquêtes un peu anciennes car elles présentaient deux résultats intéressants :

- curieusement, les données ne montraient aucun effet d'âge : on aurait pu penser que les femmes les plus âgées à la date de l'enquête avaient plus de risques d'avoir échoué (définitivement) dans une tentative de grossesse que les plus jeunes. Une explication pourrait être que ces dernières déclarent des échecs qui ne sont, en fait, pas définitifs ; seuls les résultats au-delà de 35 ou 40 ans seraient alors fiables ;
- par ailleurs, la comparaison des courbes relatives aux enquêtes successives semblait suggérer une augmentation des problèmes au fil du temps, l'écart étant particulièrement net entre 1988 et 1994 :

cette augmentation pourrait cependant résulter, au moins en partie, d'une impatience croissante des couples (Leridon, 1991).

C. Données sur des périodes récentes d'exposition sans conception

Aux Etats-Unis des estimations ont été régulièrement proposées à partir d'enquêtes en population générale (NSFG, 2005). Elles utilisent deux définitions : l'une, « *Inf-12* », purement objective (proportion de femmes mariées âgées de moins de 45 ans, non stérilisées (ni leur conjoint), n'ayant pas conçu au cours des 12 derniers mois bien qu'elles aient eu des rapports non protégés), et l'autre « fertilité réduite » (« *impaired fertility* ») en partie subjective (femmes mariées ayant déclaré qu'elles n'avaient pas réussi à concevoir au cours des trois dernières années malgré des rapports non protégés). Le **tableau VIII** montre que les évolutions de ces deux indicateurs ont été différentes entre 1988 et 2002, le premier restant stable alors que le second augmentait sensiblement. Cette divergence a donné lieu à une forte polémique (Guzick et Swan, 2006 ; Stephen et Chandra, 2006). En effet, l'interprétation de cette étude, très discutée, est délicate, car l'indicateur utilisé est complexe (complexité qui ne semble pas avoir été prise en compte dans le traitement des données) et ne permet pas de s'affranchir d'évolutions dans la structure socio-démographique ou les intentions de fécondité des familles. À titre d'illustration, il ne comptabilise pas les couples ayant souffert d'infécondité involontaire de 12 mois ou plus avant l'étude, mais qui auraient conçu à la suite d'un traitement peu avant l'étude (Guzick et Swan, 2006). Ceci illustre l'importance des aspects méthodologiques dans ce type d'étude.

TABLEAU VIII. Difficultés à concevoir : Etats-Unis et Canada (femmes mariées, ayant des rapports sexuels, ne pratiquant pas la contraception, non stérilisées) d'après NCHS (2005) et Bushnik (2012)

	Etats-Unis			Canada		
	1988	1995	2002	1984	1992	2009
Inf-12	7,9	7,1	7,4	5,4	8,5	14,0
						11,5*
« Fertilité réduite »	10,7	12,9	15,1			

* femmes ayant cherché à concevoir

Inf-12 : Infertilité sur 12 mois. Pas de conception durant les 12 derniers mois parmi les femmes âgées de 15 à 44 ans, mariées, n'ayant pas subi d'opération chirurgicale visant à être stérile, sexuellement actives et n'utilisant pas de moyen de contraception durant cette période

Déficiance : Femmes ayant rapporté qu'il était impossible ou difficile pour elles (ou leur mari) d'avoir un enfant ou qui n'ont pas eu de grossesse durant les 3 dernières années malgré des rapports non protégés

Au Canada des mesures comparables ont été proposées, pour l'indicateur *Inf-12* (Bushnik et al., 2012) : cette fois, la hausse est très marquée entre 1984 et 2009.

Si l'on compare ces résultats à ceux du tableau VII, on voit que les proportions de « fertilité réduite » aux Etats-Unis seraient compatibles avec le modèle à 5 % de stériles, tandis que les estimations *Inf-12* s'avèrent très inférieures à toutes les valeurs (12 mois) de ce tableau, à l'exception de la valeur canadienne pour 2009 (14,0 %). A noter cependant que lorsque l'échantillon est restreint aux femmes disant avoir cherché à concevoir au cours de l'année écoulée la proportion tombe à 11,5 %.

D. Données sur les consultations et traitements médicaux

Les réponses aux questions sur les consultations médicales et traitements suivis devraient permettre d'estimer la proportion de couples rencontrant des difficultés, à condition que tous consultent : ce n'est, en réalité, le cas que de ceux rencontrant les plus grandes difficultés. De fait, environ la moitié des

Françaises ayant déclaré des difficultés ont dit avoir consulté un médecin à ce sujet (elles ou leur mari) en 1978 et 1988, la proportion des consultantes semblant se stabiliser à 15 % par la suite (**Tab. IX**). Le nombre des couples ayant suivi un traitement est encore inférieur, mais il semble avoir sensiblement augmenté après 1988, probablement en raison d'une offre de services en forte hausse : 7 % des femmes de 25-44 ans avaient suivi un traitement, contre 3 à 4 % avant 1990. On peut penser que ces proportions varient selon les caractéristiques sociales, la vie reproductive passée ou la zone de résidence. Il est également possible que ces valeurs sous-estiment la réalité, certains traitements (comme l'utilisation de citrate de clomiphène Clomid® seul) pouvant ne pas avoir été pris en compte.

Tableau IX. Proportion de femmes ayant consulté un médecin ou suivi un traitement pour stérilité (France et États-Unis)

	1978	1988	1994	1998	2003	2009	2010
(a) Pour 100 femmes de 25-44 ans ayant cherché à concevoir, proportion qui (elles ou leur conjoint) :							
- ont eu des difficultés	18,2	30,2	25,9				
- ont consulté un médecin	9,4	14,6	14,9				
- ont suivi un traitement	3,8	2,3	7,2				
(b) Pour 100 femmes venant d'accoucher, proportion qui ont subi un traitement pour infertilité (pour cette grossesse) :							
- ensemble				5,7	4,9		5,6
- dont : FIV, ICSI et IA				2,2	2,5		3,3
(c) Proportion d'enfants nés par FIV, ICSI, IA						2,6	

(a) Enquêtes de l'Ined en population générale (Leridon, 1991)

(b) Enquêtes nationales périnatales (Blondel et al., 2005 ; 2011)

(c) D'après l'Agence de la biomédecine (Merlet, 2011)

On dispose de données plus précises sur l'activité française dans le domaine de la fécondation *in vitro* (FIV), avec ou sans insémination intracytoplasmique (ICSI), et l'insémination artificielle (IA). En 2009, 2,6 % des naissances françaises ont été obtenues à la suite du recours à l'une de ces techniques, d'après les données de l'Agence de la biomédecine (Merlet, 2011). Ce chiffre est un peu inférieur à celui de l'enquête nationale périnatale de 2010 : 3,3 %. Cette dernière enquête montre aussi qu'une proportion équivalente de couples avait suivi un autre traitement (stimulation hormonale sans FIV). Au total, au moins 5 % des couples ayant obtenu une naissance avaient donc été traités médicalement. Compte tenu du taux d'échec et des abandons en cours de traitement, on peut estimer qu'au moins deux fois plus de couples (10 %) avaient commencé un traitement, et encore davantage consulté pour infertilité, ce qui serait compatible avec la tendance 1978-1994.

Bien entendu, on ne peut pas considérer que l'augmentation du nombre des consultations ou des traitements reflète *ipso facto* une hausse des troubles réels : de nombreux autres facteurs interviennent dans la décision de recourir à la médecine en cas de problème de fertilité, et en premier lieu l'évolution de l'offre médicale (accessibilité, coût, efficacité perçue) et l'âge plus avancé de grossesse surtout en fonction du rang de de celui-ci.

En conclusion, il reste difficile de donner des estimations de l'infertilité dans une population. D'abord parce que les couples peuvent rarement « se savoir infertiles » sans avoir recherché une grossesse : en France, moins de 4 % des femmes de 25-35 ans avaient déclaré dans les enquêtes 1978, 1988 et 2000 (Cocon) qu'elles pensaient ne plus pouvoir avoir d'enfant, alors que le niveau réel de stérilité était

sûrement plus élevé. Ensuite parce que les couples sont peu informés sur le fait que, même avec une fertilité normale, il faut en moyenne plusieurs mois pour obtenir une conception ; le sentiment d'échec dépend donc fortement du degré d'impatience des couples. Enfin parce que la mesure des délais nécessaires pour concevoir, malgré une apparente simplicité, pose des problèmes méthodologiques importants.

On dispose donc de différents indicateurs de la fertilité des couples, concernant l'infécondité involontaire, les difficultés à concevoir perçues, et des indicateurs biologiques individuels (Bonde et al., 1998). Quand on se rapporte à la tentative de grossesse ou la période sans contraception (qui est l'unité d'observation pertinente), on peut estimer que la proportion de couples restant sans grossesse au bout d'un an est actuellement de l'ordre de 15 à 20 %. Les données suggèrent que, dans l'hypothèse basse, on pourrait estimer à 3 % la proportion de couples totalement stériles, ce qui serait proche des estimations faites sur des populations anciennes réputées « normales », alors que dans l'hypothèse haute on pourrait compter 15 % de stériles, ce qui refléterait sûrement un contexte « anormal » et inquiétant.

Points-clés

Les données sur l'infertilité en France, comme ailleurs dans le monde, sont partielles et incertaines. Cette situation résulte de difficultés réelles à estimer l'infertilité en population générale, mais aussi d'un assez faible intérêt pour la question.

Il serait nécessaire et possible de construire un système de suivi de la fertilité, en s'appuyant notamment :

- sur des enquêtes spécifiques et répétées destinées à mesurer le délai nécessaire pour concevoir (voir les propositions faites par Slama et al., 2012a) ;
- sur l'introduction systématiques de questions spécifiques dans les enquêtes démographiques ou épidémiologiques s'intéressant à la reproduction et à la contraception : difficultés à concevoir, consultations médicales, mais aussi grossesses non désirées et IVG.

RÉFÉRENCES

Blondel B, Supernant K, du Lazaubrun C, Bréart G (2005). *Enquête nationale périnatale 2003*. Situation en 2003 et évolution depuis 1998. Ministère des Solidarités, de la Santé et de la Famille.

Blondel B, Kermadec M (2011). *Enquête nationale périnatale 2010*. Paris : Inserm et DREES.

Bonde JP, Ernst E, Jensen TK, Hjollund NH, Kolstad H, Henriksen TB, Scheike T, Giwercman A, Olsen J, Skakkebaek NE (1998a). Relation between semen quality and fertility: a population-based study of 430 first-pregnancy planners. *Lancet* 352, 1172-1177.

Bonde JP, Hjollund NH, Jensen TK, Ernst E, Kolstad H, Henriksen TB, Giwercman A, Skakkebaek NE, Andersson AM, Olsen J (1998b). A follow-up study of environmental and biologic determinants of fertility among 430 Danish first-pregnancy planners: design and methods. *Reprod Toxicol* 12, 19-27.

Bushnik T, Cook JL, Yuzpe AA, Tough S, Collins J (2012). Estimating the prevalence of infertility in Canada. *Hum Reprod* 27, 738-746.

Guzick DS, Swan S (2006). The decline of infertility: apparent or real? *Fertil Steril* 86, 524-526; et discussion 534.

Leridon H (1991) Stérilité et hypofertilité : du silence à l'impatience ? *Population* 46, 227-248.

- Leridon H (2008). A new estimate of permanent sterility by age: sterility defined as the inability to conceive. *Popul Stud* 62, 15-24.
- Leridon H (2010). L'espèce humaine a-t-elle un problème de fertilité ? *Population et sociétés* n°471.
- Merlet F (2011). Activité nationale et régionale [de l'AMP en France] : quelques repères chiffrés. *ADSP* n°75.
- National Center for Health Statistics (2005). Fertility, Family Planning, and Reproductive Health of U.S. Women: Data From the 2002 National Survey of family Growth. *Vital and Health Statistics*, Series 23 n°25.
- Slama R, Ducot B, Carstensen L, Lorente C, de La Rochebrochard E, Leridon H, Keiding N, Bouyer J (2006), Feasibility of the current duration approach to study human fecundity. *Epidemiology* 17, 440-449.
- Slama R, Ducot B, Keiding N, Blondel B, Bouyer J (2012a). La fertilité des couples en France. *BEH* 87-91.
- Slama R, Hansen OK, Ducot B, Bohet A, Sorensen D, Giorgis Allemand L, Eijkemans MJ, Rosetta L, Thalabard JC, Keiding N, Bouyer J (2012b). Estimation of the frequency of involuntary infertility on a nation-wide basis. *Hum Reprod* 27, 1489-1498.
- Stephen EH, Chandra A (2006). Declining estimates of infertility in the United States, 1982-2002. *Fertil Steril* 86, 516-523.

II.1.2 L'infertilité en France : données concernant les indicateurs individuels cliniques et biologiques

A. Sources et intérêt des indicateurs de surveillance cliniques et biologiques de la fertilité

Les indicateurs cliniques ou biologiques de la fertilité ne font pas actuellement l'objet d'une surveillance systématique en France, ni dans la plupart des pays développés, à l'exception de quelques pays scandinaves (Bonde et al., 2011; Jorgensen et al., 2011). Un suivi de leurs variations temporelles et spatiales pourrait faciliter la planification de la prise en charge de la stérilité et contribuer à répondre aux préoccupations actuellement croissantes sur les liens entre perturbateurs endocriniens et troubles de la reproduction humaine.

A la différence des indicateurs de la fertilité du couple, ces indicateurs individuels permettent de distinguer et caractériser les troubles reproductifs touchant l'homme ou la femme. Mais ils ne sont pas facilement disponibles en population générale, et leur aptitude à prédire la fertilité des couples est souvent limitée.

Les sources de données pour le suivi de tels indicateurs peuvent être :

- des bases de données existantes cliniques ou biologiques dans le champ de la fertilité : données des Centres d'étude et de conservation des œufs et du sperme (CECOS), registre des tentatives d'aide médicale à la procréation (AMP) de l'Agence de la biomédecine qui a pris la suite de la base de données de l'association Fivnat ;
- des bases médico-administratives : données de l'assurance maladie (SNIIR-AM), des établissements de santé (Programme de médicalisation des systèmes d'information ou PMSI) ;
- des études transversales répétées nationales comportant divers objectifs : enquête nationale périnatale, étude Esteban (Etude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition) en préparation sur un échantillon représentatif de la population française ;
- des études dédiées pour surveiller spécifiquement des indicateurs précis, à l'image des études réalisées périodiquement sur la qualité du sperme sur des échantillons de conscrits dans certains pays scandinaves (Danemark, Finlande).

Il faut noter que la représentativité, l'exhaustivité et la qualité de l'information peuvent être très variables d'une source à l'autre.

a) Indicateurs cliniques

Les indicateurs cliniques d'intérêt concernant la fertilité masculine peuvent être les pathologies composant le syndrome de dysgénésie testiculaire (TDS) introduit par Niels Skakkebaek (Skakkebaek et al., 2001) : prévalence de certaines malformations urogénitales (cryptorchidie, hypospadias), incidence du cancer du testicule. D'autres indicateurs cliniques pouvant être liés à des problèmes de reproduction comme la distance ano-génitale à la naissance, qui reflète l'imprégnation androgénique du fœtus, ou la prévalence des micropénis à la naissance, peuvent aussi être des indicateurs d'intérêt pour la surveillance.

Chez la femme, des indicateurs comme l'âge de la puberté et l'âge de la ménopause reflètent des modifications de la capacité à procréer, même s'il s'agit d'indicateurs assez grossiers et que l'âge de la ménopause va être de plus en plus difficile à obtenir car les femmes ont des traitements hormonaux. D'autres indicateurs peuvent être envisagés : incidence de pathologies altérant la fertilité comme la stérilité

tubaire, l'endométriome, le syndrome des ovaires polykystiques, la puberté précoce pathologique chez la petite fille, ou la ménopause précoce.

b) Indicateurs biologiques

La qualité des gamètes est directement liée aux fonctions de reproduction. La qualité du sperme est l'indicateur clé pour l'exploration de la fertilité masculine. Le dosage des hormones de la reproduction chez l'homme comme chez la femme (LH, FSH, testostérone, inhibine B chez l'homme, estradiol, AMH ou hormone antimüllérienne chez la femme...) pourrait également être utilisé pour surveiller les fonctions reproductrices en population.

Dans le cadre de la stratégie nationale de biosurveillance, instaurée dans le cadre du Grenelle de l'Environnement et du Plan National Santé Environnement II, la surveillance de ces indicateurs biologiques de la reproduction peut être considérée comme une biosurveillance d'indicateurs d'effets.

B. Etat des connaissances

Du fait de l'abondante littérature sur le TDS et des débats voire des controverses qu'elle suscite sur le lien possible avec les perturbateurs endocriniens environnementaux, l'InVS et le Ministère en charge de la Santé ont jugé prioritaire de s'intéresser en premier lieu aux indicateurs concernant ce syndrome pour la surveillance de la fertilité masculine. Une saisine ministérielle de l'InVS sur ce sujet a été effectuée en 2009 et les résultats des travaux réalisés ont été publiés à partir de 2011. Ils sont résumés ci-après. La méthode mise en œuvre a consisté à utiliser des bases de données médico-administratives ou des bases de données existantes conçues dans un autre objectif, et à cibler des indicateurs reflétant les événements de santé à surveiller.

a) Qualité du sperme

Les études réalisées chez des donneurs de sperme des CECOS ont mis en évidence dans les années 1990 une baisse de la qualité du sperme dans certaines villes comme Paris, sur la période 1973-1992 (Auger et al., 1995), mais pas à Toulouse (Bujan et al., 1996). Une étude réalisée chez des hommes partenaires de couples faisant appel à l'assistance médicale à la procréation (AMP) originaires de l'ensemble du territoire métropolitain a également montré une baisse de la qualité du sperme sur la période 1989-1994, particulièrement marquée chez les hommes nés après 1950 (De Mouzon et al., 1996). Des disparités géographiques de qualité du sperme entre les donneurs de 8 CECOS ont par la suite été observées (Auger et Jouannet 1997).

L'étude réalisée par l'InVS à partir des données de la base Fivnat a permis d'analyser l'évolution de la qualité du sperme des français durant la période 1989-2005, dans un vaste échantillon (26 600) d'hommes considérés comme proches de la population générale (partenaires de femmes infertiles), et reflétant une diversité d'origine géographique sur l'ensemble du territoire métropolitain. Ses premiers résultats ont été publiés en 2012 dans le bulletin épidémiologique hebdomadaire (Le Moal et al., 2012). Ils montrent une diminution significative de la concentration spermatique. Cette baisse est de l'ordre de 1,9 %/an pour un homme de 35 ans, dont la concentration moyenne est passée de 73 à 50 millions de spermatozoïdes/ml dans la période d'étude. Les résultats complets avec analyse de l'évolution de la morphologie et de la mobilité des spermatozoïdes sont en cours de publication et une étude des variations géographiques, à partir de données de localisation indirectes (localisation des 126 centres d'AMP inclus dans l'étude) est également menée.

b) Cancer du testicule

Une modélisation de l'évolution nationale de l'incidence du cancer du testicule en France à partir des données observées sur la zone registre de cancer, qui couvre 20 % de la population française a été réalisée en 2008, et mise à jour en 2011. Les résultats montraient une incidence standardisée à la population mondiale de 6,4/100 000 en 2005 et à une augmentation annuelle de 2,5 % de l'incidence sur la période 1980-2005 (Hédelin, 2012). Cette augmentation ne peut être expliquée par des variations de la structure d'âge de la population, et probablement pas par une évolution du dépistage (inexistant) ou du diagnostic. Des variations géographiques importantes ont été observées dans les départements couverts par les registres. La mortalité due au cancer du testicule est, elle en net recul, ce qui est dû à l'amélioration de la prise en charge thérapeutique.

L'étude réalisée par l'InVS à partir des données hospitalières du PMSI (21 179 séjours analysés) a montré une augmentation de 2,5 % du taux de patients opérés pour cancer du testicule en France métropolitaine sur la période 1998-2008, ce qui confirme les données précédentes. Cette étude a également permis d'analyser les variations géographiques (**Fig. 2**) des taux de patients opérés à partir de leur commune de résidence au moment du diagnostic. Des taux plus élevés ont été observés à l'Est (Alsace, Lorraine) et à l'Ouest (Bretagne, Pays de Loire) et les plus bas au Sud (Languedoc Roussillon) et en Île-de-France, ce qui pourrait être interprété comme incompréhensible avec le TDS puisque la qualité du sperme à Paris intra-muros a diminué durant la seconde moitié du XX^e siècle (Auger et al., 1995).

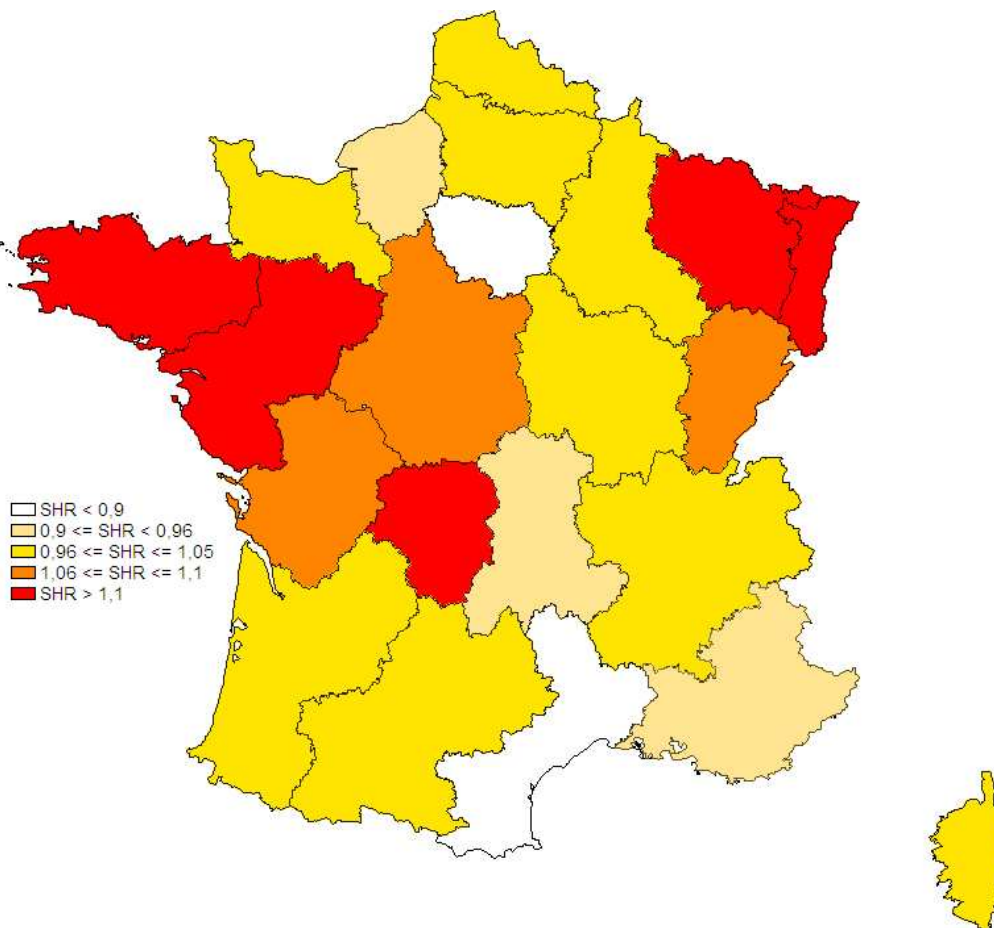


FIGURE 2. Rapports standardisés par région du taux de patients opérés pour le cancer du testicule (SHR) sur la période 2004-2008 (d'après Kudjauw Y et al., 2012)

Note : le taux élevé de la région du Limousin n'a pas été commenté car il n'était pas statistiquement significatif

c) Malformations urogénitales du petit garçon

La cryptorchidie n'étant pas prise en compte dans les registres de malformations congénitales du système européen de surveillance Eurocat constitué à partir des registres des différents pays, cette malformation n'est qu'occasionnellement enregistrée par les 3 registres français de malformations congénitales (Alsace, Paris, Centre-Est).

Concernant l'hypospadias, les taux de prévalence à la naissance a varié entre 13,58 et 30,65/10 000 nés vivants entre 1998 et 2006 pour le registre d'Alsace, entre 11,98 et 16,98/10 000 nés vivants entre 2001 et 2008 pour le registre de Paris et entre 9,37 et 13,50/10 000 nés vivants entre 1998 et 2004 pour le registre Centre-Est. Ces taux, calculés sur le total des naissances, sont restés relativement stables au cours de ces périodes.

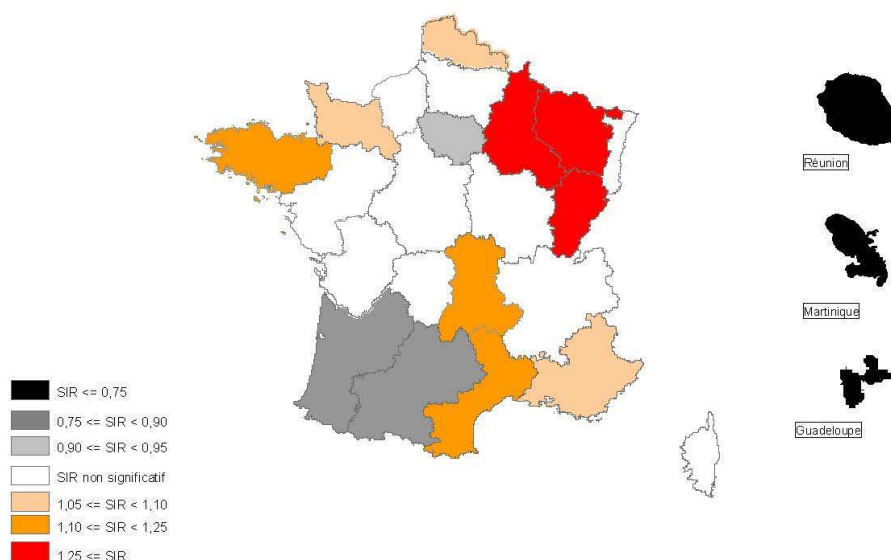
En 2004 une étude de l'évolution des cryptorchidies et des hypospadias opérées chez des enfants de moins de 7 ans a été réalisée par l'InVS à partir des données de 1998 à 2001 du PMSI (Rambourg Schepens et al., 2004). Cette étude faisait suite au signalement d'un regroupement de cas en Languedoc-Roussillon. Les résultats ont montré des taux d'interventions chirurgicales relativement stables sur la période étudiée. Concernant la région Languedoc-Roussillon, les taux de malformations urogénitales opérées étaient proches des taux moyens calculés pour la France pour les hypospadias et les cryptorchidies.

La nouvelle étude de l'InVS publiée en 2011 (Paty et Gomes do Esperito Santo, 2011) a porté sur l'ensemble du territoire et sur une période plus longue. Cette étude des cryptorchidies et hypospadias opérés de 1998 à 2008 chez le petit garçon de moins de 7 ans a été réalisée comme la précédente à partir des données du PMSI.

Pour les cryptorchidies, le taux d'interventions chirurgicales en France métropolitaine sur la période 1998-2008 est de 2,51 pour 1 000 garçons de moins de 7 ans (IC : [2,49 ; 2,52]) et augmente annuellement de 1,8 % [1,4 % ; 2,3 %]. Dans les DOM, sur la période 2000-2008, ce taux est nettement plus bas : 1,42 pour 1 000 (IC : [1,34 ; 1,50]) mais augmente de 4 % par an.

Sept régions présentent une sur-incidence significative des taux d'interventions chirurgicales par rapport à la moyenne nationale : l'Auvergne, la Bretagne, la Champagne-Ardenne, la Franche-Comté, le Languedoc-Roussillon, la Lorraine et le Nord-Pas-de-Calais. Trois régions métropolitaines présentent une sous-incidence des taux d'interventions chirurgicales : l'Aquitaine, l'Île-de-France et la région Midi-Pyrénées (**Fig. 3**), ce qui peut apparaître en contradiction avec la validité du concept de TDS.

Cryptorchidie : période 2001-2004



Cryptorchidie : période 2005-2008

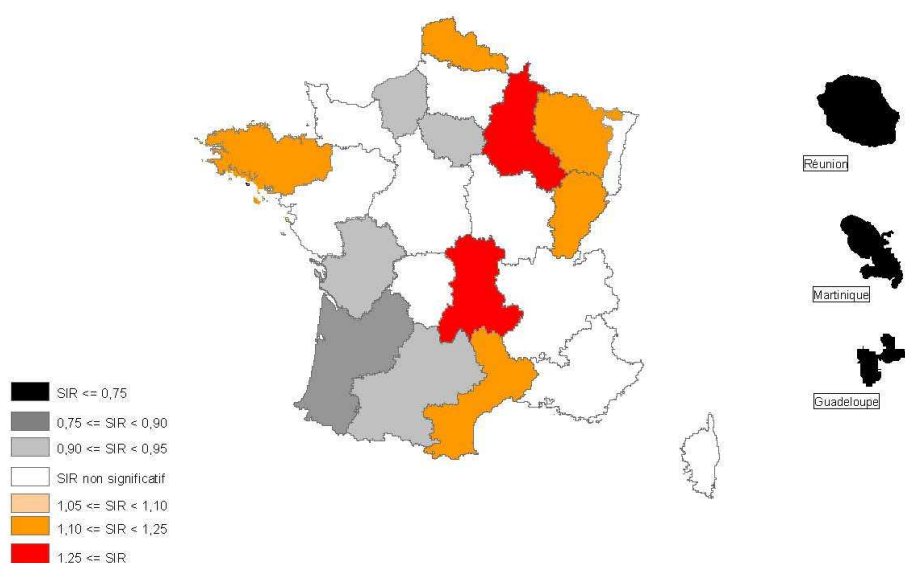


FIGURE 3. Rapport standardisé d'incidence régionale des taux d'interventions chirurgicales pour cryptorchidie

Pour les hypospadias, le taux d'interventions chirurgicales en France métropolitaine sur la période 1998-2008 est de 1,10 pour 1 000 garçons de moins de 7 ans (IC : [1,09; 1,11]) et augmente annuellement de 1,2 % ([0,6 % ; 1,8 %]). Dans les DOM, sur la période 2000-2008, ce taux est nettement plus bas : 0,65 (IC : [0,60 ; 0,71]), sans augmentation significative au cours du temps.

Quatre régions présentent une sur-incidence significative des interventions chirurgicales pour hypospadias par rapport à la moyenne nationale : Languedoc Roussillon, PACA, Alsace et Rhône-Alpes. Les régions du

Centre, Pays de Loire et Picardie sont en revanche en sous-incidence d'interventions chirurgicales par rapport à la moyenne nationale, comme les DOM (**Fig. 4**).

L'augmentation des taux d'interventions chirurgicales, si elle peut être le témoin d'une augmentation de l'incidence des pathologies, peut être aussi le reflet d'une modification des pratiques médicales ou de codage du PMSI au cours du temps, ou d'une combinaison de chacune de ces raisons. Les variations régionales ne sont pas expliquées pour l'instant et ne sont pas superposables entre les deux malformations congénitales étudiées, ni strictement superposables à la densité chirurgicale régionale.

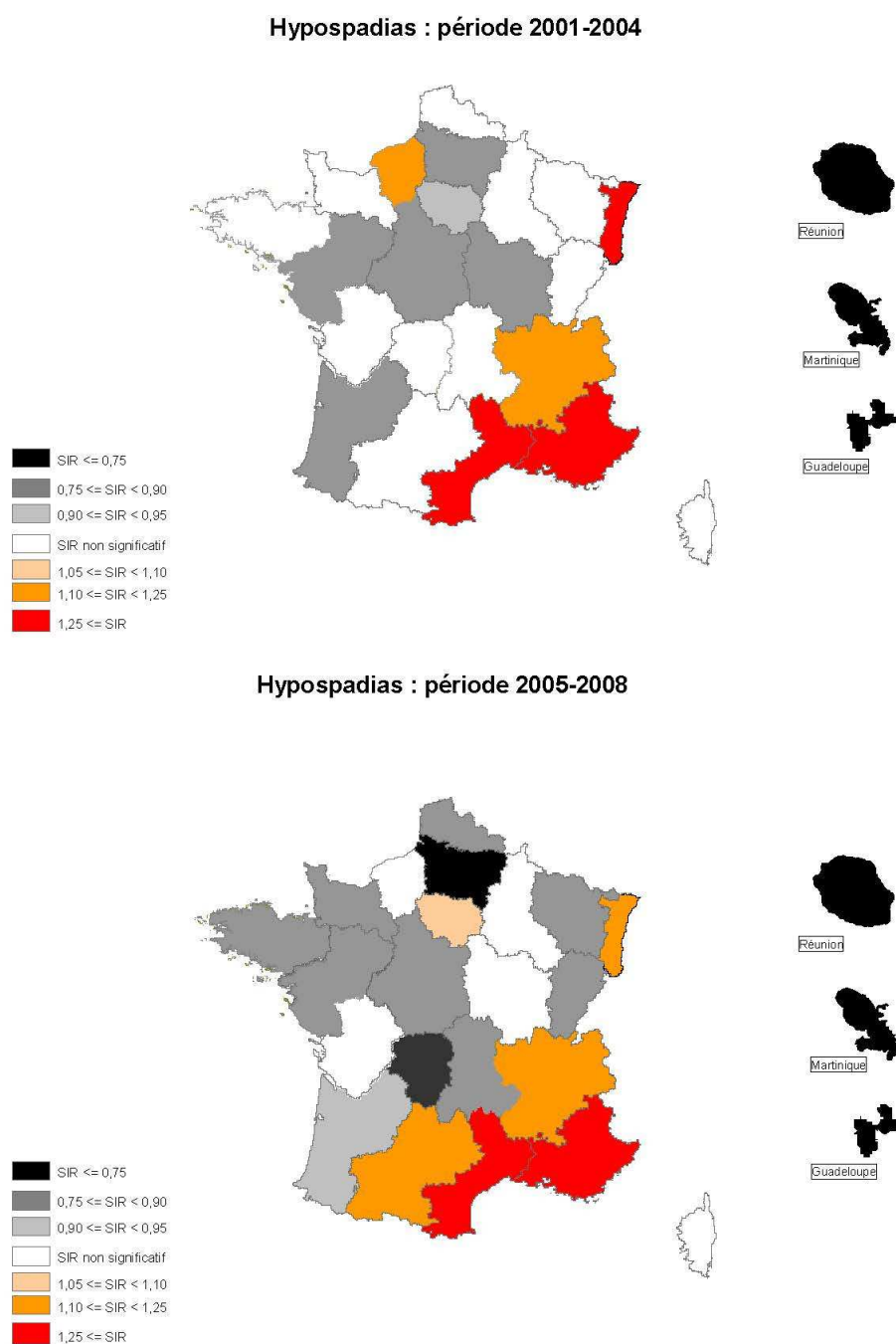


FIGURE 4. Rapport standardisé d'incidence régionale des taux d'interventions chirurgicales pour hypospadias

En conclusion

Fertilité masculine

Les études réalisées ont montré que l'InVS est en mesure de mettre en place une surveillance prospective de l'évolution des indicateurs de la fertilité masculine détaillés précédemment. Il serait par ailleurs important de s'intéresser à l'âge de la puberté chez le garçon. Pour la qualité du sperme, cette surveillance est envisagée en partenariat avec l'Agence de la Biomédecine qui dispose d'un registre très proche de la base de données Fivnat. Ce registre devient progressivement exhaustif car la remontée des données des centres d'AMP est obligatoire réglementairement depuis 2010. Il devrait permettre le suivi du même échantillon que celui étudié rétrospectivement à partir de la base Fivnat évoqué plus haut (hommes partenaires de femmes totalement stériles). Cet échantillon spécifique présente un effectif important (plus de mille hommes par an), relativement homogène dans le temps, dont le profil se rapproche de la population générale française en âge de procréer (sélection sans a priori sur leur fertilité et diversité géographique couvrant l'ensemble du territoire).

Une autre option de surveillance s'appuyant sur l'exemple des pays scandinaves évoqué plus haut, consisterait à mener des études ad-hoc répétées auprès d'hommes jeunes n'ayant encore jamais cherché à avoir d'enfant. Ce type d'étude limite le biais de sélection lié au niveau de fertilité, mais n'est pas facilement réalisable car moins de 30 % des sujets acceptent le prélèvement. De plus les effectifs seraient nécessairement limités et les sujets ne pourraient être recrutés que dans certaines aires géographiques, ce qui n'assurerait pas une représentativité spatiale.

Les CECOS français, qui ont permis de produire les premiers résultats français sur la qualité du sperme dans les années 1990, pourraient également contribuer à la surveillance des hommes fertiles, à partir de leur échantillon de donneurs de sperme. Il conviendrait pour cela d'informatiser plus systématiquement les données recueillies et de les centraliser. Toutefois cet échantillon serait restreint, car le nombre de donneurs a beaucoup diminué (environ 300/an au niveau national) et peut difficilement prétendre à la représentativité (échantillon auto-sélectionné).

Fertilité féminine

La surveillance des indicateurs de fertilité féminine est beaucoup moins avancée. Concernant l'âge de la puberté, les données dont on dispose sont anciennes (de La Rochebrochard E 1999) et ont établi la baisse de l'âge des premières règles. Les âges de la puberté chez la fille et de la ménopause seront enregistrés dans le cadre de l'étude Esteban. Des questions sur les troubles de la fertilité et l'état gynécologique seront également incluses.

Parmi les indicateurs d'intérêt suspectés d'être en lien avec l'exposition précoce aux perturbateurs endocriniens, figure la puberté précoce de la fillette. Il s'agit d'une pathologie, définie par l'apparition de signes cliniques de puberté avant l'âge de 8 ans. Dans 80 % des cas elle est d'origine centrale idiopathique, c'est-à-dire sans cause identifiée. Certains pédiatres endocrinologues pensent qu'il existe une augmentation des cas, possiblement en lien avec une exposition aux perturbateurs endocriniens environnementaux, y compris pour les pubertés précoces d'origine périphérique (Gaspari et al., 2011). La faisabilité d'une surveillance de cette pathologie à partir des bases médico-administratives est à l'étude à l'InVS.

Enfin, l'exploitation des données du registre d'Agence de la Biomédecine concernant les paramètres féminins pourrait éventuellement permettre de surveiller certains indicateurs sous réserve de pouvoir appliquer le même type de démarche méthodologique que pour la surveillance de la qualité du sperme, c'est-à-dire en étudiant un ou plusieurs échantillons de femmes se rapprochant de la population générale.

Points-clés

- L'intérêt pour la santé publique d'une surveillance systématique des indicateurs individuels cliniques et biologiques de la fertilité humaine est aujourd'hui croissant.
- Les récents travaux de l'InVS ont montré, de façon rétrospective et à l'échelle de la France entière, des résultats convergents sur les tendances temporelles des quatre indicateurs du syndrome de dysgénésie testiculaire (TDS) : baisse de la qualité du sperme sur la période 1989-2006 et, sur la période 1998-2008, augmentation des taux chirurgicaux de cancer du testicule, de cryptorchidie et d'hypospadias.
- Ces travaux, qui ont aussi montré des disparités spatiales, permettent d'envisager une surveillance prospective des indicateurs de la fertilité masculine et féminine, notamment à partir de bases de données existantes.

RÉFÉRENCES

Auger J, Jouannet P (1997). Evidence for regional differences of semen quality among fertile French men. Federation Francaise des Centres d'Etude et de Conservation des Oeufs et du Sperme humains. *Hum Reprod* 12, 740-745.

Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P (1995). Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N Engl J Med* 332, 281-285.

Bonde JP, Ramlau-Hansen CH, Olsen J (2011). Trends in sperm counts: the saga continues. *Epidemiology* 22, 617-619.

Bujan L, Mansat A, Pontonnier F, Mieusset R (1996). Time series analysis of sperm concentration in fertile men in Toulouse, France between 1977 and 1992. *BMJ* 312, 471-472.

de La Rochebrochard E (1999). Les âges à la puberté des filles et des garçons en France. Mesures à partir d'une enquête sur la sexualité des adolescents. *Population* 54, 933-962.

De Mouzon J., Thonneau P, Spira A, Multigner L (1996). Declining sperm count. Semen quality has declined among men born in France since 1950. *BMJ* 313, 43-45.

Gaspari L, Paris F, Jeandel C, Sultan C (2011). Peripheral precocious puberty in a 4-month-old girl: role of pesticides? *Gynecol Endocrinol* 27, 721-724.

Hédelin G (2012). *Fiche testicule*.

http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations_cancers/donnees_localisation/testi/comment_testi.pdf

Jørgensen N, Vierula M, Jacobsen R, Pukkala E, Perheentupa A, Virtanen HE, Skakkebaek NE, Toppari J (2011). Recent adverse trends in semen quality and testis cancer incidence among Finnish men. *Int J Androl* 34, e37-e48.

Kudjawu Y, Uhry Z, Danzon A, Bloch J (2012). Cancer du testicule : évolution nationale et variations régionales du taux de patients opérés, 1998-2008. InVS.

Le Moal J, Rolland M, Wagner V, De Mouzon J, Royère D (2012). Evolution de la concentration spermatique en France entre 1989 et 2005 à partir des données de la base FIVNAT. *BEH* 7-8-9, 98-102.

Paty AC, Gomes do Espirito Santo E (2011). Etude des cryptorchidies et hypospadias opérés en France de 1998 à 2008 chez le petit garçon de moins de 7 ans à partir des données du PMSI. InVS.

Rambourg Schepens MO, Pascal L, Lasalle J-L (2004). Les malformations congénitales du petit garçon en Languedoc-Roussillon. InVS.

Skakkebaek NE, Rajpert-De ME, Main KM (2001). Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 16, 972-978.

II.1.3 L'Assistance Médicale à la Procréation en France : modalités de prise en charge et traitements disponibles

Les pratiques d'Assistance Médicale à la Procréation recouvrent l'ensemble des techniques d'aide à la Procréation qui nécessitent la manipulation d'au moins l'un des deux gamètes. Il s'agit, soit de la manipulation des spermatozoïdes de l'homme, on évoque alors les pratiques d'insémination artificielle (IA), soit de la manipulation des spermatozoïdes de l'homme et des ovocytes de la femme, on évoque ainsi les pratiques de fécondation *in vitro* (FIV) avec ou sans assistance à la fécondation (ICSI = *Intra-Cytoplasmic Sperm Injection*). N'entrent pas dans le champ des pratiques d'AMP les traitements destinés à corriger un trouble de l'ovulation sans autre intervention (traitements inducteurs de l'ovulation) bien qu'ils s'adressent à une cause fréquente d'infertilité chez la femme et sont pourvoyeurs d'une fréquence non négligeable de grossesses multiples. Seules les pratiques d'AMP font l'objet d'un suivi des pratiques par l'Agence de la Biomédecine en application de la loi de la Bioéthique. Si l'évolution de la prévalence de l'infécondité involontaire au cours des dernières décennies fait l'objet de débat (Te Velde et al., 2010) entre partisans d'une augmentation (Skakkebaek et al., 2001) et partisans d'une stabilité voire d'une diminution (Bhattacharya et al., 2009)(voir II.1.1), en revanche l'impact du recul de l'âge de la première maternité sur la prévalence de l'infécondité est unanimement reconnu (Leridon et Slama, 2008) et est une des causes de recours à l'AMP.

A. Part prise par les naissances issues d'une AMP en France

Selon l'INSEE⁸, 832 799 enfants sont nés en France au cours de l'année 2010. Les enfants, conçus après une AMP réalisée en 2010, au nombre de 22 401, représentent environ 2,7 % des enfants nés de la population générale cette année-là (2,6 % en 2009). **Un enfant sur 40 est donc issu d'AMP en 2010.** A cela, il faudrait ajouter environ les enfants nés après une autre forme de traitement de l'infertilité (inducteurs de l'ovulation). Au total, près de 5 % des naissances (en 2003) avaient été obtenues après un traitement médical de l'infertilité (Slama et al., 2012).

La **figure 5** montre la part respective des enfants nés selon les techniques d'AMP et l'origine des gamètes et des embryons. Ces données sont globalement comparables à celles des années précédentes.

On note ainsi que 6 % des enfants conçus après une AMP, sont nés grâce à un don (1 331 enfants) ; 5 % des enfants sont issus de don de spermatozoïdes (1 129 enfants), 0,8 % de dons d'ovocytes (188 enfants) et 0,1 % d'accueil d'embryons (14 enfants). On peut ainsi estimer qu'en 2010, dans la population générale, près d'un enfant sur 650 a pu naître grâce à un don de gamètes ou d'embryons.

Concernant les AMP intraconjugales, notons que plus d'un quart des enfants nés (5 925 enfants) a été conçu par insémination intra-utérine, technique d'AMP la plus simple, la moins invasive et la moins coûteuse. L'insémination intra-utérine au sein du couple vient ici confirmer sa place dans le panel des traitements de l'infertilité.

Notons également que 11 % des enfants sont issus d'une congélation embryonnaire, technique qui a en effet permis la naissance de 2 561 enfants.

⁸ Source Insee données préliminaires : http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=sd20101

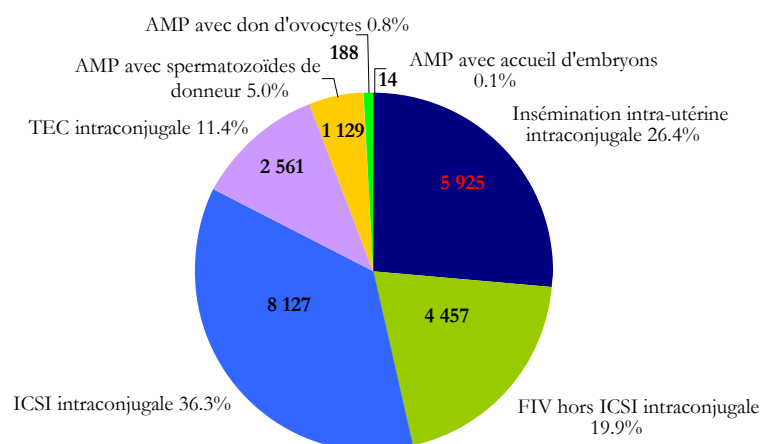


FIGURE 5. La part des enfants nés après AMP en 2010 selon la technique et l'origine des gamètes (N = 22 401)

B. Répartition des types d'AMP en France et leurs résultats

La répartition des tentatives au sein des différentes techniques d'AMP est décrite dans le **tableau X**. Elle est globalement stable depuis plusieurs années.

Les inséminations artificielles, notamment intra-utérines, occupent toujours une large place au sein des techniques disponibles (43 %). En 2010, 60 357 tentatives d'inséminations ont été réalisées.

Les fécondations *in vitro*, représentant 59 876 cycles, sont réalisées en ICSI dans 63 % des cas. Ce taux, qui a progressé au cours des dix dernières années, est pour 2010, comparable à celui des deux années précédentes. A ces tentatives de fécondation *in vitro*, il faut ajouter le nombre croissant de transferts d'embryons congelés (19 111 en 2010) qui est une conséquence logique de la diminution du nombre d'embryons transférés lors de la tentative.

La part de l'AMP réalisée à partir des spermatozoïdes d'un donneur est plutôt stable en 2010 avec 5 909 tentatives. Au sein des inséminations réalisées dans ce contexte, la voie intra-cervicale est devenue marginale (10 % en 2009 et 2010), diminuant progressivement au cours des dernières années au profit des autres techniques (inséminations intra-utérines ou fécondations *in vitro*). La technique de l'ICSI, qui est normalement destinée à traiter les infertilités masculines, représente 64 % des fécondations *in vitro* avec don de spermatozoïdes, ce qui confirme l'augmentation déjà observée les années précédentes (54 % en 2007).

L'activité d'AMP avec don d'ovocytes n'a pas augmenté de façon très significative en 2010 avec 946 tentatives d'AMP (FIV/ICSI/TEC) mais le rapport d'activité d'un centre qui pratique le don d'ovocytes est manquant. Cette activité est toujours très inférieure à la demande et la situation de pénurie persiste. Les listes d'attente des couples demandeurs au 31 décembre 2010 restent importantes et de nombreux couples, confrontés aux longs délais d'attente, se déplacent dans des pays étrangers où les organisations différentes facilitent le recours à une AMP avec don d'ovocytes.

L'activité d'accueil d'embryons, activité complexe et récente, a conduit à réaliser 99 transferts embryonnaires en 2010.

Certaines évolutions observées au cours des 10 dernières années et destinées à améliorer les pratiques et la prise en charge des patients, se maintiennent en 2010.

Il en est ainsi pour le nombre d'embryons transférés, établi en moyenne à 1,8 embryons par transfert après FIV et ICSI en intra-conjugal en 2010. Cette évolution est le reflet d'une politique de transfert embryonnaire prudente visant à réduire le nombre des grossesses multiples et leurs complications maternelles et fœtales.

TABLEAU X. Résumé de l'activité et des résultats d'AMP en 2010

Technique	Nombre de centres actifs**	Tentatives*	Grossesse échographique	Accouchement	Enfants nés vivants
Intraconjugal					
Insémination intra-utérine	199	55 873	7 016	5 483	5 925
FIV hors ICSI	106	21 391	5 158	3 969	4 457
ICSI	105***	36 700	9 356	7 361	8 127
TEC	105	18 426	3 365	2 425	2 561
Spermatozoïdes de donneur					
Insémination intra-utérine	116	4 024	827	696	764
Insémination intra-cervicale	12	460	88	70	70
FIV hors ICSI	60	392	101	78	81
ICSI	84	709	203	150	160
TEC	63	324	67	52	54
Don d'ovocytes					
FIV hors ICSI	7	196	46	34	38
ICSI	25	488	124	89	101
TEC	23	262	51	45	49
Accueil d'embryons					
TEC	14	99	20	18	14
Total	200	139 344	26 422	20 470	22 401

* Tentatives : Cycles d'insémination artificielle (IIU, IIC) ; ponctions d'ovocytes dans le cadre des fécondations *in vitro* (FIV, ICSI) ; transferts d'embryons congelés (TEC)

** Les centres actifs sont les centres ayant déclaré une activité et envoyé leur rapport d'activité à l'Agence (95 laboratoires et 105 centres clinico-biologiques ont eu une activité en 2010 et ont envoyé leur rapport d'activité annuel à l'Agence, soit un total de 200 centres)

*** Données manquantes pour un centre

Les différences observées sur les taux de grossesse en fonction des techniques et de l'origine des gamètes, sont en fait d'avantage liées aux indications spécifiques de ces différentes AMP (pathologies associées, causes de l'infertilité...) qu'aux techniques elles-mêmes. A chaque technique correspondent des indications et des résultats spécifiques. Les chances de grossesse varient ainsi de 13 % à 30 % par tentative.

Comme le montre la **figure 6**, les meilleurs taux de grossesses sont obtenus après ICSI, ce qui peut s'expliquer par l'âge moyen moins élevé des femmes dans ce contexte, et après don de gamètes, ce qui résulte de la bonne qualité des gamètes prélevés chez les donneurs fertiles. En ICSI avec tiers donneur, on observe des taux proches de l'ordre de 30 % de grossesses échographiques par ponction.

Après transfert d'embryons congelés, les taux de grossesses échographiques se situent entre 18 % et 20 % par transfert. Des chances de succès supplémentaires sont ainsi offertes aux couples pour lesquels il a été possible de congeler des embryons après la fécondation *in vitro* et qui pourront bénéficier de un ou plusieurs transferts embryonnaires ultérieurs.

Les taux de naissance par tentative sont en moyenne de 10 % (après insémination intra-conjugale) à 21 % (après ICSI avec don d'ovocytes).

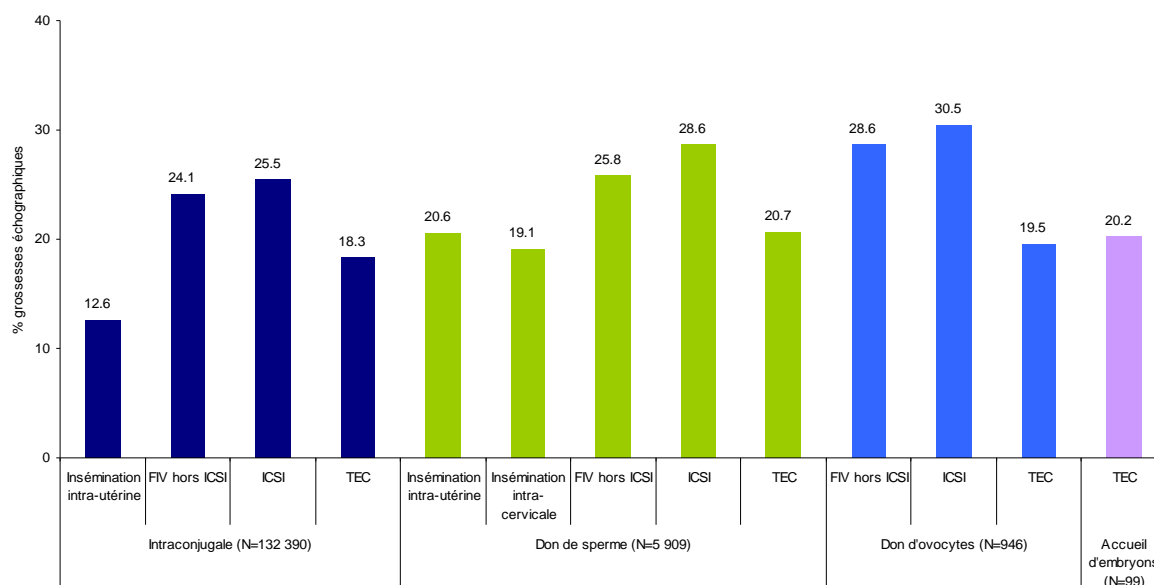


FIGURE 6. Taux de grossesses échographiques après tentative d'AMP selon la technique et l'origine des gamètes en 2010

C. Répartition de l'offre de soins

En 2010, 109 centres clinico-biologiques sont autorisés à pratiquer une ou plusieurs activités cliniques et biologiques d'AMP et 101 laboratoires sont autorisés à préparer le sperme en vue d'insémination artificielle. L'activité AMP de l'année 2010 qui est décrite globalement dans ce rapport, provient de l'exploitation des rapports annuels d'activité de 105 centres clinico-biologiques et 95 laboratoires d'AMP.

La **figure 7** montre leur répartition sur le territoire, résultant d'une planification régionale destinée à assurer un bon équilibre entre l'offre et la demande, tenant compte notamment de la population des femmes en âge de procréer. A la demande des ARS qui révisent les SROS, notamment celui de Périnatalité, l'Agence transmet des informations chiffrées sur l'activité régionale et peut s'associer à la réflexion sur les évolutions nécessaires.

La **figure 8** montre cependant une certaine hétérogénéité du nombre des inséminations et de fécondations *in vitro* une fois rapporté à la population des femmes en âge de procréer de chaque région. Notons cependant que dans les cas des inséminations les chiffres ont été établis à partir de l'activité des centres, alors que pour la FIV les données résultent des données PMSI qui permettent de tenir compte des flux transrégionaux puisqu'ils prennent en compte le domicile des patientes. En outre la disparité vient surtout de certains DOM (antilles, Guyane pour les inséminations, Martinique et Guyane pour la FIV) traduisant des difficultés structurelles. Ces données peuvent utilement être comparées avec des données internationales un peu plus anciennes permettant de situer l'activité française par rapport aux autres pays européens (**Fig. 9**). Elles révèlent pour la France une position moyenne en terme d'actes réalisés (4,8 ponctions par 1 000 femmes âgées de 20 à 44 ans *vs.* 11,4 pour 1 000 au Danemark).

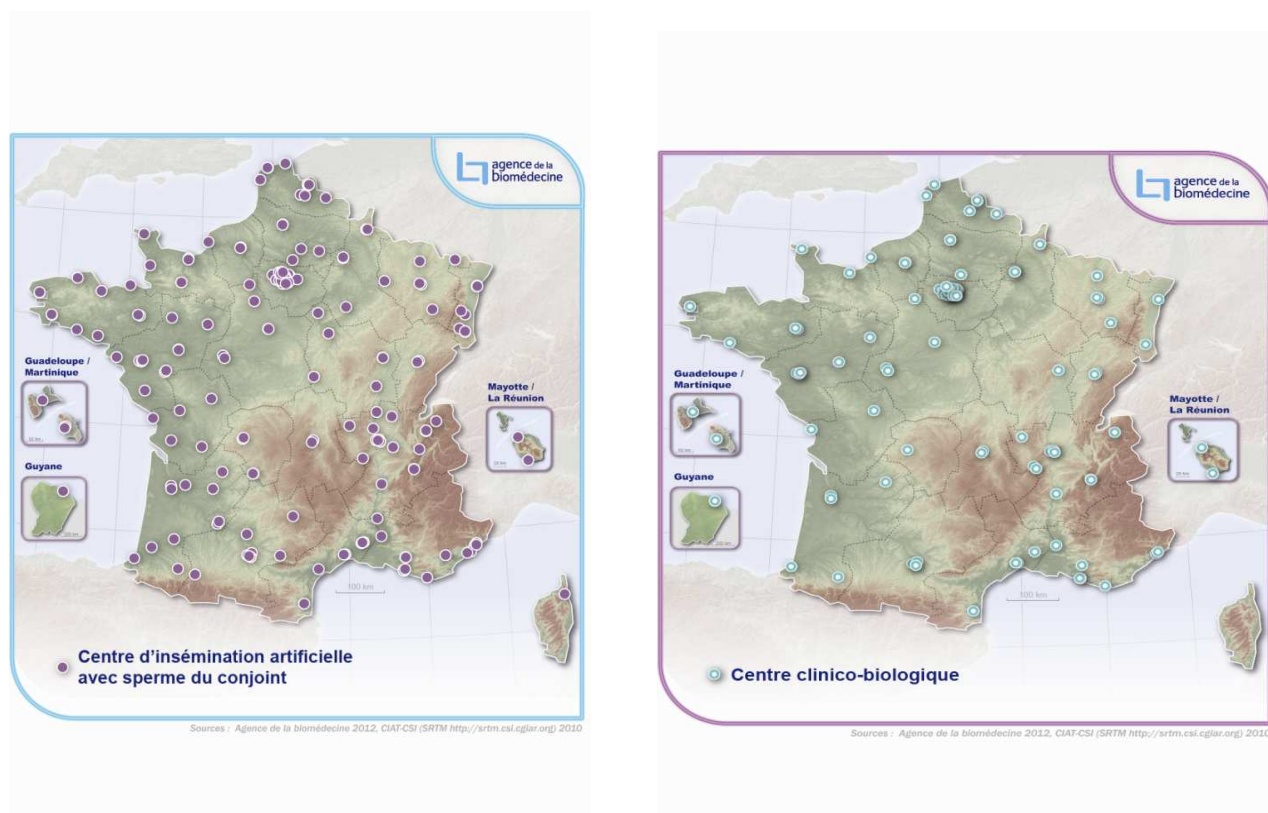


FIGURE 7. Répartition des établissements pratiquant une ou plusieurs activités d'AMP en 2010

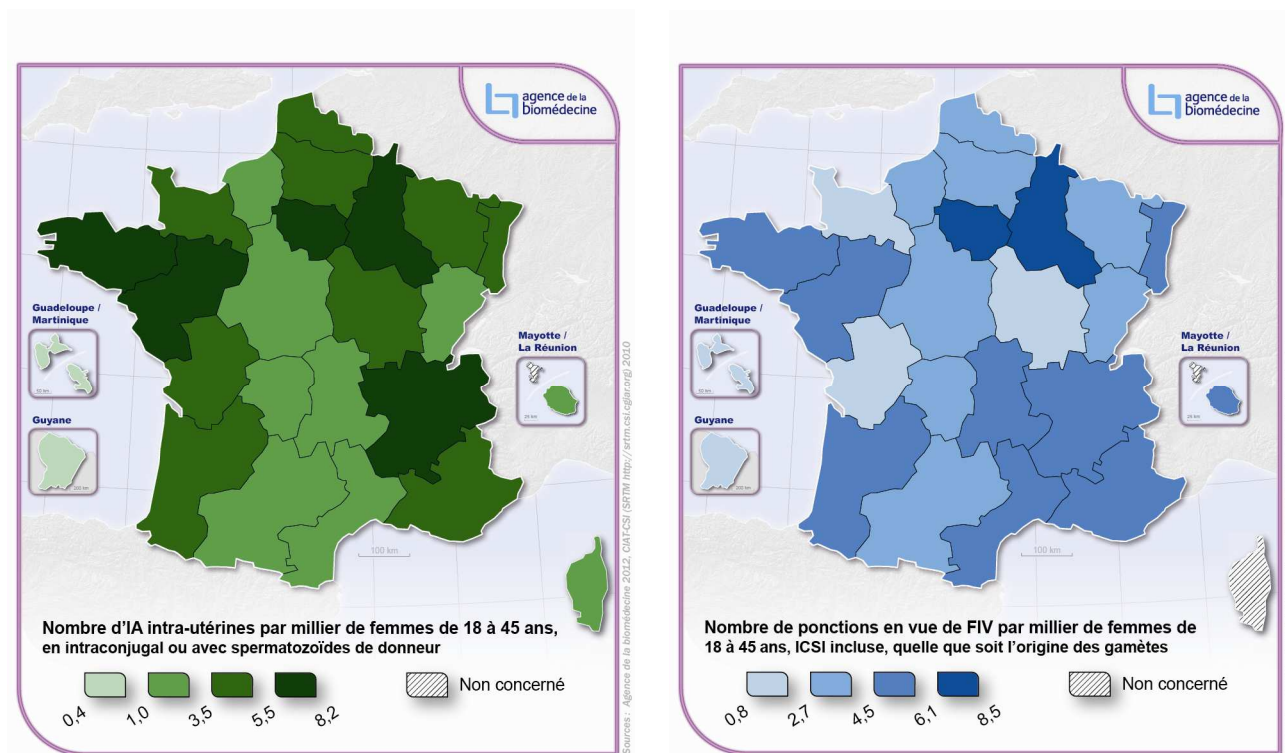


FIGURE 8. Activité d'insémination artificielle et de fécondation *in vitro* en 2010 en fonction de la population des femmes de 18 à 45 ans

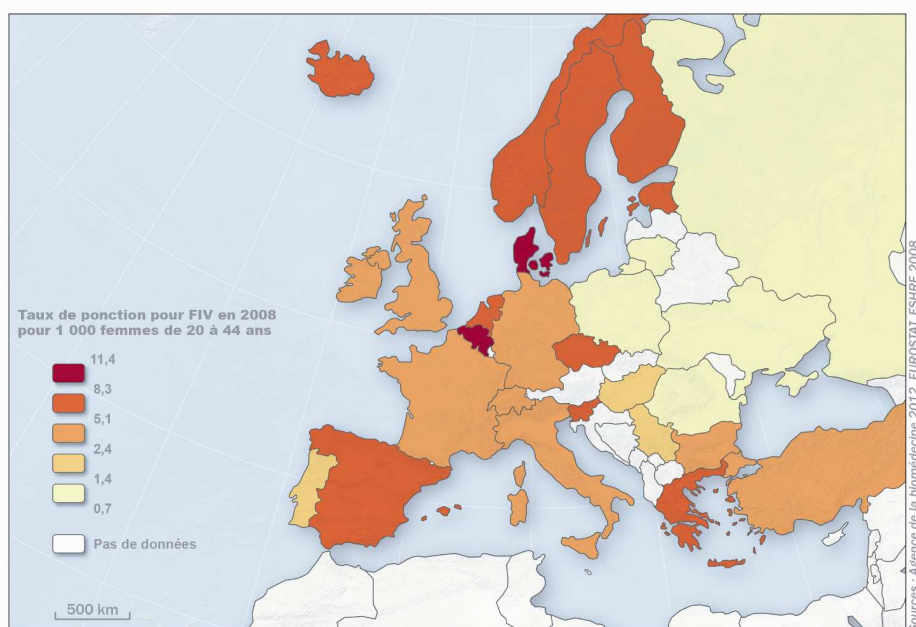


FIGURE 9. Taux de ponction pour FIV en Europe en fonction de la population des femmes de 20 à 44 ans.
Source : Agence de la biomédecine et *European IVF monitoring*, Ferraretti et al., 2012

Pour les pays ne rapportant pas l'activité de tous les centres, l'estimation nationale a été réalisée en faisant l'hypothèse d'une activité identique à celle des centres déclarant une activité : Roumanie, Ukraine, Russie, Lituanie, Hongrie, Serbie, Bulgarie, Espagne, Grèce.

D. Organisation de la prise en charge pour l'AMP

a) Dans le meilleur des cas, les couples sont intégralement remboursés de leurs dépenses

Le code de la santé publique dispose que l'AMP « a pour objet de remédier à l'infertilité dont le caractère pathologique a été médicalement diagnostiqué ». A ce titre, l'assurance maladie rembourse le traitement contre l'infertilité à 100 % dans une limite de 4 tentatives ou de 6 inséminations artificielles jusqu'à la première grossesse et à condition que l'âge de la femme ne dépasse pas 43 ans. De même, du fait du caractère thérapeutique du traitement de l'infertilité, le régime des arrêts de travail suit celui appliqué pour les arrêts maladies et permet la compensation de la perte salariale.

Dans le meilleur des cas, le couple ne débourse donc rien pour l'ensemble de la prise en charge et pour la totalité des médicaments. Seuls restent à charge les surcoûts imputables aux dépassements d'honoraires ou à d'éventuelles dépenses annexes comme des frais de dossier et les suppléments liés à des conditions de prise en charge spécifiques ou à des techniques de laboratoires non inscrites à la nomenclature des actes biologiques, dans le cadre d'une activité libérale.

Les conditions appliquées à l'AMP en France facilitent l'accès des couples à l'AMP, révélant une volonté d'offrir un maximum de chance au désir d'enfant.

b) Les enquêtes de terrain révèlent que le financement des centres clinico-biologiques n'est pas adapté aux spécificités de cette activité

En 20 ans (entre 1986 et 2005), le nombre de cycles de fécondations *in vitro* (en partie du fait du développement d'une nouvelle technique l'ICSI) a été multiplié par 5 en passant de 10 000 à 50 000 (Skakkebaek et al., 2001 ; Te Velde et al., 2010).

L'entrée dans la T2A des établissements de santé renforce le besoin d'efficience économique mais cristallise dans le même temps les segments d'activité à l'hôpital qui sont sous-financés. Ce qui est le cas pour les centres d'AMP, car la progression importante de leur activité n'a pas été suivie par une augmentation proportionnelle et pérenne des moyens. Pour en assurer le développement, les moyens humains ont été mutualisés dans les services de maternité en s'appuyant sur la présence du personnel infirmier et surtout des sages-femmes.

Les outils de la T2A se fondent sur des actes techniques qui ne couvrent pas l'ensemble des charges structurelles. Le tarif d'hospitalisation (GHS), par exemple, délivré pour la ponction ovocytaire, finance les dépenses d'hospitalisation et de biologie, mais à 335 € dans le privé et 1 220⁹ € dans le public, ce tarif n'est pas calibré pour prendre en charge le temps en personnel nécessaire à la gestion et à l'expertise des dossiers, à l'accueil et l'information des couples et à la planification des cycles¹⁰. En outre, aucune enveloppe financière recours ou de type MIGAC (Missions d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation), sensée financer les coûts supplémentaires qui ne sont pas rattachables à un patient, n'a été prévue au démarrage de la T2A.

A la demande de l'IGAS en charge d'une mission sur le don d'ovocytes en France, une expertise a également été menée conjointement par l'Agence et les professionnels sur les missions et les moyens engagés au cours d'un cycle d'AMP. Les résultats montrent que le temps humain consacré aux missions

⁹ Le tarif du privé ne contient pas les honoraires des médecins.

¹⁰ Il existe une enveloppe MIGAC pour le don de gamète uniquement.

d'accueil, d'organisation d'entretien et de réunions pluridisciplinaires représente un total de 31 % du temps total de la prise en charge.

Pour que l'AMP puisse répondre aux attentes des couples dans de bonnes conditions, il faut mettre en adéquation les moyens avec les objectifs : **ce qui ne relève pas d'un financement à l'acte, mais qui fait intégralement partie de la prise en charge, doit être pris en compte dans la T2A.**

Points-clés

- Les enfants issus d'une AMP représentent en 2010 2,7 % des enfants nés en France.
- Les pratiques d'AMP se répartissent à part égale entre les pratiques d'insémination et les pratiques de fécondation *in vitro*, chacune ayant ses indications spécifiques.
- L'accès à l'AMP sur le territoire résulte d'une planification régionale.
- Les activités spécifiques (don de gamètes, accueil d'embryon, préservation de la fertilité) nécessitent encore un effort de structuration et une aide.

RÉFÉRENCES

Bhattacharya S, Porter M, Amalraj E, Templeton A, Hamilton M, Lee AJ, Kuronczuk JJ (2009). The epidemiology of infertility in the North East of Scotland. *Hum Reprod* 24, 3096-3107.

Ferraretti AP, Goossens V, deMouzon J, Bhattacharya S, Castilla JA, Korsak V, Kupka M, Nygren KG, Andersen AN, the European IVF-monitoring and Consortium, for the ESHRE (2012). Assisted Reproductive technology in Europe, 2008: results generated from European registers by ESHRE. *Human Reprod* 27, 2571-2584.

Leridon H, Slama R (2008). The impact of a decline in fecundity and of pregnancy postponement on final number of children and demand for assisted reproduction technology. *Hum Reprod* 23, 1312-1319.

Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM (2001). Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 16, 972-978.

Slama R, Ducot B, Keiding N, Blondel B, Bouyer J (2012). La fertilité des couples en France. *BEH* n°7-8-9, 87-91.

Te Velde E, Burdorf A, Nieschlag E, Eijkemans R, Kremer JA, Roeleveld N, Habbema D (2010). Is human fecundity declining in Western countries? *Hum Reprod* 25, 1348-1353.

II.2 Les facteurs et causes de l'infertilité : conséquences pour la prévention et la prise en charge

Il est important de ne pas voir les différents types de facteurs de risque des troubles de la fertilité comme s'excluant mutuellement. Ceci est dû d'une part au caractère multifactoriel des troubles de la fertilité (par exemple, la conjonction de plusieurs anomalies génétiques peut être nécessaire à la survenue d'un trouble de la fertilité chez un couple donné) et d'autre part au fait qu'ils agissent à des niveaux de causalité distincts : un mécanisme génétique entraînant une infertilité pourra être dû à une exposition environnementale (de la génération considérée ou des générations précédentes). L'existence de causes génétiques associées à ce trouble ne doit donc pas exclure un rôle de l'environnement et réciproquement. Pour le sociologue, cette exposition environnementale pourra être vue comme résultant de mécanismes essentiellement sociaux, amenant par exemple les sujets à avoir un comportement ou à vivre dans un lieu où ils seront exposés à ce facteur environnemental. Une anomalie tubaire (cause proximale de la stérilité) pourra être due à l'exposition à un agent viral (cause plus distale). De même, le surpoids, facteur de risque établi de troubles de la fertilité (Jensen et al., 1999 ; 2004), peut être lui-même causé par l'exposition à des facteurs environnementaux tels que les polluants organiques persistants à l'âge adulte ou durant la vie intra-utérine (Karmaus et al., 2009) ; ces effets doivent donc en partie être pris en compte dans l'estimation du fardeau de maladies dues à l'environnement. On voit bien là l'intrication en cercles concentriques des différents types de causes possibles des troubles de la fertilité.

Nous passerons successivement en revue les causes constitutionnelles (les plus proches de l'organisme), les causes infectieuses, les causes environnementales ; les mécanismes d'action connus de ces facteurs environnementaux seront aussi présentés.

II.2.1 Causes constitutionnelles

Actuellement environ 15 % des couples en âge de procréer consultent pour infertilité. Cette incidence a augmenté ces dernières années très probablement en raison de modifications environnementales. Les causes les plus fréquemment évoquées pour expliquer cette augmentation sont l'âge plus tardif de la femme et de l'homme désirant un enfant, le poids excessif ou au contraire trop faible et l'exposition à certains toxiques comme le tabac et/ou à certains perturbateurs endocriniens. Il est à noter que l'infertilité est souvent d'origine mixte, résultant d'une hypofertilité de la femme associée à une hypofertilité de l'homme. Une étude réalisée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dans les années 1990, parmi 8 500 couples infertiles a retrouvé une étiologie féminine dans 37 % des cas, une étiologie masculine dans 8 % des cas et une étiologie à la fois féminine et masculine dans 35 % des cas (WHO, 1992). Les 20 % des couples restants dans cette étude ont débuté une grossesse ou ont présenté une infertilité dite inexpliquée. Une étude française a évalué les étiologies d'infertilité, parmi 1 686 couples, dans trois régions de France (Thonneau et al., 1991). L'infertilité était d'origine féminine dans 33 % des cas, d'origine masculine dans 20 % des cas et d'origine mixte dans 39 % des cas. L'infertilité était dite inexpliquée dans 8 % des couples étudiés.

L'infertilité est dite inexpliquée lorsqu'aucune étiologie n'est retrouvée, après un examen clinique, un bilan hormonal de la femme, l'évaluation de la perméabilité des trompes et un spermogramme. Selon une revue récente de Homburg et al. (2012) en Angleterre, l'infertilité serait à ce jour, inexpliquée chez 15 à 30 % des couples. Dans ce chapitre nous envisagerons les principales causes d'infertilité féminines et masculines connues à ce jour. Il est important de rappeler que la fertilité naturelle d'un couple, même avec des rapports réguliers, n'excède pas en moyenne 25 % par cycle ou par mois.

A. La femme

La fertilité chez la femme dépend de plusieurs facteurs : 1) un nombre suffisant de follicules ovariens contenant des ovocytes de bonne qualité ; 2) une sécrétion hormonale adéquate de l'hypothalamus et de l'hypophyse permettant la sélection, la croissance, la dominance et l'ovulation du follicule ; 3) des trompes perméables pour permettre la migration de l'ovocyte et des spermatozoïdes afin qu'ils se rencontrent ; 4) la présence d'un utérus pour que l'embryon s'implante ; 5) la sécrétion d'hormones ovariennes, l'œstradiol et la progestérone qui préparent l'endomètre, paroi interne de l'utérus, afin de permettre l'implantation de l'embryon lors de la période optimale, appelée fenêtre d'implantation ; 6) une absence de sécrétion excessive d'androgènes qui risquent de perturber l'ovulation. Tous ces différents facteurs peuvent être altérés et peuvent générer seuls ou en association une infertilité féminine. Pour avoir une fertilité normale, il est de plus nécessaire d'avoir un bon développement de l'embryon, du fœtus et d'éviter les complications éventuelles de la grossesse et de l'accouchement. Dans ce chapitre, seules les causes d'infertilité responsables d'une absence d'initiation de la grossesse seront abordées. Les grossesses extra-utérines ou les différentes étiologies de fausse-couche ne seront pas traitées dans ce chapitre.

Les principales causes d'infertilité féminine en 2012 sont l'insuffisance ovarienne débutante, le syndrome des ovaires polykystiques, l'endométriose, la sténose tubaire bilatérale et les causes utérines comme les polypes et les fibromes utérins. Les causes plus rares sont l'aménorrhée d'origine hypothalamo-hypophysaire, l'insuffisance ovarienne prématurée et les hyperandrogénies autres que le syndrome des ovaires polykystiques. Les étiologies peuvent aussi être classées entre les causes d'anovulation, souvent d'origine endocrinienne (SOPK, étiologies hypothalamo-hypophysaires, hyperandrogénie et insuffisance ovarienne) et les causes obstructives (sténoses tubaires). Dans l'étude française de 1991, les principales étiologies féminines étaient les troubles de l'ovulation et les obstructions tubaires (Thonneau et al., 1991).

L'insuffisance ovarienne débutante se définit par une diminution du nombre de follicules ovariens. Au cours de la vie d'une femme, le stock de follicules est établi dès le 5^e mois de la vie intra-utérine et atteint environ 6 millions. Ce stock diminue progressivement au cours de la vie. En moyenne à l'âge de 50 ans, âge où survient la ménopause, il existe moins de 1 000 follicules ovariens. La perte est la conséquence d'un processus d'apoptose ou mort cellulaire programmée. Des études histologiques d'ovaires humains ont permis d'établir des modèles mathématiques de perte folliculaire (Hansen et al., 2008 ; Wallace et Kelsey, 2010). La pente de la perte folliculaire est variable selon les femmes mais la fertilité est optimale entre 18 et 31 ans, la moitié des femmes ne peuvent concevoir au-delà de 40 ans et la fonction de reproduction devient quasi nulle après 45 ans (Gougeon, 2005). Pour quantifier la réserve ovarienne, il est possible de mesurer le taux de FSH et d'œstradiol ou de faire un compte folliculaire lors d'une échographie pelvienne. Cependant, le meilleur marqueur actuel de la réserve ovarienne est le dosage de l'AMH ou hormone anti-müllérienne. Le taux sanguin de cette hormone est proportionnel au nombre de petits follicules. Ce dosage n'est pas remboursé à l'heure actuelle en France. Le groupe de Richard Anderson en Angleterre, a évalué que la fertilité est nettement diminuée 13 ans avant l'âge de survenue de ménopause (Nelson et al., 2012). L'âge de la conception reculant ces dernières décennies, de plus en plus de femmes se trouvent dans une situation de diminution physiologique de la réserve en follicules. De plus, cette diminution s'accompagne le plus souvent d'une altération de la qualité ovocytaire avec une augmentation du taux de fausses-couche spontanées et d'anomalies chromosomiques fœtales. Il n'existe pas de traitement susceptible d'améliorer la production de follicules ovariens. Ces patientes lorsqu'elles ont des traitements de stimulation ovarienne présentent souvent un tableau dit « de mauvaise réponse » car le nombre de follicules est faible, le plus souvent inférieur à 5 et le taux de grossesses est faible. L'insuffisance ovarienne débutante est la première cause d'infertilité après l'âge de 35 ans. Comme elle est due essentiellement à la quantité et la qualité des ovocytes disponibles pour une fécondation, cette infertilité ne peut être corrigée par une assistance médicale à la procréation (AMP).

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est une pathologie qui touche environ 10 % des femmes. Une réunion de consensus à Rotterdam en 2003 a permis d'établir les critères du diagnostic (Rotterdam Consensus 2004) : 1) des troubles des règles avec des cycles trop longs ; 2) un excès d'androgènes soit clinique avec de l'acné, une pilosité excessive, et/ou un excès d'androgènes biologique avec une élévation du taux de testostérone sanguin ; 3) une échographie pelvienne montrant de nombreux petits follicules inférieurs à 9 mm de diamètre. Pour établir le diagnostic de SOPK, il est nécessaire d'avoir chez une patiente au moins deux de ces trois critères et d'éliminer d'autres pathologies sécrétant des androgènes, comme une maladie génétique surrénalienne, le bloc en 21 hydroxylase ou des tumeurs ovariennes ou surrénaliennes. Le SOPK est une pathologie complexe qui est d'origine ovarienne. Il est la conséquence d'une altération de la sélection du follicule dominant avec une accumulation de petits follicules qui sécrètent en excès des androgènes. Ce syndrome associe un terrain génétique et des facteurs environnementaux. Le SOPK pourrait débuter dès la vie intra-utérine, il pourrait illustrer le phénomène de programmation hormonale ayant lieu pendant la vie fœtale (Nugent et al., 2012). De nombreux gènes candidats ont été recherchés, à ce jour, cette pathologie est considérée comme polygénique sans gène majeur identifié. Le tableau clinique est plus ou moins sévère selon les patientes. Il est à noter qu'il s'aggrave en cas de prise de poids et qu'il existe une corrélation entre l'indice de masse corporelle ($IMC = \text{poids}/\text{taille}^2$) et la fertilité dans cette pathologie. De plus, l'efficacité des traitements d'infertilité, en particulier du citrate de clomiphène est plus faible lorsque l'IMC s'élève. Ces patientes sont à risque d'hyperstimulation ovarienne et donc de grossesses multiples, grossesses à risque. Comme la prévalence du surpoids et de l'obésité augmente dans la population générale, cette pathologie risque de se révéler plus souvent.

L'endométriose est une pathologie qui atteint environ 5 à 10 % des femmes. Elle se manifeste initialement par des douleurs survenant lors des règles et lors des rapports sexuels. Elle est la conséquence de l'implantation de fragments de tissus identiques à de l'endomètre dans la cavité péritonéale et parfois sur les ovaires. Les causes de l'endométriose sont mal connues. Cette pathologie est dépendante des estrogènes. Elle serait en partie la conséquence d'un flux rétrograde des règles dans les trompes puis dans la cavité péritonéale (de Ziegler et al., 2010). Les mécanismes impliqués dans l'adhésion, la prolifération de l'endomètre, la réponse inflammatoire et la synthèse de néovaisseaux dans la cavité péritonéale sont encore mal connus. Cette pathologie induit souvent une anomalie du stock de follicules ovariens et des troubles de l'implantation embryonnaire. Malgré de nombreuses recherches, il n'existe pas à ce jour de marqueur fiable de la réceptivité endométriale (Lessey, 2011).

La sténose tubaire bilatérale et les adhérences pelviennes sont le plus souvent la conséquence d'une pathologie infectieuse, de type chlamydiae qui représente une des infections bactériennes sexuellement transmissibles les plus fréquentes au monde (Mylonas, 2012). La difficulté réside dans le fait que cette infection est asymptomatique ou peu symptomatique avec présence de quelques douleurs pelviennes chez 2/3 des femmes. Plusieurs pays ont recommandé un dépistage systématique de cette pathologie dans la tranche d'âge 15 à 29 ans. Parmi les autres causes de sténose tubaire, une tuberculose génitale peut être diagnostiquée, surtout chez des femmes en situation précaire. Le diagnostic est établi par un examen d'hystérogaphie qui permet de voir l'obstruction tubaire uni- ou bilatérale. Une cœlioscopie peut être nécessaire pour tester la perméabilité tubaire en injectant du bleu de méthylène qui ne passe pas dans la cavité péritonéale en cas d'obstruction. En cas de sténose tubaire distale, peut survenir un hydrosalpinx. Cette accumulation liquidienne dans la trompe diminue l'implantation ainsi que la probabilité de réussite d'une tentative de fécondation in vitro.

Parmi les étiologies utérines, il existe exceptionnellement une **absence d'utérus**. Cette anomalie peut survenir soit dans le cadre d'un syndrome de Rokitanski (Horejsi, 2012), soit dans un syndrome de résistance aux androgènes. Dans le premier cas, le caryotype est XX, le fonctionnement ovarien est normal mais lors de l'embryogénèse, il existe une absence de formation de l'utérus. Cette pathologie est

probablement d'origine génétique mais les gènes impliqués ne sont pas encore identifiés. Dans le deuxième cas, le caryotype est 46 XY, les gonades sont de type testiculaire mais vu qu'il existe des mutations du récepteur des androgènes, avec une perte de fonction du récepteur, l'individu atteint ne peut être virilisé, il existe un développement mammaire et une absence d'utérus. Parmi les étiologies utérines plus fréquentes, il existe les cloisons et/ou malformations utérines, les synéchies utérines, et surtout les polypes de l'endomètre et les fibromes utérins. La responsabilité des polypes et des fibromes dans l'infertilité a été longtemps discutée mais elle est maintenant établie en fonction de leurs différentes localisations. Les fibromes sous-muqueux peuvent être responsables d'une infertilité, les sous-séreux ne sont pas impliqués (Pritts et al., 2009).

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) se définit par une forme extrême de perte folliculaire. La patiente présente cliniquement une absence de cycle menstruel avec une aménorrhée survenant avant l'âge de 40 ans, une carence en œstrogènes et en conséquence une élévation des taux d'hormones hypophysaires (FSH et LH) qui deviennent supérieurs à 20 mUI/L. Elle atteint 2-4 % des femmes en âge de procréer. A ce jour dans 80 % des cas la cause est inconnue. Parmi les causes identifiées, il existe des causes génétiques, des causes auto-immunes et des causes toxiques. Les anomalies génétiques peuvent être des anomalies du nombre de chromosomes, comme dans le syndrome de Turner où il existe une monosomie X ou une mosaïque 45X, 46XX. Il peut s'agir de délétions de l'X ou des translocations X, autosomes (Christin-Maitre et Braham, 2008). Des cas de prémutation du gène impliqué dans le syndrome de l'X fragile (FRAXA) sont présents dans 3 % des formes sporadiques ou 13 % des formes familiales. A ce jour une quarantaine de gènes impliqués dans les IOPs ont été identifiés (De Vos et al., 2010). La deuxième cause d'insuffisance ovarienne prématurée est d'origine toxique. De nombreuses drogues de chimiothérapie ou un traitement de radiothérapie peuvent induire une perte folliculaire accélérée et donc une IOP car ces traitements accélèrent le processus d'apoptose (De Vos et al., 2010). Sachant que la survie des enfants ayant eu un traitement de chimiothérapie et/ou de radiothérapie s'est améliorée ces dernières années, l'IOP est une cause qui augmente depuis quelques années. Il existe de nombreux modèles animaux suggérant un rôle de différents toxiques dans la survenue potentielle d'une IOP (Béranger et al., 2012).

Les étiologies hypothalamo-hypophysaires sont responsables d'une baisse des gonadotrophines, FSH et LH. Elles peuvent survenir à la fois chez la femme et chez l'homme et seront donc abordées dans le paragraphe sur les étiologies communes.

Il existe de très nombreuses autres causes d'infertilité identifiées à ce jour. D'importants progrès en génétique ont permis ces dernières années d'élucider de nombreuses étiologies d'infertilité féminine. Une synthèse des différents gènes impliqués à ce jour en reproduction féminine a été publiée en 2011 dans la revue *Human Reproduction Update*, suite à un congrès organisé à Evian (ESHRE 2008).

B. L'homme

Longtemps ignorée lors de la prise en charge des couples infertiles, l'évaluation de la santé reproductive de l'homme est encore trop souvent négligée aujourd'hui. Une des raisons est due aux remarquables succès de la fécondation *in vitro* par injection intra-cytoplasmique d'un spermatozoïde dans l'ovocyte (ICSI) qui permet d'obtenir, des embryons, des grossesses et la naissance d'enfants quand les spermatozoïdes sont très peu nombreux, immatures ou anormaux. Paradoxalement il en a résulté quelquefois un désintérêt pour un diagnostic précis de l'infertilité masculine et de ses causes dans la pratique médicale quotidienne. Néanmoins, les connaissances sur les facteurs d'infertilité de l'homme ont notablement progressé au cours des années récentes, que ce soit d'un point de vue épidémiologique, clinique ou fondamental. Par ailleurs, l'OMS a régulièrement agi pour améliorer la qualité de l'analyse du sperme qui reste l'examen de base pour apprécier la fertilité masculine et ses anomalies.

La fertilité naturelle de l'homme implique une différenciation de la gonade en testicule lors de la vie fœtale, une puberté avec une production hormonale de testostérone, la production de spermatozoïdes par les testicules, la perméabilité des voies génitales post-testiculaires, la formation du sperme et son dépôt dans les voies génitales féminines, un nombre suffisant de spermatozoïdes fonctionnels dans l'éjaculat, une maturation des spermatozoïdes dans les voies génitales masculines et féminines, une interaction efficace avec l'ovocyte. Des perturbations peuvent se manifester à chacune de ces étapes et être responsables d'infertilité ou de stérilité. Dans certains cas des traitements sont possibles, permettant de restaurer ou d'améliorer la fertilité naturelle mais le plus souvent, il est proposé de favoriser le rapprochement des gamètes et la fécondation par des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP). Enfin quand aucune procréation intra-conjugale n'est possible ou quand elle échoue, les couples peuvent encore solliciter l'aide médicale pour procréer avec les spermatozoïdes d'un donneur

Le diagnostic d'infertilité de l'homme repose avant tout sur l'analyse du sperme. Le spermogramme est un examen apparemment très simple à réaliser mais qui nécessite une méthodologie d'autant plus standardisée, précise et rigoureuse que l'analyse est souvent subjective comme pour l'évaluation de la mobilité et de la morphologie spermatique. En outre son interprétation doit être prudente car les résultats peuvent beaucoup varier d'un éjaculat à l'autre chez un même homme et peuvent être influencés par des facteurs de confusion comme l'âge et la durée d'abstinence sexuelle ayant précédé le recueil de sperme (**Tab. XI**).

L'OMS a publié en 2010 la 5^e édition de son manuel d'examen du sperme (WHO, 2010).

TABEAU XI. Limites inférieures de référence des paramètres du sperme humain (WHO, 2010)

Paramètre	Limite basse de référence
Volume du sperme (ml)	1,5 (1,4-1,7)*
Nombre total de spermatozoïdes (10 ⁶ par éjaculat)	39 (33-46)*
Concentration de spermatozoïdes (10 ⁶ /ml)	15 (12-16)*
Mobilité totale (Pr + NP, %)	40 (38-42)*
Mobilité progressive (Pr, %)	32 (31-34)*
Vitalité (spermatozoïdes vivants, %)	58 (55-63)*
Morphologie (formes normales, %)	4 (3,0-4,0)*

* 5^e percentile (et intervalle de confiance à 95 %). Pr = Spermatozoïdes progressifs, NP = Spermatozoïdes non progressifs.

La publication de ce manuel a suscité un débat dans la communauté médicale et scientifique sur les modalités de réalisation des examens du sperme mais aussi sur l'interprétation des résultats à finalité diagnostique ou de recherche. En effet de plus en plus de publications scientifiques, notamment celles menées à partir de données recueillies dans les laboratoires d'AMP, se contentent de faire référence au manuel sans décrire les méthodes utilisées, d'où un doute sur la validité des résultats obtenus (Brazil, 2010).

D'autre part, des travaux de recherche s'intéressant à la physiopathologie spermatique comme par exemple les modifications de la morphologie spermatiques résultant d'anomalies de la spermiogénèse, ne peuvent pas être basés uniquement sur des techniques de routine (Auger, 2010).

L'infertilité masculine peut être schématiquement caractérisée par trois types de situations : soit il y a une altération de la formation et de la production des spermatozoïdes par le testicule, soit il y a un déficit post testiculaire qui peut se manifester par des lésions des voies génitales ou une absence de maturation des spermatozoïdes. Enfin une perturbation de la fonction sexuelle peut empêcher au sperme d'accéder naturellement aux voies génitales féminines.

a) L'insuffisance testiculaire

Les perturbations de la spermatogénèse sont de loin les causes les plus fréquentes d'infertilité masculine. Il peut s'agir d'une absence de production des spermatozoïdes conduisant à une azoospermie ou des perturbations quantitatives ou qualitatives de la spermatogénèse se manifestant par des perturbations du nombre et/ou de la mobilité et/ou de la morphologie et/ou des aptitudes fonctionnelles des spermatozoïdes présents dans l'éjaculat. Les lésions peuvent être constitutionnelles ou acquises. Dans ce dernier cas, elles peuvent être la conséquence d'une orchite, d'un traumatisme, d'une torsion testiculaire mais les altérations de la spermatogénèse qui en découlent n'handicapent la fertilité que si les deux testicules sont atteints. Le déficit de production des spermatozoïdes peut être aussi secondaire à un traitement qu'il s'agisse d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie dont les effets peuvent être irréversibles (Jeruss et Woodruff, 2009) ou de drogues d'usage plus courant dont les effets sont plus légers et généralement réversibles (Amory, 2007).

Les insuffisances primitives de la spermatogénèse peuvent avoir une origine cytogénétique. Des anomalies chromosomiques sont trouvées chez 5 % des hommes infertiles et leur incidence atteint 15 % en cas d'azoospermie (O'Flynn et al., 2010). Le plus souvent il s'agit d'anomalies des chromosomes sexuels, parmi lesquelles le syndrome de Klinefelter est le plus fréquent (Lanfranco et al., 2004). Dans la mesure où les spermatogonies souches disparaissent au moment de la puberté, la cryo-conservation de tissu testiculaire prélevé au début de la puberté a été proposée pour tenter de restaurer ultérieurement la fertilité des hommes atteints de ce syndrome (Van Saen et al., 2012).

Des altérations de la structure des chromosomes autosomiques (translocations ou inversions) sont très souvent associées à des altérations majeures de la spermatogénèse.

Enfin quand la production spermatique est très diminuée, il n'est pas rare de trouver des microdélétions plus ou moins importantes de la région AZF du bras long, Yq, du chromosome Y. En effet cette région contient plusieurs gènes nécessaires au développement et à la différenciation des cellules germinales. En cas de délétion de la région AZFa qui contient les gènes USP9Y et DBY, il n'y a en règle générale aucune cellule germinale dans les tubes séminifères. La délétion d'AZFb où est localisé le gène RBMY est associée à un arrêt de la spermatogénèse au stade spermatocyte. Des phénotypes très variables peuvent être observés en cas de délétion de la région AZFc qui contient notamment plusieurs copies du gène DAZ. De manière curieuse aucune mutation ou délétion de l'un des gènes présents dans la région AZF n'a été identifiée jusqu'à présent comme responsable d'une stérilité chez l'homme. Au contraire il a été montré que la spermatogénèse pouvait être normale chez des hommes n'ayant pas USP9Y (Luddi et al., 2009). Il est donc possible que des phénomènes de compensation puissent se manifester et les mécanismes précis de la régulation génique de la spermatogénèse ne sont pas encore bien connus.

En revanche un lien a pu être établi récemment entre plusieurs modifications de gènes autosomiques et des phénotypes bien caractérisés d'infertilité. Dans ces cas les déficits de la spermatogénèse sont moins quantitatifs que qualitatifs et aboutissent à la formation de spermatozoïdes anormaux incapables de féconder. Par exemple la délétion d'un seul nucléotide de la région codante du gène AURKC impliqué dans la ségrégation chromosomique et la cytokinèse est associée à la production de spermatozoïdes macrocéphales et polyploïdes (Dieterich et al., 2007). Des délétions du gène DPY19L2 sont responsables d'anomalies de la formation de l'acrosome et de l'allongement de la tête spermatique au moment de la spermiogénèse (Harbuz et al., 2011 ; Kosciński et al., 2011). Des mutations de gènes de la famille CATSPER, qui contrôlent la formation et la fonction de canaux calciques membranaires régulant la mobilité des spermatozoïdes, ont été trouvées en cas de stérilité avec absence de mobilité spermatique (Hildebrand et al., 2010).

Dans certains cas, ce ne sont pas les structures du spermatozoïde qui sont perturbées mais des éléments moléculaires nécessaires à ses fonctions. Par exemple, une délétion du gène DEFB 126 est à l'origine d'un déficit d'une glycoprotéine de type defensin qui est normalement adsorbée sur la membrane des spermatozoïdes pendant leur transit dans l'épididyme, qui facilite leur transport dans les voies génitales féminines et qui les protège contre le système immunitaire de la femme (Tollner et al., 2012). Les hommes porteurs de la délétion à l'état homozygote ont une fertilité réduite.

Le développement et la fonction testiculaire peuvent être perturbés en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope. Ces causes seront abordées dans le paragraphe sur les étiologies communes entre l'homme et la femme.

La cryptorchidie, qu'elle soit uni- ou bilatérale, opérée ou non, est fréquemment associée à des altérations de la spermatogénèse chez l'adulte et responsable d'infertilité (Mieusset, 2010). La dilatation anormale des veines spermatiques, ou varicocèle, s'observe chez environ 15 % de la population des hommes adultes et chez 30 à 35 % de ceux qui consultent pour infertilité. Depuis très longtemps le traitement chirurgical a été proposé pour améliorer la fertilité des hommes concernés. L'interprétation des résultats obtenus a suscité des controverses sans fin et aujourd'hui il n'y a aucun argument décisif montrant que le traitement de la varicocèle améliore la fertilité même si on observe une diminution de la fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes et des indicateurs séminaux de stress oxydatif après l'opération (Baazem et al., 2011).

Dans certains cas, des altérations de la structure architecturale ou moléculaire des spermatozoïdes et de leurs fonctions peuvent être observées sans que la cause de l'anomalie soit clairement identifiée. Des tests sont régulièrement proposés mais leur utilité pour le diagnostic et leur signification pour établir un pronostic de succès en fertilité naturelle ou en AMP ne sont pas toujours clairement démontrées. Parmi les biomarqueurs potentiellement intéressants, on peut citer la fragmentation de l'ADN qui semble être plus fréquente dans les spermatozoïdes des hommes infertiles. En effet, il y a des arguments assez convaincants indiquant que l'altération de l'intégrité de l'ADN peut influencer les chances de grossesses après insémination artificielle ou le développement embryonnaire après FIV/ICSI mais la faible fiabilité des tests employés pour mesurer l'intégrité de l'ADN des spermatozoïdes et le peu d'évaluation des conséquences de ces altérations sur la santé des enfants nés après AMP conduisent à penser que ce type de test doit faire encore l'objet de recherches afin de mieux en définir l'intérêt clinique (Barratt et al., 2010). Le même type de commentaire peut être fait pour d'autres facteurs nucléaires comme l'état des protamines (Oliva, 2006) et la méthylation de gènes soumis à empreinte (Chalas Boissonas et al., 2010) qui peuvent être altérés chez les hommes infertiles.

Au total, la caractérisation des lésions spermatiques dues à des altérations de la spermatogénèse ainsi que leurs causes sont de mieux en mieux identifiées mais leur responsabilité dans l'infertilité n'est pas toujours bien établie. Par ailleurs, on estime que dans près de 50 % des cas aucune cause n'est trouvée pour expliquer les altérations observées. Enfin les conséquences, pour la santé des enfants, de l'utilisation de spermatozoïdes pathologiques pour procréer par ICSI, ainsi que les conséquences de la transmission aux générations futures de modifications géniques non présentes auparavant du fait de la stérilité naturelle montrent l'importance de développer des recherches sur la stérilité testiculaire, ses causes et ses conséquences.

b) Les pathologies post testiculaires

L'infertilité masculine peut être due à un obstacle au niveau des voies génitales empêchant les spermatozoïdes de venir se mélanger au liquide séminal au moment de l'éjaculation. On parle d'azoospermie obstructive. La cause la plus fréquente est l'agénésie unilatérale ou bilatérale des canaux déférents qui est en général liée à des mutations du gène CFTR ou à une malformation rénale. L'obstruction peut être consécutive à une infection, un traumatisme ou une intervention chirurgicale

comme la vasectomie. Le pronostic est relativement bon puisqu'en principe la spermatogénèse est normale et le prélèvement de spermatozoïdes en amont de l'obstacle permet de réaliser une ICSI avec de bonnes chances de succès.

Indépendamment des lésions obstructives dont elles peuvent être responsables, les infections des voies génitales peuvent aussi altérer les fonctions de l'épididyme et du spermatozoïde. Cependant la responsabilité d'infections comme celles à chlamydia n'a pas été clairement démontrée contrairement à ce qui est observé chez la femme (Cunningham et Beagley, 2008).

Pendant le transit épидидymaire, le spermatozoïde subit une maturation marquée par des modifications enzymatiques et membranaires qui lui permettent d'acquérir ses capacités de mouvement et fécondantes (Arnoult et al., 2012). L'épididyme participe aussi à la protection des spermatozoïdes contre le stress oxydant (Noblanc et al., 2012). Ces événements moléculaires sont de mieux en mieux décrits mais leur responsabilité dans l'infertilité n'a pas été bien caractérisée jusqu'à présent.

c) Les dysfonctions sexuelles

Elles sont une cause d'infertilité masculine quand elles perturbent l'éjaculation et ne permettent pas au sperme d'accéder aux voies génitales féminines. Indépendamment des troubles de l'érection et de l'éjaculation d'origine psychogène, les pathologies les plus fréquentes sont neurologiques et principalement les lésions médullaires qui sont responsables d'anéjaculation ou d'éjaculation rétrograde (Fode et al., 2012). L'infertilité peut être traitée assez facilement quand il est possible de récupérer les spermatozoïdes dans les urines ou de stimuler l'éjaculation de manière appropriée pour réaliser une AMP (Jefferys et al., 2012).

C. La femme et l'homme

Certaines étiologies d'infertilité sont communes à la femme et à l'homme.

A titre d'exemple, les **pathologies hypothalamo-hypophysaires** peuvent être observées dans les deux sexes. Elles sont responsables d'une baisse des gonadotrophines, FSH et LH, avec une altération de la commande gonadique, soit ovarienne avec une anovulation soit testiculaire avec un déficit de fabrication des spermatozoïdes. Ces pathologies peuvent être organiques, c'est-à-dire la conséquence d'une pathologie tumorale ou génétique ou fonctionnelle, le plus souvent due à un déficit de la balance énergétique.

En cas de pathologie hypothalamo-hypophysaire, le défaut de commande ovarienne ou testiculaire peut survenir soit par diminution directe de la synthèse et de la libération de LH et de la FSH, soit indirectement en cas d'hyperprolactinémie. La prolactine possède un effet antigonadotrope car elle inhibe la pulsativité de l'hormone hypothalamique, la GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone) et donc la synthèse de FSH et de LH. Les microadénomes à prolactine sont des lésions hypophysaires bénignes fréquentes chez la femme, responsables d'une élévation des taux plasmatiques de prolactine. Chez l'homme, ces adénomes à prolactine sont plus souvent des macroadénomes, c'est-à-dire des tumeurs de plus de 10 mm de diamètre. Des kystes de la région hypophysaire ou des tumeurs infiltratives peuvent induire une hyperprolactinémie. Une IRM hypophysaire est le meilleur examen pour évaluer la présence ou non d'un processus expansif de la région hypothalamo-hypophysaire (Cortet-Rudelli et al., 2007). En dehors des lésions de la région hypothalamo-hypophysaire, certains médicaments, en particulier les médicaments anti-psychotiques, les neuroleptiques, certains anti-dépresseurs, des anxiolytiques peuvent être responsables d'une augmentation de la prolactine (Milano et al., 2011).

Parmi les causes génétiques de déficits hypothalamo-hypophysaires, différentes causes d'altération de la sécrétion de la GnRH, ont été décrites. Il s'agit de causes congénitales (Young, 2012). Il est classique de distinguer les étiologies associées à un trouble de l'olfaction, ou syndrome de Kallmann de Morsier (Guimiot et al., 2011), des hypogonadismes isolés. Les différentes étiologies d'hypogonadisme

hypogonadotrophique élucidées ces dernières années, ont permis de mieux connaître les mécanismes et les protéines impliqués dans le démarrage et l'activation pubertaire, comme la GnRH, le récepteur de la GnRH, FGFR1, FGF8, Kiss et son récepteur GPR54, la neurokinine et son récepteur, la dynorphine, CHD7, SEMA3A.

Les pathologies hypothalamo-hypophysaires peuvent d'autre part être fonctionnelles, c'est-à-dire acquises. Les patients ont souvent une sélection alimentaire avec peu d'apports lipidiques et une activité physique trop intense par rapport à leur apport alimentaire (Gordon, 2010). Si cette pathologie est plus fréquente chez les femmes, elle peut survenir chez l'homme. La balance énergétique est intégrée au niveau hypothalamique dans les neurones Kiss. Son déficit induit une diminution de la pulsativité de la GnRH et donc une absence d'ovulation ou de spermatogénèse.

Certaines étiologies d'infertilité communes aux hommes et aux femmes, sont liées à des facteurs environnementaux. L'exemple le plus documenté à ce jour est celui du tabac (Dechanet et al., 2011). Il est susceptible de jouer un rôle à chacune des étapes de la reproduction féminine, aussi bien sur la folliculogénèse, la stéroïdogénèse, le transport de l'embryon, la réceptivité de l'endomètre, l'angiogénèse de l'endomètre, le débit vasculaire utérin et le myomètre. Chez l'homme, les paramètres spermiologiques sont modifiés et la qualité nucléaire des spermatozoïdes est diminuée. Le stress oxydatif généré par certains composants du tabac pourrait être un des mécanismes impliqués. Lors de la prise en charge de couples infertiles en procréation médicalement assistée, le tabac est un facteur de mauvais pronostic. D'autres étiologies environnementales, en particulier l'obésité ou le surpoids, ainsi que le régime alimentaire ont un impact sur la capacité de reproduction. Ces étiologies sont traitées dans d'autres chapitres du rapport.

D. Impact de la corpulence sur la fertilité de l'homme et la femme

a) Impact du poids, de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) et de l'alcool sur la fonction de reproduction masculine

L'obésité s'est accrue en France de 10,7 % au cours des dernières années (Charles et al., 2009). Alors que plus d'un homme sur deux en âge de procréer apparaît en surpoids (38,5 %) ou obèse (13,9 %) (Castetbon et al., 2009), la relation entre poids (et/ou IMC, défini comme le rapport masse corporelle/taille²) et reproduction masculine fait l'objet d'un intérêt récent et croissant.

Trois études épidémiologiques de grande envergure observent une relation dose-effet entre l'IMC de l'homme et l'hypofertilité du couple, ainsi qu'un effet plateau au-delà d'un IMC de 35 kg/m² (Sallmen et al., 2006 ; Nguyen et al., 2007 ; Ramlau-Hansen et al., 2007).

Impact sur les paramètres spermatiques

La plupart des études observent une altération des paramètres spermatiques associée à l'IMC (Jensen et al., 2004) : diminution de la concentration ou de la numération totale en spermatozoïdes, diminution du nombre de spermatozoïdes mobiles, augmentation des formes atypiques de spermatozoïdes. Une méta-analyse récente colligeant 14 études met en évidence une augmentation du risque de présenter une oligozoospermie ou une azoospermie en cas d'IMC élevé (Sermondade et al., 2012).

Il semble également exister une augmentation de la fragmentation de l'ADN spermatique en cas d'obésité (Chavarro et al., 2009 ; La Vignera et al., 2009 ; Rybar et al., 2011), voire même de surpoids (Kort et al., 2006), suggérant une altération de la qualité des spermatozoïdes.

Enfin, des modèles animaux indiquent que l'IMC du mâle aurait un effet sur le pouvoir fécondant du sperme (Bakos et al., 2011). Chez l'homme, une publication montre ainsi un lien entre IMC élevé et

diminution des index de fixation à l'acide hyaluronique (Wegner et al., 2010), suggérant une capacité réduite de fixation à la zone pellucide des spermatozoïdes des hommes en surpoids ou obèses.

Mécanismes impliqués

Plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été émises afin d'expliquer le lien entre obésité et paramètres spermatiques : altérations hormonales (hypogonadisme hypogonadotrope hyperœstrogénique par aromatisation des stéroïdes en œstrogènes dans les tissus périphériques et atteinte directe de l'axe hypothalamo-hypophysaire liée à l'augmentation des endorphines), mais aussi impact direct de l'obésité sur la fonction sertolienne et la spermatogenèse (notamment par augmentation de la température scrotale, liée à l'accumulation de graisse au niveau des hanches et de l'abdomen) et accumulation dans le tissu adipeux de substances toxiques et perturbateurs endocriniens liposolubles (Magnusdottir et al., 2005).

Le stress oxydant constitue enfin un élément central dans les mécanismes impliqués dans l'impact de la nutrition sur la fertilité de l'homme. L'obésité est en effet responsable d'un stress oxydant systémique (Furukawa et al., 2004), mais aussi local génital (Tunc et al., 2011), qui est responsable de multiples altérations spermatiques (pouvoir fécondant, intégrité nucléaire) (Aitken et al., 2012).

Effets de la perte de poids

Les effets délétères rapportés seraient réversibles : un seul article rapporte qu'un amaigrissement obtenu après régime permettrait d'améliorer la quantité et la qualité des spermatozoïdes. Cependant, un impact négatif de la chirurgie bariatrique sur les paramètres spermatiques a récemment été observé (Sermondade et al., 2012).

Impact sur le développement et l'implantation embryonnaires

Des résultats obtenus dans des modèles animaux suggèrent que l'obésité paternelle pourrait également altérer le développement embryonnaire préimplantatoire et l'implantation. Chez l'homme, bien que ces données restent à confirmer sur des séries d'effectifs plus importants, un article récent met en évidence un lien entre IMC du père, taux de blastoformation, et taux de grossesse et d'accouchement après Assistance Médicale à la Procréation (Bakos et al., 2011). En cas de surpoids ou d'obésité de l'homme, les chances d'accouchement après FIV/ICSI diminueraient ainsi d'environ 35 % par rapport aux hommes de poids normal. Ces résultats doivent être confirmés sur des séries plus importantes.

Alcool

La plupart des études suggèrent que l'intoxication alcoolique chronique affecterait la fertilité masculine, avec une altération des paramètres spermatiques tels que diminution du volume de sperme, diminution de la concentration spermatique, diminution de la mobilité et/ou altération de la morphologie spermatique (Muthsami et Chinnaswamy, 2005). Quelques cas d'azoospermie réversible après sevrage alcoolique ont également été rapportés (Sermondade et al., 2010). Histologiquement, l'arrêt de maturation est l'aspect le plus fréquemment observé chez les consommateurs d'alcool.

Les facteurs impliqués dans la détérioration des paramètres spermatiques au cours de l'intoxication alcoolique chronique massive sont mal connus. L'alcool interférerait avec la fonction des trois niveaux de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. La majorité des auteurs insistent surtout sur l'hypogonadisme hypergonadotrope lié à une atteinte toxique directe des cellules de Leydig et de Sertoli, par l'éthanol lui-même ou par ses produits de dégradation. Des facteurs de prédisposition génétique pourraient expliquer les grandes variations interindividuelles observées et l'hétérogénéité des conséquences de l'intoxication sur les paramètres spermatiques. Enfin, certains effets de l'alcool, tels que baisse de la libido, gynécomastie,

atrophie testiculaire, baisse de la testostérone ou augmentation des œstrogènes participeraient à la diminution de la fertilité masculine en cas d'intoxication alcoolique chronique massive.

b) Impact du poids, de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) sur la fonction de reproduction féminine

En 2009, une femme en âge de procréer sur trois est en surpoids (20 à 25 %) ou obèse (10 à 15 %). Chez les femmes en âge de procréer, la prise de poids en France est de 5 à 7 kg par décennie ; surpoids et obésité sont 1,7 fois plus fréquents après qu'avant 30 ans. Or l'âge moyen des femmes à l'accouchement est de presque 30 ans. Parallèlement, l'âge moyen des femmes à la première consultation d'infertilité a reculé de 3,5 ans au cours des 20 dernières années, et la proportion des femmes de plus de 35 ans a été multipliée par 3,5.

De nombreuses études épidémiologiques sur de grandes cohortes de femmes enceintes ont démontré le lien entre le poids à la conception et les chances de grossesses. Le risque de mettre plus d'un an à concevoir est augmenté de 27 % en cas de surpoids de la femme, et de 78 % en cas d'obésité (Ramlau-Hansen et al., 2007). Le poids à l'adolescence est également lié à la fertilité ultérieure, indépendamment du poids à l'âge adulte (Jokela et al., 2008). Il en est de même pour le poids à la naissance (Nohr et al., 2009) : un petit poids de naissance (<2 500 g à terme ou 1 500 g en cas de prématurité) ou un poids de naissance élevé (>4 500 g à terme ou 3 500 g en cas de prématurité) sont associés à un allongement du délai nécessaire à concevoir. Enfin, le surpoids et l'obésité majorent les risques de complication pour la mère (hypertension artérielle gravidique, diabète gestationnel, accouchement prématuré, césarienne, complications du *post partum*) mais aussi pour l'enfant à la naissance (macrosomie, malformations congénitales, dystocie des épaules, mortalité *in utero* et néonatale) voire au-delà (risque d'obésité accru chez l'enfant et l'adulte).

Le poids est un facteur majeur du risque d'infertilité par anovulation. Ce risque est multiplié par 1,3 pour un IMC compris entre 24 et 25,9 kg/m² et par environ 3,7 pour un IMC supérieur à 32 kg/m² (Rich-Edwards et al., 2002). La répartition des graisses au niveau abdominal est directement liée à la prévalence des troubles du cycle et aux chances de conception après traitement (Pasquali, 2006). Or l'épidémie d'obésité s'accompagne d'un accroissement de l'obésité abdominale : en France, pour 2009, l'étude ObEpi recensait 40 % de femmes avec un tour de taille supérieur à 88 cm ; cette proportion atteignait 65 % pour un tour de taille supérieur à 80 cm. La graisse abdominale, par le biais de l'insulinorésistance (Moran et Teede, 2009), est un puissant amplificateur de l'hyperandrogénie et par conséquent de l'anovulation chez les patientes ayant une prédisposition au syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Si le diagnostic biologique de l'insulinorésistance reste controversé, le terrain métabolique peut facilement être reconnu cliniquement par l'existence d'un rapport taille/hanche supérieur à 0,85, l'existence d'antécédents personnels de diabète gestationnel ou de macrosomie fœtale ou l'existence d'antécédents familiaux de diabète. Dans l'ensemble, 50 à 70 % des femmes souffrant de SOPK sont insulino-résistantes. Le SOPK est donc une véritable maladie métabolique avec 60 % d'obésité, 30 à 35 % d'intolérance aux hydrates de carbone et 7 à 10 % de diabète patent. Cet aspect métabolique conditionne non seulement les risques de complications pendant la grossesse, mais aussi les risques d'échecs des traitements inducteurs de l'ovulation. En effet, un IMC élevé est un facteur de risque de résistance au citrate de clomiphène (absence d'ovulation malgré l'augmentation des doses) et est lié à l'augmentation des doses de citrate de clomiphène ou de gonadotrophines nécessaires pour induire une croissance folliculaire. Le premier objectif de la prise en charge du SOPK est de réduire l'hyperandrogénie et l'insulinorésistance quand elle est présente par l'obtention d'une perte de poids. Même si les fausses-couches sont fréquentes, l'amélioration des troubles ovulatoires est parfois obtenue rapidement en 2 à 4 semaines, même pour des pertes de poids faible (de 5 à 10 % du poids initial) et même si l'IMC reste anormal.

En dehors des troubles de l'ovulation liés au SOPK, de nombreuses femmes obèses n'ont aucune difficulté pour concevoir. Néanmoins, pour une femme ovulatoire et hypofertile, toute augmentation de 1 point de l'IMC au delà de 39 kg/m² diminue les taux de grossesse spontanée à 1 an de 4 % (van der Steeg et al., 2008). Un IMC supérieur à 25 kg/m² est aussi associé à une augmentation de 67 % du risque de fausses couches spontanées (FCS) précoces et également de FCS répétées (Metwally et al., 2008). Chez des femmes traitées en AMP par FIV/ICSI (Maheshwari et al., 2007), la méta-analyse de 12 études montre qu'un IMC supérieur à 25 kg/m² diminue les chances de grossesse de 30 %, nécessite des doses plus fortes de gonadotrophines (+210 UI) et augmente de 33 % le risque de FCS. L'effet de l'IMC est cependant plus marqué sur le taux de succès des femmes jeunes que des femmes de plus de 36 ans, chez qui l'altération de la qualité ovocytaire devient le facteur prédominant d'échec (Sneed et al., 2008).

Le modèle du don d'ovocytes suggère également un impact négatif de l'obésité sur l'endomètre et le développement embryonnaire précoce. En effet, le taux de grossesses évolutives des receveuses en surpoids ou obèses est significativement diminué comparé à celui des receveuses de poids normal (Bellver et al., 2007).

E. Comment évaluer l'efficacité des traitements de l'infertilité ?

Dans certaines situations peu fréquentes de stérilité absolue, tels qu'un hypogonadisme hypogonadotrope, une obstruction totale des deux trompes ou une éjaculation rétrograde, l'efficacité thérapeutique peut être mesurée assez simplement. Mais le plus souvent l'évaluation de l'efficacité de la prise en charge des couples infertiles est très complexe pour plusieurs raisons. En effet, les critères d'appréciation des effets des traitements et notamment de l'AMP sont très variables. Dans de nombreux bilans et études on parle de taux de succès ou de taux de grossesse calculés par cycle de traitement. En cas de FIV, il peut s'agir du taux par transfert embryonnaire, par ponction ovocytaire ou par début de stimulation de l'ovulation. Plus que le taux de grossesse, c'est le taux de « bébés à la maison » ou le taux de naissance d'un enfant unique et en bonne santé qu'il faudrait prendre en compte et non le taux de début de grossesse, critère qui surestime l'efficacité des traitements. Enfin l'évaluation ne devrait pas porter sur un cycle mais sur un couple d'où l'intérêt du calcul de taux cumulatifs.

Dans ce contexte il est intéressant de voir quelle est la proportion de couples infertiles qui deviennent parents et comment la grossesse a été obtenue quand ils sont pris en charge dans un centre d'infertilité. Malheureusement très peu d'études ont été faites avec cet objectif.

Récemment dans une étude menée aux Pays-Bas, sur 946 couples infertiles consultant pour la première fois dans un seul centre a montré que 484 (51 %) étaient devenus parents dans un délai de 5 à 8 ans (Donckers et al., 2011). La grossesse avait été obtenue naturellement dans 46 % des cas, par FIV dans 18 %, par insémination artificielle dans 11 % et par induction hormonale de l'ovulation dans 11 % des cas. Dans une étude similaire faite sur une population différente puisqu'il s'agissait de 1 311 hommes ayant consulté au centre d'infertilité masculine du CHU de Toulouse, on a trouvé que 637 (56 %) étaient devenus pères dans un délai de 4 à 9 ans (Walschaerts et al., 2012). La grossesse avait été obtenue naturellement dans 29 % des cas, par FIV dans 37 % des cas dont la plupart par ICSI et par insémination artificielle dans 15 % des cas. Ces résultats qui devraient être confirmés par des études prospectives sont néanmoins intéressants car ils montrent qu'une forte proportion de couples infertiles ne restent pas sans enfant, que la proportion de grossesses naturelles est loin d'être négligeable et que le mode d'obtention de la grossesse dépend du type d'infertilité.

Points-clés

- L'insuffisance ovarienne débutante est une étiologie fréquente d'infertilité. Des informations sont nécessaires pour expliquer au grand public la baisse de la fertilité due à l'âge.
- Le syndrome des ovaires polykystiques est l'étiologie la plus fréquente d'anovulation.
- L'analyse du sperme reste l'approche la plus pertinente pour évaluer l'infertilité masculine et orienter les choix thérapeutiques.
- L'origine génétique des dysfonctionnements testiculaires est mieux caractérisée même si les causes des altérations de la production des spermatozoïdes restent très souvent méconnues.

Pistes pour la recherche

- Identification des gènes et des facteurs épigénétiques responsables d'infertilité et analyse de leurs mécanismes d'action.
- Evaluation des conséquences pour la santé de l'enfant de l'utilisation de gamètes anormaux au cours d'une AMP.
- Modalités de production et de maturation de cellules germinales et de gamètes à partir de cellules souches.
- Identification de marqueurs de la qualité ovocytaire.
- Identification des protéines impliquées dans le stockage et la maturation folliculaire et connaissance de leur régulation.
- Identification de marqueurs endométriaux de l'implantation pour améliorer les taux de réussite des techniques d'AMP.

RÉFÉRENCES

Amory JK Drug effects on spermatogenesis (2007). *Drugs of today* 43:717-24.

Arnoult C Escoffier J. Musch L Pierre V (2012). Les phospholipases enzymes clés de la physiologie spermatique : Quels enjeux thérapeutiques ? *Med Sci* 28, 512-518.

Auger J (2010). Assessing human sperm morphology: top models, underdogs or biometrics. *Asian J Androl* 12, 36-46.

Baazem A. Belzile E. Ciampi A. Dohle G (2010). Varicocele and male factor infertility treatment: A new meta-analysis and review of the role of varicocele repair. *European Urol* 60, 796-808.

Bakos HW, Mitchell M, Setchell BP, Lane M (2011). The effect of paternal diet-induced obesity on sperm function and fertilization in a mouse model. *Int J Androl* 34, 402-410.

Barratt CL, Aitken RJ, Björndahl L, Carrell DT (2010). Sperm DNA: organization, protection and vulnerability: from basic science to clinical applications--a position report. *Hum Reprod* 25, 824-38.

Bellver J, Melo MA, Bosch E, Serra V, Remohí J, Pellicer A (2007). Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of the endometrium. *Fertil Steril* 88, 446-451.

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

Brazil C (2010). Practical semen analysis : from A to Z. *Asian J Androl* 12, 14-20.

Castetbon K, Vernay M, Malon A, Salanave B, Deschamps V, Roudier C, Oleko A, Szego E, Herberg S (2009). Dietary intake, physical activity and nutritional status in adults: the French nutrition and health survey (ENNS, 2006-2007). *Br J Nutr* 102, 733-743.

Chalas Boissonas C, El Abdalaoui H, Haelewyn V, Fauque P (2010). Specific epigenetic alterations of IGF2-H19 locus in spermatozoa from infertile men. *Eur J Hum Genet* 18, 73-80.

Charles MA, Basdevant A, Eschwege E (2009). Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. *ObÉpi – Roche*.

Chavarro JE, Toth TL, Wright DL, Meeker JD, Hauser R (2009). Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic. *Fertil Steril* 93, 2222-2231.

Chevrier L, Guimiot F, de Roux N (2011). GnRH receptor mutations in isolated gonadotropic deficiency. *Mol Cell Endocrinol* 346, 21-28.

Christin-Maitre S, Braham R (2008). General mechanisms of premature ovarian failure and clinical check-up. *Gynecol Obstet Fertil* 36, 857-861.

Collins J, Diedrich K, Franks S, Geraedts JP, Jacobs PA, Karges B, Kennedy S, Marozzi A, Regan L, Baird DT, Crosignani PG, Devroey P, Diczfalusy E, Evers JL, Fauser BC, Fraser L, Gianaroli L, Glasier A, Liebaers I, Ragni G, Sunde A, Tarlatzis B, Van Steirteghem A, Collins J (2008). Genetic aspects of female reproduction. *Hum Reprod Update* 14, 293-307.

Cortet-Rudelli C, Sapin R, Bonneville JF, Brue T (2007). Etiological diagnosis of hyperprolactinemia. *Ann Endocrinol* 68, 98-105.

Cunningham KA, Beagley KW (2008). Male genital tract chlamydial infection: Implication for pathologies and infertility. *Biol Reprod*. 79, 180-189.

Dechanet C, Anahory T, Mathieu Daude JC, Quantin X, Reyftmann L, Hamamah S, Hedon B, Dechaud H (2011). Effects of cigarette smoking on reproduction. *Hum Reprod Update* 17, 76-95.

De Vos M, Devroey P, Fauser BC (2010). Primary ovarian insufficiency. *Lancet* 376, 911-921.

de Ziegler D, Borghese B, Chapron C (2010). Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet* 376, 730-738.

Dieterich K, Soto Rifo R, Faure AK, Hennebicq S, Ben Amar B, Zahi M, Perrin J, Martinez D, Sèle B, Jouk PS, Ohlmann T, Rousseaux S, Lunardi J, Ray PF (2007). Homozygous mutation of AURKC yields large-headed polyploid spermatozoa and causes male infertility. *Nat Genet* 39, 661-665.

Donckers J, Evers JLH, Land JA (2011). The long-term outcome of 946 consecutive couples visiting a fertility clinic in 2001-2003. *Fertil Steril* 96, 160-164.

Fode M, Krogh-Jespersen S, Brackett NL, Ohl DA, Lynne CM, Sønksen J (2012). Male sexual dysfunction and infertility associated with neurological disorders. *Asian J Androl* 14, 61-68.

Gordon CM (2010). Clinical practice. Functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 363, 365-371.

Gougeon A (2005). The biological aspects of risks of infertility due to age: the female side. *Rev Epidemiol Sante Publique* 53, 2S37-45.

Guimiot F, Teixeira L, Dodé C, Delezoide AL, Hardelin JP (2011). Kallmann syndrome - a fetopathological sequence. *Med Sci* 27, 135-137.

Hansen KR, Knowlton NS, Thyer AC, Charleston JS, Soules MR, Klein NA (2008). A new model of reproductive aging: the decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause. *Hum Reprod* 23, 699-708.

Harbuz R, Zouari R, Pierre V, Ben Khelifa M, Kharouf M, Coutton C, Merdassi G, Abada F, Escoffier J, Nikas Y, Vialard F, Koscinski I, Triki C, Sermondade N, Schweitzer T, Zhioua A, Zhioua F, Latrous H, Halouani L, Ouafi M, Makni M, Jouk PS, Sèle B, Hennebicq S, Satre V, Viville S, Arnoult C, Lunardi J, Ray PF (2011). A recurrent deletion of DPY19L2 causes infertility in man by blocking sperm head elongation and acrosome formation. *Am J Hum Genet* 88; 351-361.

Hildebrand MS, Avenarius MR, Fellous M, Zhang Y, Meyer NC, Auer J, Serres C, Kahrizi K, Najmabadi H, Beckmann JS, Smith RJ (2010). Genetic male infertility and mutation of CATSPER ion channels. *Eur J Hum Genet* 18, 1178-1184.

Hořejší J (2012). Congenital developmental defects of derivatives of müllerian ducts. *Endocr Dev* 22, 251-270.

Jefferys A, Siassakos D, Wardle P (2012). The management of retrograde ejaculation; a systematic review and update. *Fertil Steril* 97, 306-312.

Jensen TK, Andersson AM, Jørgensen N, Andersen AG, Carlsen E, Petersen JH, Skakkebaek NE (2004). Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril* 82, 863-870

Jeruss JF, Woodruff TK (2009). Preservation of fertility in patients with cancer. *N Engl J Med* 360, 902-911.

Jokela M, Elovainio M, Kivimäki M (2008). Lower fertility associated with obesity and underweight with US National Longitudinal Survey on Youth. *Am J Clin Nutr* 88, 886-893

Kort HI, Massey JB, Elsnér CW, Mitchell-Leef D, Shapiro DB, Witt MA, Roudebush WE (2006). Impact of body mass index values on sperm quantity and quality. *J Androl* 27, 450-452.

Koscinski I, Elinati E, Fossard C, Redin C, Muller J, Velez de la Calle J, Schmitt F, Ben Khelifa M, Ray PF, Kilani Z, Barratt CL, Viville S. (2011). DPY19L2 deletion as a major cause of globozoospermia. *Am J Hum Genet* 88, 344-350.

Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E (2004). Klinefelter's syndrome. *Lancet* 364, 273-283.

Lessey BA (2011). Assessment of endometrial receptivity. *Fertil Steril* 96, 522-529.

Luddi A, Margollicci M, Gambera L, Serafini F, Cioni M, De Leo V, Balestri P, Piomboni P (2009). Spermatogenesis in a man with complete deletion of USP9Y. *N Engl J Med* 360, 881-885.

Magnusdottir EV, Thorsteinsson T, Thorsteinsdottir S, Heimisdottir M, Olafsdottir K (2005). Persistent organochlorines, sedentary occupation, obesity and human male subfertility. *Hum Reprod* 20, 208-215.

Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S (2007). Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology--a systematic review. *Hum Reprod Update* 13, 433-444

Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC (2008). Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril* 90, 714-726.

Mieusset R (2010). Anomalies postnatales du développement de la spermatogénèse associées aux troubles de la migration testiculaire. *Andrologie* 20, 179-189.

Milano W, D'Acunto CW, De Rosa M, Festa M, Milano L, Petrella C, Capasso A (2011). Recent clinical aspects of hyperprolactinemia induced by antipsychotics. *Rev Recent Clin Trials* 6, 52-63.

- Moran L, Teede H (2009). Metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 15, 477-488.
- Muthusami, K.R., Chinnaswamy, P (2005). Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality. *Fertil Steril* 84, 919-924.
- Mylonas I (2012). Female genital Chlamydia trachomatis infection: where are we heading?. *Arch Gynecol Obstet* 285, 1271-1285.
- Nelson SM, Anderson RA, Broekmans FJ, Raine-Fenning N, Fleming R, La Marca A (2012). Anti-Müllerian hormone: clairvoyance or crystal clear?. *Hum Reprod* 27, 631-636.
- Nguyen RH, Wilcox AJ, Skjaerven R, Baird DD (2007). Men's body mass index and infertility. *Hum Reprod* 22, 2488-2493.
- Noblanc A, Kocer A, Drevet JR (2012). Protection post-testiculaire des gamètes mâles contre les dommages radicalaires : le rôle de l'épididyme. *Med Sci* 28, 519-525.
- Nohr EA, Vaeth M, Rasmussen S, Ramlau-Hansen CH, Olsen J (2009). Waiting time to pregnancy according to maternal birthweight and prepregnancy BMI. *Hum Reprod* 24, 226-232.
- Nugent BM, Tobet SA, Lara HE, Lucion AB, Wilson ME, Recabarren SE, Paredes AH (2012). Hormonal programming across the lifespan. *Horm Metab Res* 44, 577-586.
- O'Flynn O'Brien KL, Varghese AC, Agarwal A (2010). The genetic cause of male factor infertility: A review. *Fertil Steril* 93, 1-12.
- Oliva R (2006). Protamines and male infertility. *Hum Reprod Update* 12, 417-435.
- Pasquali R (2006). Obesity, fat distribution and infertility. *Maturitas* 54, 363-371.
- Pritts EA, Parker WH, Olive DL (2009). Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 91, 1215-1223.
- Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, Bonde JP, Sorensen TI, Olsen J (2007). Subfecundity in overweight and obese couples. *Hum Reprod* 22, 1634-1637.
- Rich-Edwards JW, Spiegelman D, Garland M, Hertzmark E, Hunter DJ, Colditz GA, Willett WC, Wand H, Manson JE (2002). Physical activity, body mass index and ovulatory disorder infertility. *Epidemiology* 13, 184-190.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 19, 41-47.
- Sallmen M, Sandler DP, Hoppin JA, Blair A, Baird DD (2006). Reduced fertility among overweight and obese men. *Epidemiology* 17, 520-523.
- Sermondade N, Elloumi H, Berthaut I, Mathieu E, Delarouzière V, Ravel C, Mandelbaum J (2010). Progressive alcohol-induced sperm alterations leading to spermatogenic arrest, which was reversed after alcohol withdrawal. *Reprod Biomed Online* 20, 324-327.
- Sermondade N, Faure C, Fezeu L, Lévy R, Czernichow S (2012). Obesity and increased risk for oligozoospermia and azoospermia. *Arch Int Med* 172, 440-442.
- Sneed ML, Uhler ML, Grotjan HE, Rapisarda JJ, Lederer KJ, Beltsos AN (2008). Body mass index: impact on IVF success appears age-related. *Human Reprod* 23, 1835-1839.

- Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, Lopes P, Tabaste JM, Spira A (1991). Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod* 6, 811-816.
- Tollner TL, Bevins CL, Cherr GN (2012). Multifunctional glycoprotein DEFB126--a curious story of defensin-clad spermatozoa. *Nat Rev Urol* 9, 365-375.
- Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Hompes PG, Burggraaff JM, Oosterhuis GJ, Bossuyt PM, van der Veen F, Mol BW (2008). Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Human Reprod* 23, 324-328.
- Van Saen D, Gies I, De Schepper J, Tournaye H, Goossens E (2012). Can pubertal boys with Klinefelter syndrome benefit from spermatogonial stem cell banking. *Hum Reprod* 27, 323-330.
- Wallace WH, Kelsey TW (2012). Human ovarian reserve from conception to the menopause. *PLoS One* 5, e8772.
- Walschaerts M, Bujan L, Isus F, Parinaud J, Mieusset R, Thonneau P.(2012). Cumulative parenthood rates in 1735 couples: impact of male factor infertility. *Hum Reprod* 27, 1184-1190.
- Wegner CC, Clifford AL, Jilbert PM, Henry MA, Gentry WL (2010). Abnormally high body mass index and tobacco use are associated with poor sperm quality as revealed by reduced sperm binding to hyaluronan-coated slides. *Fertil Steril* 93, 332-334.
- WHO Technical Report Series (1992). Recent Advances in Medically Assisted Conception. *World Health Organization* 820, 1-111.
- WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, 5th edn (2010). Geneva: *World Health Organization*
- Young J (2012). Approach to the male patient with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 97, 707-718.

II.2.2 Causes infectieuses

Parmi les causes majeures des altérations de la fertilité se trouvent les pathologies infectieuses, essentiellement les infections sexuellement transmissibles (IST), définies en 2001 par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France comme « des infections dont les agents responsables sont exclusivement ou préférentiellement transmis par voie sexuelle et qui justifient de la prise en charge du ou des partenaires ».

Chez la femme en période d'activité sexuelle, l'atteinte inflammatoire pelvienne (salpingite chronique et endométrite essentiellement) est une des infections les plus fréquentes (Sweet, 2012). Elle peut évoluer à bas bruit et conduire à des lésions tubaires histologiques caractéristiques entraînant souvent une stérilité ou des grossesses ectopiques résultant d'une occlusion tubaire (Haggerty et Ness, 2006). L'infertilité a une origine tubaire dans 50 % des cas et 15 à 21 % des patientes présentant un épisode de salpingite aiguë présenteront une infertilité. Ce risque augmente avec le nombre d'épisodes (Raiga et Mage, 1996). La prévalence de pathologie tubaire chez les couples infertiles a été estimée entre 10 et 30 % (Evers, 2002). Un traitement bien conduit aboutissant à la guérison bactériologique de la salpingite ne met pas à l'abri du déclenchement des processus immunitaires qui engendrent des lésions scléroatrophiques tubaires irréversibles.

Chez l'homme, les infections urogénitales et l'inflammation demeurent un facteur étiologique important de l'infertilité masculine (Rusz et al., 2012). Les infections du tractus génito-urinaire masculin sont responsables d'environ 15 % des infertilités (Pellati et al., 2008). Les infections peuvent toucher différents sites comme les testicules, l'épididyme et les glandes annexes. Les spermatozoïdes eux-mêmes peuvent être affectés (développement, maturation et transport). Les infections des glandes annexes (*Male accessory gland infections* – MAGI) peuvent avoir pour conséquences une altération de la qualité du sperme, notamment en cas de prostatite chronique (La Vignera et al., 2011; Vicari et al., 2012).

A. Principaux microorganismes impliqués, prévalences et liens avec l'infertilité

De nombreux microorganismes peuvent entraîner des infections uro-génitales. Les bactéries sont les causes les plus fréquentes des infections sexuellement transmissibles, notamment *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae*.

Les relations possibles entre microorganismes et infertilité sont schématisées dans le **tableau XII**.

TABLEAU XII. Associations possibles entre microorganismes et infertilité (Pellati et al., 2008)

Microorganisme	Infertilité féminine			Infertilité masculine		
	cervico-vaginale	utérine	tubaire/pelvienne	testicule/epididyme	prostate/glandes annexes	sperme
<i>C. trachomatis</i>	oui	oui	oui (très commun)	oui	douteux	possible
<i>N. gonorrhoeae</i>	oui	oui	oui	oui	probable	probable
<i>M. hominis</i>	probable	possible	?	douteux	douteux	douteux
<i>U. urealyticum</i>	probable	possible	?	douteux	douteux	douteux
<i>M. genitalium</i>	probable	possible	probable	douteux	douteux	
Vaginose bactérienne	possible	possible	probable	douteux	douteux	douteux
<i>E. coli</i>	douteux	possible	possible	oui (commun)	oui (commun)	possible
<i>Candida</i>	douteux	douteux	improbable	douteux	douteux	rares cas
<i>T. vaginalis</i>	cofacteur?	douteux	cofacteur?	douteux	douteux	probable
HSV	douteux	douteux	?	douteux	douteux	probable

Le rapport de 2011 de l'Organisation mondiale de la santé (OMS, 2011) présente l'estimation des principales IST (*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* et syphilis) pour 2005, chez les adultes de 14 à 49 ans. Le nombre total de nouveaux cas a été estimé à 101 millions pour *C. trachomatis*, et 88 millions pour *N. gonorrhoeae*. Le **tableau XIII** donne les estimations mondiales et européennes de ces IST. Depuis 2009, l'*European Center for Disease Prevention and Control* (ECDC) coordonne la surveillance des IST en Europe. Le 1^{er} rapport de surveillance couvre les années 1990 à 2009¹¹.

TABEAU XIII. Estimation des prévalences des infections à *C. trachomatis* et à *N. gonorrhoeae* en Europe et dans le monde en 2005

Bactérie/Région	Prévalence (%)		Nombre de cas (millions)		
	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Total
<i>C. trachomatis</i>					
Europe	4,16	1,89	9,41	4,32	13,73
Monde	3,53	2,22	59,28	38,63	97,91
<i>N. gonorrhoeae</i>					
Europe	0,4	0,21	0,90	0,47	1,37
Monde	1,02	0,79	17,12	13,77	30,89

a) *Neisseria gonorrhoeae*

Pathologie

Chez l'homme, cette bactérie donne fréquemment des uréthrites rarement compliquées d'autres infections du tractus génital. Cependant, en l'absence de traitement, la gonorrhée peut causer épididymite ou orchite, voire une obstruction du transport du sperme et une infertilité (Marshall et al., 1987 ; Osegebe, 1991).

Chez la femme, l'infection initiale touche l'endocol, et s'accompagne d'une infection uréthrale. Une infection ascendante peut survenir dans environ 10–20 % des cas, se traduisant par une infection pelvienne aiguë (salpingite, endométrite, abcès tubo-ovarien) à l'origine de complications chroniques.

Prévalence en Europe et en France

En Europe, en 2009, 29 202 cas de gonorrhée ont été rapportés dans 28 états, avec 58 % de tous les cas pour le Royaume-Uni et une incidence globale de 9,7/100 000. Elle est 3 fois plus fréquente chez les hommes (15,9/100 000) que chez les femmes (6,3/100 000), et 44 % sont diagnostiqués chez les jeunes de 15 à 24 ans.

Les gonococcies sont majoritairement diagnostiquées chez les hommes, bien que la population des femmes infectées soit certainement sous-estimée en raison du caractère le plus souvent asymptomatique de cette IST. La classe d'âge la plus affectée est celle des 21–30 ans chez les hommes et celle des 16–25 ans chez les femmes. La hausse du nombre annuel d'infections à *N. gonorrhoeae*, notée depuis 1996, s'est accélérée en 2009. Une progression des comportements et pratiques à risque (utilisation inconstante du

¹¹ http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/110526_SUR_STI_in_Europe_1990-2009.pdf

préservatif, partenaires multiples, partenaire sexuel d'une personne infectée...) pourrait expliquer cette augmentation. L'infection à *N. gonorrhoeae* peut être associée à d'autres IST (notamment *C. trachomatis*).

b) *Chlamydia trachomatis*

Pathologie

Les bactéries du genre *Chlamydia* provoquent des infections oculaires, respiratoires et génitales. Les sérovars D à K sont responsables des infections génitales. La capacité de *C. trachomatis* à se transformer régulièrement à partir des formes dormantes (corps élémentaires) en forme répliquative permet sa persistance dans le tractus génital (Stephens et al., 2011). Les étapes initiales de la réponse immunitaire à l'infection à *Chlamydia* ont été revues récemment (Agrawal et al., 2011). La plupart des infections initialement « silencieuses » peuvent le rester pendant des mois, voire des années. La majorité des femmes et des hommes sont diagnostiqués à la suite d'un test de routine ou d'un dépistage de contacts sexuels.

Le lien entre infertilité et infection à *C. trachomatis* est fort (de Lima Freitas, 2011). La recherche d'anticorps IgG anti-*Chlamydia* est un test sensible et spécifique pour un diagnostic d'infertilité tubaire (Broeze et al., 2011 ; Stephens et al., 2011). Les femmes avec un taux d'IgG anti *C. trachomatis* élevé ont une possibilité de grossesse plus faible même en l'absence de pathologie tubaire évidente (Coppus et al., 2011). Les protéines de la membrane de *C. trachomatis* peuvent accentuer l'inflammation et les femmes qui présentent des anticorps dirigés contre ces protéines ont une possibilité inférieure de mener une grossesse à terme (42 versus 85,7 %) et d'avoir un enfant vivant (0 versus 80 %) (Taylor et al., 2011). La corrélation est très forte en cas de détection d'Ac anti « *heat-shock* » protéines — HSP (Stephens et al., 2011).

Dans une étude chilienne, l'incidence de l'infection à *C. trachomatis* chez les partenaires masculins des couples infertiles est de 38,6 % (Vigil et al., 2002). Chez l'homme, la présence de *Chlamydia* (même asymptomatique) pourrait dérégler la fonction spermatique (Veznik et al., 2004). La prostatite chronique liée à *C. trachomatis* a un impact significatif sur la fertilité des couples, notamment sur la qualité spermatique (Mazzoli et al., 2010) bien que ceci ne soit pas démontré dans toutes les études portant sur les hommes infertiles (Hossein-zadeh, 2004). L'impact de l'infection sur la fertilité masculine pourrait être dû non seulement à une altération du sperme (Eley et al., 2005), mais également à une inflammation du tractus génital (Ochsendorf et al., 1999). Pour d'autres auteurs, la cause principale serait une transmission de l'infection aux partenaires féminins, entraînant une inflammation et la production d'anticorps antispermatozoïdes (Vigil et al., 2002). L'exposition *in vitro* de spermatozoïdes aux corps élémentaires de *C. trachomatis* entraîne une mort cellulaire (Hossein-zadeh et al., 2004).

Prévalence en Europe et en France

En Europe, *C. trachomatis* est la cause d'IST la plus fréquente. En 2009, 343 958 cas de *Chlamydia* ont été rapportés dans 23 états membres, dont 88 % dans 4 pays (Danemark, Norvège, Suède et Royaume-Uni).

En France, en 2008, et ce depuis 1997, le nombre de cas relevés par les réseaux de surveillance n'a cessé d'augmenter¹². Depuis 2002, le dépistage des formes asymptomatiques est en forte progression.

¹² http://www.invs.sante.fr/surveillance/ist/bulletins_ist/bulletin_ist_311208.pdf [archive] Bulletin des réseaux de surveillance des infections sexuellement transmissibles au 31 décembre 2008 – Rénago, Rénachla et RésIST

Une enquête nationale auprès d'un échantillon aléatoire de la population de 18-68 ans a été réalisée par téléphone en 2006. Un dépistage avec un autoprélèvement à domicile a été proposé à un sous-échantillon d'individus âgés de 18 à 44 ans (NatChla). Au total 2 580 personnes ont été testées. La prévalence était de 1,4 % chez les hommes et de 1,6 % chez les femmes âgés de 18 à 44 ans, et plus élevée chez les 18-29 ans (hommes : 2,5 % ; femmes : 3,2 %) (Goulet, 2011).

B. Autres bactéries

L'incidence d'*U. urealyticum* dans le sperme des hommes infertiles varie de 7 à 42 %. Cette infection peut entraîner la mort d'embryon sans nécessairement affecter la qualité du sperme : les spermatozoïdes isolés de sperme infecté présentent des altérations de l'ADN peut-être à l'origine d'une altération du développement embryonnaire (Reichart et al., 2000). Ces bactéries ont également été rendues responsables de troubles de la fertilité chez les femmes (McGowin et Anderson-Smits, 2011). *M. genitalium* est clairement associé aux cervicites, endométrites et, sérologiquement aux salpingites, inflammations pelviennes et stérilités tubaires (Haggerty et Taylor, 2011).

Escherichia coli est la cause la plus fréquente d'épididymo-orchite non due à une IST, et est impliquée dans 65-80 % des prostatites aiguës ou chroniques. La bactérie peut donc être à l'origine d'infertilité masculine comme d'autres entérobactéries (*Klebsiella*, *Salmonella* et *Proteus*).

Helicobacter pylori est le seul microorganisme à altérer la fertilité sans infecter le tractus génital. Sa prévalence est accrue chez les hommes et femmes infertiles et des anticorps anti-*H. pylori* ont été trouvés dans les fluides génitaux des patients infertiles (fluide folliculaire, sperme, et plus rarement sécrétions vaginales) ; ces anticorps réagissent avec la queue et la région péricentriolaire des spermatozoïdes riches en tubuline qui est homologue de certaines protéines bactériennes, avec pour conséquence une altération de la qualité du sperme.

C. Infections par des virus

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) peut altérer les paramètres du sperme (Kehl et al., 2011), aggraver une IST concomitante, et le traitement peut détériorer le système reproducteur. Les infections à VIH peuvent nécessiter un recours à l'AMP afin d'éviter la transmission du virus au partenaire ou à l'enfant en cas de procréation.

La présence de l'ADN d'*Herpes virus* (HSV) a été démontrée dans environ 50 % des échantillons de sperme d'hommes infertiles, en lien significatif avec des anomalies (nombre, mobilité des spermatozoïdes) (Kapranos et al., 2003).

L'infection par le virus de l'hépatite B peut altérer les paramètres du sperme et entraîner des dommages de l'ADN des spermatozoïdes (Chen et al., 2011). Des résultats similaires ont été observés pour l'infection avec le virus de l'hépatite C (La Vignera et Condorelli, 2012).

On peut noter que certaines infections à *Papilloma virus* pouvant évoluer vers le cancer du col de l'utérus, notamment chez la femme jeune, peuvent être associées de façon marginale à une impossibilité de concevoir. On a observé (Foresta et al., 2010) une prévalence de l'infection du sperme plus forte chez les patients infertiles (10,2 *versus* 2,2 %). Les spermatozoïdes infectés sont capables de transmettre le génome viral aux ovocytes, et certains gènes peuvent être transcrits. Par ailleurs, il existe un risque accru de perte embryonnaire dans les FIV quand le sperme est infecté (Garolla, 2011 ; Foresta et al., 2011).

Enfin, les oreillons ou parotidite ourlienne, dus à un paramyxovirus, *Myxovirus parotidis*, généralement sans conséquence chez le jeune enfant, peuvent entraîner des complications graves à l'âge adulte, notamment une stérilité due à l'atteinte des testicules. Environ 25 % des hommes ayant contracté les oreillons après

leur puberté deviennent infertiles. La vaccination a cependant contribué à une nette diminution de l'incidence des oreillons en France en passant de centaines de milliers de cas par an au milieu des années 1980 à quelques milliers ces dernières années. En 2010, les plus de 20 ans représentaient près de la moitié des cas recensés.

En conclusion, les infections touchant le tractus urogénital de l'homme ou de la femme sont une des causes majeures de l'infertilité. Parmi les agents pathogènes recensés, les microorganismes responsables d'IST et notamment *C. trachomatis*, représentent une cible prioritaire de l'action des politiques de santé publique.

En France, la connaissance et la prise en charge des IST ont progressé, avec notamment la réorganisation des structures de prise en charge, le développement des réseaux de surveillance, et du dépistage. Un plan national de lutte contre le VIH/Sida et les IST 2010-2014 a été mis en place.

Points-clés

- Les infections sexuellement transmissibles (IST) sont une cause majeure d'altération de la fertilité même si les infections uro-génitales peuvent bénéficier d'un dépistage et d'une prise en charge systématiques.
- Selon l'OMS environ 448 millions de nouveaux cas d'IST sont détectés chaque année dans le monde.
- *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoea* sont les causes les plus fréquentes des IST affectant la fertilité.
- La connaissance incomplète de l'infection et l'hétérogénéité des pratiques incitent à proposer une formation continue des médecins et des campagnes d'information du public.
- La recherche d'un vaccin efficace contre ces infections doit être encouragée, malgré les difficultés rencontrées.

RÉFÉRENCES

Agrawal T, Bhengraj AR, Vats V, Salhan S, Mittal A (2011). Expression of TLR 2, TLR 4 and iNOS in cervical monocytes of *Chlamydia trachomatis*-infected women and their role in host immune response. *Am J Reprod Immunol* 66, 534-543.

Andrade-Rocha FT (2003). *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in men attending for routine semen analysis. Prevalence, incidence by age and clinical settings, influence on sperm characteristics, relationship with the leukocyte count and clinical value. *Urol Int* 71, 377-381.

BEH numéros thématiques: 2006, n° 37-38; 2011, n°26-27-28 et 2012, n°29-30.

Broeze KA, Opmeer BC, Coppus SF, Van Geloven N, Alves MF, Anestad G, Bhattacharya S, Allan J, Guerra-Infante MF, Den Hartog JE, Land JA, Idahl A, Van der Linden PJ, Mouton JW, Ng EH, Van der Steeg JW, Steures P, Svenstrup HF, Tiitinen A, Toye B, Van der Veen F, Mol BW (2011). *Chlamydia* antibody testing and diagnosing tubal pathology in subfertile women: an individual patient data meta-analysis. *Hum Reprod Update* 17, 301-310.

Cazein F, Le Strat Y, Pillonel J, Lot F, Bousquet V, Pinget R, Le Vu S, Brand D, Brunet C, Thierry D, Leclerc M, Benyelles L, Couturier S, Da Costa C, Barin F, Semaille C (2011). Dépistage du VIH et découvertes de séropositivité, France, 2003-2010. *BEH* n°43-44.

- Chen JW, Cui Y, Zhang XX (2011). Investigate the impact of hepatitis B virus infection on sperm DNA integrity. *Chinese J Exp Clin Virol* 25, 345-347.
- Coppus SF, Land JA, Opmeer BC, Steures P, Eijkemans MJ, Hompes PG, Bossuyt PM, van der Veen F, Mol BW, van der Steeg JW (2011). *Chlamydia trachomatis* IgG seropositivity is associated with lower natural conception rates in ovulatory subfertile women without visible tubal pathology. *Hum Reprod* 6, 3061-3067.
- de Lima Freitas NS, Borborema-Santos CM, Barroso Serrão das Neves D, Costa de Oliveira CM, Dutra Ferreira JR, Astolfi-Filho S (2011). High prevalence detection of *Chlamydia trachomatis* by polymerase chain reaction in endocervical samples of infertile women attending university hospital in Manaus-Amazonas, Brazil. *Gynecol Obstet Invest* 72, 220-226.
- Eley A, Pacey AA, Galdiero M, Galdiero M, Galdiero F (2005). Can *Chlamydia trachomatis* directly damage your sperm? *Lancet Infect Dis* 5, 53-57.
- Evers JL (2002). Female subfertility. *Lancet* 360, 151-159.
- Foresta C, Pizzol D, Moretti A, Barzon L, Palù G, Garolla A. (2010) Clinical and prognostic significance of human papillomavirus DNA in the sperm or exfoliated cells of infertile patients and subjects with risk factors. *Fertil Steril* 94, 1723-1727.
- Foresta C, Patassini C, Bertoldo A, Menegazzo M, Francavilla F, Barzon L, Ferlin A (2011). Mechanism of human papillomavirus binding to human spermatozoa and fertilizing ability of infected spermatozoa. *PLoS One* 6, e15036.
- Garolla A, Pizzol D, Foresta C (2011) The role of human papillomavirus on sperm function. *Curr Opin Obstet Gynecol* 23, 232-237.
- Goulet V, De Barbeyrac B, Raherison S, Prudhomme M, Velter A, Semaille C, Warszawski J (2011). Enquête nationale de prévalence de l'infection à *Chlamydia trachomatis* : à quelles personnes proposer un dépistage ? *BEH* n°12.
- Haggerty CL, Ness RB (2006). Epidemiology, pathogenesis and treatment of pelvic inflammatory disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 4, 235-247.
- Heard I, Gallay A, Fihman V, Duport N, Levy-Bruhl D, Favre M (2011). Caractéristiques de l'infection par les papillomavirus humains dans des frottis cervicaux normaux en France en 2009. *BEH* n°26-27-28.
- Hosseinzadeh S, Eley A, Pacey AA (2004). Semen quality of men with asymptomatic chlamydial infection. *J Androl* 25, 104-109.
- Kehl S, Weigel M, Müller D, Gentili M, Hornemann A, Sütterlin M (2011). HIV-infection and modern antiretroviral therapy impair sperm quality. *Arch Gynecol Obstet* 284, 229-233.
- La Vignera S, Vicari E, Condorelli RA, D'Agata R, Calogero AE (2011). Male accessory gland infection and sperm parameters (review). *Int J Androl* 34, e330-347.
- La Vignera S, Condorelli RA, Vicari E, D'Agata R, Calogero AE (2012). Sperm DNA damage in patients with chronic viral C hepatitis. *Eur J Intern Med* 23, e19-24.
- Marshall FF, Chang T, Vindivich D (1987). Microsurgical vasoepididymostomy to corpus epididymidis in treatment of inflammatory obstructive azoospermia. *Urology* 30, 565-567.
- Mazzoli S, Cai T, Addonizio P, Bechi A, Mondaini N, Bartoletti R (2010). *Chlamydia trachomatis* infection is related to poor semen quality in young prostatitis patients. *Eur Urol* 57, 708-714.
- McGowin CL, Anderson-Smith C (2011). *Mycoplasma genitalium*: an emerging cause of sexually transmitted disease in women. *PLoS Pathog* 7, e1001324.
- Ochsendorf FR, Ozdemir K, Rabenau H, Fenner T, Oremek R, Milbradt R, Doerr HW (1999). *Chlamydia trachomatis* and male infertility: chlamydia-IgA antibodies in seminal plasma are *C. trachomatis* specific and associated with an inflammatory response. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 12, 143-152.
- OMS (2011). Prevalence and incidence of selected sexually transmitted infections. Organisation Mondiale de la Santé. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502450_eng.pdf

- Osegbe DN (1991). Testicular function after unilateral bacterial epididymo-orchitis. *Eur Urol* 19, 204-208.
- Pellati D, Mylonakis I, Bertoloni G, Fiore C, Andrisani A, Ambrosini G, Armanini D (2008). Genital tract infections and infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 140, 3-11.
- Reichart M, Kahane I, Bartoov B (2000). In vivo and in vitro impairment of human and ram sperm nuclear chromatin integrity by sexually transmitted *Ureaplasma urealyticum* infection. *Biol Reprod* 63, 1041-1048.
- Rohde V, Erles K, Sattler HP, Derouet H, Wullich B, Schlehofer JR (1999). Detection of adeno-associated virus in human semen: does viral infection play a role in the pathogenesis of male infertility?. *Fertil Steril* 72, 814-816.
- Rusz A, Pilatz A, Wagenlehner F, Linn T, Diemer T, Schuppe HC, Lohmeyer J, Hossain H, Weidner W (2012). Influence of urogenital infections and inflammation on semen quality and male fertility. *World J Urol* 30, 23-30.
- Stephens AJ, Aubuchon M, Schust DJ (2011). Antichlamydial antibodies, human fertility, and pregnancy wastage. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2011, 525182.
- Sweet RL (2012). Pelvic Inflammatory Disease: Current Concepts of Diagnosis and Management. *Curr Infect Dis Rep* 14, 194-203.
- Taylor BD, Darville T, Tan C, Bavoil PM, Ness RB, Haggerty CL (2011). The role of *Chlamydia trachomatis* polymorphic membrane proteins in inflammation and sequelae among women with pelvic inflammatory disease. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2011, 989762.
- Veznik Z, Pospisil L, Svecova D, Zajicova A, Unzeitig V (2004). Chlamydiae in the ejaculate: their influence on the quality and morphology of sperm. *Acta Obstet Gynecol Scand* 83, 656-660.
- Vicari E, Calogero AE, Condorelli RA, Vicari LO, La Vignera S (2012). Male accessory gland infection frequency in infertile patients with chronic microbial prostatitis and irritable bowel syndrome. *Int J Androl* 35, 183-189.
- Vigil P, Morales P, Tapia A, Riquelme R, Salgado AM (2002). *Chlamydia trachomatis* infection in male partners of infertile couples: incidence and sperm function. *Andrologia* 34, 155-161.

II.2.3 Facteurs environnementaux autres qu'infectieux

A. Impact des facteurs physiques et chimiques sur la fertilité

Les facteurs environnementaux désignent l'ensemble des facteurs exogènes et non-essentiels aux êtres humains. Il existe plusieurs façons de les catégoriser, selon différents critères tels que leur origine, leur nature, leur mode d'action... Aucune de ces catégorisations n'est pleinement satisfaisante, mais nous partirons ici de celle (**Fig. 10**) consistant à distinguer les facteurs de nature physico-chimique (rayonnements, pesticides par exemple, qui peuvent être d'origine naturelle, anthropique ou thérapeutique), sociaux et biologiques (virus, bactéries... cf.II.2.2). Nous avons préféré ne pas distinguer les facteurs dits « comportementaux » (par exemple la nutrition ou le tabagisme) des autres facteurs environnementaux, car l'exposition à tout facteur a une nature comportementale (temps passé au soleil pour l'exposition aux UV par exemple).

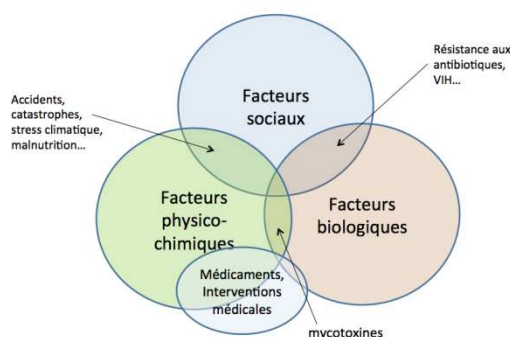


FIGURE 10. Différents types de facteurs environnementaux

Cette classification n'a pas vocation à opposer les différents facteurs entre eux, il est au contraire important de ne pas voir les différents types de facteurs de risque de troubles de la fertilité comme s'excluant mutuellement. Ceci est dû d'une part au caractère multifactoriel des troubles de la fertilité (par exemple, la conjonction de plusieurs anomalies génétiques peut être nécessaire à la survenue d'un trouble de la fertilité chez un couple donné) et d'autre part au fait qu'ils agissent à des *niveaux de causalité* distincts : un mécanisme génétique entraînant une infertilité pourra être dû à une exposition environnementale (de la génération considérée ou des générations précédentes). L'existence de causes génétiques au trouble ne doit donc pas être vue comme excluant un rôle de l'environnement. Pour le sociologue, cette exposition environnementale pourra être vue comme résultant de mécanismes essentiellement sociaux, amenant par exemple les sujets à avoir un comportement ou à vivre dans un lieu où ils seront exposés à ce facteur environnemental. Une anomalie tubaire (cause *proximale* de la stérilité) pourra être due à l'exposition à un agent viral (cause plus *distale*). De même, le surpoids, facteur de risque établi de troubles de la fertilité (Jensen et al., 1999 ; 2004), peut être lui-même causé par l'exposition à des facteurs environnementaux tels que les polluants organiques persistants à l'âge adulte ou durant la vie intra-utérine (Karmaus et al., 2009) ; ces effets doivent donc en partie être pris en compte dans l'estimation du fardeau des maladies dues à l'environnement. On voit bien là l'intrication en cercles concentriques des différents types de causes possibles des troubles de la fertilité.

La fertilité fait partie des caractéristiques de santé humaine les moins fréquemment considérées en relation avec les expositions environnementales. Ceci est probablement dû aux difficultés méthodologiques des études concernant l'impact de l'environnement sur la fertilité, et au nombre limité d'équipes maîtrisant ces difficultés et travaillant sur cette problématique. Sans reprendre des revues méthodologiques plus

détaillées (Bonde, 1996 ; Weinberg et Wilcox, 1998 ; Slama et al., 2004), on peut rappeler certaines spécificités des travaux sur la fertilité :

- l'unité d'observation, quand on s'intéresse à la fertilité du couple, n'est pas l'individu, mais le couple. Elle peut être la recherche de grossesse ou la période sans contraception. La tendance à raisonner au niveau de l'individu ou du couple et s'entend, par exemple dans des assertions souvent répétées comme « 15 % des couples souffriront d'infertilité au cours de leur vie », qui sont approximatives. En effet, la fréquence des troubles de l'infertilité dépend de la taille de la famille souhaitée, de la stabilité du couple et de la persistance du désir de grossesse après un « échec », facteurs qui sont susceptibles de varier fortement d'une époque ou d'une société à l'autre ;
- contrairement à la plupart des autres événements de santé, les sujets (les couples) ne sont pas « à risque » toute leur vie, mais pendant une fraction de temps très limitée qu'ils peuvent généralement eux-même définir. Le dénominateur (nombre de couples « à risque de grossesse » à un moment donné) est donc bien plus difficile à estimer que si on étudie le risque de cancer, où toute la population d'une tranche d'âge donné est à risque à chaque instant ;
- les marqueurs féminins de fertilité (caractéristiques du cycle menstruel, marqueurs d'ovulation), pour être caractérisés efficacement en population générale, impliquent une logistique relativement lourde (prélèvements urinaires ou sanguins répétés durant un ou plusieurs cycles, examens d'imagerie, dosages hormonaux) ; leurs niveaux peuvent être perturbés par l'utilisation, très fréquente, de contraception hormonale. Les caractéristiques hormonales et spermatiques sont relativement variables d'un moment à l'autre chez un même individu (Tielemans et al., 1997). Du fait du taux de participation des études impliquant un recueil spermatique souvent très faible, rendant plausibles les biais de sélection et du design d'étude le plus efficace pour caractériser l'impact de facteurs environnementaux sur les caractéristiques spermatiques il serait nécessaire de prévoir des recueils d'échantillons de sperme répétés chez chaque sujet au cours du temps, une approche jusqu'ici très peu utilisée ;
- la fenêtre d'exposition pertinente pour un effet sur la fertilité du couple débute avant la période sans contraception, ce qui, pour caractériser précisément les expositions, implique de recruter les couples avant l'arrêt de la contraception, ou en tout cas avant le début de la grossesse. Une telle approche est très lourde sur le plan logistique et a été très rarement mise en œuvre (Toft et al., 2012).

Pour la plupart des facteurs environnementaux, il faut noter que les connaissances actuelles concernant l'impact sur la fertilité sont limitées à l'effet potentiel des expositions à l'âge adulte, donc à relativement court terme. Pour un tout petit nombre de facteurs environnementaux, on dispose d'études de qualité concernant l'effet à long terme d'expositions dans l'enfance ou durant la vie intra-utérine, qui, d'après l'expérimentation animale, pourraient constituer des fenêtres de sensibilité accrue aux polluants environnementaux. Il n'y a guère que pour le tabac, le Distilbène, et certains polluants organiques persistants que des connaissances concernant l'impact à long terme sur la fertilité humaine des expositions proches de la vie intra-utérine sont disponibles. Pour les autres polluants, dont l'exposition est très difficile à reconstituer rétrospectivement, les données sont très limitées, ce qui ne signifie bien sûr pas qu'il faille considérer qu'ils sont sans effet, mais plutôt que les seules données scientifiques disponibles sont celles issues de l'expérimentation animale, chez des espèces dont la sensibilité de la fonction de reproduction aux facteurs environnementaux peut être très différente de celle de l'espèce humaine.

Les résultats présentés ci-dessous ne peuvent être considérés comme représentant l'ensemble des connaissances ; nous avons choisi d'insister davantage sur certains facteurs pour lesquels les connaissances ont évolué au cours des dernières années.

a) Tabac

Ce sont d'abord les effets à court terme du tabagisme actif qui ont été considérés. Du côté masculin, le tabagisme à l'âge adulte a été associé à une altération des caractéristiques spermatiques, correspondant à une diminution de 10 à 20 % de la concentration spermatique chez les hommes fumant, par rapport à ceux ne fumant pas (Vine, 1994 ; 1996).

Dans le cas d'une exposition durant la vie intra-utérine, le tabagisme est associé, du côté masculin à un âge à la puberté plus précoce (Ravnborg et al., 2011), à un volume testiculaire à l'âge adulte diminué (Jensen et al., 2005 ; Ravnborg et al., 2011) ainsi qu'à des caractéristiques spermatiques à l'âge adulte altérées (concentration spermatique notamment). L'exposition intra-utérine au tabac a aussi été associée à une réduction de la fertilité caractérisée par le délai nécessaire pour concevoir (Jensen et al., 1998). Le tabagisme à l'âge adulte, durant la période de recherche de grossesse, chez l'homme comme chez la femme, est également associé à une augmentation du délai pour obtenir une grossesse (Jensen et al., 1998) en l'absence d'exposition prénatale.

b) Polluants atmosphériques

Quelques études ont suggéré une altération des caractéristiques spermatiques à court terme en relation avec les niveaux de pollution atmosphérique. Deux études longitudinales vont toutes deux dans le sens d'un effet possible de certains polluants de l'air sur des caractéristiques spermatiques, mais sont limitées du point de vue de la mesure de l'exposition (Rubes et al., 2005 ; Sokol et al., 2006). A titre d'illustration, Rubes et al. (2005) ont traité l'exposition de façon binaire, en comparant la qualité du sperme entre une saison « polluée » (hiver) et une saison moins polluée. Une autre étude longitudinale donnait peu de détails sur l'approche utilisée pour estimer l'exposition (Sokol et al., 2006). Du fait des très faibles taux de participation dans les études sur la qualité du sperme, les études transversales sont en principe plus sensibles aux biais de sélection ; l'étude transversale réalisée en Italie par Rosa et al. (Rosa et al., 2003) présente toutefois l'intérêt d'utiliser un biomarqueur pour estimer l'exposition aux polluants atmosphériques.

Sur un plan plus fondamental, des travaux de toxicologie indiquent que les polluants atmosphériques issus du trafic routier, et notamment les fumées de diesel, peuvent agir comme perturbateur endocrinien et que l'exposition durant le développement peut être associée à des altérations des caractéristiques spermatiques au stade adulte (Watanabe et Kurita, 2001). Une expérimentation chez l'animal a aussi indiqué un effet de l'exposition du mâle à la pollution atmosphérique sur les caractéristiques génétiques transmises à la descendance (Somers et al., 2004). L'effet des polluants atmosphériques sur la fertilité humaine ne peut donc à l'heure actuelle être considéré comme établi ; son étude mérite une attention particulière du fait des éléments de la littérature animale et de la fréquence élevée de l'exposition en population générale.

c) Polluants de l'eau de boisson

Dans les pays industrialisés (où l'on considérera le risque infectieux provenant de l'eau de boisson comme contrôlé), les principaux polluants de l'eau de boisson sont les sous-produits de chloration (très vaste famille incluant des centaines de composés dont les trihalométhanes ou la famille des acides haloacétiques), certains pesticides, les nitrates et métaux lourds. Certains travaux ont suggéré un impact des sous-produits de chloration sur les caractéristiques spermatiques (Fenster et al., 2003) mais le niveau de preuve peut globalement être considéré comme faible (Luben et al., 2007).

d) Métaux

L'exposition masculine au plomb a un impact sur les caractéristiques spermatiques (Bonde et al., 2002), sur la fertilité du couple (estimée par le délai pour concevoir une grossesse) (Sallmen et al., 2000) ainsi que sur la fréquence de l'infertilité involontaire (Sallmen, 2001). L'exposition féminine au plomb a été moins étudiée (Sallmen et al., 1995). Le cadmium est aussi susceptible d'influencer la fertilité (Buck Louis et al., 2012).

e) Pesticides

Le pesticide DBCP (Dibromochloropropane) constitue un des premiers exemples historiques convaincant de facteur identifié comme pouvant altérer les caractéristiques spermatiques (Meeker et al., 2008 ; Whorton et Foliat, 1988).

D'autres travaux plus récents ont commencé à s'intéresser aux pesticides non persistants, et notamment le chlorpyrifos, les pyréthrines, des pesticides organophosphorés (Meeker et al., 2004 ; 2006 ; 2008).

f) Polluants organiques persistants (POP), dont dioxine, PCB, DDT

Un effet des polluants organiques persistants sur la fonction ovarienne (durée des phases du cycle menstruel) a été suggéré (Windham et al., 2005) ; ceci incite à se poser la question de l'impact de ces substances sur la fertilité des couples. Une étude a suggéré un impact de l'exposition à la dioxine sur la fertilité des couples (Eskenazi et al., 2010). L'exposition à la dioxine (2,3,7,8 TCDD) durant la vie intra-utérine pourrait par ailleurs avoir une influence sur la concentration spermatique, comme le suggère une cohorte réalisée parmi la population exposée après la catastrophe de Seveso (Mocarelli et al., 2011).

Concernant l'exposition aux polluants organiques persistants tels que DDT, PCB et retardateurs de flamme bromés (PBDE) à l'âge adulte, une étude parmi les couples de la cohorte bretonne Pélagie a étudié l'association entre les niveaux de ces polluants dosés dans le sang du cordon ombilical à la naissance et le délai nécessaire pour concevoir la grossesse (Chevrier et al., 2012). Cette étude passe aussi en revue la littérature existante. Elle observe une nette diminution de la probabilité de grossesse en association avec les niveaux de PCB, notamment le PCB153, stable après différentes analyses de sensibilité dont l'une visant à corriger l'intervalle de temps entre le début de la période de recherche de grossesse et le moment du prélèvement biologique. Dans une étude parmi des couples faisant une tentative de fécondation *in vitro*, les niveaux de PCB153 étaient associés à une augmentation du risque d'échec de l'implantation (Meeker et al., 2011).

Un effet possible de l'exposition au DDT durant la vie intra-utérine sur la fertilité a aussi été rapporté (Cohn et al., 2003).

D'autres membres de la famille des polluants organiques persistants (retardateurs de flamme, composés perfluorés) sont discutés ci-dessous.

g) Retardateurs de flamme bromés

Une étude auprès de 223 femmes de la cohorte californienne Chamacos a rapporté une diminution de la fécondabilité en association avec les niveaux de PBDE (retardateurs de flamme bromés, congénères 100, 153) dosés dans le sérum durant la grossesse (Harley et al., 2010). Concernant le congénère PBDE209, aucune association n'était observée dans la cohorte Pelagie auprès de 394 femmes, avec un dosage des PBDE dans le sang du cordon (Chevrier et al., 2012), mais la proportion de sujets pour qui les niveaux étaient supérieurs à la limite de détection était relativement faible, limitant la puissance statistique.

h) Composés perfluorés

Une étude de taille importante, réalisée parmi 1 240 couples de la *Danish National Birth Cohort* chez qui les niveaux de composés perfluorés ont été dosés durant la grossesse chez la femme, a rapporté une augmentation monotone du risque d'infécondité involontaire du couple en association avec les concentrations sériques de PFOA (Fei et al., 2009). Une étude s'appuyant sur la cohorte norvégienne *MOBA* a indiqué qu'une association ne se retrouvait que chez les couples ayant déjà eu un enfant (*odds-ratio* d'infécondité de l'ordre de 2 en association dans le quartile d'exposition le plus élevé), mais pas chez les couples n'ayant jamais eu d'enfant avant la tentative de grossesse considérée (*odds-ratio* d'infécondité inférieurs à 1) (Whitworth et al., 2012). Whitworth et al. ont émis l'hypothèse que l'effet apparent du PFOA sur la fertilité du couple chez les couples ayant déjà eu un enfant pouvait être dû à un biais lié à la diminution de la charge corporelle en PFOA durant la grossesse et l'allaitement, suivie d'une augmentation des niveaux après la fin de l'allaitement, augmentation d'autant plus importante que le délai avant la grossesse suivante sera long, ce qui est le cas en cas d'infécondité involontaire.

Concernant la fertilité masculine, au moins trois études transversales incluant chacune plus d'une centaine d'hommes ont caractérisé l'impact potentiel des composés perfluorés sur les paramètres spermatiques conventionnels (Joensen et al., 2009 ; Specht et al., 2012). L'étude réalisée au Danemark auprès de 105 jeunes hommes a indiqué une concentration spermatique plus faible chez les hommes ayant des niveaux combinés de PFOA et PFOS élevés ; il n'y avait pas d'association nette quand chaque composé était considéré séparément (Joensen et al., 2009). Parmi 256 hommes recrutés dans une clinique de fécondité *in vitro* de l'Université de Duke (Caroline du Nord), aucune association entre les niveaux de composés perfluorés et les caractéristiques spermatiques n'a été mise en évidence (Raymer et al., 2011). Une étude, réalisée auprès de 604 hommes partenaires de femmes enceintes recrutés au Groenland, en Pologne et en Ukraine (Specht et al., 2012) n'a pas observé d'association entre les niveaux de composés perfluorés (PFOA, PFOS, PFNA et PFHxS) sur l'intégrité de l'ADN spermatique et les hormones reproductives.

Dans l'ensemble, il n'y a pas d'élément fort indiquant un impact des composés perfluorés (PFOA, PFOS) aux doses actuellement rencontrées en population générale sur la fertilité masculine ou la fertilité des couples.

Enfin, un impact de l'exposition aux perfluorocarbures (PFC) sur l'âge de ménopause a été rapporté (Knox et al., 2011).

i) Le cas du Distilbène (DES)

Le Distilbène (ou DES), prescrit aux femmes enceintes françaises entre les années 1950 et 1977, a un impact sur la fertilité des femmes exposées *in utero* et sur la descendance de celles-ci (risque accru de malformations congénitales des organes génitaux masculins). Dans le cas où le fœtus exposé est de sexe masculin, il ne semble pas y avoir d'impact sur la fertilité ultérieure (Wilcox et al., 1995).

j) Phtalates

La plupart des études ayant cherché à répliquer chez l'homme les travaux réalisés sur l'animal suggérant un impact des phtalates sur la fertilité sont de nature transversale (dosage simultané des phtalates et des caractéristiques spermatiques), et donc de qualité limitée étant donné le caractère peu persistant de cette exposition (Hauser et al., 2006 ; 2007). Cependant, différents travaux, sur des effectifs en général assez réduits, rapportent un lien entre l'exposition au DEHP (phtalate le plus couramment utilisé) et une altération de la qualité du sperme chez les adultes masculins (Duty et al., 2003 ; Huang et al., 2011) ou la survenue de puberté précoce chez les jeunes filles (Wolff et al., 2010).

Des travaux expérimentaux à partir de testicules fœtaux humains en culture montrent un impact de certains phtalates sur la production de cellules germinales (Lambrot et al., 2009).

k) Phénols (dont Bisphénol A)

Concernant l'homme, certains travaux suggèrent un impact du Bisphénol A sur la fonction sexuelle masculine (Li et al., 2010). Les travaux concernant les effets du Bisphénol A sur les caractéristiques spermatiques sont pour la plupart limités par leur approche transversale (Meeker et al., 2010 ; Mendiola et al., 2010). Une étude en milieu professionnel réalisée auprès de travailleurs chinois exposés à des niveaux de Bisphénol A plus élevés que ceux constatés dans la population générale, a rapporté une plus faible concentration et mobilité des spermatozoïdes, par rapport à des travailleurs non exposés (Li et al., 2011).

Au niveau des couples, une étude prospective parmi des couples faisant une tentative de fécondation *in vitro* a mis en évidence une augmentation de la fréquence de l'échec de l'implantation de l'embryon avec la moyenne des niveaux de Bisphénol A dosés lors de deux prélèvements urinaires réalisés entre le début du cycle menstruel et le jour du transfert embryonnaire (Ehrlich et al., 2012).

l) Solvants

Certains solvants ont un impact possible sur la fertilité, notamment les éthers de glycol. D'après les expertises collectives sur les éthers de glycols publiées en 1999 et 2006 :

- Les éthers de glycol pour lesquels un effet sur les gonades mâles (chez l'animal) est démontré et ayant un effet sur la fertilité sont EGME, EGEE, DEGDME, TEGME ;
- Les éthers de glycols ayant probablement un effet sur les gonades mâles (chez l'animal) sont EGnPE, EGPhE, EGDME, DEGME, TEGDME ;
- Les éthers de glycol ayant probablement un effet sur les gonades femelles (chez l'animal) sont EGME, EGEE, EGBE, EGPhE, TEGDME ;
- La classification européenne (Directive 67/548) a classé comme reprotoxique de catégorie 2 l'EGME et son acétate, l'EGEE et son acétate, l'EGDME, le TEGDME (pour ses effets sur le développement) et le 2PG1ME et son acétate (isomères α minoritaires du PGME) et comme reprotoxique de catégorie 3 le DEGME et le TEGDME (pour ses effets sur la fertilité).

Les études épidémiologiques réalisées en France au début des années 2000 (Ben-Brik et al., 2004 ; 2007) auprès des agents de la ville de Paris et des agents de la RATP montrent une atteinte de la qualité du sperme dans les populations ayant été exposées professionnellement aux éthers de glycols (principalement diminution du nombre de spermatozoïdes et du pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux). Ces effets ont été constatés lorsque l'exposition a été estimée par questionnaire permettant de calculer rétrospectivement un indicateur d'exposition cumulée (prenant en compte le nombre d'années et la fréquence d'utilisation de préparations contenant des éthers de glycol). Cependant, lorsque l'exposition a été évaluée sur la base des concentrations urinaires en métabolites, reflétant l'exposition récente, aucune association n'a été retrouvée avec les paramètres du sperme. La consultation de plus de 4 000 fiches de données de sécurité a permis d'estimer avec précision la répartition des éthers de glycols dans les préparations chimiques employées au cours des années. Alors qu'en 1990 les éthers reprotoxiques étaient présents dans plus de 60 % des préparations à base d'éthers de glycol, ce pourcentage est descendu à 3 % à partir de 1995. Lorsque les analyses portant sur l'indice d'exposition cumulée ont été stratifiées en fonction de la période d'utilisation, les effets sur la qualité du sperme précédemment décrits n'ont été observés que chez les individus ayant employé des préparations contenant des éthers de glycol avant 1995.

Ces résultats suggèrent que les effets induits par les éthers de glycol reprotoxiques, bien que potentiellement réversibles car ils n'affectent pas les spermatogonies, peuvent perdurer durant nombreuses années.

m) Rayonnements ionisants

Les rayonnements ionisants ont un impact sur la spermatogenèse et la réserve ovarienne. Peu d'études se sont penchées sur l'impact de cette exposition à faible dose sur la fertilité masculine, féminine ou la fertilité des couples. La question est toutefois particulièrement pertinente dans le contexte de l'amélioration de l'espérance de vie des sujets traités dans l'enfance ou à un âge jeune pour cancer, par radiothérapie notamment. L'effet néfaste des rayonnements ionisants sur les caractéristiques spermatiques est établi pour une exposition testiculaire au-dessus de 0,1 Gray (Centola et al., 1994 ; Clifton et Bremner, 1983). L'effet des rayonnements ionisants à forte dose sur la fonction ovarienne et le risque de stérilité est établi (Ogilvy-Stuart et Shalet, 1993).

n) Champs électro-magnétiques

Certaines études chez le rat ont observé, en cas d'exposition aux radiofréquences de téléphonie mobile, une diminution du diamètre des tubes séminifères et du nombre de spermatozoïdes, ou une altération de leur morphologie. D'autres en revanche ne retrouvaient pas d'effet délétère sur la spermatogenèse et fertilité (Derias et al., 2006). Les radiofréquences émises par les téléphones mobiles pourraient affecter la fonction reproductive par leurs effets thermiques, non thermiques ou par la combinaison des deux.

La preuve d'un retentissement de l'exposition aux téléphones mobiles sur la fertilité n'a pas formellement été démontrée et l'extrapolation chez l'homme des résultats retrouvés chez l'animal est difficile.

o) Chaleur

Les testicules sont situés à l'extérieur du corps et leur température idéale de fonctionnement est inférieure d'un à deux degrés à celle de l'organisme. L'exposition à la chaleur a un impact sur la spermatogenèse (Jensen et al., 2006). On constate notamment, dans un délai d'un à deux mois après une exposition des testicules à une forte chaleur, une diminution de la concentration des spermatozoïdes.

En conclusion, les connaissances actuelles concernant l'impact des facteurs environnementaux sur la fertilité résultent en grande partie de travaux réalisés au cours des 20 dernières années, dans la foulée du développement d'outils tels que les biomarqueurs d'exposition. Le cas particulier des expositions professionnelles est abordé dans d'autres revues (Jensen et al., 2006).

Les difficultés méthodologiques et le coût des études sur la fertilité, dans un contexte où les moyens humains et financiers alloués sont limités, expliquent probablement que, pour beaucoup de substances, nous disposons de peu d'études de bonne qualité réalisées chez l'humain.

Points-clés

- L'exposition à certains facteurs environnementaux physiques ou chimiques a un impact avéré sur la fertilité humaine ; il s'agit notamment de métaux lourds, de polluants organiques persistants comme les PCB et pesticides organochlorés, de solvants... Pour certains de ces facteurs, l'exposition est fréquente en population générale.
- Pour beaucoup d'autres facteurs (phtalates, composés perfluorés...), cet effet est suspecté, du fait d'éléments issus de l'expérimentation animale.
- Les données sur l'exposition aux facteurs environnementaux en population générale et les éléments sur leur impact sont trop limités pour quantifier précisément la proportion de cas de troubles de la fertilité attribuables aux facteurs environnementaux.

Les besoins de recherche incluent :

- La nécessité d'études sur des marqueurs biologiques de fertilité masculine et féminine ;
- Le développement de cohortes permettant une quantification des expositions dès la vie intra-utérine (fenêtre de sensibilité accrue suggérée par l'expérimentation animale) et un suivi de leur potentiel impact ultérieur sur la fertilité à l'âge adulte.
- Le recours à des études s'appuyant sur des prélèvements biologiques répétés pour estimer l'exposition à des polluants non persistants dans l'organisme, qui sont ceux pour lesquels les données sont les plus parcellaires.
- La prise en compte des multiexpositions (concept d'exposome), qui implique notamment la réalisation d'études avec un effectif très important.
- Des études s'intéressant à la possibilité d'effets transgénérationnels.

*NB : Dans le cadre de ses missions, l'Inserm a publié en 2011 une expertise collective intitulée « Reproduction et environnement ». Cette expertise fait le point sur les données objectives recueillies dans différents pays sur la détérioration de la fonction de reproduction au cours du temps et analyse les travaux de recherche sur les effets potentiels de différentes substances chimiques (Bisphénol A, phtalates, retardateurs de flamme polybromés, composés perfluorés, parabènes). Une synthèse de cette expertise est présentée en **annexe E**.*

RÉFÉRENCES

- Aitken RJ, Jones KT and Robertson SA (2012, sous presse). Reactive Oxygen Species and Sperm Function--in Sickness and in Health. *J Androl* doi: 10.2164/jandrol.112.016535.
- Bakos HW, Henshaw RC, Mitchell M, Lane M (2011). Paternal body mass index is associated with decreased blastocyst development and reduced live birth rates following assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 95, 1700-1704.
- Ben-Brik E, Jérôme L, Arnaud I, Yous S, Labat L, Haguenoer JM, Multigner L (2004). Exposure to glycol ethers in a population of French men evaluated by measurement of urinary alkoxy-carboxylic acids. *Int Arch Occup Environ Health* 77, 368-372.
- Bonde JP (1996). Fertility and environmental pollutants with reference to male fecundity. *Arctic Med Res* 55, 35-37.
- Bonde JP, Joffe M, Apostoli P, Dale A, Kiss P, Spano M, Caruso F, Giwercman A, Bisanti L, Porru S, Vanhoorne M, Comhaire F, Zschiesche W (2002). Sperm count and chromatin structure in men exposed to inorganic lead: lowest adverse effect levels. *Occup Environ Med* 59, 234-242.
- Buck Louis GM, Sundaram R, Schisterman EF, Sweeney AM, Lynch CD, Gore-Langton RE, Chen Z, Kim S, Caldwell KL, Barr DB (2012). Heavy metals and couple fecundity, the LIFE Study. *Chemosphere* 87, 1201-1207.
- Centola GM, Keller JW, Henzler M, Rubin P (1994). Effect of low-dose testicular irradiation on sperm count and fertility in patients with testicular seminoma. *J Androl* 15, 608-613.
- Chevrier C, Warembourg C, Gaudreau E, Monfort C, Le Blanc A, Guldner L, Cordier S (2012). Exposure to organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls, seafood consumption and time-to-pregnancy in the PELAGIE cohort. *Epidemiology*, sous presse.
- Clifton DK, Bremner WJ (1983). The effect of testicular x-irradiation on spermatogenesis in man. A comparison with the mouse. *J Androl* 4, 387-392.
- Cohn BA, Cirillo PM, Wolff MS, Schwingl PJ, Cohen RD, Sholtz RI, Ferrara A, Christianson RE, van den Berg BJ, Siiteri PK (2003). DDT and DDE exposure in mothers and time to pregnancy in daughters. *Lancet* 361, 2205-2206.
- Derias EMB, Stefanis P, Drakeley A, Gazvani R, Lewis Jones DI (2006). Growing concern over the safety of using mobile phones and male fertility. *Arch Androl* 52, 9-14.
- de Rosa M, Zarrilli S, Paesano L, Carbone U, Boggia B, Petretta M, Maisto A, Cimmino F, Puca G, Colao A, Lombardi G (2003). Traffic pollutants affect fertility in men. *Hum Reprod* 18, 1055-1061.
- Duty SM, Silva MJ, Barr DB, Brock JW, Ryan L, Chen Z, Herrick RF, Christiani DC, Hauser R (2003). Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiology* 14, 269-277.
- Ehrlich S, Williams PL, Missmer SA, Flaws JA, Berry KF, Calafat AM, Ye X, Petrozza JC, Wright D, Hauser R (2012). Urinary Bisphenol A Concentrations and Implantation Failure among Women Undergoing In Vitro Fertilization. *Environ Health Perspect* 120, 978-983.
- Eskenazi B, Warner M, Marks AR, Samuels S, Needham L, Brambilla P, Mocarelli P (2010). Serum dioxin concentrations and time to pregnancy. *Epidemiology* 21, 224-231.
- Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L, Olsen J (2009). Maternal levels of perfluorinated chemicals and subfecundity. *Hum Reprod* 24, 1200-1205.
- Fenster L, Waller K, Windham G, Henneman T, Anderson M, Mendola P, Overstreet JW, Swan SH (2003). Trihalomethane levels in home tap water and semen quality. *Epidemiology* 14, 650-658.
- Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M and Shimomura I (2004). Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 114, 1752-1761.

- Hakonsen LB, Thulstrup AM, Aggerholm AS, Olsen J, Bonde JP, Andersen CY, Bungum M, Ernst EH, Hansen ML and Ramlau-Hansen CH (2011). Does weight loss improve semen quality and reproductive hormones? Results from a cohort of severely obese men. *Reprod Health* 8, 24.
- Harley KG, Marks AR, Chevrier J, Bradman A, Sjödin A, Eskenazi B (2010). PBDE concentrations in women's serum and fecundability. *Environ Health Perspect* 118, 699-704.
- Hauser R, Meeker JD, Duty S, Silva MJ, Calafat AM (2006). Altered Semen Quality in Relation to Urinary Concentrations of Phthalate Monoester and Oxidative Metabolites. *Epidemiology* 17, 682-691.
- Hauser R, Meeker JD, Singh NP, Silva MJ, Ryan L, Duty S, Calafat AM (2007). DNA damage in human sperm is related to urinary levels of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Hum Reprod* 22, 688-695.
- Huang LP, Lee CC, Hsu PC, Shih TS (2011). The association between semen quality in workers and the concentration of di(2-ethylhexyl) phthalate in polyvinyl chloride pellet plant air. *Fertil Steril* 96, 90-94.
- Jensen TK, Andersson AM, Jørgensen N, Andersen AG, Carlsen E, Petersen JH, Skakkebaek NE (2004). Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril* 82, 863-870.
- Jensen TK, Bonde JP, Joffe M (2006). The influence of occupational exposure on male reproductive function. *Occup Med* 56, 544-553.
- Jensen TK, Henriksen TB, Hjollund NH, Scheike T, Kolstad H, Giwercman A, Ernst E, Bonde JP, Skakkebaek NE, Olsen J (1998). Adult and prenatal exposures to tobacco smoke as risk indicators of fertility among 430 Danish couples. *Am J Epidemiol* 148, 992-997.
- Jensen MS, Mabeck LM, Toft G, Thulstrup AM, Bonde JP (2005). Lower sperm counts following prenatal tobacco exposure. *Hum Reprod* 20, 2559-2566.
- Jensen TK, Scheike T, Keiding N, Schaumburg I, Grandjean P (1999). Fecundability in relation to body mass and menstrual cycle patterns. *Epidemiology* 10, 422-428.
- Joensen UN, Bossi R, Leffers H, Jensen AA, Skakkebaek NE, Jørgensen N (2009). Do perfluoroalkyl compounds impair human semen quality? *Environ Health Perspect* 117, 923-927.
- Karmaus W, Osuch JR, Eneli I, Mudd LM, Zhang J, Mikucki D, Haan P, Davis S (2009). Maternal levels of dichlorodiphenyl-dichloroethylene (DDE) may increase weight and body mass index in adult female offspring. *Occup Environ Med* 66, 143-149.
- Knox SS, Jackson T, Javins B, Frisbee SJ, Shankar A, Ducatman AM (2011). Implications of early menopause in women exposed to perfluorocarbons. *J Clin Endocrinol Metab* 96, 1747-1753.
- La Vignera S, Condorelli RA, Vicari E and Calogero AE (2012). Negative effect of increased body weight on sperm conventional and nonconventional flow cytometric sperm parameters. *J Androl* 33, 53-58.
- Lambrot R, Muczynski V, Lécureuil C, Angenard G, Coffigny H, Pairault C, Moison D, Frydman R, Habert R, Rouiller-Fabre V (2009). Phthalates impair germ cell development in the human fetal testis in vitro without change in testosterone production. *Environ Health Perspect* 117, 32-37.
- Li D, Zhou Z, Qing D, He Y, Wu T, Miao M, Wang J, Weng X, Ferber JR, Herrinton LJ, Zhu Q, Gao E, Checkoway H, Yuan W (2010). Occupational exposure to bisphenol-A (BPA) and the risk of self-reported male sexual dysfunction. *Hum Reprod* 25, 519-527.
- Li DK, Zhou Z, Miao M, He Y, Wang J, Ferber J, Herrinton LJ, Gao E, Yuan W (2011). Urine bisphenol-A (BPA) level in relation to semen quality. *Fertil Steril* 95, 625-630.
- Luben TJ, Olshan AF, Herring AH, Jeffay S, Strader L, Buus RM, Chan RL, Savitz DA, Singer PC, Weinberg HS, Perreault SD (2007). The healthy men study: an evaluation of exposure to disinfection by-products in tap water and sperm quality. *Environ Health Perspect* 115, 1169-1176.
- Meeker JD, Barr DB, Hauser R (2008). Human semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary metabolites of pyrethroid insecticides. *Hum Reprod* 23, 1932-1940.

- Meeker JD, Ehrlich S, Toth TL, Wright DL, Calafat AM, Trisini AT, Ye X, Hauser R (2010). Semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary bisphenol A among men from an infertility clinic. *Reprod Toxicol* 30, 532-539.
- Meeker JD, Ryan L, Barr DB, Hauser R (2006). Exposure to nonpersistent insecticides and male reproductive hormones. *Epidemiology* 17, 61-68.
- Meeker JD, Ryan L, Barr DB, Herrick RF, Bennett DH, Bravo R, Hauser R (2004). The relationship of urinary metabolites of carbaryl/naphthalene and chlorpyrifos with human semen quality. *Environ Health Perspect* 112, 1665-1670.
- Meeker JD, Maity A, Missmer SA, Williams PL, Mahalingaiah S, Ehrlich S, Berry KF, Altshul L, Perry MJ, Cramer DW, Hauser R (2011). Serum concentrations of polychlorinated biphenyls in relation to in vitro fertilization outcomes. *Environ Health Perspect* 119, 1010-1016.
- Meeker JD, Singh NP, Ryan L, Duty SM, Barr DB, Herrick RF, Bennett DH, Hauser R (2004). Urinary levels of insecticide metabolites and DNA damage in human sperm. *Hum Reprod* 19, 2573-2580.
- Mendiola J, Jørgensen N, Andersson AM, Calafat AM, Ye X, Redmon JB, Drobnis EZ, Wang C, Sparks A, Thurston SW, Liu F, Swan SH (2010). Are environmental levels of bisphenol a associated with reproductive function in fertile men? *Environ Health Perspect* 118, 1286-1291.
- Mocarelli P, Gerthoux PM, Needham LL, Patterson DG Jr, Limonta G, Falbo R, Signorini S, Bertona M, Crespi C, Sarto C, Scott PK, Turner WE, Brambilla P (2011). Perinatal exposure to low doses of dioxin can permanently impair human semen quality. *Environ Health Perspect* 119, 713-718.
- Multigner L, Ben Brik E, Arnaud I, Haguenoer JM, Jouannet P, Auger J, Eustache F (2007). Glycol ethers and semen quality: a cross-sectional study among male workers in the Paris Municipality. *Occup Environ Med* 64, 467-473.
- Ogilvy-Stuart AL, Shalet SM (1993). Effect of radiation on the human reproductive system. *Environ Health Perspect* 1993 101, 109-116.
- Ravnborg TL, Jensen TK, Andersson AM, Toppari J, Skakkebaek NE, Jørgensen N (2011). Prenatal and adult exposures to smoking are associated with adverse effects on reproductive hormones, semen quality, final height and body mass index. *Hum Reprod* 26, 1000-1011.
- Raymer JH, Michael LC, Studabaker WB, Olsen GW, Sloan CS, Wilcosky T, Walmer DK (2012). Concentrations of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) and their associations with human semen quality measurements. *Reprod Toxicol* 33, 419-427.
- Rubes J, Selevan SG, Evenson DP, Zudova D, Vozdova M, Zudova Z, Robbins WA, Perreault SD (2005). Episodic air pollution is associated with increased DNA fragmentation in human sperm without other changes in semen quality. *Hum Reprod* 20, 2776-2783.
- Rybar R, Kopecka V, Prinosilova P, Markova P, Rubes J (2011). Male obesity and age in relationship to semen parameters and sperm chromatin integrity. *Andrologia* 43, 286-291.
- Sallmen M (2001). Exposure to lead and male fertility. *Int J Occup Med Environ Health* 14, 219-222.
- Sallmen M, Anttila A, Lindbohm ML, Kyyrönen P, Taskinen H, Hemminki K (1995). Time to pregnancy among women occupationally exposed to lead. *J Occup Environ Med* 37, 931-934.
- Sallmén M, Lindbohm ML, Anttila A, Taskinen H, Hemminki K (2000). Time to pregnancy among the wives of men occupationally exposed to lead. *Epidemiology* 11, 141-147.
- Sermondade N, Massin N, Boitrelle F, Pfeiffer J, Eustache F, Sifer C, Czernichow S, Levy R (2012). Sperm parameters and male fertility after bariatric surgery: three case series. *Reprod Biomed Online* 24, 206-210.
- Slama R, Bouyer J, Remontet L, Spira A (2004). Epidemiology of Male Reproductive Function: a Field Searching for Tools. *Rev Epidemiol Sante Publique* 52, 221-242.
- Sokol RZ, Kraft P, Fowler IM, Mamet R, Kim E, Berhane KT (2006). Exposure to environmental ozone alters semen quality. *Environ Health Perspect* 114, 360-365.

- Somers CM, McCarry BE, Malek F, Quinn JS (2004). Reduction of particulate air pollution lowers the risk of heritable mutations in mice. *Science* 304, 1008-1010.
- Specht IO, Hougaard KS, Spanò M, Bizzaro D, Manicardi GC, Lindh CH, Toft G, Jönsson BA, Giwercman A, Bonde JP (2012). Sperm DNA integrity in relation to exposure to environmental perfluoroalkyl substances - A study of spouses of pregnant women in three geographical regions. *Reprod Toxicol* 33, 577-583.
- Tielemans E, Heederik D, Burdorf A, Loomis D, Habbema DF (1997). Intraindividual variability and redundancy of semen parameters. *Epidemiology* 8, 99-103.
- Toft G, Jönsson BA, Lindh CH, Jensen TK, HjollundNH, Vested A, Bonde JP (2012). Association between Pregnancy Loss and Urinary Phthalate Levels around the Time of Conception. *Environ Health Perspect* 120, 458-463.
- Tunc O, Bakos HW, Tremellen K (2011). Impact of body mass index on seminal oxidative stress. *Andrologia* 43, 121-128.
- Vine MF (1996). Smoking and male reproduction: a review. *Int J Androl* 19, 323-337.
- Vine MF, Margolin BH, Morrison HI, Hulka BS (1994). Cigarette smoking and sperm density: a meta-analysis. *Fertil Steril* 61, 35-43.
- Watanabe N, Kurita M (2001). The masculinization of the fetus during pregnancy due to inhalation of diesel exhaust. *Environ Health Perspect* 109, 111-119.
- Watanabe N, Oonuki Y (1999). Inhalation of diesel engine exhaust affects spermatogenesis in growing male rats. *Environ Health Perspect* 107, 539-544.
- Weinberg CR, Wilcox AJ (1998). Reproductive epidemiology. In: *Modern Epidemiology*. edn. Edité par Rothman KJ et Greenland S. Washington (Etats-Unis) Lippincott-Raven; pp. 585-608.
- Whitworth KW, Haug LS, Baird DD, Becher G, Hoppin JA, Skjaerven R, Thomsen C, Eggesbo M, Travlos G, Wilson R, Longnecker MP (2012). Perfluorinated compounds and subfecundity in pregnant women. *Epidemiology* 23, 257-263.
- Whorton D, Folliart D (1988). DBCP: eleven years later. *Reprod Toxicol* 2, 155-161.
- Whorton D, Krauss RM, Marshall S, Milby TH (1977). Infertility in male pesticide workers. *Lancet* 310, 1259-1261.
- Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR, Hornsby PP, Herbst AL (1995). Fertility in men exposed prenatally to diethylstilbestrol. *N Engl J Med* 332, 1411-1416.
- Windham GC, Lee D, Mitchell P, Anderson M, Petreas M, Lasley B (2005). Exposure to Organochlorine Compounds and Effects on Ovarian Function. *Epidemiology* 16, 182-190.
- Wolff MS, Teitelbaum SL, Pinney SM, Windham G, Liao L, Biro F, Kushi LH, Erdmann C, Hiatt RA, Rybak ME, Calafat AM; Breast Cancer and Environment Research Centers (2010). Investigation of relationships between urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, and phenols and pubertal stages in girls. *Environ Health Perspect* 118, 1039-1046.

B. Impact des composés chimiques sur la fertilité : mécanismes

L'exposition à certains produits chimiques est une des causes susceptibles d'altérer la reproduction humaine. Les produits chimiques peuvent agir de plusieurs manières, ce que nous rappellerons tout en nous focalisant sur les mécanismes les plus importants et les plus difficiles à détecter.

a) La reprotoxicité directe

Plusieurs molécules sont capables d'exercer une toxicité directe sur les gonades, testicules ou ovaires, sans nécessairement altérer le système endocrinien (**Fig. 11**). Les mécanismes sont divers et nous ne les passerons pas en revue. Nous illustrerons ces familles de composés reprotoxiques par les éthers de glycols dont certains exercent, chez l'animal, une toxicité soit vis-à-vis des gonades mâles soit vis-à-vis des gonades femelles soit les deux. Ils entraînent une oligospermie et affectent le cycle menstruel (voir expertise collective Inserm « éthers de glycol »). Ils exercent également une toxicité sur l'embryon ; les études épidémiologiques réalisées en France au début des années 2000 (Multigner et al., 2004 ; 2007) montrent une atteinte de la qualité du sperme dans les populations ayant été exposées professionnellement aux éthers de glycols (principalement diminution du nombre de spermatozoïdes et du pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux) comme indiqué ci-dessus. Bien que potentiellement réversibles (les spermatogonies ne sont pas affectées) les effets induits par les éthers de glycol reprotoxiques, peuvent perdurer durant de nombreuses années.

D'autres molécules, notamment des médicaments (chimiothérapie) exercent une toxicité directe sur les différentes cellules des gonades. Ils peuvent notamment inhiber la division des cellules souches et limiter ainsi chez le mâle le stock spermatique. D'autres étapes de la spermatogenèse sont la cible de molécules chimiques toxiques. Plus généralement, les produits chimiques peuvent altérer la prolifération, la différenciation et l'apoptose des cellules des gonades. Len

Il y a des mécanismes classiques comme la génotoxicité (qui rappellent notamment les effets des radiations ionisantes), mais d'autres mécanismes sont plus subtils et demeurent dans l'ensemble mal connus. Nous nous focaliserons sur des mécanismes plus généraux de perturbation endocrinienne ou développementale dans les paragraphes suivants.

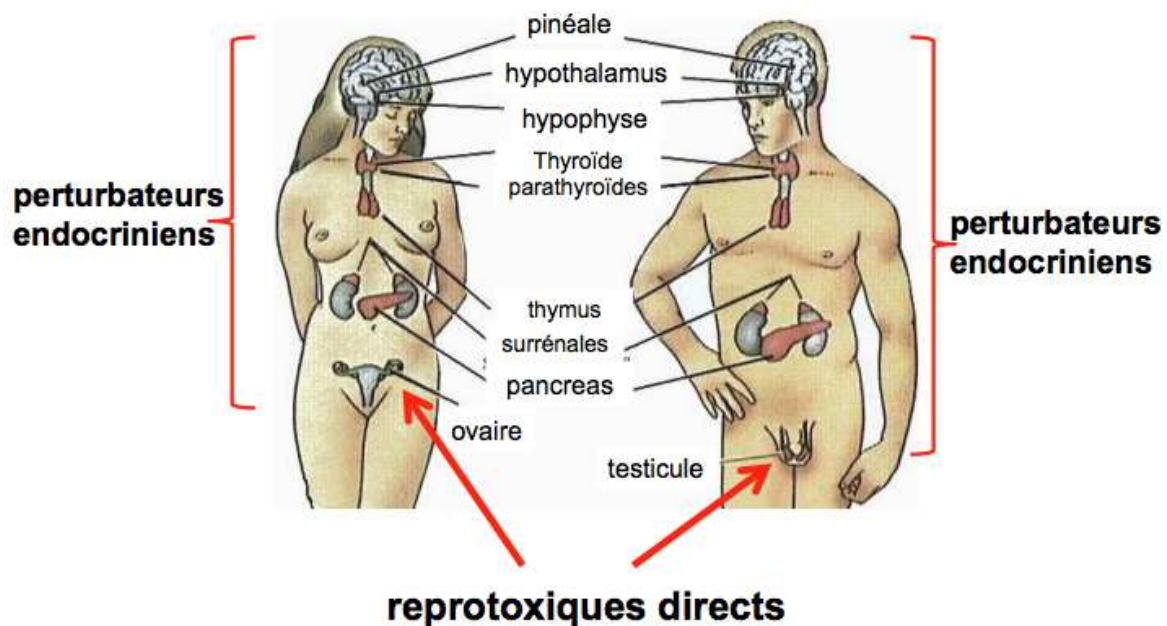


FIGURE 11. Reprotoxiques directs et perturbateurs endocriniens

b) Les perturbateurs endocriniens

Définition

Le système endocrinien est indispensable au maintien de l'ensemble des équilibres biologiques nécessaire à la vie. Il contrôle un très grand nombre de fonctions essentielles, notamment la reproduction et le développement (systèmes des hormones sexuelles notamment). Des anomalies de la reproduction et du développement ont été observées dans la faune sauvage en contact avec des milieux pollués et chez les rongeurs de laboratoire exposés à différents agents chimiques (Guillette et al., 1996 ; Jégou et al., 1999 ; Toppari et al., 1996). Les premières observations ont mis en évidence des effets sur le système reproducteur et sur le développement. Ces observations ont conduit à considérer que toute substance étrangère à l'organisme et susceptible d'altérer les équilibres hormonaux est peu ou prou un « perturbateur endocrinien » (PE). Toutefois, en complément de cette définition globale, plusieurs autres définitions ont été proposées qui, toutes, tirent leur origine de l'analyse détaillée des observations scientifiques, de l'importance accordée au phénomène et parfois même des divergences qui agitent les différents acteurs du débat sur la « perturbation endocrinienne ». Ainsi à l'issue du colloque de Waybridge en Angleterre (1996), un PE a-t-il été défini comme étant « une substance exogène induisant des effets délétères chez un organisme sain, ou sa progéniture, suite à des altérations de son système endocrinien ». Peu de temps après (1997), l'*Environmental Protection Agency* (EPA) proposait une définition à caractère très « mécanistique » et selon laquelle un PE est « une substance exogène qui interfère avec la production, la sécrétion, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action ou l'élimination des hormones naturelles responsables du maintien, de l'homéostasie et de la régulation des processus de développement ». De son côté, en 2002, l'Organisation Mondiale de la Santé a qualifié un PE comme étant « une substance exogène ou un mélange qui altère la/les fonction(s) du système endocrinien et par voie de conséquence cause un effet délétère sur la santé d'un individu, sa descendance ou des sous-populations » (Vandenbergh et al., 2009). De toutes ces définitions complémentaires à bien des égards, il faut retenir que la singularité de la perturbation endocrinienne est d'impliquer les mécanismes de signalisation normaux plutôt que les mécanismes classiques de la toxicité.

Effets avérés et suspectés

Compte tenu de cette particularité des PE de produire leurs effets via les mécanismes de signalisation physiologiques, leurs cibles sont difficiles à évaluer et la perturbation du système endocrinien peut, dans certains cas, apparaître à des concentrations bien plus faibles que celles qui alarment habituellement les toxicologues. De même, dans certains systèmes expérimentaux, plusieurs PE ne montrent pas de relation dose-effet classique, sans doute en raison de la complexité des régulations endocriniennes. En outre, un même PE peut avoir plusieurs mécanismes d'action tels que des effets œstrogéniques dans certains systèmes et anti-androgéniques dans d'autres, ce qui complique la compréhension de ses effets. De plus, la toxicité rapportée peut être due à des mélanges de composés. Enfin, outre la diversité de propriétés physico-chimiques des PE, on ne retrouve pas toujours de corrélation entre effet et structure chimique, sans doute en raison d'une compréhension insuffisante des mécanismes (Coyle, 2004). Enfin, il existe plusieurs exemples de divergences importantes entre les effets induits par certains PE tels que les phtalates lorsqu'ils sont testés chez la souris et chez le rat (Saillenfait et al., 2003), ce qui pose la question fondamentale du choix du (des) modèle(s) animal(aux), le (les) plus pertinents pour l'étude de la perturbation endocrinienne. Des travaux récents ont exploré les effets sur le testicule humain et ont montré des convergences et des différences par rapport aux effets chez les rongeurs (Lambrot et al., 2009).

Avérée dans le milieu aquatique suite à de nombreuses études, ou démontrée expérimentalement dans de multiples laboratoires sur les rongeurs (rat principalement), la perturbation du système endocrinien par des substances environnementales reste un sujet d'interrogations, voire de vives controverses lorsqu'elle concerne la santé humaine. Toutefois, les inquiétudes croissent à mesure que les études épidémiologiques mettent en évidence des évolutions négatives de différents paramètres liés à la santé reproductive humaine telles que la baisse de la qualité du sperme, l'augmentation de l'incidence des cancers hormono-dépendants et certaines anomalies du développement du tractus uro-génital masculin. Récemment, la mise en évidence de l'avancement de l'âge de la puberté tant chez les fillettes que chez les garçons de plusieurs pays développés a encore accru les préoccupations dans ce domaine (Goldstein, 2011 ; Morgensen et al., 2011 ; Parent et al., 2003 ; Sorensen et al., 2010). Au centre des réflexions sur la perturbation endocrinienne chez les humains figurent certains effets avérés comme les anomalies de la fonction de reproduction et les cas de cancer chez les enfants nés de femmes traitées par le diéthylstilbestrol (DES) (Herbst et al., 1971), ou exposées à la dioxine à Seveso (Mocarelli et al., 2000), de même que les effets des polychlorobiphényles (PCB) sur les fonctions neurologiques et immunitaires notamment (Barrett, 2010).

A ces situations observées suite à différentes catastrophes s'ajoute aujourd'hui un nombre croissant d'études mettant en évidence : 1) l'existence d'associations entre les niveaux d'exposition des populations humaines à certains PE comme le bisphénol A et certains pesticides chez les femmes enceintes et divers paramètres du développement du fœtus ou de l'enfant (e.g. poids de naissance, périmètre crânien, distance ano-génitale ; (Phillipat et al., 2011 ; Petit et al., 2010) ; 2) une augmentation du facteur de risque de certaines anomalies du développement notamment de la cryptorchidie (non-descente des testicules) comme par exemple chez les femmes ayant consommé des analgésiques entre le premier et le deuxième trimestre de la grossesse (Jensen et al., 2010 ; Kristensen et al., 2011).

Mécanismes d'action

Divers mécanismes ont été proposés pour expliquer les effets des polluants sur la reproduction et la carcinogénèse. Le mode d'action le plus fréquemment évoqué concerne l'activité xéno-œstrogénique, à savoir les capacités d'un certain nombre de composés à mimer les effets de l'œstradiol, dans la mesure où la découverte des effets secondaires du traitement par le DES (ci-dessus) a constitué la première mise en cause d'un xénobiotique de type PE. Ce composé, utilisé il y a quelques dizaines d'années pour prévenir les risques d'avortement, s'est révélé toxique pour le fœtus, puisqu'il induisait l'apparition de cancers génitaux et de malformations génitales chez les filles des mères ayant reçu ce traitement.

Le mécanisme principal (mais pas unique, Volle et al., 2009) d'un effet xéno-œstrogénique est l'activation du récepteur de l'œstradiol. Le récepteur des œstrogènes (RE) appartient à la famille des récepteurs nucléaires ; son ligand naturel est le 17-β œstradiol. Quand l'hormone interagit avec son récepteur spécifique, ce dernier change de conformation, se libère des protéines chaperonnes, puis se dimérise. Le complexe hormone-récepteur dimérique se lie à une séquence d'ADN spécifique appelée ERE (élément de réponse à l'œstradiol) localisée dans un promoteur cible. Les pesticides organochlorés (endosulfan, toxaphène, o,p'DDT, dieldrine...) interagissent directement avec le RE, et déplacent le 17-β œstradiol de son récepteur. Le complexe pesticide-RE peut donc transactiver des promoteurs contenant des EREs et, conséquemment, activer de façon illégitime des gènes sensibles à l'œstradiol. Ces effets sont souvent observés à forte concentration et sont habituellement partiels, même si des travaux de plus en plus nombreux montrent des effets observés à de faibles doses. Par ailleurs, certains pesticides ont aussi un effet antagoniste. En réalité, on comprend mieux le mécanisme d'action des pesticides et d'autres PE si on les compare à celui d'agents pharmacologiques appelés SERM (*Selective Estrogen Receptor Modulator*) comme le tamoxifène : ces agents se comportent comme des agonistes partiels et expriment leurs effets pro-œstrogéniques dans certaines situations et anti-œstrogéniques dans d'autres. La perturbation endocrinienne ne se résume donc pas à un mimétisme hormonal simple. Par ailleurs, le caractère persistant dans l'organisme de certains polluants les distingue de l'hormone naturelle et de certains mimétiques d'origine végétale (e.g. les phyto-œstrogènes).

Une nouvelle étape dans la compréhension des effets de l'œstradiol a été franchie avec le clonage chez les mammifères d'un deuxième récepteur à l'œstradiol, le REβ (Tremblay et al., 1997). Ce récepteur est homologue au récepteur REα, mais sa répartition tissulaire est différente. Il a été montré que certains « anti-œstrogènes » ont des effets agonistes ou antagonistes suivant qu'ils interagissent avec le REα ou REβ. Ainsi, l'interaction des xénohormones avec l'un ou l'autre de ces récepteurs pourrait avoir des effets très divers sur les organes suivant la distribution de ces deux récepteurs et les différents coactivateurs et/ou corépresseurs recrutés. Les effets délétères du bisphénol A sur la perméabilité para-cellulaire du côlon s'expliquent par l'interaction de cette substance avec REβ (Braniste et al., 2010).

D'autres mécanismes d'activité xéno-hormonale ont été rapportés. Des polluants de l'environnement sont susceptibles d'induire l'aromatase qui transforme la testostérone en œstradiol ou de modifier le métabolisme de l'œstradiol (Drenth et al., 1998). En effet, de nombreux pesticides organochlorés induisent de manière différentielle certains cytochromes P450, enzymes impliquées dans le catabolisme de l'œstradiol. Or certains métabolites de cette hormone ont une activité génotoxique reconnue qui pourrait jouer un rôle dans la cancérisation mammaire. A titre d'exemple, la combinaison de pesticides et de dioxine modifie le profil des cytochromes P450 dans les cellules mammaires et pourrait favoriser l'apparition de métabolites génotoxiques (Coumoul et al., 2001 ; Coumoul et al., 2002).

Certains composés comme le o,p'DDT, son métabolite le p,p'DDE ou la vinclozoline exercent des effets anti-androgéniques (Gray et al., 2001 ; Pakdel et al., 2009). Ils se lient au récepteur des androgènes et bloquent sa fonction de manière similaire à celle d'antagonistes comme le flutamide ou l'acétate de cyprotérone. L'exposition du rat mâle aux PE anti-androgéniques comme les phtalates se traduit par différentes anomalies du développement du tractus uro-génital, des caractères sexuels secondaires et de la fonction de reproduction (Gray et al., 2001 ; Welsh et al., 2008 ; Chauvigné et al., 2009).

Le rôle de la dioxine est un peu particulier. Elle exerce l'essentiel de ses effets par l'intermédiaire d'un récepteur propre appelé AhR. Or ce récepteur interagit avec le récepteur de l'œstradiol et pourrait soit l'activer soit l'inhiber selon les modèles expérimentaux (Wormke et al., 2003). Ceci explique la confusion sur le statut anti- ou pro-œstrogénique de la dioxine. Des travaux récents indiquent que le récepteur de la dioxine activé était capable de se lier au récepteur REα même en l'absence d'hormone et d'induire ainsi les gènes sensibles à l'œstradiol (Ohtake et al., 2003). Par ailleurs, le récepteur de la dioxine provoque aussi la

dégradation du récepteur RE α en le ciblant vers le protéasome (Ohtake et al., 2007). Ces mécanismes complexes pourraient aussi rendre compte de résultats contradictoires concernant le tabac qui contient de nombreux composés de type dioxine. Des travaux récents sur la dioxine suggèrent que ce polluant pourrait avoir un effet sur la progression cancéreuse. En effet, la dioxine active la migration cellulaire et la transition épithélio-mésenchymateuse qui sont nécessaires à la formation de métastases (Diry et al., 2006 ; Bui et al., 2009). A ce stade, ce mécanisme n'a été identifié qu'*in vitro* et des travaux supplémentaires sont nécessaires pour le valider dans un modèle de cancérogenèse et de progression cancéreuse.

c) Mécanismes épigénétiques et vulnérabilité au cours du développement

Une des grandes découvertes de ces dernières années a été la notion de vulnérabilité de certaines phases du développement vis-à-vis des toxiques chimiques. Bien que cette vulnérabilité concerne de nombreuses cibles toxiques, elle a été particulièrement étudiée dans le cadre des effets sur le développement et sur la reproduction. Les périodes de vulnérabilité sont principalement les périodes fœtale, néonatale, la prépuberté et sans doute le vieillissement. Les travaux actuels concernent avant tout la période de développement fœtal. Il faut cependant distinguer deux types d'effets potentiellement liés à l'exposition à des toxiques chimiques au cours du développement. Certains de ces effets sont perceptibles dès la naissance comme la cryptorchidie, ou l'hypospadias. D'autres ne sont pas manifestes à la naissance mais sont observables plus tard à l'âge adulte comme par exemple certains cancers, des modifications histologiques ou fonctionnelles subtiles conduisant à une altération de la fertilité. Si les premiers effets sont semblables aux effets tératogènes classiques, les seconds sont plus difficiles à expliquer par les mécanismes toxiques traditionnels dans la mesure où il existe un délai très important entre l'exposition et l'apparition des effets fonctionnels. Poussée à l'extrême, cette notion d'effet différé se traduit par des effets transgénérationnels qui soulèvent des questions mécanistiques encore plus difficiles.

Comme c'est la règle en toxicologie, l'essentiel des travaux sur un mécanisme donné se concentre sur quelques composés toxiques phares. En ce qui concerne les effets des expositions fœtales, le distilbène et le bisphénol A illustrent bien ces mécanismes. Le cas du distilbène (Diethylstilbestrol) est unique dans la mesure où les effets de ce médicament ont malheureusement pu être observés dans les populations humaines exposées puisque des cas de cancers génitaux ou de malformations génitales ont pu être rapportés chez les personnes exposées pendant leur période fœtale, mais aussi chez leur descendance (Bernal et al., 2010). On peut donc parler d'effet transgénérationnel, même si au sens strict et d'un point de vue mécanistique on ne peut parler d'effet transgénérationnel qu'à partir de la troisième génération (les gamètes à l'origine de la deuxième génération étaient présents dans le fœtus exposé).

Le cas du bisphénol A (BPA) est intéressant. Des travaux récents indiquent qu'une exposition à faible dose au cours du développement à ce composé altère chez le rongeur le développement de la glande mammaire, entraînant ainsi des réarrangements tissulaires pouvant évoquer une évolution cancéreuse (Vandenberg et al., 2009). D'autres effets néfastes sur la reproduction ont été notés suite à l'exposition fœtale au BPA. Le nombre de travaux sur le BPA est très grand et ce composé est devenu le chef de file des perturbateurs endocriniens agissant à faible dose. Ces travaux mettent en lumière deux notions importantes : d'une part, une altération subtile du développement peut se traduire des années plus tard par une augmentation du risque cancéreux ou des troubles de la reproduction, d'autre part, outre la dose, le moment de l'exposition à un toxique est un paramètre fondamental, surtout s'il s'agit d'une situation de vulnérabilité telle que la période fœtale et la petite enfance (Vandenberg et al., 2012).

Enfin, les travaux sur la vinclozoline, un antiandrogène chez le rat, ont été les premiers à montrer que les effets induits par différents agents de l'environnement pourraient être transmis aux générations suivantes (Anway et al., 2005). Ces effets transgénérationnels ont été retrouvés pour d'autres composés mais demeurent cependant controversés (Skinner et al., 2011).

L'avènement de l'épigénétique a considérablement crédibilisé ces observations en fournissant les bases conceptuelles d'un mécanisme possible (**Fig. 12**). En effet, selon les concepts de la génétique traditionnelle, seules des modifications de la séquence d'ADN sont susceptibles d'être transmises d'une cellule à ses cellules filles voire d'une génération à une autre. Il était admis que les modifications fonctionnelles dans l'expression des gènes n'étaient pas transmissibles, du moins pas de manière significative et durable. Or, la mise en évidence des mécanismes épigénétiques a modifié ce paysage conceptuel. Ces mécanismes recouvrent des modifications de l'ADN par méthylation (sans changement de séquence), des modifications diverses et complexes des histones et donc de la chromatine et des modifications d'expression d'ARN non codant aux propriétés régulatrices. Il a été montré d'une part que ces modifications étaient bien transmissibles à travers la mitose et, d'autre part, qu'elles pouvaient entraîner une modification de l'expression génique de manière dépendante de l'environnement cellulaire. Ainsi, un changement de méthylation de l'ADN pendant la période fœtale peut ne pas se traduire par un changement fonctionnel immédiat mais, s'il est bien transmis, pourrait altérer l'expression des gènes dans certains tissus cibles à l'âge adulte. L'épigénétique apporte ainsi une base mécanistique à la notion d'effet différé des expositions.

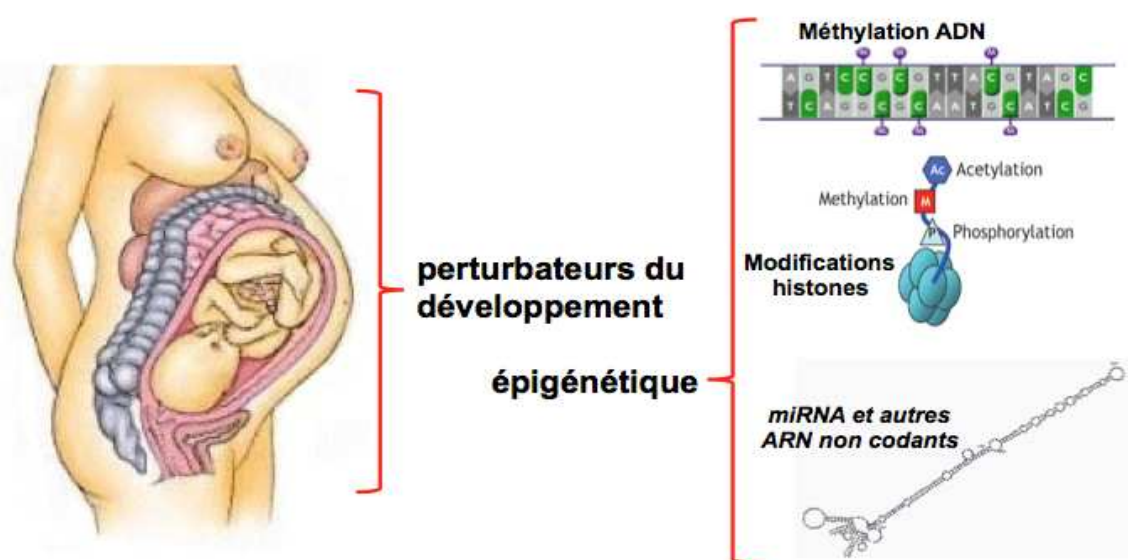


FIGURE 12. Perturbateurs du développement

L'épigénétique peut aussi expliquer la notion de vulnérabilité fœtale. Si nous considérons la méthylation de l'ADN, nous savons, que ces marqueurs épigénétiques subissent au cours de la période embryonnaire et fœtale des modifications considérables liées à la mise en place des tissus et des organes. La moindre perturbation de ces modifications physiologiques peut se traduire par des effets durables (Gluckman et al., 2011 ; Shugg et al., 2011). Il est facile de comprendre que ces perturbations ont plus de chances d'avoir lieu au cours du développement au moment de la mise en place de ces marqueurs plutôt qu'à l'âge adulte lorsque ces marqueurs sont établis de manière plus stable. C'est donc la plus grande plasticité épigénétique de la période du développement fœtal qui est à l'origine de la vulnérabilité particulière de cette phase, en plus d'autres facteurs liés à la cinétique et à la dynamique des toxiques. Pour illustrer ce dernier aspect, le cas de certains xéno-œstrogènes comme le BPA est intéressant puisque ce composé est reconnu avec une affinité différente par les différentes isoformes du récepteur de l'œstradiol (voir ci-dessus). Ce composé agira d'autant plus facilement à faible dose que le tissu cible exprimera la forme de récepteur de plus haute affinité.

C'est un véritable défi d'expliquer les effets transgénérationnels. En effet, le profil de méthylation de l'ADN est « remis à zéro » dans les cellules germinales et au cours de l'embryogenèse. La transmission

d'une information par le biais d'une différence de méthylation est donc difficile à comprendre. Cependant, les travaux fondamentaux récents ont montré que certains sites de méthylation n'étaient pas modifiés, notamment ceux concernant les gènes à empreinte parentale. Il est donc possible que par ce biais, certains effets puissent être transmis de génération à génération (Skinner et al., 2011).

Notons malgré tout que nous sommes loin d'avoir des preuves irréfutables d'un mécanisme épigénétique des effets des toxiques à expression différée. Nous savons que certains toxiques peuvent modifier le profil de méthylation de l'ADN, les régulations post-traductionnelles des histones et l'expression de certains ARN non codants. Nous savons aussi que la voie métabolique (cycle méthionine homocystéine) fabriquant les molécules à l'origine de la méthylation est régulée par certains toxiques. En revanche, il est encore difficile d'établir une relation claire entre un changement de méthylation d'une séquence donnée et les effets fonctionnels observés à l'âge adulte. Il est donc difficile de proposer à ce stade un mécanisme précis ou des biomarqueurs épigénétiques prédictifs de pathologie adulte liée à une exposition fœtale. Cela concerne d'ailleurs les autres expositions développementales présentant des effets différés comme les déséquilibres nutritionnels.

Points-clés

- Certains toxiques agissent directement sur les gonades et sont appelés des reprotoxiques directs.
- La plupart des reprotoxiques sont des perturbateurs endocriniens.
- Le mécanisme principal est l'interaction avec les récepteurs de l'œstradiol ou des androgènes, mais d'autres mécanismes plus complexes ont été rapportés.
- Certains perturbateurs endocriniens agissent à faible dose au cours de la période périnatale et exercent des effets différés dans le temps.
- L'épigénétique peut expliquer d'une part ces effets différés et d'autre part la vulnérabilité périnatale. Ce mécanisme possible reste à étayer.

REFERENCES

- Anway MD, CuppAS, Uzumcu M, Skinner MK (2005). Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science* 308, 1466-1469.
- Barrett JR (2010). Diminished protection? Early childhood PCB exposure and reduced immune response to vaccinations. *Environ Health Perspect* 118, A445.
- Bernal AJ, Jirtle RL (2010). Epigenomic disruption: the effects of early developmental exposures. *Birth defects research Part A, Clin Mol Teratol* 88, 938-944.
- Braniste V, Jouault A, Gaultier E, Polizzi A, Buisson-Brenac C, Leveque M, Martin PG, Theodorou V, Fioramonti J, Houdeau E (2010). Impact of oral bisphenol A at reference doses on intestinal barrier function and sex differences after perinatal exposure in rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107, 448-453.
- Bui LC, Tomkiewicz C, Chevallier A, Pierre S, Bats AS, Mota S, Raingeaud J, Pierre J, Diry M, Transy C, Garlatti M, Barouki R, Coumoul X (2009). Nedd9/Hef1/Cas-L mediates the effects of environmental pollutants on cell migration and plasticity. *Oncogene* 28, 3642-3651.
- Chauvigné F, Menuet A, Lesné L, Chagnon MC, Chevrier C, Regnier JF, Angerer J, Jégou B (2009). Time- and dose-related effects of di-(2-ethylhexyl) phthalate and its main metabolites on the function of the rat fetal testis in vitro. *Environ Health Perspect* 117, 515-521.
- Coumoul X, Barouki R (2002). Estrogen metabolites as genotoxic agents. *Med Sci (Paris)* 18, 86-90.

- Coumoul X, Diry M, Robillot C, Barouki R (2001). Differential regulation of CYP1A1 and CYP1B1 by a combination of dioxin and pesticides in the breast tumor cells MCF-7. *Cancer Res* 61, 3942-3948.
- Coyle YM (2004). The effect of environment on breast cancer risk. *Breast Cancer Research and Treatment*. 84, 273-288.
- Diry M, Tomkiewicz C, Koehle C, Coumoul X, Bock KW, Barouki R, Transy C (2006). Activation of the dioxin/aryl hydrocarbon receptor (AhR) modulates cell plasticity through a JNK-dependent mechanism. *Oncogene* 25, 5570-5574.
- Drenth HJ, Bouwman CA, Seinen W, Van den Berg M (1998). Effects of some persistent halogenated environmental contaminants on aromatase (CYP19) activity in the human choriocarcinoma cell line JEG-3. *Toxicol Appl Pharmacol* 148, 50-55.
- Gluckman PD, Hanson MA (2011). Low FM: The role of developmental plasticity and epigenetics in human health. *Birth defects research Part C, Embryo today : reviews* 93, 12-18.
- Goldstein JR (2011). A secular trend toward earlier male sexual maturity: evidence from shifting ages of male young adult mortality. *PLoS One* 6, e14826.
- Gray LE, Ostby J, Furr J, Wolf CJ, Lambright C, Parks L, Veeramachaneni DN, Wilson V, Price M, Hotchkiss A, Orlando E, Guillette L (2001). Effects of environmental antiandrogens on reproductive development in experimental animals. *Hum Reprod Update* 7, 248-264.
- Guillette LJ Jr, Guillette EA (1996). Environmental contaminants and reproductive abnormalities in wildlife: implications for public health? *Toxicol Ind Health* 12, 537-550.
- Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC (1971). Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med* 284, 878-881.
- Jégou B, Auger J, Multigner L (1999). The saga of the sperm count decrease in humans and wild and farm animals. In: Gagnon C, ed. The male gamete : from basic sciences to clinical applications. *Vienna, IL, USA: Cache River Press* p. 445-454.
- Jensen MS, Rebordosa C, Thulstrup AM, Toft G, Sørensen HT, Bonde JP, Henriksen TB, Olsen J (2010). Maternal use of acetaminophen, ibuprofen, and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism. *Epidemiology* 21, 779-785.
- Kristensen DM, Hass U, Lesné L, Lottrup G, Jacobsen PR, Desdoits-Lethimonier C, Boberg J, Petersen JH, Toppari J, Jensen TK, Brunak S, Skakkebaek NE, Nellemann C, Main KM, Jégou B, Leffers H (2011). Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. *Hum Reprod* 26, 235-244.
- Lambrot R, Muczynski V, Lécureuil C, Angenard G, Coffigny H, Pairault C, Moison D, Frydman R, Habert R, Rouiller-Fabre V (2009). Phthalates impair germ cell development in the human fetal testis in vitro without change in testosterone production. *Environ Health Perspect* 117, 32-37.
- Mocarelli P, Gerthoux PM, Ferrari E, Patterson DG Jr, Kieszak SM, Brambilla P, Vincoli N, Signorini S, Tramacere P, Carreri V, Sampson EJ, Turner WE, Needham LL (2000). Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring. *Lancet* 355, 1858-1863.
- Morgensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, Sørensen K, Main KM, Gideon P, Juul A (2011). Diagnostic work-up of 449 consecutive girls who were referred to be evaluated for precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 96, 1393-1401.
- Ohtake F, Baba A, Takada I, Okada M, Iwasaki K, Miki H, Takahashi S, Kouzmenko A, Nohara K, Chiba T, Fujii-Kuriyama Y, Kato S (2007). Dioxin receptor is a ligand-dependent E3 ubiquitin ligase. *Nature* 446, 562-566.
- Ohtake F, Takeyama K, Matsumoto T, Kitagawa H, Yamamoto Y, Nohara K, Tohyama C, Krust A, Mimura J, Chambon P, Yanagisawa J, Fujii-Kuriyama Y, Kato S (2003). Modulation of oestrogen receptor signalling by association with the activated dioxin receptor. *Nature* 423, 545-550.
- Pakdel F, Kah O, Jégou B (2009). Mechanisms of action of particular endocrine-disrupting chemicals in *Endocrine-disrupting chemicals in food*, Shaw I. ed., Woodhead Publishing Limited, Chapter 20: 541-567.

- Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP (2003). The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev* 24, 668-693.
- Petit C, Chevrier C, Durand G, Monfort C, Rouget F, Garlantezec R, Cordier S (2010). Impact on fetal growth of prenatal exposure to pesticides due to agricultural activities: a prospective cohort study in Brittany, France. *Environ Health* 9, 71.
- Philippat C, Mortamais M, Chevrier C, Petit C, Calafat AM, Ye X, Silva MJ, Brambilla C, Pin I, Charles MA, Cordier S, Slama R (2011). Exposure to Phthalates and Phenols during Pregnancy and Offspring Size at Birth. *Environ Health Perspect* 120, 464-70.
- Saillenfait AM, Sabaté JP, Gallissot F (2003). Comparative embryotoxicities of butyl benzyl phthalate, mono-n-butyl phthalate and mono-benzyl phthalate in mice and rats: in vivo and in vitro observations. *Reprod Toxicol* 17, 575-583.
- Schug TT, Janesick A, Blumberg B, Heindel JJ (2011) Endocrine disrupting chemicals and disease susceptibility. *J Steroid Biochem Mol Biol* 127, 204-215.
- Skinner MK, Manikkam M, Guerrero-Bosagna C (2011). Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors. *Reprod Toxicol*, 31, 337-343.
- Sørensen K, Aksglaede L, Petersen JH, Juul A (2010). Recent changes in pubertal timing in healthy Danish boys: associations with body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 95, 263-70.
- Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, Giwercman A, Grandjean P, Guillette LJ Jr, Jégou B, Jensen TK, Jouannet P, Keiding N, Leffers H, McLachlan JA, Meyer O, Müller J, Rajpert-De Meyts E, Scheike T, Sharpe R, Sumpter J, Skakkebaek NE (1996). Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect* 104,741-803.
- Tremblay GB, Tremblay A, Copeland NG, Gilbert DJ, Jenkins NA, Labrie F, Giguère V (1997). Cloning, chromosomal localization, and functional analysis of the murine estrogen receptor beta. *Mol Endocrinol* 11, 353-365.
- Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM (2009). Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocr Rev* 30, 75-95.
- Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, Jr., Lee DH, Shioda T, Soto AM, Vom Saal FS, Welshons WV, Zoeller RT, Myers JP (2012). Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses. *Endocr Rev* 33, 378-455.
- Volle DH, Decourteix M, Garo E, McNeilly J, Fenichel P, Auwerx J, McNeilly AS, Schoonjans K, Benahmed M (2009). The orphan nuclear receptor small heterodimer partner mediates male infertility induced by diethylstilbestrol in mice. *J Clin Invest* 119, 3752-3764.
- Welsh M, Saunders PT, Fisker M, Scott HM, Hutchison GR, Smith LB, Sharpe RM (2008). Identification in rats of a programming window for reproductive tract masculinization, disruption of which leads to hypospadias and cryptorchidism. *J Clin Invest* 118, 1479-1490.
- Wormke M, Störner M, Saville B, Walker K, Abdelrahim M, Burghardt R, Safe S (2003). The arylhydrocarbon receptor mediates degradation of the estrogen receptor through activation of the proteasomes. *Mol Cell Biol* 23, 1843-1855.

Conclusion

Le domaine de la recherche en reproduction humaine sur les troubles de la fertilité, bien que d'un relativement bon niveau international, souffre en France d'un manque de visibilité, d'une grande dispersion et de financements insuffisants. Il s'agit cependant d'un domaine qui justifie la plus grande attention, ne serait-ce que du fait de la forte prévalence des troubles de la fertilité dans la population, du niveau très élevé de recours à des interventions biologiques et médicales pour ces pathologies et des réelles possibilités de prévention et de traitement. Des connaissances nouvelles doivent être apportées aussi bien en ce qui concerne les aspects mécanistiques fondamentaux, cliniques et épidémiologiques, qu'en ce qui concerne l'éthique, la sociologie, l'économie de la santé et le droit. Ce domaine de recherche est par nature multidisciplinaire. Les questions qu'il soulève sont en évolution constante.

TROISIÈME PARTIE

PERSPECTIVES DE RECHERCHE POUR
RÉPONDRE AUX ENJEUX SOCIÉTAUX EN
SANTÉ REPRODUCTIVE

C'est la production de connaissances nouvelles, quel que soit le domaine de recherche considéré, qui peut/doit éventuellement nourrir des débats, déboucher sur des choix de société et des décisions de l'autorité publique. Il s'agit du passage, bien formalisé par ailleurs, de l'évaluation des risques à la gestion des risques. Parmi ces décisions, certaines peuvent aboutir à considérablement modifier des processus de production industrielle, des réglementations environnementales et celles encadrant l'assistance médicale à la procréation (AMP), des modalités de traitement ou de prise en charge de pathologies.

Cette situation est particulièrement complexe à analyser dans le domaine de la reproduction humaine :

- parce que les expositions/interventions peuvent avoir lieu très en amont du moment de leur manifestation clinique éventuelle (événements survenant pendant la vie intra-utérine, l'enfance, la puberté... et pourraient se traduire par la survenue de phénomènes pathologiques chez les adultes, en particulier quand ils souhaitent procréer) ;
- parce qu'il existe des fenêtres de susceptibilité particulières des organismes aux modifications environnementales et épigénétiques, que l'on connaît encore mal à l'heure actuelle ;
- parce que l'on sait maintenant, à partir de l'exemple des perturbateurs endocriniens, que les mécanismes en cause sont beaucoup plus complexes que les habituelles relations dose-effet, et que l'on doit raisonner à partir de modèles nouveaux, intégrant la survenue d'effets indésirables à la suite d'expositions *a priori* inoffensives, que l'on doit prendre en compte des expositions multiples, en interaction les unes avec les autres ;
- parce que les effets peuvent être transgénérationnels. Ceci concerne aussi bien les patients pour lesquels on se trouve confronté à un problème de fertilité que les enfants issus d'une AMP (FIV ou ICSI) dont on ne pourra apprécier la fertilité qu'à l'âge adulte.

Il s'agit donc de prendre des décisions en situation de très grande incertitude. Si les connaissances scientifiques disponibles sur le sujet considéré sont l'un des déterminants importants de cette décision, il n'est pas le seul. Des considérations sociales, économiques, politiques, éthiques ou de toute autre nature entrent également en ligne de compte et peuvent primer par rapport aux connaissances scientifiques. L'application éventuelle du principe de précaution en fait bien entendu partie.

Des initiatives permettant de donner une plus grande cohérence et une plus grande visibilité à la recherche en reproduction humaine pourraient être prises : inscription de cette thématique dans l'un des intitulés des ITMO d'Aviesan, coordination des multiples appels à projets de recherche sur fonds publics, par l'ANR en particulier, en coordination étroite avec l'ITMO concerné. Cette coordination devrait favoriser autant que possible l'intégration des approches cliniques, épidémiologiques et fondamentales des recherches envisagées.

Trois types de considérations nous semblent mériter une attention particulière :

- (1) la force des arguments disponibles en faveur de l'existence d'une relation causale ; ceci pose la question des mécanismes permettant à des alertes d'émerger, ainsi que celle de la qualification de l'expertise ;
- (2) la possibilité de remplacer les produits ou procédures incriminés par des produits ou procédures de substitution ayant eux-mêmes fait la preuve de leur innocuité ;
- (3) le caractère très évolutif du corpus des connaissances et des possibilités techniques, des aspirations des personnes concernées et des choix sociaux faits dans le domaine de l'organisation familiale et des

relations interpersonnelles notamment. Le tout dans un contexte international variable et lui-même très évolutif.

Dans tous les cas, la prise de décisions à la suite de la production de connaissances nouvelles validées doit s'accompagner de la poursuite de l'effort de recherche dans le domaine considéré.

La question des expositions médicamenteuse et environnementale, en particulier pendant le développement pré et périnatal, est particulièrement importante. L'exemple historique du Distilbène est emblématique. Ce composé a été introduit au milieu du XX^e siècle dans le but de stopper des menaces d'avortement spontané en début de grossesse. Alors qu'un essai randomisé publié en 1953 en avait montré à la fois son inefficacité thérapeutique et ses effets secondaires importants, il a fallu attendre le milieu des années 1970 pour que, à la suite de la découverte du rôle causal de ce produit dans la survenue de cancers à cellules claires du vagin chez la petite fille, ce traitement soit interdit chez les femmes enceintes.

Il existe depuis lors une littérature scientifique abondante qui suggère les effets potentiels de nombreuses expositions sur le développement harmonieux de l'embryon et du fœtus par des actions reprotoxiques mutagènes, tératogènes ou dérégulatrices. Au-delà de mesures, comme l'interdiction des biberons contenant du bisphénol A, éventuellement des phtalates comme c'est maintenant le cas au Danemark, ou la mise en place de nouvelles procédures d'évaluation de l'innocuité des substances chimiques, comme la procédure Reach, il est nécessaire de développer des programmes de recherche intégrés et multidisciplinaires par des approches cliniques, expérimentales, toxicologiques et épidémiologiques pour identifier et caractériser les risques afin de mieux les maîtriser...

Ces approches, qui doivent s'intéresser aussi aux facteurs nutritionnels, devraient tenir compte des différentes voies d'exposition possible, notamment alimentaire ou aérienne.

Parmi les nombreuses questions posées, trois peuvent être ciblées : celles concernant les effets des faibles doses, les multi-expositions et celles concernant les effets transgénérationnels. Enfin, chaque fois que nécessaire, des coopérations entre chercheurs académiques et chercheurs industriels devraient être favorisées, par exemple pour le développement de substances de substitution et l'analyse de leur innocuité (qui doit être réalisée indépendamment des industriels).

Nous développons ci-dessous les deux types d'évolutions qui devraient être prises en considération de façon continue dans le domaine de la reproduction humaine.

A. L'évolution des connaissances en reproduction humaine

L'amélioration des traitements de l'infertilité et une meilleure maîtrise de la fertilité impliquent un effort de recherche soutenu pour mieux connaître les processus de formation des gamètes depuis les cellules souches embryonnaires, de la fécondation et du début du développement embryonnaire jusqu'à l'implantation ainsi que leurs dysfonctionnements.

Sans prétendre à l'exhaustivité, il est possible d'identifier quelques thématiques d'intérêt :

- Différenciation sexuelle ;
- Régulation du développement et dysgénésie gonadique ;
- Régulation génique, épigénétique et endocrinienne de la gamétogénèse ;
- Identification des gènes d'infertilité, rôle des polymorphismes éventuellement modulés par des facteurs environnementaux ;

- Régulation de l'édification post-méiotique du gamète mâle et de sa maturation dans les voies génitales mâles (épididyme) et femelle (capacitation) ;
- Régulation génique et épigénétique du développement embryonnaire préimplantatoire ;
- Implantation embryonnaire.

L'amélioration des connaissances dans ce domaine comme dans d'autres, doit s'appuyer sur des programmes de recherche clinique et aboutir au développement de traitements et d'outils technologiques permettant d'améliorer la prise en charge des patients, notamment ceux bénéficiant d'une assistance médicale à la procréation. On peut citer par exemple :

- Le développement *in vitro* ou *in vivo* de gamètes fonctionnels à partir de cellules germinales précurseurs ou de cellules souches ;
- La meilleure caractérisation des gamètes et des embryons utilisés pour la procréation notamment en ayant recours aux techniques de génomique, transcriptomique, protéomique et métalobomique ainsi qu'à des techniques plus traditionnelles de biologie ou de génétique moléculaire pour un diagnostic préconceptionnel par exemple ;
- Chirurgie cellulaire, comme par exemple le transfert du noyau d'un ovocyte d'une femme à risque de transmission d'une anomalie mitochondriale dans le cytoplasme ovocytaire d'une donneuse pour éviter la transmission de la pathologie à la descendance. Ce type d'intervention est à considérer de manière complémentaire à d'autres actes envisageables comme le DPI, le don de gamètes ou l'accueil d'embryon ;
- Mise au point de techniques de conservation plus performantes des tissus germinaux, des gamètes et des embryons.

B. Les évolutions des comportements, des pratiques et des normes sociales en matière d'assistance médicale à la procréation

Les situations qui suscitent des débats sont dépendantes de quatre types de considérations :

- Les connaissances scientifiques et techniques ;
- Les pratiques médicales ;
- Les aspirations individuelles ;
- Les choix faits par la société en matière d'accessibilité aux soins puis de leur organisation.

Les débats conduisent en général à deux types de questions : celles relatives aux modalités de mise en œuvre et aux conséquences des pratiques autorisées et celles relatives à des évolutions législatives et réglementaires éventuelles des pratiques.

Parmi les questions suscitées par l'AMP et sa mise en œuvre, on peut citer parmi d'autres :

- La réduction des contraintes et des risques des stimulations ovariennes ;
- La réduction de l'incidence des grossesses multiples et de leurs risques ;

- Les conséquences pour l'enfant des techniques d'AMP et de l'utilisation de gamètes potentiellement déficients ou porteurs de modifications génétiques ;
- La limite d'âge d'accès à une AMP.

Sur l'ensemble de ces questions, pour lesquelles il existe des expériences internationales importantes qui ont conduit à mettre en œuvre des politiques publiques ou professionnelles précises dans certains pays, il n'est pas question dans ce rapport de proposer des bonnes pratiques. L'arrêté décrivant les bonnes pratiques d'AMP publié en juin 2008 et révisé en août 2010 a non seulement précisé les aspects organisationnels en accord avec la directive européenne « Tissus/cellules » mais a également établi des recommandations concernant ces mêmes pratiques. Le suivi des activités d'AMP, la mise en place du dispositif d'AMP vigilance, le développement et la validation du registre des tentatives, le suivi des donneuses d'ovocytes, des enfants issus de FIV, sont partie intégrante des missions confiées à l'Agence de la biomédecine, sous la tutelle de la Direction générale de la santé. La loi confie en outre à l'Agence de la biomédecine la mission « d'assurer une information permanente du Parlement et du Gouvernement sur le développement des connaissances et des techniques pour les activités relevant de sa compétence et de leur proposer les orientations et mesures qu'elles appellent » (article L 1418-1 2° du code de la santé publique). En outre, l'Agence de la biomédecine est régulièrement auditionnée par l'Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Techniques (OPECST).

Il faut cependant savoir se garder de l'édiction de normes et de contraintes qui constitueraient un frein à l'innovation, tout en s'assurant de l'innocuité, de l'efficacité et de l'efficience des pratiques novatrices. La loi de bioéthique du 7 juillet 2011 a prévu que les procédés biologiques d'assistance médicale à la procréation (AMP) soient autorisés avant d'être mis en œuvre dans les établissements de santé ou les laboratoires d'analyses de biologie médicale. A cette fin, un rapport concernant les procédés biologiques d'AMP a été remis à la DGS dans les trois mois suivant la promulgation de la loi. Un décret publié le 14 mars 2012 a spécifié les conditions d'autorisation des techniques visant à améliorer les procédés biologiques existants. Il a été suivi d'un décret publié le 11 avril 2012 définissant les conditions d'autorisation des études sur l'embryon destinées à évaluer les nouvelles techniques en prévoyant les transferts des embryons ainsi obtenus. Dans le cas où une technique est autorisée par l'Agence de la biomédecine, ou un procédé biologique autorisé par le Ministre de la santé, ils feront l'objet d'un suivi sur le long terme par l'ABM. On peut par exemple imaginer que des consultations ou des conférences de consensus soient organisées quand nécessaire et que leurs résultats soient transmis aux pouvoirs publics et au Parlement pour introduire leurs préconisations éventuelles dans la loi annuelle de financement de la recherche et de la santé.

Enfin, si des évolutions législatives venaient à modifier prochainement les possibilités de recours à l'AMP pour des causes non médicales, ceci devrait s'accompagner de recherches en sciences humaines et sociales pour mieux comprendre les éventuelles conséquences de ces situations nouvelles.

C. La recherche sur l'embryon

Indépendamment de leur intérêt pour différencier des cellules à partir de cellules souches, des recherches sur l'embryon et les cellules embryonnaires humaines sont nécessaires pour mieux connaître les mécanismes du développement préimplantatoire et leurs dysfonctionnements. Les acquis de ces recherches qui permettraient de mieux connaître les causes de la stérilité contribueraient aussi à améliorer l'efficacité et l'innocuité des techniques d'assistance médicale à la procréation. Elles apporteraient également des connaissances importantes pour comprendre le développement et la survenue de pathologies durant la vie entière (*Developmental Origins of Health and Disease*, DOHaD). Les chercheurs qui ont participé au groupe de travail ont considéré que la complexité des dispositions législatives et

réglementaires en vigueur actuellement en France (cf. I.2.1) constituaient un frein majeur pour le développement de ces recherches. L'interdiction de principe même, accompagnée d'un dispositif de dérogations et de la possibilité de mener des études, dont la différence avec une démarche de recherche n'est pas facile à comprendre, conforte un climat peu favorable à tout projet de recherche dans le domaine. En outre la recherche sur l'embryon souffre d'une insuffisance de financement sur fonds publics.

Confronté aux demandes les plus diverses, le législateur est conduit à faire des choix difficiles. C'est ce qu'il a fait en France en 1994 puis en 2004 et 2011 C'est ce qu'il devra probablement faire très prochainement en ce qui concerne les questions de parentalité au sein de couples homosexuels, éventuellement mariés. Dans le paysage européen, la France se distingue par la prise en charge de l'infertilité de nature médicale et par les difficultés rencontrées pour la mise en œuvre de certains types d'AMP qui sont pourtant prévus dans la loi comme le don d'ovocyte ou l'accueil d'embryon. Face à cette situation de plus en plus d'hommes et de femmes vont dans d'autres pays pour pouvoir bénéficier de méthodes d'AMP interdites en France. Ce mouvement a pour conséquence paradoxale de conduire les services de soins et les services sociaux à prendre de plus en plus souvent en charge en France des femmes enceintes et des enfants issus de procréations qui ont été réalisées ailleurs dans les conditions médicales et éthiques les plus diverses, parfois les pires.

Sur le plan plus strictement scientifique et médical, certaines mesures pourraient être prises dès maintenant pour améliorer l'efficacité et l'innocuité des traitements tout en les rendant plus simples et moins coûteux. Dans ce cadre, la maîtrise du risque de grossesse multiple est un enjeu important de santé publique dans lequel la stratégie de transfert embryonnaire (transfert d'un seul embryon) doit s'assortir de l'amélioration des connaissances concernant le potentiel de développement de l'embryon. A l'image des expériences acquises dans d'autres pays cette stratégie doit le plus souvent conduire à la naissance d'un enfant en bonne santé a fortiori lorsqu'elle se combine à l'efficacité des transferts différés d'embryons congelés.

Par ailleurs de nombreuses recherches plus fondamentales sont menées sur des modèles animaux mais aussi dans l'espèce humaine pour résoudre les multiples situations de stérilité existantes. Les frustrations et les demandes des couples stériles sont si grandes que des applications cliniques sont quelquefois entreprises sans que toutes les évaluations nécessaires n'aient été réalisées pour valider l'efficacité et l'innocuité des innovations proposées. C'est ce qui s'est passé par exemple quand la création d'embryons par injection de spermatozoïdes a été présentée comme une solution miracle pour résoudre certaines stérilités masculines. Cette technique n'est aujourd'hui pratiquement plus utilisée cliniquement car en fait inefficace et sans doute dangereuse. Le futur de la médicalisation de la procréation est donc avant tout dépendant des recherches qui sont menées dans le domaine ; recherches d'autant plus utiles qu'en permettant de mieux connaître la physiopathologie des appareils génitaux et du développement embryonnaire précoce, elles devraient aussi favoriser la mise au point de nouveaux traitements qui permettraient à de nombreux couples stériles de procréer naturellement avec leurs propres gamètes et de leur éviter de recourir à une médicalisation de leur désir d'enfant.

REFERENCES

Henrion R, Bergoignan-Esper C (2009). La gestation pour autrui. *Bull Acad Natle Méd* 193, 583-618.

ANNEXES

ANNEXE A. Liste des équipes Inserm travaillant sur les troubles de la fertilité et la reproduction

Type labo	ITMO	Identifiant	n° équipe	Libellé équipe	Nom du responsable d'équipe
Mono-équipe	BCDE	782		Hormone anti-mullérienne (AMH) et reproduction*	Nathalie Di Clemente
Pluri-équipe	BCDE	934	4	Développement des cellules germinales	Jean-René Huynh
Pluri-équipe	BCDE		5	Décisions épigénétiques et reproduction chez les mammifères*	Deborah Bourc'h
Centre de recherche	BCDE	964	31	<i>Epigenetic mechanisms regulating early mammalian development</i>	Maria-Elena Rorres Padilla et Céline Ziegler-Birling
Centre de recherche	BCDE	1065	5	Environnement, reproduction et cancers hormono-dépendant*	Mohamed Benhamed
Centre de recherche	BCDE	1085	2	Environnement viral et chimique, reproduction	Nathalie Dejucq-Rainsford
Centre de recherche	BCDE		7 et 10	Réseaux transcriptionnels dans la gamétogenèse et le cancer <i>Mechanisms of gene regulation in the mammalian male germline</i>	Michael Primig
Centre de recherche	BCDE		4	Génétique de la détermination du sexe et de la fertilité	Marie-Christine Chaboissier
Pluri-équipe	BCDE	1103	5	Contrôle génétique et épigénétique de la détermination cellulaire pendant le développement murin	Claire Chazaud et Philippe Arnaud
Pluri-équipe			6	Mécanismes de l'infertilité mâle post-testiculaire	Joël Drevet
Pluri-équipe			9	Lipides, récepteurs nucléaires et troubles chez l'homme	Jean-Marc Lobaccaro
Mono-équipe	CMN	693		Récepteurs stéroïdiens : physiopathologie endocrinienne et métabolique	Marc Lombes
Centre de recherche	CMN	845	2	Physiopathologie des hormones de la famille PRL/GH : approches transversales	Vincent Goffin
Centre de recherche	CMN	938	4	Système IGF/CCN : développement, croissance, différenciation et tumeurs	Yves Le Bouc
Centre de recherche	GGB	823	6	Epigénétique et signalisation cellulaire*	Saadi Khochbin / Faycal Boussouar
Pluri-équipe	GGB	910	2	Enveloppe nucléaire et pathologie	Nicolas Levy, Michael Mitchell et Pierre Cau
Centre de recherche	GGB	964	3	Voies de signalisations des récepteurs de l'acide rétinoïque dans le développement, la reproduction et l'homéostasie tissulaire	Norbert Ghyselinck / Manuel Mark
Centre de recherche	GGB	1016	23	GD – Genomique et épigénétique de l'infertilité et des pathologies du placenta*	Daniel Vaiman
Centre de recherche	GGB	1091	9	Contrôle épigénétique médié par l'ARN dans l'hérédité et le développement de la souris	Mino Rassoulzadegan

Pluri-équipe	IHP		1	Développement des gonades*	Gabriel Livera
		967			
Pluri-équipe	IHP		2	Analyse des fonctions d'autorenouvellement et de plasticité des cellules souches germinales mâles	Isabelle Allemand
Pluri-équipe	IHP	1040	2	Développement pré-embryonnaire, cellules souches pluripotentes, cellules hépatocytaires*	Samir hamamah et Martine Daujat
Centre de recherche	IHP	1043	6	Immunité, gestation et thérapeutique	Philippe Le Bouteiller
Pluri-équipe	MMI	1095	4	Infection, sexe et grossesse	Jean-Louis Mege
Centre de recherche		1050		<i>Asymetric divisions in oocytes</i>	Marie-Hélène Verlhac
Pluri-équipe	SP	823	12	Épidémiologie environnementale appliquée à la reproduction et la santé respiratoire	Rémy Slama
Mono-équipe	SP	953	2	Evènements de la période périnatale : étiologie et conséquences sur le développement de l'enfant et la santé maternelle	Pierre-Yves Ancel et Babak Khoshnood
Mono-équipe	SP		7	Genre, santé sexuelle et reproductive	Nathalie Bajos
		1018			
Mono-équipe	SP		2	Epidémiologie de la reproduction et du développement de l'enfant*	Jean Bouyer
Pluri-équipes	SP	1085	--	Epidemiological research on environment, reproduction and development	Sylvaine Cordier

* Equipes liées à des centres d'assistance médicale à la procréation et participant à des programmes de recherche communs

ANNEXE B. Liste des équipes d'accueil travaillant sur les troubles de la fertilité

Identifiant équipe	Intitulé	Université
EA 3694	Groupe de recherche en fertilité humaine	Université de Toulouse 3
EA 975	Fertilité humaine : environnement séminal, endométrial, péritonéal et spermatozoïde	Université d'Auvergne
EA 2608	Œstrogènes et reproduction	Université de Caen-Basse Normandie
EA 2324	Centre de recherche Populations et sociétés	Université Paris-Ouest
EA 4285	Périnatalité et Risques Toxiques : du risque environnemental à la thérapeutique prédictive	Université de Picardie

ANNEXE C. Liste des projets retenus dans le cadre du *Programme hospitalier de recherche clinique* depuis 2004 portant sur les troubles de la fertilité

Titre du projet	Responsable	Structure	Montant (€)	Année de sélection
Évaluation du risque de pathologies liées à l'empreinte parentale après assistance médicale à la procréation	Yves Le Bouc	Hôpital Armand Trousseau, AP-HP	445 000	2004
Étude randomisée comparant l'amnioéchange à l'absence d'amnioéchange pour la prise en charge des fœtus atteints de laparoschisi	Dominique Luton	Hôpital Robert Debré, AP-HP	286 000	
Impact de l'imatinib (Glivec) sur la fertilité masculine*	Jacqueline Mandelbaum	Canceropôle Île-de-France, Hôpital Tenon, AP-HP	74 000	2007
Analyse génétique des cas familiaux d'insuffisance ovarienne prématurée	Sophie Christin-Maître	Hôpital Saint-Antoine, AP-HP	272 000	2008
Étude prospective estimant la probabilité de trouver des spermatogonies souches au sein du tissu testiculaire après décongélation dans une population de garçons en attente d'une allo- ou autogreffe de cellules souches hématopoïétiques	Nathalie Rives	CHU de Rouen	500 000	
Impact du comportement alimentaire sur l'infertilité du couple : étude cas témoins multicentrique	Rachel Levy	Hôpital Jean Verdier, AP-HP	424 000	
Évaluation de l'efficacité et des indications de l'IMSI (<i>Intracytoplasmic Morphologically Selected Sperm</i>)	Jean Parinaud	CHU de Toulouse	133 000	
Diagnostic et traitement des infertilités masculines en rapport avec un syndrome inflammatoire : essai thérapeutique	Jean-Philippe Wolf	Hôpital Cochin, AP-HP	700 000	2009
Etude pharmacocinétique, métabolique, et des signatures androgéniques à partir du modèle des hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux : étude préliminaire	Jacques Young	Hôpital du Kremlin-Bicêtre, AP-HP	391 000	
Etude de l'intérêt de la cryoconservation de cortex ovarien chez les filles atteintes d'un syndrome de Turner : recherche de critères cliniques et hormonaux de sélection des patientes et corrélation caryotypique	René Duranteau	Hôpital Cochin, AP-HP	420 000	
Effet du traitement par hydroxyurée sur la spermatogenèse des patients drépanocytaires (hydrepan)	Jacqueline Mandelbaum	Hôpital Tenon, AP-HP	105 000	
Évaluation de la sexualité, la fertilité et du mode de vie des hommes français de 15-50 ans atteints de formes classiques de déficit en 21 hydroxylase	Jacques Young	Hôpital du Kremlin-Bicêtre, AP-HP	359 000	
Étude de la réserve ovarienne chez des patientes âgées de moins de 40 ans traitées pour cancer du sein (RESOVA). Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation de Nantes*	Paul Barrière	CHU Nantes	210 000	
Impact des folates dans la prise en charge de l'infertilité masculine	Emmanuelle Mathieu d'Argent	Hôpital Tenon, AP-HP	370 000	2010
Relations entre paramètres spermatiques et syndrome métabolique chez l'homme partenaire d'un couple infertile (METASPERME)	Rachel Levy	Hôpital Jean Verdier, AP-HP	396 000	
Bariasperme - Impact de la chirurgie bariatrique sur la qualité du sperme chez l'homme obèse en âge de	Sébastien Czernichow	Hôpital de l'Hôtel-Dieu	280 000	2011

procréer			
Risque lié aux papillomavirus en Assistance Médicale à la Procréation	Thomas Bourlet	CHU Saint-Étienne	578 000
Apport de l'acupuncture dans le traitement des stérilités en combinaison à l'aide médicale à la procréation (AMP)	Richard Balet	Hôpital les Métallurgistes Pierre Rouquès, Paris	88 000
Évaluation du risque de pathologies liées à l'empreinte parentale après assistance médicale à la procréation	Yves Le Bouc	Hôpital Armand Trousseau, AP-HP	156 000

*Appel à projet *Cancer*

ANNEXE D. Ensemble des projets retenus dans la thématique « reproduction et fertilité » de l'Agence de la biomédecine

Titre du projet	Responsable	Structure	Année de sélection
AMP sans frontière : de Paris à Bruxelles, Barcelone et Thessalonique	Virginie Rozée Gomez	Unité mixte INED-Inserm-Paris Sud XI	2010
Ségrégation méiotique et fragmentation de l'ADN dans les spermatozoïdes de porteurs d'anomalie chromosomique constitutionnelle et ICSI	Frédéric Morel	Inserm U613 - CHU BREST	2010
Recherche de maladie résiduelle au niveau du tissu ovarien autoconservé en cas de pathologie néoplasique	Christophe Roux	Service de génétique, histologie, biologie du développement et de la reproduction - centre d'AMP, CHU Saint Jacques	2010
Le don et son récit. Paradoxes bioéthiques et enjeux psychosociaux du don de sperme	Nikos Kalampalikis	Groupe de Recherche en Psychologie Sociale (GRePS – EA 4163 - Institut de Psychologie – Université Lyon 2)	2010
Recherche de gènes impliqués dans l'infertilité humaine non syndromique	Stéphane Viville	IGBMC, Strasbourg	2010
Intérêt de la stratégie de transfert au stade zygotique, en fécondation in vitro (FIV/ICSI), pour les couples présentant une fragmentation précoce massive et récurrente de leurs embryons	Vanina de Larouziere	Histologie, Biologie de la Reproduction, CECOS, hôpital Tenon	2010
Etude de la méthylation de la région 11p15 au cours du développement chez l'homme : tissus fœtaux et diagnostic anténatal de Syndrome de Silver Russell ou Wiedemann-Beckwith	Irène Netchine	Laboratoire de biologie moléculaire endocrinienne, Inserm U938, hôpital Armand Trousseau	2010
Génotypage de patientes infertiles pour un nouveau facteur de survie maternel. Etude cas-témoins multicentrique	Jean-François Guerin	Service de médecine de la reproduction, Hôpital femme-mère-enfant, Bron	2010
Allogreffe utérine chez la brebis	Tristan Gauthier	Service de Gynécologie-Obstétrique Hôpital Mère Enfant, CHU LIMOGES	2010
Identification de marqueurs protéiques de la lignée germinale testiculaire dans le plasma séminal humain par une approche Omique combinatoire	Charles Pineau	Unité Inserm 625	2010
NR5A1 et l'infertilité	Anu Bashamboo	Institut Pasteur	2010
Diagnostic par puces à ADN des aneuploïdies fœtales à partir du sang maternel	Jean-Michel Dupont	Institut Cochin - Inserm U 567	2010
Evaluation médico-économique de 3 différentes puces à ADN dans le cadre du diagnostic prénatal	Pierre Sarda	Département de génétique médicale, hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier	2010
Reprogrammation chromatinienne de l'embryon vue par les techniques de micro-ChIP dans le modèle murin	Déborah Bourc'his	Equipe « Décisions épigénétiques et reproduction chez les mammifères », Institut Curie	2010

Amélioration de la valeur prédictive de l'hormone anti-Müllérienne (AMH) en AMP	Nathalie Di Clemente-Renaud-Besse	Inserm U782 PARIS XI	2010
Nouveaux systèmes pour la cryopréservation d'ovocytes par congélation ou par vitrification	Anne Baudot	Inserm U698, Hôpital Bichat	2010
Impact cytotoxique et génotoxique des cryoprotecteurs utilisés pour la vitrification des ovocytes humains	Blandine Courbiere	Université de la Méditerranée	2009
Perturbations épigénétiques induites par la culture <i>in vitro</i> de l'embryon : dérégulation des séquences rétrovirales	Véronique Duranthon	INRA	2009
Etude des facteurs moléculaires de non-disjonction ovocytaire et nouvelles approches pour la réduction de l'aneuploidie	Franck Pellestor	Inserm ADR 8 Montpellier	2009
Impact de l'alimentation et du statut nutritionnel sur les troubles de l'ovulation : étude prospective multicentrique	Isabelle Cedrin-Durnerin	SAIC	2009
Poursuite du suivi des enfants conçus par fécondation <i>in vitro</i> avec le diagnostic préimplantatoire (DPI)	Laurence Foix-L'Helia	Hôpital Saint-Louis	2009
Attitudes et représentations en matière d'assistance médicale à la procréation et génétique de la reproduction en France	Caroline Moreau	ADR PARIS XI	2009
Validation finale du G-CSF Folliculaire comme biomarqueur non invasif du potentiel d'implantation embryonnaire	Nathalie Ledec	ADR Villejuif	2009
Préservation de la fertilité : évaluation de 2 protocoles congélation lente et vitrification d'ovaires humains entiers	Bruno Salle	Inserm ADR LYON	2009
Endométriose I/II traitée et fertilité	Bernard Hedon	CHU Montpellier	2009
Du test prénatal à l'expérience du handicap : les mécanismes de la traduction en France, au Pays-Bas et au Brésil	Isabelle Ville	Inserm ADR Paris 11, hôpital Paul Brousse	2009
Les choix des personnes et couples à risque face aux tests génétiques et à l'intervention sur le vivant : le cas de la drépanocytose	Agnès Laine	ALLT Etude et recherche	2009
Assistance médicale à la procréation et risque de cardiopathies congénitales : étude en population	Babak Khoshnood	Inserm, ADR Paris 6	2009
Défauts de fermeture du tube neural et molécules donneur de méthyle : approche biochimique et moléculaire	Bénédicte Gerard	hôpital Robert Debré	2009
Diagnostic prénatal non invasif de l'achondroplasie	Jean-Marc Costa	Laboratoire Pasteur Cerba	2009
Dépistage génétique des dysfonctions de la jonction neuromusculaire dans les syndromes	Damien Sternberg	Assistance Publique Hôpitaux de Paris – Groupe Hospitalier	2009

d'akinésie fœtale		Pitié Salpêtrière – Centre de génétique et de cytogénétique – Unité Fonctionnelle de cardiogénétique et myogénétique	
Extension de validation clinique d'une méthode non invasive de DPN de l'amyotrophie spinale	Patrizia Paterlini-Brechot	Institut Necker	2009
Enquête d'éthique clinique sur des cas d'assistance médicale à procréation (AMP) "dérangeants" au plan éthique	Denis Berthiau	GH Cochin Saint Vincent de Paul	2008
Vitrification des ovocytes : étape préclinique en vue d'une utilisation dans le cadre de la préservation de la fertilité	Benoît Schubert	AP-HP GH Pitié Salpêtrière	2008
Génétique de l'infertilité masculine	Stéphane Viville	IGBMC	2008
La maturation in vitro des ovocytes frais ou cryopréservés : aspect épigénétique, analyse de la méthylation de l'ADN et du profil d'acétylation des histones	Annick Lefevre	Inserm	2008
Evaluation du risque de pathologies liées à l'empreinte parentale après Assistance Médicale à Procréation (AMP)	Yves Le Bouc	Hôpital Armand Trousseau	2008
Greffe d'ovaire non pubère chez la brebis : étude de l'induction de la puberté, fertilité et risque épigénétique dans la descendance	Frederic Sauvat	Inserm	2008
Préservation de la fertilité à l'adolescence dans les troubles de la spermatogenèse : étude prospective	Ingrid Plotton	CHU Lyon	2008
Extension d'une plate-forme informatique sécurisée pour la gestion du contrôle de qualité externe rétrospectif et prospectif en cytogénétique (EPICQE)	Martine Doco-Fenzy	Association des Cytogénéticiens de Langue française	2008
Génotypage plaquettaire fœtal : Diagnostic prénatal non invasif sur sang maternel	Annie Levy-Mozziconacci	AP-HM	2008
Dosage des Auto-anticorps anti-récepteurs des folates chez les mères d'enfants atteints de Spina Bifida ou d'Anencéphalie	Isabelle Bahon-Riedinger	CHU Rennes	2008
Etude de patients présentant une avance staturale syndromique par hybridation comparative sur puce à ADN	Michel Vekemans	AP-HP Hôpital Necker Enfants Malades	2008
Elaboration d'un indicateur de qualité des images d'échographie fœtale au deuxième trimestre de la grossesse. Impact sur les pratiques	Marc Dommergues	AP-HP GH Pitié Salpêtrière	2008
Etude rétrospective par CGHarray de 50 cas de clarté nucale ≥ 4 mm ou d'hygroma kystique du 1 ^{er} trimestre à caryotype normal	Josette Lucas	CHU Rennes	2008
Amélioration des procédures de diagnostic prénatal des maladies génétiques résultant de mutations de l'ADN mitochondrial	Jean-Paul Bonnefont	Hôpital Necker	2008
Etude des micro-remaniements chromosomiques chez des fœtus polymalformés par CGH-array sur ADN fœtal libre du surnageant de liquide amniotique	Nathalie Leporrier	CHU Caen	2008

Diagnostic anténatal des remaniements chromosomiques par CGH array utilisant l'ADN fœtal libre circulant dans le liquide amniotique	Georges Bourouillou	CHU Toulouse	2008
Quelle décision prendre face à ses embryons congelés ? Enjeux psychologiques et éthiques des couples détenteurs	Muriel Flis Treve	Service de Gynécologie Obstétrique, Hôpital Antoine Bécclère, Clamart	2007
Etude de devenir des grossesses évolutives et des enfants issus d'ICSI ayant utilisé des spermatozoïdes testiculaires ou épididymaires	François Olivennes	Association AMP vigilance, Villennes sur Seine	2007
Analyse des parcours thérapeutiques d'une cohorte d'hommes consultant pour infécondité	Patrick Thonneau	Equipe d'accueil 3694 UPS, CECOS, Toulouse	2007
Centre de Ressources Biologiques des Gamètes et Cellules Germinales pour la Recherche en Reproduction Humaine : GERME/THEQUE	Louis Bujan	Equipe d'accueil 3694 UPS, CECOS, Toulouse	2007
Autogreffe de cortex ovarien chez la femme : organisation de la prise en charge, faisabilité, évaluation des pratiques	Catherine Poirot	UF de Biologie de la Reproduction, Pitié Salpêtrière, Paris	2007
Préservation du capital ovocytaire, survie d'une greffe, vitrification d'ovaires entiers	Jacqueline Lornage	Service de Médecine de la Reproduction. Hôpital Herriot, Lyon	2007
Etude du déterminisme mitochondrial dans l'insuffisance ovarienne	Pascale May-Panloup	Inserm U 694, CHU Angers	2007
Droit, éthique et religion : quelles normes pour l'AMP	Brigitte Feuillet-Le Mintier	Institut de l'Ouest, Droit et Europe (IODE), Université Rennes	2007
Optimisation et validation d'un protocole d'isolement de cellules fœtales à partir du sang maternel en vue d'un diagnostic prénatal non-invasif	Pierre Ray	UF de Biochimie génétique et moléculaire, Hôpital de la Tronche, CHU de Grenoble	2007
Cancers héréditaires et procréation. La place de l'histoire et des préférences familiales dans la décision de recourir au DPN ou au DPI	Simone Bateman	Centre de recherches Sens, Ethique et Société CERSES, UMR8137, Paris 5	2007
Attitudes envers le diagnostic prénatal et pré-implantatoire dans les familles ayant une prédisposition génétique au cancer du sein et/ou de l'ovaire (gènes BRCA1/2)	Claire Julian-Reynier	Inserm UMR 379, Institut Paoli-Calmette, Marseille	2007
Dépistage prénatal de la trisomie 21 : enjeux éthiques de la communication entre les femmes enceintes et les professionnels	Carine Vassy	UMR 723 CRESPIRIS, Institut de Recherche Interdisciplinaire sur les enjeux Sociaux Inserm – EHESS, Université Paris 13	2007
Développement d'un outil statistique de prédiction des conséquences des mutations du gène de l'hypophosphatasie pour l'aide au diagnostic	Etienne Mornet	Laboratoire SESEP, CH Versailles, Le Chesnay	2007
Recherche, par CGH-array d'anomalies chromosomiques au premier trimestre de la grossesse chez des fœtus porteurs d'hygroma Colli	Elisabeth Flori	Hôpital de Haute-pierre, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg	2007

Etude prospective multicentrique sur la pratique des prélèvements testiculaires et épididymaires : du diagnostic à l'enfant né	Marc Bailly	Association SALF	2006
La sélection des spermatozoïdes à fort grossissement permet-elle une diminution de la fréquence des aneuploïdies par FISH ?	Jacqueline Selva	CHI Poissy Saint Germain	2006
Impact des ICSI avec le sperme testiculaire sur la qualité des enfants conçus	Jean-Luc Pouly	Association FIVNAT	2006
Culture in vitro de l'embryon : mise en œuvre d'un modèle animal d'analyse des effets précoces sur les réseaux de gènes exprimés, et des conséquences sur le développement fœtal et post-natal	Véronique Duranthon	INRA Jouy en Josas	2006
Augmentation des taux de fécondation en FIV par l'utilisation d'un peptide reproduisant le site de liaison de la fertiline	Jean Philippe Wolf	AP-HP Jean Verdier	2006
Etude de l'impact épigénétique de la super ovulation et de la culture in vitro des embryons chez la souris en utilisant le modèle de l'inactivation du chromosome X	Edith Heard	Institut Curie	2006
Conséquences épigénétiques de la stimulation, de la fécondation in vitro et de la culture sur la qualité du conceptus chez la souris	Patricia Fauque	AP-HP GH Cochin St Vincent de Paul	2006
Les échecs en fécondation in vitro : Prise en charge et conséquences pour les couples	Jean Parinaud	CHU Toulouse	2006
Les nouvelles technologies de l'AMP et la qualité des ovocytes: aspect épigénétique, analyse de la méthylation de l'ADN et du profil des histones	Annick Lefevre	Inserm ADR Rhône-Alpes Auvergne	2006
Suivi des Enfants de l'AMP. Mise en place d'actions d'amélioration de l'enregistrement et de la fiabilité des informations	Pierre Boyer	Association Saint Vincent de Paul	2006
Etude prospective de l'évolution psychologique périnatale des couples bénéficiant d'un accueil d'embryon et de leurs enfants	Bérengère Beauquier-Macotta	AP-HP Hôpital Necker Enfants Malades	2006
Enjeux éthiques et identitaires engagés dans l'acte de procréation avec don de sperme	Nikos Kalampalikis	Université Lyon 2	2006
Le don d'ovocytes dans la construction du lien mère/enfant	Philippe Granet	Institut Mutualiste Montsouris	2006
Assistance médicale à la procréation et risque d'anomalies congénitales : étude en population	Babak Khoshnood	Inserm ADR PARIS VI	2006
Création d'une plate-forme informatique sécurisée pour la gestion du contrôle de qualité externe en cytogénétique (CPICQE)	Martine Doco-Fenzy	Association ACLF	2006
Application de l'hybridation génomique comparative sur puce à ADN au diagnostic prénatal des anomalies chromosomiques cryptiques	Jean-Michel Dupont	AP-HP Hôpital Cochin	2006
Détection d'aneusomies segmentaires dans les syndromes polyformatifs fœtaux par hybridation génomique comparative sur le micro réseau d'ADN	Philippe Jonveaux	CHU de Nancy Hôpital Brabois	2006

ANNEXE E. Synthèse de l'Expertise collective Inserm 2011 « Reproduction et environnement »

L'Inserm a publié en 2011 une expertise collective intitulée « Reproduction et environnement ». Cette expertise fait le point sur les données objectives recueillies dans différents pays sur la détérioration de la fonction de reproduction au cours du temps d'une part et, d'autre part, analyse les travaux de recherche sur les effets potentiels de cinq substances chimiques ou familles de substances considérées comme des perturbateurs endocriniens et auxquelles la population générale est exposée à travers différents produits de notre environnement quotidien.

Réalisée à la demande du ministère chargé de la santé, cette expertise collective a mobilisé 12 experts de disciplines variées (épidémiologie, chimie, endocrinologie, biologie de la reproduction et du développement, toxicologie et génétique moléculaires...) qui ont analysé près de 1700 articles scientifiques et établi un rapport publié sous forme d'un ouvrage et d'une synthèse consultables sur le site de l'Inserm.

Depuis plus d'une vingtaine d'années, plusieurs champs de recherche s'intéressent à la question de la détérioration de la fonction de reproduction humaine. Il s'agit entre autres d'une recherche descriptive sur les évolutions temporelles de cette fonction, parallèlement à une recherche fondée sur les observations de modifications de la reproduction de la faune sauvage, d'une recherche mécanistique à l'échelle cellulaire et moléculaire du phénomène de perturbation endocrinienne, d'une recherche étiologique concernant l'impact des polluants environnementaux sur la santé reproductive intégrant la toxicologie animale et l'épidémiologie humaine. A ce jour, bien que des échanges soient établis entre ces différentes approches, aucune démarche intégrative n'a été réalisée.

Évolution temporelle des troubles de la fonction de reproduction humaine

Selon un certain nombre d'études, une augmentation de la prévalence des troubles du versant masculin de la fonction de reproduction a été observée dans plusieurs pays occidentaux au cours des dernières décennies. Les données les mieux documentées concernent le cancer du testicule. Deux types de malformations relativement fréquentes, l'hypospadias (anomalies des voies génitales externes mâles) et la cryptorchidie (anomalie de la descente testiculaire constatée à la naissance) semblent également en augmentation. Cependant, il existe d'importantes variations géographiques.

Parallèlement, une baisse de la concentration spermatique a été rapportée en Amérique du Nord et en Europe. En France, les études menées à partir des données des Centres d'études et de conservation des œufs et du sperme (Cecos) indiquent dans certaines régions, une baisse significative de la concentration spermatique et une baisse de la mobilité des spermatozoïdes morphologiquement normaux.

Dans l'ensemble, ces travaux ne permettent pas d'apporter de conclusion forte concernant l'évolution temporelle de la fertilité des couples au cours des dernières décennies dans les pays industrialisés. La mise en place d'un système de surveillance standardisé de la fertilité dans ces pays permettrait d'apporter une réponse claire à cette question.

Chez les filles, dans les pays occidentaux, l'observation la plus marquante concerne la tendance séculaire à une puberté plus précoce. La courbe de cette évolution varie d'un pays à l'autre. En France, une diminution de 0,18 an par décennie est observée.

À l'heure actuelle, c'est pour les facteurs tels que le tabagisme (à l'âge adulte ou subi durant la vie intra-utérine), pour certaines expositions professionnelles et pour les polluants les plus persistants dans l'organisme que les données suggérant un impact éventuel sur la fonction de reproduction sont les plus complètes.

Pour analyser l'impact d'une exposition à des composés chimiques sur la santé reproductive, de nombreux travaux en toxicologie animale et en épidémiologie ont été conduits dans différents contextes de recherche ou d'évaluation de risque. La transposition des résultats des travaux d'une espèce à une autre implique une connaissance des similitudes et des différences dans les différentes étapes du développement de la fonction de reproduction.

Transposition des études chez l'animal à l'Homme

Les différentes étapes du développement ovarien et testiculaire, bien que globalement similaires chez tous les mammifères, présentent des variations importantes entre espèces et ne se déroulent pas pendant des périodes similaires.

L'extrapolation des résultats obtenus chez les rongeurs (souris, rat) à l'homme exige de la prudence et doit prendre en compte les différences chronologiques et physiologiques qui existent entre les deux espèces. D'autres animaux apparaissent plus pertinents que les rongeurs, notamment ceux, comme par exemple les ruminants qui présentent de longues durées de gestation et de vie, qui sont mono-ovulants et ne portent qu'un seul petit par portée.

Les effets d'exposition *in utero* à des substances chimiques peuvent se révéler à très long terme ou parfois s'atténuer avec le temps. Il est donc indispensable de réaliser des études longitudinales avec plusieurs moments d'investigation (à la naissance, au sevrage, à la puberté, à l'âge adulte). L'intervalle de temps entre l'arrêt de l'exposition et le moment de l'étude doit être pris en compte car il peut expliquer une partie des résultats contradictoires de la littérature scientifique.

Bilan et limites des études chez l'Homme et l'animal

L'expertise collective souligne que les études épidémiologiques ayant recherché des liens entre les cinq familles chimiques analysées (bisphénol A, phtalates, composés polybromés, composés perfluorés, parabènes) et des anomalies de l'appareil reproducteur mâle et femelle, des troubles de la fonction de reproduction et la fertilité dans l'espèce humaine sont encore trop peu nombreuses à ce jour pour permettre de conclure sur les effets de l'exposition à ces composés relativement récents. Notons cependant qu'une augmentation du délai pour concevoir a été décrite chez certaines femmes dans une cohorte mère-enfant en Californie en relation avec les taux sanguins plus élevés d'un composé polybromé le PBDE. De même, une étude réalisée sur une cohorte de naissance danoise rapporte une association entre les taux plasmatiques de composés perfluorés PFOS et PFOA et la fertilité des couples (augmentation du risque d'infécondité involontaire). Dans l'attente de nouvelles études épidémiologiques pour conforter ces résultats, l'expérimentation animale reste une source précieuse de données.

Des études chez l'animal en particulier le rat et la souris (parfois le primate non humain) réalisées dans différents contextes ont rapporté des effets sur l'appareil reproducteur mâle et femelle, sur la production et la qualité des spermatozoïdes et quelquefois sur la fertilité. Dans les études ayant montré des effets, la période d'exposition *in utero* et jusqu'au sevrage apparaît comme celle la plus critique. Certains effets sont associés à des périodes d'exposition très précises (en termes de jours) en fin de gestation par exemple (phtalates). Des modifications dans les taux d'hormones comme la testostérone, dont le rôle est essentiel dans la masculinisation du tractus génital, peuvent redevenir normales à l'âge adulte. À l'inverse, d'autres effets précoces peuvent donner lieu à des conséquences pathologiques à distance de l'exposition.

Un des premiers paramètres compliquant l'analyse des effets des substances chimiques potentiellement « reprotoxiques » est leur spécificité d'action en fonction du stade de développement. Par exemple, certaines substances affectent plus fortement ou spécifiquement la gonade fœtale en comparaison de la

gonade adulte. Il est même possible d'observer des différences d'effet à quelques jours d'écart au cours du développement de la gonade fœtale.

Types d'effets au niveau cellulaire des différentes substances chimiques

La perturbation de processus au niveau cellulaire peut être à l'origine des troubles de la fertilité. Les effets des substances chimiques peuvent s'exercer sans modifier les hormones en agissant directement sur certains types cellulaires via leur différenciation, prolifération, interaction et survie.

Apoptose ou mort cellulaire programmée

Dans le cas du développement des gonades, plusieurs substances chimiques sont suspectées d'augmenter l'apoptose au sein de la lignée germinale, ce qui conduit à une diminution du nombre de ces cellules et donc du potentiel reproducteur d'un individu. Ce processus, s'il n'est pas compensé par la prolifération des cellules survivantes, peut entraîner une diminution du nombre de gamètes et donc une hypofertilité. Le bisphénol A et certains phtalates peuvent augmenter l'apoptose des cellules germinales mâles au cours du développement.

Par ailleurs, l'effet sur l'apoptose peut varier selon l'âge ou le stade de développement. Chez la souris, le MEHP (métabolite de phtalate) augmente l'apoptose des cellules germinales fœtales mâles à 13,5 et à 18,5 jours post-conception mais il a très peu d'effet, à dose équivalente, à 15,5 jours post-conception. De telles fenêtres d'action très spécifiques sont couramment décrites pour la gamétogenèse et la stéroïdogénèse fœtale.

Prolifération cellulaire

Un dérèglement de la prolifération cellulaire peut également induire des troubles de la fertilité (ou être suspecté dans la survenue de cancers). Le bisphénol A stimule la prolifération de cellules séminomateuses humaines. Des phtalates (tels que le DBP) sont capables de diminuer la prolifération des cellules de Sertoli chez le rat et l'on sait que de celle-ci dépend la réserve spermatique de l'adulte.

Différenciation cellulaire

Chez le mâle, dans la lignée germinale, les cellules en division mitotique (cellules souches germinales fœtales ou adultes) expriment de nombreux marqueurs de cellules souches. Au moment de la différenciation de ces cellules, celles-ci perdent ces marqueurs de pluripotence. Le blocage de la différenciation de cellules germinales fœtales est corrélé à la survenue de tumeurs testiculaires. Il a été proposé que des phtalates (DBP) bloquent ou retardent la différenciation des cellules germinales fœtales mâles chez le rat. Cependant, il n'a pas été retrouvé de cancers testiculaires chez les rats exposés aux phtalates, peut-être en raison de la rareté de ce type de cancer chez les rongeurs en dehors de certains fonds génétiques très spécifiques.

Chez la femelle, le recrutement accéléré des follicules primordiaux suite à une exposition au bisphénol A, et leur engagement prématuré vers des stades de différenciation ultérieure vont entraîner une diminution du stock de gamètes et aboutir à une ménopause prématurée. Enfin, il a été montré chez l'animal dans les deux sexes des altérations de la différenciation des neurones hypothalamiques ayant des conséquences à long terme sur la sécrétion des hormones gonadotropes à la puberté et à l'âge adulte.

Mécanisme d'action : modification de la fonction hormonale (perturbateurs endocriniens)

L'action de substances chimiques (considérées comme perturbateurs endocriniens) sur la reproduction peut être directe ou indirecte selon que ces substances agissent sur les gonades ou sur l'axe hypothalamo-hypophysaire qui contrôle les sécrétions hormonales gonadiques. Elles peuvent agir à ces deux niveaux mais également sur d'autres organes tels que la thyroïde qui aura un effet, par exemple, sur la fonction testiculaire.

La majorité des études se focalise sur la liaison des substances aux récepteurs nucléaires des hormones stéroïdes (ER et AR) perturbant ainsi la liaison des ligands naturels que sont les hormones. Un effort de recherche important a été mis en œuvre pour la caractérisation des substances altérant la signalisation des récepteurs nucléaires « canoniques » aux œstrogènes et aux androgènes. Cependant, d'autres modes d'actions sont possibles via des récepteurs hormonaux moins classiques (formes membranaires de ces récepteurs nucléaires, GPR30), via d'autres récepteurs nucléaires orphelins tels que ERR ou PXR ou CAR responsables de l'induction de système enzymatique pour l'élimination des substances exogènes, ou encore via les récepteurs contrôlant l'activation de la prolifération des peroxysomes (PPAR). Selon la dose, les substances chimiques peuvent avoir des affinités différentes pour les récepteurs, ce qui peut expliquer les courbes de liaison ou d'activité en U inversé, et peuvent agir par différents mécanismes d'action.

Les récepteurs nucléaires sont au cœur de la régulation de nombreux réseaux de gènes impliqués dans la prolifération et la différenciation cellulaire, le développement, l'homéostasie et le métabolisme. Cependant, dans de nombreux cas, une altération du poids ou de la structure des organes reproducteurs, ou encore de la prolifération des cellules, ou de la sécrétion hormonale d'un tissu, sont rapportées sans que le mécanisme d'action n'ait été élucidé. Ceci est en partie dû au fait que la connaissance fondamentale, y compris sur les fonctions des récepteurs nucléaires, est encore incomplète.

L'effet sur les voies de signalisation des hormones thyroïdiennes, importantes pour la taille des testicules et la production spermatique (prolifération des cellules de Sertoli) ou des rétinoïdes, acteurs centraux de la détermination du sexe des cellules germinales, est très peu étudié. Par ailleurs, une substance peut agir sur plusieurs voies de signalisation comme par exemple la signalisation stéroïdienne et la signalisation rétinoïdienne par la liaison à un même récepteur (SHP, *short heterodimer partner*).

Autres mécanismes d'action

Depuis quelques années a émergé l'idée que les effets sur les organes reproducteurs et la fonction de reproduction des composés chimiques pouvaient s'exercer sans passer obligatoirement par la liaison à un récepteur hormonal, qu'il soit nucléaire ou membranaire.

Il a également été proposé que les composés chimiques puissent entrer en compétition pour la liaison à des protéines de transport (SHBG, *Sex hormone binding globulin*) ou altérer le métabolisme intracellulaire des hormones (aromatase), moduler l'expression des co-activateurs des récepteurs nucléaires, la dégradation de ceux-ci ou encore modifier l'expression de gènes à travers des mécanismes épigénétiques. Plusieurs études ont décrit des altérations des mécanismes épigénétiques impliquant la méthylation de l'ADN, qui pourraient rendre compte de la transmission aux générations futures de certains phénotypes.

Des hypothèses ont également été formulées sur l'altération du cytosquelette de certains types cellulaires et sur une action directe ciblant les cellules germinales sans passer par une perturbation stéroïdienne. Ces quelques pistes méritent d'être poursuivies et approfondies.

Nouveaux enjeux de recherches

L'expertise collective insiste sur la nécessité de combiner les approches disciplinaires et l'interaction entre les épidémiologistes, physiologistes, toxicologistes, biologistes de la reproduction pour aboutir à une vision plus intégrée des effets des substances de l'environnement et permettre de répondre aux défis sociétaux de la santé reproductive grâce à la mise en œuvre d'un ensemble de méthodologies :

- approches classiques d'étude de l'absorption, distribution et métabolisme des toxiques ;
- utilisation de modèles biologiques cellulaires proches des états physiologiques humains (organotypiques) et prise en compte de l'intervariabilité individuelle (cellules iPS) ;
- utilisation de modèles animaux pertinents (souris transgéniques mutantes pour un récepteur) permettant d'appréhender les mécanismes d'action sur les tissus cibles ; ou de mammifères non rongeurs ou encore d'animaux transgéniques humanisés plus représentatifs de la situation humaine ;
- exploration de la perturbation des voies de biosynthèse des hormones naturelles pour identifier les différents niveaux de modification avec des outils de quantification ;
- biologie structurale qui permet de comprendre les interactions des substances avec leurs cibles protéiques cellulaires ;
- techniques haut débit, génomique, protéomique, métabolomique qui permettent une analyse à grande échelle des effets moléculaires potentiels et une recherche des biomarqueurs d'expositions multiples ;
- application des outils de la biochimie et de la biologie moléculaire aux bibliothèques constituées dans le cadre des cohortes épidémiologiques ;
- biologie de systèmes qui permet d'intégrer ces informations dans un modèle mathématique global et de prédire les effets à long terme ;
- prise en compte des multi-expositions et utilisation d'indicateurs sensibles et faciles à obtenir comme le spermatozoïde ou la durée nécessaire pour avoir un enfant.