

Évènement

IBSA TODAY #4

Notre vision : l'excellence en PMA

Compte-
rendu
des sessions

Session 4

Déclin Mondial de la santé
reproductive :
fiction ou réalité ?



6 Janvier 2023
Paris

AVEC LA PARTICIPATION DE :

Dr. Tal ANAHORY - Pr. Jean-Marc AYOUBI - Pr. Blandine COURBIERE - Dr. Lucie DELAROCHE
Dr. Anne GUIVARCH - Pr. Samir HAMAMAH - Dr. Stéphanie HUBERLANT - Pr. Peter HUMAIDAN
Pr. Christos VENETIS - Dr. Frédéric LAMAZOU - Dr. Luc MULTIGNER (Inserm) - Dr. Paul PIRTEA
Pr. Jean Luc POULY - Dr. Khaled Razvan POCATE CHERIET - Dr. Arnaud REIGNIER - Pr. Bruno SALLE
Pr. Pietro SANTULLI - Dr. Eric SEDBON - Dr. Chadi YAZBECK



Caring Innovation



Dr. Silvio Dionisi

Head of Strategic Marketing IBSA Group

Science, innovation, technology, and know-how have always distinguished IBSA's history and have enabled the company to build over time a unique product portfolio, based on the improvement of existing technologies and molecules that can offer great value to Doctors and their Patients.

The research conducted in IBSA laboratories is mainly aimed at the treatment of diseases that, while not life-threatening, have a strong impact on normal daily activities.

Currently, Medically Assisted Procreation (MAP) represents one of the greatest challenges.

The philosophy of IBSA (regarding IVF) is to be as close as possible to the physiological ways of having a child: a need that corresponds to the deep need of women, who are increasingly oriented toward an approach that respects human nature.

Ibsa Today was born in France in 2020 as a result of the group's desire to strengthen its image in a country that is of primary importance for Ibsa, through a continuous program of scientific deepening.

We believe that this goal has been achieved.

This is the 4th edition and we have noticed a growing interest from the French medical class which has given us the impetus to continue our research in the field of fertility and to be closer to the needs of Doctors and Patients.

Qui sommes nous ?



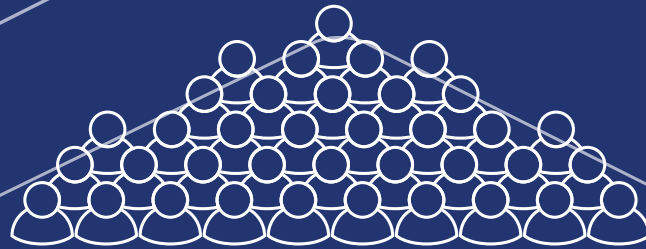
**Groupe
pharmaceutique
international**

BASÉ EN SUISSE

10

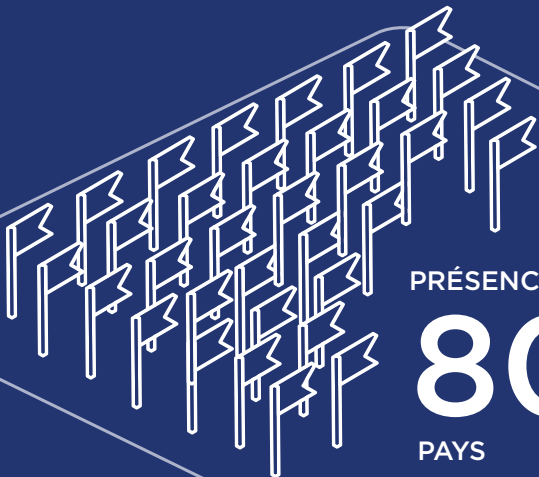


DOMAINES
THÉRAPEUTIQUES



2000

COLLABORATEURS
DANS LE MONDE



PRÉSENCE DANS PLUS DE

80

PAYS

Pour le Comité Scientifique

Pr Samir HAMAMAH



Que nous réserve l'avenir ?

Le prochain symposium IBSA Today, qui se tiendra le **6 janvier 2023**, proposera des pistes sur la stimulation ovarienne personnalisée, les patientes au pronostic défavorable, le concept POSEIDON, les taux sanguins de progestérone pendant la phase folliculaire, la phase lutéale optimale, les laboratoires de PMA, la stratégie nationale de prévention de l'infertilité, etc...

Les Symposia offrent un **contenu éducatif pluridisciplinaire** aux professionnels de la médecine de la reproduction de France et d'ailleurs. Le rendez-vous d'IBSA Today continuera à être leader pour l'information multidisciplinaire, l'éducation, le plaidoyer et les normes en médecine et science de la reproduction, avec **pour but d'assurer des soins de la médecine de la reproduction accessibles, éthiques et de qualité pour chaque personne.**

8h30

Introduction de la journée

Silvio Dionisi (Head of Strategic Marketing IBSA HQ),
Tiziano Fossati (Head of R&D Pharmaceutical IBSA HQ),
Fabrice Jover (General Manager IBSA Pharma France)
Parlez-nous d'innovation IBSA

SESSION I

8h45

Choisir et gérer les gonadotrophines : rationnel ou émotionnel ?

Modérateurs : K.R. Pocate Cheriet (Paris), S. Huberlant (Nîmes)

- **Efficacité élevée et risque réduit : est-ce que le type de gonadotrophine joue un rôle ? (20 min)**
C. Venetis (Australie)
- **Modification de la dose initiale de gonadotrophine : limite et bénéfice (20 min)**
C. Yazbeck (Paris)
- **Face à des patientes de mauvais pronostic, qui fait la différence : la gonadotrophine ou le médecin ? (20 min)**
F. Lamazou (Paris)
- **Table Ronde - Q&A (30 min)**

10h15

Pause café

SESSION II

10h45

Expérience ou recommandation : quel est le meilleur ?

Modérateurs : T. Anahory (Montpellier), A. Reignier (Nantes)

- **Le concept POSEIDON : est-il applicable en pratique ? (20 min)**
B. Salle (Lyon)
- **Soutien optimal de la phase lutéale en FIV (20 min)**
P. Pirtea (Paris)
- **Progestérone basse ou élevée pendant le protocole de stimulation ovarienne : bénéfice et risque (20 min)**
P. Humaidan (Danemark)
- **Table Ronde - Q&A (30 min)**

12h15

Déjeuner

SESSION III

13h30

44 ans après la 1^{ère} naissance en PMA : quels sont les problèmes non résolus ?

Modérateurs : J-M. Ayoubi (Paris), B. Courbière (Marseille)

- **Comment gérer un endomètre fin ? (20 min)**
A. Guivarch (Rennes)
- **Echec inattendu de fécondation (20 min)**
L. Delaroche (Paris)
- **Résultats en PMA : quid de l'invisibilité des statistiques ? (20 min)**
J. L. Pouly (Clermont-Ferrand)
- **Table Ronde - Q&A (30 min)**

15H00

Pause

SESSION IV

15H40

Déclin Mondial de la santé reproductive : fiction ou réalité ?

Modérateurs : P. Santulli (Paris), E. Sedbon (Paris)

- **Stratégie Nationale de prévention de l'infertilité (20 min)**
S. Hamamah (Paris)
- **Les facteurs environnementaux et le mode de vie influencent-ils la fertilité ? (20 min)**
L. Multigner (Rennes INSERM)
- **Table Ronde - Q&A (50 min)**



**VOUS ÉTIEZ PLUS DE
300 PARTICIPANTS,
SPÉCIALISTES DE LA FERTILITÉ À ASSISTER
AUX SESSIONS DE NOS ORATEURS**

ZOOM SUR

4 GRANDES THÉMATIQUES

au cœur des préoccupations des spécialistes
de la fertilité

4.

Déclin Mondial de la santé reproductive : fiction ou réalité ?

Pr. Pietro Santulli (Paris),
Dr. Eric Sedbon (Paris)

Stratégie Nationale de prévention de
l'infertilité
Pr. Samir Hamamah (Paris)

Les facteurs environnementaux et le
mode de vie influencent-ils
la fertilité ?
Dr. Luc Multigner (Rennes INSERM)

SESSION 1

SESSION 2

SESSION 3

SESSION 4

1.

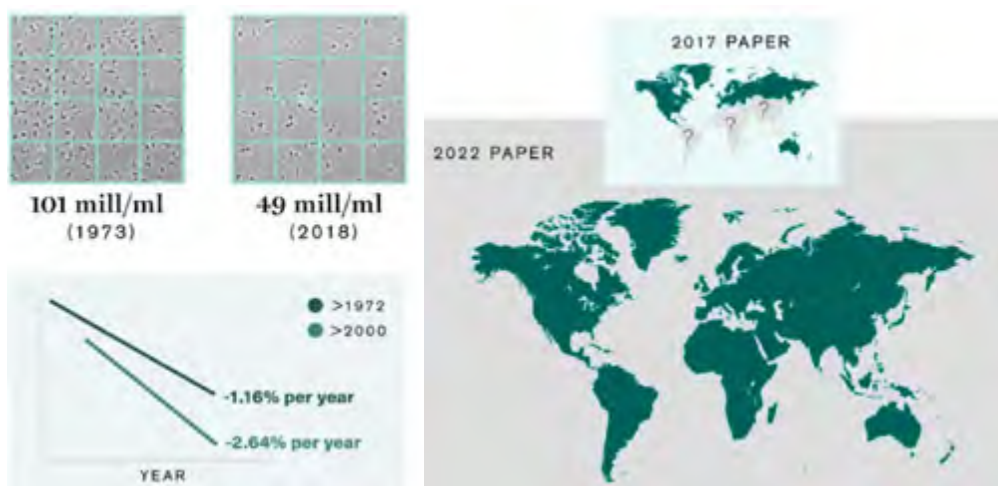
Stratégie nationale de prévention de l'infertilité

Pr Samir
HAMAMAH
(Paris)



Une étude récente publiée en novembre 2022 a signalé **une baisse du nombre de spermatozoïdes touchant les hommes de tous les continents**. Cette constatation qui n'était, auparavant que dans les pays riches, est retrouvée aujourd'hui sur la terre entière. **Ce déclin mondial de la santé reproductive semble s'accélérer ces dernières années.**¹

Sperm count is declining at an accelerated pace globally



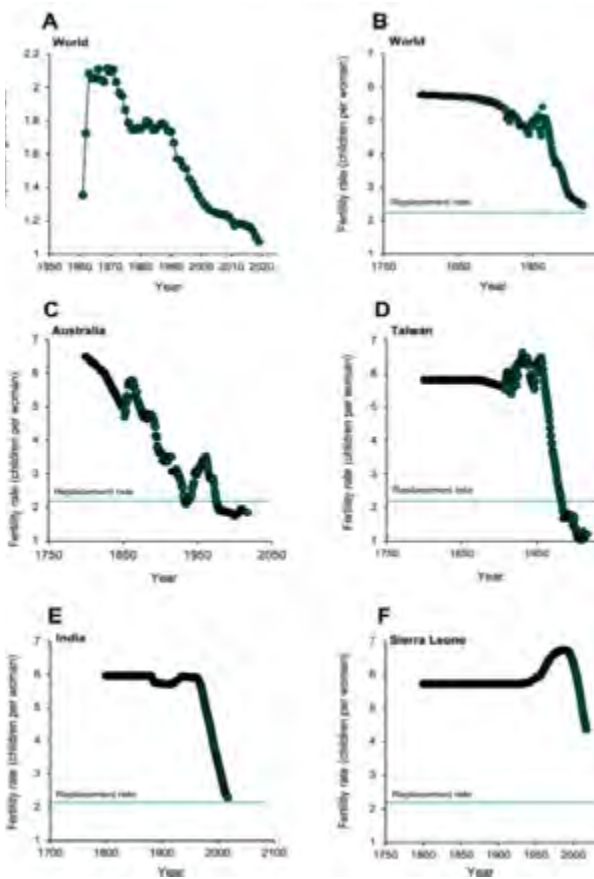
Aujourd'hui, nous constatons également **une accélération dans la baisse de la qualité spermatique**. Entre un homme vivant en 1972 et un de ses descendants des années 2000, il y a **moitié moins de concentration spermatique**. Et cette diminution est en accélération : -2,64% vs. -1,16%.

Une autre étude parue l'an passé, étudiant la dynamique de la population humaine, a mis en évidence une baisse des taux de fertilité dans la population mondiale. **Cette baisse universelle des taux de fertilité** (défini par le nombre d'enfant par femme) s'amplifie au fil des années. Ceci ne se retrouve pas seulement dans les pays riches, ce phénomène est aussi retrouvé dans les pays dits plus pauvres.²

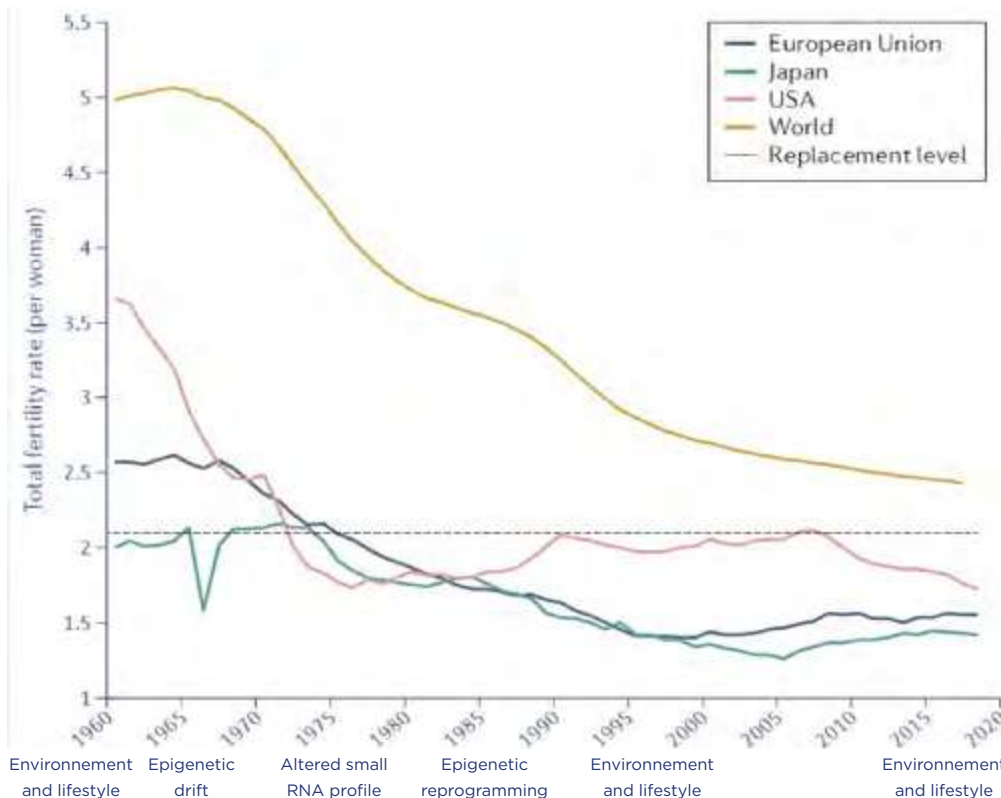
Aujourd'hui, l'Europe et les États-Unis se trouvent en **dessous du seuil de remplacement**, défini à 2,1 enfants par couple et le Japon est très en dessous du seuil avec un taux de fécondité à 1 comme Taiwan et la Corée du sud.

Quelques taux de fertilité inquiétants en Europe :

- France : **1,83**
- Allemagne : **1,5**
- Italie : **1,2**
- Espagne et le Portugal : **1,3**



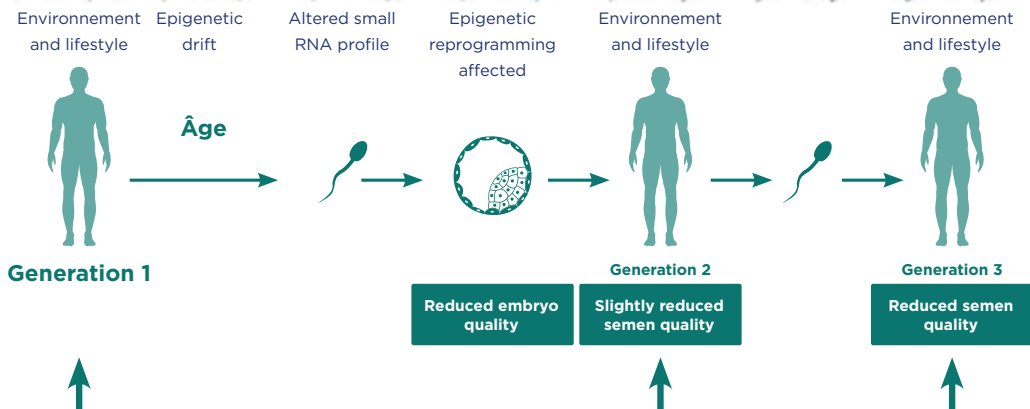
Une forte baisse des naissances d'enfants s'est produite au cours du dernier demi-siècle. Une question cruciale est alors de savoir si ce déclin peut être expliqué uniquement par **des facteurs économiques et comportementaux**, comme le suggèrent les rapports démographiques, ou si **des facteurs biologiques** sont également impliqués.



Total fertility rates in the European Union, Japan and USA 1960-2018.

Skakkeboeket al, 2021

Japon
Europe
USA



Les données d'une étude danoise montrent qu'il y a une **détérioration de la santé reproductive avec une diminution de la qualité du sperme** (baisse de 52% de la concentration spermatique entre 1970 et 2021), mais aussi une **augmentation mondiale de l'incidence du cancer des testicules**.³

Au rythme actuel de la baisse du taux de fertilité, James Pomeroy, économiste chez HSBC, estime que la **population mondiale pourrait être diminuée de moitié en 2100**, à un peu plus de 4 milliards d'habitants. La probabilité que la taille de la population mondiale commence à se réduire dans les vingt prochaines années est bien plus élevée que ce que nous avons prévu initialement. Les prédictions des Nations Unies, selon lesquelles la population mondiale devrait atteindre un pic vers les années 2080, ne collent plus à la réalité. Le pic pourrait être atteint bien avant, aux alentours de 2043, car le taux de fécondité qui est en net recul, **réduit significativement le nombre de naissances dans le contexte d'une population déjà vieillissante**.

Toutes ces prévisions de scénarios de fécondité, de mortalité et de migration, vont avoir des **impacts économiques et géopolitiques potentiels sur les changements démographiques futurs**.

Il faut garder en tête que **la population mondiale est vieillissante**. C'est la raison pour laquelle, à l'échelle de chaque pays, **des plans sont mis en place pour booster la natalité**. Par exemple, le gouvernement Turc propose aux familles une prime pour le quatrième enfant.

En France, la loi du 2 août 2021 stipule dans son article 4, **la réalisation d'un plan national de lutte contre l'infertilité**. Avec un Comité de pilotage composé de spécialistes de la fertilité, de représentants du monde associatif et de la société civile. Plus de 130 auditions ont été réalisées en présentiel et distanciel pour **élaborer les recommandations**.

Le plan national de lutte contre l'infertilité se compose de 21 recommandations réparties en

6 axes prioritaires :

1. **Éduquer et informer - information collective,**
2. **Éduquer et informer - information individuelle,**
3. **Former les professionnels de santé à la prévention de l'infertilité,**
4. **Mieux repérer et diagnostiquer les causes d'infertilité,**
5. **Mettre en place une stratégie nationale de recherche globale et coordonnée sur la reproduction humaine et l'infertilité (PEPR),**
6. **Créer un institut national de la fertilité, incarnant la discipline, garant de la coordination des acteurs de la prévention et de la prise en charge de l'infertilité.**

Cette question de l'infertilité est à la fois intime et sociétale. Elle implique aussi bien des individus que la collectivité. Elle touche directement 3,3 millions de nos concitoyens, soit un couple sur quatre en France. Pourtant, alors qu'il s'agit d'un enjeu majeur de santé publique, **le sujet est souvent ignoré, peu débattu avec très peu de recherche** notamment en France.

Quels sont les facteurs impliqués dans l'infertilité ?

Les facteurs sociétaux

Il y a 30 ans, l'âge moyen pour avoir un enfant était de 24 ans. Aujourd'hui dans les grandes villes, cet âge a atteint 30 ans et 9 mois. Comme nous le savons, **il y a un déclin naturel de la fertilité avec l'âge, c'est le premier facteur d'infertilité**.

En effet, en France comme dans l'ensemble des pays industrialisés, **la hausse de l'infertilité résulte tout d'abord du recul de l'âge à la maternité.** Avec comme raisons principales :

- **L'attente de stabilité professionnelle et affective.**
- **La crise économique et l'absence d'une politique publique** facilitant la conciliation entre vie familiale et vie professionnelle. Il est aujourd'hui tout à fait envisageable de réfléchir sur des adaptations sociétales pour que les plans familiaux ne soient pas impactés par le souhait de carrières longues. Certains pays européens ont réussi ce pari.
- **Le manque d'accompagnement dans la gestion de la parentalité** (crèche, aide sociale, accompagnement managérial).
- **L'ignorance de la population** sur la réalité du déclin de leur fertilité avec l'âge.
- **La confiance excessive** dans la performance des techniques d'AMP.

En 2020, un quart des enfants nés en France avaient une mère de 35 ans et plus et un père de 38 ans et plus. **Aujourd'hui, nous sommes à un tiers des enfants avec une mère de plus de 35 ans.**

Les facteurs environnementaux

Nombreuses sont les recherches sur **les conséquences des facteurs environnementaux.** Il est encore important aujourd'hui d'aller observer les **effets transgénérationnels.**

Ces facteurs environnementaux vont être à l'origine du **syndrome de dysgénésie testiculaire** qui est un trouble du développement des testicules. Ce trouble peut **conduire à des malformations congénitales** (hypospadias, cryptorchidies) chez le garçon, **un risque accru de cancer du testicule** et une **mauvaise qualité du sperme à l'âge adulte.**

Parmi ces facteurs nous pouvons retrouver :

- **L'exposition régulière aux perturbateurs endocriniens,**
- **L'impact négatif des modes de vie occidentaux et des comportements** à risque sur la fertilité : tabac ou cannabis, obésité, troubles de l'alimentation,
- **L'effet transgénérationnel sans oublier le concept de DOHaD** (Developmental Origins of Health and Disease).

La prise en charge de ces troubles en Europe dépassera le milliard d'euros, **la prévention est donc primordiale aujourd'hui.**

Les facteurs médicaux

Il y a les causes féminines :

- **Endométriose** (10 % des femmes en âge de procréer),
- **Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) :** cause la plus fréquente de troubles du cycle menstruel,
- **Pathologies tubaires.**

Et les causes masculines :

- **Causes testiculaires** (varicocèle),
- **Causes hormonales,**
- **Lésions des voies génitales.**

Cependant, il manque une implication des urologues dans la prise en charge des hommes infertiles. Néanmoins, nous voyons une évolution dans la nouvelle génération.

A cela s'ajoute évidemment **les infertilités inexplicables qui peuvent représenter de 10 à 30 %.**

Quels sont les 6 axes d'améliorations ?

▶ AXE 1 : ÉDUCUER ET INFORMER COLLECTIVEMENT

Une juste information des jeunes adultes, et même des adolescents dès le collège, dans le respect du libre choix en matière de santé reproductive, sur les thèmes suivants :

- **La physiologie de la reproduction,**
- **Le déclin de la fertilité avec l'âge,**
- **Les divers facteurs de risques d'infertilité,**
- **Les limites de l'AMP.**

Il faut savoir qu'il y a autant de personnes infertiles dans le monde que de personnes diabétiques. Il existe de nombreuses journées de sensibilisation au diabète mais pas sur l'infertilité.

Comment éduquer et informer ?

- Grâce à **un enseignement complémentaire** sur la santé reproductive tout au long du parcours scolaire,
- L'instauration d'une **journée nationale de sensibilisation à l'infertilité,**
- La **création d'un numéro vert et d'un site internet dédié,**
- Le **lancement régulier de campagnes d'information** grand public.

▶ AXE 2 : ÉDUCUER ET INFORMER INDIVIDUELLEMENT

Pour informer individuellement, il faut **instaurer des consultations ciblées** en matière de fertilité :

- À destination des adolescents,
- À destination de tout homme ou femme en âge de procréer.

Comment ?

- Mise en place **d'une consultation longue** « santé reproductive et fertilité »,
- Promouvoir **la consultation pré-conceptionnelle,**
- Mise en place d'une **information adressée à chaque homme et à chaque femme de 29 ans par l'Assurance maladie** (tabac, qualité du sommeil, etc.),
- **Mieux informer les patients** sur les effets reprotoxiques de certaines pathologies et de leurs traitements (hors cancer), et sur les possibilités de restauration de la fertilité.

▶ AXE 3 : FORMATION DES PROFESSIONNELS

Renforcer la formation des médecins et des autres professionnels de santé (pharmacien, infirmier, sage-femme).

Comment ?

- **UE** « prévention de l'infertilité » **et UE optionnelle** « Santé reproductive, causes et prévention de l'infertilité » lors des études médicales,
- **Enseignement sur la prévention de l'infertilité** dans l'ensemble des DES (Diplôme d'études spécialisées),
- **Enseignement spécifique dans le DES** de médecine générale,
- **Augmenter sensiblement le nombre de postes financés** pour la FST « MBDR-A »,
- **Renforcer la formation continue** via les DU (Diplômes universitaires) et DIU (Diplômes inter-universitaires).

▶ AXE 4 : **DIAGNOSTIC DES CAUSES D'INFERTILITÉ**

Mieux repérer et diagnostiquer les causes d'infertilité.

Comment ?

- **Améliorer l'efficacité des diagnostics génétiques** (Plan France Génomique 2025),
- **Réaliser une consultation uro-andrologique** chez tout homme ayant un facteur de risque d'infertilité,
- **Alléger les processus de mise en place et de remboursement** des actes innovants de biologie médicale pour le diagnostic de l'infertilité et l'AMP.

▶ AXE 5 : **STRATÉGIE DE RECHERCHE GLOBALE**

Développer la recherche de façon globale et coordonnée dans le domaine de la reproduction humaine et de l'infertilité. Le gouvernement va allouer 30 Millions d'euros sur 5 ans.

Comment ?

- Mise en place d'un **Programme et Équipements Prioritaires de Recherche** (PEPR) dédié à la reproduction humaine et à la lutte contre l'infertilité,
- Priorités aux **thématiques de financement des appels à projet des PHRC** (Programme hospitalier de recherche clinique) **et allocations doctorales** liées à la santé reproductive,
- **Mieux représenter la fertilité et la santé reproductive au sein des instances de sélection des projets de recherche** (comité de pilotage ANR (Agence nationale de la recherche)),
- S'assurer de **l'accès sur l'ensemble du territoire à un CRB** (Centre de ressources biologiques) **Germethèque.**

▶ AXE 6 : **COORDINATION NATIONALE**

Création d'un Institut national de la fertilité (INF) qui priorise, coordonne, et donne des recommandations, à l'instar de l'InCa.

Comment ?

- **Priorité nationale,**
- Garant de la **coordination des divers acteurs et de la mise en œuvre du Plan d'action,**
- Missions de **pilotage de la recherche, des actions de prévention de l'infertilité et de la prise en charge des patients.**

La stratégie vise à identifier et comprendre les causes multiples de l'infertilité (environnementales, médicales, sociétales...) **pour les combattre efficacement.** Elle met en avant une lutte contre toutes les causes d'infertilité en synergie totale avec les politiques engagées par le MSS, dans le champ de l'AMP, de l'endométriose, de la santé sexuelle et de la santé environnementale.

Conclusion

- **Améliorer la prise en charge de l'infertilité et les résultats en AMP en France** afin de répondre de façon adéquate à la hausse de l'infertilité et à ses conséquences.
- **Création d'un Institut National de la Fertilité (INF)** pour incarner, impulser, piloter et coordonner la recherche, les actions de prévention et la prise en charge des patients.
- **La prévention de l'infertilité est un défi majeur** pour les années à venir si on veut préserver l'espèce humaine.

(1) Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, Mendiola J, Weksler-Derri D, Jolles M, Pinotti R, Swan SH. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis of samples collected globally in the 20th and 21st centuries. Hum Reprod Update. 2023 Mar 1;29(2):157-176.

(2) Aitken RJ. The changing tide of human fertility. Hum Reprod. 2022 Apr 1;37(4):629-638.


(3) Skakkebæk NE, Lindahl-Jacobsen R, Levine H, Andersson AM, Jørgensen N, Main KM, Lidegaard Ø, Priskorn L, Holmboe SA, Bräuner EV, Almstrup K, Franca LR, Znaor A, Kortenkamp A, Hart RJ, Juul A. Environmental factors in declining human fertility. Nat Rev Endocrinol. 2022 Mar;18(3):139-157.

2.

Les facteurs environnementaux et le mode de vie influencent-ils la vérité ?

En introduction, il est intéressant de souligner une chose importante avant d'étudier les chiffres que nous allons aborder. **En Français, le terme "fécondité" signifie le fait de concevoir un enfant et d'avoir un enfant vivant par la suite. La "fertilité" quant à elle, est la capacité biologique de l'homme et de la femme à concevoir.** En anglais, les termes sont inversés, la "fertility" est en fait la fécondité en français.

La fécondité provient, en grande partie, d'un choix individuel d'avoir ou pas des enfants. La chute de natalité que l'on observe aujourd'hui, et qui pose beaucoup de problèmes de renouvellement des populations, est liée à des choix personnels mais aussi sociétaux d'avoir moins d'enfants pour une série de raisons. **En effet, on remarque que lorsque que la qualité de vie augmente, la fécondité diminue.**



Dr. Luc
MULTIGNER
(Rennes)



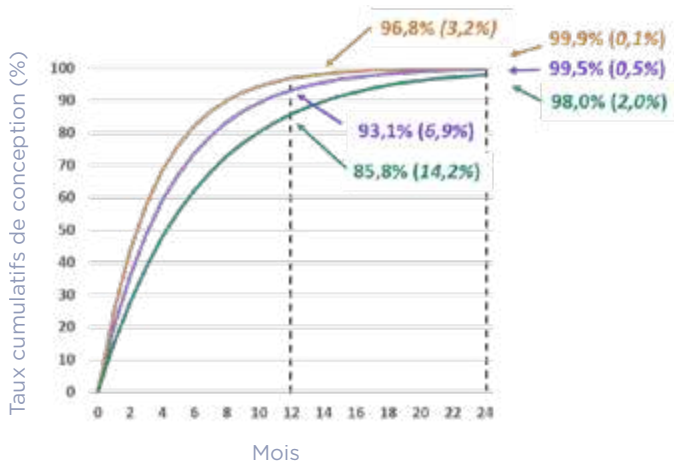
De quels indicateurs disposons-nous pour apprécier un éventuel déclin de la santé reproductive, notamment de la fertilité ?

- **Les indicateurs de fécondabilité qui s'adressent aux couples** : probabilité de conception, délai nécessaire à concevoir, pourcentage de conception après 12 mois de tentatives,
- **Les indicateurs de fertilité masculine** : paramètres quantitatifs et qualitatifs du sperme,
- **Les indicateurs de fertilité féminine** : réserve ovarienne (AMH, échographie endovaginale), mais aujourd'hui on ne dispose pas d'outil suffisamment validé, pour être prédicteur de cette capacité biologique de la femme.

Les indicateurs de fécondabilité

La fécondabilité est **un processus probabiliste**. Lorsqu'un couple fait le nécessaire pour avoir un enfant, **la probabilité de conception retrouvée dans l'espèce humaine, varie entre 0,15 à 0,25 par cycle**. Si on analyse une population féconde, théorique, où l'infertilité n'existe pas alors au bout de 12 mois : entre 85 et 96% de cette population aura conçu un enfant et au bout de 24 mois, plus de 99% de la population aura un enfant.

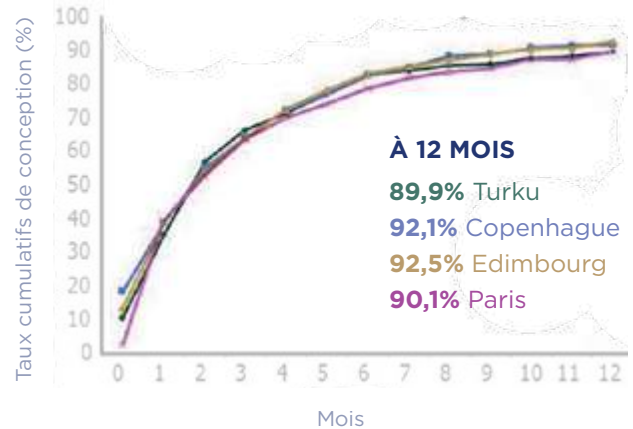
Population féconde théorique



Probabilité de conception/Cycle: **0,25, 0,20, 0,15**

Population féconde réelle

(sans recours à des traitements d'infertilité)



Probabilité de conception/Cycle : **~0,18**

Jensen TK et al. Regional differences in waiting time to pregnancy among fertile couples from four European cities. Hum Reprod. 2001 Dec;16(12):2697-704

Dans une population réelle, féconde, une étude a été réalisée dans 4 grandes métropoles et a observé qu'au bout de 12 mois, environ 90% de la population obtenait un enfant et que 50% des 10% restant concevait l'année suivante. **Il est important de souligner, suite à ces résultats, que nous sommes face à un phénomène probabiliste et qu'il faut lutter contre l'impatience.**¹

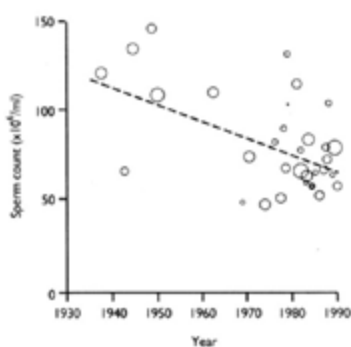
Lorsque nous considérons la population dans son ensemble, si nous reprenons des études depuis 1965 jusqu'à des études plus récentes, **nous retrouvons quasiment toujours les mêmes taux de fécondabilité à 12 mois.** Au niveau mondial, **le taux d'échec est toujours entre 13 et 17%** et il ne semble pas y avoir d'évolution. Un couple sur 7 va se retrouver en difficulté pour concevoir des enfants au bout de 12 mois.

Une étude française montre des résultats différents, mais ils sont basés sur des méthodologies statistiques plus complexes, qui semblent **surestimer les résultats.**^{2,3,4,5,6,7,8}

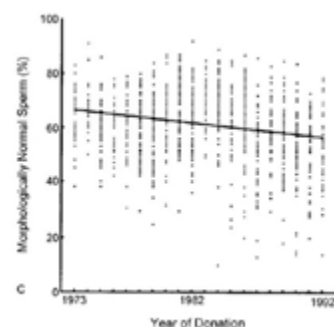
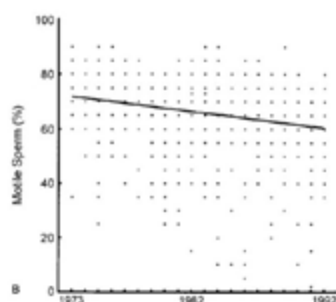
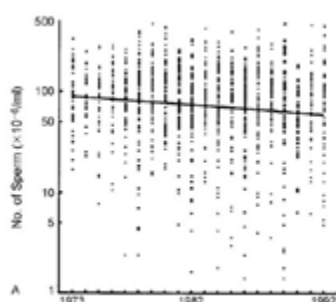
Population dans son ensemble

	Réussite	Echec
	12 mois	
1965 USA ¹	86,7%	13,3%
1976 USA ¹	85,7%	14,3%
1979 Danemark ²	84,0%	16,0%
1982 USA ¹	86,2%	13,8%
1982 Finlande ³	84,6%	15,4%
1982 Royaume-Uni ⁴	83,0%	17,0%
1988 France ⁵	85,9%	14,1%
2007-2008 France ⁷	76,0%	24,0%
1990-2021 Monde ⁶		
Prévalence période	87,4%	12,6%
Vie entière	82,5%	17,5%

Concernant les valeurs qualitatives et quantitatives du sperme, depuis les années 90 nous assistons à une **diminution de la qualité spermatique**. Des méta-analyses récentes montrent, elles aussi, les mêmes résultats.



Carlsen E et al. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. BMJ. 1992 Sep 12;305(6854):609-13.



Auger J et al. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. N Engl J Med. 1995 Feb 2;332(5):281-5

Cependant, il est important de souligner que ce sont **toujours les mêmes équipes qui travaillent sur ce sujet et que ce sont des méta-analyses de leurs études** et non des méta-analyses de diverses origines de recherche. Il s'agit d'un sujet qui reste aujourd'hui **très débattu et très controversé pour de nombreuses raisons**.

Les facteurs de risque ou causes d'infertilité

La fertilité est une fonction nécessaire à la survie d'espèce et non pas de l'individu. **Dans ce contexte, l'Humanité est-elle menacée ?**

Nous ne pouvons pas répondre formellement de nos jours à cette question et il est fort probable que nous n'obtenons pas de réponse sur un court délai de temps. Pour autant, la gravité de la question posée justifie **l'interrogation sur les facteurs de risques et causes modifiables qui pourraient expliquer un éventuel déclin de la santé reproductive**.

Quand bien même un tel déclin n'existerait pas, la forte prévalence de l'infertilité et son coût social justifient amplement l'intérêt à **identifier les facteurs de risque sous-jacents et à développer la prévention**.

Que savons-nous des facteurs de risque ou causes d'infertilité (notamment modifiables) ainsi que de leurs évolutions temporelles ? Depuis la fin des années 1980, nous disposons d'une **bonne connaissance des facteurs de risque ou causes d'infertilité** (médicaux, chirurgicaux, génétiques, biologiques, modes de vie et environnements physique et chimique professionnels). **L'accès aux soins, les développements thérapeutiques** (antibiotiques), **les progrès vaccinaux** (oreillons), **l'interdiction ou la régulation de substances reprotoxiques** (régulations CMR), etc, **ont permis de lutter efficacement contre certains des facteurs modifiables**.

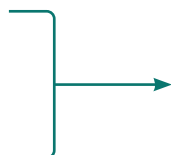
Cependant, de **profonds changements dans nos sociétés modernes ont modifié la prévalence ou généré de nouveaux dangers environnementaux** au sens large du terme, dont il conviendrait de préciser l'intensité du risque et la manière de s'en prémunir.

Les facteurs environnementaux que l'on peut citer sont :

- **Le recul de l'âge à la maternité** (et à la paternité) : entre choix individuel et pressions sociétales,
- **L'obésité** : excès d'apport calorique, de glucides à indice glycémique élevé, de protéines animales, d'acides gras saturés,...
- **L'inactivité physique**, favorisant le surpoids et l'obésité,
- **La sédentarité** en lien avec l'activité physique,
- **L'hyperthermie scrotale**, notamment pour certaines professions,
- **Les comportements addictifs** : drogues récréatives (cannabis...), tabac, alcool...
- **Les nutriments** avec par exemple les phytoœstrogènes,
- **Le stress** (le grand oublié),
- **Les agents physiques** : rayonnements électromagnétiques et particulaires, ionisants ou pas ; foyers thermiques radiants,
- **Les horaires de travail** décalés et travail de nuit,
- **Les agents chimiques.**

L'influence de certaines substances chimiques sur la fertilité dans un contexte d'exposition professionnelle est bien connue, de nombreuses ont déjà été interdites au fil des années. D'autres sont encore en cours d'étude.

Pesticides: DBCP, dibromure d'éthylène...
Métaux lourds: Plomb...
Solvants: Ethers de glycol (EGME)...
Agents plastifiants: DEHP..



Interdits ou bien régulés
(i.e. classification CMR de l'UE)

Pollution atmosphérique, nanoparticules, nanoplastiques...
d'origine anthropique ou naturelle

Recherche en cours

Perturbateurs endocriniens

Focus sur les perturbateurs endocriniens⁹

L'expression "**perturbateurs endocriniens**" est apparue en 1991 sous la forme d'une déclaration, signée par 21 chercheurs, dans le cadre d'une réunion sponsorisée par une association environnementaliste, en partant de deux constats :

- **Un grand nombre de substances d'origine anthropique** ont été relâchées dans l'environnement et possèdent la capacité de perturber le système endocrinien des animaux, y compris chez l'Homme.
- Ces substances peuvent exercer **leurs effets de manières différentes en fonction de la période d'exposition prénatale ou l'âge adulte**. Avec une sensibilité particulière sur la fenêtre d'exposition au cours de la grossesse, déterminante y compris pour la fertilité de l'individu à venir.

Dès les années 90, tout un ensemble de chercheurs et cliniciens en France se sont intéressés à cette problématique passionnante qui offrait un cadre conceptuel et permettait de regrouper dans une expression simple : **des substances chimiques qui portaient atteinte à la fonction de reproduction par des mécanismes faisant intervenir des actions œstrogéniques, androgéniques et anti-oestrogéniques notamment.**



Ensuite, cela permettait **d'élaborer et tester des hypothèses pouvant expliquer les observations rapportant des modifications séculaires de l'incidence ou de la prévalence des troubles de la fonction de reproduction chez l'animal et chez l'Homme** (qualité du sperme, malformation génitale ou incidence du cancer du testicule).

Le problème est que ce concept a été dévoyé profitant d'un double défaut de naissance :

- **Le terme "endocrinien"** est vaste et il a été étendu à l'ensemble de la signalisation hormonale non-stéroïdienne mais aussi à l'ensemble des systèmes de signalisation d'un organisme. Sans discernement, n'importe quelle substance interagissant avec n'importe quel système de signalisation d'un organisme pourrait être considérée comme un perturbateur endocrinien.
- **Le mot "perturbateur"** est flou et l'expression « perturbation endocrinienne » ne correspond à aucune entité nosologique. Un médecin ne dira jamais "vous avez une perturbation endocrinienne" à un patient car toute pathologie est précédée par des modifications de la signalisation et entraîne, à son tour, des modifications de la signalisation. Sans discernement, la liste de pathologies potentiellement attribuables à des perturbateurs endocriens devient illimitée.

Un « perturbateur endocrinien » s'adresse à un mode d'action susceptible d'expliquer la survenue d'un effet néfaste pour la santé et ne préjuge pas de la nature de l'effet.



PE ← [La substance doit présenter un mode d'action hormonal
L'exposition à une substance doit conduire à un évènement indésirable
L'évènement indésirable doit être lié au mode d'action hormonal]

Il existe encore quelques mythes concernant les perturbateurs endocriniens :

- 1. La dose ne fait pas le poison :** ils suivent des relations dose-effet non monotones et ils agissent à des doses infinitésimales. Ceci est en grande partie faux car des relations monotones sont observées dans plus de 97 % des études expérimentales et dans 99 % des études épidémiologiques portant sur des substances qualifiées de perturbateurs endocriniens.
- 2. Ils agissent en synergie (effet « cocktail »).** La synergie entre substances chimiques a été évoquée depuis la première moitié du 20ème siècle. C'est un processus qui n'est pas spécifique aux substances ayant des propriétés hormonales. Dans une étude, ayant étudié 40 molécules en combinaison (780 combinaisons), cet effet synergique n'a été retrouvé qu'une seule fois. Donc même si la synergie est parfois observée expérimentalement, elle reste un phénomène rare.

Conclusion

- **La question des perturbateurs endocriniens est un vaste sujet de recherche et où la controverse scientifique fait rage.**
- **L'expression « perturbateur endocrinien » est devenue un «boulet»** car elle s'est transformée en un terme générique particulièrement imprécis et objet d'interprétations sans fondement scientifique mais aussi d'instrumentalisation.

Pour se prémunir des facteurs de risques dits « environnementaux », il faut d'abord distinguer les notions de danger et de risque (quelle dose pour quel risque). Il faut prendre en considération les évaluations de risque mises en place par les institutions Européennes, Américaines, Australiennes, etc.

Il existe aujourd'hui de nombreux outils à notre disposition.

Il est important aussi de **laisser aux chercheurs le temps nécessaire à la recherche** pour lever les incertitudes et éviter leur instrumentalisation.

La formation et l'information sont aussi des volets importants avec :

- La **formation des professionnels** notamment ceux de la santé au travail,
- La **formation des formateurs,**
- La **formation et l'information du public** au lieu de le contraindre.

Enfin, les **pouvoirs publics et les autorités de santé publique doivent soutenir la recherche et promouvoir l'information et la prévention** sans y imposer des préjugés idéologiques.

(1) Jensen TK et al. Regional differences in waiting time to pregnancy among fertile couples from four European cities. Hum Reprod. 2001 Dec;16(12):2697-704.

(2) Centers for Disease Control (CDC). Infertility--United States, 1982. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1985 Apr 12;34(14):197-9.

(3) Rachootin P, Olsen J. Prevalence and socioeconomic correlates of subfertility and spontaneous abortion in Denmark. Int J Epidemiol. 1982 Sep;11(3):245-9.

(4) Rantala ML, Koskimies AI. Infertility in women participating in a screening program for cervical cancer in Helsinki. Acta Obstet Gynecol Scand. 1986;65(8):823-5.

(5) Hull MG, et al. Population study of causes, treatment and outcome of infertility. Br Med J (Clin Res Ed). 1985 Dec 14;291(6510):1693-7.

(6) Thonneau P, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). Hum Reprod. 1991 Jul;6(6):811-6.

(7) Cox CM et al. Infertility prevalence and the methods of estimation from 1990 to 2021: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Open. 2022 Nov 12;2022(4):hoac051.

(8) Slama R et al. Estimation of the frequency of involuntary infertility on a nation-wide basis. Hum Reprod. 2012 May;27(5):1489-98.

(9) https://endocrinedisruption.org/assets/media/documents/wingspread_consensus_statement.pdf

(10) Schulz H. Zur Lehre von der Arzneiwirung. Virchows Arch Pathol Anat Physiol Fur Klin Med. 1887;108:423-445.

(11) Delfosse V, et al. Synergistic activation of human pregnane X receptor by binary cocktails of pharmaceutical and environmental compounds. Nat Commun. 2015 Sep 3;6:8089.

Retour
en image

IBSA TODAY

Fertility, the best for our patients



Retrouvez l'intégralité
des sessions en replay sur notre
site dédié aux professionnels
de santé





Les contenus des présentations des experts sont retranscrits et ont pour but de mettre en avant les expériences et les pratiques des médecins spécialistes en fertilité.

Ils ne s'adressent qu'aux médecins français spécialistes de la fertilité. Il est possible que ces contenus ne soient pas en accord avec les recommandations des autorités françaises en vigueur ni avec les applications professionnelles autorisées en France.

Ils ne contiennent aucune directive liée aux pratiques professionnelles concernant la fertilité. Ils représentent l'avis de leurs auteurs et n'engagent pas le laboratoire IBSA Pharma.



Vous souhaitez voir ou revoir les précédentes sessions ?

N'attendez plus, revivez IBSA TODAY 2020, 2021 et 2022

2020

IBSA Today #1

SESSION I

Choosing and manage the Gonadotropins: rationale or feeling?

SESSION II

Reducing time to birth in ART: how?

SESSION III

The rule of three actors: Sperm, Oocyte and Embryo

SESSION IV

Safety in ART

2021

IBSA Today #2

SESSION I

Covid 19 & ART

SESSION II

Artificial Intelligence In ART

SESSION III

Endometriosis : state of ART

SESSION IV

RIF : Think about vagina microbiome

2022

IBSA Today #3

SESSION I

Current understanding in COS (controlled ovarian stimulation)

SESSION II

RIF : whose fault is it ?

SESSION III

It is time to revisit some concepts in ART

SESSION IV

Paradox program of ART

Rendez-vous sur notre site dédié aux professionnels de santé

IBSA Pharma SAS

Parc de Sophia-Antipolis - Les Trois Moulins - 280, rue de Goa 06600 ANTIBES

Tél. +33 (0)4 92 91 15 60 - E-mail : mail.fr@ibsagroup.com

www.ibsa-pharma.fr



Caring Innovation