Rapport sur les causes d'infertilité

Vers une stratégie nationale de lutte contre l'infertilité

Professeur Samir HAMAMAH **Madame Salomé BERLIOUX**

Février 2022

PREAMBULE

À ce jour, **la question de l'infertilité tient une place très paradoxale dans le débat public.**

Peu de sujets ont autant d'**implications à la fois individuelles et collectives dans la société française**. L'infertilité touche en effet à l'intimité des femmes et des hommes qui la subissent. Elle pose aussi des défis inédits à l'ensemble du système de santé, tant en matière de prévention que de prise en charge curative. Elle vient bousculer le rythme des entreprises. Elle a des conséquences en matière d'égalité entre les sexes. Elle met en jeu les grands équilibres démographiques et par conséquent les grands équilibres sociaux, économiques et géostratégiques. **L'infertilité est à la fois une question intime et une question sociétale, qui devrait être placée au cœur des grands enjeux politiques contemporains.**

Pourtant, malgré ces conséquences multiples, **l'infertilité demeure un sujet peu débattu**, mal connu, trop souvent ignoré. Un sujet qui met mal à l'aise les familles, mais aussi les décideurs publics. Trop intime, trop douloureuse, trop méconnue, effrayante par sa portée, la question de l'infertilité n'a jusqu'à aujourd'hui jamais fait l'objet d'une approche systématique de politique publique. Elle est encore trop souvent reléguée au second plan, à une simple « histoire de bonne femme », alors qu'**elle touche directement 3,3 millions de nos concitoyens – un chiffre qui va croissant.**

Face à ce défi, les experts et la société civile se mobilisent. Les femmes et les hommes qui vivent l'infertilité dans leur chair, les chercheurs qui l'étudient, les médecins qui y consacrent leur carrière et leur vie, se mobilisent. C'est avec ces acteurs de terrain, spécialistes engagés, membres d'associations et de collectifs, que nous avons préparé et conçu un plan d'action pour répondre à la **mission voulue par le ministre des solidarités et de la santé et le secrétaire d'Etat en charge de l'enfance et des familles**. Ensemble, en auditionnant des acteurs institutionnels, des spécialistes de la fertilité, des représentants du monde associatif et de la société civile, mais aussi des couples de patients et d'anciens patients, soit plus de 130 auditions réalisées en présentiel et distanciel, **nous avons construit un ambitieux plan de lutte contre l'infertilité.** Ce sont ces auditions qui nous ont permis d'identifier des actions prioritaires en réponse aux causes de l'infertilité – **causes médicales, environnementales et sociétales.**

Dans un contexte où **la fréquence de l'infertilité masculine et féminine n'a cessé d'augmenter de façon particulièrement inquiétante**, notamment au cours des vingt dernières années, la mission appelle à **la réalisation d'une stratégie nationale de prévention et de recherche sur l'infertilité.** Il en va non seulement de l'avenir des millions de couples français qui affrontent au quotidien des situations d'infertilité, mais aussi, à plus long terme, de **la préservation de l'espèce humaine[1].**

Ce rapport s'inscrit dans le prolongement de la loi bioéthique promulguée le 2 août 2021. L'article 4 de la loi prévoit en effet la mise en place d'un plan national pour lutter contre l'infertilité. Il dispose que « les mesures nationales et pluriannuelles d'organisation concernant la prévention et l'éducation du public, l'information sur la fertilité féminine et masculine, la formation des professionnels de santé et la coordination en matière de recherche et de protocolisation pour lutter contre toutes les causes d'infertilité, notamment comportementales et environnementales, sont définies par arrêté conjoint des ministres chargés de l'éducation nationale, de la santé, de la recherche et de l'écologie ».

Conformément à la lettre de mission qui nous a été remise le 4 octobre dernier, notre objectif a donc été de dresser un état des lieux précis quant aux causes de l'infertilité et aux moyens existants pour

---

[1] Count Down, Shanna H. Swan, professeure d'épidémiologie environnementale et de santé publique à l'école de médecine Mount Sinai de New York, et Stacey Colino, Février 2021

combattre celle-ci, tout en formulant **des propositions d'actions concrètes, afin d'engager une démarche active et coordonnée en France.**

Car la prévention de l'infertilité ne doit pas se concevoir au niveau individuel uniquement. Elle doit aussi comporter un volet collectif, social et politique. Pour tenir compte des évolutions du monde moderne, la société doit désormais faciliter la vie des parents et futurs parents, en développant des politiques publiques garantes d'un nouvel équilibre familial et professionnel. Elle doit notamment permettre aux femmes qui souhaitent avoir des enfants de mener à bien ce projet lorsque leur fécondité est optimale, sans que ce choix porte atteinte à leur carrière. Mais elle doit aussi travailler en profondeur sur les causes environnementales qui sont à l'origine de nombreuses situations d'infertilité. C'est trop souvent l'accumulation de ces causes, individuelles et collectives, environnementales et sociétales, qui conduit les couples à ne pas pouvoir concevoir, à ne pas parvenir à fonder une famille.

Conformément à la lettre de mission qui nous a été remise, notre travail s'est concentré sur les causes de l'infertilité. Celles-ci doivent en effet être parfaitement identifiées et comprises, dans leur pluralité, pour pouvoir être efficacement combattues.

Notre conviction est que ce premier travail doit être prolongé de façon à améliorer la prise en charge de l'infertilité en France – sur les plans médicaux et psychologiques et tout simplement en matière de résultats de l'assistance médicale à la procréation. Car la France peut être beaucoup plus ambitieuse en la matière. Elle peut et doit l'être, si elle veut être en mesure de répondre de façon adéquate à la hausse de l'infertilité et à ses conséquences présentes et à venir pour le pays.

Dans la lutte contre l'infertilité, une approche coordonnée et d'ampleur nationale est indispensable. La mission propose des réponses ciblées, mais s'est aussi attachée à concevoir une réponse plus globale, avec la création d'un Institut national de la Fertilité pour impulser, piloter et coordonner la recherche, les actions de prévention et la prise en charge des patients et patientes. Seule cette approche lucide et holistique du défi que représente la fertilité des couples, depuis ses causes jusqu'au parcours d'aide médicale à la procréation lorsque celui s'avère nécessaire, **peut permettre de proposer des réponses à la hauteur de l'enjeu**. C'est dans cette logique que nous avons conduit notre mission, avec **le souci d'apporter des solutions rapides à ce phénomène politique et social.**

Nous remercions l'ensemble des membres de la mission ainsi que toutes les personnes auditionnées depuis le mois d'octobre pour élaborer cette première stratégie nationale de lutte contre l'infertilité. Notre gratitude va tout particulièrement à Madame Maryse Fourcade, Inspectrice générale des Affaires sociales, qui nous a permis de mener à bien la rédaction de ce rapport.

Professeur Samir HAMAMAH Madame Salomé BERLIOUX

Pour mener à bien la mission confiée par le Ministre de la santé et le Secrétaire d'Etat chargé de l'Enfance et des Familles au Professeur Samir Hamamah et à Madame Salomé Berlioux, un Comité de pilotage de 23 membres a été mis en place.

Composition du comité de pilotage

Nom	Domaine d'expertise	Organisme
Mme Salomé Berlioux	Jeunesse, éducation, famille	Association Chemins d'avenirs
Pr Samir Hamamah	Reproduction humaine et fertilité	CHU Montpellier
Pr Geneviève Plu-Bureau	Impact des pathologies gynécologiques sur la fertilité / IOP- Ménopause	Hôpital Port Royal
Pr Rachel Levy	Nutrition et mode de vie	Service de Biologie de la reproduction SECOS - Hôpital Tenon - Paris
Pr Florence Brugnon	Impact des pathologies et traitements sur la fertilité	AMP-CECOS, CHU Clermont Ferrand
Pr Nelly Achour-Frydman	FIV-DPI	Hôpital Antoine Béclère
Dr Joëlle Belaïsch-Allart	Reproduction humaine et fertilité	CH Saint Cloud
Pr Sophie Christin-Maître	IOP et endocrinologie de la reproduction	Hôpital Saint Antoine, AP-HP, Sorbonne Université
Pr Nathalie Rives	Préservation et Restauration de la Fertilité , AMP	Biologie de la Reproduction- CECOS CHU-Hôpitaux de Rouen
Mme Elise de La Rochebrochard	Santé et Droits Sexuels et Reproductifs	INED
Pr Pierre Ray	Génétique de la reproduction	CHU Grenoble Alpes
Pr Jean Marc Ayoubi	Transplantation utérine	Hôpital Foch
Pr Michael Grynberg	Préservation de la fertilité	Hôpital Antoine Béclère
Pr Bruno Salle	Folliculogénèse in vitro	HCL
Pr Eric Huyghe	Infertilité masculine	CHU Toulouse
Pr Anne Bachelot	Endocrinologie de la reproduction	Hôpitaux Universitaires Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Sorbonne Université
Dr Thierry Galli	Biologie cellulaire, développement, évolution (BCDE)	INSERM
Dr Pascale Chavatte-Palmer	Biologie du développement et de la reproduction, modèles animaux	INRAE
Dr Veronika Martin-Grzegorczyk	Reproduction Humaine et fertilité	Clinique Mathilde, Rouen
Dr Mélodie Bernaux	Ethique et santé publique	Direction générale de la Santé
Mme Maryse Fourcade	Appui	Inspection générale des Affaires sociales

Représentants de la société civile

Nom	Domaine d'expertise	Organisme
Dimitri Meunier	Sphère associative	Fiv.fr
Virginie Rio	Sphère associative	Collectif BAMP !

SYNTHÈSE

Avec 3,3 millions de personnes directement touchées en France, l'infertilité est devenue un enjeu de santé publique majeur, sans pour autant avoir jamais été traitée comme telle par les pouvoirs publics.

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. En quatre décennie, cet âge a augmenté de cinq ans. En 2019, les Françaises avaient leur premier enfant à 29 ans en moyenne. La fertilité déclinant progressivement à partir de 30 ans, les maternités dites « tardives » augmentent mécaniquement le risque d'infertilité.

Ce recul de l'âge à la maternité résulte d'un ensemble de facteurs sociétaux. La généralisation du travail féminin et des techniques contraceptives y a contribué. Les sociologues identifient également d'autres déterminants, tels qu'un possible déclin du désir d'enfant chez les jeunes générations, la recherche d'une stabilité professionnelle et affective avant de concrétiser un projet parental, une crise économique ou encore l'absence d'une politique publique facilitant la conciliation entre vie familiale et vie professionnelle. En outre, l'ignorance de nombreux couples sur la réalité du déclin de leur fertilité avec l'âge, conjuguée avec une confiance excessive dans la performance des techniques d'assistance médicale à la procréation, se traduisent par une demande d'accompagnement médical de plus en plus tardif, limitant ainsi les taux de succès.

Des facteurs environnementaux sont également à l'origine de la hausse de l'infertilité. Une méta-analyse réalisée en 2017 a fait apparaître un déclin de plus de 50 % de la concentration spermatique chez les hommes des pays industrialisés entre 1973 et 2011, se poursuivant probablement au même rythme depuis cette date. Ce phénomène serait notamment lié à une exposition régulière aux perturbateurs endocriniens. Par ailleurs, de récentes études montrent l'impact négatif des modes de vie occidentaux sur la fertilité des hommes et des femmes, en particulier pendant la période pré-conceptionnelle, à savoir les 6 mois précédant la grossesse : consommation de tabac ou de cannabis, obésité, troubles de l'alimentation… Ces comportements pourraient même produire un effet transgénérationnel, avec des conséquences sur la santé et la fonction reproductrice de l'enfant à naître.

L'infertilité est aussi très souvent liée à des causes médicales. Chez les femmes, elle peut avoir une origine mécanique, l'endométriose, par exemple, pathologie répandue mais encore mal connue, provoquant une obstruction des trompes. Elle peut aussi être d'origine hormonale. Ainsi le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est-il la cause la plus fréquente de troubles du cycle menstruel et d'absence d'ovulation. Chez les hommes, l'infertilité peut enfin avoir une origine endocrinienne, testiculaire, ou bien être liée à des lésions des voies génitales. La cause la plus fréquente est la varicocèle.

Malgré la multiplicité de ces causes, elles-mêmes souvent combinées, l'infertilité est longtemps demeurée un angle mort des pouvoirs publics. Une première étape consistait donc à bien recenser ces causes et à formuler des pistes concrètes pour les combattre. La mission présente en ce sens **six axes d'améliorations** formant le cadre d'un plan opérationnel de prévention de l'infertilité.

En premier lieu, elle recommande d'informer régulièrement le public, dès le collège et tout au long de la vie, **sur la physiologie de la reproduction, le déclin de la fertilité avec l'âge, les limites de l'AMP et les facteurs de risques d'infertilité**, à travers notamment l'instauration d'une journée

nationale de sensibilisation à l'infertilité, la création d'un numéro vert et d'un site internet dédié, et le lancement régulier de campagnes d'information grand public. C'est aussi du fait d'une méconnaissance de l'infertilité, de ses causes et de ses conséquences, que celle-ci continue de se propager. La Mission souligne à ce titre le caractère sensible de toute action d'information ou d'éducation à destination du public. Touchant un sujet encore tabou pour beaucoup, l'information délivrée ne devra être perçue ni comme anxiogène ni comme culpabilisante ou moralisatrice. Elle pourrait en effet être ressentie négativement, comme une injonction à concevoir, inscrivant la procréation dans une norme sociale. Il apparaît donc indispensable de concilier le message d'information avec le libre choix des personnes. La lutte contre les causes d'infertilité et la juste information sur la santé reproductive constituent en réalité les maillons indispensables et complémentaires à l'information sur la santé sexuelle (contraception, IVG, infections sexuellement transmissibles) du droit individuel à la maîtrise de la procréation.

La mission propose ensuite d'instaurer des consultations ciblées, pour que les jeunes hommes et les jeunes femmes puissent repérer de potentiels facteurs d'altération de leur fertilité, avec une première consultation médicale prolongée à destination des adolescents. Plus tard, tout homme ou femme en âge de procréer devrait également pouvoir bénéficier d'une consultation fertilité auprès d'un professionnel de santé formé à cet effet. Enfin, pour les couples ou les femmes ayant un projet parental, la mission recommande de promouvoir et développer une consultation pré-conceptionnelle, axée sur l'évaluation des facteurs de risques liés à leur environnement et à leur mode de vie.

Pour réaliser cette prise en charge à grande échelle, il apparaît nécessaire de renforcer la formation des médecins et des autres professionnels de santé, dans l'ensemble peu familiarisés avec cette problématique. La mission recommande pour ce faire d'ajouter au contenu du deuxième cycle des études médicales, un volet « prévention de l'infertilité » dans les Unités d'enseignement abordant la reproduction et de créer une UE optionnelle « Santé reproductive, causes et prévention de l'infertilité ». Pour le troisième cycle, elle recommande d'intégrer un enseignement sur la prévention de l'infertilité dans l'ensemble des Diplômes d'études spécialisées, de créer un enseignement spécifique dans le DES de médecine générale, et d'augmenter sensiblement le nombre de postes financés pour la Formation spécialisée transversale « Médecine et biologie de la reproduction- Andrologie ». Pour renforcer la formation continue, la mission recommande en outre la création de diplômes universitaires centrés sur la prévention de l'infertilité – accessibles aux médecins, mais également aux pharmaciens, aux infirmiers et aux sages-femmes.

Développer la recherche dans le domaine de la reproduction humaine et de l'infertilité constitue un autre axe fondamental. Dans cette perspective, la mission propose d'intégrer cette problématique dans les priorités d'investissements d'avenir du gouvernement, ce qui se traduirait par la mise en place d'un Programme et Equipements prioritaires de recherche (PEPR) dédié à la reproduction humaine et à la lutte contre l'infertilité, avec pour thématiques de recherche, la mesure de l'infertilité, ses déterminants environnementaux, notamment en lien avec les perturbateurs endocriniens, la compréhension de ses mécanismes génétiques et le développement de la recherche clinique sur la prise en charge des couples infertiles.

Enfin, pour impulser et incarner cette priorité nationale et pallier l'actuel déficit de coordination entre les différents acteurs, la mission recommande la création d'un Institut national de la fertilité, avec une approche interministérielle. Seule la création de cet institut permettra de piloter et de coordonner la recherche, les actions de prévention de l'infertilité, et la prise en charge des patients, de façon holistique, innovante et efficace. Le présent rapport se conçoit comme **la première pierre permettant de construire l'édifice d'une approche nationale** qui doit très largement dépasser le cadre médical et mobiliser les acteurs politiques, économiques et sociaux.

RECOMMANDATIONS DE LA MISSION

Axe 1 : Eduquer et informer, information collective			
	Objectif	N°	**Mesures**
1	**Informer sur la teneur en phyto-estrogènes des produits alimentaires**	1.1	- Demander à la DGCCRF de rendre obligatoires sur l'étiquetage des produits de consommation courante les teneurs en phyto-estrogènes , ainsi qu'une mention sur les restrictions à la consommation pour les enfants et les femmes enceintes.
2	**Eduquer et informer les adolescents sur les facteurs d'altération de la fertilité**	2.1 2.2	- Pour l'Education Nationale, systématiser un enseignement complémentaire sur la santé reproductive tout au long du parcours scolaire (collège, lycée), à raison d'1h30 par an. - Investir les réseaux sociaux et faire appel à des influenceurs pour atteindre le public adolescent, en développant des contenus adaptés à leurs pratiques et à leur langage, permettant également de lutter contre les fake news.
3	**Eduquer et informer les jeunes adultes**	3.1 3.2	- Intégrer dans le séjour de cohésion effectué dans le cadre du Service national universel une information sur la prévention des risques d'infertilité ; Délivrer aux jeunes effectuant leur service civique une information sur la prévention des risques d'infertilité. - Intégrer un module spécifique sur la prévention des risques d'infertilité dans la formation des étudiants relais santé (ERS), et dans celle des étudiants du Service sanitaire des étudiants en santé (SSES).
4	**Eduquer et informer le grand public sur le déclin de la fertilité avec l'âge et les autres facteurs d'altération**	4.1 4.2 4.3 4.4 4.5 4.6	- Institutionnaliser une journée annuelle française de sensibilisation à la fertilité et à la santé reproductive. - Elaborer une affiche s'inspirant du poster anglais « Voulez-vous avoir des enfants plus tard : 9 choses à savoir. » et l'afficher dans les cabinets des professionnels de santé. - Lancer une campagne d'information grand public sur l'infertilité et ses causes. - Créer un site internet institutionnel d'information et de prévention en santé reproductive, avec double entrée professionnels de santé/enseignants et public. - Créer un numéro vert « fertilité » porté par un réseau associatif. - Repenser la manière de communiquer sur l'AMP et la manière de présenter les résultats des techniques d'AMP pour que les limites de leur efficacité soient mieux comprises.

Axe 2 : Eduquer et informer, information individuelle			
	Objectif	N°	**Mesures**
5	**Adolescents et jeunes adultes**	5.1 5.2	- Enrichir la consultation longue prévue dans la Feuille de route santé sexuelle 2018-2020 d'un volet d'information et d'éducation à la prévention de l'infertilité pour tous les jeunes de 13 à 18 ans ; proposer un examen clinique. - Mettre en place une consultation longue « santé reproductive et fertilité » pouvant être demandée par toute femme ou homme en âge de procréer ; proposer un examen clinique.
6	**Couples ou femmes seules non mariées ayant un projet parental**	6.1	- Développer et promouvoir la consultation pré-conceptionnelle, consultation longue centrée sur l'évaluation de l'environnement et du mode de vie de la femme ou du couple. (extension de l'expérimentation PREVENIR)
7	**Pour tous, à l'âge de 29 ans**	7.1	- Mettre en place une information adressée à chaque homme et à chaque femme de 29 ans par l'Assurance maladie, contenant les informations suivantes : accès à la consultation longue et à la consultation pré-conceptionelle, coordonnées du site internet dédié et du numéro vert, possibilité d'autoconserver ses gamètes.
8	**Pour les personnes atteintes d'un cancer ou d'une autre pathologie affectant la fertilité**	8.1	- 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 ; poursuivre l'amélioration de l'information des patients atteints d'un cancer.

Axe 3 : Former les professionnels de santé à la prévention de l'infertilité			
	Objectif	N°	**Mesures**
9	**En formation initiale**	9.1 9.2 9.3 9.4 9.5	- Dans le deuxième cycle du cursus de formation des médecins, intégrer dans l'item 37 des Epreuves classantes nationales (ECN) « Stérilité du couple » un enseignement sur la prévention de l'infertilité et créer une UE libre « Santé reproductive, causes et prévention de l'infertilité ». Pour le troisième cycle : - Intégrer un enseignement sur la prévention de l'infertilité dans l'ensemble des Diplômes d'études spécialisées (hors gériatrie, urgence, et chirurgie orthopédique). - Créer un enseignement spécifique sur la prévention de l'infertilité et la santé reproductive dans le DES de médecine générale. - Augmenter le nombre de postes financés pour la FST « Médecine et Biologie de la Reproduction- Andrologie ».
10	**En formation continue**	10.1 10.2 10.3 10.4	- Créer deux diplômes interuniversitaires (DIU) « Reproduction et prévention de l'infertilité », accessibles aux médecins généralistes, pharmaciens, sages-femmes, infirmières (niveau initiation ; niveau enseignement renforcé) : - Inscrire le thème de la prévention et du diagnostic de l'infertilité parmi les priorités des CNP et des organes représentant les autres professionnels de santé. - Etendre le domaine de compétence des sages-femmes à l'information, l'éducation et la prévention de l'infertilité. - Intégrer un enseignement de santé environnementale reproductive dans les UE et DU centrés sur la reproduction.

Axe 4 : Mieux repérer et diagnostiquer les causes d'infertilité			
	Objectif	N°	**Mesures**
11	**Améliorer l'efficacité des diagnostics génétiques**	11.1 11.2	- Intégrer les anomalies sévères de la spermatogénèse d'origine génétique dans les pré-indications retenues pour bénéficier du plan France Médecine Génomique 2025. - Augmenter le nombre de structures susceptibles de réaliser les analyses génétiques initiales de l'infertilité.
12	**Mieux diagnostiquer et prendre en charge les infertilités inexpliquées**	12.1	- 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. Pour ces actes, simplifier le processus d'inscription à la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM) ou réévaluer la

		12.2	pertinence de l'obligation d'inscription de chacune des techniques à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM). Initier une réflexion sur la création d'une nomenclature « Biologie interventionnelle ». - Inscrire rapidement certains actes, actuellement inscrits sur la liste complémentaire du référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) dans le droit commun.
13	**Mieux repérer et diagnostiquer l'infertilité masculine**	13.1 13.2	- Réaliser une consultation uro-andrologique chez tout homme ayant un facteur de risque d'infertilité ou une anomalie du spermogramme. - Intégrer dans la prise en charge andrologique des hommes infertiles le dépistage des risques cardiovasculaires, sexuels et de cancer.

Axe 5 : Mettre en place une stratégie nationale de recherche globale et coordonnée sur la reproduction humaine et l'infertilité			
	Objectif	N°	**Mesures**
14	**Intégrer la fertilité et la santé reproductive dans les priorités nationales**	14.1 14.2	- Inscrire le thème de la fertilité et la santé reproductive dans les priorités gouvernementales en matière de santé. - Inscrire la prévention de l'infertilité dans les priorités thématiques de financement des appels à projet des PHRC.
15	**Accroître l'attractivité de cette discipline auprès des jeunes chercheurs**	15.1	- Flécher 10 allocations doctorales par an pendant 5 ans sur la reproduction humaine et la lutte contre l'infertilité, financées directement par le Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation.
16	**Mieux représenter la fertilité et la santé reproductive au sein des instances de sélection des projets de recherche**	16.1	- Doter le comité de pilotage de la programmation de l'ANR consacré aux sciences de la vie et le comité de sélection des projets d'au moins un expert dans le champ de la reproduction humaine ; Communiquer chaque année une liste d'experts et expertes de la reproduction humaine à l'ANR.
17	**Mieux financer la recherche sur la reproduction humaine et l'infertilité**	17.1	- Solliciter l'intégration d'une stratégie nationale « Reproduction humaine – Infertilité » parmi les stratégies nationales d'accélération, dotées d'un PEPR ; alternativement, candidater à l'obtention d'un PEPR exploratoire dans le cadre de la troisième vague, démarrant en avril 2022.
18	**Engager la recherche sur des thèmes prioritaires**	18.1	Engager sans délai des recherches sur les thèmes prioritaires définis par la Mission : l'amélioration des connaissances scientifiques sur la physiopathologie de l'infertilité, la qualité embryonnaire et la qualité des gamètes, les échecs d'implantation et la réceptivité endométriale, la mesure de

			l'infertilité, ses déterminants environnementaux, la compréhension de ses mécanismes génétiques.
19	**Développer la collecte d'échantillons**	19.1	- S'assurer de l'accès sur l'ensemble du territoire à un CRB Germethèque, centre de ressources biologiques dédié à la collecte et à la conservation d'échantillons biologiques liés à la fertilité, la biologie de la reproduction et le développement humain.

Axe 6 : 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			
	Objectif	N°	**Mesures**
20	**Incarner le pilotage et la coordination de l'ensemble des acteurs**	20.1	- Créer un Institut national de la Fertilité (INF), incarnant la discipline, chargé de piloter, d'animer et de coordonner la recherche, les actions de prévention de l'infertilité et la prise en charge des patients.
21	**Assurer la mise en œuvre du Plan**	21.1	- Instaurer un Comité de suivi du plan d'action, garant de la bonne mise en œuvre du plan.

SOMMAIRE

PREAMBULE 3

SYNTHESE 7

RECOMMANDATIONS DE LA MISSION 9

INTRODUCTION : LA PREVENTION DE L'INFERTILITE : UN DEFI MAJEUR POUR LES PROCHAINES ANNEES 19

1 ETAT DES LIEUX : DES CAUSES MAL IDENTIFIEES, AU CARREFOUR DES QUESTIONS DE SANTE, DE SOCIETE ET D'ENVIRONNEMENT 20

1.1 L'INFERTILITE : UN ENJEU MAJEUR DE SANTE PUBLIQUE 20

1.1.1 3,3 millions d'hommes et de femmes, soit un couple sur quatre ayant déjà eu un projet parental, touchés par l'infertilité en France 20

1.1.2 En petite section de maternelle, 1 enfant conçu par assistance médicale à la procréation (AMP) dans chaque classe (en moyenne) 21

1.2 LE DECLIN NATUREL DE LA FERTILITE AVEC L'AGE CONSTITUE LE PREMIER FACTEUR D'INFERTILITE 22

1.2.1 En 2020, un quart des enfants nés en France ont une mère de 35 ans et plus et un père de 38 ans et plus ... 22

1.2.2 Un risque d'infertilité multiplié par deux entre 30 et 40 ans 23

1.2.3 Une augmentation sensible du recours au traitement pour infertilité pour les femmes de plus de 34 ans 23

1.2.4 Malgré les traitements, un risque de rester sans enfant multiplié par deux à 35 ans et par six à 40 ans 25

1.3 DES FACTEURS SOCIETAUX EXPLIQUENT LE RECUL DE L'AGE DE LA PREMIERE MATERNITE 26

1.4 L'IMPACT DES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX SUR LA FERTILITE : UNE THEMATIQUE MAJEURE, PEU CONNUE DU PUBLIC ET DES PROFESSIONNELS DE SANTE 30

1.4.1 Les perturbateurs endocriniens impliqués dans l'altération de la fertilité 30

1.4.2 Une réglementation en cours de renforcement 34

1.4.3 La pollution atmosphérique affecte la fertilité 35

1.4.4 Les métaux lourds, solvants, polluants organiques persistants (POPs) et pesticides 36

1.4.5 Au cours de la vie, des « fenêtres d'exposition » aux substances reprotoxiques méconnues ou sous-évaluées 36

1.5 L'IMPACT DU MODE DE VIE ET DES COMPORTEMENTS SUR L'INFERTILITE 38

1.5.1 L'impact de la consommation de tabac, d'alcool et de cannabis sur l'infertilité 39

1.5.2 L'obésité (mais également la maigreur) et les désordres métaboliques 40

1.5.3 Les autres troubles de l'alimentation 41

1.5.4 L'exposition à une forte chaleur peut impacter la fertilité masculine 42

1.6 DES CAUSES MEDICALES DE L'INFERTILITE, SOUVENT MAL IDENTIFIEES PAR LES PERSONNES QUI EN SOUFFRENT ET PAR LES PROFESSIONNELS DE SANTE 42

1.6.1 Les infertilités médicales chez la femme 42

1.6.2 Les infertilités médicales masculines 44

1.6.3 Les infertilités liées aux traitements médicaux 45

1.6.4 Les infertilités liées aux troubles sexuels 45

1.6.5 Les infertilités sans cause évidente (inexpliquée ou idiopathique) 45

2 LES AXES D'AMELIORATION 46

2.1 AXE 1 : DELIVRER AU PUBLIC UN ENSEIGNEMENT ET UNE INFORMATION COLLECTIVE SUR L'INFERTILITE ET SES FACTEURS D'ALTERATION 46

2.1.1 Informer suffisamment tôt, à un âge où l'individu assimile l'information sur la physiologie de la reproduction comme neutre 46

2.1.2 Etre attentif à ce que l'information délivrée ne soit pas perçue comme une injonction pro-nataliste 47

2.1.3 Cibler aussi les hommes, insuffisamment informés de leur propre fertilité et de celle de leurs compagnes ... 47

2.1.4 Pour les adolescents (12-17 ans), renforcer l'enseignement de la santé reproductive par l'éducation nationale et mobiliser les réseaux sociaux 48

2.1.5 Informer collectivement les jeunes adultes (18-25 ans) 51

2.1.6 Quels contenus délivrer aux adolescents et jeunes adultes ? 53

2.1.7 Pour tous : une campagne de communication grand public, un site internet dédié et un numéro vert 54

2.1.8 Repenser la communication sur l'AMP et informer le public des limites de son efficacité ... 58
2.1.9 Récapitulatif des recommandations ... 58
2.2 AXE 2 : DELIVRER UNE INFORMATION INDIVIDUELLE AUX CATEGORIES DE PUBLICS CONCERNES ... 59
2.2.1 Pour les adolescents (13-17 ans) : une consultation longue « santé reproductive » ... 59
2.2.2 Pour les adultes en âge de procréer : une consultation « fertilité » accessible à tous ... 59
2.2.3 Pour les couples ou les femmes seules non mariées ayant un projet parental, mettre en place une consultation pré-conceptionnelle, centrée sur l'analyse de leur environnement et de leur mode de vie ... 61
2.2.4 Une information spécifique délivrée à l'âge de 29 ans par l'Assurance maladie ... 62
2.2.5 Mieux informer les patient(e)s atteint(e)s d'un cancer ou d'autres maladies pouvant entraîner une infertilité de la possibilité de préserver leurs gamètes ... 63
2.2.6 Récapitulatif des recommandations ... 64
2.3 AXE 3 : RENFORCER LA FORMATION DES PROFESSIONNELS DE SANTE ... 65
2.3.1 L'andrologie, une sur-spécialité très peu connue du grand public et des professionnels de santé ... 65
2.3.2 Des professionnels de santé insuffisamment formés sur les causes et la prévention de l'infertilité ... 65
2.3.3 Renforcer la formation initiale des professionnels de santé ... 65
2.3.4 Renforcer la formation continue des professionnels de santé ... 67
2.3.5 L'impact de l'environnement et du mode de vie sur la fertilité : des thématiques majeures, à intégrer dans la formation initiale et continue des professionnels de santé ... 71
2.3.6 Récapitulatif des recommandations ... 72
2.4 AXE 4 : MIEUX IDENTIFIER ET DIAGNOSTIQUER LES CAUSES D'INFERTILITE ... 73
2.4.1 Vers une meilleure disponibilité et efficacité des diagnostics génétiques pour améliorer la prise en charge des couples infertiles ... 73
2.4.2 Développer des technologies innovantes pour mieux diagnostiquer et prendre en charge les infertilités inexpliquées ... 74
2.4.3 Mieux repérer les facteurs d'infertilité chez les hommes ... 75
2.4.4 Récapitulatif des recommandations ... 76
2.5 AXE 5 : METTRE EN PLACE UNE STRATEGIE NATIONALE DE RECHERCHE GLOBALE ET COORDONNEE SUR LA REPRODUCTION HUMAINE ET L'INFERTILITE ... 77
2.5.1 L'infertilité ne figure pas parmi les priorités de recherche fixées par le gouvernement ... 77
2.5.2 En recherche clinique, l'infertilité ne figure pas parmi les thématiques prioritaires du programme national des PHRC ... 78
2.5.3 En conséquence, une recherche fragmentée, majoritairement appréhendée par le prisme d'autres thématiques et sous-financée ... 79
2.5.4 Les nouveaux Programmes et équipements prioritaires de recherche (PEPR) constituent un outil adapté aux enjeux et besoins de financement de la fertilité et de la santé reproductive du couple ... 81
2.5.5 Les thèmes de recherche à privilégier ... 84
2.5.5.4 Développer une recherche clinique et préclinique sur la prise en charge des couples infertiles ... 84
2.5.6 Améliorer les connaissances scientifiques sur la physiopathologie de l'infertilité, la qualité embryonnaire et la qualité des gamètes, les échecs d'implantation et la réceptivité endométriale ... 85
2.5.7 Financer des outils et infrastructures pour soutenir la recherche sur l'infertilité ... 85
2.5.8 Récapitulatif des recommandations ... 85
2.6 AXE 6 : UN « INSTITUT NATIONAL DE LA FERTILITE », INCARNANT LA DISCIPLINE, GARANT DE LA COORDINATION DES ACTEURS DE LA PREVENTION ET DE LA PRISE EN CHARGE DE L'INFERTILITE ... 86
2.6.1 Un déficit de coordination dans la politique de prévention et de prise en charge de l'infertilité ... 86
2.6.2 La création d'un Institut national de la fertilité (INF) permettrait d'incarner la thématique de l'infertilité, et d'impulser, d'animer et de coordonner une stratégie nationale de prévention de l'infertilité ... 87
2.6.3 Instaurer un comité de suivi de la stratégie nationale de de lutte contre l'infertilité ... 88
2.6.4 Récapitulatif des recommandations ... 89

REFERENCES ... 91

ANNEXE 1 : DEFINITIONS ... 97

ANNEXE 2 : L'INFERTILITE : UNE THEMATIQUE A RENFORCER DANS LES PLANS NATIONAUX DE SANTE PUBLIQUE 99

1 LA THEMATIQUE « SANTE REPRODUCTIVE » FIGURE DANS LA STRATEGIE NATIONALE DE SANTE SEXUELLE, MAIS GAGNERAIT A ETRE RENFORCE ... 99

1.1 LA FEUILLE DE ROUTE SANTE SEXUELLE 2018-2020 ... 100

1.2 LA FEUILLE DE ROUTE SANTE SEXUELLE 2021-2024 100

2 LE PLAN NATIONAL SANTE-ENVIRONNEMENT (PNSE4) ET SA FEUILLE DE ROUTE PERTURBATEURS ENDOCRINIENS 101

2.1 LE PNSE4 101
2.2 LA DEUXIEME STRATEGIE NATIONALE SUR LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS 103

3 LES RECOMMANDATIONS DE L'INCA CONCERNANT L'INFORMATION DES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER ET LA PRESERVATION DE LEUR FERTILITE 105

4 LE PLAN FRANCE MEDECINE GENOMIQUE 105

ANNEXE 3 : THEMATIQUES DE RECHERCHE A SOUTENIR 107

1 THEMES DE RECHERCHE PRIORITAIRES IDENTIFIES AU SEIN DU GROUPE DE TRAVAIL « GENETIQUE ET EPIGENETIQUE » 107

2 THEMES DE RECHERCHE PRIORITAIRE IDENTIFIES AU SEIN DU GROUPE DE TRAVAIL « ENVIRONNEMENT ET MODES DE VIE » 107

3 THEMES DE RECHERCHE PRIORITAIRE IDENTIFIES AU SEIN DU GROUPE DE TRAVAIL « PREVENTION, EPIDEMIOLOGIE ET SANTE REPRODUCTIVE » 109

4 THEMES DE RECHERCHE PRIORITAIRE IDENTIFIES AU SEIN DU GROUPE DE TRAVAIL « RESTAURATION DE LA FERTILITE » 109

ANNEXE 4 : METHODOLOGIE DE CONDUITE DES TRAVAUX 111

1 LA CONSTITUTION PAR LES DEUX PILOTES D'UN COMITE DE PILOTAGE DE 23 MEMBRES 111

2 L'AUDITION DE 130 EXPERTS ET EXPERTES NATIONAUX ET INTERNATIONAUX 111

ANNEXE 5 : INDICATEURS PROPOSES POUR LE SUIVI DE LA STRATEGIE NATIONALE DE LUTTE CONTRE L'INFERTILITE 113

ANNEXE 6 : POUR EN SAVOIR PLUS SUR LES CAUSES MEDICALES DE L'INFERTILITE 121

1 LES INFECTIONS GENITALES 121

2 LES INFERTILITES IATROGENES POST CHIRURGIE 121

3 L'ENDOMETRIOSE 122

4 LE SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES 123

5 L'INSUFFISANCE OVARIENNE PREMATUREE ET LA BAISSE DE LA RESERVE OVARIENNE 123

6 L'INFERTILITE MASCULINE 124

6.1 L'INFERTILITE MASCULINE D'ORIGINE ENDOCRINIENNE OU HYPOGONADISME HYPO GONADOTROPE (HGHG) CENTRAL 124
6.2 L'INFERTILITE MASCULINE D'ORIGINE TESTICULAIRE 125

7 LES TRAITEMENTS MEDICAUX PERTURBANT LA GAMETOGENESE 126

7.1 LE TRAITEMENT DU CANCER PAR CHIMIOTHERAPIE ET RADIOTHERAPIE 126
7.2 LES AUTRES TRAITEMENTS POUVANT ALTERER LA FERTILITE 126

ANNEXE 7 : LETTRE DE MISSION 129

ANNEXE 8 : LISTE DES PERSONNES AUDITIONNEES 131

Introduction : la prévention de l'infertilité : un défi majeur pour les prochaines années

Aujourd'hui en France, comme dans la plupart des pays développés, un couple sur quatre en désir d'enfants ne parvient pas à obtenir une grossesse après 12 mois d'essai, délai correspondant à la définition de l'infertilité par l'OMS[2]. De par sa prévalence croissante et ses enjeux sociétaux, l'infertilité constitue donc désormais une préoccupation forte des pouvoirs publics.

L'âge moyen des femmes à la première naissance augmente progressivement. En 2019, il était en France de 28,8 ans, soit près de cinq ans de plus qu'en 1975, période à laquelle les femmes mettaient au monde leur premier enfant à 24 ans. Or la fertilité féminine décline dès 30 ans, et cette chute s'accélère significativement à partir de 35 ans. Faute d'une information appropriée, nombreuses sont les femmes, et plus encore leurs compagnons, qui ignorent l'impact de l'âge sur leur capacité à procréer.

Les femmes et les hommes sont également confrontés à une diminution régulière de leur fertilité, en lien notamment avec les produits reprotoxiques, tels que les perturbateurs endocriniens, présents dans leur environnement quotidien (alimentation, atmosphère intérieure et extérieure, expositions professionnelles). Or, malgré l'impact reconnu de ces polluants sur la santé reproductive, les mécanismes par lesquels ils altèrent la fertilité et leur degré de toxicité sont toujours ignorés, faute d'actions de recherche ciblées.

Par ailleurs, si l'action délétère de certaines comportements (tabac, alcool, alimentation déséquilibrée…) sur l'évolution de la grossesse est bien identifiée, l'impact du mode de vie sur la fertilité humaine reste sous-estimé.

Sous l'influence de la médiatisation de stars donnant naissance à leur premier enfant après 40 ans, beaucoup de couples pensent à tort que l'assistance médicale à la procréation (AMP) constitue la « solution idéale » pour répondre à un projet parental tardif. C'est ignorer que dans les centres d'AMP français, le taux de naissance vivante par tentative n'atteint que 20 % en moyenne.

En amont du recours à l'AMP, les actions de prévention de l'infertilité sont aujourd'hui quasi inexistantes en France. Qu'il s'agisse d'information du public sur l'effet de l'âge sur la fertilité, de la formation des professionnels au repérage précoce des facteurs d'altération de la fertilité, de la pertinence des diagnostics posés, ou de la compréhension de l'impact de l'environnement et du mode de vie sur la fertilité, peu de moyens humains et financiers sont aujourd'hui consacrés à la santé reproductive et à la prévention de cette pathologie.

Cette situation est d'autant plus préoccupante que, selon une majorité d'expertes et d'experts auditionnés par la Mission, les facteurs sociétaux liés à l'infertilité ne feront que s'accroître dans les prochaines années, en raison de l'amplification probable des évolutions déjà observées : âge de plus en plus tardif à la procréation, augmentation de la pollution et de l'exposition aux produits reprotoxiques, développement du surpoids, de l'obésité et du diabète.

Avec la loi bioéthique du 2 août 2021, l'instauration d'un droit à l'autoconservation des gamètes pour tous, l'élargissement de l'accès à l'assistance médicale à la procréation (AMP) aux couples de femmes et aux femmes seules non mariées, va en outre entraîner un accroissement notable des demandes d'AMP, s'accompagnant d'une médicalisation accrue de la procréation. Dans ce contexte, seul le

[2] L'infertilité est définie par l'incapacité d'un couple sexuellement actif sans contraception d'obtenir une grossesse en un an

développement d'une politique de prévention efficace permettra d'éviter une saturation des centres d'AMP.

L'instauration d'une politique de prévention ambitieuse ne représenterait pas nécessairement un surcoût pour les finances publiques. L'accent mis sur la prévention induirait en effet une réduction du coût de la prise en charge, grâce à une prise de conscience individuelle et collective de l'impact de l'âge sur le projet parental, à l'amélioration des diagnostics d'infertilité, à l'identification de ses causes aujourd'hui souvent inexpliquées, aboutissant à éviter des AMP inutiles et coûteuses.

Sur le plan éthique enfin, la mise en œuvre d'une stratégie nationale de prévention efficace de l'infertilité permettrait aux hommes et aux femmes d'effectuer un choix éclairé sur leur désir d'enfant, en leur offrant dès l'adolescence une information précise et accessible, épargnant à une partie d'entre eux les souffrances et les déceptions d'un parcours d'AMP.

Le présent rapport présente les causes, souvent mal identifiées, sociétales, environnementales, médicales de l'infertilité et les enjeux considérables qui leur sont associés, avant d'aborder les deux dimensions essentielles d'une stratégie nationale de prévention de l'infertilité : une politique d'information robuste de toutes les catégories de population concernées ; une politique de recherche ambitieuse, visant à mieux comprendre les déterminants de l'infertilité, afin d'en améliorer la compréhension, le diagnostic et la prise en charge.

Le rapport est centré sur la prévention de l'infertilité, et n'aborde pas directement l'analyse de la qualité de la prise en charge des patients, dans le cadre de l'AMP, sujet qui nécessiterait une mission spécifique.

Pour plus de clarté, les références bibliographiques ont été regroupées à la fin du rapport.

1 Etat des lieux : des causes mal identifiées, au carrefour des questions de santé, de société et d'environnement

1.1 L'infertilité : un enjeu majeur de santé publique

Un couple sur quatre qui essaie d'avoir un enfant est touché par l'infertilité, et pourtant, les personnes concernées témoignent de leur isolement face à un sujet qui reste tabou dans notre société.

Derrière ce silence, se cachent pourtant des chiffres impressionnants, révélant que l'infertilité est un véritable enjeu sociétal :

1.1.1 3,3 millions d'hommes et de femmes, soit un couple sur quatre ayant déjà eu un projet parental, touchés par l'infertilité en France

Pour mesurer l'importance de l'infertilité, il est nécessaire de mener des enquêtes en population générale. À partir d'une étude conduite par l'Ined et l'Inserm, il est possible d'estimer que parmi les 24 millions d'adultes âgés de 20-49 ans en France, 3,3 millions de femmes et d'hommes ont rencontré dans leur couple des problèmes d'infertilité nécessitant une aide médicale.

Pour comprendre l'ampleur du phénomène d'infertilité, il est nécessaire de faire un focus sur les 15 millions d'adultes âgées de 20-49 ans qui ont déjà essayé d'avoir un enfant. En effet, c'est uniquement en cherchant à avoir un enfant, que les femmes et les hommes découvrent leur infertilité.

Pour ces hommes et ces femmes, le risque d'avoir une difficulté à concevoir qui conduise à consulter un médecin est estimé à 24 %, soit un couple sur quatre[3].

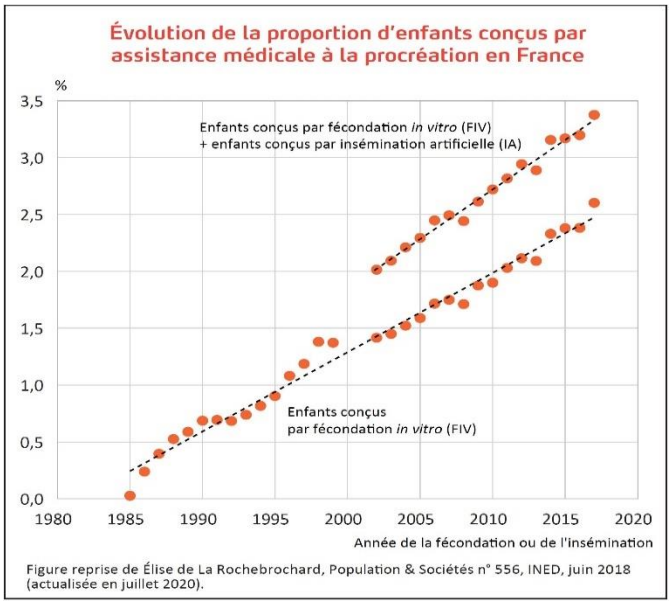
Ce chiffre correspond également à l'estimation obtenue dans une étude épidémiologique de l'Inserm qui a mesuré la proportion de couples n'ayant pas obtenu de grossesse après 12 mois de rapports sexuels réguliers non protégés, délai correspondant à la définition de l'infertilité par l'OMS[4].

Ce risque d'infertilité peut cependant être bien plus élevé pour certains couples, en particulier chez les couples plus âgés.

1.1.2 En petite section de maternelle, 1 enfant conçu par assistance médicale à la procréation (AMP) dans chaque classe (en moyenne)

Une deuxième approche pour comprendre l'importance sociétale de l'infertilité est de se tourner vers les chiffres de suivi de l'activité d'assistance médicale à la procréation (AMP).

Depuis 40 ans, le recours à l'AMP s'est continuellement développé selon une progression quasiment linéaire (voir graphique ci-dessous). La proportion d'enfants conçus par fécondation *in vitro* (FIV) dans la population française progresse de +0,5 % tous les 7-8 ans et c'est désormais 2,5 % des enfants français qui sont conçus par FIV, soit 1 enfant sur 40. En considérant l'ensemble des techniques de l'AMP (FIV/ICSI, inséminations artificielles et induction simple de l'ovulation), 3,4 % des enfants sont conçus par AMP, soit 1 enfant sur 30. À titre illustratif, cela signifie qu'en moyenne, il faut s'attendre dans cette génération à 1 enfant par classe conçu par AMP.



Source : Figure mise à jour en 2020 reprise de E. de La Rochebrochard 2018 – « 1 enfant sur 30 conçu par assistance médicale à la procréation en France », Population et Sociétés, n° 556. DOI: 10.3917/popsoc.556.0001.

[3] Ce risque est estimé à partir des déclarations faites par les femmes enquêtées. Les hommes déclaraient un niveau d'infertilité un peu plus faible, 21% (Belgherbi 2018, BMC Med Res Methodol).

[4] L'infertilité est définie par l'incapacité d'un couple sexuellement actif sans contraception d'obtenir une grossesse en un an

1.2 Le déclin naturel de la fertilité avec l'âge constitue le premier facteur d'infertilité

1.2.1 En 2020, un quart des enfants nés en France ont une mère de 35 ans et plus et un père de 38 ans et plus

Aujourd'hui, les femmes donnent naissance à leur premier enfant en moyenne 5 ans plus tard qu'il y a quatre décennies (28,8 ans en 2019, 24 ans en 1974). Depuis le milieu des années 70, l'âge de la parentalité ne cesse de reculer, plus encore chez les femmes les plus diplômées de l'enseignement supérieur. En 2015, l'écart par rapport aux femmes sans diplôme atteignait quatre ans en moyenne.

La tendance démographique à des naissances plus tardives est représentée ci-dessous à partir du nombre d'enfants nés vivants de mères de 35 ans et plus et de pères de 40 ans et plus, ainsi qu'au-delà de 38 ans pour les femmes et 45 ans pour les hommes.

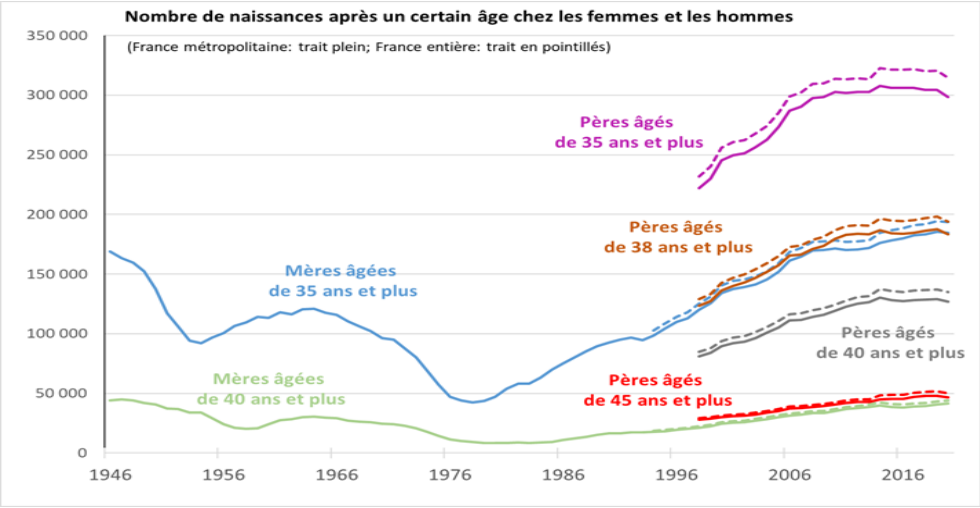
En 2020, en France, environ 190 000 enfants, soit un quart du nombre total de naissances, sont nés d'une mère âgée de 35 ans ou plus, niveau globalement équivalent au nombre d'enfants nés d'un père de 38 ans et plus, en raison de la différence d'âge moyenne entre les deux conjoints d'environ 3 années.

La très grande majorité de ces naissances survient avant les 40 ans de la femme et les 45 ans de l'homme, le nombre de naissances après ces seuils d'âge étant uniquement d'environ 50 000 (un peu moins pour les femmes : 44 000).

À titre de comparaison, en 1946, environ 170 000 naissances avaient été observées chez les mères de 35 ans et plus. Ce nombre a diminué sous l'effet de la réduction des naissances de rang trois et plus pour atteindre un minimum en 1978 (un peu plus de 42 000 naissances). Depuis 1978, la tendance est au contraire à la hausse sous l'effet du recul de l'âge à la parentalité.

Ces naissances dites « tardives » au regard du risque d'infertilité participent à l'augmentation des prises en charge pour infertilité.

Graphique 1 : Evolution du nombre de naissances tardives 1946-2020



Source : Elise de La Rochebrochard (Ined), à partir des données de Insee, « Les naissances de 2020 – Tableaux de séries longues. État civil – Insee Résultats », tableau 48, Nés vivants selon l'âge atteint dans l'année de la mère - Séries depuis 1946 pour la France métropolitaine, 1994 pour la France entière (https://www.insee.fr/fr/statistiques/5414759?sommaire=5414771)

Ce phénomène s'observe en France comme dans l'ensemble des pays industrialisés. Depuis 2000, le taux de fécondité diminue chez les femmes de moins de 30 ans tandis qu'il augmente chez les femmes âgées de 30 ans et plus. Ces dernières années, le taux de fécondité moyen des 30-34 ans dans l'OCDE dépassait celui des 25-29 ans, de même que le taux de fécondité des 35-39 ans par rapport aux 20-24 ans.

En France, le retard de l'âge à la parentalité pourrait se poursuivre. Selon les hypothèses de l'Ined, il n'est pas exclu que l'âge moyen à la maternité atteigne prochainement, voire dépasse 32 ans, comme c'est déjà le cas en Espagne (32,2 ans en 2018).

1.2.2 Un risque d'infertilité multiplié par deux entre 30 et 40 ans

Une étude menée par l'Ined estime que si le risque d'infertilité est effectivement d'environ 1 couple sur 4 à 30 ans, ce risque monte à 1 couple sur trois à 35 ans (34 %) et à plus d'un couple sur 2 à 40 ans (56 %) (voir tableau ci-dessous).

En effet, la fertilité féminine chute avec l'âge dès 30 ans. Le stock d'ovocytes, constituant « la réserve ovarienne » est définitivement déterminé avant la naissance, et diminue progressivement jusqu'à la ménopause. À partir de 38 ans environ, l'appauvrissement de la réserve ovarienne s'accentue. Les capacités reproductives cessent plusieurs années avant la ménopause, qui survient vers 50 ans dans les populations des pays industrialisés. Ainsi, la fécondabilité (la probabilité de concevoir) par cycle est estimée à 25 % vers 20-30 ans, mais à seulement 12 % à 35 ans et à 6 % à 40 ans.

L'insuffisance ovarienne physiologique de la femme liée à l'âge s'accompagne également d'une altération de la qualité des ovocytes, responsable d'une augmentation des fausses-couches spontanées, induites par la présence d'anomalies chromosomiques chez l'embryon.

L'effet délétère de l'âge de l'homme sur sa fertilité commence lui aussi à être connu des spécialistes de la reproduction, mais reste peu appréhendé par le grand public. Il existe désormais des données fiables qui confirment la baisse de la fertilité masculine avec l'âge, l'augmentation du risque de fausses-couches spontanées pour sa compagne, et l'augmentation du risque de pathologies génétiques pour sa descendance. L'âge altère la concentration et la qualité spermatiques. L'augmentation du risque d'infertilité masculine avec l'âge est modérée et très progressive à partir de 40 ans, mais franche au-delà de 50 ans.

Ainsi, dans de nombreux cas, l'infertilité est simplement le reflet de la baisse naturelle de la fertilité liée à l'âge.

1.2.3 Une augmentation sensible du recours au traitement pour infertilité pour les femmes de plus de 34 ans

L'augmentation du risque d'infertilité avec l'âge pèse fortement sur le niveau d'infertilité en raison de la tendance démographique à un recul de l'âge à la parentalité.

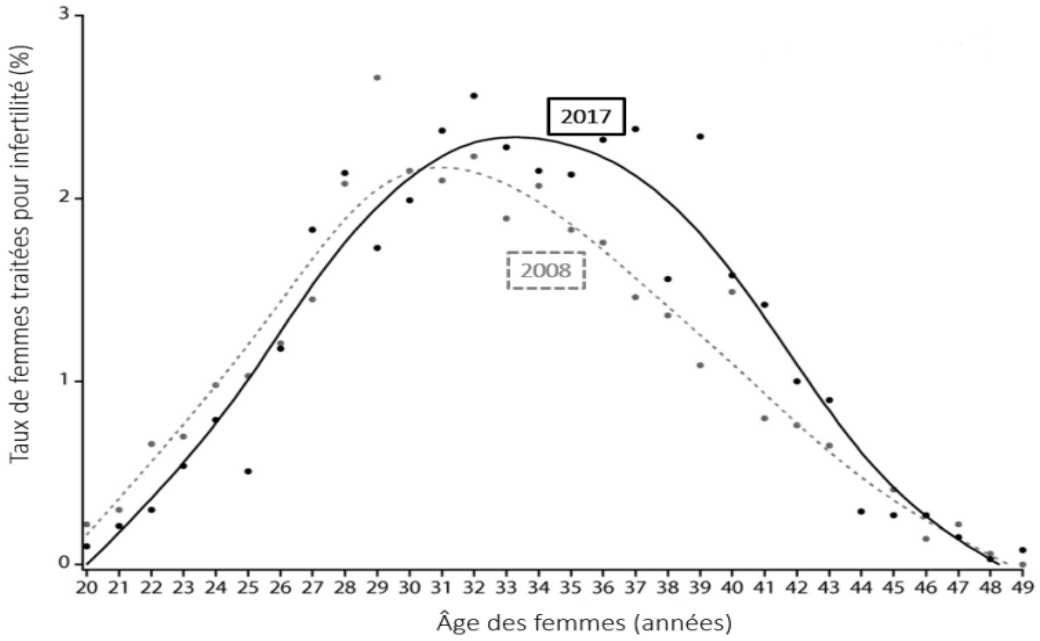
	Age de la femme au début de la recherche de grossesse		
	30 ans	35 ans	40 ans
% de couples concevant dans les 12 mois	75,4%	66,0%	44,3%
% de couples infertiles	24,6%	34,0%	55,7%

Source : Chiffres tirés du tableau 1 de LERIDON H. 2004. Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age? A model assessment. Human Reproduction, 19(7):1548-1553. DOI: 10.1093/humrep/deh304.

L'augmentation des désirs d'enfant au-delà de 35 ans se traduit par une augmentation du taux de femmes traitées pour infertilité à ces âges.

L'évolution du taux de recours aux traitements de l'infertilité en fonction de l'âge au cours de la dernière décennie en France (voir graphique ci-dessous) permet d'observer deux tendances allant a priori en sens opposé.

Recours aux traitements de l'infertilité en fonction de l'âge des femmes en France en 2008 et 2017



Lecture : La figure montre l'évolution des taux de l'utilisation des traitements de l'infertilité en fonction de l'âge des femmes en France en 2008 et 2017. Sur cette décennie, la courbe en cloche a augmenté chez les femmes âgées de 34 ans et plus.

Source : Figure traduite en français pour le communiqué de presse de l'Ined du 14 janvier 2021, figure reprise de BEN MESSAOUD K. BOUYER J. DE LA ROCHEBROCHARD E. 2020. Infertility Treatment in France, 2008-2017: A Challenge of Growing Treatment Needs at Older Ages. American Journal of Public Health, 110(9):1418-1420. DOI: 10.2105/AJPH.2020.305781.

Chez les femmes jeunes, le recours est assez stable bien que l'on observe une légère baisse (Graphique : la courbe de 2017 se situe sous la courbe de 2008) tandis que chez les femmes de 34 ans ou plus, on observe au contraire un recours plus important, progressant de +24 % en dix ans (Graphique: la courbe de 2017 se situe très nettement au-dessus de celle de 2008). Ces deux tendances sont pourtant tout à fait cohérentes et reflètent l'une et l'autre le phénomène de parentalité plus tardive.

D'un côté, les femmes jeunes essaient moins souvent d'avoir des enfants, mais l'effet sur le recours aux traitements de l'infertilité est faible car à ces âges, l'infertilité est moins fréquente. Au contraire, les femmes de plus de 34 ans essaient plus souvent d'avoir des enfants, et l'infertilité augmentant fortement à ces âges, cela entraîne la forte augmentation (+24 %) du recours aux traitements de l'infertilité à ces âges plus élevés.

Une étude de simulation de l'Ined estime qu'une baisse de 15 % de la capacité à concevoir aurait un impact majeur sur le nombre de couples susceptibles de recourir à une aide médicale, avec une augmentation de 73 % de ces couples.

1.2.4 Malgré les traitements, un risque de rester sans enfant multiplié par deux à 35 ans et par six à 40 ans

L'augmentation de l'âge des femmes et des hommes traités est une véritable préoccupation car l'efficacité des traitements d'AMP diminue très fortement après 34 ans. Le graphique ci-dessous présente la probabilité cumulée de succès durant l'ensemble du parcours d'un traitement par fécondation in vitro (FIV). La courbe en trait plein représente la probabilité de succès observée à la fin du traitement, tandis que la courbe en pointillés est une estimation de la probabilité de succès si tous les couples avaient réalisé les 4 FIV remboursées par la sécurité sociale (beaucoup de couples interrompent les traitements avant en raison de la pénibilité du parcours d'AMP). Cette courbe montre la chute très importante des taux de succès de la FIV avec l'âge des femmes.

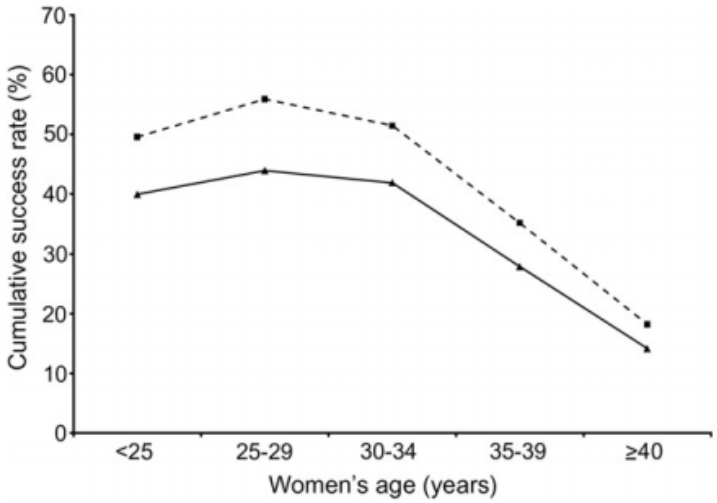


Figure 1 Cumulative delivery rates according to the woman's age at the beginning of the IVF programme. Triangles with solid line = observed rates; squares with dotted line = theoretical rates.

Source : Figure reprise de SOULLIER N. BOUYER J. POULY J.-L. GUIBERT J. LA ROCHEBROCHARD (DE) E. 2011. Effect of the woman's age on discontinuation of IVF treatment. Reproductive Biomedicine Online, 22(5): 496-500. DOI: 10.1016/j.rbmo.2011.01.013.

Une étude de simulation menée par l'Ined a estimé la probabilité de ne finalement pas arriver à avoir d'enfant en fonction de l'âge de début de recherche de la grossesse (voir tableau ci-dessous). Le risque de rester sans enfant au final passe de 6 % à 30 ans à 14 % à 35 ans soit une multiplication par plus de deux. Pour les femmes qui débutent la recherche de grossesse à 40 ans, ce risque est estimé à 36 %, plus d'une femme sur 3, et multiplié par 6 par rapport aux femmes qui débutent la recherche de grossesse à 30 ans. Le risque de rester sans enfant au final passe de 6 % à 30 ans à 14 % à 35 ans soit une multiplication par plus de deux. Pour les femmes qui débutent la recherche de grossesse à 40 ans, ce risque est estimé à 36 %, plus d'une femme sur 3, et multiplié par 6 par rapport aux femmes qui débutent la recherche de grossesse à 30 ans.

Ce travail concluait que les techniques de PMA telles que pratiquées actuellement en France (c'est-à-dire majoritairement sans recours au don d'ovocytes) ne pouvaient pas compenser la baisse de la fertilité avec l'âge.

	Age de la femme au début de la recherche de grossesse		
	30 ans	35 ans	40 ans
% ayant un enfant (sans recours à l'AMP)	91%	82%	57%
% ayant un enfant grâce à l'AMP	3%	4%	7%
% restant sans enfant	6%	14%	36%

Source : Tiré du tableau 1 de LERIDON H. 2004. Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age? A model assessment. Human Reproduction, 19(7):1548-1553. DOI: 10.1093/humrep/deh304.

1.3 Des facteurs sociétaux expliquent le recul de l'âge de la première maternité

Le mouvement de report des maternités, général dans les pays industrialisés, est tout d'abord associé à l'allongement de la durée des études et à la progression de l'emploi féminin, s'accompagnant d'un souhait d'autonomie et d'épanouissement personnel par le travail. En réduisant la fréquence des grossesses et naissances non désirées, notamment aux âges jeunes, la diffusion de la contraception moderne et la légalisation de l'interruption volontaire de grossesse ont également contribué à ce report. D'autres facteurs, d'ordre économique ou sociétal, viennent s'y ajouter :

1.3.1.1 Un déclin du désir d'enfant chez les jeunes générations ?

En France, selon une étude publiée en 2014, 5 % des femmes et des hommes ne voulaient pas d'enfant, un chiffre peu élevé et constant durant les trente années précédentes selon les sociologues.

Ce non désir d'enfant pourrait cependant augmenter auprès des jeunes générations. L'écologie tiendrait une place croissante dans ce choix, avec une prise de conscience récente des effets de la dégradation de l'environnement sur le climat et l'avenir de la planète.

Il se pourrait ainsi que les jeunes générations, qui ont aujourd'hui moins de 30 ans, adoptent un autre chemin avec une descendance finale nettement moindre que celle des générations précédentes. Confrontée à l'épineuse question du choix (métier, partenaire, environnement…), la nouvelle génération semble questionner la parentalité, qui apparaissait comme une évidence jusque dans les années 60, selon les sociologues.

Outre les préoccupations environnementales, le sujet de l'égalité et celui de la charge mentale, portée surtout par les mères, sont aujourd'hui des préoccupations sociétales qui changent le regard sur l'avenir porté par les jeunes femmes. Elles peuvent en effet percevoir le temps à consacrer aux enfants comme une « double peine » si elles projettent de faire carrière. Comment concilier en effet l'exercice d'une profession exigeante ou d'études supérieures avec un quotidien rythmé par les besoins et les horaires d'un enfant ? Selon la sociologue Charlotte Debest, dans les représentations collectives, la parentalité exige une disponibilité totale pour être "un bon parent", et notamment "une bonne mère".

Ainsi, une nouvelle tendance structurelle serait peut-être à l'œuvre.

1.3.1.2 Une sous-estimation de l'impact de l'âge sur la fertilité et une confiance excessive dans l'efficacité des techniques d'AMP

De l'avis unanime des experts et expertes auditionnés par la Mission, il existe au sein du grand public, masculin et féminin, une forte sous-estimation de l'impact de l'âge sur la fertilité. Les notions de fonction ovarienne, notamment des différentes phases du cycle menstruel, et de « réserve

ovarienne », des risques associés aux grossesses tardives, mais aussi de baisse de la fertilité masculine avec l'âge sont très mal connues, conduisant les femmes et les hommes à avoir une vision trop optimiste de leur fertilité.

Ainsi, l'information du public sur les limites physiologiques de la fertilité et sur ses facteurs d'altération est actuellement largement insuffisante, aussi bien chez les jeunes publics que chez les adultes. A ce jour, aucune campagne d'information sur la reproduction humaine et/ou la fertilité n'a jamais été mise en œuvre en France.

En outre, le public accorde une confiance excessive à l'AMP pour contrebalancer les effets adverses de l'âge. Hommes et femmes disposent d'une image idéalisée et erronée de l'efficacité des techniques d'AMP, qui apparaissent aux yeux de beaucoup miraculeuses et sans limites. Dans les médias ou sur les réseaux sociaux, des naissances obtenues chez des personnes du show-business à un âge où seul le recours au don d'ovocytes permet d'en obtenir une, sont largement diffusées, entretenant le mythe d'une grossesse possible à tout âge. Face à cette représentation idyllique, la réalité peut être source de fortes déceptions et incompréhensions pour les couples s'engageant dans un parcours d'AMP, expérience particulièrement éprouvante, exigeant souvent plusieurs tentatives, sans garantie d'obtenir une naissance vivante.

Les limites des techniques d'AMP sont en effet importantes. Au-delà de 38 ans, les résultats de la FIV sont insatisfaisants, et ils sont en outre impactés par un taux de fausse couche pouvant atteindre 40 %. Selon les chiffres de l'Agence de biomédecine (ABM 2020), les taux d'accouchements par ponction sont d'environ 13 % à 38/39 ans, 6 % à 40/42 ans et 2,5 % à 43 ans et plus. Sur le plan national, 30 % des tentatives de FIV ou ICSI[5] concernent des femmes de plus de 38 ans.

Les techniques d'AMP ne sont donc que palliatives. Bon nombre de couples demeureront sans enfant au terme de ce long parcours de soins.

1.3.1.3 La recherche d'une stabilité professionnelle et affective avant de concrétiser un désir d'enfant

Les études démographiques ont montré que les couples recherchent de plus en plus une certaine stabilité relationnelle et un épanouissement professionnel avant de concrétiser un désir d'enfant.

C'est pourquoi certaines femmes et hommes n'ont pas (encore) d'enfant à l'âge où la fertilité féminine est optimale. Leurs histoires et conditions de vie font qu'ils considèrent ne pas avoir une situation professionnelle, économique et affective suffisamment stable pour accueillir un enfant.

Les femmes attendent de trouver celui, parfois celle, avec qui concevoir un enfant, et doivent également attendre que leur compagnon soit prêt à s'engager.

Réunir ces conditions retarde la décision de concevoir un enfant, et donc la découverte d'une possible infertilité, augmentant ainsi les risques d'infertilité liés à l'âge.

Ainsi, pour avoir des enfants, les couples attendent de plus en plus souvent d'être installés dans la vie, avec des diplômes, un emploi stable, un logement et une vie de couple.

[5] La fécondation in vitro avec ICSI consiste en l'injection d'un seul spermatozoïde dans l'ovocyte. L'ICSI impose une préparation spéciale des ovocytes et des spermatozoïdes.

1.3.1.4 Le désir d'enfant dans le cadre d'une famille recomposée

9 % des familles avec au moins un enfant mineur sont des familles recomposées. Selon les experts et expertes auditionnés, les patientes prises en charge en AMP sont en partie constituées de femmes souhaitant fonder une nouvelle famille, dans le cadre de la constitution d'une seconde union. Le désir des couples d'avoir un enfant qui leur soit commun peut ainsi motiver une naissance vivante tardive.

1.3.1.5 La survenue d'une crise économique

Le projet de fécondité a d'autant plus de chances de se concrétiser que la femme occupe un emploi stable. Une situation de chômage ou de précarité professionnelle – particulièrement des femmes - compromet la réalisation des projets initiaux de fécondité et peut conduire à un report de projet parental, voire à un renoncement.

Ainsi, les périodes de crise économique s'accompagnent le plus souvent d'une baisse de la fécondité. La récession économique et la montée du chômage entraînées par exemple par la crise financière de 2007-2008 ont rendu le futur plus incertain pour de nombreux couples. Une partie d'entre eux ont reporté leur projet parental, conduisant à une baisse sensible de l'indicateur de fécondité.

L'exemple des pays de l'Est après la chute du mur de Berlin constitue une autre illustration de ce phénomène. La chute du Mur en 1989 et les bouleversements socioéconomiques qu'elle a entraînés (déréglementation du marché du travail, restructurations industrielles, montée du chômage, creusement des inégalités de revenus) ont provoqué un effondrement de l'indicateur de fécondité des pays du centre et de l'est de l'Europe en quelques années, alors que la fécondité y était pourtant relativement élevée juste avant ces évènements.

1.3.1.6 L'attitude parfois dissuasive des employeurs, de l'entourage et du conjoint

Par ailleurs, l'environnement professionnel ou familial de la femme en âge de procréer n'est pas toujours favorable à l'arrivée d'un enfant : la stigmatisation de la grossesse au travail, la difficile conciliation famille et travail, dont la charge revient encore largement aux femmes, la difficulté de trouver une place en crèche dans les grandes villes, le manque de soutien familial dû à l'éloignement des familles, l'inégale répartition des tâches domestiques et d'éducation au sein du couple, contribuent également au report du projet parental.

Malgré l'existence d'une protection légale de la femme enceinte dans le milieu professionnel, l'employeur ne voit pas toujours favorablement l'arrivée d'une grossesse chez l'une de ses salariées.

Aux côtés des pouvoirs publics, l'entreprise pourrait pourtant figurer parmi les acteurs d'une politique de prévention de l'infertilité. Les plans RSE (Responsabilité sociétale des entreprises) pourraient être davantage mobilisés pour promouvoir une politique d'accompagnement de la parentalité, à travers, par exemple, le financement de places d'accueil de la petite enfance pour leurs salariés, ou l'instauration d'horaires flexibles et de journées de télétravail. Les managers pourraient être davantage sensibilisés aux enjeux de l'infertilité et aux parcours d'AMP, afin de faciliter la vie professionnelle des hommes et femmes concernés. Les médecins du travail devraient également être mieux formés à la problématique de l'infertilité, afin de jouer un rôle plus actif dans sa prévention.

Il s'agirait donc, pour les pouvoirs publics, d'inciter les entreprises à une meilleure prise en compte des projets parentaux de leurs salariés et de faire de l'entreprise un acteur à part entière dans la prévention de l'infertilité.

L'entreprise a par ailleurs une responsabilité d'autant plus grande lorsque ses salariés travaillent dans un environnement délétère pour la fertilité (exposition aux produits chimiques, rythme professionnel défavorable à la fertilité, stress etc.)

1.3.1.7 La présence de politiques familiales favorables à la conciliation vie familiale et vie professionnelle

Le contraste existant depuis trois décennies en matière de taux de fécondité entre les pays d'Europe du Nord, où il demeure relativement élevé, et les pays d'Europe du Sud, où il atteint des niveaux très bas (1,3 enfant par femme en moyenne) illustre l'impact des politiques publiques sur le taux de fécondité.

Pour l'expliquer, les démographes évoquent le statut des femmes, plus défavorable au Sud qu'au Nord : les inégalités entre hommes et femmes y sont plus marquées et les tâches au sein du couple, moins bien partagées. Les politiques visant à favoriser le travail des femmes et à leur permettre de concilier travail et famille y sont également moins développées.

Enfin, la société considère que la maternité n'est pas compatible avec un emploi au moins dans les premières années de l'enfant. Si une femme en a un, elle risque de devoir arrêter de travailler et rester à la maison pour s'en occuper. Or les femmes ne souhaitent pas d'une vie de mère au foyer comme leurs mères ou leurs grand-mères et les couples préfèrent bénéficier de deux revenus. Ils repoussent donc à plus tard l'arrivée d'un enfant s'il ne leur est pas possible de concilier travail et famille. À force de la reporter, une partie des couples finit par renoncer à la naissance désirée.

Les variations des taux de fécondité entre Europe du Nord et du Sud sont donc dues aux interactions entre les caractéristiques des marchés du travail, les politiques sociales et fiscales conduites par les pouvoirs publics (avantages fiscaux et transferts sociaux, services de gardes d'enfant, régimes de congés…), et les caractéristiques individuelles.

1.3.1.8 En conclusion la prévention de l'infertilité revêt une dimension individuelle, mais aussi et surtout une dimension sociale et politique

Faut-il pour autant inciter les femmes et les hommes à avoir des enfants plus tôt ? Ne risque-t-on pas de les culpabiliser en leur faisant porter une responsabilité relevant d'une évolution sociétale qui les dépasse individuellement ?

La prévention de l'infertilité ne peut donc pas se concevoir seulement au niveau individuel, mais devrait également comporter un volet collectif, social et politique.

Le déclin de la fécondité fait partie des préoccupations majeures des pouvoirs publics dans un nombre croissant de pays de l'OCDE. Les gouvernements reconnaissent qu'il est important de réduire les obstacles qui peuvent brider l'envie des couples d'avoir et d'élever des enfants. À l'origine de ce changement d'attitude vis-à-vis de la fécondité et des comportements reproductifs, il y a la prise de conscience que, délibérément ou non, les politiques façonnent l'environnement dans lequel sont prises les décisions relatives au projet parental : ainsi, la politique publique peut aussi bien aider les parents à surmonter les obstacles qui, dans leur vie quotidienne, les empêchent d'avoir des enfants, que créer de nouvelles contraintes de nature à accélérer la baisse de la fécondité.

Il apparaît donc urgent d'instaurer, à l'instar des pays d'Europe du Nord, une société qui facilite la vie des jeunes parents, en développant des politiques publiques garantes d'un équilibre familial et professionnel, de manière à permettre aux femmes et aux hommes d'avoir des enfants lorsque la fécondité féminine est optimale : garde d'enfants accessible, employeurs bienveillants, aides pour les

couples et femmes jeunes qui veulent avoir des enfants et une carrière professionnelle, garantie du maintien de la progression de carrière et du salaire en cas de maternité, implication des partenaires masculins.

La Mission renvoie sur ce sujet à deux rapports récents, l'un rédigé conjointement par l'IGF et l'IGAS, l'autre par la Haut conseil de la famille, de l'enfance et de l'âge, qui réalisent un état des lieux de la politique familiale en France, et formulent un ensemble de recommandations visant à permettre une meilleure conciliation entre vie professionnelle et vie familiale[6].

1.4 L'impact des facteurs environnementaux sur la fertilité : une thématique majeure, peu connue du public et des professionnels de santé

De nombreuses études décrivent un lien entre l'exposition à certaines familles de substances chimiques et les troubles de la fertilité et de la reproduction humaine : baisse de la qualité du sperme, augmentation de la fréquence d'anomalies du développement des organes génitaux ou de la fonction de reproduction, abaissement de l'âge de la puberté, cancers hormono-dépendants comme les cancers du sein ou les cancers de la prostate. Elles pourraient également avoir des effets transgénérationnels, en augmentant le risque de maladies chroniques dans l'enfance et à l'âge adulte des descendants de la personne exposée (hypothèse des origines développementales de la santé et de la maladie « DOHAD »).

Le terme **exposome** désigne l'ensemble des expositions à des facteurs environnementaux (c'est-à-dire non génétiques) que subit un organisme de sa conception à la fin de vie en passant par le développement *in utero*, complétant l'effet du génome.

1.4.1 Les perturbateurs endocriniens impliqués dans l'altération de la fertilité

1.4.1.1 Perturbateurs endocriniens (PE) et « effet cocktail »

Le système endocrinien (hormonal) est constitué de glandes (thyroïde, ovaires, testicules, hypophyse, hypothalamus, surrénales, pancréas, etc.) qui sécrètent des hormones (gonadotropes, œstrogènes, testostérone, insuline…). Ces hormones sont libérées dans la circulation sanguine et jouent des rôles clés dans de nombreuses fonctions essentielles de l'organisme : reproduction, développement du fœtus et de l'enfant, métabolisme, régulation de la glycémie…

Selon la définition de l'OMS (2002), « Un perturbateur endocrinien (PE) désigne une substance ou un mélange qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous)-populations. »

Les perturbateurs endocriniens agissent selon trois mécanismes principaux. Ils peuvent :

- mimer l'action d'une hormone et provoquer des réactions inopportunes de l'organisme,
- bloquer l'action d'une hormone en l'empêchant d'agir sur ses cellules cibles,
- perturber la production, le transport, l'élimination ou la régulation d'une hormone ou de son récepteur.

Ils interfèrent avec les processus qui régulent le développement, le métabolisme et la reproduction et produisent des effets fonctionnels qui se manifestent très longtemps après l'exposition. Ils ont en

[6] IGF, IGAS : revue des dépenses socio-fiscales en faveur de la politique familiale, juillet 2021 ; HCFEA : Rapport transversal « Disposer de temps et de droits pour s'occuper de ses enfants, de sa famille et de ses proches en perte d'autonomie », Janvier 2018

général un large spectre d'action. Ils peuvent agir simultanément sur plusieurs organes en lien avec le développement gonadique.

En outre, beaucoup de PE (ou leurs biomarqueurs) ont une demi-vie courte, c'est-à-dire qu'ils disparaissent si rapidement de la circulation sanguine qu'il est difficile d'évaluer avec précision l'exposition des populations. Les concentrations sont donc très variables chez un individu d'un jour à l'autre, voire même dans la journée, en fonction du moment et de la durée d'exposition. Cette caractéristique rend très complexe l'évaluation de l'exposition aux PE et l'étude de leurs effets dans la population.

Les contaminants auxquels la population est exposée sont nombreux. Une liste officielle sera bientôt établie par le groupe de travail « Perturbateurs endocriniens » de l'ANSES. L'ECHA (agence européenne des produits chimiques) a déjà établi des listes qui sont disponibles sur son site internet.

Les PE présentent d'autres particularités. A la différence de la plupart des substances chimiques « classiques », les effets engendrés par les PE ne semblent pas nécessairement liés à la dose reçue par un individu. Certains effets pourraient apparaître à de faibles doses, diminuer lorsque les doses sont augmentées et s'accentuer à nouveau pour des doses plus élevées. C'est ce que l'on appelle une relation dose-réponse non monotone.

Par ailleurs, les effets des mélanges de perturbateurs endocriniens apparaissent complexes. L'exposition à un mélange de plusieurs perturbateurs endocriniens pourrait avoir des effets très différents de l'exposition aux substances seules. On parle alors d'« **effet cocktail** » : leurs effets pourraient s'additionner, se renforcer ou au contraire s'inhiber.

Les effets cocktails sont les plus difficiles à évaluer, bien qu'ils soient certainement les plus représentatifs de l'exposition humaine. Les études sur les effets des PE dans des modèles animaux ou des modèles cellulaires ciblent souvent des doses très supérieures aux expositions humaines et rendent les extrapolations difficiles, d'autant plus que les effets cocktails sont encore assez peu étudiés.

En outre, pour comprendre les effets des PE sur les organismes et les écosystèmes, il est nécessaire de prendre en compte l'exposition par différentes voies (inhalation, ingestion, etc.) à de multiples substances. Les interactions que celles-ci peuvent avoir entre elles et leurs effets sur l'organisme sont encore mal connus et complexes à modéliser.

1.4.1.2 Les perturbateurs endocriniens se retrouvent dans de nombreux produits de la vie courante

Les PCB, les composés perfluorés, et les pesticides organochlorés (DDT et dérivés) se retrouvent dans l'alimentation (poisson, volailles, viande, produits laitiers). Les pesticides organophosphorés (glyphosates, pyrethinoides) sont plutôt retrouvés dans les fruits et légumes. Les phtalates sont présents dans les emballages en plastique et les conservateurs ou parabènes sont retrouvés dans des aliments ultratransformés.

Les produits ménagers, les produits de bricolage ou d'ameublement, les insecticides, les cosmétiques, et les parfums d'ambiances sont également susceptibles de contenir des PE.

Les expositions domestiques incluent également les hormones naturelles comme les phyto-oestrogènes (présents dans de nombreux aliments, dont le soja) ou de synthèse (traces dans l'eau de boisson) et les antalgiques légers (anti-inflammatoires non-stéroidiens, paracétamol, aspirine).

En France, les résultats de l'étude Esteban, étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition et, plus particulièrement, de son volet relatif à la biosurveillance humaine, publiés en septembre 2019 par Santé publique France, montrent une imprégnation

généralisée du sang et des fluides corporels humains pour six familles de polluants, présents dans les produits de consommation courante, à savoir, les bisphénols, les phtalates, les parabènes, les éthers de glycol, les retardateurs de flamme bromés et les composés perfluorés.

1.4.1.3 Les effets délétères des perturbateurs endocriniens sur la fertilité masculine

Chez l'homme, l'exposition aux PE est associée en particulier à la réduction de la quantité et de la qualité spermatique, et à l'augmentation des cancers du testicule chez les hommes jeunes.

Une méta-analyse publiée en 2017 révélait que la concentration de spermatozoïdes dans le sperme a diminué de plus de 50 % en moins de quarante ans (1973 -2011) chez les hommes occidentaux (Amérique du Nord, Europe, Australie, Nouvelle-Zélande), soit une diminution de 1,4 % par an. Fait préoccupant, cette méta-analyse n'observe aucune atténuation de la baisse dans les années les plus récentes (jusqu'à 2011).

Ce constat a été corroboré en France par une étude réalisée en 2018 par Santé publique France, qui concluait à « des résultats reflétant une altération globale de la santé reproductive masculine en France, cohérente avec la littérature internationale, probablement depuis les années 1970 pour la qualité du sperme ».

Plus précisément, l'étude française observe auprès de l'échantillon masculin une baisse significative et continue de 32,2 % de la concentration spermatique entre 1989 et 2005, soit une diminution annuelle d'environ 1,9 % par an.

Figure 1 : Déclin de la concentration spermatique chez l'homme occidental 1973-2011

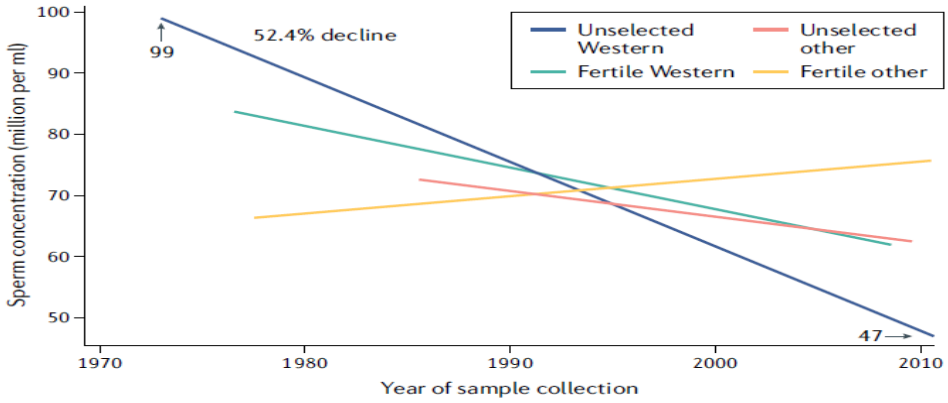


Fig. 3 | **Changes in average sperm concentrations 1973–2011.** The slopes of sperm concentration were estimated as a function of sample collection year using weighted meta-regression models, adjusted for predetermined covariates and modification by fertility ('unselected by fertility' versus 'fertile men') and geographic group ('Western', including North America, Europe, Australia and New Zealand, and 'other', including Asia, Africa and South America). Sperm concentrations declined significantly between 1973 and 2011. Figure reprinted with permission from [74], OUP.

Source : Nature Reviews : Environmental factors in declining human fertility, décembre 2021

Ces résultats ont été présentés et commentés par une équipe de chercheurs danois reconnue dans la spécialité dans un récent article de la revue Nature. Selon les auteurs, le déclin de la concentration spermatique observé chez les hommes des pays industrialisés serait d'autant plus préoccupant qu'une concentration inférieure à 40 millions de spermatozoïdes par ml affecte la probabilité de grossesse par cycle. Ainsi, au début de la survenue de ce phénomène, seule une petite proportion des hommes avait une concentration spermatique inférieure au seuil d'impact sur la fécondité. La situation est tout autre aujourd'hui, puisque en 2011, dernière année de l'étude, la concentration spermatique moyenne observée n'était plus que de 47 millions/ml, exposant une large proportion

d'hommes à une concentration spermatique inférieure à 40 M/ml, qui pourrait entraîner un allongement du délai nécessaire à concevoir (DNC) et le recours aux traitements thérapeutiques pour infertilité.

Selon Shanna Swan, professeure d'épidémiologie environnementale et de santé publique à l'école de médecine Mount Sinai de New York (États-Unis), l'appauvrissement de la concentration spermatique serait lié à une exposition aux PE présents dans l'environnement quotidien, tels que les phtalates, utilisés notamment pour assouplir les plastiques et stabiliser les parfums.

L'identification d'un lien de cause à effet entre l'action du PE et ses effets néfastes (en fonction des niveaux de preuve scientifique), est cependant complexe. En effet, un même individu est exposé à un grand nombre de substances chimiques, parmi lesquelles les PE, par plusieurs voies (orale, cutanée et respiratoire) au cours de sa vie. L'effet cocktail qui peut en résulter est encore peu connu, ce qui complexifie l'analyse des liens de causalité.

Outre les conséquences en termes de baisse de fertilité, les auteurs rappellent que la qualité du sperme peut être un indicateur global de santé publique. En effet aujourd'hui, trois larges études font le lien entre une mauvaise qualité du sperme et une augmentation de la mortalité et de la morbidité chez les hommes, toutes causes confondues.

1.4.1.4 Des effets également délétères sur la fertilité de la femme

Chez les jeunes filles, une puberté précoce est fréquemment observée en relation avec les expositions aux PE ante- ou postnataux. Cette puberté précoce a été associée à des risques accrus de développer un cancer du sein et des pathologies métaboliques et comportementales. Des concentrations élevées en BPA et/ou en phtalates ont aussi été rapportées chez les femmes atteintes d'endométriose, mais aussi d'anomalies morphologiques de l'ovaire et d'insuffisance ovarienne, ou souffrant de fausses-couches à répétition.

1.4.1.5 De possibles effets transgénérationnels des perturbateurs endocriniens

Les PE sont connus pour entraîner des modifications épigénétiques du génome, c'est-à-dire des modulations réversibles de l'expression génique n'impliquant pas de modification de la séquence ADN.

La question de la transmission sur plusieurs générations de modifications épigénétiques du génome est souvent abordée dans la littérature scientifique. En cas d'exposition d'une femme enceinte et/ou d'un sujet en âge de procréer, aux PE, certains effets sur la santé peuvent être transmis sur plusieurs générations.

Les PE affectent donc la fertilité des hommes et des femmes adultes, mais également la fertilité de leurs enfants.

Figure 2 : Le processus de transmission de facteurs épigénétiques à la descendance

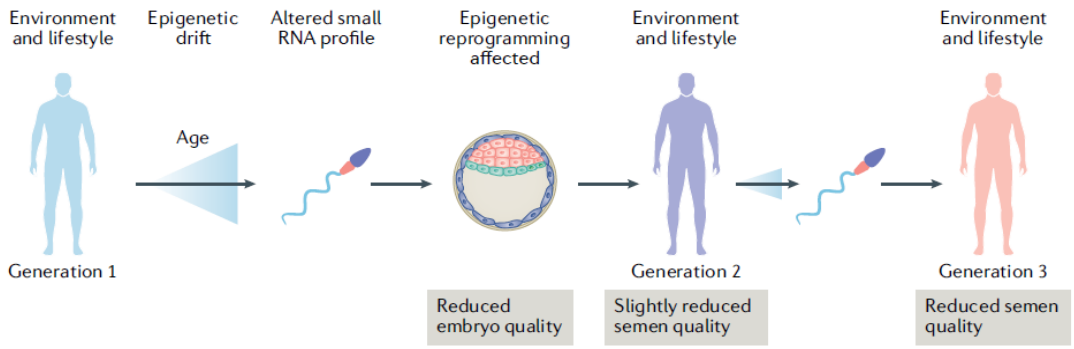


Fig. 5 | **Illustration of epigenetic drift.** Environment-mediated and lifestyle-mediated epigenetic drift in the germline might be passed on by small RNAs to subsequent generations. With increasing age of the individual, the sperm epigenome is likely to acquire a range of epigenetic alterations that can be passed on to subsequent generations. Although the concept has been established in animal models, it remains to be validated in humans.

Source : Nature Reviews : Environmental factors in declining human fertility,décembre 2021

1.4.2 Une réglementation en cours de renforcement

1.4.2.1 En matière de réglementation européenne

Concernant la réglementation encadrant ces produits, les substances cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (CMR) des catégories 1 (1A - toxicité avérée et 1B - toxicité présumée) sont interdites dans tous les produits à destination du grand public dans le cadre de l'annexe 17 du règlement européen REACh.

Pour les substances CMR de catégorie 2 (toxicité suspectée), le règlement CLP[7] sur la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances dangereuses prévoit en cas de présence d'une substance reprotoxique de catégorie 2 dans un produit de consommation, le pictogramme accompagné d'une mention de danger spécifique « Susceptible de nuire à la fertilité ou à la santé du fœtus ». Toutefois, cet étiquetage n'est obligatoire qu'à partir d'une concentration de la substance dans le produit supérieure ou égale à 3 %.

Toutefois, il n'existe pas encore de classe de danger spécifique « perturbateur endocrinien » dans le règlement CLP, comme c'est le cas pour les dangers « cancérogène », « mutagène » et « toxique pour la reproduction » (CMR). Les substances ayant un caractère PE ne sont donc prises en compte dans la réglementation que lorsqu'elles sont classées comme toxiques pour la reproduction.

Des discussions sont en cours dans le cadre de la révision du règlement CLP, afin de définir une nouvelle classe de danger PE.

En 2018, la Commission européenne a adopté les critères pour identifier une substance PE au titre des réglementations sur les produits phytopharmaceutiques et sur les produits biocides. La Stratégie européenne sur les produits chimiques a souligné la nécessité de définir de manière harmonisée les PE au niveau du règlement CLP. Des travaux, auxquels la France contribue, sont ainsi en cours pour

[7] Le classement d'une substance doit répondre aux critères de classification et d'étiquetage définis par le règlement (CE) nº 1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage (dit CLP).

adopter en 2022 cette définition harmonisée des PE applicable à tous les secteurs, ainsi qu'un principe d'interdiction de ces substances dans les produits de consommation courante, sauf si elles se révèlent essentielles pour la société. Cette définition permettra de mettre en œuvre un étiquetage des produits contenant des PE, et ainsi de mieux informer les citoyens et les professionnels.

1.4.2.2 Une réglementation française qui se renforce

En France, dans le cadre de la loi AGEC (Anti-gaspillage et économie circulaire) adoptée en février 2020, l'article L. 5232-5 du code de la santé publique prévoit désormais l'obligation d'information du public sur la présence de substances présentant des propriétés de perturbation endocrinienne (liste définie par l'ANSES), en vue de guider les choix des consommateurs.

Le décret d'application de cet article 13-II (décret n° 2021-1110 du 23 août 2021 relatif à la mise à disposition des informations permettant d'identifier les perturbateurs endocriniens dans un produit) a été publié le 25 août 2021. Les projets d'arrêtés sont en cours d'élaboration.

Concernant les phyto-estrogènes, leur dernière évaluation par l'AFSSA figure dans un Avis de mars 2005, qui recommandait leur étiquetage sur les produits alimentaires en contenant. La mission recommande de mettre en œuvre cet avis, en rendant obligatoire la mention de la teneur en phyto-estrogènes sur l'emballage des produits alimentaires concernés. Les aspects relatifs à l'étiquetage des denrées alimentaires sont du ressort de la DGCCRF.

Recommandation n°1 Demander à la DGCCRF de rendre obligatoires sur l'étiquetage des produits de consommation courante les teneurs en phyto-estrogènes présentes dans les produits, ainsi qu'une mention sur les restrictions à la consommation pour les enfants et les femmes enceintes.

1.4.3 La pollution atmosphérique affecte la fertilité

La pollution atmosphérique fait partie des facteurs environnementaux reprotoxiques auxquels la population est exposée. L'exposition ambiante inclut les particules fines (PM2.5), ultrafines (PM10) et les nanoparticules (<100nm), l'ozone (O_3), la suie (carbone), les dérivés oxygénés de l'azote (NOx), le monoxyde de carbone, le dioxyde de soufre (SO_2), les biphényles polychlorés (PCB ou pyralènes) et les hydrocarbures polycycliques (HAP), dont les benzopyrènes, les solvants organiques et les dioxines. Ces composés peuvent provenir de l'air extérieur mais aussi de l'air intérieur. Ces mélanges peuvent affecter de nombreuses fonctions physiologiques, dont la reproduction, par leurs effets de PE, l'induction de stress oxydant, d'adduits à l'ADN et par l'induction de modifications épigénétiques, modifiant durablement l'expression des gènes.

Une mauvaise qualité de l'air (exposition à un air très pollué à Sao Paulo par exemple) durant la période infantile seule, durant la période infantile et adulte, ou durant la vie adulte a été associée à des troubles du cycle et de l'ovulation, à une réduction de la fertilité et à des fausses-couches précoces dans des modèles animaux. Chez l'humain, l'amplitude des effets varie selon la localisation des populations étudiées et le type de pollution atmosphérique, mais toutes les études indiquent que l'exposition au trafic routier ou à d'autres polluants atmosphériques est associée à une réduction de la fertilité spontanée des couples. Pour ce qui est de l'exposition des couples engagés dans un parcours d'AMP, une mauvaise qualité de l'air dans leur lieu de résidence a été associée à une diminution de la qualité embryonnaire et à une augmentation de l'incidence des fausses couches.

Diverses études chez l'homme et les animaux indiquent une augmentation des mutations de l'ADN des cellules germinales (cellules sexuelles), des PE, une réduction de la production spermatique, des anomalies chromosomiques et du nombre, de la morphologie et de la motilité des spermatozoïdes

chez les animaux mâles exposés à la pollution industrielle et/ou automobile. Chez les femelles (modèle animal), l'exposition anté-natale seule, associée à une exposition postnatale, ou postnatale seule a été associée à une réduction de la réserve folliculaire ovarienne. Pour les femmes exposées à la pollution atmosphérique, une perturbation des cycles, une réduction de la réserve ovarienne (associée à une diminution des concentrations plasmatique d'AMH et d'œstradiol) ainsi qu'une mauvaise qualité ovocytaire ont été observés.

La fertilité des deux sexes est donc affectée par la pollution atmosphérique, et ce, à de multiples niveaux (endocrine, exocrine (qualité et quantité des gamètes), capacité à maintenir une gestation).

1.4.4 Les métaux lourds, solvants, polluants organiques persistants (POPs) et pesticides

L'exposition à des concentrations élevées de métaux lourds (mercure, plomb, molybdène, cadmium…) est associée à des effets reprotoxiques chez l'homme et la femme. Le mercure provoque en effet une altération des membranes des spermatozoïdes et réduit leur viabilité. Le molybdène, un métal lourd utilisé dans l'industrie, a été associé à une baisse de la fertilité et les tissus testiculaires sont particulièrement sensibles au cadmium.

Certains solvants (éther de glycol ou éthanol) ont une action toxique directe sur les organes génitaux. De nombreux autres composés ont des effets sur la santé reproductive. Les composés organiques volatiles (COV) sont présents par exemple dans les peintures, et les vernis.

Les polluants organiques persistants (POPs) sont composés des polychlorobiphényles (PCB), de l'hexachlorobenzène (HCB), des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et des dioxines/furanes (PCDD-F). Ils résultent de procédés industriels comprenant une étape de combustion.

Bien que difficiles à évaluer, les sources diffuses de polluants organiques persistants sont considérées comme significatives. On trouve parmi celles-ci les incinérations de fond de jardin, la combustion résidentielle, les feux de décharge, les feux de forêts, ou encore les incendies de bâtiments.

L'ensemble de ces composés participe à l'exposome. L'exposition à chacun d'entre eux est associée à un effet sur la fertilité des individus, mais les niveaux d'exposition de la population et les seuils critiques restent encore souvent méconnus.

1.4.5 Au cours de la vie, des « fenêtres d'exposition » aux substances reprotoxiques méconnues ou sous-évaluées

De nombreuses études montrent que la sensibilité aux PE varie selon les périodes de la vie. Par exemple, le fœtus et l'enfant de moins de 3 ans sont plus sensibles à une exposition aux PE qu'un adulte. De même, le moment de la puberté est une période sensible au cours de laquelle un dérèglement hormonal par les PE peut altérer de manière irréversible certaines fonctions de l'organisme.

1.4.5.1 La période pré-conceptionnelle : un risque méconnu pour la descendance

La période pré-conceptionnelle, pour l'homme comme pour la femme, couvre les six mois précédant la début d'une grossesse. Les recommandations des organisations internationales visent actuellement seulement à réduire l'exposition des femmes enceintes aux substances reprotoxiques. Cependant, on sait que des perturbations nutritionnelles et environnementales durant la période pré-conceptionnelle peuvent être à l'origine de pathologies métaboliques chez la descendance. En

effet, la période précédant la conception et la période précoce de la gestation couvrant le développement embryonnaire sont caractérisées par la mise en place de marques épigénétiques qui orchestrent l'expression des gènes. Toute perturbation de ces mécanismes par des facteurs environnementaux au sens large peut induire des effets sur la descendance, avec un potentiel de transmission sur plusieurs générations via l'établissement de marques épigénétiques au niveau des gamètes.

Ainsi, le mode de vie des futurs parents pendant la période pré-conceptionnelle suscite un intérêt croissant et de nombreuses questions.

L'amélioration du mode de vie en période pré-conceptionnelle est donc essentielle. Les prises en charge les plus précoces et personnalisées seraient les plus efficaces. Il est donc nécessaire d'optimiser les facteurs liés au mode de vie tout au long de l'existence.

1.4.5.2 La période de la vie fœtale et la période post-natale

Les "1000 jours", qui correspondent aux 9 mois de vie in utero et aux 2 premières années de vie post-natale constituent l'une des périodes d'exposition les plus critiques, selon le concept de DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) établi par David Barker.

La grossesse est en effet une période particulièrement vulnérable pour la femme et son fœtus. L'exposition aux divers polluants et PE peut entrainer de multiples effets sur le fœtus, dont certains seront irréversibles. On distingue ainsi des périodes critiques pour l'exposition aux PE durant le développement fœtal que sont les périodes de développement des gonades (ovaires et testicules). Ainsi, une exposition in utero à des PE touchera des mécanismes différents du développement gonadique selon le sexe, car la différenciation est génétiquement programmée.

Il est important de rappeler que chez la femme, la constitution de la réserve des cellules germinales se fait pendant la vie fœtale et qu'il n'y a pas de renouvellement permanent comme chez l'homme. Le stock d'ovocytes est déterminé in utero pour toute la vie. Ainsi, toute anomalie dans l'établissement ou le maintien de la réserve conduira à un raccourcissement de la vie reproductive ou à une diminution de la qualité des ovocytes.

Au cours de la gestation, certains des PE sont métabolisés par le placenta alors que d'autres passent directement la barrière placentaire. Des études pharmacocinétiques et mécanistiques sur les échanges transplacentaires de ces composés sont donc essentielles pour comprendre et prévenir l'exposition fœtale.

Si la santé des futures mères a été d'emblée une préoccupation majeure, l'importance de prêter également attention au rôle du père et de son environnement sur la qualité du sperme (notamment sur les marques épigénétiques transmises) et sur la santé future des enfants a été soulignée à partir des années 2010.

La période périnatale, en particulier avec la "mini-puberté" chez le nouveau-né et la puberté sont des périodes de modifications endocrines intenses et de plasticité épigénétique.

1.4.5.3 Les expositions professionnelles

Les procédés industriels comprenant une étape de combustion (incinération de déchets, métallurgie, production de chaleur...) constituent des émetteurs potentiels de polluants organiques persistants, provenant généralement de combustions incomplètes et auxquels les travailleurs peuvent être exposés. Chez les agriculteurs et les éleveurs, l'usage de pesticides peut conduire aussi à une exposition importante aux PE.

Cependant, les risques pour la fertilité sont traditionnellement peu étudiés en milieu professionnel.

Une revue de la littérature des études publiées depuis janvier 2000 concernant la relation entre l'exposition professionnelle masculine ou féminine et la survenue d'anomalies de la fertilité ou de troubles de l'appareil reproducteur, disponible sur le site de Santé publique France, a été mise à jour en septembre 2019.

Elle rapporte des associations entre anomalies de la fertilité et expositions professionnelles masculines ou féminines au plomb et au cadmium à des niveaux circulants jusque-là considérés comme sans effet délétère. Concernant l'exposition aux solvants et aux pesticides, les résultats suggèrent des associations qu'il conviendrait à l'avenir de préciser par des analyses par familles chimiques, notamment pour l'allongement du délai nécessaire à concevoir. Les auteurs concluent qu'il est primordial d'améliorer les connaissances sur l'impact des expositions professionnelles sur la fertilité et les anomalies de l'appareil reproducteur de l'enfant à naître. Concernant les malformations génitales, le travail des parents comme agriculteurs a été associé à une augmentation du risque d'hypospade dans une méta-analyse.

L'étude conclut qu'il est primordial d'améliorer les connaissances sur l'impact des expositions professionnelles sur la fertilité et les anomalies de l'appareil reproducteur de l'enfant à naître. La mise en place d'études prospectives avec une évaluation objective des expositions professionnelles à l'aide de biomarqueurs d'exposition devrait être encouragée.

Aucune hypofertilité n'a été reconnue à ce jour en accident du travail ou maladie professionnelle. Il n'existe pas de tableau de maladie professionnelle se rapportant aux effets sur la santé reproductive et la règlementation ne s'applique qu'aux femmes enceintes.

Recommandation n°2 Développer des biomarqueurs stables dans le temps afin de définir précisément les niveaux d'exposition de la population pour les PE pour lesquels ils n'ont pas encore été définis.

Recommandation n°3 Etudier les effets combinés des PE à des doses similaires à l'exposition humaine, à partir d'études épidémiologiques mais aussi de modèles animaux ou cellulaires appropriés, prenant en compte l'exposition anté-natale.

Recommandation n°4 Etudier les effets transgénérationnels des polluants environnementaux et des phyto-estrogènes de la périconception à l'âge adulte, en prenant en compte le sexe des individus et les périodes critiques de développement : période périconceptionelle, foeto-placentaire, néonatale/enfance et puberté. L'étude des effets sur la fonction placentaire est indispensable pour comprendre et prévenir les effets transgénérationnels.

Ces recommandations sont regroupées dans les thématiques prioritaires de recherche présentées en annexe 3.

1.5 L'impact du mode de vie et des comportements sur l'infertilité

Le mode de vie des futurs parents pendant la période pré et péri-conceptionnelle suscite un intérêt croissant et de nombreuses questions. Le poids (le surpoids et l'obésité, mais aussi la maigreur), les troubles métaboliques, la nutrition (déséquilibrée, mais aussi l'alimentation stricte), l'activité physique et la sédentarité, ainsi que le sommeil, l'alcool, le tabac, le café, le cannabis, le stress sont les principaux facteurs qui ont fait l'objet de données récentes. Tous, séparément et combinés, pourraient avoir un impact sur les gamètes (en termes de quantité, mais aussi de qualité), sur les différentes étapes de la fécondation et sur le développement embryonnaire et fœtal.

Ainsi, le taux de conception cumulé sur une année pour une femme chute de 83,3 % (aucun facteur) à 38,8 % en présence d'au moins 4 facteurs négatifs (âge H/F, poids F, tabac H/F, alcool H, caféine/thé F, précarité F).

La consommation de tabac concerne entre 20 et 40 % des femmes et hommes en désir d'enfants, 13 % environ consommeraient du cannabis, plus de 70 % indiquent une consommation d'alcool occasionnelle ou régulière alors qu'une alimentation déséquilibrée peut être retrouvée dans près de 80 % des cas. Selon les données de la cohorte Constances, la prévalence du surpoids en France était en 2013 de 41 % chez les hommes, et 25 % chez les femmes, celle de l'obésité de près de 16 % chez les deux sexes.

1.5.1 L'impact de la consommation de tabac, d'alcool et de cannabis sur l'infertilité

La lutte contre le tabagisme, l'alcoolisme, les stupéfiants, et l'obésité est bien sûr une des priorités des politiques de santé publique et à ce titre, fait l'objet d'actions de longues dates des sociétés savantes et des pouvoirs publics. Cependant, l'impact important que ces facteurs évitables ont sur la santé reproductive reste largement méconnu du public.

1.5.1.1 L'effet nocif du tabagisme sur la fertilité

Le tabagisme actif concernerait environ 25 % des femmes en âge de procréer, 12 % des femmes pendant la grossesse et 25 % des hommes âgés de 25 à 44 ans. La fumée de cigarette contient environ 4000 composés, dont la nicotine et le cadmium, qui sont associés à un risque accru de maladies cardiovasculaires, de maladies pulmonaires, de cancers et de troubles de la fertilité.

L'effet du tabac sur la fertilité masculine est connu des professionnels. Il provoque une diminution du nombre de spermatozoïdes, de leur mobilité, de leur morphologie, de leur pouvoir fécondant et du volume séminal, avec des dégâts causés sur l'ADN des spermatozoïdes et des modifications hormonales.

L'exposition à la fumée de cigarette affecte l'épigénome du spermatozoïde avec un impact négatif sur la santé des enfants. Elle induit une diminution de la fertilité et une augmentation du risque de cancer.

Les femmes ont également un risque accru d'infertilité avec un impact sur la qualité des ovocytes, le développement et l'implantation des embryons. La consommation de tabac perturbe la stéroïdogenèse, et expose à des troubles de l'ovulation. Les femmes ont un risque accru avéré de difficulté à concevoir dès 6 cigarettes par jour. Chez elles, les altérations observées seraient réversibles après 6 mois de sevrage tabagique.

Le tabagisme réduit la fertilité de l'homme et de la femme (risque d'infertilité multiplié par 2 dans les 2 sexes). Il allonge le délai de conception d'environ 4 à 6 mois, potentialise l'effet négatif de l'âge, augmente le risque de fausses couches du premier trimestre et de grossesses extra-utérines. L'augmentation du risque est dépendante de la dose.

Seules 30 % des femmes en âge de procréer connaissent le risque de fausses-couches accru liée à la consommation de tabac ; elles sont moins de 10 % à connaître le risque accru d'infertilité.

1.5.1.2 L'impact d'une consommation d'alcool modérée sur la fertilité n'est en revanche pas établi

De façon générale, les effets de l'alcool sur la fertilité sont notablement peu et mal identifiés, avec beaucoup de données contradictoires.

Selon certaines études, la consommation chronique d'alcool induirait chez l'homme l'atrophie des testicules, une baisse de la testostérone, la diminution de la libido et des altérations spermatiques, à la fois qualitatives et quantitatives.

Chez la femme, dans le cadre d'un parcours d'AMP, elle augmenterait le DNC, diminuerait la probabilité de grossesse et le taux d'implantation, avec altération du développement embryonnaire.

Toutefois, un récent avis de l'American society of reproductive médecine indique que l'effet d'une consommation d'alcool modérée sur la fertilité féminine n'a pas été clairement établi. Il est en revanche démontré qu'une consommation d'alcool, même modérée, durant la grossesse, a un impact délétère sur le développement fœtal.

Si la majorité des femmes arrêtent ou diminuent leur consommation d'alcool en début de grossesse, elles sont plus de 50 % à en consommer en période pré-conceptionnelle. 26 à 41 % des femmes bénéficiant d'une prise en charge pour infertilité consomment de l'alcool.

1.5.1.3 Le cannabis : un impact large sur la fonction reproductive

Des récepteurs spécifiques au cannabis ont été identifiés au niveau de l'hypothalamus, de l'hypophyse, des ovaires, de l'endomètre, du testicule et des spermatozoïdes, d'où un impact large sur la régulation hormonale, l'ovulation, la spermatogénèse, la fécondation et l'implantation. Le cannabis réduit ainsi la production de testostérone par les cellules de Leydig, module l'apoptose des cellules de Sertoli, altère la spermatogenèse, la mobilité du sperme, la capacitation et la réaction acrosomique. Outre des effets chez l'homme, les observations chez la femme indiquent des effets sur les taux d'ovulation, la fécondation et la placentation. L'impact du cannabis sur la fertilité féminine et masculine a fait l'objet d'études récentes dans le cadre de sa légalisation, par exemple au Canada, où seulement 9 % des consommateurs de cannabis avaient été invités à cesser leur consommation en période pré-conceptionnelle.

Il existe très peu de données concernant la cocaïne, et aucune pour les autres substances récréatives.

1.5.2 L'obésité (mais également la maigreur) et les désordres métaboliques

Une augmentation mondiale de la prévalence de l'obésité (définie par un Indice de Masse corporelle ou IMC supérieur à 30 kg/m2) a été observée au cours des trois dernières décennies. On considère qu'actuellement, plus de la moitié des femmes en âge de procréer sont en surpoids (IMC ≥ 25 kg/m2) ou obèses (IMC ≥ 30 kg/m2). Les effets délétères de l'obésité sur la fonction reproductive de la femme et de l'homme ont fait l'objet de nombreuses études. Plus rares sont les études indiquant une réduction des chances de naissances vivantes en cas d'IMC<18,5KG/m2.

L'obésité féminine est ainsi associée à un délai nécessaire à concevoir allongé, et est impliquée dans des troubles de la fertilité, notamment par anovulation et par altération de l'environnement utérin. La population des femmes infertiles et obèses se caractérise également par de moins bons résultats en fécondation in vitro (FIV), avec l'utilisation de doses plus élevées de gonadotrophines, une augmentation des taux d'annulation de tentatives, une diminution du nombre d'ovocytes récupérés, une augmentation du risque de fausses-couches et une diminution significative des chances de naissances vivantes.

Il existe également un impact négatif de l'obésité masculine sur le DNC et sur la fertilité. L'obésité expose à un risque de présenter une altération de tous les paramètres spermatiques, y compris une altération de la qualité de l'ADN spermatique. De même, les désordres métaboliques sont associés à un risque accru d'altération des paramètres spermatiques.

C'est pourquoi il est essentiel de prendre en charge précocement, de façon adaptée et personnalisée, les femmes et les hommes obèses présentant un désir de grossesse, tant pour optimiser les chances de conception naturelle que celles obtenues en FIV, mais aussi afin d'instaurer un suivi renforcé tout au long de la grossesse qui est potentiellement plus à risque de complications obstétricales et périnatales.

La revue systématique de la littérature la plus récente concernant les effets des *modifications du mode de vie pour améliorer la fertilité des personnes en surpoids ou obésité* est celle de Hunter. Les femmes des groupes ayant bénéficié d'une intervention combinée sur l'alimentation et l'exercice physique ont obtenu deux fois plus de chances de débuter une grossesse (RR 1,87), et de donner naissance à un enfant vivant (RR 2,20), que les femmes des groupes témoins.

1.5.3 Les autres troubles de l'alimentation

Une alimentation inadéquate et un apport journalier insuffisant en micronutriments ont été identifiés comme facteurs de risque d'infertilité chez les hommes et les femmes.

Quelques études ont mis en évidence une association entre certains comportements alimentaires des femmes et les chances de grossesse et de naissances vivantes. Le régime méditerranéen a souvent été associé à de meilleures chances de grossesse chez les femmes. Il permettrait une diminution de la résistance à l'insuline, un meilleur contrôle du poids, ainsi qu'une diminution de stress oxydant systémique probablement bénéfique pour l'ensemble des fonctions de reproduction.

D'autres types de régimes ont été évalués, ainsi, Gaskins *et al*. ont observé que les femmes qui suivent un régime « profertilité » privilégiant la prise de suppléments d'acide folique, de vitamine B12, de vitamine D, de fruits et légumes à faible teneur en pesticides, de céréales complètes, de fruits de mer, de produits laitiers et de soja, et limitant la prise de fruits et légumes à forte teneur en pesticides, avaient plus de chances de donner naissance à un enfant vivant après avoir eu recours à des techniques d'AMP.

Grieger *et al*. ont montré en 2018 qu'une faible consommation en fruits et une consommation importante de « fast food » pendant la période pré-conceptionnelle étaient associées à un DNC plus long. Il a aussi été observé une association positive entre la consommation de produits laitiers et les chances de naissance vivante chez les femmes de plus de 35 ans, et une diminution des chances de concevoir chez les femmes qui consommaient beaucoup de boissons sucrées.

De même, certains nutriments ou micronutriments sont ainsi nécessaires au bon fonctionnement de l'appareil génital masculin et à la production de spermatozoïdes de bonne qualité. Plusieurs études ont mis en évidence l'effet négatif de certains comportements alimentaires pour les fonctions de reproduction masculine. Ainsi, une consommation insuffisante en légumes et fruits, en céréales complètes, en aliments riches en oméga 3 (poissons gras, avocats), en volaille, en aliments riches en antioxydants et en produits laitiers pauvres en matières grasses, augmente le risque d'infertilité masculine. Par ailleurs, une consommation élevée de produits laitiers riches en matières grasses (fromages), de pommes de terre, d'aliments à base de soja, de viande rouge ou de viande transformée, d'acide gras saturés et de sucres, de café et d'alcool s'avère néfaste pour les fonctions de reproduction masculine. Le régime alimentaire qui s'approche de ces recommandations est le régime méditerranéen.

Enfin, il a été observé que la consommation de boissons sucrées chez les hommes était associée à une fertilité réduite.

Des conseils pratiques et une éducation nutritionnelle peuvent d'ores et déjà être proposés afin que les hommes et les femmes qui souhaitent concevoir maintiennent ou atteignent les recommandations de santé publique du programme national nutrition-santé (PNNS), qui encourage une alimentation

équilibrée de type « régime méditerranéen » : consommation riche en légumes, légumineuses, fruits, céréales complètes et huile d'olive, ainsi qu'une consommation modérée en poisson, une consommation faible en viande et une consommation limitée d'aliments riches en sucres et en acides gras saturés.

1.5.4 L'exposition à une forte chaleur peut impacter la fertilité masculine

Le déroulement de la spermatogenèse (processus de production du spermatozoïdes) est extrêmement sensible à la température du corps du fait de l'architecture vasculaire veineuse particulière du testicule. La chaleur testiculaire a été décrite dès la fin des années 90 comme un facteur contributif à l'infertilité masculine. Ainsi peuvent être identifiées différentes situations à risque, professionnelles ou domestiques qui accroissent la température scrotale, comme la station assise prolongée en cas de conduite automobile d'une durée supérieure à 2 heures, la pratique intensive du vélo ou de la moto, ou l'exposition directe à la chaleur comme la profession de verrier, boulanger, pizzaiolo, ou la pratique de bains très chauds prolongés. De même, une fièvre intense et prolongée est susceptible d'altérer la spermatogenèse (syndrome grippal).

1.6 Des causes médicales de l'infertilité, souvent mal identifiées par les personnes qui en souffrent et par les professionnels de santé

L'infertilité peut être liée à un problème féminin (pathologies des trompes, troubles de l'ovulation ou endométriose) ou masculin (sperme défaillant ou absent) ou mixte dans 40 % des cas et bien souvent aucune cause n'est retrouvée, l'infertilité est alors dite inexpliquée.

Rappelons que pour permettre la fécondation, les spermatozoïdes déposés dans de la cavité vaginale lors d'un rapport sexuel doivent franchir le col de l'utérus à travers la glaire cervicale, puis progresser dans la cavité utérine jusqu'au tiers externe de la trompe pour rencontrer l'ovocyte, émis grâce à l'ovulation une fois par mois par l'un des ovaires. Si cette rencontre n'a pas lieu, il ne peut y avoir fécondation.

Très schématiquement, deux grandes catégories d'infertilité existent chez la femme : l'ovocyte n'est pas émis car l'ovaire fonctionne mal (infertilité liées aux troubles du cycle) ou les voies génitales sont obstruées (infertilités mécaniques), de même chez l'homme les spermatozoïdes peuvent ne pas être fabriqués ou ne pas être excrétés.

Pour une description plus exhaustive des causes médicales de l'infertilité, on se reportera à l'annexe 6.

1.6.1 Les infertilités médicales chez la femme

1.6.1.1 Les infertilités mécaniques

<u>Les pathologies tubaires</u>

Les trompes (conduits qui relient à droite et à gauche l'utérus aux ovaires et où a lieu la rencontre ovocyte spermatozoïde) peuvent être obstrués ou altérées suite à une infection, à une pathologie telle que l'endométriose ou à une anomalie congénitale. L'obstruction des trompes empêche la rencontre entre l'ovocyte et les spermatozoïdes.

Les infections sexuellement transmissibles (IST) figurent parmi les causes majeures d'altération de la fertilité. Leur prévalence est sous-estimée en France, en raison d'une majorité de cas asymptomatiques. Leur prévention est essentielle pour éviter les lésions chez la femme comme chez l'homme. (Annexe 6, point 1)

Les infertilités utérines

Les infertilités d'origines utérines représentent selon les études entre 4 et 7 % des infertilités. : utérus malformés, fibromes déformant la cavité utérine ou séquelles de chirurgies excessives (curetage abrasif en cas de fausse couche entrainant des synéchies ou accolements des parois utérines). Tous les gestes avec risque d'altération de la fertilité doivent être assurés par des chirurgiens expérimentés et travaillant en étroite collaboration avec un centre prenant en charge ces femmes en AMP. (Annexe 6, point 2)

L'endométriose

Elle peut entrainer une infertilité par différents mécanismes, elle peut notamment obstruer les trompes. Dans la population des femmes infertiles, la part de l'endométriose est difficile à évaluer et variable selon les études. Les mécanismes de l'infertilité dans l'endométriose sont nombreux et très souvent intriqués. Ils peuvent être mécaniques, utérins, liés à l'altération du capital ovocytaire (notamment en cas de chirurgie répétée des ovaires) ou à l'inflammation intra péritonéale et sa toxicité sur les gamètes. L'impact mécanique est rapporté aux lésions des trompes et/ou aux lésions du muscle utérin (adénomyose) empêchant une bonne implantation de l'ovocyte fécondé. Enfin, les dyspareunies (douleurs lors des rapports sexuels) peuvent expliquer également l'infertilité du fait de la raréfaction ou de l'absence de rapports sexuels. (Annexe 6, point 3)

Concernant les recommandations à mettre en œuvre sur cette pathologie spécifique, la Mission renvoie au rapport sur la stratégie nationale sur l'endométriose.

1.6.1.2 Les troubles du cycle : les pathologies hormonales

Le syndrome des ovaires polykystiques

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est une cause fréquente de troubles du cycle menstruel avec absence ou raréfaction de l'ovulation, d'infertilité féminine et d'hyper androgénie[8]. Il toucherait 4 à 21 % des femmes en âge de procréer dans le monde. (Annexe 6, point 4)

Les origines endocriniennes

Les ovaires sont sous le contrôle d'hormones sécrétées par l'hypothalamus et l'hypophyse. Si ces hormones manquent, les ovaires ne fonctionnent pas, l'ovulation ne peut pas avoir lieu. Plusieurs causes sont possibles :

- Les hyperprolactinémies ou sécrétion excessive de prolactine peuvent être d'origine médicamenteuse suite à la prise de certains traitements antidépresseurs, certains antihypertenseurs ou antiémétiques ou peuvent être liées à un adénome de l'hypophyse sécrétant de la prolactine.
- D'autres pathologies tumorales bénignes de la région hypothalamus-hypophysaire peuvent induire une hyperprolactinémie, certaines d'entre elles sécrétant trop d'hormones d'autres origines.

[8] Surproduction d'hormones masculines chez une femme, se manifestant par des signes de virilisation plus ou moins marqués.

- La dénutrition volontaire (anorexie mentale) ou involontaire entraine un blocage des ovaires par ce même mécanisme.

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) et la baisse de la réserve ovarienne[9]

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP), parfois appelée à tort ménopause précoce, touche 1/10 000 femmes de moins de 20 ans, 1/1 000 femmes de moins de 30 ans et 1 à 2/100 femmes de moins de 40 ans. Le diagnostic est généralement posé avant 40 ans chez des femmes qui présentent des troubles des menstruations ainsi qu'une élévation du taux des gonadotrophines sanguines (FSH supérieure à 25UI/L). L'IOP, en raison de la perte accélérée des follicules et donc des ovocytes, se traduit par une infertilité qui s'accompagne de comorbidités liées à l'insuffisance endocrine. La majorité des cas d'insuffisance ovarienne reste sans étiologie à ce jour. (Annexe 8, point 5)

La baisse de la réserve ovarienne, ou vieillissement prématuré des ovaires atteint environ 10 à 15 % des femmes après l'âge de 30 ans. Elle se manifeste par une diminution du nombre de follicules et donc d'ovocytes. Les mécanismes impliqués dans les baisses de la réserve ovariennes sont encore mal connus. Ils pourraient avoir des étiologies génétiques, dans certains cas communs aux IOP et/ou des facteurs environnementaux. (Annexe 6, point 6)

1.6.2 Les infertilités médicales masculines

Les causes de l'infertilité masculine peuvent être regroupées en 3 grandes situations : l'infertilité d'origine endocrinienne ; l'infertilité testiculaire par défaut de fabrication de spermatozoïdes ; l'infertilité liée à des lésions des voies génitales masculines.

L'infertilité masculine d'origine endocrinienne

Les testicules comme les ovaires sont normalement sous la dépendance de deux hormones secrétées par l'hypophyse (FSH et LH), petite glande située à la base du cerveau. Si ces hormones manquent, les testicules ne fonctionnent pas, ce qui entraîne un déficit de fabrication des spermatozoïdes, et de la production des androgènes testiculaires, ainsi qu'une altération des fonctions sexuelles. (Annexe 6, point 6)

L'infertilité masculine d'origine testiculaire

Les anomalies de la spermatogenèse sont les causes les plus fréquentes d'infertilité masculine. Ces anomalies concernent la quantité et/ou la qualité des spermatozoïdes. Les altérations spermatiques sont dues à l'absence totale de production des spermatozoïdes (azoospermie) ou à des perturbations quantitatives (oligozoospermie modérée ou sévère) ou qualitatives de la spermatogenèse.

L'origine de ces anomalies peut être :

- Une anomalie de migration testiculaire (AMT) congénitale ou acquise : la majorité des hommes avec AMT bilatérale opérée présente une diminution de la concentration et de la mobilité des spermatozoïdes ;
- Une cure de hernie inguinale uni- ou bilatérale ;
- La présence d'une varicocèle, dilatation anormale des veines du plexus campaniforme, unilatérale gauche ;
- Une infection ;
- Une torsion aigüe du testicule ;

[9] Article des annales d'endocrinologie, position statement on POI

- Un traumatisme ;
- Une anomalie génétique. (Annexe 6, point 6)

L'infertilité masculine en lien avec des lésions des voies génitales

Un obstacle sur les voies génitales entraîne une anomalie du transport des spermatozoïdes, nécessaire pour la formation du sperme au moment de l'éjaculation, responsable dans certaines situations d'une azoospermie obstructive. L'obstruction peut être d'origine génétique avec l'absence uni ou bilatérale des canaux déférents, ou elle peut être acquise suite à une infection, à une intervention chirurgicale (vasectomie, prostatectomie...) ou associée à une malformation congénitale.

1.6.3 Les infertilités liées aux traitements médicaux

Certains traitements peuvent avoir un impact direct ou indirect sur la fabrication des ovocytes et des spermatozoïdes ou gamétogenèse, ou interférer avec les réactions sexuelles.

Tous les traitements comprenant des substances antimitotiques utiliser dans la chimiothérapie pour cancer altèrent potentiellement la gamétogenèse masculine ou féminine, d'où l'importance de proposer une préservation de la fertilité chaque fois que possible avant d'engager les traitements.

D'autres traitements peuvent également altérer la fertilité, chez l'homme comme chez la femme ou entrainer des troubles sexuels. (Annexe 6, point 7)

1.6.4 Les infertilités liées aux troubles sexuels

Les troubles sexuels expliqueraient l'infertilité dans 4 % des cas[10]. Chez l'homme, ils peuvent être liés à des malformations congénitales (micro pénis, courbure de verge, épi/hypospadias…) ou acquises (dysfonction érectile, troubles de l'éjaculation). Chez la femme, ils prennent la forme de troubles du désir, dyspareunies (douleurs lors des rapports sexuels, en lien notamment avec l'endométriose) et vaginisme.

Ces dysfonctions sexuelles peuvent induire une raréfaction des rapports sexuels du couple.

C'est pourquoi il est important lors de l'évaluation d'une infertilité de couple d'aborder plus systématiquement les questions liées la sexualité, et d'évaluer la présence, la signification et la sévérité des troubles sexuels.

1.6.5 Les infertilités sans cause évidente (inexpliquée ou idiopathique)

Quand aucune cause n'a été mise en évidence ni chez la femme ni chez l'homme, l'infertilité est dite inexpliquée. Elles représentent 20 à 30 % des infertilités et augmentent avec l'âge.

[10] Contribution du Pr Gorges Fournier.

2 Les axes d'amélioration

Le premier axe d'amélioration identifié par la Mission consiste à mieux éduquer et informer le public sur la physiologie de la reproduction, le déclin de la fertilité avec l'âge, les facteurs d'altération de la fertilité, et les limites de l'efficacité des techniques d'AMP. Dans ce cadre, l'information délivrée peut prendre une forme collective ou individualisée.

2.1 AXE 1 : Délivrer au public un enseignement et une information collective sur l'infertilité et ses facteurs d'altération

Il apparaît tout d'abord nécessaire de mieux informer les femmes et les hommes du fonctionnement de leur appareil reproductif et des facteurs susceptibles d'altérer leur fertilité.

Tableau 1 : Typologie des publics à informer en fonction des catégories de causes d'infertilité

Age / Causes d'infertilité	Ecole primaire	Collégiens (11-14 ans)	Lycéens (15-18 ans)	20-30 ans	Plus de 30 ans
Age	Physiologie de l'appareil reproductif (fonctionnement ovarien et testiculaire)				
Hygiène de vie : • alcool, tabac, cannabis • obésité, dénutrition		X	X	X	X
Environnement		X	X	X	X
Endométriose (femmes)		X	X	X	X
SOPK		X	X	X	X
Facteurs constitutionnels d'infertilité masculine (ex : varicocèle)		X	X	X	X
IST		X	X	X	X
Facteurs génétiques		X	X	X	X
Cancer et maladies chroniques		X	X	X	X
Troubles sexuels		X	X	X	X

Source : Mission

2.1.1 Informer suffisamment tôt, à un âge où l'individu assimile l'information sur la physiologie de la reproduction comme neutre

Les experts et expertes auditionnés ont souligné l'importance de pouvoir former et informer sur la physiologie de la reproduction (fonctionnement du système reproducteur) suffisamment tôt dans la vie des individus pour que l'information ne soit pas perçue comme anxiogène ou comme une injonction à la parentalité, c'est-à-dire à un âge où l'individu assimile cette information comme étant neutre.

Il convient donc de travailler sur l'information à donner, très tôt, puis tout au long de la vie reproductive, de manière adaptée à l'âge, afin que les hommes et les femmes puissent s'appuyer sur des données claires et régulièrement délivrées, et adapter leur comportement en conséquence.

En matière d'information collective, un double levier peut être actionné, celui de l'enseignement scolaire et celui d'une information grand public sur la santé reproductive.

2.1.2 Etre attentif à ce que l'information délivrée ne soit pas perçue comme une injonction pro-nataliste

Touchant un sujet encore tabou pour beaucoup, l'information délivrée dans le cadre d'une campagne grand public devra éviter certains écueils. Elle ne devra être perçue ni comme anxiogène ni comme culpabilisante ou moralisatrice. Elle pourrait en effet être ressentie négativement, comme une injonction à concevoir, inscrivant la procréation dans une norme sociale. Sous peine de résultats contreproductifs, il apparaît donc indispensable de concilier le message d'information avec le libre choix des personnes. Informer en effet n'est pas imposer. Il s'agit de s'assurer que les femmes et les hommes connaissent la réalité de la baisse de la fertilité avec l'âge, et qu'ils puissent faire et assumer leurs choix en conscience. La campagne doit leur permettre de prendre des décisions à temps pour éviter un parcours AMP, s'accompagnant de traitements lourds, aux risques d'échec non négligeable, et générateurs de stress.

Elle devra également s'attacher à réfuter certaines idées reçues et fake news régulièrement diffusées sur les réseaux sociaux.

Pour cela, il est important que les messages d'information générale de prévention de l'infertilité soient co-construits avec des sociologues, des psychologues, des spécialistes de santé publique, des enseignants, des professionnels de santé, des spécialistes en communication, et des représentants des associations de patients AMP, pour définir le fond et la forme des messages de prévention ainsi que les canaux de communication les mieux adaptés aux différentes cibles concernées.

2.1.3 Cibler aussi les hommes, insuffisamment informés de leur propre fertilité et de celle de leurs compagnes

Il existe aujourd'hui une inégalité de genre dans l'information et la prise en charge de la sphère reproductive et sexuelle, en défaveur des hommes. Tout aussi atteints de troubles de la fertilité que les femmes (une cause masculine, isolée ou associée à une cause féminine, est identifiée dans 70 % des cas d'infertilité), les hommes sont plus rarement examinés, interrogés, conseillés, et éduqués sur la fertilité et les facteurs de risques d'infertilité.

Par ailleurs, près de la moitié des infertilités masculines demeurent, encore aujourd'hui, insuffisamment expliquées, témoignant d'un déficit similaire dans la prévention et le traitement de l'homme infertile.

En France en effet, la fertilité et l'infertilité masculines sont des sujets tabous, souvent stigmatisants. Peu informés sur leur propre fertilité, les hommes ignorent également souvent les contraintes biologiques liées à celle de leur compagne. Les praticiens de l'AMP auditionnés par la Mission en témoignent : le sujet de la fertilité est rarement évoqué au sein des couples, les femmes ne viennent pas toujours avec leur compagnon aux consultations d'AMP, car l'infertilité représente encore, aux yeux de certains hommes, un sujet exclusivement féminin.

C'est pourquoi l'information délivrée ne doit pas considérer la question de la fertilité comme un sujet uniquement féminin, et doit donc s'adresser tout autant aux hommes qu'aux femmes, en initiant une prise de conscience collective : hommes et femmes, mais aussi professionnels de santé, patients et associations de patients, sociétés savantes, pouvoirs publics, monde hospitalier et hospitalo-universitaire, organismes de formation et de recherche doivent prendre conscience de la réalité de l'infertilité masculine, et de la nécessité d'aborder ce sujet en tant que couple, et non de manière individuelle.

2.1.4 Pour les adolescents (12-17 ans), renforcer l'enseignement de la santé reproductive par l'éducation nationale et mobiliser les réseaux sociaux

2.1.4.1 Le rôle essentiel de l'éducation nationale

Le programme scolaire actuel intègre 10h d'enseignement sur la reproduction humaine, dispensées en sciences de la vie et de la terre (SVT), en classe de 4e. Le sujet n'est plus abordé ensuite.

L'enseignement de la Reproduction humaine en cours de SVT, classe de 4ème

La transmission de la vie chez l'homme

Durée conseillée : 10 heures.

Objectifs scientifiques

Il s'agit de fournir des bases simples pour comprendre les phénomènes physiologiques liés à la puberté et à la reproduction.
Cette partie doit servir de support à l'étude de la partie « la communication au sein de l'organisme », notamment en ce qui concerne la découverte de la notion d'hormone.

Objectifs éducatifs

À l'âge où les élèves entrent en classe de quatrième, ils se sont déjà interrogés quant à leur sexualité, cela a pu donner lieu à une information dans certaines familles. Il est important que le collège, tenant compte de cette situation, relaie et complète ces apports, d'un point de vue scientifique.
L'enseignement s'inscrit dans la progression de l'éducation à la sexualité prévue au niveau du projet d'établissement. Le professeur de SVT collabore, aux séquences d'éducation à la sexualité, avec les personnels impliqués, notamment les personnels de santé, en s'assurant de la cohérence du contenu avec son enseignement. **Il veillera en particulier à ce que soient abordées durant celles-ci les modifications comportementales de l'adolescence qui ne seront pas évoquées durant le cours de SVT.**

Cohérence verticale

A l'école primaire, c'est au cycle 3 que sont mises en place les bases de la transmission de la vie chez les êtres humains.
En classe de troisième, sous l'angle de la bioéthique et de la responsabilité individuelle, ces notions seront reprises à travers les techniques de procréation médicalement assistées ainsi que l'interruption volontaire de grossesse.

Notions – contenus	Compétences
L'être humain devient apte à se reproduire à la puberté. *[École primaire : fiche 14, cycles 2 et 3]* Durant la puberté, les caractères sexuels secondaires apparaissent, les organes reproducteurs du garçon et de la fille deviennent fonctionnels.	**Relier certaines transformations physiques et physiologiques de la puberté à l'acquisition de la faculté de reproduction.**
A partir de la puberté, le fonctionnement des organes reproducteurs est continu chez l'homme, cyclique chez la femme jusqu'à la ménopause. Les testicules produisent des spermatozoïdes de façon continue. A chaque cycle, un des ovaires libère un ovule A chaque cycle, la couche superficielle de la paroi de l'utérus s'épaissit puis est éliminée : c'est l'origine des règles.	**Associer chaque organe reproducteur à son fonctionnement.** Identifier les cellules reproductrices chez l'homme et chez la femme, et les organes qui les produisent. Réaliser une observation microscopique d'une cellule reproductrice. Expliquer l'origine des règles.
L'embryon humain résulte de la fécondation qui se produit dans les heures suivant un rapport sexuel. Lors du rapport sexuel, des spermatozoïdes sont déposés au niveau du vagin. La fécondation a lieu dans les trompes, elle est interne.	**Expliquer l'origine de l'embryon.** Classer des documents relatifs à la fécondation dans un ordre chronologique.

L'embryon s'implante puis se développe dans l'utérus.	**Expliquer les relations fonctionnelles et anatomiques entre le fœtus et l'organisme maternel.**
Si l'ovule fécondé s'implante, la couche superficielle de la paroi utérine n'est pas éliminée : les règles ne se produisent pas, premiers signes de la grossesse.	Repérer le début d'une grossesse.
Des échanges entre l'organisme maternel et le fœtus permettant d'assurer ses besoins sont réalisés au niveau du placenta, qui représente une grande surface richement vascularisée.	Relier certaines caractéristiques de la paroi placentaire aux échanges de certaines substances entre la mère et l'enfant.
Lors de l'accouchement des contractions utérines permettent la naissance de l'enfant.	
Des méthodes contraceptives, permettent de choisir le moment d'avoir ou non un enfant. *[Thèmes : Statistiques, Santé]* *[Mathématiques : moyenne, statistiques]* *[Français : compte-rendu écrit, oral]*	**Mettre en relation les principes de la contraception et différentes méthodes actuelles.**
La contraception représente l'ensemble des méthodes ayant pour but d'empêcher une grossesse en cas de rapport sexuel.	Localiser sur un schéma d'appareil reproducteur du niveau d'action d'un contraceptif.
Ces méthodes empêchent : - la production des cellules reproductrices ; - la rencontre des cellules reproductrices ; - l'implantation de l'embryon dans l'utérus.	Identifier les avantages et les inconvénients des différentes méthodes.
La diversité des méthodes de contraception permet à chacun de choisir celle étant la plus adaptée à sa situation.	
Dans certaines conditions (rapport sexuel non ou mal protégé) la prévention d'une grossesse s'effectue par la prise d'une contraception d'urgence sous contrôle médical.	Prendre conscience de l'intérêt des méthodes contraceptives préventives par rapport aux méthodes contraceptives d'urgence.

Parallèlement, depuis 2001, l'éducation sexuelle est inscrite dans la loi. L'article L312-16 du code de l'éducation, complété par une Circulaire de 2018[11], dispose qu'une "*information et une éducation à la sexualité sont dispensées dans les écoles, les collèges et les lycées à raison d'au moins trois séances annuelles* ». Ces séances sont organisées par une équipe de personnels volontaires et formés (professeurs, conseillers principaux d'éducation, infirmiers, etc.), le cas échéant en lien avec des partenaires extérieurs ayant un agrément national ou académique. Les thèmes à aborder sont la prévention des infections sexuellement transmissibles, la contraception et la prévention des grossesses précoces non prévues, la prévention des violences sexuelles.

Toutefois, cet enseignement, pourtant obligatoire, n'est pas systématiquement dispensé, et est laissé à la discrétion des enseignants.

Par ailleurs, le fonctionnement de l'appareil reproducteur et les troubles de la fertilité ne font pas partie des thématiques abordées lors de ces enseignements.

[11] Circulaire n° 2018-111 du 12-9-2018

Les adolescents sont donc sensibilisés à la nécessité de se protéger lors des rapports sexuels pour éviter les IST et les grossesses non-désirées, mais le risque d'infertilité n'est jamais évoqué.

L'action 5 de la Feuille de route « santé sexuelle » 2021-2024 prévoit de « Renforcer l'éducation à la sexualité à l'École pour toutes et tous. »

La Mission propose d'utiliser cette dynamique au profit de l'information et de la prévention des causes d'infertilité. Pour cela, elle recommande d'intégrer dans le programme scolaire, au collège et au lycée, une séance supplémentaire, d'une durée d'1h30 par an, consacré à la fertilité et à ses facteurs d'altération. Le programme proposé pourrait être construit par cycles, abordant chaque année les mêmes thématiques mais s'adaptant au niveau de compréhension de l'enfant, puis de l'adolescent.

La Mission souhaite cependant, que préalablement à l'introduction de cet enseignement complémentaire, une évaluation de l'enseignement à l'éducation à la sexualité déjà dispensé soit réalisée, afin d'estimer l'effectivité du dispositif prévu par la loi.

Recommandation n°5 Systématiser un enseignement complémentaire sur la santé reproductive (fertilité de l'homme et de la femme ; facteurs de risque d'infertilité), tout au long du parcours scolaire (collège, lycée), à raison d'1h30 par an. Cet enseignement devra être intégré dans les manuels scolaires et délivré par les professeurs de sciences de la vie et de la terre (SVT), avec l'aide d'une plate-forme nationale d'outils pédagogiques validée par les autorités sanitaires. Les contenus seront élaborés par les Sociétés savantes spécialisées dans ce domaine et régulièrement actualisés. Les acquis des élèves devraient être évalués à 16 ans, dans le cadre d'un Certificat de santé reproductive. Préalablement à la mise en œuvre de cet enseignement complémentaire, évaluer l'effectivité de l'enseignement de l'éducation à la sexualité au sein de l'Education Nationale, identifier les points de blocage et formuler des mesures correctives pour y remédier.

Exemple de bonnes pratiques étrangères :

- Campagne dans les écoles au Danemark pour les enfants de 13 ans « you cannot have children your whole life », portant sur l'éducation sexuelle et l'information sur la fertilité (physiologie, facteurs de risque d'infertilité et réflexion sur le projet de famille), Dr SØren Ziebe (soeren.ziebe@regionh.dk)

- Site belge dédié aux enseignants pour proposer un matériel éducatif concernant les facteurs de risque tels que le tabac et l'obésité, ainsi que pour éduquer sur la fertilité https://preco.tamk.fi/ Dr Ilse Delbaere ilse.delbaere@vives.be

2.1.4.2 La mobilisation des réseaux sociaux et d'influenceurs

Les intervenants auditionnés ont souligné la nécessité d'intégrer les réseaux sociaux utilisés par les jeunes publics (Tik tok, Instagram, Twitch) dans une stratégie de communication sur la prévention de l'infertilité. De même, l'appel à des influenceurs, jeunes du même âge que le public ciblé, s'exprimant avec leur propre langage, semble indispensable pour toucher les adolescents. Cette catégorie de public est généralement plus ouverte aux messages délivrés par les pairs que par les canaux classiques, descendants, de promotion de la santé.

Les YouTubeurs, instagrameurs, tiktokeurs, podcasteurs et autres créateurs de contenu, disposant de communautés très engagées, démontrent en effet aujourd'hui une capacité de mobilisation et d'influence parfois supérieure à celle des pouvoirs publics. Ces acteurs produisent en outre des contenus aux formats particulièrement innovants, et savent précisément comment rendre leurs propos impactants auprès de leur public.

Certains experts et expertes ont également recommandé de faire appel à des parrains du monde du football, du sport et de la jeunesse.

Recommandation n°6 Investir les réseaux sociaux (TikTok, Twitch, Instagram), et faire appel à des influenceurs pour atteindre le public adolescent, en développant des contenus centrés sur les causes de l'infertilité, adaptés à leurs pratiques et à leur langage, permettant également de lutter contre les fake news.

2.1.4.3 Intégrer une information sur les risques d'infertilité dans le séjour de cohésion prévu dans le cadre du Service national universel (SNU)

Le SNU s'adresse à tous les jeunes de 15 à 17 ans et s'articule en trois étapes. La première consiste en un séjour de cohésion de deux semaines visant à transmettre un socle républicain fondé sur la vie collective, la responsabilité et l'esprit de défense. Au cours de ce séjour, les jeunes volontaires participent à des activités collectives variées et bénéficient de bilans individuels (illettrisme, compétences notamment numériques) ;

La Mission propose d'intégrer dans ce séjour une demi-journée d'information et d'éducation, axée sur la prévention des risques d'infertilité.

2.1.5 Informer collectivement les jeunes adultes (18-25 ans)

Il s'agit d'une catégorie de population difficile à atteindre. Jusqu'en 1998 en effet, les hommes bénéficiaient d'une consultation dans le cadre du Service National. En 2002, la conscription a été arrêtée au profit du « Parcours Citoyen » pour les jeunes, hommes et femmes, à partir de 16 ans. Cependant, cette consultation n'a pas été rétablie.

Par ailleurs, il existait jusqu'en 2007 un certificat médical pour le mariage civil, intégrant deux consultations médicales séparées et des examens biologiques pour les futurs époux. Son objectif était triple : un bilan médical, la prévention obstétricale et l'information des futurs époux (grossesse, contraception, maladies sexuellement transmissibles, hygiène de vie). Cet examen prénuptial n'est plus réalisé aujourd'hui, dans un contexte où 60 % des naissances ont lieu hors mariage.

2.1.5.1 Le service civique et le service national universel : des lieux potentiels d'information des jeunes adultes

Depuis sa création en 2010, le service civique a attiré plus de 370.000 volontaires, qui s'engagent pour une période de six à douze mois, en France et à l'étranger. En 2018, plus de 140 000 jeunes de 16 à 25 ans ont effectué une mission d'intérêt général dans le cadre de ce service.

Actuellement, le service civique intègre une information sur la prévention contre les IST, la contraception et la santé sexuelle. La Mission propose que les jeunes s'engageant dans le service civique reçoivent également une information sur la fertilité et la prévention des risques d'infertilité.

Le Service national universel s'adresse quant à lui aux jeunes Français à partir de 15 ans. Préfiguré dans 13 départements en 2019, il concerne depuis 2020, l'ensemble des départements français (métropole et outre-mer). Ce dispositif, qui s'appuie aujourd'hui sur le volontariat, concernera, au terme de sa montée en charge, environ 800 000 jeunes par an.

Le SNU s'articule en trois étapes clés :

- un séjour de cohésion de deux semaines visant à transmettre un socle républicain fondé sur la vie collective, la responsabilité et l'esprit de défense ;
- une mission d'intérêt général visant à développer une culture de l'engagement et à favoriser l'insertion des jeunes dans la société. Elle comprend 84 heures effectuées sur une période courte ou répartie tout au long de l'année ;
- la possibilité d'un engagement volontaire d'au moins 3 mois, réalisé entre 16 et 30 ans, visant à permettre à ceux qui le souhaitent de s'engager de façon plus pérenne et personnelle pour le bien commun. Cet engagement s'articule principalement autour des formes de volontariat existantes : service civique, réserves opérationnelles des Armées et de la gendarmerie nationale, sapeurs-pompiers volontaires, service volontaire européen.

Le SNU sera donc prochainement une opportunité de sensibiliser, chaque année, l'ensemble d'une classe d'âge à la santé reproductive et à la prévention des risques d'infertilité.

La Mission note que l'action 3 de la Feuille de route Santé sexuelle 2021-2024 prévoit de « Renforcer les connaissances en santé sexuelle des jeunes dans le cadre du Service National Universel (SNU) ». Elle recommande donc de compléter l'information délivrée sur la prévention des IST et des grossesses non désirées par une information sur la physiologie de l'appareil génital, son lien avec la fertilité/infertilité, et les facteurs d'altération de la fertilité.

Recommandation n°7 Intégrer dans le séjour de cohésion effectué dans le cadre du Service national universel une information sur la prévention des risques d'infertilité ; Compléter l'information déjà dispensée en santé sexuelle aux jeunes effectuant leur service civique ou leur service national universel par une information centrée sur la prévention des risques d'infertilité.

2.1.5.2 Dans les universités, mobiliser les étudiants relais santé

Une étude réalisée à l'Université de Rouen en 2019-2020, auprès de 6 222 étudiants de toutes disciplines, montrait qu'une majorité d'entre eux disposait de connaissances insuffisantes sur la fertilité, avec la persistance de certaines idées reçues. 95 % d'entre eux se déclaraient demandeurs d'une information sur la fertilité de l'homme et de la femme, et sur ses facteurs d'altération.

L'action 6 de la Feuille de route Santé sexuelle prévoit de « Former les étudiants relais santé (ERS) sur les questions de santé sexuelle dans l'enseignement supérieur ».

La Mission propose d'intégrer dans cette formation un module spécifique centré sur la prévention des causes d'infertilité.

2.1.5.3 Mobiliser le service sanitaire des étudiants en santé au profit des jeunes de 18 à 25 ans

L'instauration d'un service sanitaire pour tous les étudiants en santé (SSES) s'inscrit dans le cadre de la stratégie nationale de santé dont le premier axe est de mettre en place une politique de promotion de la santé.

Le service sanitaire vise à initier tous les futurs professionnels de santé aux enjeux de la prévention primaire et à permettre la réalisation d'actions concrètes de prévention primaire par les étudiants en santé, en articulation avec les priorités nationales de santé publique établies par le Ministère chargé de la santé, et les politiques régionales.

Le service sanitaire doit également contribuer à favoriser l'interdisciplinarité entre les étudiants en santé des différentes filières de formation (étudiants en Odontologie, Médecine, Soin Infirmier,

Maïeutique, Masseur kinésithérapie et Pharmacie…), notamment par la réalisation de projets communs.

Dans le cadre de cet enseignement universitaire, chaque étudiant reçoit environ 60 heures de formation, dont 12h de cours (bases et enjeu majeur de la prévention des principales maladies et risques, dont la santé sexuelle et reproductive) ; 20h d'enseignement dirigé, réalisées en effectif réduit, et préparation de l'action de terrain, consistant à mettre en œuvre, face à un public déterminé (éducation nationale de la maternelle au lycée, jeunes en réinsertion, instituts pénitenciers, milieu professionnel…), une action de terrain permettant aux étudiants de se mettre en situation réelle professionnelle.

Parmi les thématiques ciblées par l'arrêté du 12 juin 2018 fixant les aspects réglementaires du SSES, on trouve déjà la lutte contre les addictions, l'alimentation, l'exercice physique et la santé sexuelle incluant les IST. La Mission propose d'y ajouter la santé reproductive, axée notamment sur la prévention des risques d'infertilité, et l'environnement.

Recommandation n°8 Intégrer un module spécifique sur la prévention des risques d'infertilité dans la formation des étudiants relais santé (ERS) prévue dans le cadre de l'action 6 de la Feuille de route santé sexuelle 2021-2024. Dans le cadre du Service sanitaire des étudiants en santé (SSES), intégrer la prévention des risques d'infertilité dans l'enseignement dispensé et dans les thèmes prioritaires. Inscrire le public des étudiants dans les publics prioritaires à traiter dans le cadre du SSES.

Comme pour le public des 12-17 ans, la mobilisation de réseaux sociaux ciblés (Brut, Twitter, Facebook) et d'influenceurs accompagnera utilement les actions mises en place à destination des jeunes adultes.

2.1.6 Quels contenus délivrer aux adolescents et jeunes adultes ?

Pour ce type de public, le contenu des messages à délivrer devrait être centré sur les thématiques suivantes :

- Connaître son corps et la physiologie de la reproduction ;
- Expliquer la reproduction et ses limites, en précisant les résultats de l'AMP par âge : baisse de la fertilité avec l'âge, réserve ovarienne, notion de « fenêtre de fécondité » au cours du cycle menstruel, fréquence nécessaire des rapports sexuels ;
- Informer sur la possibilité de préservation de fertilité, désormais légale, mais en précisant les limites très peu mises en avant,
- Rôle du mode de vie sur la santé reproductive. Par exemple, environ 20 % des lycéennes fument quotidiennement et ignorent l'impact du tabac sur la santé des ovaires.

Pour les jeunes hommes spécifiquement :

- Différencier fertilité et virilité ;
- Expliquer les conséquences du désir d'enfant plus tardif des hommes, par rapport à celui des femmes ;
- Connaissances sur la fertilité féminine et ses contraintes biologiques ;
- Sensibilisation au fait que le projet parental concerne les deux membres du couple ;
- Situations domestiques et professionnelles susceptibles d'accroitre la température scrotale et d'altérer la spermatogenèse ;
- Réponse aux principales questions que peuvent se poser les jeunes hommes.

Ces contenus doivent être précisés, enrichis et réévalués régulièrement par les Sociétés savantes spécialisées dans ces domaines.

2.1.7 Pour tous : une campagne de communication grand public, un site internet dédié et un numéro vert

2.1.7.1 Le contenu des messages de la campagne grand public

L'information, claire et fiable, ne doit en aucun cas être perçue comme une injonction à procréer. Elle doit être centrée sur les messages suivants : chez l'homme comme chez la femme, la fertilité décline avec l'âge ; les anomalies génétiques augmentent avec l'âge; le mode de vie et l'environnement impactent la fertilité ; l'AMP n'est pas la solution miracle. Plus précisément, les messages délivrés au grand public devront :

- Renforcer la sensibilisation sur la fertilité humaine et ses limites
    - déclin physiologique dès 35 ans de la fertilité féminine, dès 45 ans pour la fertilité masculine ;
    - lourdeur, contraintes et limites de l'AMP ;
- Sensibiliser davantage le public masculin ; l'infertilité est une affaire de couple, qui ne se cantonne pas à l'infertilité féminine ;
- Renforcer la sensibilisation sur les risques de toxicité environnementale ;
    - Impact des PE d'usage domestique, environnementaux et professionnels sur la fertilité ;
    - importance de la période péri-conceptionnelle et gestationnelle sur la fertilité future ;
    - Sensibiliser sur les effets à long terme et intergénérationnels.
- Sensibiliser sur l'impact du mode de vie sur le bon fonctionnement de la fertilité, en particulier en période pré-conceptionnelle :
    - L'alimentation, le surpoids et l'obésité,
    - la nutrition et la micronutrition,
    - le tabac, le cannabis, les stéroïdes anabolisants,
    - pour les hommes, situations domestiques et professionnelles susceptibles d'accroitre la température scrotale et d'altérer la spermatogenèse,
- Permettre de repérer les signes d'alerte chez les jeunes hommes et femmes
    - alerter sur les troubles des cycles menstruels (fréquence, douleurs…) chez les adolescentes / adultes jeunes.
- Informer le public des limites de l'efficacité des techniques d'AMP.

2.1.7.2 Exemples de bonnes pratiques en Europe et en France, à l'initiative d'associations

Des initiatives comme celles menées par Fertility Europe méritent une attention particulière. Un des objectifs de cette organisation, est de sensibiliser aux problèmes d'infertilité en Europe (un projet visant à créer une application pour les jeunes est en cours). Elle vise aussi à mener des campagnes de communication visant à supprimer les stigmates de l'infertilité. Une semaine de la fertilité est organisée chaque année.

Ces campagnes sont relayées en France par le collectif BAMP, association de patients et d'ex-patients de l'AMP, qui anime des groupes de parole sur l'ensemble du territoire, et organise chaque année une semaine de sensibilisation à l'infertilité, présentant, autour de ce thème, des échanges et tables rondes, des témoignages, des évènements culturels et sportifs.

Pour soutenir et développer le travail accompli par les associations, et mieux faire connaître du grand public les enjeux liés à la prise en charge de l'infertilité, la Mission propose l'instauration d'une journée nationale de sensibilisation à la fertilité.

Recommandation n°9 Institutionnaliser, sur l'ensemble du territoire, avec le soutien de l'Etat, des collectivités territoriales et des associations, une journée annuelle française de sensibilisation à la fertilité et à la santé reproductive.

Exemple de bonne pratique : Poster d'information - campagne du Pr Joyce Harper au Royaume-Uni

Recommandation n°10 Elaborer une affiche s'inspirant du poster anglais « **Voulez-vous avoir des enfants plus tard** : 9 choses à savoir. » et l'afficher dans l'ensemble des cabinets de **médecins généralistes**, maisons de santé, gynécologues et urologues, services universitaires de santé, médecine du travail, cabinets paramédicaux, planning familial.

2.1.7.3 Un exemple d'échec de campagne grand public

En 2016, une campagne grand public, réalisée en Italie, basée sur le slogan « la beauté n'a pas d'âge, la fertilité oui » a été jugée sexiste et déconnectée des préoccupations économiques de la population.

Recommandation n°11 Lancer une campagne d'information grand public sur la fertilité, l'infertilité et ses causes avec un groupe pluridisciplinaire et la participation de la société civile, en s'appuyant sur la dynamique européenne. Les messages devront être propres au public français, et les visuels adaptés à chaque public.

2.1.7.4 Un site internet dédié et un numéro vert

La Mission propose de créer un site internet de référence, dédié à la santé reproductive, et en particulier à la prévention des facteurs de risques de l'infertilité, dont le contenu devra être validé par les autorités sanitaires, et les informations régulièrement mises à jour. Le niveau de consultation, la pertinence des informations délivrées, et l'impact de ce site internet devront être également évalués par un évaluateur externe.

Ce site, qui pourrait être dénommé « Agirpourmafertilité.fr » se distinguerait du site « ons'exprime.fr » créé par Santé publique France, dans la mesure où il s'adresserait à tous les publics, et non pas seulement aux très jeunes, et serait centré spécifiquement sur les questions liées à la fertilité. Le programme « 1000 premiers jours » mis en place récemment au niveau national est également très pertinent, mais centré sur la grossesse et l'arrivée du bébé.

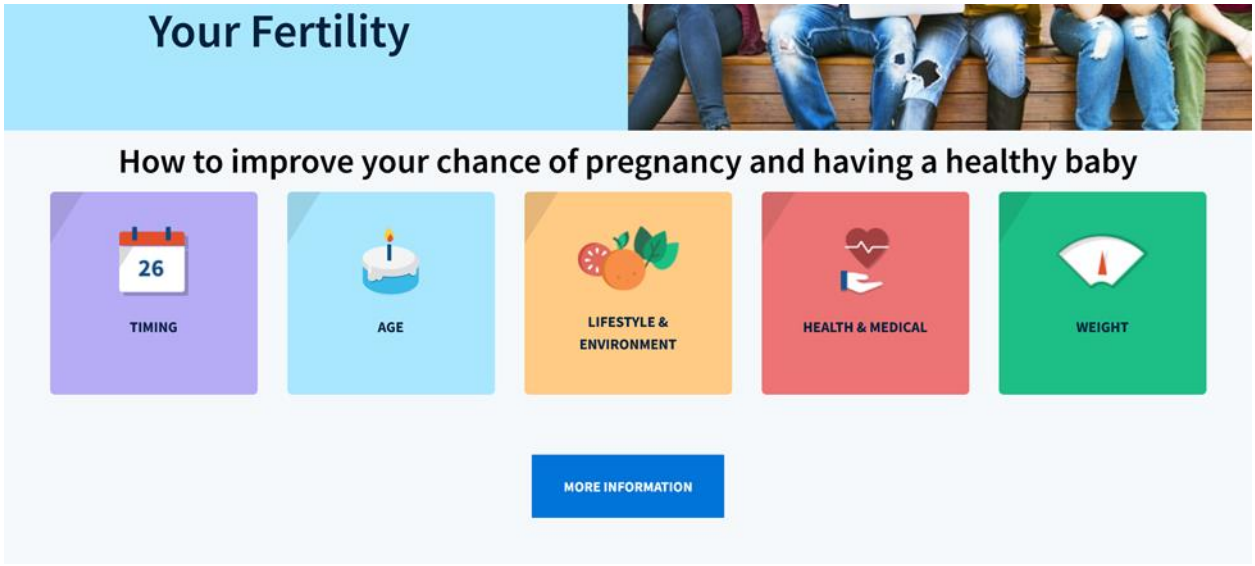
La Mission note également que l'article 88 de la loi de modernisation de notre système de santé adoptée le 26 janvier 2016, instaure la création d'un service public d'information en santé, incarné par le site internet Santé.fr. L'objectif est de permettre à chaque citoyen et/ou usager du système de santé d'accéder facilement à une information en santé claire, fiable, et transparente. Santé.fr indexe aujourd'hui près de 7 500 contenus éditoriaux (dossiers, articles, liens, applications, termes de glossaire, ...), 6 900 fiches médicaments, 6 600 contenus dans l'espace Essais cliniques, plus de 500000 professionnels, établissements et services de santé.

Si l'action 9 de la feuille de route santé sexuelle 2021-2024 prévoit de faire de Santé.fr l'annuaire de référence pour trouver l'offre en santé sexuelle et reproductive près de chez soi, la Mission considère qu'en raison de son caractère généraliste, Santé.fr n'a pas vocation à intégrer un volet spécifique « Fertilité » suffisamment étoffé, et véritablement adapté aux besoins identifiés. Elle recommande donc la création d'un site internet dédié aux questions de fertilité/infertilité.

Le site internet « Agirpourmafertilité.fr » comporterait en outre un outil de référence d'auto-évaluation de ses connaissances sur la fertilité et de ses facteurs de risques, simple et facilement accessible, construit par les professionnels et validé par les autorités sanitaires. Il intègrerait également, sous forme de vidéos, relayées sur les réseaux sociaux, des témoignages d'hommes et de femmes de tous profils, incarnant le défi de l'infertilité, et témoignant de leur parcours.

Après comparaison des différents sites étrangers offrant une information pertinente sur la fertilité et ses facteurs de risque, le site australien https://**www.yourfertility.org.au** a retenu la préférence de la Mission, en raison de sa structure particulièrement didactique et de la qualité des informations fournies. La traduction du contenu de ce site en français offrirait un ensemble d'informations particulièrement adaptées au public français.

Exemple de bonne pratique : le site internet australien yourfertility.org.au



- Autres bonnes pratiques étrangères :
    - Site internet Royaume Uni : www.fertilityed.uk ; https://www.britishfertilitysociety.org.uk/fei/videos/
    - Site internet Canada : MyFertilityChoices.com par University of British Columbia (testé à l'international, visiteurs de 195 pays et plus de 500K pages vues entre 2012 et 2020, offline actuellement).
    - Portugal : http://cuidadatuafertilidade.pt/
    - programme FertiSTAT (http://www.fertistat.com/ « Do you know about your fertility ? »), mis en place par l'université de Cardiff (Pays de Galle). Initialement créé pour les femmes de plus de 18 ans, il semble aussi pouvoir constituer un outil intéressant pour les jeunes filles et jeunes femmes à partir de 14 ans, comme point de départ pour discuter de la contraception mais aussi des facteurs de risque d'infertilité.

Ce site serait associé à un numéro vert spécifique, offrant une écoute bienveillante, anonyme et gratuite, porté par un réseau associatif, tel que par exemple le Planning familial. Celui-ci aurait pour rôle de délivrer aux appelants une information de premier niveau, et de les orienter vers le site internet et (ou) vers un réseau de professionnels de la fertilité. Une formation spécifique devra être délivrée à cet effet aux personnes répondant aux appelants sur ce numéro vert.

Recommandation n°12 Créer un site internet institutionnel d'information et de prévention en santé reproductive, avec double entrée professionnels de santé/enseignants et public, en adaptant en français l'existant à l'international (par exemple le site australien www.yourfertility.org.au) ; Offrir sur le site internet un outil de référence d'auto-évaluation de ses connaissances en matière de fertilité, simple et facilement accessible, construit par les professionnels et validé par les autorités sanitaires. Y intégrer également les vidéos d'hommes et de femmes représentatifs de la société, témoignant de leur parcours. Créer un numéro vert « fertilité » porté par un réseau associatif.

2.1.8 Repenser la communication sur l'AMP et informer le public des limites de son efficacité

Pour lutter contre le stéréotype trompeur d'une grossesse possible à tout âge, grâce au recours à l'AMP, la Mission propose de publier désormais les taux de succès par technique et par âge, afin de mettre en évidence la baisse de l'efficacité de l'AMP avec l'âge. Elle propose également d'informer clairement le public sur le fait qu'au-delà d'un certain âge, seul le don d'ovocytes fournis par une autre femme peut aboutir à une grossesse et une naissance vivante.

Recommandation n°13 Repenser la manière de communiquer sur l'AMP et la manière de présenter les résultats des techniques d'AMP pour que les limites de leur efficacité soient mieux comprises : publier les taux de succès par âge et par technique et faire évoluer les indicateurs de mesure du taux de succès dans le sens d'une information plus précise : pour chaque classe d'âge, nombre de naissances vivantes par tentative/cycle; taux d'implantations par transfert, en incorporant les arrêts de traitement dans les indicateurs ; présenter ces résultats pour chaque centre AMP.

2.1.9 Récapitulatif des recommandations

Axe 1 : Eduquer et informer, information collective			
	Objectif	N°	**Mesures**
1	**Informer sur la teneur en phyto-estrogènes des produits alimentaires**	1.1	- Rendre obligatoires sur l'étiquetage les teneurs en phyto-estrogènes des produits alimentaires, ainsi qu'une mention sur les restrictions à la consommation pour les enfants et les femmes enceintes.
2	**Eduquer et informer les adolescents sur les facteurs d'altération de la fertilité**	2.1 2.2	- Pour l'Education Nationale, systématiser un enseignement complémentaire sur la santé reproductive tout au long du parcours scolaire (collège, lycée), à raison d'1h30 par an. - Investir les réseaux sociaux et faire appel à des influenceurs pour atteindre le public adolescent, en développant des contenus adaptés à leurs pratiques et à leur langage, permettant également de lutter contre les fake news.
3	**Eduquer et informer les jeunes adultes**	3.1 3.2	- Intégrer dans le séjour de cohésion effectué dans le cadre du Service national universel une information sur la prévention des risques d'infertilité ; Délivrer aux jeunes effectuant leur service civique ou leur service national universel une information sur la prévention des risques d'infertilité. - Intégrer un module spécifique sur la prévention des risques d'infertilité dans la formation des étudiants relais santé (ERS), et dans celle des étudiants du Service sanitaire des étudiants en santé (SSES).
4	**Eduquer et informer le grand public sur le déclin de la fertilité avec l'âge et les autres facteurs d'altération**	4.1 4.2 4.3 4.4	- Institutionnaliser une journée annuelle française de sensibilisation à la fertilité et à la santé reproductive. - Elaborer une affiche s'inspirant du poster anglais « Voulez-vous avoir des enfants plus tard : 9 choses à savoir. » et l'afficher dans les cabinets des professionnels de santé. - Lancer une campagne d'information grand public sur l'infertilité et ses causes - Créer un site internet institutionnel d'information et de prévention en santé reproductive, avec double

			entrée professionnels de santé/enseignants et public.
		4.5	- Créer un numéro vert « fertilité » porté par un réseau associatif.
		4.6	- Repenser la manière de communiquer sur l'AMP et la manière de présenter les résultats des techniques d'AMP pour que les limites de leur efficacité soient mieux comprises.

2.2 AXE 2 : Délivrer une information individuelle aux catégories de publics concernés

2.2.1 Pour les adolescents (13-17 ans) : une consultation longue « santé reproductive »

L'action n°11 de la Stratégie de santé sexuelle 2018-2020 prévoit de « Transformer la consultation longue IST/contraception pour les jeunes filles entre 15 et 18 ans en une consultation longue « santé sexuelle » au bénéfice de tous les jeunes. Cette Feuille de route prévoit également d'accompagner cette mesure d'une communication auprès du public concerné, l'informant des modalités d'accès à cette consultation.

L'objectif est de transformer la consultation longue de contraception et de prévention des maladies sexuellement transmissibles (CCP) déjà mise en place chez le médecin généraliste, le pédiatre, le gynécologue ou la sage-femme pour les jeunes filles mineures, en une consultation globale « santé sexuelle » au bénéfice de tous les jeunes mineurs, filles et garçons, y compris de moins de 15 ans.

La Mission souscrit pleinement à l'extension à tous les jeunes, filles comme garçons, du bénéfice de la consultation longue IST/contraception « 15-18 ans », prise en charge à 100 % par la sécurité sociale. Elle constate cependant, que le contenu de la consultation n'intègre que partiellement les facteurs de risque d'infertilité. Elle est en effet actuellement centrée sur la contraception, la prévention et le dépistage des IST, le repérage des situations de violence et de discrimination, une sensibilisation aux risques liés à la consommation de substances psychoactives (drogues, tabac, alcool...).

La Mission propose d'enrichir cette consultation en y intégrant une sensibilisation des adolescents, notamment des garçons, aux autres risques d'infertilité et en y diagnostiquant précocement certaines maladies ou anomalies physiologiques susceptibles d'entraîner une infertilité. Plus le risque d'infertilité est diagnostiqué tôt en effet, plus la santé reproductive peut être préservée.

Cette consultation permettrait également d'aborder les méthodes de contraception masculine, et de sensibiliser les jeunes hommes aux problématiques de la fertilité masculine, mais également féminine.

2.2.2 Pour les adultes en âge de procréer : une consultation « fertilité » accessible à tous

Le processus serait le suivant : toute homme ou femme souhaitant obtenir des réponses sur sa fertilité, indépendamment d'un projet d'enfant, pourrait demander à son généraliste ou à son gynécologue (pour les femmes), formés à cet effet, une « consultation longue », comprenant notamment un questionnaire détaillé et un examen clinique, visant à évaluer chez l'homme les signes d'hypogonadisme et les caractères sexuels secondaires. Pour les hommes, le généraliste pourrait orienter les patients nécessitant un bilan plus approfondi vers un urologue.

Selon les données de l'INSEE, la France comptait en 2021 12 M d'hommes se situant dans la tranche d'âge 20-49 ans, et 10,1M de femmes se situant dans la tranche d'âge 20-44 ans, soit un total de 22,1 M.

Si l'on fait l'hypothèse que 20 % de ces personnes demanderont la consultation Fertilité, cela représente un total de 4,4 millions de consultations, soit, sur une durée de 5 ans, environ 900 000 consultations par an, à répartir entre les 94 500 médecins généralistes, les 5 500 gynécologues et les 1 448 urologues.

Les personnes seraient orientées vers cette consultation par toutes les voies disponibles : sites internet (Ameli.fr ; agirpoursafertilité.fr) ; médecins généralistes, spécialistes, et autres professionnels de santé ; numéro vert ; réseaux sociaux.

En termes de contenu, la consultation « fertilité » aurait pour objectif de :

Pour les femmes

- faire le point sur les facteurs de risque d'infertilité auxquelles les femmes sont exposées ;
- remplir un questionnaire détaillé sur sa propre situation face à ces facteurs de risque ; la sexualité dans le couple, les ascendants et la fratrie (pathologies héréditaires), la vie professionnelle, et les habitudes de vie (notamment, consommation de toxiques, alimentation …) ;
- proposer un examen clinique pour détecter d'éventuelles anomalies ;
- orienter la femme vers un professionnel adapté en fonction des facteurs de risque détectés.

Pour les hommes

Partant du constat que, contrairement aux femmes, qui peuvent consulter leur gynécologue, les hommes ne disposent plus depuis la suppression du Service National de consultation où réaliser un examen clinique de l'appareil génital et où aborder les questions de santé sexuelle (IST, contraception…), cette consultation aurait pour objectif de :

- faire le point sur les facteurs de risque d'infertilité masculine évitables liés au mode de vie ;
- remplir un questionnaire détaillé sur sa propre situation face à ces facteurs de risque ;
- diagnostiquer précocement des pathologies de la sphère génitale masculine ;
- mettre en place les éléments de suivi adaptés au risque individuel (notamment, auto-palpation des testicules) ;
- sensibiliser les hommes à la problématique de la fertilité féminine ;
- informer sur les situations domestiques et professionnelles susceptibles d'accroitre la température scrotale et d'altérer la spermatogenèse ;
- informer sur la contraception masculine et les IST.

Recommandation n°14 Enrichir la consultation longue prévue dans la Feuille de route santé sexuelle 2018-2020 d'un volet d'information et d'éducation à la prévention de l'infertilité pour tous les jeunes de 13 à 18 ans, et proposer à cette occasion un examen clinique ; Mettre en place une « consultation longue fertilité (santé reproductive et sexuelle) » à destination des jeunes adultes, pouvant être demandée par toute femme ou homme en âge de procréer ; proposer un examen clinique.

2.2.3 Pour les couples ou les femmes seules non mariées ayant un projet parental, mettre en place une consultation pré-conceptionnelle, centrée sur l'analyse de leur environnement et de leur mode de vie

2.2.3.1 Une bonne pratique à généraliser : les plateformes PREVENIR

Les expositions environnementales sont susceptibles d'interférer avec l'ensemble du processus de reproduction et de provoquer des troubles de la fertilité, des pathologies de grossesse ou des anomalies congénitales. Elles pourraient également augmenter le risque de maladie chronique dans l'enfance et à l'âge adulte (Cf 1.3. et 1.4).

Le réseau de plateformes PREVENIR (PREVention, ENvIronnement, Reproduction), sont dédiés à la détection et à la prévention des expositions reprotoxiques domestiques, environnementales et professionnelles chez les couples souffrant d'infertilité et/ou de pathologies obstétricales.

Le recueil d'informations est étudié en équipe pluridisciplinaire afin de détecter la présence d'une exposition à des facteurs de l'environnement susceptibles d'interférer avec le processus de la reproduction. En cas d'exposition, des actions de prévention et/ou des messages de promotion de la santé permettant de réduire les expositions environnementales sont proposés au patient.

Huit plateformes se sont développées ou sont en cours de développement sur le territoire français. Les ARS des régions d'implantation contribuent au financement des plateformes actuelles (FIR ou appel à projet innovation en prévention promotion de la santé) ainsi que les Régions. Dans chaque région, des partenariats ont été développés avec d'autres centres hospitaliers sur le territoire pour un maillage de la prise en charge territoriale.

Cependant, la pérennité du financement de ces structures n'est pas acquise. Le dispositif actuel est fragile puisqu'il repose principalement sur des financements non pérennes issus des ARS (FIR avec des montants variables selon les régions). On note en outre une faible interactivité sur ce projet entre les ARS des différentes régions concernées.

Pourtant, la mise en place de consultations dédiées à la prévention des expositions environnementales/professionnelles du couple pouvant impacter la fertilité, réalisées par du personnel dédié, présente un intérêt clinique majeur.

La Mission note que cette extension est prévue dans le cadre de l'action 6 du Plan national santé environnement (PNSE4, Axe1). Elle propose que l'extension des plateformes à l'ensemble des régions soit conduite à son terme.

2.2.3.2 Un programme expérimental à transposer en France : la consultation pré-conceptionnelle aux Pays-Bas

En France, l'impact du mode de vie des couples sur leur fertilité est un peu mieux connu des professionnels mais souvent sous-estimé du public. De nombreux éléments du mode de vie du couple en période pré-conceptionnelle (surpoids, obésité mais aussi maigreur, alimentation déséquilibrée ou trop stricte, alcool, tabac, cannabis et autres substances addictives…) sont susceptibles de retentir qualitativement et quantitativement sur la santé reproductive.

A l'image du programme de coaching « Health Smarter Pregnancy » aux Pays-Bas, des conseils dispensés aux couples dans le cadre d'une consultation pré-conceptionnelle sur le mode de vie et les habitudes alimentaires pourraient permettre d'améliorer significativement leurs chances de concevoir. Des interventions pré-conceptionnelles, basées sur l'utilisation d'une plateforme web, sur le mode de vie et les habitudes alimentaires menées dans ce pays depuis plus de 20 ans ont permis

d'établir un score nutritionnel. Le coaching personnalisé des couples en désir d'enfant augmente ainsi leur chance de grossesse :

- Enrichissement alimentaire en acide folique pour réduire l'incidence des anomalies de fermeture du tube neural (spina bifida en particulier). Cette pratique, adoptée depuis longtemps en Amérique du Nord, notamment, a permis d'obtenir des résultats spectaculaires au Canada et USA. Elle présente un intérêt dans la prévention de l'infertilité ;
- Application des recommandations nutritionnelles élaborées dans le cadre du PNNS4 ;
- Réduction d'au moins 20 % la consommation de produits ultratransformés ; Favoriser les repas préparés à la maison aux plats industriels du commerce ;
- Consommation d'au moins 20 % de produits bio par semaine ;
- Diminution des graisses, des acides gras saturés, des sucres rapides ;
- Augmentation de la consommation de fibres, d'acides gras omega3, de la part de fruits et légumes, de légumineuses et de fruits à coque dans l'alimentation ;

Ces conseils nutritionnels permettraient d'orienter les couples vers une alimentation saine, de type méditerranéenne, antioxydante, riche en oméga 3 et pauvre en AG trans. Selon de récentes études, le type d'alimentation améliore la fertilité des couples, tout comme l'alimentation bio réduit le DNC.

En France, la Mission note que dans le cadre de la révision des pages AMELI après la loi de bioéthique et les débats sur les 1000 jours, la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM) a créé une page « consultation pré-conceptionnelle[12] ».

Cette page décrit la possibilité pour une femme ou un couple de bénéficier d'une consultation et d'un bilan avant tout projet de grossesse.

Toutefois, il ne s'agit pas pour le moment d'une consultation longue ou faisant l'objet d'un financement spécifique. Cette consultation n'entraîne pas de facturation particulière pour le professionnel qui la réalise.

La Mission recommande donc de développer et de promouvoir cette consultation pré-conceptionnelle proposée à tout couple ou femme seule non mariée ayant un projet parental, centrée sur l'analyse de l'environnement et du mode de vie, et la délivrance de conseils d'amélioration. Pour la Mission, cette consultation, contenant une analyse détaillée de la situation de la personne ou du couple, et délivrant un ensemble de messages de prévention, devrait être valorisée dans la cadre d'une consultation longue, avec supplément de facturation au bénéficie du praticien. Cette recommandation pourrait être mise en œuvre dans le cadre d'une extension des plateformes PREVENIR, actuellement ouvertes au seuls couples infertiles, et ne portant que sur le sujet de l'environnement.

Recommandation n°15 Etendre les plateformes PREVENIR à l'ensemble des régions. Etendre le public pris en charge par ces plateformes à l'ensemble des couples ou femmes seules non mariées ayant un projet parental, dans le cadre d'une consultation pré-conceptionnelle, consultation longue valorisée comme telle, centrée notamment sur l'évaluation de l'environnement et du mode de vie des femmes ou couples ayant un projet parental.

2.2.4 Une information spécifique délivrée à l'âge de 29 ans par l'Assurance maladie

Sur le modèle du bilan bucco-dentaire et du dépistage du cancer du col de l'utérus, un message de l'assurance Maladie pourrait être adressé aux hommes et femmes de 29 ans, âge auquel ils sont

[12] https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/consultation-et-mode-de-vie-en-vue-d-une-grossesse/consulter-avant-d-avoir-un-enfant

autorisés à congeler leurs gamètes (ovocytes ou spermatozoïdes), les informant de l'existence de la consultation longue, du site internet dédié (agirpourmafertilité.fr), du numéro vert, et de la possibilité d'autoconserver leurs gamètes.

Recommandation n°16 Mettre en place une information spécifique adressée à chaque homme et à chaque femme de 29 ans par l'Assurance maladie, contenant les informations suivantes : accès à la consultation longue et à la consultation pré-conceptionnelle, coordonnées du site internet dédié et du numéro vert, possibilité d'autoconserver ses gamètes, accompagnée d'une communication concrète et réaliste sur les modalités de mise en œuvre de cette option.

2.2.5 Mieux informer les patient(e)s atteint(e)s d'un cancer ou d'autres maladies pouvant entraîner une infertilité de la possibilité de préserver leurs gamètes

2.2.5.1 L'information des patients atteints d'un cancer

En Europe et aux États-Unis, la survie des patients atteints de cancer a considérablement augmenté au cours des dernières décennies, en raison des progrès diagnostiques et thérapeutiques. Le taux de survie à 5 ans des cancers de l'enfant, de l'adolescent et du jeune adulte dépasse les 80 %. À mesure que le pronostic du cancer s'améliore, les effets indésirables à long terme des traitements prennent une importance croissante. Les altérations de la fertilité sont parmi les effets indésirables qui ont le plus grand impact sur la qualité de vie chez les patients en âge de procréer atteints d'un cancer.

La maitrise de la congélation des gamètes et tissus germinaux a permis de proposer des techniques de préservation de la fertilité. La loi de bioéthique garantit depuis 2004, l'accès à la préservation de la fertilité et précise que « toute personne dont la prise en charge est susceptible d'altérer sa fertilité (…) peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes (…) en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité ».

Actuellement, des mesures visant à permettre aux personnes atteintes du cancer de préserver un potentiel de fertilité pourraient être proposées à une majorité d'entre elles. Cependant, plusieurs enquêtes récentes ont indiqué que de nombreux patients, hommes et femmes, sont encore insuffisamment conseillés concernant les effets délétères des traitements du cancer, et qu'un nombre encore plus faible se voit offrir une proposition de préservation de la fertilité.

Ainsi, selon une enquête menée par l'INCA et l'ABM[13] dans le cadre du Plan cancer 2014-2019, 17 200 personnes devraient bénéficier annuellement d'une information spécifique sur les risques des traitements pour leur fertilité ultérieure et les possibilités de préservation de la fertilité, si l'on considère les limites d'âge de moins de 35 ans pour les femmes et moins de 50 ans pour les hommes. Or, en 2017, seules 5 339 conservations de spermatozoïdes, 1 666 conservations d'ovocytes, 346 conservations de tissus ovariens, et 123 conservations de tissus testiculaires ont été effectuées, en vue d'une préservation de la fertilité.

Concernant les personnes atteintes de cancers, l'INCA a publié en janvier 2021 une série de recommandations[14], destinées aux professionnels de santé, y compris les médecins généralistes et les professionnels paramédicaux, impliqués dans le parcours de soins des patients, visant à permettre la préservation de la fertilité et l'amélioration de la qualité de vie future de ces patients.

[13] https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Preservation-de-la-fertilite-et-cancer-Estimation-de-la-population-concernee

[14] Préservation de la fertilité chez les hommes et les femmes atteints d'un cancer / Thésaurus, janvier 2021.

2.2.5.2 L'information des patients atteints d'autres pathologies provoquant une infertilité

La Mission souscrit pleinement à ces recommandations et propose qu'elles soient étendues aux patients souffrant d'autres pathologies susceptibles d'entraîner des effets sur la fertilité, de par la pathologie elle-même ou de par les traitements mis en place. Cette information devra dans la mesure du possible être réalisée précocement et sauf cas d'urgence thérapeutique avant le mise en route d'un traitement présentant un risque pour la fertilité.

Certaines pathologies sont diagnostiquées durant l'enfance ou l'adolescence. Les populations concernées sont considérées à risque d'infertilité à l'âge adulte et doivent pouvoir bénéficier de mesures préventives plus précoces, et dans tous les cas au moment de la transition adolescence-jeune adulte.

Recommandation n°17 Mieux informer les patients (enfants, adolescents et jeunes adultes) sur les effets reprotoxiques de certaines pathologies et de leurs traitements (hors cancer), et sur les possibilités de restauration de la fertilité à partir des gamètes et des tissus germinaux conservés ; poursuivre l'amélioration de l'information des patients atteints d'un cancer, en lien avec les préconisations de la Stratégie décennale de lutte contre le cancer 2021-2030.

2.2.6 Récapitulatif des recommandations

Axe 2 : Eduquer et informer, information individuelle			
	Objectif	N°	**Mesures**
5	**Adolescents et jeunes adultes**	5.1 5.2	- Enrichir la consultation longue prévue dans la Feuille de route santé sexuelle 2018-2020 d'un volet d'information et d'éducation à la prévention de l'infertilité pour tous les jeunes de 13 à 18 ans ; proposer un examen clinique. - Mettre en place une consultation longue « santé reproductive et fertilité » pouvant être demandée par toute femme ou homme en âge de procréer ; proposer un examen clinique.
6	**Couples ou femmes seules non mariées ayant un projet parental**	6.1	- Développer et promouvoir une consultation pré-conceptionnelle, consultation longue centrée sur l'évaluation de l'environnement et du mode de vie de la femme ou du couple. (extension de l'expérimentation PREVENIR)
7	**Pour tous, à l'âge de 29 ans**	7.1	- Mettre en place une information adressée à chaque homme et à chaque femme de 29 ans par l'Assurance maladie, contenant les informations suivantes : accès à la consultation longue et à la consultation pré-conceptionelle, coordonnées du site internet dédié et du numéro vert, possibilité d'autoconserver ses gamètes.
8	**Pour les personnes atteintes d'un cancer ou d'une autre pathologie affectant la fertilité**	8.1	- 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 ; poursuivre l'amélioration de l'information des patients atteints d'un cancer.

2.3 AXE 3 : Renforcer la formation des professionnels de santé

2.3.1 L'andrologie, une sur-spécialité très peu connue du grand public et des professionnels de santé

L'andrologie, équivalent pour les hommes de la gynécologie pour les femmes, apparaît particulièrement peu développée au regard des besoins considérables du public masculin, en matière de consultation de santé reproductive.

Le nombre de médecins (urologues, gynécologues, endocrinologues) ayant suivi la sur-spécialisation d'andrologie n'est pas précisément connu, mais peut être estimé à moins d'un millier sur l'ensemble du territoire. Selon les experts et expertes consultés par la Mission, seuls les urologues et certains endocrinologues comprennent et connaissent cette spécialité.

Par ailleurs, tous les urologues (au nombre de 1448 en 2020) reçoivent une formation à l'andrologie dans le cadre de l'Enseignement du Collège d'Urologie.

Pour la Mission, il est important que les patients masculins aient un suivi médical adapté réalisé par des spécialistes compétents et facilement accessibles, tant au niveau géographique qu'en terme de délais de rendez-vous.

2.3.2 Des professionnels de santé insuffisamment formés sur les causes et la prévention de l'infertilité

De l'avis unanime des experts et expertes consultés, les praticiens (médecins généralistes, gynécologues non spécialisés en médecine de la reproduction, oncologues, sages-femmes, pharmaciens) sont peu formés à la physiologie de la reproduction et participent peu à la prévention primaire de l'infertilité. Les professionnels de santé sont des interlocuteurs de confiance. Leur sensibilisation à la santé reproductive est nécessaire pour garantir la bonne information de leurs patients. Un effort important doit donc être réalisé sur ce sujet, tant en formation initiale que continue.

2.3.3 Renforcer la formation initiale des professionnels de santé

2.3.3.1 Pour les étudiants du deuxième cycle des études médicales

Dans le cadre des études médicales, les Unités d'Enseignement (UE) font référence à des paniers d'items à acquérir pour l'examen national classant (ENC), ou examen d'internat.

Aujourd'hui la fertilité et les causes d'infertilité sont abordées dans l'Unité d'enseignement (UE) : « Conception à la naissance – Pathologie de la femme - Hérédité- L'enfant - L'adolescent ».

Cette UE comporte notamment deux items d'épreuves classantes nationales qui abordent la question de l'infertilité : l'item n°37 « Stérilité du couple » et l'item n°38 « AMP ». Toutefois, l'approche proposée est essentiellement « pathologique » et « thérapeutique ». Ces items n'intègrent pas d'enseignement sur la prévention de l'infertilité.

D'autres items abordent ce sujet de manière indirecte : il s'agit de l'item 34 « Anomalies du cycle menstruel », l'item 40 « Aménorrhée », l'item 56 « Sexualité normale et ses troubles », l'item 122 « Troubles de l'érection », et l'item 158 « Infections sexuellement transmissibles ».

S'il semble difficile à court terme d'ajouter une nouvelle UE obligatoire « Santé reproductive, causes et prévention de l'infertilité » au programme du 2ème cycle, en raison de sa refonte récente, il est cependant réalisable de renforcer le contenu de l'item 37, en y intégrant un enseignement sur la prévention de l'infertilité, et de créer d'autre part une UE optionnelle « Prévention de l'infertilité ».

Les étudiants du deuxième cycle des études médicales doivent en effet suivre les enseignements et valider les connaissances d'une Unité d'Enseignement (UE) librement choisie. Une UE sur la « Prévention de l'infertilité » pourrait être mise en place. L'utilisation d'un mode de dispensation en e-learning mutualisé au niveau national pourrait en faciliter le suivi.

Recommandation n°18 Dans le deuxième cycle du cursus de formation initiale des futurs médecins, intégrer dans l'item 37 des Epreuves classantes nationales (ECN) « Stérilité du couple » un enseignement sur la prévention de l'infertilité et créer une UE libre « Santé reproductive, causes et prévention de l'infertilité », pouvant être dispensée en e-learning.

2.3.3.2 Pour les étudiants du 3ème cycle des études médicales (internes), une seule formation spécialisée transversale (FST), à l'accessibilité restreinte

Depuis 2017, la seule formation initiale actuellement disponible proposée aux internes consiste en une formation spécialisée transversale (FST) Médecine et Biologie de la Reproduction – Andrologie de 2 semestres, formant à la prise en charge des troubles de la fécondité et/ou de la sexualité. Elle n'est accessible qu'aux seuls étudiants du 3ème cycle des études de médecine issus des diplômes d'études spécialisés (DES) en urologie, gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale, endocrinologie et biologie médicale (option Biologie de la Reproduction). Cependant, cette formation est soumise à une capacité d'accueil restreinte (95 postes ouverts pour l'année universitaire 2020-2021), ce qui limite son accessibilité, et ne constitue pas une formation qualifiante, ce qui nuit à son attractivité.

Par ailleurs, en pratique, la nécessité de réaliser 2 stages consécutifs en Médecine et Biologie de la reproduction pour valider cette FST rend difficile son accès aux internes des DES chirurgicaux en urologie et gynécologie-obstétrique. En effet, cette année de formation s'inscrit dans les six années de formation prévues pour ces DES alors qu'elle permet l'ajout d'une année de formation supplémentaire pour les DES de 4 ans que sont ceux d'Endocrinologie, Gynécologie Médicale et Biologie Médicale.

Pour la Mission, cette formation doit bénéficier de plus de postes financés et être transformée en une formation qualifiante ou diplômante, à l'instar de la FST d'Oncologie qui donne la qualification à la primo prescription de chimiothérapie ou radiothérapie. Cela permettrait de former plus d'andrologues et d'endocrinologues, d'ouvrir des postes supplémentaires dans les CHU pour mieux explorer les patients (es) infertiles, et de renforcer les centres de références et de compétences.

Contenu de la Formation spécialisée transversale Médecine et biologie de la reproduction - Andrologie

1)Physiologie de la reproduction masculine et féminine, infécondité du couple : épidémiologie, étiologies,

physiopathologie, stratégies diagnostiques et thérapeutiques, sexualité féminine et masculine : physiologie.

2)Médecine de la reproduction :

- aspects physiopathologiques et diagnostiques d'une infécondité du couple ;

- prise en charge d'une infécondité du couple (en partie commun avec l'andrologie en ce qui concerne les infécondités masculines).

3) Biologie de la Reproduction : prises en charge spécifiques :

- assistance médicale à la procréation (AMP) en contexte « risque viral » ; AMP avec tiers donneur,

- préservation de la fertilité ;

- génétique de l'infertilité, des gamètes et de l'embryon; diagnostic pré-implantatoire (DPI)

- nouvelles approches d'évaluation des gamètes et des embryons.

4) Andrologie :

- fertilité : infertilité du couple, aspects masculins, prise en charge non chirurgicale et chirurgicale d'une infécondité masculine (en partie commun avec le 2ème module de Médecine de la Reproduction) ;

- sexualité/Médecine sexuelle : physiopathologie des dysfonctions sexuelles, stratégies diagnostiques et thérapeutiques.

Source : Arrêté du 20 décembre 2017

La Mission recommande d'ouvrir largement l'accès des internes à la formation en Médecine et Biologie de la Reproduction.

Pour cela, trois mesures pourraient être prises :

- Intégrer un enseignement transversal sur la prévention de l'infertilité dans la formation dispensée dans l'ensemble des Diplômes d'études spécialisées (DES) proposés aux étudiants de 3ème cycle (hors DES de gériatrie, urgence et chirurgie orthopédique) ;
- Renforcer le socle d'enseignement du DES de médecine générale dans le domaine de la reproduction / fertilité en y intégrant un enseignement spécifique sur la prévention de l'infertilité ;
- Augmenter le nombre de postes financés pour la FST « Médecine et Biologie de la Reproduction ».

Recommandation n°19 Intégrer un enseignement sur la prévention de l'infertilité dans l'ensemble des Diplômes d'études spécialisées accessibles aux étudiants du 3ème cycle des études médicales (hors DES gériatrie, urgence, et chirurgie orthopédique).

Recommandation n°20 Créer un enseignement spécifique sur la prévention de l'infertilité et la santé reproductive dans le DES de médecine générale.

Recommandation n°21 Augmenter le nombre de postes financés pour la FST « Médecine et Biologie de la Reproduction- Andrologie ».

2.3.4 Renforcer la formation continue des professionnels de santé

Il existe une offre de diplômes d'université (DU) et de diplômes interuniversitaires (DIU) portant sur la thématique de l'infertilité, mais, comme en attestent les intitulés présentés ci-dessous, leur contenu est essentiellement orienté vers la Biologie et Médecine de la Reproduction, la prise en charge clinique de l'infertilité, et l'AMP. Aucun ne porte spécifiquement sur la santé reproductive, les causes et la prévention de l'infertilité.

En outre, ces DU/DIU ne sont accessibles, en formation continue, qu'aux gynécologues obstétriciens, au biologistes, endocrinologues et gynécologues médicaux. Ils ne répondent donc ni en termes de contenus, ni en termes de publics, aux lacunes identifiées, en matière de prévention de l'infertilité, dans la formation des médecins généralistes, pharmaciens, et sages-femmes.

Tableau 2 : Recensement de l'offre de DU/DIU en lien avec la fertilité (liste non exhaustive)

Type	Intitulé	UFR
DU	Biologie et médecine de la reproduction	Médecine, Sorbonne Université
DU	Biologie et médecine de la reproduction	Médecine, Sorbonne Université
DU	Assistance médicale de procréation : prise en charge clinique, biologique et génétique	Université de Montpellier
DIU	Infertilité masculine et AMP : de la physiologie à la prise en charge thérapeutique	Universités de Montpellier-Toulouse
DU	Approfondissement en stimulation ovarienne	Université Paris Saclay
DESU	Médecine de la reproduction/oncofertilité	Aix Marseille Université
DU	Génétique et Reproduction	Université Paris Saclay
DU	Préservation de la Fertilité, sexualité, cancer	Université Paris Saclay
CESU	Santé Environnementale en périnatalité et fertilité	Aix Marseille Université
DESIU	Santé Environnementale en périnatalité et fertilité	Aix Marseille Université
DU	Endocrinologie et Reproduction	Université Paris Saclay
DU	Andrologie	Université de Paris
DIU	Médecine et biologie de la reproduction	Université de Rennes
DU	Gynécologie de l'infertilité et AMP	Université de Paris
DU	Infertilité, procréation médicalement assistée et endocrinologie de la reproduction	Université Versailles St Quentin en Yvelines
DU	Préservation de la fertilité	Université de Montpellier
DIU	Pathologie Fœtale et placentaire	Paris, Rouen, Bordeaux, Lyon
DIU	Biologie Appliquée à la Procréation	Universités de Champagne-Ardennes, Lorraine, Strasbourg, Bourgogne-Franche-Comte
DIU	Biologie appliquée à la procréation	Université de Bourgogne
DU	Biologie, Clinique et Thérapeutique en Stérilité	Université de Strasbourg, faculté de médecine
DIU	Médecine et biologie de la reproduction	Université de Tours
DU	Infertilité et assistance médicale à la procréation	Université de Bordeaux

Source : Mission

Il apparaît donc nécessaire de créer des DU ou DIU, pouvant être suivis en formation initiale[15] comme en formation continue, accessibles à tous les professionnels de santé susceptibles d'intervenir dans la prévention de l'infertilité : médecins généralistes, pharmaciens, sages-femmes, infirmiers, ou tout autre professionnel de santé après avis du comité d'enseignement.

Un DU / DIU à double étage (année initiation, année renforcement), pourrait être créé à cet effet, à l'intention de tous les non spécialistes. Il pourrait prendre la forme de :

- Un DU ou DIU d'initiation (niveau 1), contenant un référentiel socle de connaissances et de compétences minimales en santé reproductive, accessible aux médecins (gynécologues, andrologues, généralistes, oncologues), pharmaciens, sages-femmes et infirmiers ;

[15] Les DU ou DIU sont accessibles en formation initiale même s'il ne s'agit pas de l'objectif pédagogique de ces formations destinées à une formation post-universitaire.

- Un DU ou DIU d'enseignement renforcé en santé reproductive (niveau 2), ouvert aux mêmes professionnels, axé sur la prise en charge de premier recours de l'infertilité.

Recommandation n°22 Créer deux diplômes interuniversitaires (DIU) « Reproduction et prévention de l'infertilité », accessibles aux médecins généralistes, pharmaciens, sages-femmes, infirmières : un DU d'initiation de niveau 1, délivrant un référentiel socle de connaissances et compétences en santé reproductive ; un DU d'enseignement renforcé de niveau 2, axé sur la prise en charge de premier recours de l'infertilité.

2.3.4.1 Mobiliser les CNP, acteurs majeurs de la formation professionnelle des médecins, et les organes représentatifs des autres professionnels de santé

Les orientations en matière de formation continue des professionnels de santé sont définies après concertation entre les administrations centrales, les CNP (pour les médecins) et les représentants des autres professionnels de santé réunis dans le semestre qui précède la publication. Les orientations sont définies spécialité par spécialité, profession par profession.

Si la santé sexuelle fait désormais partie des orientations prioritaires du Développement Professionnel Continu (DPC)[16], il n'en est pas de même de la santé reproductive et de la prévention de l'infertilité, qui reste le parent pauvre de la formation initiale et continue des professionnels de santé.

La commission qui va définir les orientations tri-annuelles du DPC (Développement professionnel continu) 2023-2025 devrait ainsi se réunir au 2ème semestre 2022.

Recommandation n°23 Inscrire le thème de la prévention et du diagnostic de l'infertilité parmi les priorités des CNP (Conseils nationaux professionnels) afin que ce sujet soit désormais intégré dans la formation continue des médecins ; Pour les autres professionnels de santé (pharmaciens, infirmiers, sages-femmes) mobiliser les académies de chirurgie, médecine et pharmacie, les ordres professionnels et le Haut conseil des professions paramédicales (HCPP), afin que ce thème soit inscrit parmi les priorités nationale en matière de formation continue.

2.3.4.2 Eléments de contenus des modules de formation

Pour les médecins généralistes et spécialistes non généticiens

L'UE de formation initiale devra notamment comprendre les éléments suivants :

- Sensibiliser les professionnels de santé à l'impact de l'âge sur la fertilité ;
- Connaitre les éléments principaux en lien avec la physiologie de la reproduction en particulier l'axe gonadotrope, le cycle menstruel, l'ovulation et la réserve ovarienne, la spermatogenèse, la fécondation, le développement embryonnaire et fœtal, la grossesse, l'érection et l'éjaculation
- Pour la femme, identifier les symptômes évocateurs de l'endométriose, du syndrome des ovaires polykystiques, et de l'insuffisance ovarienne prématurée ; savoir reconnaître une hyperandrogénie, une hyperprolactinémie, une puberté précoce, la fréquence et la régularité des cycles menstruels, la présence d'une dysménorrhée en vue d'une identification précoce ;
- Pour l'homme, identifier les facteurs de risque d'infertilité masculine tels que :

[16] Arrêté du 31 juillet 2019 définissant les orientations pluriannuelles prioritaires de développement professionnel continu pour les années 2020 à 2022

- un antécédent de cryptorchidie, de torsion aiguë du cordon spermatique,
- de traumatisme testiculaire, de cure de hernie inguinale dans l'enfance ;
- une varicocèle ;
- une dysfonction sexuelle ;
- une malformation congénitale de type hypo- ou épispadias, ou exstrophie vésicale ;
- un antécédent de traitement potentiellement gonadotoxique
- un retard pubertaire,
- un antécédent infectieux : épididymite, orchite, uréthrite, …

- Savoir faire un examen clinique et reconnaître une anomalie clinique des organes génitaux et du contenu scrotal
- Identifier une dysfonction sexuelle chez un homme, une femme ou un couple ;
- Sensibiliser les professionnels de santé à l'impact des reprotoxiques (perturbateurs endocriniens) sur la fertilité, notamment pendant la période pré-conceptionnelle, la grossesse, ou lors d'expositions professionnelle ;
- Sensibiliser les professionnels de santé à l'impact du mode de vie (alcool, tabac, cannabis, obésité…) sur la santé reproductive et la fertilité ;
- Former les professionnels de santé sur les origines développementales de la santé et des maladies de l'adulte (DOHAD) ;
- Informer les professionnels de santé sur les situations domestiques et professionnelles susceptibles d'accroitre la température scrotale et d'altérer la spermatogenèse ;
- Connaître les effets gonadotoxiques de certaines pathologies et de leur traitement (cancer et hors cancer), et les indications et les modalités de préservation et de restauration de la fertilité ;
- Savoir orienter les patients vers un bilan de fertilité, une consultation de génétique, ou un réseau pluridisciplinaire pour la prise en charges des dysfonctions sexuelles ;
- Connaître les aspects éthiques, psychologiques et législatifs de l'AMP.

<u>En chirurgie</u>

Dans la pratique chirurgicale également, les experts et expertes auditionnés par la Mission ont identifié des lacunes de formation pouvant conduire à réaliser des gestes chirurgicaux inappropriés, susceptibles d'impacter la fertilité des patient(e)s.

Ils ont insisté sur l'importance de la formation des internes en gynécologie-obstétrique et des praticiens à la chirurgie de la fertilité. Cette formation devrait être diffusée en insistant d'une part sur le compagnonnage au quotidien des gestes les plus élémentaires (aspiration-curetage, kystectomie) comme les plus complexes (myomectomie laparoscopique, cure de synéchie, résection de nodules endométriosiques), et d'autre part sur le respect des bonnes indications de chirurgie. Une formation sur l'imagerie de la femme pour les gynécologues-obstétriciens et les radiologues leur apparaît également indispensable pour ne pas méconnaitre les pathologies utérines et endométriales (malformations, endométrioses, fibromes).

Pour l'homme, les internes en urologie doivent être spécifiquement formés afin de savoir réaliser le bilan étiologique d'une infertilité masculine à partir des données cliniques et de l'interprétation du spermogramme, savoir poser les bonnes indications chirurgicales et pratiquer les gestes simples (varicocélectomie par exemple) et plus complexes (par exemple anastomose épididymo-déférentielle). L'examen échographique du tractus génital masculin est un examen clé pour l'exploration de l'homme infécond. Il requiert également une formation spécifique et une interaction entre le clinicien et l'échographiste.

2.3.4.3 Impliquer davantage les sages-femmes dans les actions de prévention de l'infertilité

L'information et l'éducation en santé sexuelle et en environnement pourrait être confiée à des sages-femmes ou à des infirmières.

Les pouvoirs publics ont déjà été conduits à élargir les compétences des sages-femmes. L'ordre des sages-femmes et les syndicats professionnels sont favorables à cette extension de compétences dans une perspective de développement de l'exercice professionnel.

Un récent rapport de l'IGAS[17] préconise le renforcement du rôle des sages-femmes en matière de prévention, notamment auprès des jeunes, à travers l'animation de programmes d'information et d'éducation à la vie affective et sexuelle, de prévention des addictions, d'amélioration de la prise en charge de la contraception et de prévention des cancers génitaux féminins.

La Mission souscrit pleinement à cet enrichissement des fonctions des sages-femmes et propose d'y intégrer l'ensemble des thèmes relatifs à l'éducation et à l'information sur la fertilité et la santé reproductive des femmes et des hommes.

Recommandation n°24 Etendre le domaine de compétence des sages-femmes à l'information, l'éducation et la prévention de l'infertilité, auprès des femmes et des hommes. Prévoir une valorisation spécifique de ces nouvelles compétences.

La Mission note à ce titre que le Plan national santé-environnement (PNSE4) (Axe1, action 6) prévoit que les sages-femmes délivreront à partir de 2023, lors du suivi à domicile post-accouchement, des conseils de prévention afin de limiter les expositions environnementales de la mère et du nouveau-né aux polluants de l'air intérieur et aux substances chimiques présentes dans les produits de consommation courante.

En outre, la Feuille de route 2021-2024 de mise en œuvre de la Stratégie nationale de santé sexuelle prévoit d'étendre les compétences de sages-femmes et des infirmières au dépistage et au traitement des IST pour tous les hommes, au-delà des seuls partenaires des femmes suivies, et d'autoriser les infirmiers et infirmières à prescrire la contraception d'urgence.

La Mission souscrit à ces nouveaux contenus intégrés au missions des sages-femmes, qui s'inscrivent pleinement dans l'extension de leurs compétences en santé reproductive des publics des deux sexes.

2.3.5 L'impact de l'environnement et du mode de vie sur la fertilité : des thématiques majeures, à intégrer dans la formation initiale et continue des professionnels de santé

Un frein important pour la prise en compte des expositions environnementales est le manque de connaissances des personnels de santé. Leur formation initiale ne comprend pas en effet d'enseignement en santé environnementale reproductive.

Un exemple de bonne pratique : le Certificat d'Etudes universitaires de « Santé Environnementale en périnatalité et fertilité » de l'Université d'Aix Marseille

La Faculté des sciences médicales et paramédicales d'Aix Marseille a mis en place en 2021 un Certificat d'Etudes Universitaires de « Santé Environnementale en périnatalité et fertilité », d'une durée d'un an (60 heures).

[17] L'évolution de la profession de sage-femme, juillet 2021

- **Programme du CEU « Santé environnementale en périnatalité et fertilité de l'Université d'Aix-Marseille**

- Concepts en santé environnementale
- Origines développementales de la santé (DOHaD)
- Perturbateurs endocriniens et fertilité féminine
- Qu'est-ce qu'une substance reprotoxique ?
- Grossesse et environnement
- Environnement et reprotoxicité masculine
- Règlementation en santé environnementale, rôles de l'ANSES
- Cannabis et fertilité humaine
- Tabac/HAP et fertilité humaine
- Connaissances des professionnels de santé et des patients en santé environnementale
- Consultation préconceptionnelle : importance et mise en place
- Présentation de la plateforme CREER, Consultation Environnementale, cas cliniques
- Grossesse et Plomb Saturnisme infantile
- Pollution atmosphérique et grossesse et périnatalité
- Atelier qualité de l'air : la maison au quotidien préparer la chambre de bébé
- Solvants et grossesse
- Pesticides et grossesse
- Néonatologie : supprimer les expositions reprotoxiques à l'hôpital
- Nutrition et santé reproductive
- Risques cosmétologiques et solutions alternatives
- Addiction et développement fœtal
- La nutrition de la mère et de l'enfant : comment réduire les risques environnementaux ?
- Prévention en santé au travail. Exemples de reprotoxiques.

Recommandation n°25 Intégrer un enseignement de santé environnementale reproductive dans l'ensemble des formations préconisées, à destination des professionnels de santé (UE, DU/DIU).

2.3.6 Récapitulatif des recommandations

Axe 3 : Former les professionnels de santé à la prévention de l'infertilité			
	Objectif	N°	**Mesures**
9	**En formation initiale**	9.1 9.2 9.3 9.4 9.5	- Dans le deuxième cycle du cursus de formation des médecins, intégrer dans l'item 37 des Epreuves classantes nationales (ECN) « Stérilité du couple » un enseignement sur la prévention de l'infertilité et créer une UE libre « Santé reproductive, causes et prévention de l'infertilité ». Pour le troisième cycle : - Intégrer un enseignement sur la prévention de l'infertilité dans l'ensemble des Diplômes d'études spécialisées (hors gériatrie, urgence, et chirurgie orthopédique). - Créer un enseignement spécifique sur la prévention de l'infertilité et la santé reproductive dans le DES de médecine générale. - Augmenter le nombre de postes financés pour la FST « Médecine et Biologie de la Reproduction- Andrologie ».
10	**En formation continue**	10.1	- Créer deux diplômes interuniversitaires (DIU) « Reproduction et prévention de l'infertilité »,

		10.2 10.3 10.4	accessibles aux médecins généralistes, pharmaciens, sages-femmes, infirmières (niveau initiation ; niveau enseignement renforcé) : - Inscrire le thème de la prévention et du diagnostic de l'infertilité parmi les priorités des CNP et des organes représentant les autres professionnels de santé. - Etendre le domaine de compétence des sages-femmes à l'information, l'éducation et la prévention de l'infertilité. - Intégrer un enseignement de santé environnementale reproductive dans les UE et DU centrés sur la reproduction.

2.4 AXE 4 : Mieux identifier et diagnostiquer les causes d'infertilité

Parmi les 150.000 tentatives d'AMP réalisées annuellement en France, l'origine de l'infertilité d'un couple hétérosexuel demeure non ou mal expliquée dans environ 30 % des cas. Selon les experts et expertes auditionnés, seulement 10 % des infertilités devraient rester réellement « inexpliquées » après une exploration adéquate du couple. Il existe donc probablement un déficit dans l'identification des causes d'infertilité.

2.4.1 Vers une meilleure disponibilité et efficacité des diagnostics génétiques pour améliorer la prise en charge des couples infertiles

La médecine génomique transforme progressivement la manière dont on diagnostique, soigne et pronostique l'évolution d'une maladie. Le champ des maladies métaboliques, cardiovasculaires, neurologiques fait déjà l'objet d'avancées majeures liées à l'analyse du génome. Les patients atteints de maladies rares ou de cancers bénéficient désormais également, grâce au séquençage de leur génome, d'une prise en charge diagnostique et thérapeutique plus personnalisée, avec pour résultats une diminution du nombre de bilans diagnostiques inutiles et onéreux, une réduction des délais d'analyses, des prises en charge plus précoces et des traitements plus efficaces.

Ce passage à la médecine génomique a été rendu possible grâce au plan France Médecine Génomique 2025 (PFM 2025) initié en 2015, sous l'égide du Premier ministre. Ce Plan ambitieux vise à élaborer et à mettre en œuvre une stratégie nationale d'amélioration des conditions de l'accès au diagnostic génétique en France.

Deux laboratoires de biologie médicale, bénéficiant des technologies de pointe pour le séquençage génomique, ont été ouverts à cet effet en 2019 : le laboratoire Sequoia pour les analyses des patients du quart nord-ouest de la France (y compris l'ile de France) et le laboratoire Auragene pour le reste du territoire.

Les conditions de prescription des analyses s'appuient sur les filières maladies rares[18], créées dans le cadre des plans 1 et 2 du même nom. Ces filières maladies rares regroupent des pathologies ayant une origine et/ou des manifestions similaires, appelées « pré-indications ». Les patients présentant ces pré-indications sont éligibles à une analyse génomique par l'un des deux laboratoires.

[18] Maladies concernant moins d'une personne sur 2000

La filière DéfiScience, par exemple, vise à fédérer les ressources et les expertises dans le domaine des Maladies Rares du Développement Cérébral et de la Déficience Intellectuelle. La filière Fireando a quant à elle pour objectif d'améliorer la lisibilité des maladies rares endocriniennes et l'efficacité des structures de prise en charge, de recherche et d'enseignement. A ce jour, la DGOS a retenu deux préindications concernant des pathologies de la reproduction : l'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) et les variations du développement sexuel d'origine gonadique ou hypothalamo-hypophysaire. Pour ces deux préindications, avant de recourir au séquençage génomique, les patients bénéficient d'un examen clinique, d'examens biologiques et d'un bilan génétique. En l'absence d'un diagnostic identifié, le dossier des patientes est discuté dans le cadre de réunions de concertation pluridiciplinaire (RCP) pour évaluer la pertinence de la prescription de l'analyse génomique. Si le dossier est validé en RCP et avec l'accord des patientes, les patientes et leurs apparentés sont prélevés et les prélèvements sanguins sont envoyés à l'une des deux plateformes Sequoia ou Auragen. Si un accès à ces diagnostics innovants est donc maintenant possible pour ces préindications, les analyses génétiques par panel de gènes restent cependant peu répandues sur le territoire. Ainsi, il est nécessaire d'optimiser la prise en charge des patients et l'envoi des prélèvements pour séquençage génomique.

Contrairement aux IOPs et aux anomalies du développement sexuel, les anomalies sévères de la spermatogénèse (incluant l'azoospermie) ne font pas partie des pré-indications retenues pour bénéficier du plan France Médecine Génomique 2025, ce qui les prive de la possibilité d'obtenir un diagnostic génétique par séquençage génomique. Les formes les plus sévères d'infertilités masculines peuvent pourtant être considérées comme des maladies rares dont la cause est très souvent génétique. Or le diagnostic de ces maladies est aujourd'hui peu performant, le bilan clinique et étiologique ne permettant pas d'identifier, dans une majorité des cas, une cause connue.

Aux yeux de la Mission, une exploration clinique plus fine des patients présentant une anomalie sévère de la spermatogenèse doit pouvoir être réalisée pour tous et dans toutes les régions.

Recommandation n°26 Intégrer les anomalies sévères de la spermatogénèse d'origine génétique dans les pré-indications retenues pour bénéficier du plan France Médecine Génomique 2025.

Recommandation n°27 Augmenter le nombre de structures susceptibles de réaliser les analyses génétiques initiales de l'infertilité.

2.4.2 Développer des technologies innovantes pour mieux diagnostiquer et prendre en charge les infertilités inexpliquées

Certaines des explorations ou techniques d'AMP ne sont à ce jour pas autorisées ou non prises en charge par l'Assurance-Maladie.

Un exemple typique des difficultés à proposer aux patients des techniques innovantes est celui de la vitrification ovocytaire et embryonnaire. Sept années ont été en effet nécessaires pour obtenir l'inscription à la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale de la vitrification ovocytaire et embryonnaire, dont l'efficacité et la supériorité étaient pourtant parfaitement reconnues depuis de nombreuses années à l'étranger.

Plusieurs freins au développement des techniques innovantes en France dans ce domaine sont identifiés :

- l'obligation qu'elles soient inscrites sur la liste des procédés biologiques utilisés en AMP (art. L. 2141-1, art. R. 2141-1-1 et suivants du code de la santé publique)
- la lourdeur et la complexité du processus de demande d'une nouvelle inscription à la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale, qui passe notamment par une étape de vote

par la Commission de Hiérarchisation des Actes de Biologie, qui ne compte aucun représentant du service public hospitalo-universitaire ou spécialiste de la reproduction.

En matière de génétique de la reproduction également, la compréhension des bases génétiques du vieillissement ovarien pourrait permettre le développement de nouvelles approches pour la prise en charge des patientes, notamment dans les domaines de la préservation de fertilité précoce.

Différentes technologies innovantes permettant de dépister et de lutter contre l'infertilité mériteraient d'être développées, telles que par exemple :

- l'étude du microbiote vaginal et endométriale,
- la recherche du virus HPV dans le sperme,
- la quantification des acides nucléiques (ADN libre et microRNA) circulant dans le sang et dans le sperme pour mieux diagnostiquer l'infertilité,
- la recherche d'ADN circulant dans les milieux de culture de Fécondation In Vitro (FIV),
- la technique d'activation de l'ovocyte en FIV,
- la culture embryonnaire sur cellules endométriales autologues maternelles,
- l'exploration de la réceptivité endométriale avant le replacement embryonnaire.

Ces examens ne sont pas/peu prescrits car ils ne sont pas inscrits à la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale et ils ne sont pas remboursés par la sécurité sociale. Une plus grande flexibilité est nécessaire pour réaliser ces actes innovants. Seule une réalisation à grande échelle permettra d'évaluer et de confirmer leur intérêt.

Recommandation n°28 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. Pour ces actes, simplifier le processus d'inscription à la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM) ou réévaluer la pertinence de l'obligation d'inscription de chacune des techniques à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM). Initier une réflexion sur la création d'une nomenclature « Biologie interventionnelle ».

Recommandation n°29 Inscrire rapidement les actes suivants, actuellement inscrits sur la liste complémentaire du référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) dans le droit commun : maturation in vitro des ovocytes (C004) ; congélation du tissu testiculaire (COO9) ; décongélation des tissus germinaux (ovaires ou testicules) (C024) ; congélation du tissu ovarien (C041) ; suivi continu des embryons (système time-laps) (C100) ; étude de la qualité du noyau du spermatozoïdes (D100) ; conservation annuelle des tissus germinaux (ovaires et testicules) (C017).

Ces recommandations s'inscrivent dans le cadre des travaux du Haut Conseil des Nomenclatures, installé en septembre 2021, chargé de piloter l'ensemble des travaux de révision de la nomenclature. La simplification du processus d'inscription dans la NABM devra être intégrée dans la réforme générale de la nomenclature en cours.

2.4.3 Mieux repérer les facteurs d'infertilité chez les hommes

Cette recommandation est issue du constat quotidien des praticiens de l'AMP, rapportant le cas d'hommes ayant déjà un parcours de plusieurs mois voire années en AMP, et ayant déjà réalisé plusieurs examens complémentaires (spermiologiques, hormonaux, d'imagerie, voire génétiques), sans avoir jamais été cliniquement examinés, en raison d'un défaut d'adressage à l'urologue/andrologue ou endocrinologue/andrologue.

En pratique, la Mission recommande que tout homme chez lequel un facteur de risque d'infertilité ou une anomalie du spermogramme a été identifié bénéficie d'une consultation uro-andrologique.

Recommandation n°30 Réaliser une consultation uro-andrologique chez tout homme ayant un facteur de risque d'infertilité ou une anomalie du spermogramme.

2.4.3.1 L'infertilité masculine et les paramètres spermatiques : potentiels indicateurs de la santé des hommes?

La santé reproductive constitue un excellent indicateur de la santé d'un individu. Eisenberg en 2014 rapporte, sur 12 000 hommes infertiles, que les hommes présentant des paramètres spermatiques altérés (nombre et mobilité) avaient un taux de mortalité significativement plus élevé. Les hommes infertiles présentent également plus de comorbidités, comparés aux témoins fertiles. La qualité du sperme est associée à la morbidité à long terme, au risque d'hospitalisation, en particulier pour diabète ou maladies cardiovasculaires : plus précisément, il existe une association entre concentration spermatique <15 M/mL et la survenue d'une hospitalisation (toutes causes confondues). 15 % des hommes infertiles pourraient souffrir d'un diabète non diagnostiqué ou d'un pré-diabète selon Boeri et al (2019) alors qu'une prévalence de 23,4 % du syndrome métabolique est rapportée dans une population d'hommes partenaires de couples infertiles selon Le et al.(année). L'infertilité masculine augmente le risque de développer un cancer testiculaire ou un cancer de la prostate selon Del Giudice, 2020. Une mauvaise qualité de spermatique est également associée à des niveaux de stress plus élevés (selon Nordkap et al. 2016) ou à un score d'anxiété et de dépression élevé (Bonghade, 2015). Les hommes infertiles sont plus à risque de sclérose en plaques (Glazer et al., 2018) ou de maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, psoriasis, maladie de Basedow, sclérose en plaques) selon Brubaker et al., 2018). Comparés aux hommes fertiles, les hommes infertiles présentent un risque plus élevé de décès, avec un risque augmentant avec la sévérité de l'oligoasthénospermie selon Del Giudice, 2021. Plus précisément, une association significative a été observée entre le taux de testostérone et la mortalité ainsi qu'entre le rapport testostérone/estradiol et la mortalité liée aux maladies cardiovasculaires (Belladelli, 2021). De même, chez la femme, dans une étude de cohorte de jumeaux Danois, un allongement du DNC a été associé à une augmentation du risque de mortalité et d'hospitalisation (Ahrendfeldt et al. 2021).

Recommandation n°31 Intégrer dans la prise en charge andrologique des hommes infertiles le dépistage des risques cardiovasculaires, sexuels et de cancer.

2.4.4 Récapitulatif des recommandations

Axe 4 : Mieux repérer et diagnostiquer les causes d'infertilité			
	Objectif	N°	**Mesures**
11	**Améliorer l'efficacité des diagnostics génétiques**	11.1 11.2	- Intégrer les anomalies sévères de la spermatogénèse d'origine génétique dans les pré-indications retenues pour bénéficier du plan France Médecine Génomique 2025. - Augmenter le nombre de structures susceptibles de réaliser les analyses génétiques initiales de l'infertilité.
12	**Mieux diagnostiquer et prendre en charge les infertilités inexpliquées**	12.1	- 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. Pour ces actes, simplifier le processus d'inscription à la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM) ou réévaluer la pertinence de l'obligation d'inscription de chacune des techniques à la

		12.2	nomenclature des actes de biologie médicale (NABM). Initier une réflexion sur la création d'une nomenclature « Biologie interventionnelle ». - Inscrire rapidement certains actes, actuellement inscrits sur la liste complémentaire du référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) dans le droit commun.
13	**Mieux repérer et diagnostiquer l'infertilité masculine**	13.1 13.2	- Réaliser une consultation uro-andrologique chez tout homme ayant un facteur de risque d'infertilité ou une anomalie du spermogramme. - Intégrer dans la prise en charge andrologique des hommes infertiles le dépistage des risques cardiovasculaires, sexuels et de cancer.

2.5 AXE 5 : Mettre en place une stratégie nationale de recherche globale et coordonnée sur la reproduction humaine et l'infertilité

2.5.1 L'infertilité ne figure pas parmi les priorités de recherche fixées par le gouvernement

2.5.1.1 En recherche fondamentale, le volet « Investissements d'avenir » de l'ANR ne comprend pas de thématique en lien avec la reproduction humaine et la fertilité

Dans un contexte de diminution durable et constante de la fertilité des hommes et des femmes, la préservation des gamètes et la lutte contre l'infertilité constituent un enjeu sociétal et démographique majeur.

Dans le domaine de la reproduction humaine et de la fertilité pourtant, de nombreux champs de recherche restent peu ou pas explorés.

Il serait tout d'abord nécessaire d'initier dès aujourd'hui, en la renouvelant tous les 10 ans, une grande enquête scientifique en population générale sur la fécondité, la fertilité et l''infertilité pour pouvoir mesurer et surveiller les évolutions démographiques et épidémiologiques.

En matière d'environnement ensuite, l'effet délétère sur la fertilité de certains polluants présents dans l'atmosphère et les biens de consommation courante est aujourd'hui démontré, mais la connaissance scientifique des liens entre ces facteurs environnementaux et leurs effets sur la santé reproductive doit sensiblement progresser, afin de définir les mesures de prévention adaptées. Les enjeux de la recherche dans ce domaine sont d'aller au-delà de la description ou de la surveillance des différents agresseurs environnementaux, pour comprendre les mécanismes et les rapports de causalité, permettant ainsi la mesure des impacts réels et des parts respectives des agresseurs ou cocktails d'agresseurs sur la fertilité et la santé reproductive.

Le rôle de l'environnement durant la grossesse, qui est le moment du développement des gonades masculines et féminines et de la mise en place de la réserve ovarienne doit également être mieux exploré au regard de la santé reproductive des descendants. De plus, l'environnement pouvant affecter les marques épigénétiques dans les gamètes (spermatozoïdes et ovocytes) et affecter ainsi la descendance, il est essentiel de promouvoir les recherches dans le domaine des origines développementales de la fertilité.

En génétique de la reproduction, la compréhension des origines génétiques de certaines pathologies très répandues comme l'insuffisance ovarienne prématurée, ou le syndrome des ovaires polykystiques chez la femme, les anomalies sévères de la spermatogénèse chez l'homme, permettrait d'améliorer sensiblement le diagnostic et la prise en charge de ces pathologies.

Dans le champ de la préservation et de la restauration de la fertilité, il apparaît indispensable d'améliorer l'état des connaissances sur la gonadotoxicité des traitements utilisés dans et hors champ du cancer, sur les mécanismes impliqués dans la régulation de la folliculogenèse et la spermatogenèse, sur la restauration de la fertilité par maturation in vivo, par greffe de tissus ou transplantation de cellules germinales.

Pourtant, les priorités de recherche en santé publique sont aujourd'hui centrées sur d'autres thématiques, telles que le cancer, les maladies dégénératives, ou les maladies rares.

Les priorités stratégiques définies par l'Etat en matière d'investissements d'avenir

L'intelligence artificielle

Les sciences humaines et sociales (SHS)

Les technologies quantiques

L'autisme au sein des troubles du neurodéveloppement

La recherche translationnelle sur les maladies rares

La production de biomédicaments

Recommandation n°32 Inscrire le thème de la santé reproductive / fertilité dans les priorités gouvernementales en matière de santé.

2.5.2 En recherche clinique, l'infertilité ne figure pas parmi les thématiques prioritaires du programme national des PHRC

Les Programmes hospitaliers de recherche clinique (PHRC) sont financés par la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) du Ministère chargé de la santé, dans le cadre d'appels à projet sélectionnés par un jury scientifique international indépendant.

Le faible nombre de programmes hospitaliers de recherche clinique (PHRC) consacrés à la prévention et au diagnostic de l'infertilité pénalise la création de filières de parcours de soins ou de diagnostics, qui pourraient pourtant éviter l'errance des patients et prévenir des AMP inutiles.

Les dossiers entrant dans le cadre des thématiques prioritaires définies par le Ministère chargé de la santé connaissent un taux de sélection plus élevé que les autres dossiers.

Ces thématiques prioritaires sont actuellement au nombre de trois : les soins primaires, la santé mentale, la prévention en santé.

Ces priorités vont être redéfinies en 2022. La Mission estime que compte tenu des enjeux associés à la lutte contre l'infertilité, cette thématique aurait vocation à être intégrée parmi les priorités prochainement redéfinies.

Recommandation n°33 Inscrire la prévention de l'infertilité dans les priorités thématiques de financement des appels à projet des PHRC, qui vont être redéfinies en 2022.

2.5.3 En conséquence, une recherche fragmentée, majoritairement appréhendée par le prisme d'autres thématiques et sous-financée

2.5.3.1 L'absence d'appels d'offres et d'équipes de recherche dédiés

En l'absence d'appels d'offres dédiés à la thématique Reproduction-Fertilité[19], les chercheurs spécialisés en biologie de la reproduction sont contraints, pour mener à bien leurs projets de recherche, de déposer des demandes de financement sur d'autres thématiques, comportant un lien avec l'infertilité, telles que le cancer, la génétique, le métabolisme ou l'environnement. L'absence d'appels d'offres de recherche dédiés à la reproduction constitue un véritable handicap au développement de la recherche dans ce domaine, qu'il s'agisse de recherche fondamentale, de recherche clinique, de physiopathologie ou de santé publique.

De fait, très peu d'équipes de recherche ont pour thème principal la reproduction humaine. Ainsi, sur les 1145 équipes de l'INSERM, l'organisme n'en a recensé qu'une ayant la fertilité comme thème propre et 31 travaillant sur des thématiques en relation avec la fertilité[20], dans le cadre de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan).

2.5.3.2 Une attractivité insuffisante de la discipline

Les équipes de recherche travaillant sur la reproduction humaine sont généralement de petite taille, et peinent à recruter de jeunes chercheurs sur cette thématique. Les offres de projets de recherche limitées, le faible niveau des financements, le manque de visibilité dont souffre cette discipline, le faible rayonnement international des sociétés savantes françaises, non fédérées au sein d'une entité nationale interdisciplinaire, le manque d'outils autorisés par la réglementation nationale, notamment en génétique, limitent sa compétitivité et induisent un manque d'attractivité de la reproduction humaine en France chez les jeunes chercheurs.

La qualité du recrutement de chercheurs et ingénieurs sur ces thématiques s'en ressent, enclenchant un cercle vicieux aboutissant au déclin des laboratoires nationaux dans cette discipline, par rapport à leurs voisins européens.

La Mission propose de pallier le manque de soutien actuel aux équipes dédiées à la recherche sur la reproduction humaine, et de faciliter le recrutement de chercheurs de haut niveau, grâce à l'instauration d'un plan pluri annuel de financement de thèses, pour constituer un vivier de chercheurs en reproduction. Cette mesure permettrait de développer l'attractivité de cette thématique auprès des jeunes chercheurs, et, à plus long terme, de renforcer les équipes existantes et d'en former de nouvelles.

La Mission propose de pallier le manque de soutien actuel aux équipes dédiées à la recherche sur la reproduction humaine, et de faciliter le recrutement de chercheurs de haut niveau, grâce à l'instauration d'un plan pluri annuel de financement de thèses. Cette mesure permettrait de développer l'attractivité de cette thématique auprès des jeunes chercheurs et, sur le plus long terme, de renforcer les équipes existantes et en former de nouvelles.

[19] A l'exception de l'appel d'offre national de l'ABM ciblé sur l'AMP, d'un montant maximum alloué de 40 000 euros.
[20] Equipes de recherche labellisées pour lesquelles le mot clé « fertilité » apparaît lors d'une recherche informatique.

Recommandation n°34 Flécher 10 allocations doctorales par an pendant 5 ans sur la reproduction humaine et la lutte contre l'infertilité, financées directement par le Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation (coût total : 5 M€).

2.5.3.3 La recherche en reproduction humaine est pénalisée par un niveau de financement très en deçà des besoins et une sous-représentation au sein des comités d'experts

Recherche fondamentale : un budget moyen annuel de 2,5 M€ pour la reproduction humaine et la fertilité

Créée en 2005, l'Agence nationale de la recherche (ANR), établissement public placé sous la tutelle du ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation, met en œuvre le financement de la recherche sur projets.

Seuls cinquante projets ont été financés par l'ANR sur les huit dernières années (2014 et 2021) sur la thématique Reproduction et lutte contre l'infertilité.

Dans le cadre des demandes de financement ANR, il n'existe pas d'item ciblé sur la fertilité humaine (les mots clés tels que gamètes, ovocytes, spermatozoïdes, gamétogenèse, embryons, fertilité, infertilité, épigénétique, sont inexistants) ;

Le budget global consacré aux appels à projets pour 2021 s'élève à 1 Mds €. Les projets financés par l'Agence sur la thématique « Reproduction et lutte contre l'infertilité » n'ont pourtant représenté en moyenne que 2,5 € par an sur les huit dernières années (2014-2021), ce qui dénote un certain désintérêt pour ce sujet. Le seul budget de fonctionnement annuel de l'agence (36 M€ en 2019) est supérieur aux fonds cumulés octroyés par l'Agence à la reproduction et à la lutte contre l'infertilité sur la dernière décennie.

L'Agence de la Biomédecine (ABM) finançait quant à elle jusqu'en 2015 des projets de séquençage génomique visant à déterminer les causes de l'infertilité. Aujourd'hui l'ABM a mis fin à ce type de financements. En 2021, l'ABM n'a consacré que 147 000 € au financement d'appels d'offres en recherche, et 100 000 € seulement sont budgétés pour 2022.

L'absence d'experts et expertes en reproduction dans les conseils décisionnaires de financement de la recherche

Par ailleurs, les conseils décisionnaires nationaux des financements de la recherche en France ne comprennent pas de représentants de la médecine et biologie de la reproduction humaine.

Au sein de l'ANR, sept Comités de Pilotage de la Programmation (CPP) sont chargés d'élaborer le plan d'action de l'ANR, feuille de route des priorités scientifiques et des outils de financement.

Les champs disciplinaires de ces sept Comités sont : Sciences de la Vie, Énergie et Matériaux, Numérique, Environnement, Sciences Humaines et Sociales, Mathématiques, Physique de la Matière.

Les CPP associent des représentants du ministère chargé de la recherche, de l'ANR, des autres ministères, des Alliances, du CNRS, de la Conférence des Présidents d'Université (CPU) et de la recherche privée.

L'évaluation des projets est quant à elle confiée aux Comités d'Evaluation Scientifique (CES), composés de personnalités appartenant aux communautés de recherche.

Aucun de ces comités ne comprend d'expert en reproduction humaine. Comment alors assurer l'évaluation et la programmation des projets de recherche présentés dans ce domaine ?

Ces lourdes difficultés de financement induisent un certain découragement chez les équipes de chercheurs, qui déclarent passer autant de temps à rechercher des financements qu'à effectuer leurs recherches. Le coût annuel de la recherche de financement par les chercheurs, estimé en nombre de mois, aboutit à un total de 150 millions d'euros pour le pays, bien supérieur à celui des financements octroyés.

Recommandation n°35 Doter le comité de pilotage de la programmation de l'ANR consacré aux sciences de la vie et le comité de sélection des projets d'au moins un expert dans le champ de la reproduction humaine ; Communiquer chaque année une liste d'experts et expertes de la reproduction humaine à l'ANR.

Recherche clinique : 5000 € par an et par chercheur pour l'INRAE

L'INRAE met en œuvre des dispositifs expérimentaux sur des modèles animaux (rongeurs, poissons-modèles) et des espèces d'intérêt tels que lapin, ovins, ruminants, équins et porcins qui représentent souvent des modèles plus proches de l'espèce humaine d'un point de vue physiologique que ne le sont les rongeurs. Il est possible dans ces espèces de procéder à des inséminations artificielles, fécondations in vitro, transferts d'embryons, d'étudier la fonction des gènes impliqués dans les processus développementaux, et d'élucider les relations génotype/phénotype, d'autant plus que les outils d'exploration de la mise en place des marques épigénétiques sont disponibles dans beaucoup d'espèces domestiques. Les modèles animaux permettent également d'explorer, dans des conditions précisément contrôlées, l'impact de régimes alimentaires déséquilibrés ou d'exposition à des polluants sur les processus de reproduction au cours de la vie et au fil des générations.

L'INRAE ne consacre cependant en moyenne que 650 000 €/an au volet « reproduction » de la recherche animale, ce qui ne représente qu'un budget de 5000 € annuel par chercheur.

Des financements privés difficiles à évaluer

La Fondation pour la recherche médicale (FRM) fait état d'une cinquantaine de projets financés sur les thématiques « Fertilité » et « Reproduction » entre 2017 et 2021, pour un montant cumulé de 8,2 M€.

L'industrie pharmaceutique attribue également des financements et finance des bourses de recherche internationales. Le total de ces financements n'est pas connu.

2.5.4 Les nouveaux Programmes et équipements prioritaires de recherche (PEPR) constituent un outil adapté aux enjeux et besoins de financement de la fertilité et de la santé reproductive du couple

Les « Programmes et équipements prioritaires de recherche » (PEPR), nouveaux instruments de financement de la recherche, inscrits dans le quatrième Programme d'investissements d'avenir (PIA4), visent à construire ou consolider un leadership français dans des domaines scientifiques liés à une transformation technologique, économique, sociétale, sanitaire, environnementale, et considérés comme prioritaires aux niveaux national ou européen. A travers le lancement de ces PEPR, l'Etat souhaite structurer les communautés scientifiques susceptibles de participer à ces programmes au meilleur niveau.

Il existe deux sortes de PEPR :

- Les PEPR des stratégies nationales (enveloppe 2 Md€) constituent le volet amont d'une vingtaine de stratégies, dites stratégies « d'accélération », décidées par l'Etat dans le cadre de ses priorités d'investissements dans des secteurs ou technologies d'avenir. A cet effet tous les leviers (financements, normes, recherche, formation…) sont mobilisés dans une stratégie

cohérente et globale grâce à un pilotage interministériel confié au Secrétariat général pour l'investissement, permettant de garantir une mise en œuvre efficace et rapide. Ces priorités d'investissements sont évolutives afin de faire face aux nouveaux défis qui peuvent surgir sur le long terme. Chaque stratégie d'accélération lancées par l'Etat est dotée d'un PEPR.

Quinze PEPR ont déjà été lancés dans le cadre des stratégies nationales pour un montant total d'investissement de 993 M€ :

Tableau 3 : PEPR déjà lancés dans le cadre des stratégies nationales et financements associés

PEPR	Pilotes	Financements associés
Technologies quantiques	CEA CNRS INRIA	**150 M€**
Hydrogène décarboné	CEA CNRS	**80 M€**
Enseignement et numérique	AMU CNRS INRIA	**77 M€**
Cybersécurité	CEA CNRS INRIA	**65 M€**
Solutions pour la ville durable et innovations territoriales	CNRS Université Gustave Eiffel	**40 M€**
Recyclabilité, recyclage et réincorporation des matériaux recyclés	CNRS	**40 M€**
Maladies Infectieuses Emergentes – Menaces NRBC » sur l'initiative PREZODE	CIRAD INRAE IRD	**30 M€**
Maladies infectieuses (ré)émergentes et Menaces NRBC	INSERM	**80 M€**
Santé numérique	INSERM INRIA	**60 M€**
Biothérapies et bioproduction de thérapies innovantes	INSERM CEA	**80 M€**

Source : www.gouvernement.fr/recherche-programmes-et-equipements-prioritaires-de-recherche

Au vu des thématiques retenues par l'Etat pour intégrer les stratégies nationales d'accélération, il apparaît que qu'une thématique « Reproduction humaine et fertilité » aurait vocation à s'inscrire parmi ces stratégies nationales. En effet, elle est porteuse d'enjeux sociétaux et environnementaux majeurs, et doit s'inscrire à ce titre parmi les priorités gouvernementales.

- Les PEPR exploratoires (enveloppe 1 Md€) visent des secteurs scientifiques ou technologiques en émergence pour lesquels l'Etat souhaite identifier et structurer ces communautés afin de pouvoir inscrire ces thématiques, si cela s'avère pertinent dans quelques années, dans de nouvelles stratégies nationales couvrant tant l'amont que l'aval. Le soutien moyen apporté à chacun de ces PEPR exploratoires est de 50 M€ (entre 20 M€ et 120 M€) ; les PEPR exploratoires visent des secteurs en émergence avec des travaux de recherche dont les domaines d'application peuvent, pour certains, relever encore d'hypothèses de travail. Il s'agit d'explorer des champs scientifiques dont les retombées espérées peuvent être multiples.

Il est prévu de lancer une vingtaine de PEPR exploratoires dans les trois premières années du Plan d'investissement pour l'avenir (PIA4). Dans le cadre de la première vague lancée en mai 2021, 19 dossiers ont été déposés le 30 juillet 2021, au sein desquels, sur la proposition du jury international, l'Etat a décidé de retenir quatre programmes :

Tableau 4 : Les 4 PEPR exploratoires retenus dans le cadre de la première vague

Titre du programme	Etablissement(s) pilote(s)
DIADEME	CEA
Dispositifs intégrés pour l'accélération du déploiement de matériaux émergents.	CNRS
FairCarboN	CNRS
Le carbone dans les écosystèmes continentaux : leviers et trajectoires pour la neutralité carbone.	INRAE
MoleculArXiv	CNRS
Stockage de données massives sur Adn et polymères artificiels.	
OneWater	BRGM
Eau Bien Commun.	CNRS INRAE

Source : www.gouvernement.fr/recherche-programmes-et-equipements-prioritaires-de-recherche

La deuxième vague de cet appel à programme a été lancée au 3e trimestre 2021. La troisième vague sera initiée en avril 2022.

La Mission propose la création d'un PEPR de stratégie nationale « Reproduction humaine et Fertilité ». Cet outil offrant un financement pluriannuel (5 à 10 ans) structurant est en effet particulièrement adapté aux enjeux et aux besoins de financements associés à la thématique de la reproduction humaine et de la lutte contre l'infertilité.

Recommandation n°36 Solliciter l'intégration d'une stratégie nationale « fertilité, endométriose, santé reproductive et santé de la femme » parmi les stratégies nationales d'accélération, dotées d'un PEPR ; alternativement, candidater à l'obtention d'un PEPR exploratoire dans le cadre de la troisième vague, démarrant en avril 2022.

2.5.5 Les thèmes de recherche à privilégier

En s'appuyant sur les auditions de l'ensemble des experts et expertes nationaux et internationaux, chaque groupe de travail du Comité de pilotage s'est attaché à définir les objectifs de recherche prioritaires en santé reproductive et sexuelle, en cohérence avec les besoins identifiés auprès de la population.

L'ensemble des thèmes de recherche à soutenir est présenté de manière plus détaillée en annexe 6.

2.5.5.1 Développer une recherche sur la mesure de l'infertilité

La réalisation d'une enquête scientifique régulière (tous les 10 ans) en population générale sur l'infertilité et la fécondité permettrait de disposer de données épidémiologiques pour suivre la prévalence de l'infertilité en replaçant ce phénomène dans la dynamique démographique de fécondité du pays. La mesure de l'infertilité devrait également être articulée avec l'exploration de l'accès aux soins en analysant de possibles inégalités sociales et territoriales.

2.5.5.2 Développer une recherche sur les déterminants environnementaux de l'infertilité

Recherche sur les troubles de la fertilité (dont l'endométriose), la santé reproductive et les facteurs influençant le développement (reprotoxiques), incluant notamment l'hygiène de vie, l'effet des PE, d'autres facteurs environnementaux (chimiques et physiques), médicamenteux et l'exposome dans son ensemble. On s'intéressera également aux risques associés aux infections, en particulier virales, de la sphère génitale.

2.5.5.3 Développer une recherche sur les déterminants et mécanismes génétiques, leurs interactions avec les facteurs environnementaux et leurs conséquences physiopathologiques.

Toutes les causes génétiques et épigénétiques de l'infertilité sont concernées ainsi que les troubles de la fertilité et du développement de l'appareil reproductif. Sont concernés par exemple le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), l'insuffisance ovarienne prématurée, les anomalies sévères de la spermatogénèse. Des études de cohortes de grande ampleur seront encouragées alliant le recueil de données cliniques et de prélèvement biologiques de qualité et la combinaison d'analyses génomiques, épigénétiques, protéomiques et métabolomiques.

2.5.5.4 Développer une recherche clinique et préclinique sur la prise en charge des couples infertiles

Cette recherche portera sur l'amélioration du diagnostic de l'infertilité, l'amélioration de la prise en charge en AMP, le suivi des sujets infertiles et des enfants nés par AMP.

Pour mener à bien cet axe, des études précliniques et cliniques sur les procédures de restauration de la fertilité devront être soutenues, avec le développement de projets sur la préservation et la restauration de la fertilité dans le cadre de traitements gonado-toxiques, principalement en traitement du cancer, incluant l'évaluation quantitative et qualitative, de la production des gamètes jusqu'au conceptus.

2.5.6 Améliorer les connaissances scientifiques sur la physiopathologie de l'infertilité, la qualité embryonnaire et la qualité des gamètes, les échecs d'implantation et la réceptivité endométriale

Seront soutenues les recherches sur les anomalies utérines congénitales et acquises, y compris les pathologies infectieuses, immunologiques de l'endomètre responsables d'infertilité par échec d'implantation.

2.5.7 Financer des outils et infrastructures pour soutenir la recherche sur l'infertilité

Toutes les disciplines et approches, allant de la physiologie, incluant biologie moléculaire et cellulaire, à la toxicologie in vitro et in vivo et à l'épidémiologie ou la sociologie devront être mobilisées. Le développement de modèles (notamment cellulaires, ex-vivo et animaux…) sera encouragé pour répondre aux thématiques décrites ci-dessus.

La recherche en fertilité humaine doit également pouvoir s'appuyer sur des échantillons biologiques de qualité. De plus, la rareté de certains tableaux pathologiques nécessite une coordination nationale pour l'efficience de la recherche. Les Centres de Ressources Biologiques (CRB) sont des centres de conservation de ressources biologiques recueillies selon de stricts critères d'éthique et de qualité. Des CRBs, tels que Germethèque qui coordonne un réseau de 12 Centres hospitalo-universitaires (CHU) nationaux doivent être soutenus.

La création de registres sera également soutenue, en particulier pour le suivi des enfants issus d'AMP.

Recommandation n°37 Engager sans délai des recherches sur les thèmes prioritaires définis par la Mission : l'amélioration des connaissances scientifiques sur la physiopathologie de l'infertilité, la qualité embryonnaire et la qualité des gamètes, les échecs d'implantation et la réceptivité endométriale, la mesure de l'infertilité, ses déterminants environnementaux, la compréhension de ses mécanismes génétiques.

Recommandation n°38 S'assurer de l'accès sur l'ensemble du territoire à un CRB Germethèque, centre de ressources biologiques dédié à la collecte et à la conservation d'échantillons biologiques liés à la fertilité, la biologie de la reproduction et le développement humain.

2.5.8 Récapitulatif des recommandations

Axe 5 : Mettre en place une stratégie nationale de recherche globale et coordonnée sur la reproduction humaine et l'infertilité			
	Objectif	N°	**Mesures**
14	**Intégrer la fertilité et la santé reproductive dans les priorités nationales**	14.1 14.2	- Inscrire le thème de la fertilité et la santé reproductive dans les priorités gouvernementales en matière de santé. - Inscrire la prévention de l'infertilité dans les priorités thématiques de financement des appels à projet des PHRC.
15	**Accroître l'attractivité de cette discipline auprès des jeunes chercheurs**	15.1	- Flécher 10 allocations doctorales par an pendant 5 ans sur la reproduction humaine et la lutte contre l'infertilité, financées directement par le Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation

16	**Mieux représenter la fertilité et la santé reproductive au sein des instances de sélection des projets de recherche**	16.1	- Doter le comité de pilotage de la programmation de l'ANR consacré aux sciences de la vie et le comité de sélection des projets d'au moins un expert dans le champ de la reproduction humaine ; Communiquer chaque année une liste d'experts et expertes de la reproduction humaine à l'ANR.
17	**Mieux financer la recherche sur la reproduction humaine et l'infertilité**	17.1	- Solliciter l'intégration d'une stratégie nationale « Reproduction humaine – Infertilité » parmi les stratégies nationales d'accélération, dotées d'un PEPR ; alternativement, candidater à l'obtention d'un PEPR exploratoire dans le cadre de la troisième vague, démarrant en avril 2022.
18	**Engager la recherche sur des thèmes prioritaires**	18.1	Engager sans délai des recherches sur les thèmes prioritaires définis par la Mission : l'amélioration des connaissances scientifiques sur la physiopathologie de l'infertilité, la qualité embryonnaire et la qualité des gamètes, les échecs d'implantation et la réceptivité endométriale, la mesure de l'infertilité, ses déterminants environnementaux, la compréhension de ses mécanismes génétiques.
19	**Développer la collecte d'échantillons**	19.1	- S'assurer de l'accès sur l'ensemble du territoire à un CRB Germethèque, centre de ressources biologiques dédié à la collecte et à la conservation d'échantillons biologiques liés à la fertilité, la biologie de la reproduction et le développement humain.

2.6 AXE 6 : 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

2.6.1 Un déficit de coordination dans la politique de prévention et de prise en charge de l'infertilité

Concernant la recherche, la thématique de la fertilité, de la santé reproductive et de la reproduction humaine souffre d'un déficit d'identification et de visibilité en lien avec l'absence d'une politique de recherche ciblée et coordonnée (cf 2.5).

En matière de politique de prévention, on retrouve la même absence de coordination. Aucune entité n'incarne cette thématique, conduisant les associations à agir de manière dispersée, et les pouvoirs publics (Education nationale, Ministère chargé de la santé, Ministère chargé de l'environnement, Ministère de l'Enseignement supérieur et de la recherche), à sous-représenter, voire ignorer ce sujet pourtant fondamental, au sein des programmes scolaires, des plans nationaux de santé publique, et des programmes de recherche.

En matière de prise en charge des patients enfin, les 103 centres d'AMP exercent également de manière dispersée, avec un déficit de liens transversaux, de coordination et d'animation. Il en résulte des performances et des pratiques variables, n'assurant pas une égalité d'accès à des soins de qualité sur l'ensemble du territoire, et une absence de capitalisation et de diffusion des meilleures pratiques.

C'est pourquoi la mission considère qu'il est indispensable de mettre en place au niveau national un organisme à même d'incarner ce principe coordonnateur faisant fortement défaut aujourd'hui.

2.6.2 La création d'un Institut national de la fertilité (INF) permettrait d'incarner la thématique de l'infertilité, et d'impulser, d'animer et de coordonner une stratégie nationale de prévention de l'infertilité

La lutte contre l'infertilité constitue une problématique d'incidence médicale, sociétale et environnementale majeure. Pourtant, cette discipline n'est présente en tant que telle, ni dans le domaine de la recherche, où elle est traitée comme un sous-produit d'autres disciplines (environnement, cancer, obésité…), ni dans les Plans nationaux de santé publique, focalisés sur la santé sexuelle (stratégie nationale de santé sexuelle) et les liens entre Environnement et santé humaine (Plan national santé environnement). Au regard des enjeux considérables qui lui sont associés, la fertilité doit acquérir une existence propre, être clairement identifiée dans le débat public, et être dotée de structures et de moyens en rapport avec ces enjeux.

La Mission appelle donc de ses vœux la création d'un Institut national de la fertilité (INF) qui aurait pour vocation première d'incarner cette discipline aux yeux de tous, et de l'installer durablement, comme priorité nationale, au sein des politiques publiques.

En outre, le constat actuel de fragmentation de la recherche et de l'offre de soins, justifie aux yeux de la Mission la création d'un organisme national dédié à cet objectif. A l'instar de la « Cancérologie » ou des « Pathologies cardio-vasculaires » bénéficiant de nombreux plans d'investissement en matière de recherche et d'innovation, la « Fertilité » féminine et masculine et la santé reproductive doivent également être reconnues comme une priorité de Santé Publique.

Doté d'un budget annuel que la Mission a estimé à 40 M€ environ, l'Institut national de la fertilité (INF) aurait pour missions de :

- Coordonner de manière holistique, les actions de lutte contre les infertilités, en partenariat avec la sphère institutionnelle et associative. Développer des collaborations Européennes et internationales. Assurer le suivi du plan fertilité. Articuler son action avec les ARS et l'ABM ;
- Promouvoir une approche intégrée et transversale de la lutte contre l'infertilité : assurer l'articulation des actions de prévention, de dépistage, de recherche et de soins. Lutter contre les inégalités face à l'infertilité ;
- Initier et soutenir l'innovation médicale, scientifique et technologie : organiser des appels à projets compétitifs conjoints avec l'ANR et les autres instituts à caractère scientifique et technique. Piloter le PEPR « Fertilité, santé reproductive et Reproduction Humaine » puis sa poursuite à terme dans le cadre des appels d'offre de l'ANR. Piloter l'attribution de bourses de thèse. Gérer pour le compte de la DGOS, le PHRC-F (programme hospitalier de recherche clinique en fertilité), avec pour objectifs de traduire plus vite les découvertes fondamentales en avancées au bénéfice des couples infertiles, et de développer des outils diagnostiques biologiques favorisant une prise en charge thérapeutiques personnalisés pendant le parcours de soins.
- Promouvoir les études multicentriques pour améliorer la prise en charge des personnes infertiles
- Faire de la recherche française en fertilité et santé reproductive une référence internationale. ;
- Produire des expertises ;
- Piloter la production et la diffusion de campagnes d'information ; le financement d'un site internet dédié et d'un numéro vert ;
- Assurer une fonction d'observation et l'évaluation : création de registres, création d'un observatoire de la fertilité ; création et gestion d'une base de données nationale sécurisée

unique des couples infertiles pris en charge dans les centres d'AMP français et accessibles pour des études cliniques.

- Coordonner et optimiser la prise en charge des patients au niveau territorial : production de recommandations, promotion de parcours de soin personnalisés, harmonisation des pratiques pour assurer l'égalité d'accès à une prise en charge de qualité au travers de la DNC en AMP (DNC-A) ; appels à projets sur les populations vulnérables.
- Le suivi de la santé des enfants conçus par AMP.
- Favoriser l'amélioration de la qualité de vie pendant la prise en charge thérapeutique et après des femmes souffrant d'IOP et des hommes souffrant d'azoospermique sécrétoire) dont l'espérance de vie est plus courte que celle des personnes fertiles.
- Piloter la formation et la mise à jour des connaissances des professionnels de santé en fertilité et en santé reproductive.

Pour mener à bien sa feuille de route, l'Institut national de la Fertilité s'appuie sur des experts et des acteurs de la société civile

La Mission considère que la création d'un tel organisme ne pèserait pas sur les finances de l'Etat, dans la mesure où, par le développement d'une politique de prévention appropriée (dépistage précoce, amélioration du diagnostic, élucidation des causes d'infertilité aujourd'hui inexpliquées), il permettrait de réduire sensiblement la demande d'AMP (coût d'une naissance issue d'une FIV : 13 000 €)

Actuellement, 150 000 cycles d'AMP sont réalisés chaque année. Ce nombre est appelé à augmenter sensiblement avec l'éligibilité de nouveaux publics depuis la loi bioéthique du 2 août 2021 (femmes seules non mariées, couples de femmes).

Ainsi, une réduction annuelle du nombre de cycles d'AMP permettrait de financer le nouvel Institut, tout en évitant des actes d'AMP inutiles et générateurs de souffrances et d'espoirs déçus pour les couples s'y engageant.

2.6.3 Instaurer un comité de suivi de la stratégie nationale de de lutte contre l'infertilité

Afin d'assurer la mise en œuvre de la stratégie nationale de prévention et de lutte contre l'infertilité et de prévention, et dans l'attente de la création de l'Institut national de la Fertilité, la Mission recommande la mise en place d'un Comité de suivi pour la réalisation du plan d'action. Il assurerait, à ce titre, la coordination ministérielle et interministérielle de l'ensemble des objectifs du plan, en mobilisant et impliquant les différentes parties prenantes, particulièrement les professionnels de santé, les associations d'usagers et la société civile. Ce comité de suivi assurerait la gestion du Plan en mode projet et rendrait compte régulièrement de son avancement, à l'aide d'indicateurs et d'un suivi budgétaire rigoureux.

Composé d'une équipe de spécialistes et de chefs de projets, il s'appuierait sur un comité de pilotage chargé de la supervision du suivi des actions du plan et de leurs adaptations. Ce comité de pilotage piloterait sa mise en œuvre et proposerait des adaptations du plan en fonction de l'évolution du contexte. Il préconfigurera également la mise en place de l'INF

Recommandation n°39 Créer un institut national de la Fertilité, organisme fédérateur, incarnant la discipline, qui aurait pour missions de :

- concevoir, déployer et financer une stratégie de recherche globale sur la fertilité et la santé reproductive , en collaboration avec les organismes nationaux de recherche ;

- définir et animer une stratégie de communication intégrant l'éducation, l'information, le dépistage et la prévention précoces en santé reproductive et sexuelle, la formation des professionnels de santé, et la mobilisation des acteurs institutionnels ;
- coordonner et faire évoluer l'offre de prise en charge des patients dans le sens d'un réseau de centres experts et expertes pluridisciplinaires, avec pour objectif le développement des compétences des professionnels et la réduction des inégalités territoriales en matière de prise en charge des patients.

2.6.4 Récapitulatif des recommandations

Axe 6 : 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			
	Objectif	N°	**Mesures**
20	**Incarner le pilotage et la coordination de l'ensemble des acteurs**	20.1	- Créer un Institut national de la Fertilité (INF), incarnant la discipline, chargé de piloter, d'animer et de coordonner la recherche, les actions de prévention de l'infertilité et la prise en charge des patients.
21	**Assurer la mise en œuvre du Plan**	21.1	- Instaurer un Comité de suivi du plan d'action, garant de la bonne mise en œuvre du plan.

RÉFÉRENCES

1.1 L'infertilité : un enjeu majeur de santé publique

BELGHERBI S. DE LA ROCHEBROCHARD E. 2018. Can men be trusted in population-based surveys to report couples' medical care for infertility? BMC Medical Research Methodology, 18(1):111. DOI: 10.1186/s12874-018-0566-y

BEN MESSAOUD K. BOUYER J. DE LA ROCHEBROCHARD E. 2020. Infertility Treatment in France, 2008-2017: A Challenge of Growing Treatment Needs at Older Ages. American Journal of Public Health, 110(9):1418-1420. DOI: 10.2105/AJPH.2020.305781.

SLAMA R. HANSEN O.K. DUCOT B. BOHET A. SORENSEN D. GIORGIS ALLEMAND L. EIJKEMANS M.J. ROSETTA L. THALABARD J.C. KEIDING N. BOUYER J. 2012. Estimation of the frequency of involuntary infertility on a nation-wide basis. Human Reproduction, 27(5):1489-1498. DOI: 10.1093/humrep/des070

SOULLIER N. BOUYER J. POULY J.-L. GUIBERT J. LA ROCHEBROCHARD (DE) E. 2011. Effect of the woman's age on discontinuation of IVF treatment. Reproductive Biomedicine Online, 22(5):496-500. DOI: 10.1016/j.rbmo.2011.01.013.

DE LA ROCHEBROCHARD E. 2018. 1 enfant sur 30 conçu par assistance médicale à la procréation en France. Population et Sociétés, n° 556. DOI: 10.3917/popsoc.556.0001.

LERIDON H. 2004. Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age? A model assessment. Human Reproduction, 19(7):1548-1553. DOI: 10.1093/humrep/deh304.

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. Human Reproduction, 23(6):1312-1319. DOI: 10.1093/humrep/den106.

1.2 Le déclin naturel de la fertilité avec l'âge constitue le premier facteur d'infertilité

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. Human Reproduction, 23(6):1312-1319. DOI: 10.1093/humrep/den106.

1.3 Des facteurs sociétaux expliquent le recul de l'âge de la première maternité

DEBEST C. MAZUY M. EQUIPE DE L'ENQUÊTE FECOND 2014. Rester sans enfant : un choix de vie à contre-courant. Population et Sociétés, (508):1-4. DOI: 10.3917/popsoc.508.0001.

DEBEST C. 2014. Le choix d'une vie sans enfant. Presses Universitaires de Rennes. ISBN: 2753534527.

INED – Population & Sociétés n°575, mars 2020, France : la fécondité la plus élevée d'Europe

REGNIER-LOILIER A. 2007. Avoir des enfants en France – Désirs et réalité. Les cahiers de l'INED.

Revue économique de l'OCDE n° 41, 2005/2 POLITIQUES, Institutions et taux de fécondité : une analyse sur données de panel appliquée aux pays de l'OCDE. Anna Cristina d'Addio et Marco Mira d'Ercole, p 10

1.4 L'impact des facteurs environnementaux

Franssen WMA, Massa G, O. Eijnde B, Dendale P, Hansen D, Verboven K. Aberrant Mechanical Efficiency during Exercise Relates to Metabolic Health and Exercise Intolerance in Adolescents with Obesity. IJERPH 2021;18:10578. https://doi.org/10.3390/ijerph182010578.

Santé reproductive et perturbateurs endocriniens. Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire 2018;22–23.

Skakkebæk NE, Lindahl-Jacobsen R, Levine H, Andersson A-M, Jørgensen N, Main KM, et al. Environmental factors in declining human fertility. Nat Rev Endocrinol 2021. https://doi.org/10.1038/s41574-021-00598-8.

Veras, M.M., Damaceno-Rodrigues, N.R., Silva, R.M.G., Scoriza, J.N., Saldiva, P.H.N., Caldini, E.G. and Dolhnikoff, M. (2009) Chronic exposure to fine particulate matter emitted by traffic affects reproductive and fetal outcomes in mice. Environmental Research 109, 536–543.

Massányi, Peter, Martin Massányi, Roberto Madeddu, Robert Stawarz, et Norbert Lukáč. « Effects of Cadmium, Lead, and Mercury on the Structure and Function of Reproductive Organs ». Toxics 8, no 4 (29 octobre 2020): 94. https://doi.org/10.3390/toxics8040094.

Bhardwaj, Jitender K., Aakansha Paliwal, et Priyanka Saraf. « Effects of Heavy Metals on Reproduction Owing to Infertility ». Journal of Biochemical and Molecular Toxicology 35, no 8 (août 2021). https://doi.org/10.1002/jbt.22823.

Canipari, Rita, Lucia De Santis, et Sandra Cecconi. « Female Fertility and Environmental Pollution ». International Journal of Environmental Research and Public Health 17, no 23 (26 novembre 2020): 8802. https://doi.org/10.3390/ijerph17238802.

Jégou, Bernard. « Le paradigme de l'exposome : définition, contexte et perspective ». médecine/sciences 36, no 11 (novembre 2020): 959 60. https://doi.org/10.1051/medsci/2020230.

Steegers-Theunissen, R. P., J. Twigt, V. Pestinger, et K. D. Sinclair. « The periconceptional period, reproduction and long-term health of offspring: the importance of one-carbon metabolism ». Hum Reprod Update 19, no 6 (novembre 2013): 640 55. https://doi.org/10.1093/humupd/dmt041.

Tom P Fleming et al., « Origins of Lifetime Health around the Time of Conception: Causes and Consequences », The Lancet 391, no 10132 (mai 2018): 1842 52, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30312-X.

Chavatte-Palmer, Pascale, François Vialard, Anne Tarrade, Charlotte Dupont, Véronique Duranthon, et Rachel Lévy. « DOHaD et programmation pré- et péri-conceptionnelle ». médecine/sciences 32, no 1 (janvier 2016): 57 65. https://doi.org/10.1051/medsci/20163201010.

Junien, Claudine, Polina Panchenko, Luciano Pirola, Valérie Amarger, Bertrand Kaeffer, Patricia Parnet, Jérôme Torrisani, Francisco Bolaños Jimenez, Hélène Jammes, et Anne Gabory. « Le nouveau paradigme de l'origine développementale de la santé et des maladies (DOHaD): Épigénétique, environnement : preuves et chaînons manquants ». médecine/sciences 32, no 1 (janvier 2016): 27 34. https://doi.org/10.1051/medsci/20163201006.

Nilsson, Eric E, Ingrid Sadler-Riggleman, et Michael K Skinner. « Environmentally Induced Epigenetic Transgenerational Inheritance of Disease ». Édité par Isabelle Mansuy. Environmental Epigenetics 4, no 2 (1 avril 2018). https://doi.org/10.1093/eep/dvy016.

Rolfo, A., Nuzzo, A.M., De Amicis, R., Moretti, L., Bertoli, S. and Leone, A. (2020) Fetal–Maternal Exposure to Endocrine Disruptors: Correlation with Diet Intake and Pregnancy Outcomes. Nutrients 12, 1744.

Barouki, R., Melén, E., Herceg, Z., Beckers, J., Chen, J., Karagas, M., Puga, A., Xia, Y., Chadwick, L., Yan, W., Audouze, K., Slama, R., Heindel, J., Grandjean, P., Kawamoto, T. and Nohara, K. (2018) Epigenetics as a mechanism linking developmental exposures to long-term toxicity. Environment International 114, 77–86.

Hamid, N., Junaid, M. and Pei, D.-S. (2021) Combined toxicity of endocrine-disrupting chemicals: A review. Ecotoxicology and Environmental Safety 215, 112136.

Franssen, D., Svingen, T., Lopez Rodriguez, D., Van Duursen, M., Boberg, J. and Parent, A.-S. (2021) A putative adverse outcome pathway network for disrupted female pubertal onset to improve testing and regulation of endocrine disrupting chemicals. Neuroendocrinology
. https://www.karger.com/Article/FullText/515478. Accessed December 21, 2021.

Levine, H. et al. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. Hum. Reprod. Update 23, 646–659 (2017).

Le Moal J, Rigou A, De Crouy-Chanel P, Goria S, Rolland M, Wagner V, et al. Analyse combinée des quatre indicateurs du syndrome de dysgénésie testiculaire en France, dans le contexte de l'exposition aux perturbateurs endocriniens : cryptorchidies, hypospadias, cancer du testicule et qualité du sperme. Bull Epidémiol Hebd. 2018;(22-23):452-63. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/22-23/2018_22-23_1.html

Garlantezec R, Multigner L. Relation entre exposition professionnelle, anomalies de la fertilité et troubles de l'appareil reproducteur : revue de la littérature récente. Bull Epidémiol Hebd. 2012, n°. 7-8-9, p. 119-24. https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-de-la-mere-et-de-l-enfant/anomalies-et-malformations-congenitales/documents/article/relation-entre-exposition-professionnelle-anomalies-de-la-fertilite-et-troubles-de-l-appareil-reproducteur-revue-de-la-litterature-recente

1.5 Impact du mode de vie sur la fertilité

Prévalence du surpoids, de l'obésité et des facteurs de risque cardio-métaboliques dans la cohorte Constances, Matta J, Zins M, Feral Pierssens AL, Carette C, Ozguler A, Goldberg M, Czernichow S. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 2016, n°. 35-36, p. 640-6

Homan GF, Davies M, Norman R. The impact of lifestyle factors on reproductive performance in the general population and those undergoing infertility treatment: a review. Human Reproduction Update 2007;13:209–23. https://doi.org/10.1093/humupd/dml056.

Sarokhani M, Veisani Y, Mohamadi A et al. Association between cigarette smoking behavior and infertility in women: a case-control study. Biomed Res Ther. 2017;4(10):1705-1715. doi:10.15419/bmrat.v4i10.376

Polen KN, Sandhu PK, Honein MA, et al. Knowledge and attitudes of adults towards smoking in pregnancy: results from the HealthStyles© 2008 survey. Matern Child Health J. 2015;19(1):144-54. doi:10.1007/s10995-014-1505-0

Olsen J, Bolumar F, Boldsen J, Bisanti L. Does moderate alcohol intake reduce fecundability? A European multicenter study on infertility and subfecundity. European Study Group on Infertility and Subfecundity. Alcohol Clin Exp Res 1997;21:206–12.

Mutsaerts MAQ, Groen H, Huiting HG, Kuchenbecker WKH, Sauer PJJ, Land JA, et al. The influence of maternal and paternal factors on time to pregnancy--a Dutch population-based birth-cohort study: the GECKO Drenthe study. Human Reproduction 2012;27:583–93. https://doi.org/10.1093/humrep/der429.

Gill MW, Swanson MS, Murphy SR, Bailey GP. Two-generation reproduction and developmental neurotoxicity study with sodium chlorite in the rat. J Appl Toxicol 2000;20:291–303. https://doi.org/10.1002/1099-1263(200007/08)20:4<291::AID-JAT658>3.0.CO;2-Y.

Pryor J, Patrick SW, Sundermann AC, Wu P, Hartmann KE. Pregnancy Intention and Maternal Alcohol Consumption. Obstetrics & Gynecology 2017;129:727–33. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001933.

Battista N, Rapino C, Di Tommaso M, Bari M, Pasquariello N, Maccarrone M. Regulation of male fertility by the endocannabinoid system. Molecular and Cellular Endocrinology 2008;286:S17–23. https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.01.010.

American Society for Reproductive Medecine, Optimizing natural fertility: a committee opinion, VOL. 117 NO. 1 / JANUARY 2022, p 57

Zhang LJ, Roberts J, Dunne C. Optimizing fertility Part 1: Evidence-based lifestyle changes. BC MediCal Journal 2020;62:319–22.

Sermondade N, Huberlant S, Bourhis-Lefebvre V, Arbo E, Gallot V, Colombani M, et al. Female obesity is negatively associated with live birth rate following IVF: a systematic review and meta-analysis. Human Reproduction Update 2019;25:439–51. https://doi.org/10.1093/humupd/dmz011.

Sermondade N, Faure C, Fezeu L, Shayeb AG, Bonde JP, Jensen TK, et al. BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis. Human Reproduction Update 2013;19:221–31. https://doi.org/10.1093/humupd/dms050.

Belloc S, Cohen-Bacrie M, Amar E, Izard V, Benkhalifa M, Dalléac A, et al. High body mass index has a deleterious effect on semen parameters except morphology: results from a large cohort study. Fertility and Sterility 2014;102:1268–73. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.07.1212.

the ALIFERT collaborative group, Dupont C, Faure C, Daoud F, Gautier B, Czernichow S, et al. Metabolic syndrome and smoking are independent risk factors of male idiopathic infertility. Basic Clin Androl 2019;29:9. https://doi.org/10.1186/s12610-019-0090-x.

Hunter E, Avenell A, Maheshwari A, Stadler G, Best D. The effectiveness of weight-loss lifestyle interventions for improving fertility in women and men with overweight or obesity and infertility: A systematic review update of evidence from randomized controlled trials. Obes Rev. 2021 Dec;22(12) : e13325.

Sun H, Lin Y, Lin D, et al. Mediterranean diet improves embryo yield in IVF: a prospective cohort study. Reprod Biol Endocrinol. 2019;17:73. https://doi.org/10.1186/s12958-019-0520-9.

Ricci E, Bravi F, Noli S, et al. Mediterranean diet and outcomes of assisted reproduction: an Italian cohort study. Am J Obstet Gynecol. 2019;221:627 e621-627 e614. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.07.011.

Gaskins AJ, Nassan FL, Chiu YH, et al. Dietary patterns and outcomes of assisted reproduction. Am J Obstet Gynecol. 2019;220:567 e561-567 e518 https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.02.004.

Grieger JA, Grzeskowiak LE, Bianco-Miotto T, et al. Pre-pregnancy fast food and fruit intake is associated with time to pregnancy. Hum Reprod. 2018;33:1063-1070.https://doi.org/10.1093/humrep/dey079.

Afeiche MC, Chiu YH, Gaskins AJ, et al. Dairy intake in relation to in vitro fertilization outcomes among women from a fertility clinic. Hum Reprod. 2016;31:563-571. https://doi.org/10.1093/humrep/dev344.

Hatch EE, Wesselink AK, Hahn KA, et al. Intake of Sugar-sweetened Beverages and Fecundability in a North American Preconception Cohort. Epidemiology. 2018;29:369-378. https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000812.

van Dijk MR, Koster MPH, Willemsen SP, Huijgen NA, Laven JSE, Steegers-Theunissen RPM. Healthy preconception nutrition and lifestyle using personalized mobile health coaching is associated with enhanced pregnancy chance. Reprod Biomed Online. 2017;35:453-460 https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.06.014.

ANNEXE 1 : DEFINITIONS

Azoospermie	Absence totale de spermatozoïdes dans le sperme après centrifugation.
Couple en âge de procréer	La notion d'âge de procréer a été supprimée la loi n°2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique au profit de conditions d'âge clairement définies par décret en conseil d'état. Il est dorénavant possible de procéder au recueil ou au prélèvement des gamètes en vue d'une assistance médicale à la procréation jusqu'à quarante-trois ans pour les ovocytes et soixante ans pour les spermatozoïdes. L'insémination artificielle, l'utilisation de gamètes ainsi que le transfert d'embryons peuvent ensuite être réalisés jusqu'à quarante-cinq ans chez la personne qui a vocation à porter l'enfant et soixante ans chez l'autre membre du couple. La prise en charge par l'assurance maladie s'applique à ces conditions d'âge.
DNC	Délai nécessaire à concevoir
DOHAD	Developmental Origins of Health and Disease ou Origines développementales de la santé De nombreuses recherches ont mis en évidence l'existence de liens entre diverses expositions dès la vie intra-utérine, et la mortalité, ou la survenue de maladies chroniques à l'âge adulte. Le concept des origines développementales de la santé propose une théorie unificatrice à l'ensemble de ces observations. Le développement d'un organisme vivant est programmé génétiquement. Notre matériel génétique est équipé d'un ensemble de mécanismes, appelés épigénétiques, qui lui permettent d'adapter le déroulement du programme à son environnement. Le décryptage des mécanismes par lesquels les modifications épigénétiques fixent la mémoire des expositions environnementales subies précocement en est encore à ses débuts. L'intégration des résultats de ces recherches entraînera des changements majeurs en santé publique dans la prévention et la prise en charge des maladies chroniques de l'adulte les plus fréquentes (obésité, diabète, maladies cardiovasculaires, cancer)
Epigénétique	Alors que la génétique correspond à l'étude de l'ADN, l'épigénétique s'intéresse à une « couche » d'informations complémentaires qui définit comment ces gènes vont s'exprimer par une cellule. En d'autres termes, l'épigénétique correspond à l'étude des modifications de l'expression des gènes, n'impliquant pas de modification de la séquence d'ADN et pouvant être transmis lors des divisions cellulaires. Contrairement aux mutations qui affectent la séquence d'ADN, les modifications épigénétiques sont réversibles.
Fécondité	La fécondité est un fait : avoir eu une naissance. Par opposition, l'infécondité est le fait de ne pas avoir eu de naissance
Fertilité	La fertilité est une potentialité, c'est l'aptitude à obtenir une conception sans aide médicale qui mènera à une naissance
Infertilité	Par opposition à la notion de fertilité, l'infertilité c'est l'incapacité à obtenir une conception sans aide médicale. L'infertilité se définie à partir de la durée

	« d'infécondité » (c'est-à-dire de non obtention d'une conception menant à une naissance). L'OMS considère qu'après 12 mois de rapports sexuels non protégés et réguliers n'ayant pas abouti à une grossesse clinique, on peut parler d'infertilité (avant 2009, ce délai était de 24 mois).
Perturbateur endocrinien	Un perturbateur endocrinien (PE) désigne une substance ou un mélange qui altère les fonctions du système endocrinien (hormonal) et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous)-populations.
Santé reproductive	La santé reproductive englobe le droit de tous les individus de prendre des décisions concernant leur reproduction, sans subir de discrimination, coercition ou violence. Elle garantit que les individus soient en mesure de choisir, si et quand ils veulent des enfants, et d'accéder aux informations et aux moyens nécessaires pour le faire. Cette notion s'inscrit plus globalement dans celle de santé définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme un état complet de bien-être physique, mental et social et ne consistant pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité.
Santé sexuelle	La santé sexuelle englobe le droit de tous les individus de prendre des décisions concernant leur sexualité, sans subir de discrimination, coercition ou violence. Elle garantit que les individus soient en mesure de choisir, si, quand et avec qui ils/elles ont une activité sexuelle, et d'accéder aux informations et aux moyens nécessaires pour le faire. Cette notion s'inscrit plus globalement dans celle de santé définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme un état complet de bien-être physique, mental et social et ne consistant pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité.
Spermatogénèse	Processus de production de spermatozoïdes à partir de cellules germinales immatures, les spermatogonies.
Spermogramme	Examen médical destiné à évaluer la qualité du sperme. Il consiste à évaluer la mobilité ainsi que le nombre de spermatozoïdes présents dans l'éjaculat d'un homme.
Stérilité	La stérilité est un état d'infertilité jugée définitive et totale.

ANNEXE 2 : L'infertilité : une thématique à renforcer dans les Plans nationaux de santé publique

1 La thématique « santé reproductive » figure dans la stratégie nationale de santé sexuelle, mais gagnerait à être renforcé

La stratégie nationale de santé sexuelle, couvrant la période 2017-2030, s'inscrit dans la mise en œuvre de la stratégie nationale de santé.

Son périmètre est ainsi défini :

- l'accès aux droits humains, le respect des genres et des sexualités ;
- la promotion de la santé sexuelle par l'information, l'éducation, la communication et la formation ;
- l'information sur les dysfonctionnements et les troubles sexuels, leur prévention, dépistage et prise en charge ;
- la prévention par la vaccination VHB et HPV, le dépistage et la prise en charge des IST dont le VIH et les hépatites virales ;
- **la promotion de la santé reproductive (prévention de l'infertilité liée aux causes infectieuses, contraceptions, IVG et prévention des grossesses non désirées/non prévues)** ;
- la lutte contre les discriminations liées au sexe, à l'orientation sexuelle ou à l'identité de genre ;
- la prévention de violences sexuelles.

On peut tout d'abord noter que certaines thématiques du plan participent indirectement à l'objectif de prévention de l'infertilité. L'éducation à la sexualité et la promotion de la santé sexuelle, notamment chez les jeunes, contribue en effet à prévenir l'infertilité. Il en est de même pour la prévention et le dépistage des infections sexuellement transmissibles (IST), cause majeure d'altérations de la fertilité.

Le document comporte en outre un axe 3 intitulé : « Améliorer la santé reproductive ». Le thème de la santé reproductive en tant que telle est donc bien intégré dans la Stratégie nationale de santé sexuelle.

Concernant son contenu, on peut lire dans la partie consacrée à cet objectif : « La santé reproductive, dans la stratégie nationale de santé sexuelle, inclut la contraception, les interruptions volontaires de grossesse et **la prévention de l'infertilité hors Assistance Médicale à la Procréation (AMP). »**

Deux objectifs concernent le thème spécifique de la prévention de l'infertilité :

- Inclure la prévention de l'infertilité chez les femmes et les hommes en relation avec les déterminants comportementaux (surpoids, obésité, maigreur, consommation de tabac et d'alcool) dans les plans nationaux et lors de la prise en charge de certaines pathologies (cancer, diabète, HTA…) ;

- Préserver la fertilité naturelle des femmes et des hommes en renforçant et adaptant les moyens de communication (informations sur les périodes de fécondité, les options de contraception, l'espacement des naissances, les conséquences des IST non diagnostiquées).

Ces deux objectifs fondamentaux s'inscrivent donc directement dans la thématique de la prévention de l'infertilité.

La Mission constate cependant qu'ils n'ont été que partiellement déclinés dans les deux Feuilles de route de la stratégie nationale de Santé sexuelle, couvrant respectivement les périodes 2018-2020 et 2021-2024.

1.1 La Feuille de route santé sexuelle 2018-2020

Si parmi les 26 actions composant la feuille de route 2018-2020, aucune ne ciblait spécifiquement la prévention de l'infertilité, la Mission a cependant identifié plusieurs actions pouvant être mises au profit de la promotion de la santé reproductive, si l'on fait évoluer leur contenu :

Action n°11 : Transformer la consultation longue IST/contraception pour les jeunes filles entre 15 et 18 ans vers une consultation longue « santé sexuelle » au bénéfice de tous les jeunes.

Cet accès étendu à une consultation longue en santé sexuelle et reproductive est désormais possible et entièrement pris en charge pour tous les jeunes, filles et garçons jusqu'à leurs 25 ans (loi de financement de la sécurité sociale pour 2022). L'élargissement du public de la consultation longue santé sexuelle (qui ne concernait initialement que les jeunes filles mineures) permet de mobiliser les garçons comme les filles à agir pour leur santé sur le thème de la contraception ainsi que des IST, de leur dépistage précoce et de leur prévention vaccinale.

La Mission souscrit pleinement à l'extension de cette consultation longue au public des garçons adolescents, victimes jusqu'à présent d'un déficit d'éducation et d'information en matière de santé sexuelle et reproductive. Outre les thèmes de la contraception, du dépistage des IST et de la prévention vaccinale, elle recommande d'y d'intégrer également un contenu directement ciblé sur la prévention de l'infertilité : information sur la physiologie de l'appareil reproducteur, en lien avec la fertilité et l'infertilité, dépistage et prévention des autres causes d'altération de la fertilité (endométriose, SOPK…), à porter dans le cadre des travaux visant à préciser le contenu de la consultation longue (Collège de la médecine générale en lien avec la DGS) **(Recommandation n 14 du rapport).**

1.2 La Feuille de route santé sexuelle 2021-2024

La Feuille de route santé sexuelle 2021-2024 comprend quant à elle 30 actions, dont certaines pourraient se prêter à la délivrance d'une éducation/information spécifique à la santé reproductive et à la prévention de l'infertilité. Il s'agit des actions :

Action n°3 : Renforcer les connaissances en santé sexuelle des jeunes dans le cadre du Service National Universel (SNU) ;

Action n°4 : Transformer la semaine du dépistage en semaine de la promotion de la santé sexuelle. Il s'agit de lancer chaque année une nouvelle campagne sur l'un des aspects de la santé sexuelle et reproductive déterminé dans le cadre d'une gouvernance associant les ARS autour d'un calendrier unique pour toutes les régions qui permettra de renforcer au niveau national la communication autour de cet évènement, grâce à un thème majeur fédérateur qui sera décliné et adapté dans chaque région.

Action n°5 : Renforcer l'éducation à la sexualité à l'École pour toutes et tous ;

Action n°6 : Former les étudiants relais santé (ERS) sur les questions de santé sexuelle dans l'enseignement supérieur. L'objectif est d'améliorer la promotion de la santé sexuelle à l'université en s'appuyant sur des actions de sensibilisation par les pairs.

Action n°7 : Former et sensibiliser l'ensemble des professionnels intervenant dans le champ social, médico-social, santé et justice à la santé sexuelle et reproductive ; Il s'agit de diffuser plus largement une « culture » de la santé sexuelle et reproductive auprès des professionnels qui accompagnent des personnes dans leur parcours de vie

Action n°8 : Étendre les compétences des professionnels de santé en matière de santé sexuelle et reproductive.

Si les actions 7 et 8 comprennent spécifiquement le thème de la santé reproductive, leur contenu n'intègre les questions de fertilité/infertilité en tant que telles.

C'est pourquoi la Mission formule dans le rapport une série de recommandations visant à véritablement intégrer la santé reproductive et la prévention de l'infertilité parmi les thèmes traités au sein de l'enseignement de l'Education nationale, du Service national universel et de l'Université, et à former les professionnels de santé aux facteurs d'altération de la fertilité **(Recommandations n°5, 7, 8, 19-23 du rapport).**

Si la feuille de route 2021-2024 fixe un cadre et définit des jalons pour toutes ces actions, différents travaux sont prévus pour assurer leur mise en œuvre, qui pourront intégrer la question de la prévention de l'infertilité.

2 Le Plan national santé-environnement (PNSE4) et sa feuille de route perturbateurs endocriniens

2.1 Le PNSE4

Le quatrième Plan national santé environnement, co-piloté par les ministères chargés de la santé et de l'écologie publié le 7 mai 2021, comprend 4 axes et 20 actions :

Dans le cadre de l'Axe 1, la Mission note que Santé publique France a déployé le site « 100ers jours » afin d'informer les Français sur les bons gestes à adopter pendant la période de grossesse et les 1 000 premiers jours d'un enfant. Au regard du succès de cette première version, le site sera complété à partir de 2022 afin de couvrir d'autres périodes de la vie ainsi que l'ensemble des lieux de vie dans lesquels les Français sont susceptibles d'être exposés à des produits chimiques, des agents biologiques et des agents physiques pouvant affecter leur santé.

Au titre de l'Action 3, le plan prévoit une incitation à la mise en place progressive, dans le cadre d'une démarche volontaire (non obligatoire), d'un étiquetage illustratif du niveau de vigilance à apporter, comparable au Nutri-score pour l'alimentation, lors de l'usage des produits ménagers.

La Mission ne peut que souscrire à cette démarche, qu'elle trouve cependant insuffisamment ambitieuse, dans la mesure où aucune obligation, ni aucun délai ne semblent être imposés pour la mise en œuvre de cette mesure déterminante.

L'action 3 du PNSE prévoit également que l'Anses définisse une méthode de calcul permettant d'évaluer de façon globale la criticité des dangers sanitaires et environnementaux associés à l'utilisation des produits ménagers. Elle prendra donc en compte dans sa méthode de calcul le caractère reprotoxique d'une substance.

Rappelons à ce titre, concernant la réglementation encadrant ces produits au niveau européen, que les substances cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (CMR) des catégories 1 (1A - toxicité avérée et 1B - toxicité présumée) sont interdites dans tous les produits à destination du grand public dans le cadre de l'annexe 17 du règlement européen REACh. Pour les substances CMR de catégorie 2 (toxicité suspectée), le règlement CLP sur la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances dangereuses prévoit en cas de présence d'une substance reprotoxique de catégorie 2 dans un produit de consommation, le pictogramme accompagné d'une mention de danger spécifique « Susceptible de nuire à la fertilité ou à la santé du fœtus ». Toutefois, cet étiquetage n'est obligatoire qu'à partir d'une concentration de la substance dans le produit supérieure ou égale à 3 %.

En France, dans le cadre de la loi AGEC (Anti-gaspillage et économie circulaire) adoptée en février 2020, l'article L. 5232-5 du code de la santé publique prévoit désormais l'obligation d'information du public sur la présence de substance présentant des propriétés de perturbation endocrinienne, en vue de guider les choix des consommateurs.

Le décret d'application de cet article 13-II (décret n° 2021-1110 du 23 août 2021 relatif à la mise à disposition des informations permettant d'identifier les perturbateurs endocriniens dans un produit) a été publié le 25 août 2021. Les projets d'arrêtés sont en cours d'élaboration.

Constatant la faible présence de la thématique santé-environnement dans les référentiels de formation initiale des professionnels de santé, l'action 5 prévoit de sensibiliser et de former les professionnels de santé (médecins généralistes, pharmaciens, infirmiers, sages-femmes..) aux enjeux de santé environnement, par l'élaboration, en 2022, d'un référentiel socle de connaissances et de compétences minimales dans le domaine de la santé environnement, à destination de tous les professionnels de santé. En complément, le Plan prévoit la création en 2022 d'un module transversal ou de thèmes prioritaires du Diplôme de Formation Générale en Sciences Médicales (DFGSM), introduisant la santé environnement ;

En formation continue, le PNSE4 prévoit également la labellisation DPC des formations en santé-environnement existantes (moins de 1 % des formations labellisées DPC actuellement), et le développement de nouvelles formations.

La Mission recommande d'intégrer un module « santé environnement et fertilité » dans l'ensemble des formations prévues **(Recommandation n 25 du rapport).**

L'action 6, intitulée « se renseigner sur les conseils de prévention avant et après la grossesse », souligne l'existence d'un lien scientifiquement établi entre expositions environnementales et pathologies de la reproduction (troubles de la fertilité, pathologies de grossesse, malformations congénitales). Elle rappelle que les périodes pré et péri-conceptionnelle et la grossesse sont à ce titre des périodes critiques.

Le PNSE4 intègre donc une action visant à proposer à chaque couple ou personne ayant un projet de grossesse ou chaque femme enceinte, dès le début de la grossesse, une évaluation des expositions environnementales, professionnelles et extra-professionnelles et la délivrance de conseils de prévention, intégrant ainsi la prévention primaire en environnement dans le parcours de soins lié à la reproduction.

Pour cela, le PNSE prévoit, sous réserve de financement, de généraliser les cinq plateformes pluridisciplinaires PREVENIR permettant d'évaluer les expositions chez des patients pris en charge pour des troubles de la fertilité. Ces plateformes proposent actuellement des actions de prévention ciblées en santé environnementale aux couples pris en charge pour des troubles de la reproduction.

La Mission souscrit pleinement à cette action, et recommande d'étendre, dans le cadre d'une consultation pré-conceptionnelle proposée aux couples ayant un projet parental, l'évaluation et les

conseils de prévention au mode de vie du couple (alcool, tabac, nutrition). (Recommandation n° ?? du rapport).

L'action 19 « Structurer et renforcer la recherche sur l'exposome et mieux connaître les maladies liées aux atteintes à l'environnement » de l'Axe 4 « Mieux connaître les expositions et les effets de l'environnement sur la santé des populations et sur les écosystèmes » prévoit notamment la mise en place d'un Programme et équipements prioritaires de recherche (PEPR) sur l'exposome, avec une approche spécifique sur les multi expositions liées aux produits chimiques.

La Mission considère que la mise en place de ce PEPR est de nature à faire progresser la recherche sur les liens existant entre les expositions environnementales et la fertilité, et la santé reproductive.

Il ne saurait cependant suffire à appréhender tous les axes de recherche identifiés pour définir le cadre d'une politique globale de prévention de l'infertilité. C'est pourquoi la Mission recommande la création d'un PEPR dédié à la recherche sur la fertilité et la santé reproductive.

2.2 La deuxième stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens

Dans le cadre du troisième Plan national santé-environnement (PNSE3), copiloté par le Ministère des Solidarités et de la Santé et le ministère de la transition écologique et solidaire, une stratégie nationale perturbateurs endocriniens a été élaborée. Sa deuxième version a été publiée en septembre 2019, pour la période 2019-2022, et comporte 50 actions.

Les axes d'actions de la stratégie nationale sur les Perturbateurs endocriniens

***I- Établir une liste des substances chimiques qui peuvent présenter des propriétés de perturbation Endocrinienne pour une meilleure gestion des risques, en fonction du niveau de preuve et des* incertitudes**

- Identification réglementaire des dangers et des risques
- Priorisation et catégorisation des substances PE

II - Informer les citoyens sur les produits chimiques dont les perturbateurs endocriniens

III - Former et s'appuyer sur les réseaux des professionnels, notamment des professionnels de santé, acteurs de la prévention auprès de la population

- Améliorer la formation des professionnels sur les risques chimiques
- Renforcer le rôle des professionnels de santé pour l'information et la sensibilisation des populations

IV - Améliorer la connaissance de l'imprégnation de l'environnement par les PE

- Collecter des données sur l'imprégnation des milieux
- Concaténation et valorisation des données d'imprégnation des milieux

V- Renforcer la connaissance de l'exposition aux PE via l'alimentation et prendre des mesures pour prévenir et réduire cette exposition

VI - Comprendre l'impact des PE sur la biodiversité

VII - Préserver et restaurer l'environnement

- Préserver l'environnement
- Restaurer l'environnement

VIII - Harmoniser la réglementation européenne qui s'applique aux objets du quotidien

IX - Guider l'action de l'industrie pour substituer et protéger

- Promouvoir la substitution
- Protéger les travailleurs
- Mobiliser les industriels pour réduire l'exposition des consommateurs aux PE et développer l'information au grand public

X - Accélérer la recherche pour comprendre et adapter au mieux notre gestion des risques et la règlementation

- Mettre à profit le cadre institutionnel développé pour la recherche sur le risque chimique pour soutenir sur le long terme la recherche sur les perturbateurs endocriniens.

XI - Développer une recherche appliquée en santé pour mieux prévenir, prendre en charge et traiter les effets des perturbateurs endocriniens

XII - Élargir la surveillance, en lien avec l'exposition aux perturbateurs endocriniens, à d'autres pathologies humaines que celles de la reproduction et poursuivre la surveillance des expositions humaines.

XIII - Définir les nouvelles perspectives du programme national de biosurveillance en se plaçant dans le contexte européen.

Dans le bilan à mi-parcours établi par les autorités, les actions mises en œuvre comprennent notamment :

- Un site internet[21] répertoriant les listes des substances reconnues comme étant des perturbateurs endocriniens dans la règlementation européenne a été mis en ligne en juin 2020. Ce site, géré par le Danemark, est le résultat d'une coopération entre plusieurs Etats-membres, dont la France. La Mission note cependant que les nombreuses substances identifiées comme néfastes sur ce site n'ont pas été interdites et exclues de la production de biens de consommation courante. En outre, le site précise que les cosmétiques ne sont pas intégrés dans l'analyse ;
- La publication le 15 avril 2021par l'ANSES d'une sélection de 16 substances prioritaires à évaluer. Ces évaluations étant longues et complexes, il est nécessaire de les prioriser. L'Anses a prévu l'évaluation de 9 substances par an[22]. La Mission considère que compte tenu des enjeux de santé publique qui leur sont associés, cette évaluation doit être réalisée au plus vite, en y apportant les moyens nécessaires ;
- En matière de formation des professionnels de santé, l'inscription du sujet des PE dans les orientations prioritaires du développement professionnel continu (DPC) pour la période 2020-2022 ; l'ouverture à l'Ecole des hautes études en santé publique (EHESP) à l'automne 2020 d'une formation en ligne sur les PE et les risques chimiques autour de la périnatalité, afin de donner aux professionnels de santé (médecins généralistes, pédiatres, endocrinologues, gynécologues, SF, infirmières diplômées d'Etat...) les outils pour comprendre les risques. De nouvelles sessions vont être organisées en 2022. Il est également prévu un module spécifique pour les médecins de l'éducation nationale afin notamment d'intervenir sur les questions touchant les adolescents (puberté précoce, prévention de l'infertilité, facteurs de risques tels que l'endométriose, les cryptorchidies …)

Pour permettre l'aboutissement des actions prévues, il est envisagé d'étendre la durée de cette stratégie jusqu'en 2023, voire 2024.

La Mission constate cependant que la thématique de l'infertilité et de la santé reproductive n'est que faiblement présente dans la Stratégie nationale PE.

[21] https://edlists.org/the-ed-lists

[22] Pour 2021, les substances évaluées sont les suivantes : le lithium, le méthyl tert-butyl éther (MTBE), le dioxyde de titane (TiO_2), l'isophorone, le disulfure de carbone, le BHA et le BHT additionnées de la mélamine et du fluorure de sodium.

3 Les recommandations de l'INCA concernant l'information des patients atteints de cancer et la préservation de leur fertilité

En janvier 2021, l'INCA a publié une série de recommandations[23] destinées aux professionnels de santé impliqués dans le parcours de soins des patients atteints d'un cancer, visant à assurer la préservation de la fertilité et l'amélioration de la qualité de vie future des enfants, adolescents, jeunes adultes et adultes pris en charge pour un cancer.

La Mission souscrit pleinement à cette démarche, et recommande son extension aux patients atteints d'autres pathologies que le cancer, susceptibles d'entraîner une altération temporaire ou définitive de leur fertilité **(Recommandation n 17 du rapport).**

4 Le Plan France médecine génomique

Initié en 2015, sous l'égide du Premier ministre, le Plan France Médecine Génomique 2025 vise à élaborer et mettre en œuvre une stratégie nationale d'amélioration des conditions de l'accès au diagnostic génétique en France.

Un certain nombre de préindications ont été sélectionnées afin que des patients porteurs de certaines pathologies rares puissent avoir accès à une analyse du génome entier.

Il existe à ce jour deux préindications pour des pathologies de la reproduction : l'IOP (Insuffisance ovarienne prématurée) d'une part et les variations du développement sexuel d'origine gonadique ou hypothalamo-hypophysaire d'autre part. Les anomalies sévères de la spermatogénèse en sont pour le moment exclues, ce qui les prive de la possibilité d'obtenir un diagnostic génétique par séquençage génomique. C'est pourquoi la Mission recommande d'intégrer cette préindication parmi celles permettant de bénéficier du programme France génomique 2025 **(Recommandation n 26 du rapport**).

[23] Préservation de la fertilité et cancer ? Institut national du cancer, janvier 2021

ANNEXE 3 : Thématiques de recherche à soutenir

En s'appuyant sur les auditions de l'ensemble des experts et expertes nationaux et internationaux, chaque groupe de travail du Comité de pilotage s'est attaché à définir les objectifs de recherche prioritaires en santé reproductive, en cohérence avec les besoins identifiés auprès de la population.

1 Thèmes de recherche prioritaires identifiés au sein du Groupe de travail « Génétique et épigénétique »

- Développer des recherches sur l'origine des baisses de la réserve ovarienne d'origine génétique ;
- Développer des marqueurs épigénétiques du Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) ;
- Concernant l'infertilité masculine sévère reconnaître comme nouvelle indication les pré-indications « azoospermies » et « anomalies morphologiques sévères du spermatozoïdes » pour optimiser leur prise en charge et les intégrer dans le plan France médecine génomique (PFMG) ;
- Développer la recherche transdisciplinaire : épidémiologie, liens avec le cancer, SHS, reproduction et environnement ;
- Créer des registres et améliorer les registres existants sur les aspects suivants : une plus grande exhaustivité des données conservées, un requêtage plus aisé pour les professionnels souhaitant réaliser un travail de recherche en épidémiologie, une plus grande fiabilité des données collectées par l'ABM ;
- S'appuyer sur des collections d'échantillons biologiques de qualité au sein du CRB.

2 Thèmes de recherche prioritaire identifiés au sein du Groupe de travail « Environnement et modes de vie »

Environnement

- Etudier les effets transgénérationnels des polluants environnementaux et des phyto-estrogènes de la péri-conception à l'âge adulte, en prenant en compte le sexe des individus et les périodes critiques de développement : période péri-conceptionelle, foeto-placentaire, néonatale/enfance et puberté. L'étude des effets sur la fonction placentaire est indispensable pour comprendre et prévenir les effets transgénérationnels.
- Lorsque le recours aux animaux modèles est indispensable, privilégier le choix de modèles physiologiquement proches de l'humain et éviter le recours systématique aux rongeurs qui ne sont pas forcément les meilleurs modèles
- Développer les connaissances sur la nature des expositions reprotoxiques chez les couples infertiles et sur le lien entre ces expositions et leur environnement (professionnel, domestique, cadre de vie) ;
- Développer et valider des biomarqueurs précoces d'exposition aux substances reprotoxiques, utilisables en routine ;
- Déterminer des valeurs seuil pour les 16 substances reprotoxiques « prioritaires » de la liste ANSES ;

- Développer les moyens de détection, protection et suivi des expositions professionnelles reprotoxiques de nature chimique et physique, en particulier chez les hommes qui sont plus souvent exposés que les femmes dans ce contexte.
- Développer les connaissances sur le rôle des expositions environnementales (reprotoxiques déjà identifiés ou substances/polluants pour lesquelles la reprotoxicité doit être évaluée) durant la gestation sur le développement des gonades (ovaires et testicules) et des organes sexuels chez le fœtus femelle et mâle et chez l'enfant pour déterminer leur effet à long terme sur le développement des organes sexuels, la qualité des gamètes et la fertilité. Développer et valider des biomarqueurs d'exposition aux substances reprotoxiques pour le fœtus et l'enfant, utilisables en routine.
- Développer des biomarqueurs stables dans le temps afin de définir précisément les niveaux d'exposition de la population pour les PE pour lesquels ils n'ont pas été définis
- Etudier les effets combinés des PE à des doses similaires à l'exposition humaine, à partir d'études épidémiologiques mais aussi de modèles animaux ou cellulaires appropriés, prenant en compte l'exposition anté-natale.
- Etudier les effets protecteurs de substances naturelles ou de médicaments qui permettraient de prévenir ou corriger les effets reprotoxiques des polluants et PE.

<u>Hygiène de vie</u>

Hygiène de vie en période pré-conceptionnelle

- Evaluer l'efficacité d'une prise en charge multifacette de l'environnement péri-conceptionnel (modes de vie) du couple et leur contrôle dans le cadre d'un programme personnalisé holistique pour améliorer le taux d'adhésion du couple à ces comportements bénéfiques pour la santé et in fine, le taux de conception et de grossesse.
- Evaluer les facteurs de mode de vie en lien avec l'infertilité potentiellement modifiables en préconception, en s'adressant aux deux partenaires du couple, sans négliger le futur père; leur impact sur la santé des descendants, en particulier leur fertilité.
- Mener des études interventionnelles randomisées prospectives pour optimiser le mode de vie en période pré-conceptionnelle.

Tabac, alcool, CBD, cannabis, e-liquides

- Approfondir les connaissances sur l'impact du tabagisme, actif et passif, sur la fertilité féminine et masculine, ainsi que celles sur l'impact de l'alcool, du cannabis et du CBD sur la fertilité humaine. En particulier, analyser l'impact des petites consommations de cannabis dans le cadre d'une possible légalisation.
- Etudier l'impact sur la fertilité, la reprotoxicité ou la génotoxicité des produits chimiques inclus dans les e-liquides, dans le cadre de la pratique largement diffusée du vapotage.

Obésité

- Approfondir les connaissances sur l'impact de l'obésité/maigreur et des désordres métaboliques sur la fertilité humaine, en particulier dans le cadre d'essais interventionnels randomisés pour évaluer les meilleures stratégies d'intervention sur le poids (changements alimentaires, types d'activité physique, chirurgie bariatrique, médicaments visant à la perte de poids comme les agonistes du GLP1, bi ou tri-agonistes,)

Comportement alimentaire

- Approfondir les connaissances sur l'impact du comportement alimentaire et le rôle des micronutriments sur la fertilité, en particulier dans le cadre d'essais interventionnels

contrôlés randomisés et identifier des stratégies d'amélioration des conseils nutritionnels associés à une meilleure fertilité.

3 Thèmes de recherche prioritaire identifiés au sein du Groupe de travail « Prévention, épidémiologie et santé reproductive »

- Assurer le financement d'une grande enquête scientifique en population générale sur la fécondité et l'infertilité tous les 10 ans.
- Développer des recherches pour mettre à identifier les besoins des populations vulnérables et/ou à besoin spécifique, les leviers et les stratégies adaptées dans le champ de l'infertilité. Plusieurs axes sont à considérer dans ce domaine :
  - Développer des recherches qui permettent de sortir de l'approche par « traitement » et qui explorent les parcours de soins. Cela permettra en particulier d'aborder la question du non recours aux traitements de l'infertilité et celle des arrêts de traitement. Cette approche est centrale pour évaluer les besoins des populations vulnérables et/ou à besoin spécifique.
  - Faciliter l'accessibilité des soins pour la prise en charge de l'infertilité du fait dela démographie des gynécologues.
  - L'exposition socialement différentiée aux facteurs de risque de l'infertilité devrait également être explorée. Les demandes de parentalité à des âges tardifs touchent plutôt les populations favorisées, tandis que les expositions professionnelles pourraient toucher des populations moins favorisées.
  - Il serait important de réfléchir à des territoires d'action prioritaire, par exemple les Antilles en raison de la pollution au chlordécone.
  - La prévention de l'infertilité semble pensée pratiquement exclusivement par des actions sur les comportements individuels, alors que beaucoup de facteurs (âge à la parentalité, expositions environnementales) nécessiteraient des actions relevant du niveau macro (national, européen, international). Il serait indispensable de développer des recherches permettant de guider la décision publique dans la lutte contre l'infertilité dans des domaines touchant à la préservation de l'environnement et aux politiques familiales.

4 Thèmes de recherche prioritaire identifiés au sein du Groupe de travail « restauration de la fertilité »

- Améliorer les connaissances sur la gonadotoxicité des traitements utilisés dans et hors champ du cancer.

- Développer la recherche fondamentale et clinique sur :
  - L'amélioration des connaissances et la maitrise des mécanismes impliqués dans la régulation de la folliculogenèse (activation et perte folliculaire) et la spermatogenèse de l'espèce humaine ;
  - La restauration de la fertilité par maturation *in vitro* (folliculogenèse *in vitro* ou spermatogenèse *in vitro*) ; la restauration de la fertilité par maturation *in vivo* (greffe tissulaire ou transplantation de cellules germinales) ;
  - Identifier des marqueurs cliniques, biologiques ou radiologiques pertinents pour évaluer la fertilité humaine.

- Mener des études longitudinales à partir de la constitution de cohortes de patients ayant bénéficié d'une conservation de gamètes ou tissus germinaux et de restauration de la fertilité ;

- Mettre en place des registres nationaux de patients ayant bénéficié d'une conservation de gamètes ou de tissus germinaux dans et hors champ du cancer ;

- Développer un plan de recherche sur la congélation du tissu ovarien et la congélation du tissu testiculaire permettant à terme leur ré-implantation ou leur maturation *in vitro* optimale ;

- Développer les connaissances sur la culture du tissu endométrial, comme possible alternative pour traiter les anomalies (atrophies, prolifération) de l'endomètre ;

- Favoriser les tests innovants pour mieux comprendre la fenêtre d'implantation.

ANNEXE 4 : Méthodologie de conduite des travaux

1 La constitution par les deux pilotes d'un comité de pilotage de 23 membres

Pour mener à bien la mission confiée par le Ministre de la santé et le Secrétaire d'Etat chargé de l'Enfance et des Familles au Professeur Samir Hamamah et à Madame Salomé Berlioux, un Comité de pilotage de 23 membres a été mis en place.

Pour élaborer sa proposition de stratégie nationale de lutte contre l'infertilité, le Comité de pilotage s'est organisé en groupes de travail thématiques, pilotés par un ou plusieurs de ses membres.

Cinq groupes thématiques ont été définis :

- Groupe Génétique-épigénétique
- Groupe Restauration de la fertilité
- Groupe Prévention, épidémiologie, santé reproductive
- Groupe Environnement et mode de vie
- Groupe Évolution des comportements et société civile

2 L'audition de 130 experts et expertes nationaux et internationaux

Environ 130 auditions ont été réalisées, réunissant représentants des autorités sanitaires (Directions générales de la santé et de l'offre de soins du Ministère, représentants du Ministère de l'éducation nationale, de la transition écologique, de l'enseignement supérieur et de la recherche, Santé publique France, ABM, INCA, CCNE…), organismes de recherche (ANR, INSERM, INED, INRAE…), expertes et experts reconnus dans le domaine de la reproduction humaine (Professeurs de médecine et chercheurs, mais aussi épidémiologistes, sociologues, psychologues, responsables associatifs), présidents des Sociétés savantes. Une partie des auditions s'est déroulée dans la cadre de réunions plénières, les autres ont été organisées au sein de chaque Groupe de travail. Il a été demandé à chaque expert auditionné de délivrer une contribution écrite. Celles-ci ont été utilisées pour la rédaction du rapport.

ANNEXE 5 : Indicateurs proposés pour le suivi de la stratégie nationale de lutte contre l'infertilité

	Objectif	N°	Mesures	**Autorité responsable**	**Indicateur**	**Objectif**	**Échéance/Fréquence de suivi**
AXE 1 : Eduquer et informer, information collective							
1	Informer sur la teneur en phyto-estrogènes des produits alimentaires	1.1	Demander à la DGCCRF de rendre obligatoires sur l'étiquetage des produits alimentaires les teneurs en phyto-estrogènes, ainsi qu'une mention sur les restrictions à la consommation pour les enfants et les femmes enceintes.	MSS/ DGS/ EA	Part des produits contenant des phyto O étiquetés	100% des produits concernés étiquetés dans 5 ans	3 - 6 - 9 ans
2	Eduquer et informer les adolescents sur les facteurs d'altération de la fertilité	2.1	Pour l'Education Nationale, systématiser un enseignement complémentaire sur la santé reproductive tout au long du parcours scolaire (collège, lycée), à raison d'1h30 par an.	MEN	Part des établissements ayant mis en place un enseignement complémentaire	100 % des bacheliers dans 6 ans	3 - 6 - 9 ans
		2.2	Investir les réseaux sociaux et faire appel à des influenceurs pour atteindre le public adolescent, en développant des contenus adaptés à leurs pratiques et à leur langage, permettant également de lutter contre les fake news.	MSS / SPF	Nombre de followers des compte officiels "fertilité" sur ces réseaux / Nombre de partage des contenus	100 K à 2 ans	annuel
3	Eduquer et informer les jeunes adultes	3.1	Intégrer dans le séjour de cohésion effectué dans le cadre du SNU une information sur la prévention des risques d'infertilité ; Délivrer aux jeunes effectuant leur service civique ou leur SNU une information sur la prévention des risques d'infertilité.		Part annuelle de séjours de cohésion comprenant une information sur la prévention des risques d'infertilité	100 % des jeunes de 15 à 17 ans dans 6 ans	annuel

		3.2	Intégrer un module spécifique sur la prévention des risques d'infertilité dans la formation des étudiants relais santé (ERS), et dans celle des étudiants du Service sanitaire des étudiants en santé (SSES).	MESRI	Part annuelle d'étudiants relais santé bénéficiant d'un module spécifique sur la prévention des risques d'infertilité	100 % des ERS dans 6 ans	annuel
4	Eduquer et informer le grand public sur le déclin de la fertilité avec l'âge et les autres facteurs d'altération	4.1	Institutionnaliser une journée annuelle française de sensibilisation aux causes de l'infertilité.	MSS	Création de la journée	Création de la journée	annuel
		4.2	Elaborer une affiche s'inspirant de l'exemple anglais (de Joyce Harper) « Voulez-vous avoir des enfants plus tard : 9 choses à savoir. » et l'afficher dans les cabinets des professionnels de santé.	SPF	Sondage : part de cabinets médicaux et paramédicaux affichant le poster	80% des cabinets dans 5 ans	3 -6 -9 ans
		4.3	Lancer une campagne d'information grand public sur l'infertilité et ses causes	SPF	Lancement de la campagne ; évaluation de l'impact	Lancement de la campagne	annuel
		4.4	Créer un site internet institutionnel d'information et de prévention en santé reproductive, avec double entrée professionnels de santé/enseignants et public.	SPF	Année 1 : Lancement du site à partir de N+1 : nombre de visites public / professionnels	Nombre de visites	annuel
		4.5	Créer un numéro vert « fertilité » porté par un réseau associatif.	SPF	Année 1 :Lancement du numéro vert dès N1 : nombres d'appels + enquête satisfaction	Nombre d'appels	annuel
		4.6	Repenser la manière de communiquer sur l'AMP et la manière de présenter les résultats des techniques d'AMP pour que les limites de leur efficacité soient mieux comprises.	ABM	Année 1 : évolution des indicateurs dès N1 : enquête auprès du public		annuel
AXE 2 : Eduquer et informer, information individuelle							
5	Adolescents et jeunes adultes	5.1	Enrichir la consultation longue prévue dans la Feuille de route santé sexuelle 2018-2020 d'un volet d'information et d'éducation à la prévention de l'infertilité pour tous les jeunes de 13 à 18 ans ; proposer un examen clinique.	MSS / DGS / SP	Mise en place de la consultation dès N1 : nombre de consultations réalisées	couvrir 80 % d'une classe d'âge dans 5 ans	annuel

		5.2	Mettre en place une consultation longue « santé reproductive et fertilité » pouvant être demandée par toute femme ou homme en âge de procréer ; proposer un examen clinique.	MSS / DGS / SP	Mise en place de la consultation dès N1 : nombre de consultations réalisées	couvrir 20 % d'une classe d'âge dans 5 ans	annuel
6	Couples ou femmes ayant un projet parental	6.1	Mettre en place une consultation pré-conceptionnelle centrée sur l'évaluation de l'environnement et du mode de vie de la femme ou du couple. (extension de l'expérimentation PREVENIR)	MSS / DGS / EA	Nombre de régions dotées d'une plateforme PREVENIR	couvrir 100 % des régions dans 3 ans	annuel
7	Pour tous, à l'âge de 29 ans	7.1	Mettre en place une information adressée à chaque homme et à chaque femme de 29 ans par l'Assurance maladie, contenant les informations suivantes : accès à la consultation longue et à la consultation pré-conceptionelle, coordonnées du site internet dédié et du numéro vert, possibilité d'autoconserver ses gamètes.	CNAM	Mise en place dès N1 : Nombre d'informations réalisées / an	couvrir 80 % d'une classe d'âge dans 5 ans	annuel
8	Pour les personnes atteintes d'un cancer ou d'une autre pathologie affectant la fertilité	8.1	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 ; poursuivre l'amélioration de l'information des patients atteints d'un cancer.	SPF	Taux de préservations réalisées/an	90% des patients concernés dans 3 ans	annuel
AXE 3 : Former les professionnels de santé à la prévention de l'infertilité							
9	En formation initiale	9.1	Dans le deuxième cycle du cursus de formation initiale des futurs médecins, intégrer dans l'item 37 des Epreuves classantes nationales (ECN) « Stérilité du couple » un enseignement sur la prévention de l'infertilité et créer une UE libre « Santé reproductive, causes et prévention de l'infertilité ».	MSS / MESRI	création de l'enseignement	15% des étudiants choisissant l'UE optionnelle dans 3 ans	

		9.2	Intégrer un enseignement sur la prévention de l'infertilité dans l'ensemble des Diplômes d'études spécialisées (DES) accessibles aux étudiants du 3ème cycle des études médicales (hors gériatrie, urgence, et chirurgie orthopédique).	MSS / MESRI	création des enseignements Part des DES comprenant cet enseignement	100 % des DES à 5 ans	annuel
		9.3	Créer un enseignement spécifique sur la prévention de l'infertilité et la santé reproductive dans le DES de médecine générale.	MSS / MESRI	création de l'enseignement		annuel
		9.4	Augmenter le nombre de postes financés pour la FST « Médecine et Biologie de la Reproduction-Andrologie ».	MSS / MESRI	nb de postes financés	150 postes financés / an dans 5 ans	annuel
10	En formation continue	10.1	Créer deux diplômes interuniversitaires (DIU) « Reproduction et prévention de l'infertilité », accessibles aux médecins généralistes, pharmaciens, sages-femmes, infirmières (niveau initiation ; niveau enseignement renforcé)	MSS / MESRI	nombre de DU créés nb de nouveaux diplômés / an	300 nouveaux diplômés à 5 ans	annuel
		10.2	Inscrire le thème de la prévention et du diagnostic de l'infertilité parmi les priorités des CNP et des organes représentant les autres professionnels de santé.	MSS / MESRI	Pourcentage de formations sur ce thème présentées en DPC		annuel
		10.3	Etendre le domaine de compétence des sages-femmes à l'information, l'éducation et la prévention de l'infertilité.	MSS / MESRI	Texte réglementaire	2 ans	
		10.4	Intégrer un enseignement de santé environnementale reproductive dans les UE et DU centrés sur la reproduction.	MSS / MESRI	Part des DU et UE de santé reproductive intégrant un enseignement de	100 % à 5 ans	annuel

					santé environnementale		
AXE 4 : mieux repérer et diagnostiquer les causes d'infertilité							
11	Améliorer l'efficacité des diagnostics génétiques	11.1	Intégrer les anomalies sévères de la spermatogénèse d'origine génétique dans les pré-indications retenues pour bénéficier du plan France Médecine Génomique 2025.	MSS / DGOS	intégrtion des pré-indications nombre de tests réalisés		annuel
		11.3	Augmenter le nombre de structures susceptibles de réaliser les analyses génétiques initiales de l'infertilité.	MSS / DGOS	nombre de labo agréés nombre d'examens prescrits / nombre d'examens réalisés / nombre de diagnostics posés		annuel
12	Mieux diagnostiquer et prendre en charge les infertilités inexpliquées	12.1	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. Pour ces actes, simplifier le processus d'inscription à la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM) ou réévaluer la pertinence de l'obligation d'inscription de chacune des techniques à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM). Initier une réflexion sur la création d'une nomenclature « Biologie interventionnelle ».	MSS/ DGOS	?		
		12.2	Inscrire rapidement certains actes, actuellement inscrits sur la liste complémentaire du référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) dans le droit commun.	MSS / DGOS	inscription des actes	2 ans	
13	Mieux repérer et diagnostiquer l'infertilité masculine	13.1	Réaliser une consultation uro-andrologique chez tout homme ayant un facteur de risque d'infertilité ou une anomalie du spermogramme.	MSS / DGOS	Part des hommes avec anomalie du spermogramme ou	100 % à 5 ans	annuel

					facteur de risque bénéficiant de cette CS		
		13.2	Intégrer dans la prise en charge andrologique des hommes infertiles le dépistage des risques cardiovasculaires, sexuels et de cancer.	MSS / DGOS	Part des hommes infertiles bénéficiant d'un dépistage cardio vx	80 % à 5 ans	annuel
AXE 5 : Mettre en place une stratégie nationale de recherche sur la reproduction humaine et la santé reproductive							
14	Intégrer la santé reproductive et la fertilité dans les priorités nationales	14.1	Inscrire le thème de la santé reproductive / fertilité dans les priorités gouvernementales en matière de santé.	MSS	Inscription de la thématique		
		14.1	Inscrire la prévention de l'infertilité dans les priorités thématiques de financement des appels à projet des PHRC.	MSS / DGOS / PF	Inscription de la thématique		
15	Accroître l'attractivité de cette discipline auprès des jeunes chercheurs	15.1	Flécher 10 allocations doctorales par an pendant 5 ans sur la reproduction humaine et la lutte contre l'infertilité, financées directement par le Ministère l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation.	MSS / MESRI	nombre d' allocations créées et attribuées	10 / an à 5 ans	annuel
16	Mieux représenter la santé reproductive au sein des instances de sélection des projets de recherche	16.1	Doter le comité de pilotage de la programmation de l'ANR consacré aux sciences de la vie et le comité de sélection des projets d'au moins un expert dans le champ de la reproduction humaine; Communiquer chaque année une liste d'experts et expertes de la reproduction humaine à l'ANR.	MESRI	Intégration d'experts fertilité		annuel
18	Mieux financer la recherche sur la fertilité et la santé reproductive	18.1	Solliciter l'intégration d'une stratégie nationale « Fertilité et santé reproductive » parmi les stratégies nationales d'accélération, dotées d'un PEPR ; alternativement, candidater à l'obtention d'un PEPR exploratoire dans le cadre de la troisième vague, démarrant en avril 2022.	MSS / MESRI	obtention d'un PEPR		annuel

19	Engager la recherche sur des thèmes prioritaires	19.1	Engager des recherches sur l'amélioration des connaissances scientifiques sur la physiopathologie de l'infertilité, la qualité embryonnaire et la qualité des gamètes, les échecs d'implantation et la réceptivité endométriale, la mesure de l'infertilité, ses déterminants environnementaux, la compréhension de ses mécanismes génétiques.	MSS / MESRI	Nombre de nouveaux projets financés sur ces thèmes	+ 15 projets à 3 ans	annuel
20	Développer la collecte d'échantillons	20.1	S'assurer de l'accès sur l'ensemble du territoire à un CRB Germethèque, centre de ressources biologiques dédié à la collecte et à la conservation d'échantillons biologiques liés à la fertilité, la biologie de la reproduction et le développement humain.	MSS / MESRI	Nombre d'accès au centre		
AXE 6 : Mieux coordonner les acteurs de la prévention et de la prise en charge de l'infertilité							
21	Incarner la coordination et le pilotage de tous les acteurs	21.1	Créer un Institut national de la Fertilité (INF), chargé de piloter, d'animer et de coordonner la recherche, les actions de prévention de l'infertilité et la prise en charge des patients.	MSS / MESRI	création INF budget alloué		annuel
22	Assurer la mise en œuvre du Plan	22.1	Instaurer un Comité de suivi du plan d'action, garant de la bonne mise en œuvre du plan.		Création du comité de suivi		

ANNEXE 6 : Pour en savoir plus sur les causes médicales de l'infertilité

1 Les infections génitales

Les infections à chlamydiae (Chlamydia trachomatis), responsables notamment d'infertilités d'origine tubaire, en constituent les plus fréquentes. Chez deux tiers des femmes, cette infection est asymptomatique ou peu symptomatique. Ces salpingites silencieuses peuvent évoluer progressivement vers des séquelles tubaires sources de stérilité. Ainsi, 15 à 21 % des patientes ayant une salpingite aigue présenteront une infertilité.

Les chlamydioses urogénitales touchent majoritairement les femmes de 15-24 ans. C'est pourquoi certains pays pratiquent un dépistage systématique chez les femmes appartenant à cette tranche d'âge. La prévalence de la pathologie tubaire chez les couples infertiles est estimée entre 10 et 30 %.

Les infections à gonocoque (Neisseria gonorrhoeae) touchent davantage les hommes. Ils représentent 86 % des cas d'infection à gonocoque déclarés en 2019 par le réseau RésIST. Pour eux, les infections du tractus génito-urinaire sont responsables de 15 % des infertilités.

L'incidence des infections à gonocoque et à chlamydiae a connu une très forte augmentation au cours des dix dernières années.

Le Mycroplasme génitalium constitue une infection émergente, souvent asymptomatique et offrant une résistance à certains antibiotiques. En France, elle toucherait aujourd'hui 1 à 3 % de la population.

Enfin, le Papilloma Virus (HPV) est fortement prévalent dans les 2 sexes dès les premières années de la vie sexuelle. Les virions HPV peuvent être détectés à l'intérieur de l'appareil reproducteur masculin, et causer l'infection des glandes accessoires masculines. Des études de cohortes systématiques ont montré qu'une infection du sperme est observée dans 10 à 35 % des infertilités masculines idiopathiques. Depuis le 1er janvier 2021, la vaccination contre le HPV est recommandée pour les filles et les garçons âgés de 11 à 14 ans. Cette mesure était attendue de longue date par la communauté urologique. La recommandation prévoit également une indication de vaccination jusqu'à l'âge de 26 ans, chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes.

La Mission recommande d'étendre encore davantage la couverture vaccinale contre le HPV, en avançant l'âge de début de la vaccination à 10 ans au lieu de 11 (elle est par exemple établie à 9 ans en Australie) ; et en étendant l'AMM sans limite supérieure d'âge, quelles que soient les pratiques sexuelles (présumées). La vaccination contre le HPV est en effet pertinente chez les patients qui ont déjà contracté l'infection, car elle permet l'acquisition d'une immunité humorale et l'amélioration du pronostic en termes de grossesses spontanées.

2 Les infertilités iatrogènes post chirurgie

Pour mettre fin à ces actes chirurgicaux inappropriés, une stratégie globale de prévention chirurgicale de la fertilité des femmes doit être mise en place :

- En promouvant la prévention de certaines pathologies comme les adhérences ou les synéchies par exemple dans le cadre des prises en charge des interruptions volontaires de grossesses ; certains experts et expertes auditionnés ont rapporté à la Mission qu'il était fréquent de confier les IVG à des internes inexpérimentés, continuant à pratiquer des curetages, alors que la technique de l'aspiration comporte moins de risques de séquelles (synéchies utérines) ;
- En diffusant les bonnes pratiques cliniques pour certaines chirurgies réalisées en urgence : favoriser au maximum la conservation ovarienne (torsion d'annexe, kyste ovarien), améliorer la prise en charge des grossesses ectopiques tubaires et non tubaires ;
- En étudiant la balance bénéfice-risque des chirurgies radicales pour la fertilité en cas de pathologies contrôlables sur le plan carcinologique afin d'autoriser une grossesse avant une éventuelle chirurgie ;
- En évaluant la balance bénéfice-risque de nouvelles technologies prometteuses comme l'HIFU (Ultrasons Focalisés de haute Intensité) ou la radiofréquence pour l'endométriose ou les fibromes.

Par ailleurs, une professionnalisation des gestes chirurgicaux doit être développée. La formation des internes en gynécologie-obstétrique et des praticiens de la chirurgie de la fertilité est essentielle et doit être diffusée en insistant d'une part sur le compagnonnage au quotidien des gestes les plus élémentaires (aspiration-curetage, kystectomie) comme les plus complexes (myomectomie laparoscopique, cure de synéchie, résection de nodules endométriosiques) et d'autre part sur le respect des bonnes indications de chirurgie. Une formation sur l'imagerie de la femme pour les gynécologues-obstétriciens et les radiologues est également indispensable pour ne pas méconnaitre les pathologies utérines et endométriales (malformations, endométrioses, fibromes).

3 L'endometriose

L'endométriose occupe, de par sa prévalence et ses enjeux médico-socio-économiques, une place préoccupante en santé publique. Il s'agit d'une pathologie chronique fréquente de la femme jeune, touchant 10 % des femmes en âge de procréer. Ses mécanismes physiopathologiques restent mal connus. Ils sont multifactoriels et impliquent notamment des facteurs hormonaux, génétiques et environnementaux.

Caractérisée par la diffusion de cellules de l'endomètre en dehors de la cavité utérine (organes pelviens, ovaires…), l'endométriose se manifeste par des symptômes évocateurs dont la typologie est corrélée à la localisation des lésions : menstruation difficile et douloureuse, volontiers sévère et résistante aux antalgiques de pallier I, dyspareunie profonde (douleurs lors de rapports sexuels), symptômes urinaires ou digestifs associés à la menstruation et infertilité. Le processus initial le plus communément retenu est le reflux menstruel par voie tubaire. L'ensemble de ces symptômes sont associés à une douleur aigüe ou chronique.

Le retard de diagnostic est estimé à 7 ans en France, comme dans les autres pays, en raison notamment de la méconnaissance de cette maladie par les professionnels de santé. L'endométriose n'a été inscrite au programme des études médicales de 2ème cycle que depuis 2020 en France. En outre, sous l'effet de la pression sociale et de la stigmatisation autour des règles, les femmes auraient spontanément tendance à ne pas se plaindre et à s'auto-médicaliser.

Dyspareunie et/ou l'infertilité retentit progressivement et gravement sur l'état général, sur l'équilibre psychologique, puis sur l'aptitude au travail avec des arrêts répétitifs. Ils peuvent également perturber la situation sexuelle, conjugale, professionnelle du couple et le bien-être familial.

Il n'y a pas, en l'état actuel des connaissances, de recommandations pour un dépistage en population générale ou à risque. Cependant, un diagnostic plus précoce de l'endométriose pourrait efficacement améliorer la prise en charge de patientes. Il permettrait d'anticiper ou d'éviter les problèmes de l'infertilité, les impacts de la douleur, et les conséquences sociales et professionnelles.

La Mission renvoie sur ce sujet aux préconisations pour une stratégie nationale de lutte contre l'endométriose, publiées en janvier 2022.

4 Le syndrome des ovaires polykystiques

Le SOPK peut également être associé à des complications métaboliques et vasculaires : l'insulinorésistance[24] est décrite chez 50 à 70 % des patientes présentant un SOPK.

Pendant la grossesse, le SOPK est en outre un facteur de risque de diabète gestationnel, d'hypertension artérielle gravidique, de prééclampsie, de prématurité et de petits poids de naissance, toutes ces complications constituant des facteurs de risque cardiovasculaire émergents[25]. Là encore, l'insulino-résistance pourrait être impliquée comme un des mécanismes physiopathologiques sous-tendant ces risques obstétricaux.

Le SOPK représente un sur-risque à long terme sur la santé des femmes qui en sont atteintes, notamment de syndrome métabolique, de diabète de type 2, et de stéatose hépatique. Il a également été suggéré que le SOPK multiplierait par 2 à 6 le risque de développer un cancer de l'endomètre chez les femmes de moins de 50 ans, alors qu'il s'agit en général d'un cancer de la femme plus âgée, apparaissant plutôt en période de ménopause confirmée. L'obésité androïde, fréquemment associée au SOPK, constituerait un facteur de risque indépendant et supplémentaire de cancer de l'endomètre chez les patientes ayant un SOPK.

Le SOPK nécessite une meilleure formation des professionnels de santé. C'est une pathologie fréquente, qui a un impact sur la santé et la qualité de vie des femmes tout au long de leur vie et qui nécessite une prise en charge multidisciplinaire. Or, aujourd'hui, les études médicales offrent une place très réduite au SOPK, évoquant seulement cette maladie comme une étiologie d'aménorrhée et d'infertilité. Une meilleure formation des professionnels de santé leur permettrait de mieux orienter les femmes présentant des signes ou des facteurs de risque de ce syndrome. Il serait donc nécessaire d'inscrire cette pathologie au programme des études médicales de 2ème cycle, comme l'a été l'endométriose en 2020.

5 L'insuffisance ovarienne prématurée et la baisse de la réserve ovarienne

L'IOP induit également de fortes répercussions psychologiques. L'IOP peut être isolée ou être observée dans un cadre syndromique. Parmi les étiologies reconnues, les causes génétiques représentent 20 à 25 % des causes d'IOP, avec l'implication de nombreux variants géniques, identifiés notamment depuis l'avènement du séquençage haut débit. Plus de 80 gènes sont à présent rapportés comme pouvant être à l'origine d'une IOP. L'existence de formes familiales d'infertilité

[24] L'insulinorésistance se définit comme un état de diminution de la réponse cellulaire et tissulaire à l'insuline. Associée à la diminution de la capacité sécrétoire de l'insuline, elle conduit au développement du diabète de type 2.
[25] V Olié, Santé Publique France

féminine renforce l'idée que les facteurs génétiques joueraient un rôle majeur dans la survenue de l'IOP.

Les mécanismes impliqués dans les baisses de la réserve ovarienne sont encore mal connus. Ils pourraient avoir des étiologies génétiques, dans certains cas communs aux IOP et/ou des facteurs environnementaux. Des recherches sont nécessaires pour mieux comprendre les différentes étiologies des baisses de la réserve ovarienne, d'une part des études longitudinales pour évaluer si la baisse de la réserve ovarienne est la première étape d'une IOP, d'autre part des études génétiques pour déterminer les gènes impliqués dans le maintien ou la perte folliculaire, mais aussi des études permettant d'établir s'il existe une origine fœtale de cette pathologie.

6 L'infertilité masculine

La santé reproductive constitue un excellent indicateur de la santé d'un individu. Eisenberg en 2014 rapporte, dans une étude sur 12 000 hommes infertiles, que les hommes présentant des paramètres spermatiques altérés qualitativement et quantitativement avaient un taux de mortalité significativement plus élevé. Les hommes infertiles présentent également plus de comorbidités, comparés aux témoins fertiles. La qualité du sperme est associée à la morbidité à long terme, au risque d'hospitalisation, en particulier pour diabète ou maladies cardiovasculaires : il existe une association entre concentration spermatique <15 M/mL et survenue d'une hospitalisation (toutes causes confondues). 15 % des hommes infertiles pourraient souffrir d'un diabète non diagnostiqué ou d'un pré-diabète, alors qu'une prévalence de 23,4 % du syndrome métabolique est rapportée dans une population d'hommes partenaires de couples infertiles. L'infertilité masculine augmenterait également le risque de développer un cancer testiculaire ou un cancer de la prostate. Comparés aux hommes fertiles, les hommes infertiles présentent un risque plus élevé de décès, avec un risque augmentant avec la sévérité de l'oligoasthénospermie (OAT). Une association significative a été observée entre le taux de testostérone et la mortalité ainsi qu'entre le rapport testostérone/estradiol et la mortalité liée aux maladies cardiovasculaires.

6.1 L'infertilité masculine d'origine endocrinienne ou hypogonadisme hypo gonadotrope (HGHG) central

Le défaut de synthèse de FSH/LH entraîne une altération de la commande gonadique testiculaire chez l'homme avec un déficit de fabrication des spermatozoïdes, de la production des androgènes testiculaires ainsi qu'une altération des fonctions sexuelles.

L'HGHG congénital peut être associé à la présence d'un micro-pénis et une cryptorchidie uni- ou bilatérale à la naissance, un développement incomplet ou absent des caractères sexuels secondaires à l'adolescence et une azoospermie ou oligozoospermie à l'âge adulte chez l'homme. Le syndrome de Kallmann associe l'HGHG avec des troubles de l'olfaction. Il est rare avec une prévalence d'un homme sur 8000-20 000. L'HGHG congénital peut être avec une sensation normale des odeurs (Younget al. Endocrine Reviews 2019).

Une des causes d'HGHG acquise est l'adénome à prolactine, il est responsable de dysfonctions sexuelles et une diminution de la libido. La prolactine par un effet indirect sur les neurones à GnRH via les neurones à kisspeptine serait responsable d'une atteinte de la fonction gonadotrope et d'une diminution du taux de testostérone chez l'homme. Une des autres causes acquises de l'HGHG est la prise exogène d'anabolisants ou de stéroïdes entrainant une inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso testiculaire.

6.2 L'infertilité masculine d'origine testiculaire

Les anomalies de la spermatogenèse sont les causes les plus fréquentes d'infertilité masculine. Ces anomalies concernent la quantité et/ou la qualité des spermatozoïdes. Les altérations spermatiques sont dues à l'absence totale de production des spermatozoïdes (azoospermie) ou à des perturbations quantitatives (oligozoospermie) ou qualitatives (tératozoospermie, asthénozoospermie, nécrozoospermie) de la spermatogenèse.

L'origine de ces anomalies peut être :

- associée à une anomalie de migration testiculaire (AMT) congénitale ou acquise

Selon les études, son incidence est de 1 à 4,6 % selon les études qui semble plus importante dans les pays industrialisés. L'AMT peut être uni ou bilatérale : son caractère bilatéral est estimé à 20-30 % de l'ensemble des AMT. Les conséquences de cette anomalie sont : un risque augmenté de cancer du testicule chez le jeune adulte estimé 4 à 6 fois supérieur à la population normale et un risque accru de dysfonctionnement de la spermatogenèse responsable d'infertilité masculine. Les troubles de la fertilité semblent expliqués par une réduction du nombre de cellules germinales et un défaut de leur maturation, mais aussi par des anomalies structurelles de l'épididyme comme la déconnexion épididymo-testiculaire. Ces observations ont mis en évidence une augmentation progressive de l'incidence des AMT, du nombre d'hypospadias et de cancers du testicule ainsi qu'une diminution de la qualité du sperme. Ces différentes anomalies sont maintenant reconnues comme les symptômes d'une même entité appelée le « syndrome de dysgénésie testiculaire ». Dans la population d'hommes infertiles, 10 % d'entre eux présentent un antécédent d'AMT. De plus, une AMT bilatérale semble aggraver les risques d'infertilité puisqu'il est connu qu'un adulte avec persistance d'AMT à 100 % de risque de présenter une azoospermie non obstructive ou sécrétoire. La prise en charge thérapeutique a donc pour but de réduire les risques d'altérations du fonctionnement testiculaire, en proposant notamment une chirurgie précoce réalisée entre 9 mois et 1 an, recommandée depuis 2007 par les sociétés savantes européennes et américaines. Elle permet non seulement de réduire l'incidence des cancers avec un risque diminué si la chirurgie est réalisée avant l'âge de 9 ans mais aussi de permettre une autopalpation testiculaire et un diagnostic précoce des tumeurs. La chirurgie précoce, même si elle semble réduire le risque d'infertilité n'est pas d'une efficacité optimale sur ce paramètre. En cas d'AMT opérée, le taux de paternité est superposable aux groupes contrôles dans le cas d'atteinte unilatérale (89,7 % vs 93,2 %) mais chute à 65,3 % dans les formes bilatérales. De plus, la majorité des hommes avec AMT bilatérale opérée présente une diminution de la concentration et de la mobilité des spermatozoïdes,

- associée à une cure de hernie inguinale uni- ou bilatérale ;
- associée à la présence d'une varicocèle, dilatation anormale des veines du plexus pampiniforme, unilatérale gauche dans la grande majorité des cas retrouvée chez 35 % de la population masculine en situation d'infertilité primaire et 75 % en situation d'infertilité secondaire ;
- d'origine infectieuse (prostatite, épididymite, orchite)
- secondaire à une torsion aigüe du cordon spermatique,
- d'origine traumatique
- d'origine génétique
  Pour les azoospermies non-obstructives et les oligozoospermies sévères (<1 M de spermatozoïdes par ml), deux examens génétiques doivent être réalisés en première intention : un caryotype qui permet de détecter des anomalies des chromosomes sexuels ou la présence de remaniements de structure des chromosomes équilibrés pour environ 15 % des patients. On recherche également la présence de microdélétion du chromosomes Y qui

sont trouvées chez environ 5 % des patients. Si ces examens sont négatifs, une analyse complète du génome est recommandée.

- Plusieurs formes rares d'anomalies morphologiques sévère du spermatozoïde sont décrites. Des analyses ciblées sont à réaliser pour certains phénotypes spécifiques. Pour la macrospermie (spermatozoïdes à grosse tête avec plusieurs flagelles) on séquence le gène AURKC, pour la globozoospermie (spermatozoïdes avec une petite tête ronde) on analyse le gène DPY19L2, pour les spermatozoïdes décapités, le gène SUN5. Pour les patients avec des anomalies morphologiques multiples des flagelles (absent, court, enroulés, de calibre irrégulier) plus de 30 gènes ont déjà été identifiés, et une analyse pan-génomique est recommandée. Dans tous les cas, si les analyses initiales sont négatives, un séquençage génomique devrait être réalisé. Cependant, ces analyses génétiques complètes ne sont pas encore disponibles en diagnostic courant.

Environ 80 % des cas des azoospermies obstructives constitutionnelles sont causées par des défauts génétiques du gène CFTR, responsable de la mucoviscidose. Il faut donc rechercher ces mutations et faire un conseil génétique au patient et à ses apparentés. D'autres anomalies génétiques beaucoup plus rares ont été décrites et une analyse génomique complète peut être proposée en l'absence d'anomalies du gène CFTR.

7 Les traitements médicaux perturbant la gamétogenèse

7.1 Le traitement du cancer par chimiothérapie et radiothérapie

Tous les traitements comprenant des substances antimitotiques utiliser dans la chimiothérapie du cancer altèrent potentiellement la gamétogenèse masculine ou féminine, mais certaines molécules ont un effet majeur, parmi lesquelles les agents alkylants sont les plus susceptibles d'entraîner un arrêt définitif de la spermatogenèse avec azoospermie ou une insuffisance ovarienne prématurée.

Les effets sur la spermatogenèse n'étant pas constamment réversibles après l'arrêt de la chimiothérapie, il est important d'être exhaustif sur toutes les cures de chimiothérapie, les molécules administrées, les dates d'administration (date de la dernière cure), les doses reçues par cure et cumulées, certaines de ces molécules pouvant être utilisées en dehors du cancer.

La radiothérapie a une toxicité sur la spermatogenèse qui sera dépendante de la dose reçue, du champ d'irradiation et de la présence ou non d'un fractionnement. Ainsi, le fractionnement de la dose augmente la toxicité. En fonction de la dose reçue, la radiothérapie peut induire une oligozoospermie ou une azoospermie temporaires, avec une ré-initiation et restauration de la spermatogenèse pouvant prendre plusieurs mois, voire plusieurs années. L'exposition à des radiations supérieures à 200 cGy comporte un risque d'azoospermie définitive, ou une récupération inconstante et tardive pouvant débuter 12-14 ans après l'exposition aux radiations.

7.2 Les autres traitements pouvant altérer la fertilité

Chez l'homme, le conditionnement avant allogreffe de cellules souches hématopoïétiques proposé pour la prise en charge thérapeutique des pathologies hématologiques non malignes ou autres pathologies non malignes, l'expose à une infertilité par azoospermie non obstructive irréversible.

Certains médicaments anti-infectieux, tels que les nitrofuranes, et le kétoconazole, pourraient également entraîner des altérations quantitatives ou qualitatives de la spermatogenèse, réversibles à l'arrêt du traitement.

De nombreux médicaments du système nerveux central peuvent être responsables de troubles sexuels (baisse de la libido, perte de l'éjaculation) et certains, de perturbations de la spermatogenèse ou des deux à la fois ; ces modifications sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement.

Tous les stéroïdes peuvent perturber la spermatogenèse, en particulier les traitements androgéniques, œstogéniques ou progestatifs, surtout lorsqu'il s'agit d'automédication pour augmenter des performances sportives, ce qui constitue une pratique fréquente.

Certains autres médicaments peuvent être responsables de trouble de la spermatogenèse lors de traitements prolongés ; il s'agit par exemple de la cimétidine, de la colchicine et de la salazopyrine. Leurs effets sont habituellement réversibles dans les 3 mois suivant l'arrêt des traitements.

Enfin, les traitements de l'hypertrophie bénigne de la prostate, tels que les alpha-bloquants sont également concernés, ainsi que des traitements pour la chute des cheveux (inhibiteurs de la 5 alpha réductase).

Chez la femme, certains contextes cliniques peuvent nécessiter des thérapeutiques gonadotoxiques. Il s'agit principalement des pathologies auto-immunes, des pathologies hématologiques, principalement les drépanocytoses, qui nécessitent une greffe hématopoïétique, et certains traitements utilisés dans des pathologies rénales.

Concernant les pathologies auto-immunes et, en particulier, le Lupus érythémateux disséminé, deux thérapeutiques sont parfois utilisées en cas de pathologies sévères. Il s'agit du Cyclophosphamide et du méthotrexate. Si le méthotrexate est à risque faible de gonadoxicité ovarienne, le cyclophosphamide fait partie des thérapeutiques à haut risque d'insuffisance ovarienne prématurée. Ce risque dépend de l'âge de la femme, de la dose totale et de la réserve ovarienne avant le début du traitement.

Concernant les pathologies hématologiques non carcinologiques, la drépanocytose est une maladie produisant des globules rouges anormaux rapidement détruits, ce qui induit une anémie parfois très sévère, une obstruction des petits vaisseaux du fait de la déformation des globules rouges, entrainant des douleurs variables, parfois très invalidantes, suivant l'organe atteint ; et enfin une plus grande fréquence d'infection. Certaines formes graves de drépanocytoses nécessitent donc de remplacer la moelle qui produit ces globules rouges anormaux, par une greffe. Pour effecteur cette greffe, il faut d'abord détruire la moelle malade, ce qui est réalisé par de fortes doses de traitements gonadotoxiques associant busulfan et cyclophosphamide. Il est donc important de réaliser une préservation de la fertilité, avant de réaliser cette greffe, qui induira une insuffisance ovarienne prématurée.

ANNEXE 7 : Lettre de mission

MINISTÈRE
DES SOLIDARITÉS
ET DE LA SANTÉ
Liberté
Égalité
Fraternité

Le Ministre
Le Secrétaire d'Etat

Paris, le 0 4 OCT. 2021

Nos Réf. : CAB SSA/NN – Pégase n° D-21-025722

Madame, Monsieur le Professeur,

En France comme dans l'ensemble des pays occidentaux, plus de 15 % des couples en âge de procréer consultent pour une difficulté à concevoir. Selon les études menées sur 195 pays, la fréquence de l'infertilité a augmenté de 0.29% par an pour les hommes et de 0,37% par an pour les femmes sur les 20 dernières années.

Les causes sont diverses, complexes et souvent multiples, touchant les deux partenaires. Les principales pathologies et troubles connus à l'heure actuelle concernent femmes, hommes, couples et foetus ; citons notamment chez les femmes : insuffisance ovarienne, endométriose, syndrome des ovaires polykystiques, obstruction tubaire bilatérale, puberté précoce ; chez les hommes : anomalies spermatiques, cancer du testicule, troubles hormonaux, puberté précoce. L'âge est un facteur aggravant bien connu sur la fertilité féminine mais aussi masculine. Dans plus de 30 % des cas, l'origine de l'infertilité demeure inexpliquée.

Les travaux scientifiques récents évoquent également l'impact des aspects environnementaux (perturbateurs endocriniens, dont la pollution), des modes de vie (alimentation, activité physique, stress sociétal et professionnel), des étiologiques génétiques et de certains traitements sur la genèse de l'infertilité.

Les troubles de la fertilité conduisent dans la majorité des cas à recourir aux techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) à la fois pour accomplir un projet parental immédiat (insémination, fécondation in vitro, congélation embryonnaire) ou différé (congélation des gamètes et embryons).

Madame Salomé BERLIOUX
5 rue Cognacq Jay
75007 PARIS

Professeur Samir HAMAMAH
Hôpital Arnaud de Villeneuve
371 avenue du Doyen Gaston Giraud
34090 MONTPELLIER

14 avenue Duquesne – 75350 PARIS SP 07
Téléphone : 01 40 56 60 00

Le traitement de vos données est nécessaire à la gestion de votre demande et entre dans le cadre des missions confiées aux ministères sociaux.
Conformément au règlement général sur la protection des données (RGPD), vous pouvez exercer vos droits à l'adresse ddc-rgpd-cab@social.gouv.fr ou par voie postale.
Pour en savoir plus : https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/article/donnees-personnelles-et-cookies

Pour limiter le recours à ces techniques, mais surtout pour épargner l'inquiétude, l'anxiété et dans certains cas la souffrance ressentie par les femmes et les hommes qui éprouvent des difficultés à mener à bien leur projet de conception, il convient de mieux identifier les causes d'infertilité et de les combattre par tous les moyens à notre disposition et à développer. La connaissance de l'impact de ces difficultés dans la vie de nos concitoyens, la prévention, incluant une information claire dans le cadre de la santé sexuelle, la compréhension des mécanismes impliqués dans la genèse des troubles de la fertilité, l'accès à l'innovation, mais également le développement de la recherche et de la connaissance font partie de ces moyens.

Aussi, dans la continuité de la révision des lois de bioéthique et afin de dresser un bilan complet de la situation de la fertilité des femmes et des hommes notre pays et d'en déduire des propositions d'actions concrètes pour engager une démarche active et coordonnée pour son amélioration, nous avons décidé de vous confier une mission qui devra :

- réaliser un état des lieux des plans, initiatives et actions en cours dans notre pays ;
- identifier les bonnes pratiques étrangères et en analyser les effets ;
- évaluer les principales évolutions et tendances actives au sein de notre société en matière de comportements et d'attentes et de questionnements autour des questions de conception ;
- proposer une série de priorités et d'actions de court terme à mettre en place pour lutter contre les causes d'infertilité qui aborderont notamment :
    - l'éducation, l'information, le dépistage et la prévention précoce en santé reproductive et sexuelle ;
    - l'organisation d'une stratégie de recherche globale qui abordera entre autres les sujets de déterminants environnementaux, génétiques, physiopathologiques ou encore de diagnostic de l'infertilité ;
- proposer les meilleurs voies et moyens pour sensibiliser, mobiliser et accompagner nos concitoyens ainsi que les parties prenantes notamment scientifiques et professionnelles pour mettre en œuvre de manière concrète et rapide vos recommandations.

Vous veillerez à consulter l'ensemble des acteurs et représentations impliquées dans ce sujet ; à le traiter dans son ensemble mais à ne pas en dépasser les limites. Il s'agit ici de traiter les causes de l'infertilité et pas les traitements.

Pour mener à bien cette mission, vous pourrez vous appuyer sur les services de la direction générale de la santé et de la direction générale de l'organisation de soins. Par ailleurs, vous bénéficierez de l'appui de l'inspection générale des affaires sociales afin de remplir cette mission.

Nous souhaitons que vous nous remettiez le fruit de vos réflexions au plus tard le 31 décembre 2021.

Nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur le Professeur, l'expression de notre considération distinguée.

Bien cordialement

Olivier VÉRAN

Bien à vous deux.

Adrien TAQUET

ANNEXE 8 : Liste des personnes auditionnées

Ministère des Solidarités et de la Santé

- **Cabinets**

M Norbert NABET Conseiller Santé publique Cabinet de M. Olivier Véran, Ministre des Solidarités et de la Santé

M Philippe ROMAC Conseiller en charge de la petite enfance et du suivi de l'exécution des réformes Cabinet de M. Adrien Taquet, Secrétaire d'Etat charge de l'Enfance et des Familles auprès du Ministre des Solidarités et de la Santé

- **Directions**

Dr Zinna BESSA Sous directrice « Santé des populations et prévention des maladies chroniques » Direction générale de la santé.

Dr Olivier SCEMAMA Chef du bureau « Santé sexuelle » Direction générale de la santé.

Mme Joëlle CARMES Sous directrice « Prévention des risques liés à l'environnement et à l'alimentation » Direction générale de la santé.

Mme Mathilde MERLO Chargée de Mission PNSE Direction générale de la santé.

Mme Barbara LEFEBRE Perturbateurs endocriniens et biosurveillance Direction générale de la santé.

M Harold ASTRE Chef du bureau « Innovation et recherche clinique » Direction générale de l'Offre de soins.

Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche (MESRI)

- **Cabinet**

Pr Christine AMMARATI Conseillère en charge de la santé et de la formation au cabinet de Frédérique Vidal

M Mehdi GMAR Conseiller recherche et industrie

Mme Anne PAOLETTI Conseillère

Ministère de la Transition écologique

- **Cabinet**

Mr Alexandre LEONARDI Conseiller risques, santé-environnement et transition

Ministère de l'Education nationale

- **Cabinet**

M Samuel CAZENAVE Conseiller en charge de l'éducation au développement durable

- **Rectorat**

M Georges CASTERAN Infirmier conseiller technique du recteur (ICTR)

Comité consultatif national d'Ethique

Pr Jean-François DELFRAISSY Président du CCNE

Haut Conseil pour l'égalité entre les femmes et les hommes

Dr Emmanuelle PIET Présidente

Agences sanitaires

- **Agence de la Biomédecine (ABM)**

Mme Emmanuelle CORTOT-BOUCHER Directrice générale

Dr Claire DEVIENNE Médecin référent AMP

Pr Michel TSIMARATOS DGA en charge de la politique médicale et scientifique

Pr Philippe JONVEAUX Directeur médical et scientifique, procréation, embryologie et génétique humaines.

Santé publique France

Mme Céline MENARD Responsable de l'unité surveillance des Pathologies en lien avec l'environnement et le travail

Dr Pierre ARWIDSON Directeur adjoint, Direction de la prévention et de la promotion de la santé

- **INCA**

Dr Nathalie HOOG-LABOURET Pédiatre

Organismes de recherche

- **Agence nationale de la recherche (ANR)**

M Thierry DAMERVAL Président Directeur Général

M Dominique DUNON-BLUTERAU Responsable du département Biologie-Santé

- **INSERM**

Pr Robert BAROUKI, Chef du service de biochimie métabolique, Hôpital Necker Enfants malade, Chercheur à l'INSERM

M Rémi BERANGER Sage-femme / épidémiologiste CHU de Rennes / Inserm UMR 1085 - IRSET

Pr Christian BOITARD, endocrinologue, hôpital Cochin, Chercheur à l'INSERM

Dr Hervé CHNEIWEISS Neurologue, Directeur de Recherche, Président du Comité éthique de l'INSERM et de la Commission scientifique de la Fondation de recherche médicale.

Dr Paolo GIACOBINI Directeur de Recherche, INSERM, Lille.

Dr Rémy SLAMA Directeur de l'ITMO « Santé publique », INSERM, Grenoble.

Pr Charles SULTAN Endocrinologue Pédiatre, Professeur émérite, Faculté de médecine de Montpellier – Nîmes.

Dr Daniel VAIMAN Directeur de Recherches INSER, Institut Cochin, Paris.

Pr Stéphane VIVILLE Responsable de l'Unité de génétique et infertilité masculine CHU Strasbourg – UMRS 1112 INSERM

- **INRAE**

Dr Lionel BRETILLON Directeur de Recherche, chef de département Alimentation Humaine, Clermont-Ferrand.

- **Institut Curie**

Pr François DOZ Directeur adjoint (Recherche clinique, Innovation, Enseignement) Centre d'Oncologie SIREDO (Soins, Innovation, Recherche en oncologie de l'Enfant, l'aDOlescent et l'adulte jeune)

- **Institut Pasteur**

Dr Ken McELREAVEY Unit Head, Human Developmental Genetics, Department of Development and Stem Cell Biology

- **INED**

M Jean BOUYER Directeur de recherche émérite

Mme Virginie ROZEE sociologue

- **Institut national de la recherche scientifique (INRS), Quebec, Canada**

Pr Cathy VAILLANCOURT Professeure Toxicologie - grossesse

Sociétés savantes

- **Société d'andrologie de Langue Française (SALF)**

Pr Florence BOITRELLE Biologiste de la Reproduction, Présidente, Cheffe du Service de biologie de la reproduction, Hôpital de Poissy

- **AIUS (Association interdisciplinaire post-Universitaire de Sexologie)**

Dr Pierre BONDIL Urologue-oncologue-sexologue Président

- **Société francophone de médecine sexuelle (SFMS)**

Dr Carole BURTE Présidente

- **Société de Médecine de la Reproduction (SMR)**

Dr Jacques DE MOUZON Président

- **European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)**

Pr Anis FEKI Professeur à l'université de Fribourg. Chef du département de gynécologie et obstétrique, Président du comité du programme de certification ESHRE-EBCOG (Suisse)

Dr Françoise SHENFIELD RMU, UCLH, past Coordinator ESHRE SIGs Ethics and Law

- **Association Française d'Urologie (AFU)**

Pr Georges FOURNIER Président

- **Reproductive Science & Society Institute for Women's Health University College London**

Pr Joyce HARPER Professor of Reproductive Science, London, UK.

- **Groupe d'étude du don d'ovocytes (GEDO)**

Dr Hélène LETURE Gynécologue spécialiste du don d'ovocyte, Présidente.

- **Fédération des BLEFCO**

Dr Nathalie SERMONDADE Biologiste de la reproduction, Hôpital Tenon, Paris.

- **Groupe d'étude de la fertilité en France (GEFF)**

Dr Chadi YAZBECK Gynécologue spécialiste de l'AMP, clinique Cherest, Président.

Représentants de la société civile

Mme Alice ACKERMANN Membre du Bureau Planning familial

Mme Axelle AYAD Fondatrice de MaPatho

M Luc BARTHELEMY Fondateur de l'agence de communication STETHOS

Mme Raphaële DE VAUMAS Fondatrice Cocoone (réseau d'accompagnement d'infirmières PMA)

Mme Marion DÉCLA-SALVAT Autrice et patiente en PMA

Dr Danielle GAUDRY Gynécologue-obstétricienne, Présidente de la confédération du mouvement français pour le planning familial

Mme Lisa JOURNIAC Accompagnante en parcours de PMA

Mme Stéphanie KRYSTLIK Membre du conseil d'administration du Collectif BAMP !

Mme Kelly LESCURE Présidente de l'association ESP'OPK

Dr Pauline MARTINOT Doctorante en neurosciences et troubles neuronaux, missionnée par Olivier VERAN pour un rapport sur la santé et les jeunes

Mme Angèle MBARGA Présidente - fondatrice de Fibromes Info France

M Nicolas NAMUR Chargé de plaidoyer pour le Réseau Environnement Santé

Dr Sarah PEYRELEVADE Gynécologue et créatrice de l'application WISTIM

Mme Delphine ROCHE Sophrologue spécialisée en PMA

Mme Céline ROUX Magistrate, co-rapporteure de l'étude du Conseil d'Etat « Révision de la loi de bioéthique : quelles options pour demain ? » en juillet 2018

Mme Stéphanie TOULEMONDE Accompagnante en parcours de PMA

Personnalités qualifiées

Dr Tal ANAHORY PH, Responsable médicale de l'Unité de médecine de la reproduction, CHU de Montpellier

Pr Cécile BEBEAR Laboratoire de Bactériologie, CHU de Bordeaux Centre National de Référence IST bactériennes USC EA 3671, Université de Bordeaux - INRA

Pr Mats BRANNSTROM Professeur d'obstétrique et de gynécologie Université de Göteborg, Suède

Pr Louis BUJAN Biologiste de la reproduction, Responsable du CECOS au CHU de Toulouse.

Dr Gabriela CAETANO Spécialiste du Sommeil et des troubles de la vigilance APHP – Hôpital Hôtel Dieu - Paris

Pr Charles CHAPRON Chef du DMU Mère - Enfant (GH Paris Centre), Chef du Service de Gynécologie Obstétrique II et Médecine de la Reproduction, CHU Cochin, AP-HP, Paris.

Dr Dominique CORNET Gynécologue, clinique La Muette, Paris.

Dr Sarah COSCAS Praticien Hospitalier Psychiatre Addictologue Responsable hospitalisation Mission FIDES Périnatalité et Addictions Hôpital Paul Brousse CERTA

Pr Blandine COURBIERE Gynécologue Obstétricienne, Spécialiste de l'AMP Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille / Aix Marseille Université

Pr Sébastien CZERNICHOW Chef du service de Nutrition, hôpital européen Georges Pompidou Université de Paris & APHP

Pr Dominique DE ZIEGLER Gynécologue-obstétricien – spécialiste de l'AMP, Hôpital Foch Suresnes.

Pr Patricia FAUQUE Biologiste de la Reproduction, Chef du Service de biologie de la reproduction, CHU de Dijon

Pr Thomas FLEMING Emeritus Professor of Developmental Biology FRCOG University of Southampton, UK

Mme Aude-Marie FOUCAUT Maître de Conférences STAPS Université Sorbonne Paris Nord, Laboratoire Educations et Promotion de la Santé UR3412

Pr René FRYDMAN Gynécologue-Obstétricien, hôpital Foch, Suresnes

Pr Juan GARCIA-VELASCO Gynécologue - obstétricien IVI Madrid, Rey Juan Carlos University Spain

M Laurent GERBAUD Pilote mise en place service sanitaire CHU Clermont Ferrand

Pr Joerg GROMOLL PhD University Clinics · Centre of Reproductive Medicien and Andrology Münster, Allemagne

Pr Ruth GRUMMER Researcher, University Hospital Essen Allemagne

Pr Sylvie JAILLARD, Responsable de l'Unité cytogénétique conceptionnelle, CHU de Rennes

Pr Roger LEANDRI Biologiste de la Reproduction, Chef du service de biologie de la reproduction, CHU de Toulouse

Pr Guillaume LEGENDRE, Gynécologue-Obstétricien, CHU d'Angers

Pr Damien LEGER Responsable du Centre du Sommeil et de la Vigilance APHP – Hôpital Hôtel Dieu - Paris

Pr Hervé LEJEUNE endocrinologue, unité d'andrologie, Service de Médecine de la reproduction, CHU de Lyon

Pr Isabelle Mansuy, professeure en neuroépigénétique à l'Ecole Polytechnique Fédérale de Zurich et à l'Université de Zurich, Suisse

Pr Udo MARKERT Spécialiste en reproduction, Universitätsklinikum Jena - Kastanienstraße1 - D-07747 Jena Allemagne

Dr Nathalie MASSIN Responsable de l'Unité d'AMP Hôpital intercommunal de Créteil

Pr Catherine METZLER-GUILLEMAIN Présidente de la Fédération française des CECOS Hôpital La Conseption – APHM - Marseille

Dr Pascale MIRAKIAN Endocrinologue, spécialiste de l'AMP, clinique Natecia, Lyon.

Pr Micheline MISRAHI Laboratoire de Référence LBMR, Faculté de médecine, Paris-Saclay.

Pr Rod MITCHELL Professor of Developmental Endocrinology at the MRC Centre for Reproductive Health Université d'Edimbourg, UK

Mme Emilie MOREAU Psychologue clinicienne / sexologue APHP.

Pr Arnold MUNNICH Pédiatre Généticien Hôpital Foch

Pr Israël NISAND Gynécologue obstétricien Hôpitaux universitaires de Strasbourg

Pr François OLIVENNES Gynécologue Obstétricien Spécialiste de l'AMP Clinique Cherest

Pr Jean-Michel OPPERT Chef du service de Nutrition, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

Pr Kyle ORWIG PhD (He/Him/His) Professor of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences

University of Pittsburgh School of Medicine, USA

Pr Antonio PELLICER Gynécologue-Obstétricien, University of Valencia Spain

Pr Jeanne PERRIN Biologiste de la Reproduction Responsable de la plateforme CREER-Fertilité (Couple Reproduction Enfants, Environnement et Risques) Hôpitaux Universitaires de Marseille / Université d'Aix-Marseille (AMU)

Pr Catherine POIROT Responsable de la consultation de préservation de la fertilité pédiatrique Hôpital Saint Louis (APHP) ; Sorbonne Université

Pr Michel POLAK Chef de service endocrinologie gynécologie diabétologie pédiatriques Hôpital universitaire Necker Enfants Malades

Pr Pascal PUJOL Onco-généticien, Responsable de l'Unité onco-génétique, CHU de Montpellier

Pr Claire ROBERTS Medical Researcher NHMRC Investigator Fellow, Flinders University, Adelaide, Australie

Dr Geoffroy ROBIN MCU– PH, Gynécologue médical, CHU de Lille.

Dr Christine RONDANINO Maître de Conférences Université de Rouen Normandie

Dr Alexandre ROUEN Prise en charge des troubles du sommeil, APHP – Hôpital Hôtel Dieu - Paris

Pr Morgan ROUPRET Responsable du Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU) APHP Sorbonne Université, Hôpital Pitié Salpétrière

Pr Christophe ROUX Biologiste de la Reproduction, Chef du Service de biologie de la reproduction, CHU de Besançon.

Dr Charlotte ROUZAUD LABORDE PharmD, PhD, Responsable Service sanitaire en Santé Toulouse, Faculté de Pharmacie

Pr Sabine SARNACKI Cheffe de service chirurgie viscérale Hôpital universitaire Necker Enfants Malades

Mme Charlotte SIBONY Psychologue, Paris.

Pr Adelheid SOUBRY Associate Professor Epidémiologiste Université de Louvain Belgique

Pr Régine STEEGERS – THEUNISSEN Professor of Periconception epidemiology Departement of Obstectrics and Gynaecology University mecical center Rotterdam – Pays-Bas

Pr Evelyn TELFER, professeure à l'Université d'Édimbourg Université d'Edimbourg - UK

Pr Christel THAUVIN Généticienne Responsable de la Plateforme AURAGEN Plan France Médecine Génomique 2025, CHU de Dijon.

Pr Thierry TROUSSIER Responsable de la Chaire UNESCO santé sexuelle & Droits humains & responsable du pôle Santé Sexuelle, Sexologie et Droits humains à l'Université de ParisUniversité de Paris

Mme Manon VIALLE Sociologue

Pr Christine WYNS Cheffe du Service de gynécologie-andrologie des Cliniques universitaires Saint-Luc, Louvain, Belgique

Pr Jacques YOUNG Endocrinologue Spécialiste de l'Infertilité CHU de Paris Saclay