

PUBLICATION DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8632

Fertilité

Démographie et épidémiologie de la fertilité en Belgique et nécessité de la procréation médicalement assistée

3 Novembre 2010

1. INTRODUCTION

Une demande d'avis portant sur la fertilité humaine et émanant de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) est parvenue au Conseil Supérieur de la Santé le 15 décembre 2009. Elle a été introduite en particulier pour permettre à Madame la Ministre Laurette Onkelinx de répondre à des questions parlementaires.

La question concerne la gestion des centres de procréation médicalement assistée et plus spécialement l'importance à accorder au recours à des donneuses d'ovocytes et à des banques de sperme étrangères.

Les questions posées sont les suivantes :

- a) Quelles sont les raisons de la chute de la fertilité dans notre population ?
- b) Quelle justification de la demande importante d'ovocytes tant pour la procréation assistée que pour la recherche basée sur les cellules souches peut-on apporter ?
- c) Quelle serait la justification de l'augmentation du recours aux centres de fertilité, en général, plus particulièrement par des patientes étrangères (incidence du « tourisme reproductif »)?

Afin de pouvoir répondre à ces questions un groupe de travail *ad hoc* a été créé. Il est composé d'experts dans les disciplines suivantes: bioéthique, embryologie, gynécologie, toxicologie, démographie, épidémiologie et médecine de la reproduction. L'avis s'appuie sur un aperçu de la littérature, sur des données enregistrées et, lorsque celles-ci ne sont pas disponibles, sur le point de vue des experts.

2. CONCLUSIONS

Le CSS formule les réponses suivantes aux questions posées:

La diminution démographique de la fécondité résulte tout d'abord d'une modification de l'attitude de la population à l'égard de la parentalité et du désir d'enfants. Les facteurs bio-physiologiques quant à eux ont, jusqu'à présent, eu un effet démographiquement non perceptible que ce soit sur la fécondité totale ou sur le taux de nulliparité.

Les contaminants environnementaux seraient susceptibles d'avoir des conséquences néfastes sur la reproduction humaine. Dans un pays comme la Belgique, la qualité du sperme a peut-être diminué en raison de l'exposition interne existante à des polluants, parmi lesquels beaucoup de perturbateurs endocriniens ont un impact sur la fertilité. Les polluants peuvent éventuellement

aussi contribuer à la prévalence de l'endométriose. Il ne ressort pas encore clairement dans quelle mesure les perturbateurs endocriniens à très faibles doses ont des effets sur la santé en général et sur la fertilité en particulier. Des recherches complémentaires sont indiquées.

Sur base de la littérature, on ne peut toutefois pas conclure qu'il y ait un lien entre l'exposition de la population générale aux contaminants environnementaux et une baisse des naissances. La diminution éventuelle de la qualité du sperme ne constitue vraisemblablement pas un facteur limitant pour le nombre final de naissances.

Bien que les polluants puissent être responsables de cas individuels de sous-fertilité ou d'infertilité, sur base des données démographiques et toxicologiques actuelles, le CSS n'a pas d'arguments pour conclure que les polluants pourraient avoir un effet significatif sur la capacité globale de la reproduction dans la population.

Il est impossible de quantifier la demande exacte d'ovocytes dans notre pays.

Cependant, il ressort des données disponibles que :

- le nombre de traitements par FIV a progressivement augmenté dans notre pays depuis 2004, principalement dans les catégories au dessus de 40 ans.
- le nombre de dons d'ovocytes a augmenté entre 2003 et 2008. Le nombre de donneuses et de receveuses belges a fortement augmenté tandis que le nombre de donneuses et receveuses étrangères a diminué.
- le nombre d'ovocytes utilisés pour la recherche sur embryons est lui relativement bas.

Depuis 2003, le nombre de traitements par FIV est en constante augmentation dans notre pays. Celle-ci n'est cependant pas due à une augmentation du nombre de patientes étrangères. Des explications possibles à cet accroissement du nombre de traitements par FIV dans notre pays pourraient résider dans l'accessibilité à tous à ce traitement et/ou à l'élargissement de ses indications. Il pourrait dès lors, selon le CSS, être judicieux de fixer des directives et critères *evidence-based* pour un traitement par FIV.

Afin d'assurer le suivi de l'évolution de la fertilité de la population au cours des prochaines années ainsi que de pouvoir mieux quantifier l'impact potentiel de l'exposition cumulée de cette dernière aux différents facteurs toxicologiques, le CSS recommande une recherche qui permettrait l'identification et la mise en place pratique de nouveaux indicateurs plus fiables et plus spécifiques que le taux de fertilité total et la nulliparité chez les femmes ayant été mariées.

3. ELABORATION ET ARGUMENTATION

Liste des abréviations utilisées

AFMPS	Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
AOA	<i>Assisted Oocyte Activation</i> (activation ovocytaire assistée)
BELRAP	<i>Belgian Registry of Artificial Procreation</i>
BPA	Bisphenol A
FIV	Fécondation <i>In Vitro</i>
ICSI	<i>IntraCytoplasmic Sperm Injection</i> (injection intracytoplasmique d'un spermatozoïde)
PCB	PolyChloroBiphényle
REACH	<i>Registration, Evaluation and Authorisation of CHemicals</i>
TFT	Taux de Fertilité Total

3.1 Définitions démographique et clinique de la fertilité et de l'infertilité

3.1.1 Définition démographique

En langage démographique, le français utilise le terme de fécondité pour indiquer la procréation réalisée tandis que la notion d'(in)fertilité est utilisée lorsqu'il est question d'une (im)possibilité de se reproduire.

3.1.2 Définition clinique

Après un an de rapports sexuels réguliers 90 % des couples ont obtenu la grossesse attendue. Par conséquent, les couples qui n'ont pas obtenu de grossesse après un an de rapports sexuels réguliers sont considérés comme sous-fertiles du point de vue clinique (Gnoth et al., 2005 ; De Sutter, 2006).

3.2 Pour quelles raisons la fertilité de la population diminue-t-elle ?

Concernant la première question, le CSS se demande sur quelle base l'AFMPS affirme-t-elle que la fertilité de la population diminue ?

Il ne fait aucun doute que les facteurs sociaux et comportementaux jouent un rôle prépondérant dans les taux de fertilité, dont la tendance à la baisse a été observée dans de nombreux pays industrialisés (Foster et al., 2008). Un des principaux facteurs affectant la fertilité féminine est l'âge. En effet, celle-ci commence à diminuer au cours de la vingtaine et cette diminution s'accroît considérablement à partir de 30 ans (Dunson et al., 2004).

3.2.1 Au niveau démographique

La diminution de la fertilité au sein de la population est la conséquence d'une conjonction historique de trois facteurs: le développement économique dont il découle que les parents préfèrent avoir moins d'enfants (travail des enfants vs investissement dans les enfants), la propension à limiter le nombre d'enfants (sur le plan culturel, social, religieux) et enfin la disponibilité et l'efficacité des moyens de contraception. La diminution de la fertilité à long terme qui s'est amorcée au 19^e siècle, de même que la récente diminution importante des naissances des années septante du siècle passé résultent d'une conjonction de ces trois facteurs (Andorka 1978; Lesthaeghe & Surkyn 1988).

Dans le contexte des traitements de la fertilité et du don d'ovocytes, la question posée ici est de savoir dans quelle mesure la diminution pourrait (également) résulter de modifications biologiques ou physiologiques de la fécondité.

L'évolution de la fertilité se mesure souvent au moyen du taux de fertilité total (TFT), somme des taux de fertilité liés à l'âge pour toutes les femmes âgées de 15 à 49 ans pour une année déterminée (figure 1).

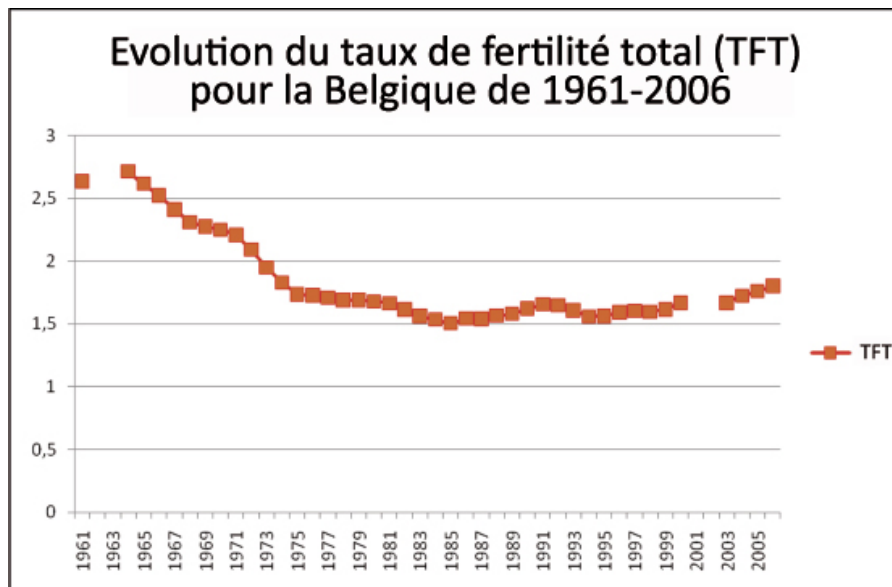


Figure 1: Evolution du taux de fertilité total (TFT) 1961-2006
(Source: ADSEI - traitement Interface Demography)

Le TFT qui a diminué jusqu'à atteindre son niveau le plus bas en 1981 (1,51 enfants par femme) a, après une période plus ou moins stable, récemment entrepris une remontée pour atteindre 1,8 en 2006. L'évolution du TFT doit cependant être interprétée avec toute la prudence de rigueur. Le TFT est une mesure sur une période sensible aux glissements de rythme. Une modification de l'âge de la maternité (reporté ou avancé) peut influencer le TFT sans modifier la descendance finale. Cela souligne une fois de plus que les facteurs sociaux intervenants sont trop nombreux pour pouvoir tirer des conclusions en ce qui concerne la fertilité de la population. En outre, la migration exerce également une influence sur l'augmentation récente.

Un tel indicateur synthétique ne peut que fournir une indication sur l'évolution générale de la fécondité effective. Peu de repères permettent de réaliser des mesures de la diminution de la fertilité physiologique au niveau de populations, étant donné que l'Europe occidentale connaît depuis de nombreux siècles déjà une fécondité effective inférieure au maximum physiologique (Newell 1988). Il est évident que des facteurs sociaux ont toujours joué un rôle prépondérant, même dans un passé lointain, sur la limitation de la fertilité naturelle (Petersen, 1969). En termes démographiques, on parle de sociétés ou populations malthusiennes dans lesquelles une absence finale d'enfants ne peut être avancée comme preuve de stérilité (Pressat, 1973). Il est possible qu'on puisse parler d'une évolution de la fertilité physiologique au sein de la population à long terme. Il n'est toutefois pas possible de déduire des données historico-démographiques que l'évolution de la fertilité physiologique suive une courbe descendante. Par le passé, il a également été fait mention dans la littérature d'une infécondité estimée à environ 10 % des couples en raison de problèmes de fertilité (Cox, 1970).

Par ailleurs, il ne peut être exclu qu'une meilleure alimentation et/ou la situation sanitaire générale de la population aient contribué à une fécondité accrue. En d'autres termes, il est tout à fait possible que différents facteurs aient, au fil de l'histoire, exercé une influence opposée sur le potentiel physiologique de fertilité de la population. C'est ainsi que, parmi des populations présentant une fertilité dite naturelle (Henry, 1961), on peut constater d'importantes différences (Espenshade, 1971).

L'absence finale d'enfant (nulliparité) est un indicateur qui, historiquement, peut peut-être donner une meilleure estimation de l'évolution des problèmes de fertilité. On peut prendre pour hypothèse que la limitation du nombre d'enfants constitue, depuis longtemps déjà, un choix conscient pour de nombreux couples mais que choisir de ne pas avoir d'enfant dans le cadre du mariage était, par le passé, très exceptionnel. La nulliparité finale chez des femmes ayant, à un

certain moment, été mariées constitue donc dans cette optique sans doute un bon moyen pour estimer l'impact des problèmes physiologiques de fertilité sur la fécondité. Les moyens contraceptifs étaient en général relativement peu fiables. En outre, bien que la contraception ait été déjà activement appliquée pour limiter la descendance, il est peu vraisemblable que le souhait d'une absence d'enfant et, plus encore, la recherche d'un mariage sans enfant, aient été fortement répandus. On peut donc en règle générale admettre que, sauf cas exceptionnel, les femmes mariées n'avaient pas d'enfant en raison d'une fertilité sous-optimale chez l'un des deux partenaires.

La figure 2 suggère que l'absence non désirée d'enfant chez les femmes nées avant 1930 était sans doute plus élevée que dans les cohortes nées plus récemment. Sur base des données du recensement de 1991, l'absence finale d'enfant chez les femmes mariées au début du 20e siècle pouvait atteindre 20 %. Les observations sur base du recensement de 2001 indiquent que 10 % des femmes mariées restaient sans enfant au début du 20e siècle¹. Les taux les plus bas sont enregistrés chez les cohortes nées en 1942 où 7 % des femmes mariées restent encore sans enfant.

Nulliparité chez les femmes ayant été mariées en fonction de la cohorte

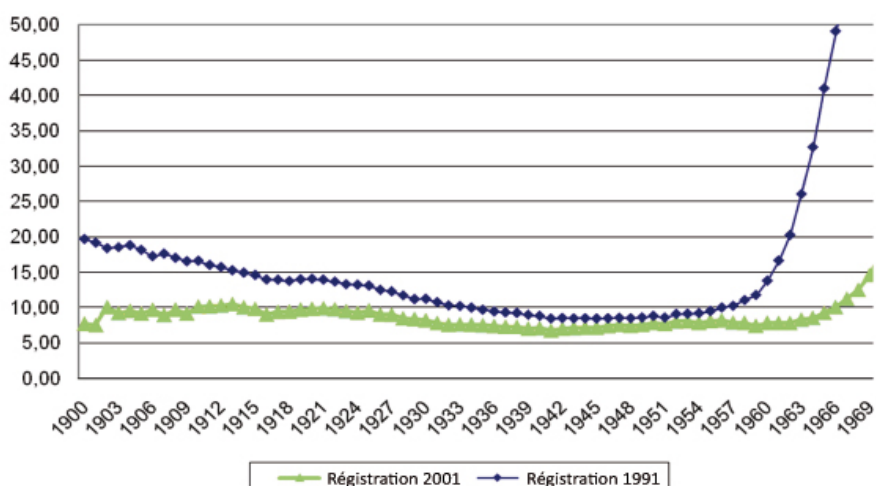


Figure 2: Evolution de la nulliparité chez des femmes belges ayant été mariées entre 1900 et 1970 (Source: ADSEI données recensement - traitement Interface Demography)

Le CSS peut en conclure qu'au cours du siècle écoulé, chez au moins 7 à 10 % des couples parmi la population belge, on pouvait parler de sous-fertilité. La diminution de l'absence d'enfant chez les femmes mariées nées entre 1900 et 1940 pourrait partiellement résulter de problèmes d'enregistrement dans le passé mais est sans doute corrélée à une amélioration croissante de l'état de santé général ainsi qu'à une diminution de la mortalité intra-utérine et périnatale (Masuy-Stroobant & Humblet, 2004).

En ce qui concerne les cohortes nées après 1950, il est encore plus difficile de se prononcer quant à l'absence finale d'enfant dans le cadre du mariage sur base des données de 2001. Des données plus récentes à ce sujet sont nécessaires. Jusqu'aux cohortes nées en 1965, l'absence d'enfant dans le cadre du mariage reste en tout cas sous la barre des 10 %. Ces femmes appartenant aux générations dont les enfants sont nés surtout entre 1985 et 2005 ne semblent

¹ Les chiffres ont été établis sur base d'une enquête rétrospective auprès de toute la population féminine qui, respectivement en 1991 et en 2001, était encore en vie et domiciliée à ce moment en Belgique. Les séries enregistrées pour 1991 et 2001 ne correspondent pas en raison d'une méthode différente de collecte des données. Pour 1991, les informations ont été obtenues par interrogation, ce qui peut aboutir à une sous-estimation du nombre d'enfants nés vivants. En 2001, on a utilisé les données administratives qui entraînent une surestimation notamment parce qu'aucune distinction n'est faite entre enfants adoptés et enfants d'un autre lit. Considérées ensemble, les deux séries reflètent les limites inférieures et supérieures de la prévalence de la nulliparité chez des femmes ayant été mariées.

pas présenter une absence finale d'enfant supérieure à celle des cohortes précédentes durant tout le 20^e siècle.

Il est suggéré que le rapport des sexes à la naissance (*sex-ratio* - environ 105 garçons pour 100 filles) pourrait constituer un bon indicateur des perturbations hormonales. Davis et ses collègues (Davis et al., 1998) ont constaté, sur une période de vingt ans, une diminution statistiquement significative du rapport des sexes à la naissance au Canada, aux Pays-Bas, aux Etats-Unis et au Danemark. Ils ont conclu que « *the reduced male proportion at birth can be viewed as a sentinel health event that may be linked to environmental factors* ». L'étude du rapport des sexes à la naissance durant de plus longues périodes a néanmoins démontré que l'évolution de cet indicateur peut difficilement s'expliquer uniquement par la présence de polluants dans l'environnement (Møller, 1996; Jongbloet et al., 2001; Davis et al., 2007).

La Suède qui possède la série la plus longue de statistiques de naissance fiables, montre que le rapport de 1,06 dans ce pays est relativement récent et que précédemment celui-ci était plus bas (figure 3).

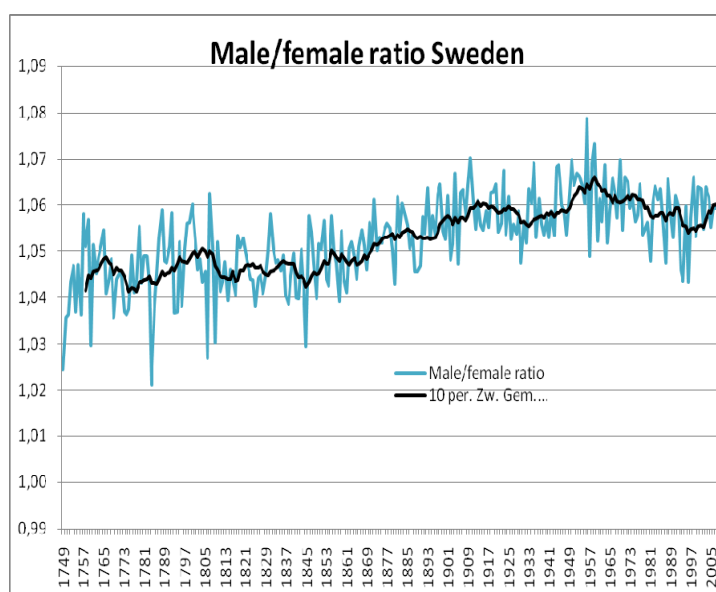


Figure 3: Evolution du ratio homme/femme à la naissance pour la Suède 1749-2007 données annuelles et moyenne flottante tous les dix ans (Source: Human Mortality Database - traitement Interface Demography)

Le rapport peut, peut-être, constituer un « *sentinel health indicator* » (Davis et al., 2007) mais certainement pas à lui seul en ce qui concerne l'influence de perturbateurs endocriniens provenant de la production industrielle du 20^e siècle. La tendance à la baisse de ce rapport en Suède durant la période 1950-1995, constatée également dans plusieurs autres pays industrialisés, a été précédée d'une augmentation prolongée à partir d'un rapport variable de façon cyclique et inférieur à 1,05 avant 1870.

Le calcul pour la Belgique montre une diminution historique entre 1840 et 1890, une augmentation due à une série de variations jusqu'en 1950, un plateau à 1,06 entre 1950 et 1985 et ensuite une diminution récente sous les 1,05 (figure 4).

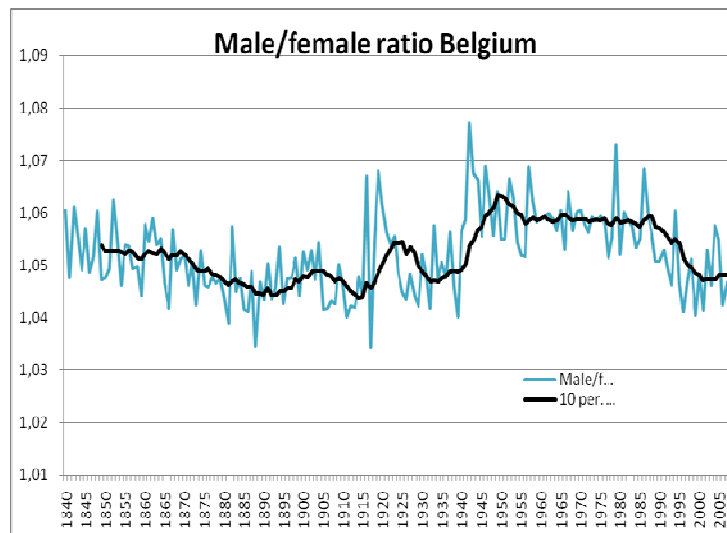


Figure 4: Evolution du ratio homme/femme à la naissance pour la Belgique 1840-2008 données annuelles et moyenne flottante tous les dix ans (Source: Human Mortality Database - traitement Interface Demography)

Trouver une explication à cette évolution ne semble pas évident. Il faut d'abord supposer qu'aucune erreur systématique ne s'est produite dans l'enregistrement, ce qui ne peut être exclu, principalement pour ce qui est du passé lointain. La tendance à la baisse au cours du 19^e siècle pourrait être liée à l'industrialisation (à examiner sur base de matériel chiffré plus pointu) mais n'explique pas l'augmentation subséquente durant une période d'industrialisation croissante. Les chiffres récents datant d'après la deuxième guerre mondiale ne vont pas non plus dans le sens des évolutions constatées dans un certain nombre d'autres pays tels que les Etats-Unis et les Pays-Bas. Le rapport des sexes à la naissance est donc probablement le résultat de plusieurs facteurs qui n'agissent pas nécessairement tous dans le même sens. On ne dispose en tout cas que de peu de repères pour, sur base de l'hypothèse de Davis et al. (2007), établir un lien entre les chiffres belges et une diminution de la fertilité physiologique.

Les données démographiques ne peuvent renseigner sur le développement éventuel, au niveau de populations, d'une fertilité sous-optimale chez l'homme et/ou la femme notamment en raison de la présence de perturbateurs endocriniens dans l'environnement ou la chaîne alimentaire. La diminution de la fécondité effective chez les Huttérites (population nord américaine qui de par leur pratique religieuse stricte tendent vers une fécondité maximale) attribuée également à des facteurs environnementaux semble, après étude plus approfondie, pouvoir s'expliquer en grande partie par l'utilisation croissante de moyens contraceptifs (Curtis, 2002).

Même si la fertilité en Belgique était sub-optimale, il n'est pas démontrable actuellement que cela ait un effet sur la natalité. L'aide médicale apporte peut-être une compensation. Cette affirmation peut toutefois difficilement être déduite des données démographiques disponibles et cette difficulté s'accroîtra encore sans doute à l'avenir. En effet, le mariage constitue de moins en moins le seul environnement dans lequel se réalise le souhait d'un enfant et, inversement, le fait d'opter sciemment pour une absence d'enfant a fortement augmenté dans le cadre d'une relation entre partenaires. Les indicateurs démographiques tels que le ratio homme/femme à la naissance ne peuvent pas non plus prouver l'impact des perturbateurs endocriniens.

3.2.2 Au niveau toxicologique

Il existe un large éventail d'agents susceptibles de nuire à la reproduction et/ou au développement. Parmi ceux-ci figurent les dioxines, les polychlorobiphényles, les phytoœstrogènes tels que les isoflavones, les métaux lourds, les phtalates, les solvants organiques, les hydrocarbures aromatiques polycycliques, etc.

Les conséquences nocives pour la santé d'une exposition à des contaminants environnementaux aux concentrations dont font état les études actuelles demeurent incertaines et controversées. Depuis qu'on a constaté que les contaminants environnementaux ont la faculté de se lier aux récepteurs stéroïdiens gonadiques, d'imiter l'activité hormonale stéroïdienne, d'altérer la production d'hormones stéroïdiennes et leur *turnover*, il existe une préoccupation croissante que l'exposition à ces agents chimiques (perturbateurs endocriniens) puisse avoir des conséquences néfastes graves sur le plan du développement et de la reproduction (Foster et al., 2008; Diamanti-Kandarakis et al., 2009). La détection de résidus de contaminants dans le sérum humain, le liquide folliculaire et le plasma séminal (Gerhard et al., 1999; Jarell et al., 1993; Younglai et al., 2002), de même que la détérioration rapportée de la qualité du sperme (Abell et al., 2000; Auger et al., 1995; Carlsen et al., 1992; Irvine et al., 1996) ont suscité des inquiétudes quant à l'impact de l'exposition à ces contaminants environnementaux sur la fertilité. A cela s'ajoute le lien établi entre la sub-fertilité et l'exposition professionnelle aux pesticides (De Cock et al., 1994; Fuortes et al., 1997) qui étaye davantage encore l'hypothèse que l'exposition aux contaminants environnementaux constitue un danger pour la fertilité humaine. De plus, les résultats obtenus dans des études sur animaux ont abouti à l'hypothèse que l'exposition aux contaminants environnementaux pourrait augmenter le risque d'infertilité.

Il a été amplement démontré que la qualité du sperme a baissé au cours des dernières décennies, du moins dans certaines régions (Flandre, Danemark, France, Royaume-Uni, Etats-Unis, etc.) (Bay et al., 2006; Auger et al., 1995; Irvine et al., 1996; Swan et al., 2000), alors que cette diminution ne se traduit pas par une fertilité réduite des couples. Selon certaines études récentes, la tendance à la baisse de la qualité du sperme semble s'être inversée (Hamilton et al., 2006).

Cependant, les changements au niveau des taux de fertilité ne constituent pas à eux seuls une preuve quant à l'implication ou non des facteurs environnementaux dans l'infertilité (absence de grossesse au terme de 1 an de rapports sexuels non protégés).

Il ressort clairement d'expériences réalisées sur des animaux de laboratoire et d'observations en milieu naturel que l'exposition aux perturbateurs endocriniens peut induire une baisse de la fertilité (Joffe, 2003). De nombreux exemples sur les effets nocifs d'agents chimiques présents dans l'environnement sur les espèces sauvages concernent des animaux aquatiques (Carson, 1962; Jobling & Sumpter, 1993; Guillette, 1994). Ces derniers peuvent en effet être exposés en permanence à des agents chimiques dissous dans l'eau.

Les preuves démontrant une baisse de la fertilité chez l'être humain sont limitées.

Bien que plusieurs cas d'infertilité s'étant produits dans certains environnements professionnels soient bien documentés, il existe moins de certitude quant à l'exposition de la population générale à des agents toxiques environnementaux (Sharpe & Irvine, 2004; Foster et al., 2008). Dans ce cas, les niveaux d'exposition sont généralement inconnus.

Plusieurs études ont examiné le lien entre tant l'infertilité que le délai nécessaire pour concevoir et l'exposition liée à l'habitat et à l'environnement professionnel (Foster et al., 2008). Jusqu'à présent, il n'a pu être démontré une relation causale évidente.

Le mode de vie et les habitudes alimentaires peuvent également avoir un impact sur la fertilité. Celle-ci peut être affectée par une consommation élevée de poisson contenant des PCB et du mercure (influence sur la spermatogénèse et la qualité du sperme) (Foster et al., 2008; Joffe, 2003; Buck et al., 1999; Buck et al., 2000; Courval et al., 1999). Toutefois, une telle consommation ne peut nécessairement être corrélée avec une augmentation du délai nécessaire pour concevoir et donc avec un impact sur la fécondité.

Dans certaines populations, la consommation alimentaire de phyto-œstrogènes est considérable. Elle constitue de loin la voie d'exposition la plus significative aux perturbateurs endocriniens exogènes. Les plus importants sont les isoflavones, comme la génistéine, dont les germes de soja et les aliments à base de soja sont particulièrement riches. On a démontré que chez les rongeurs, l'exposition aux isoflavones et autres phyto-œstrogènes altère certaines fonctions du

système reproducteur de la femelle, menant notamment à une puberté précoce, une sub-fertilité et un cycle œstral irrégulier (Joffe, 2003). Il semble qu'une exposition périnatale, néonatale ou prépubertaire soit à l'origine des effets les plus marqués. Il n'existe guère de certitude quant à la pertinence de ces constatations pour l'être humain (Joffe, 2003).

Il a été amplement démontré que l'exposition directe à la fumée de cigarette a un effet néfaste sur la fertilité humaine et on craint qu'il en soit de même pour le tabagisme passif (Foster et al., 2008).

L'éthanol consommé sous la forme de boissons alcoolisées nuit à la fertilité humaine masculine (Chopra et al., 1973; Pajarinen & Karhunen, 1994). Cette conclusion a été tirée de l'observation d'effets tels qu'une atrophie testiculaire, une libido en baisse et une diminution des taux de testostérone, ainsi qu'une augmentation des taux d'œstrogène. De plus, les troubles au niveau du cycle menstruel permettent de conclure que la fertilité féminine humaine est, elle aussi, affectée. Ces effets observés chez l'être humain ont également été rapportés chez des animaux de laboratoire auxquels des doses élevées avaient été administrées par voie orale. Deux études épidémiologiques ont démontré un effet sur la fertilité féminine à des doses relativement basses: une baisse de la fertilité chez des femmes dont la consommation d'alcool était faible (5 boissons/semaine) et un lien entre la consommation d'alcool (entre 1-12 g d'alcool/semaine) et un taux réduit de conception par cycle menstruel (Jensen et al., 1998; Hakim et al., 1998).

Il a été observé que l'exposition professionnelle aux pesticides était liée à une qualité moindre du sperme et une incidence accrue de l'infertilité féminine et des avortements spontanés (Foster et al., 2008; Sanborn et al., 2004). Néanmoins, des résultats contradictoires sont rapportés dans la littérature épidémiologique: certaines études démontrent que l'exposition aux pesticides affecte la fertilité et d'autres dans lesquelles un tel lien n'a pu être établi. Alors que de nombreuses études sur animaux ont démontré que l'exposition aux pesticides a un effet nocif sur la fertilité, ces études sont souvent menées à des concentrations excédant les niveaux d'exposition chez l'homme (plusieurs milliers de fois moins élevés). Selon des données récentes, ces agents chimiques augmentent ou diminuent l'activité aromatasase dans les cultures cellulaires, ce qui laisse supposer que l'exposition à ces agents chimiques est susceptible d'altérer *in vivo* les taux des stéroïdes gonadiques dans les tissus cibles. Cette hypothèse n'a toutefois pas encore été vérifiée. Dans l'ensemble, si les données démontrent que de nombreux pesticides peuvent présenter un danger pour la reproduction, le risque pour la fertilité humaine demeure néanmoins inconnu.

L'exposition humaine au bisphénol A (BPA) a été clairement démontrée (détection de BPA dans le sang, l'urine, le lait maternel et d'autres tissus humains) mais il n'existe aucune preuve dans la littérature qui permette d'établir un lien entre l'exposition au BPA et une baisse de la fertilité humaine (Foster et al., 2008). Certaines études sur rongeurs ont démontré que le BPA est toxique pour la reproduction/fertilité et le développement (Rapports d'études INERIS, 2010 et INSERM, 2010). L'importance de la période d'exposition sur les effets à l'âge adulte a aussi été démontrée (exposition au cours de la période fœtale ou périnatale). Toutefois, il y a des opinions et des conclusions contraires dans la littérature en ce qui concerne les effets à faible dose ainsi que les effets observés dans certaines souches de rongeurs (sensibles) quant à la pertinence de ces effets pour l'évaluation du risque chez l'homme. Les études *in vivo* réalisées sur plusieurs souches d'une même espèce montrent des variabilités intra espèce (et inter individu) de réponse au BPA (polymorphisme génétique, expositions antérieures subies, ...). Il faut remarquer que les études épidémiologiques sont trop peu nombreuses pour extrapoler à l'homme des effets observés dans l'expérimentation animale (Rapports d'études INERIS, 2010 et INSERM, 2010). De plus, ces études présentent de nombreuses limitations méthodologiques (approche rétrospective, plan d'échantillonnage imprécis, non prise en compte des effets potentiels des pathologies elles-mêmes sur le BPA).

Les études toxicologiques fournissent suffisamment de preuves quant au fait que certains esters de phtalates et leurs métabolites sont des agents toxiques pour la reproduction et le développement chez le rat (Hauser & Calafat, 2010). A ce jour, les études chez l'être humain permettant de corréliser l'exposition aux phtalates et les effets sur la santé humaine sont néanmoins peu nombreuses, voire inadéquates (Sharpe & Irvine, 2004).

Des études ont démontré qu'une exposition durant la grossesse et/ou en début de vie postnatale joue un rôle critique dans le développement de troubles reproductifs. Mesurer le degré d'exposition du fœtus humain aux agents chimiques et établir le lien entre celui-ci et des troubles qui sont susceptibles de se manifester des dizaines d'années plus tard posent des problèmes logistiques considérables (Shakkebaek et al., 2006; Diamanti-Kandarakis et al., 2009).

Il existe de nombreuses preuves indiquant que le risque de cancer, les problèmes développementaux, le diabète, peut-être l'obésité et le syndrome métabolique de même que la sub-fertilité sont influencés par les perturbateurs endocriniens. C'est pourquoi l'*Endocrine Society* ainsi que l'*American Chemical Society* ont récemment émis des avis scientifiques sur la perturbation endocrinienne. Dans ceux-ci, ces sociétés scientifiques préconisent que davantage d'efforts soient consentis afin d'identifier et d'étudier les perturbateurs endocriniens, que l'éducation dispensée à ce propos soit renforcée dans l'ensemble des structures de l'enseignement formel (dans les universités et les écoles) et qu'une meilleure information soit fournie au public en général et aux professionnels de la santé et aux chimistes en particulier. L'*Endocrine Society* souligne l'importance du principe de précaution en raison du manque d'informations directes concernant les causes et effets. Elle considère que le principe de précaution est essentiel en vue de protéger la santé reproductive et hormonale.

La présence de composés perturbateurs endocriniens dans l'environnement suscite également une inquiétude croissante en Europe, où une attention particulière est consacrée à une meilleure identification et évaluation des risques de ces composés pour l'environnement et la santé. La plupart des législations comme REACH (Règlement EU 1907/2006) et le Règlement concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques (Règlement EU 1107/2009) prévoit des procédures réglementaires qui déterminent la façon spécifique dont il convient d'identifier ou d'évaluer le risque posé par des composés présentant des propriétés de perturbateurs endocriniens.

3.2.3. Conclusions

La diminution démographique de la fécondité résulte tout d'abord d'une modification de l'attitude de la population à l'égard de la parentalité et du désir d'enfants. Les facteurs bio-physiologiques quant à eux ont, jusqu'à présent, eu tout au plus un effet très marginal et démographiquement non perceptible que ce soit sur la fécondité totale ou sur le taux de nulliparité.

Les contaminants environnementaux seraient susceptibles d'avoir des conséquences néfastes sur la reproduction humaine lorsque les niveaux d'exposition dépassent un certain seuil. Dans un pays comme la Belgique, la qualité du sperme a peut-être diminué en raison de l'exposition interne existante à des polluants, parmi lesquels beaucoup de perturbateurs endocriniens ont un impact sur la fertilité. Les polluants peuvent éventuellement aussi contribuer à la prévalence de l'endométriose. Il ne ressort pas encore clairement dans quelle mesure les perturbateurs endocriniens à très faibles doses ont des effets sur la santé en général et sur la fertilité en particulier. Des recherches complémentaires sont indiquées.

Sur base de la littérature, on ne peut toutefois pas conclure qu'il y ait un lien entre l'exposition de la population générale aux contaminants environnementaux et une baisse des naissances. La diminution éventuelle de la qualité du sperme ne constitue vraisemblablement pas un facteur limitant pour le nombre final de naissances.

Bien que les polluants puissent être responsables de cas individuels de sous-fertilité ou infertilité, sur base des données démographiques et toxicologiques, le CSS n'a pas d'arguments pour conclure que les polluants pourraient avoir un effet significatif sur la capacité globale de la reproduction dans la population.

3.3 Comment peut-on justifier l'importante demande d'ovocytes pour la procréation assistée et la recherche sur les cellules souches?

Cette question peut être subdivisée en plusieurs sous-questions, à savoir:

- La demande d'ovocytes est-elle importante?
- Combien de traitements FIV sont effectués dans notre pays et ce nombre augmente-t-il?
- Quel est le nombre de traitements de don d'ovocytes et est-il proportionnellement en augmentation?
- Combien d'ovocytes sont utilisés pour la procréation assistée et combien pour la recherche scientifique?
- Quelle est l'origine de ces ovocytes?

Les ovocytes peuvent provenir de patientes chez qui une FIV est réalisée et qui subissent pour ce faire une stimulation afin de satisfaire leur désir personnel d'enfants. Par ailleurs, les ovocytes peuvent être donnés par des donneuses d'ovocytes bénévoles pour répondre au désir d'enfant d'autres couples qui n'ont eux-mêmes pas d'ovocytes normaux. Plus d'informations au sujet des types de don d'ovocytes figurent dans l'avis 8639 du CSS (2010).

Les ovocytes peuvent aussi être donnés pour la recherche scientifique aussi bien par des patientes que par des donneuses bénévoles. Néanmoins, il s'agit généralement d'ovocytes surnuméraires qui n'ont plus d'autre destination.

Pour plus de clarté, une distinction sera systématiquement faite entre les ovocytes « propres » aux patientes et les ovocytes provenant de donneuses.

Il est impossible de quantifier la demande exacte d'ovocytes dans notre pays. Il ressort de la pratique clinique qu'il existe une demande importante d'ovocytes de donneuses. Cette demande n'est pas vraiment répertoriée et le CSS ne peut fournir que des données au sujet du nombre de dons d'ovocytes effectués dans notre pays.

Pour répondre aux sous-questions reprises ci-dessus, des données ont été demandées auprès du Collège de Médecins « Médecine de la Reproduction » qui est responsable du Registre belge en matière de procréation assistée (Belrap) et consultées sur le site www.belrap.be. La question du nombre d'ovocytes et d'embryons créés et/ou utilisés dans le cadre de la recherche sur les embryons et les cellules souches d'origine embryonnaires a également été posée à la Commission Fédérale pour la recherche médicale et scientifique sur Embryons *in vitro* (CFE).

Les résultats des données de Belrap concernant l'évolution du nombre de cycles de FIV réalisés en Belgique et le nombre de cycles de don d'ovocytes figurent dans le tableau 1.

Le nombre de cycles de traitement initiés équivaut au nombre de stimulations initiées et le nombre de *pick-ups* au nombre de ponctions effectives d'ovocytes. Le pourcentage de dons d'ovocytes est donc égal au

$$\frac{\text{Nombre de dons d'ovocytes} \times 100}{\text{Nombre de ponctions d'ovocytes (pick-up)}}$$

Tableau 1: Quantité de traitements FIV par année (2004-2008)

	2004		2005		2006		2007		2008	
INAMI %		84,1%		80,7%		81,9%		85,0%		85,3%
Nbre de cycles de traitement initiés	15.555		17.268		17.504		18.025		19.401	
Nbre d'abandon	1.012		1.270		1.409		1.438		1.742	
Nbre de ponctions d'ovocytes (<i>pick-up</i>)	14.543		15.998		16.095		16.587		17.659	
Nbre de cycles de dons initiés (2)					507		506		578	
Nbre de cycle de "egg-sharing" ² (3)					11		51		82	
Nbre total cycles de don (2 +3)	404	2,60%	396	2,29%	518	2,96%	557	3,09%	660	3,40%

Il ressort de ce tableau que le nombre de ponctions d'ovocytes (*pick-ups*) a sensiblement augmenté depuis 2004 (le nombre est passé de 14.543 à 17.659 (augmentation de ± 20%)). La proportion de cycles de dons d'ovocytes est passée de 2,6 % en 2004 à 3,4 % en 2008. Le pourcentage de patients ayant droit à la prise en charge par l'INAMI ne s'est pas modifié notablement de 2004 à 2008, ce qui signifie que le pourcentage de patients étrangers est proportionnellement resté constant et ne s'est pas accru plus rapidement que le pourcentage de patients belges.

Tableau 2: Age médian des patientes

Age médian des traitements	2004	2005	2006	2007	2008
Age des patientes traitées par leurs propres ovocytes	33,5	33,7	34	34	34
Age des donneuses	31,9	32,5	31	31	31
Age des receveuses	39,4	38,5	37	38	38

L'âge médian des patientes traitées en Belgique est resté constant entre 2004 et 2008.

Tableau 3: Evolution du nombre de cycles par catégorie d'âge des femmes traitées avec leurs propres ovocytes (dons exclus)

Catégorie d'âge des patientes	2004		2005		2006		2007		2008	
			%variation / 2004		%variation / 2005		% variation / 2006		% variation / 2007	
≤ 36 ans	8.149	9.837	20,7	10.249	4,2	10.304	0,5	10.565	2,5	
36 à 39 ans	2.559	2.800	9,4	3.410	21,8	3.367	-1,3	3.625	7,7	
40 à 42 ans	1.214	1.510	24,4	1.782	18,0	1.842	3,4	2.128	15,5	
≥ 43 ans	178	216	21,3	239	10,6	218	-8,8	264	21,1	

Principalement pour les catégories d'âge supérieures à 40 ans, on observe une tendance à une augmentation persistante du nombre de cycles au-delà de 2004.

² *Egg-sharing*: Il s'agit de donneuses d'ovocytes qui sont des patientes et subissent elles-mêmes un traitement. Elles cèdent une partie de leurs ovocytes (si un nombre suffisant est disponible au moment de la ponction) dans le cadre de leur propre traitement de FIV

Le Collège de Médecins « Médecine de la Reproduction » a fourni au CSS les données ci-dessous concernant les cycles de dons d'ovocytes.

**Tableau 4: Le nombre de cycles de dons d'ovocytes initiés (2003-2008)
en fonction de la résidence de la donneuse**

		Résidence de la donneuse				Total
		Belgique	Europe	Autre	Inconnue	
Année	Type					
2003	Cycle de don frais	172	253	6	35	466
	Cycle de « egg-sharing » frais	38	1	0	0	39
	Total	210	254	6	35	505
2004	Cycle de don frais	209	169	11	65	454
	Cycle de « egg-sharing » frais	12	3	0	0	15
	Total	221	172	11	65	469
2005	Cycle de don frais	232	154	4	62	452
	Cycle de « egg-sharing » frais	11	2	0	1	14
	Total	243	156	4	63	466
2006	Cycle de don frais	305	145	9	48	507
	Cycle de « egg-sharing » frais	9	2	0	0	11
	Total	314	147	9	48	518
2007	Cycle de don frais	306	144	11	45	506
	Cycle de « egg-sharing » frais	18	32	0	1	51
	Total	324	176	11	46	557
2008	Cycle de don frais	393	140	3	42	578
	Cycle de « egg-sharing » frais	32	43	0	7	82
	Total	425	183	3	49	660

Il ressort de ce tableau que le nombre de cycles de dons d'ovocytes durant la période étudiée (2003-2008) a augmenté de 23 %.

Pour les donneuses étrangères, on observe une diminution de 40 % du nombre de cycles entre 2003 et 2008.

**Tableau 5. Le nombre de cycles de dons d'ovocytes initiés (2003-2008)
en fonction de la résidence de la receveuse**

Année	Type	Résidence de la receveuse				Total
		Belgique	Europe	Autre	Inconnue	
2003	Cycle frais de la receveuse	259	353	32	29	673
2004	Cycle frais de la receveuse	250	313	10	34	607
2005	Cycle frais de la receveuse	326	266	18	53	663
2006	Cycle frais de la receveuse	383	264	7	43	697
2007	Cycle frais de la receveuse	409	276	10	56	751
2008	Cycle frais de la receveuse	414	348	10	48	820

En ce qui concerne le nombre de receveuses, on peut constater une augmentation entre 2003 et 2008 pour les patientes belges tandis que pour les patientes étrangères, ce taux reste quasi inchangé.

La Commission fédérale pour la recherche médicale et scientifique sur les embryons *in vitro* a communiqué ce qui suit au CSS:

« A l'heure actuelle, la Commission ne possède pas de données chiffrées précises antérieures à 2008. Les données présentées tiendront donc compte uniquement des 14 dernières demandes d'avis soumises à la Commission depuis 2008. Le tableau ci-dessous récapitule les projets ayant nécessité la création d'embryons pour la recherche de manière générale et des projets de recherche spécifiquement liés aux cellules souches. Les projets relatifs aux cellules souches à partir d'embryons congelés surnuméraires ne sont pas mentionnés. Au cours de la période 2008-2013, 1.842 ovocytes ont été ou seront intégrés aux différents projets nécessitant la création d'embryons pour la recherche. Parmi ceux-ci, trois projets (006-015-025), pour un total de 806 embryons, sont directement ou indirectement liés à l'étude des cellules souches ».

Tableau 6: Projets utilisant des embryons créés pour la recherche

N°	Titre du projet	Type	Années du projet			
			Nombre d'embryons/ovocytes prévus d'utiliser			
026	<i>Effect van geassisteerde eicel activatie (AOA) op de bevruchting bij patiënten met een gefaalde fertilisatie na ICSI.</i>	Ovocytes et AOA	2010 9	2011 9	2012 9	2013 9
025	<i>Totipotency and cell commitment during the human preimplantation development (FWO project)</i>	Embryons et totipotence	2010 120	2011 120	2012 120	2013 120
024	<i>Optimalisatie van de culturomgeving tijdens de embryonale ontwikkeling van in vitro gematureerde eicellen afkomstig uit kleine ovariële follikels</i>	Ovocytes et petits follicules	2010 100	2011 100	/	/
020	<i>Analyse van calcium patroon in humane eicellen en toepassing van diverse activatiestimuli</i>	Ovocytes et Ca ⁺⁺	2010 150	2011 250	2012 250	2013 150
015	<i>Genexpressie in humane pre-implantatie embryo's en embryonale stamcellen: karakterisatie van de humane totipotente cel</i>	Embryons et totipotence	2008 129	2009 113	2010 cf. 025	2011 cf. 025
006	<i>Isolatie en kweek van embryonale stamcellijnen uit menselijke blastocysten</i>	Embryons et cellules souches	2004 73	2006 0	2007 11	2008 0

Il ressort de ce tableau que le nombre d'ovocytes utilisés dans le cadre de la recherche sur les embryons ou les cellules souches est limité.

Il faut en outre souligner que la majeure partie des ovocytes mentionnés ne sont pas obtenus dans le but de réaliser des recherches. Il s'agit d'ovocytes surnuméraires dans le cadre d'un traitement de la fertilité qui font ensuite l'objet d'un don pour la recherche. Les chiffres sont très modestes en comparaison des traitements par FIV réalisés dans notre pays (18.000 en 2007, ce qui correspond à l'obtention d'environ 160.000 ovocytes).

Conclusions

Il ressort des données ci-dessus que :

- Le nombre de traitements par FIV a progressivement augmenté dans notre pays depuis 2004 principalement dans les catégories au dessus de 40 ans ;
- Le nombre de dons d'ovocytes a augmenté entre 2003 et 2008. Le nombre de donneuses et de receveuses belges a fortement augmenté tandis que le nombre de donneuses et receveuses étrangères a diminué ;
- Le nombre d'ovocytes utilisés pour la recherche sur embryons est lui relativement bas.

3.4 Pour quelle raison le recours aux centres de fertilité est-il en augmentation dans l'absolu et en particulier de la part de patientes étrangères («tourisme de la fertilité»)?

3.4.1 Soins de santé transfrontaliers

Le registre Belrap reprend uniquement les données concernant la FIV et non les données pour les inséminations. Le paragraphe suivant ne traite donc que des données relatives à la FIV.

Le nombre de cycles non remboursés (Tableau 1) reste relativement constant. Il n'est donc pas possible de conclure à une modification des cycles non remboursés et indirectement à une modification du nombre de patientes étrangères.

Depuis 2003, ces interventions ne sont remboursées qu'aux assurés sociaux. Les patientes ayant droit au remboursement ne peuvent être âgées de plus de 43 ans et ne peuvent bénéficier de plus de 6 cycles. Une patiente appartenant à cette catégorie mais n'ayant pas droit au remboursement est donc supposée étrangère.

En dehors de ces conditions (moins de 43 ans mais ayant déjà subi plus de 6 cycles ou plus de 43 ans), les patientes (y compris les belges) n'ont pas droit au remboursement.

Le tableau 7 reprend les données des différentes catégories de patientes avec ou sans sécurité sociale.

Tableau 7: Le nombre de cycles avec mise en fécondation en laboratoire (propres ovocytes et les receveuses de don d'ovocytes) aussi bien les patientes avec ou sans sécurité sociale

Nombre de cycles avec mise en fécondation en laboratoire	2004			2005			2006			2007			2008		
	Sec soc	Pas sec soc	% *	Sec soc	Pas sec soc	% *	Sec soc	Pas sec soc	% *	Sec soc	Pas sec soc	% *	Sec soc	Pas sec soc	% *
Toutes catégories	12.344 (84,2%)	2.308 (15,8%)		13.078 (81,0%)	3.076 (19,0%)		13.151 (84,2%)	2.459 (15,8%)		14.382 (87,8%)	1.998 (12,2%)		15.124 (87,4)	2.184 (12,6%)	
< 43 ans et < 7 cycles	10.559 (98,4%)	177 (1,6%)		12.278 (95,2%)	613 (4,8%)		12.330 (95,2%)	623 (4,8%)		13.578 (99,2%)	112 (0,8%)		14.096 (94,5%)	818 (5,5%)	
< 43 ans et ≥ 7 cycles	422 (28,1%)	1.081 (71,9%)		469 (28,7%)	1.165 (71,3%)		683 (29,3%)	1.647 (70,7%)		655 (28%)	1.688 (72,0%)		854 (42,5%)	1.157 (57,5%)	
≥ 43 ans	195 (45,6%)	233 (54,4%)	2,9%	173 (38,9%)	272 (61,1%)	2,7%	138 (42,2%)	189 (57,8%)	2,1%	149 (42,9%)	198 (57,1%)	2,1%	174 (45,4%)	209 (54,6%)	2,2%

Sec soc = Patientes avec sécurité sociale ; pas sec soc = Patientes sans sécurité sociale ;%* = Rapport entre le nombre total de patientes âgées ≥ 43 ans et le nombre total de cycles avec mise en fécondation en laboratoire (chez des patientes avec sécurité sociale et sans).

Globalement, il n'est pas possible de démontrer une nette modification du nombre de patientes avec ou sans sécurité sociale. L'hypothèse peut dès lors être avancée qu'au cours des années étudiées, le nombre de personnes sans sécurité sociale, pour la plupart des patientes étrangères reste constant. Le nombre de patientes âgées de plus de 43 ans reste, lui aussi, stable si l'on considère le nombre total de cycles (dons d'ovocytes et ovocytes propres).

Une étude européenne a récemment été réalisée (Shenfield et al., 2010), à laquelle 9 des 18 Centres B de Belgique (50 %) ont participé. Lors de cette étude, des questionnaires ont été remis à toutes les femmes étrangères qui se présentaient en Belgique pour un traitement et ce durant un mois calendrier. Durant ce mois, 23 femmes sont venues en Belgique pour un don d'ovocyte. Sur base annuelle, cela représenterait 23 x 12 mois = 276 patientes. La répartition s'établissait comme suit: France 12, Pays-Bas 8, Italie 2 et Royaume Uni 1. Les femmes françaises et néerlandaises avançaient comme principale raison leur espoir d'un traitement de meilleure qualité en Belgique et, en second lieu, l'impossibilité légale de recevoir ce traitement dans leur pays. L'âge de la femme jouait un rôle dans ce contexte. Selon cette étude (Shenfield et al., 2010), la plupart des patientes qui avaient besoin d'un don d'ovocytes se rendaient en Espagne et en Tchéquie. Une étude belge (Pennings et al., 2009) montre que le nombre de patientes venues en Belgique s'élevait en 2003 à 185, en 2004 à 152, en 2005 à 153, en 2006 à 136 et en

2007 à 120. On constate ici une diminution relativement constante du nombre de patientes pour ce traitement. Dans cette dernière étude, 5 des 16 centres participants signalaient en outre que les patientes étrangères n'étaient prises en compte que si elles étaient accompagnées de leur propre donneuse d'ovocytes.

La conclusion qui peut être tirée de l'étude de Pennings et al. (2009) est que le nombre de patientes étrangères traitées en Belgique n'augmente pas depuis ces dernières années. Le nombre de receveuses étrangères diminue même légèrement.

3.4.2 L'augmentation du nombre de traitements par FIV en Belgique durant la période 2003-2008.

Comme démontré ci-dessus, ni les patientes étrangères, ni les traitements par don d'ovocytes, pas plus que le besoin en ovocytes pour la recherche sur embryons ne sont responsables de l'augmentation du nombre de traitements par FIV (+20 % en cinq ans). Il manque également des arguments démographiques et toxicologiques pour attribuer le nombre de traitements par FIV à une fertilité physiologique moindre. Si la fertilité intrinsèque ne diminue pas mais que le nombre de traitements augmente, d'autres explications sont à rechercher. En Belgique, la FIV est remboursée depuis 2003 (six cycles jusqu'à l'âge de 42 ans inclus). Il était prévisible que 2004 présente un accroissement du nombre de cycles de traitement, mais pas que cette augmentation se poursuive d'année en année. Actuellement, une FIV peut être réalisée pour autant que le gynécologue qui suit la patiente atteste de l'indication du traitement. Dans ce cas, le médecin conseil accordera l'autorisation de remboursement sans que des critères complémentaires soient appliqués à l'autorisation. Cette accessibilité est, bien entendu, une bonne chose pour le couple infertile mais elle pourrait entraîner un passage trop rapide à la FIV sans que cela soit justifié. L'accès, sans contrôle des critères de traitement, pourrait conduire à une augmentation des traitements par FIV qui ne sont pas (ou pas encore) nécessaires. Le CSS a, pour ces raisons, estimé qu'il pourrait être utile de proposer des critères de traitement. Pour ce faire, il suggère de mettre en place un nouveau groupe de travail qui sur base de l'EBM, établirait un algorithme de traitement.

3.4.3 Conclusions

Depuis 2003, le nombre de traitements par FIV est en constante augmentation dans notre pays. Celle-ci n'est cependant pas due à une augmentation du nombre de patientes étrangères. Des explications possibles à cet accroissement du nombre de traitements par FIV dans notre pays pourraient résider dans l'accessibilité à tous à ce traitement et/ou à l'élargissement de ses indications. Il pourrait dès lors, selon le CSS, être judicieux de fixer des directives et critères *evidence-based* pour un traitement par FIV.

4. REFERENCES

- Abell A, Ernst E, Bonde JP. Semen quality and sexual hormones in greenhouse workers. *Scand J Work Environ Health*. 2000;26(6):492-500.
- Andorka R. Determinants of fertility in advanced societies. London. 1978
- Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N Engl J Med*. 1995 2;332(5):281-5.
- Bay K, Askund C, Skakkebaek NE, Andersson AM. Testicular dysgenesis syndrome: possible role of endocrine disrupters. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006 Mar;20(1):77-90.
- Buck GM, Mendola P, Vena JE, Sever LE, Kostyniak P, Greizerstein H, et al. Paternal Lake Ontario fish consumption and risk of conception delay, New York State Angler Cohort. *Environ Res*. 1999;80(2 Pt 2):S13-S8.
- Buck GM, Vena JE, Schisterman EF, Dmochowski J, Mendola P, Sever LE, et al. Parental consumption of contaminated sport fish from Lake Ontario and predicted fecundability. *Epidemiology*. 2000;11(4):388-93.
- Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *Bmj*. 1992 12;305(6854):609-13.
- Carson R. *Silent Spring Boston*: Houghton Mifflin; 1962.
- Chopra IJ, Tulchinsky D, Greenway FL. Estrogen-androgen imbalance in hepatic cirrhosis. Studies in 13 male patients. *Ann Intern Med*. 1973 79(2):198-203.
- Courval JM, DeHoog JV, Stein AD, Tay EM, He J, Humphrey HE, et al. Sport-caught fish consumption and conception delay in licensed Michigan anglers. *Environ Res*. 1999;80(2 Pt 2):S183-S8.
- Cox PR. *Demography*. Cambridge, University Press. 1970.
- Curtis White KJ. Declining Fertility among North American Hutterites: The Use of Birth Control within a Dariusleut Colony. *Social biology* 49(1-2): 58-73. 2002.
- Davis DL, Gottlieb MB, Stampnitzky JR. Reduced ratio of male to female births in several industrial countries: a sentinel health indicator? *Jama*. 1998 1;279(13):1018-23.
- Davis DL, Webster P, Stainthorpe H, Chilton L, Jones L, Doi R. Declines in Sex Ratio at Birth and Fetal Deaths in Japan, and in U.S. Whites but Not African Americans. *Environmental Health Perspectives*. 2007;115(6):941-46.
- de Cock J, Westveer K, Heederik D, te Velde E, van Kooij R. Time to pregnancy and occupational exposure to pesticides in fruit growers in The Netherlands. *Occup Environ Med*. 1994;51(10):693-9.
- De Sutter P. Rational diagnosis and treatment in infertility *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006;20(5):647-64.
- Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*. 2009;30(4):293-342.
- Dunson DB, Baird DD, Colombo B. Increased infertility with age in men and women. *Obstet Gynecol*. 2004;103(1):51-6.
- Espenshade TJ. A new method for estimating the level of natural fertility in populations practicing birth control. *Demography*. 1971;8(4):525-36.
- Foster WG, Neal MS, Han MS, Dominguez MM. Environmental contaminants and human infertility: hypothesis or cause for concern? *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2008;11(3-4):162-76.
- Fuortes L, Clark MK, Kirchner HL, Smith EM. Association between female infertility and agricultural work history. *Am J Ind Med*. 1997;31(4):445-51.
- Gerhard I, Monga B, Krahe J, Runnebaum B. Chlorinated hydrocarbons in infertile women. *Environ Res*. 1999;80(4):299-310.
- Gnath C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum Reprod*. 2005 20(5):1144-7.
- Guillette LJ, Jr., Gross TS, Masson GR, Matter JM, Percival HF, Woodward AR. Developmental abnormalities of the gonad and abnormal sex hormone concentrations in juvenile alligators from contaminated and control lakes in Florida. *Environ Health Perspect*. 1994;102(8):680-8.

- Hakim RB, Gray RH, Zacur H. Alcohol and caffeine consumption and decreased fertility. *Fertil Steril.* 1998;70(4):632-7.
- Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ. Births: preliminary data for 2005. *Natl Vital Stat Rep.* 2006 28;55(11):1-18.
- Hauser R, Calafat AM. Phthalates and human health *Occup Environ Med.* 2005;62:806-18.
- Henry L. Some data on natural fertility. *Eugen Q* 1961; 8:81-91. Internet: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=13713432
- INERIS - Institut National de l'Environnement et des risques. Rapport d'étude sur le bisphénol A mise à jour juin 2010, DRC-10-109972-01125C. Internet: <http://www.ineris.fr/centredoc/rapport-bpa-juin-2010-v2.pdf>
- INSERM - Institut national de la santé et de la recherche médicale. Bisphénol A Effets sur la reproduction - rapport préliminaire d'expertise collective 2010. Internet : http://www.destinationsante.com/IMG/pdf/bisphenol_a.pdf
- Irvine S, Cawood E, Richardson D, MacDonald E, Aitken J. Evidence of deteriorating semen quality in the United Kingdom: birth cohort study in 577 men in Scotland over 11 years. *Bmj.* 1996 24;312(7029):467-71.
- Jarrell JF, Villeneuve D, Franklin C, Bartlett S, Wrixon W, Kohut J, et al. Contamination of human ovarian follicular fluid and serum by chlorinated organic compounds in three Canadian cities. *Cmaj.* 1993 15;148(8):1321-7.
- Jensen TK, Hjollund NH, Henriksen TB, Scheike T, Kolstad H, Giwercman A, et al. Does moderate alcohol consumption affect fertility? Follow up study among couples planning first pregnancy. *Bmj.* 1998 22;317(7157):505-10.
- Jobling S, Sumpter JP. Detergent components in sewage effluent are weakly oestrogenic to fish: an in vitro study using rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) hepatocytes *Aquatic Toxicology.* 1993;27(3-4):361-72.
- Joffe M. Infertility and environmental pollutants. *Br Med Bull.* 2003;68:47-70.
- Jongbloet PH, Zielhuis GA, Groenewoud HM, Pasker-De Jong PC. The secular trends in male:female ratio at birth in postwar industrialized countries. *Environ Health Perspect.* 2001;109(7):749-52.
- Lesthaeghe R, Surkyn J. Cultural Dynamics and Economic Theories of Fertility Change. *Population and Development Review* 1988;14(1):1-45.
- Mackenzie CA, Lockridge A, Keith M. Declining sex ration in a first nation community. *Environ Health Perspect.* 2005;113:1295-8.
- Masuy-Stroobant G, Humble. Mères et nourrissons, de la bienfaisance à la protection médico-sociale (1830-1945). Bruxelles . Labor; 2004.
- Matthijs K. *Bevolking Wie, wat, waar, wanneer?* . Leuven: Acco; 2009
- Moller H. Change in male:female ratio among newborn infants in Denmark. *Lancet.* 1996 21;348(9030):828-9.
- Newell C. *Methods and Models in Demography.* London: Belhaven Press.; 1988.
- Pajarinen JT, Karhunen PJ. Spermatogenic arrest and 'Sertoli cell-only' syndrome--common alcohol-induced disorders of the human testis. *Int J Androl.* 1994;17(6):292-9.
- Pennings G, Autin C, Decler W, Delbaere A, Delbeke L, Delvigne A, et al. Cross-border reproductive care in Belgium. *Hum Reprod.* 2009;24(12):3108-18.
- Petersen W. *Population.* London: The Macmillan Company.; 1969.
- Pressat R. *L'analyse démographique.* Paris,. Paris: Presses universitaires de France; 1973
- Sanborn M, Cole D, Kerr K, Vakil C, Sanin LH, Bassil K. Systematic Review of Pesticides Human Health effects. The Ontario College of Family Physicians, www.ocfp.on.ca; 2004.
- Sharpe RM, Irvine DS. How strong is the evidence of a link between environmental chemicals and adverse effects on human reproductive health? *Bmj.* 2004 21;328(7437):447-51.
- Skakkebaek NE, Jorgensen N, Main KM, Rajpert-De Meyts E, Leffers H, Andersson AM, et al. Is human fecundity declining? *Int J Androl.* 2006;29(1):2-11
- Shenfield F, de Mouzon J, Pennings G, Ferraretti AP, Andersen AN, de Wert G, et al. Cross border reproductive care in six European countries. *Hum Reprod.* 2010;25(6):1361-8

- Swan SH, Elkin EP, Fenster L. The question of declining sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934-1996. *Environ Health Perspect.* 2000 108(10):961-6.
- Younglai EV, Foster WG, Hughes EG, Trim K, Jarrell JF. Levels of environmental contaminants in human follicular fluid, serum, and seminal plasma of couples undergoing in vitro fertilization. *Arch Environ Contam Toxicol.* 2002;43(1):121-6

5. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Tous les experts ont participé **à titre personnel** au groupe de travail. Les noms des experts du CSS sont annotés d'un astérisque *.

Les experts suivants ont participé à l'élaboration de l'avis:

BAETENS Patricia	(psychologie – CRG UZ Brussel)
CAILLEAU Françoise	(psychologie – ULB)
DE SUTTER Petra*	(gynécologie, médecine de la reproduction – UZ Gent)
DEBOOSERE Patrick	(démographie – VUB)
DELVIGNE Annick	(gynécologie, médecine de la reproduction – CHC Rocourt)
DUBOIS Michel	(gynécologie, médecine de la reproduction – ULG)
PENNINGS Guido	(éthique/bio-éthique – UGent)
THONON Fabienne*	(embryologie – ULG)
VAN DEN ABBEEL Etienne*	(embryologie – UZB)
VAN GEYT Caroline*	(sciences médicales – UZ Gent)
VAN LAREBEKE Nicolas*	(toxicologie – UZ Gent)
VANSTEENBRUGGE Anne*	(embryologie – CHR Namur)
VLEMINCKX Christiane*	(toxicologie – WIV-ISP)

Le groupe de travail a été présidé par Petra DE SUTTER et le secrétariat scientifique a été assuré par Muriel BALTES.

Au sujet du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

Le Conseil Supérieur de la Santé est un service fédéral relevant du SPF Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement. Il a été fondé en 1849 et rend des avis scientifiques relatifs à la santé publique aux ministres de la santé publique et de l'environnement, à leurs administrations et à quelques agences. Ces avis sont émis sur demande ou d'initiative. Le CSS ne prend pas de décisions en matière de politique à mener, il ne les exécute pas mais il tente d'indiquer aux décideurs politiques la voie à suivre en matière de santé publique sur base des connaissances scientifiques les plus récentes.

Outre son secrétariat interne composé d'environ 25 collaborateurs, le Conseil fait appel à un large réseau de plus de 500 experts (professeurs d'université, collaborateurs d'institutions scientifiques), parmi lesquels 200 sont nommés à titre d'expert du Conseil. Les experts se réunissent au sein de groupes de travail pluridisciplinaires afin d'élaborer les avis.

En tant qu'organe officiel, le Conseil Supérieur de la Santé estime fondamental de garantir la neutralité et l'impartialité des avis scientifiques qu'il délivre. A cette fin, il s'est doté d'une structure, de règles et de procédures permettant de répondre efficacement à ces besoins et ce, à chaque étape du cheminement des avis. Les étapes clé dans cette matière sont l'analyse préalable de la demande, la désignation des experts au sein des groupes de travail, l'application d'un système de gestion des conflits d'intérêts potentiels (reposant sur des déclarations d'intérêt, un examen des conflits possibles, un comité référent) et la validation finale des avis par le Collège (ultime organe décisionnel). Cet ensemble cohérent doit permettre la délivrance d'avis basés sur l'expertise scientifique la plus pointue disponible et ce, dans la plus grande impartialité possible.

Les avis des groupes de travail sont présentés au Collège. Après validation, ils sont transmis au requérant et au ministre de la santé publique et sont rendus publics sur le site internet (www.css-hgr.be), sauf en ce qui concerne les avis confidentiels. Un certain nombre d'entre eux sont en outre communiqués à la presse et aux groupes cibles parmi les professionnels du secteur des soins de santé.

Le CSS est également un partenaire actif dans le cadre de la construction du réseau EuSANH (*European Science Advisory Network for Health*), dont le but est d'élaborer des avis au niveau européen.

Si vous souhaitez rester informé des activités et publications du CSS, vous pouvez vous abonner à une *mailing-list* et/ou un *RSS-feed* via le lien suivant:

<http://www.css-hgr.be/rss>.