

Évolution de la concentration spermatique en France entre 1989 et 2005 à partir des données de la base Fivnat

Joëlle Le Moal (j.lemoal@invs.sante.fr)¹, Matthieu Rolland¹, Véréne Wagner¹, Jacques De Mouzon², Dominique Royère³

1/ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

2/ Inserm et Fivnat, Université Paris Descartes, CHU Cochin-Port Royal, Service de gynécologie-obstétrique II et médecine de la reproduction, Paris, France

3/ Fivnat, Service de médecine et biologie de la reproduction ; UMR 6175 Physiologie de la reproduction et des comportements ; CHU Bretonneau, Tours, France

Résumé / Abstract

Introduction – Une baisse de la concentration spermatique a été mise en évidence dans le monde et en France dans certaines régions pour des périodes antérieures à 1994. L'exposition *in utero* à des perturbateurs endocriniens est suspectée de favoriser des troubles de la reproduction masculine, dont la baisse de la qualité du sperme. Afin d'actualiser la situation, nous avons mené une étude rétrospective sur l'évolution de la concentration spermatique en France métropolitaine entre 1989 et 2005, à partir de la base Fivnat.

Matériel et méthodes – Nous avons analysé l'évolution de la concentration spermatique des hommes de couples ayant fait une première tentative d'assistance médicale à la procréation ainsi que dans deux sous-échantillons, l'un se rapprochant de la population générale et l'autre des hommes fertiles. Nous avons utilisé un modèle non linéaire, ajusté sur l'âge, la technique et la saison lorsque la date était disponible. Nous avons inclus l'interaction entre temps et technique.

Résultats – Les tendances obtenues pour les hommes ayant eu recours à la FIV sont similaires dans les 3 populations, avec une évolution en 3 phases : une baisse de 1989 à 1994 (phase 1), une augmentation de 1995 à 2000 (phase 2), et une baisse de 2001 à 2005 (phase 3).

Discussion - conclusion – Les baisses en phase 1 et 3 sont en faveur d'une baisse réelle de la concentration spermatique pour ces périodes. Et l'éventualité d'une baisse en phase 2, possiblement masquée par l'évolution des techniques, n'est pas exclue. Ces résultats préliminaires, à interpréter avec prudence, devront être complétés par le suivi des autres indicateurs de la qualité du sperme (mobilité, morphologie).

Sperm count trend in France between 1989 and 2005 based on the FIVNAT database

Introduction – A decrease in sperm count was observed in many countries including France in periods prior to 1994. *In utero* exposure to endocrine disruptors is suspected to increase masculine reproductive disorders, such as a decrease in sperm quality. We conducted a retrospective study on the evolution of sperm count trends in metropolitan France between 1989 and 2005 using the database provided by FIVNAT.

Material and methods – We studied the evolution of the sperm count of men from couples having tried their first assisted reproductive technology treatment and two sub-samples, one close to the general population, and another one of fertile men. We used a non linear model adjusted for age, technique and season when the date was available. We included the interaction between time and technique.

Results – The trends obtained for men that did an IVF are similar in the three populations with an evolution in three phases: a decrease from 1989 to 1994 (phase 1), an increase from 1995 to 2000 (phase 2), and a decrease from 2001 to 2005 (phase 3).

Discussion - conclusion – Decreases in phase 1 and 3 argue for an effective decrease in sperm count for these periods. A decrease in phase 2 could be masked by technique evolution. These preliminary results are to be interpreted with caution and completed with the study of the evolution of motility and morphology.

Mots-clés / Key words

Fertilité masculine, tendances temporelles, concentration spermatique, assistance médicale à la procréation, France / Male fertility, time trends, sperm density, assisted reproductive technologies, France

Introduction

La première méta-analyse concluant à une baisse globale de la qualité du sperme humain depuis 50 ans dans les pays industrialisés [1], l'observation d'anomalies de la reproduction dans la faune sauvage au voisinage de sites particulièrement pollués [2] et l'ouvrage *Our stolen future* [3] ont alimenté dans les années 1990 un débat sur une baisse de la qualité du sperme et son éventuel lien avec l'environnement.

En 2001, le Danois Niels Skakkebaek [4] a émis l'hypothèse que cette baisse était l'une des manifestations d'un trouble du développement des organes génitaux masculins durant la période fœtale, le syndrome de dysgénésie testiculaire. Les autres manifestations de ce syndrome, dont l'existence est toujours discutée, sont les malformations urogénitales du petit garçon (cryptorchidie et hypospadias) et le cancer du testicule, les trois composantes du syndrome pouvant être associées à des degrés divers. Ce syndrome serait la conséquence d'une exposition de la mère à des substances chimiques qui interfèrent avec le fonctionnement des glandes endocrines, les perturbateurs endocriniens.

En France, les études réalisées chez des donneurs de sperme des Centres d'étude et de conservation des œufs et du sperme (Cecos)

ont mis en évidence une baisse de la qualité du sperme dans certaines régions comme Paris [5]. Une étude réalisée en France chez des hommes partenaires de couples faisant appel à l'assistance médicale à la procréation (AMP) a également montré une baisse de la qualité du sperme sur la période 1989-1994, particulièrement marquée chez les hommes nés après 1950 [6]. Des disparités géographiques ont par la suite été observées au niveau français [7] et européen [8]. De telles variations ont également été observées outre-Atlantique [9].

La question d'un retentissement des expositions chimiques, à faibles doses mais ubiquitaires, sur la baisse de la qualité du sperme humain, en particulier dans la période récente, reste discutée [10]. La présente étude avait pour objectif de décrire l'évolution temporelle de la qualité du sperme en France, mesurée par les paramètres du spermogramme, notamment depuis les études réalisées dans les années 1990.

Pour pouvoir étudier de façon rétrospective cette évolution, il était nécessaire de disposer d'une base de données de spermogrammes couvrant une période suffisamment longue et diversifiée géographiquement. Nous avons choisi d'étudier les données de l'association

Fivnat¹, qui a enregistré, de 1985 à 2005, pour chaque tentative d'AMP réalisée dans des centres volontaires et répartis sur l'ensemble du territoire français métropolitain, une fiche d'information sur les couples concernés. À partir de 1989, figuraient systématiquement dans ces fiches les résultats de deux spermogrammes des partenaires masculins de ces couples. L'exhaustivité de cette base est estimée, suivant les années, de 40 à 70% de l'ensemble des centres pratiquant des AMP. Cet échantillon rétrospectif comporte des hommes fertiles et infertiles, parmi lesquels nous avons étudié spécifiquement certaines sous-populations ayant des caractéristiques particulières permettant de consolider une extrapolation des résultats à l'ensemble de la population.

Le profil des hommes présents dans la base Fivnat a évolué au cours du temps :

- entre 1989 et 1994, la pratique de la fécondation *in vitro* (FIV), initialement limitée aux indications d'infertilité féminine, s'est progressivement élargie à certaines indications masculines. Des hommes moins fertiles ont donc progressivement intégré l'échantillon ;

¹ <http://fivnat.fr/pagesperso-orange/fr/>

- en 1994 est apparue la technique de l'injection d'un spermatozoïde dans l'ovule (ICSI - *Intra Cytoplasmic Sperm Injection*), alors qu'auparavant dominait la FIV « classique », qui met en présence l'ovule et un grand nombre de spermatozoïdes. L'ICSI a été introduite progressivement à partir de cette date, pour prendre en charge dans un premier temps les infertilités masculines sévères. De ce fait, l'effectif global d'hommes avec un sperme de très mauvaise qualité a augmenté, les couples auxquels ils appartenaient faisant auparavant appel à du sperme de donneur ou à d'autres solutions que l'AMP. Ensuite, les indications de l'ICSI se sont progressivement élargies et il y a eu un transfert progressif vers l'ICSI de couples auparavant traités par FIV, avec des hommes de plus en plus fertiles tournés vers l'ICSI. Dans le même temps, les hommes restant orientés vers la FIV classique devaient eux-mêmes avoir un profil de plus en plus fertile.

Nous avons donc étudié l'évolution temporelle de la qualité du sperme d'hommes de la base Fivnat, en prenant en compte l'évolution de la technique d'AMP afin d'argumenter ou non une baisse, compatible avec l'hypothèse de Skakkebaek ou avec d'autres causes à approfondir.

Méthodes

Données

L'étude a porté sur l'ensemble des partenaires masculins de couples ayant fait l'objet d'une tentative de FIV ou d'ICSI enregistrée sous forme de fiche dans la base Fivnat entre le 1^{er} janvier 1989 et le 31 décembre 2005 avec les critères suivants :

- présence des données du spermogramme ;
- première tentative pour éviter un biais de sélection lié aux échecs de tentatives précédentes ;
- utilisation du sperme éjaculé frais du conjoint, pour éviter les biais liés à l'élargissement des indications de l'AMP aux azospermies (spermatozoïdes prélevés chirurgicalement dans le testicule et l'épididyme) ou aux indications spécifiques du sperme congelé.

L'indicateur du spermogramme que nous avons retenu dans ce travail est la concentration spermatique en millions de spermatozoïdes par ml (spz/ml).

Pour chaque homme, deux spermogrammes étaient disponibles : celui du bilan, réalisé par un laboratoire spécialisé dans les 6 mois précédant la tentative, et celui de la tentative, réalisé au centre d'AMP le jour de la tentative. Pour le spermogramme tentative, la date du prélèvement était renseignée, alors que pour le spermogramme bilan, seule l'année du prélèvement était disponible. Ces deux spermogrammes ont été analysés séparément.

Les autres paramètres que nous avons exploités sont l'âge de l'homme, qui est un facteur de confusion connu ; le bilan d'infécondité du couple et l'état des trompes de la femme pour sélectionner deux sous-échantillons de la population ; la technique d'AMP utilisée et la date de la tentative. L'étude a porté sur les fiches complètes pour ces paramètres.

Populations étudiées

L'étude a été réalisée d'abord sur l'intégralité de l'échantillon Fivnat (échantillon A), puis sur deux

sous-échantillons. Ces sous-échantillons ont été constitués pour s'affranchir le plus possible des biais potentiels liés à l'évolution des techniques, se rapprocher de la population générale et valider les différents résultats.

Le premier sous-échantillon (échantillon B) est constitué des hommes dont la conjointe avait les deux trompes obturées ou absentes, et ne pouvait donc procréer naturellement. Cet échantillon, sans critère de sélection sur la qualité du sperme, et donc sur la fertilité de l'homme, peut être considéré comme le plus proche de la population générale.

Le deuxième sous-échantillon (échantillon C) est constitué des hommes dont le bilan de l'infertilité du couple concluait à une indication exclusivement féminine : stérilité tubaire partielle ou complète ou endométriose, et spermogramme normal. Il est donc constitué d'hommes considérés fertiles et est certainement celui le moins modifié par l'arrivée et l'évolution de l'ICSI.

Analyse statistique

Pour chacun des 3 échantillons et pour chacun des 2 spermogrammes, une régression de la concentration spermatique en fonction du temps a été effectuée en ajustant sur l'âge et la technique. Une interaction entre la technique et le temps a été introduite dans le modèle pour prendre en compte l'évolution des indications des techniques.

Afin de prendre en compte une éventuelle relation non linéaire entre la variable à expliquer (concentration spermatique) et les variables explicatives (saison, temps, âge, technique), un modèle additif généralisé a été utilisé. La modélisation de la variable explicative « temps » par une fonction appelée spline pénalisée [11] a permis de contrôler à la fois la saisonnalité et la tendance. Cela permet d'observer l'évolution temporelle de la variable étudiée. Enfin, les variables explicatives « âge » et « technique » ont également été introduites dans le modèle.

Pour que l'hypothèse de la normalité des résidus (écart entre les données observées et prédites) de notre modèle soit vérifiée, une transformation

Box-Cox a été appliquée à la concentration en sperme. La méthode de Box-Cox permet de trouver automatiquement une transformation raisonnable de la variable dépendante en se servant des données.

Les modèles ont été validés à l'aide d'un ensemble d'outils graphiques. L'observation du graphe des résidus permet de vérifier si la tendance et la saisonnalité disparaissent de la série sanitaire, la comparaison du graphe de la série prédite par le modèle et du graphe de la série observée permet de juger de la qualité de la modélisation. La forme de la relation partielle de chaque facteur avec la concentration spermatique peut également être visualisée sur un graphique.

Finalement, pour quantifier la tendance observée, nous avons calculé un pourcentage d'évolution de la concentration spermatique pour chacune des phases de la tendance.

L'ensemble des analyses a été réalisé au moyen du logiciel R 2004 (*R Development Core Team*) en utilisant le package *mgcv* [13].

Résultats

La base Fivnat contenait 441 412 fiches pour la période allant du 1^{er} janvier 1989 au 30 décembre 2005. Cette étude a porté sur les 154 721 premières tentatives de chaque couple avec sperme éjaculé frais. Ces fiches provenaient de 126 centres répartis sur 51 départements de France métropolitaine. Le nombre de centres a varié de 55 en 1989 à 41 en 2005 avec un pic à 86 en 1993 (figures 1 et 2).

Les effectifs des échantillons A, B et C sont détaillés dans le tableau 1. L'âge médian des hommes dans les 3 échantillons était de 34 ans, avec un écart interquartile de [31-38] pour A et C et de [31-39] pour B.

La distribution des concentrations (figure 3) montrait pour l'échantillon A une grande proportion de sujets présentant une concentration basse. Dans l'échantillon B et plus encore dans l'échantillon C, les hommes présentaient des concentrations spermatiques plus élevées. Les modes (et moyennes) respectifs pour les

Figure 1 Nombre de centres d'AMP ayant envoyé leurs tentatives à la base Fivnat entre 1989 et 2005, France / Figure 1 Number of ART centres that registered their attempts in the FIVNAT database between 1989 and 2005, France

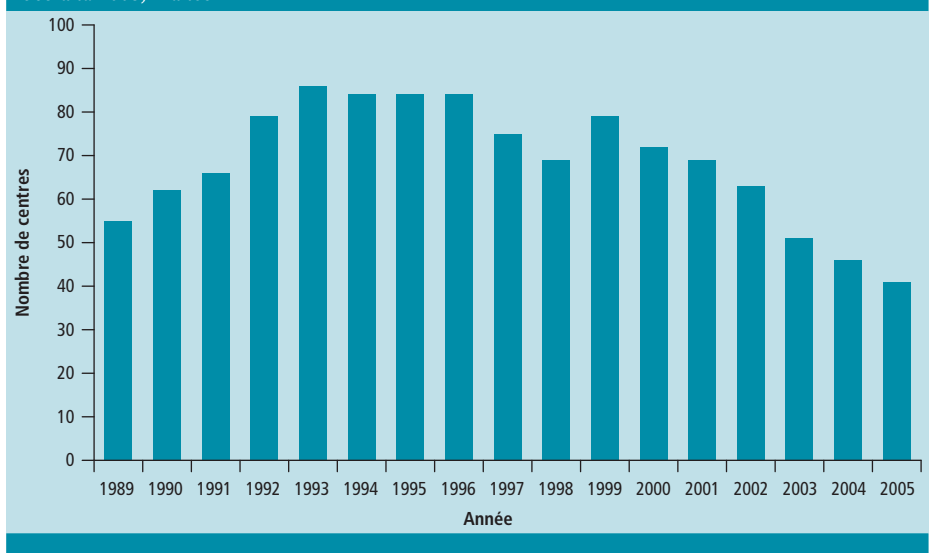
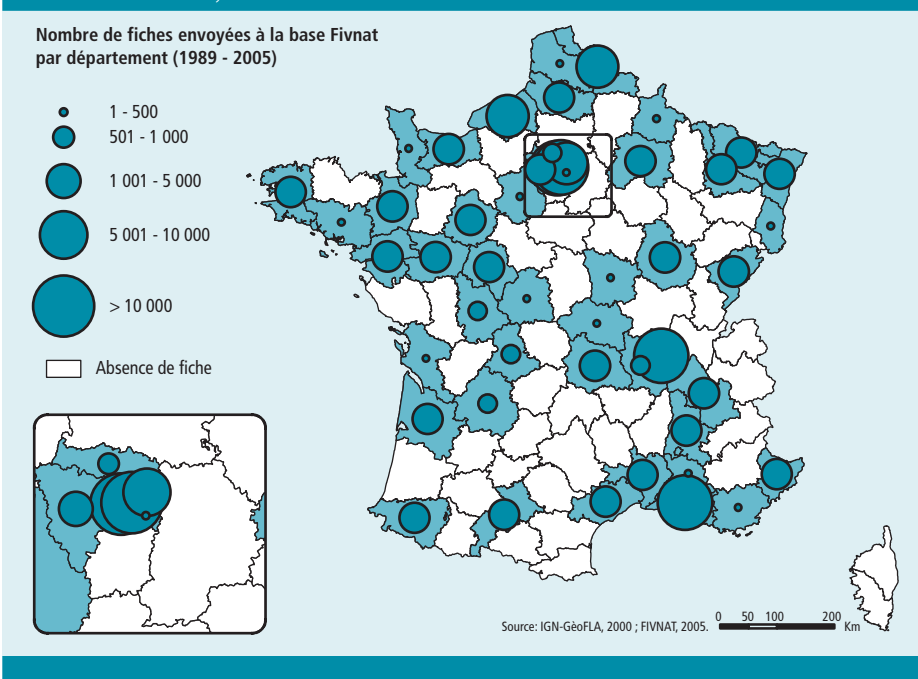


Figure 2 Couverture géographique des centres d'AMP ayant participé à la base Fivnat de 1989 à 2005, France / Figure 2 Geographic coverage of ART centres that registered attempts in the FIVNAT database between 1989 and 2005, France



3 échantillons A, B et C étaient respectivement de 4,1 (moyenne 54,7) millions de spz/ml, 44,5 (75,5) et 48,1 (87,9). Pour chacune des populations, les distributions étaient similaires pour le spermogramme du bilan et celui de la tentative.

On voit sur la figure 4 que l'évolution de la répartition des techniques entre FIV et ICSI est différente pour les 3 échantillons A, B et C. Cette répartition a évolué par paliers en 3 phases, bien visibles pour l'échantillon A, pour lequel on est passé de 93,1% de FIV en 1989 à 58,2% en 2005 :

- phase 1 : relative stabilité du rapport entre les deux techniques jusqu'en 1994 ;
- phase 2 : chute rapide, puis moindre de la proportion des FIV au bénéfice des ICSI jusqu'en 2000 ;
- phase 3 : relative stabilisation de ces proportions entre 2000 et 2005, avec de légères fluctuations.

Pour l'échantillon B, l'évolution de la répartition des techniques présentait le même profil, mais beaucoup moins marqué, les FIV restant

la technique principalement utilisée. Pour cette population, on est passé de 99,7% de FIV à 82,4%. Pour l'échantillon C, l'évolution était encore moins marquée et la proportion de FIV est restée très élevée par rapport aux ICSI avec 96,4% de FIV en 1989 et 91,4% en 2005.

Pour les 3 échantillons, nous avons observé chez les hommes dont le couple a bénéficié d'une FIV (figure 5), une évolution similaire de la concentration spermatique, en 3 phases, qui correspondent à celles mises en évidence dans la partie descriptive de l'évolution de la FIV par rapport à l'ICSI (figure 3) :

- une baisse durant 6 ans de 1989 à 1994 (phase 1) ;
- une augmentation durant 6 ans de 1995 à 2000 (phase 2) ;
- une baisse durant 5 ans de 2001 à 2005 (phase 3).

Pour tous ces modèles, sauf pour le spermogramme tentative de l'échantillon B, les croissances et décroissances de chacune des 3 phases étaient statistiquement significatives.

Chez les hommes dont le couple a bénéficié d'une ICSI, on observe, pour l'échantillon A, une évolution biphasique, avec une baisse de la concentration spermatique du début de la généralisation de la technique (1994) à 1997, puis une augmentation jusqu'en 2005. Pour les échantillons B et C, l'intervalle de confiance est large, la concentration spermatique semble augmenter ou se stabiliser (échantillon B) en deuxième phase.

Discussion – conclusion

Les pourcentages d'évolution discutés sont calculés pour un homme ayant l'âge moyen de chaque échantillon. Néanmoins, pour tout homme de 18 à 70 ans, la tendance et la significativité sont les mêmes, seule la valeur des pourcentages change légèrement avec l'âge (effet âge non montré).

Parmi les hommes ayant bénéficié d'une FIV au sein de l'échantillon A, la baisse observée dans la phase 1, durant laquelle l'ICSI n'existait pas ou était très marginale (la première ICSI a été réalisée en 1992), est d'ampleur importante : 29,2% pour le spermogramme tentative et 27,5% pour le bilan. Elle est au moins en partie liée au fait que la FIV, initialement indiquée pour le traitement de l'infertilité féminine d'origine tubaire, a progressivement été aussi utilisée pour des infertilités masculines, comme le confirme l'évolution des indications dans la base Fivnat (données non montrées). Ceci a eu pour conséquence que des hommes ayant des concentrations spermatiques de plus en plus basses étaient inclus dans l'échantillon. L'augmentation observée dans la phase 2 pourrait correspondre à la montée en charge de la technique de l'ICSI, d'abord réservée aux hommes avec des concentrations très basses qui ne pouvaient auparavant prétendre à la FIV. Au vu de son meilleur taux de réussite, la technique a été graduellement proposée plus largement à des hommes moins hypofertiles, partenaires de couples qui réalisaient auparavant une FIV. En phase 3, la baisse modérée, mais significative, de 3,9% (sperme de la tentative) et 4,7% (sperme du bilan) est inattendue. En effet, durant cette période où la répartition entre les deux techniques est relativement stable (figure 3), la concentration spermatique des hommes pour lesquels on continuait à choisir la FIV en première intention aurait donc dû se stabiliser, ou éventuellement continuer à augmenter, si un transfert résiduel entre les deux techniques persistait.

Dans l'échantillon B des hommes partenaires de couples dont la femme est totalement stérile, qui se rapproche le plus de la population générale, on observe en phase 2 une augmentation de la concentration spermatique d'ampleur bien moindre que pour l'échantillon A : 5,8% (tentative) et 14,5% (bilan). Ceci est cohérent avec le fait que l'échantillon B, dont la majorité des hommes ont des concentrations spermatiques compatibles avec une indication de FIV, est moins touché par l'évolution de la technique et par le transfert d'hommes peu fertiles vers l'ICSI (figure 4). De même, l'ampleur de la baisse observée en phase 1 est inférieure à celle observée dans l'échantillon A, mais elle reste importante (-19,9% pour le spermogramme tentative et -17,3% pour le spermogramme bilan). Une partie de cette baisse est probablement liée au

Tableau 1 Nombre de fiches utilisées pour l'analyse des spermogrammes bilan et tentative des échantillons A, B et C et distribution de l'âge des hommes. Base Fivnat, 1989–2005, France / Table 1 Number of records used for the analysis of fertility checkups and attempt spermograms of samples A, B and C and men's age distribution. FIVNAT database, 1989–2005, France

	Échantillon A	Échantillon B	Échantillon C
Nombre total de fiches de premières tentatives	152 377	26 586	38 836
Fiches complètes ^a	141 095	24 092	34 650
Bilan avec variables^b renseignées	120 586	21 233	28 746
FIV	87 798 (72,8%)	19 993 (94,2%)	27 853 (96,9%)
ICSI	31 508 (26,1%)	1 190 (5,6%)	840 (2,9%)
2 techniques réalisées	1 208 (1,1%)	50 (0,2%)	53 (0,2%)
Tentative avec variables^b renseignées	123 638	21 095	30 824
FIV	89 853 (72,8%)	19 896 (94,3%)	29 571 (95,9%)
ICSI	32 539 (26,3%)	1 150 (5,5%)	1 195 (3,9%)
2 techniques réalisées	1 246 (1,0%)	49 (0,2%)	58 (0,2%)
Âge moyen ; Q1 ; médiane ; Q3	35,1 ; 31 ; 34 ; 38	35,2 ; 31 ; 34 ; 39	35,0 ; 31 ; 34 ; 38

^a Âge, technique, date. ^b Numération, âge, technique, date.

Figure 3 Distribution (en densité de probabilité) des concentrations spermatisques (en millions/ml) des hommes des échantillons A, B et C pour le spermogramme bilan, base Fivnat 1989-2005, France / *Figure 3* Density probability of sperm count (in millions per ml) for men from samples A, B and C for the fertility check-up spermogram, FIVNAT database, 1989-2005, France

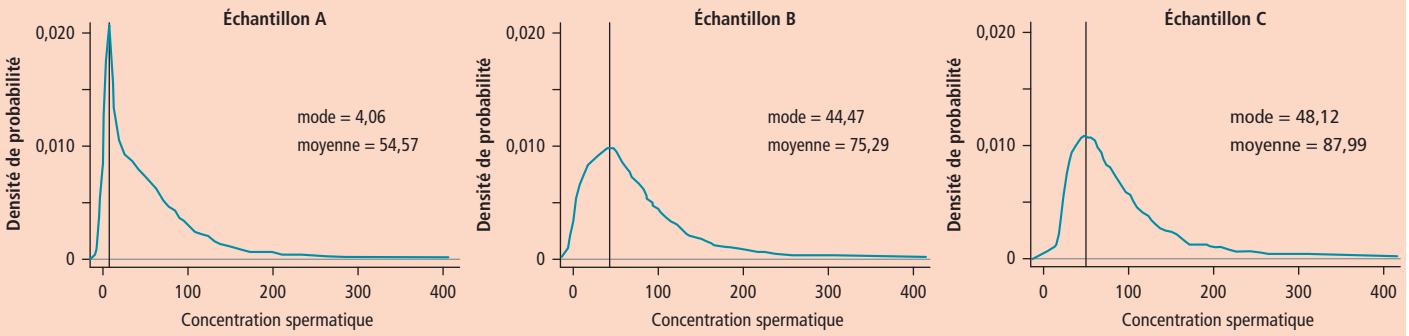


Figure 4 Évolution du pourcentage de premières tentatives réalisées avec une FIV et une ICSI en fonction du temps sur la période 1989-2005 pour les échantillons A, B et C, base Fivnat, France / *Figure 4* Trends in the percentage of first attempts using an IVF or an ICSI based on time between 1989 and 2005 for samples A, B and C, FIVNAT database, France

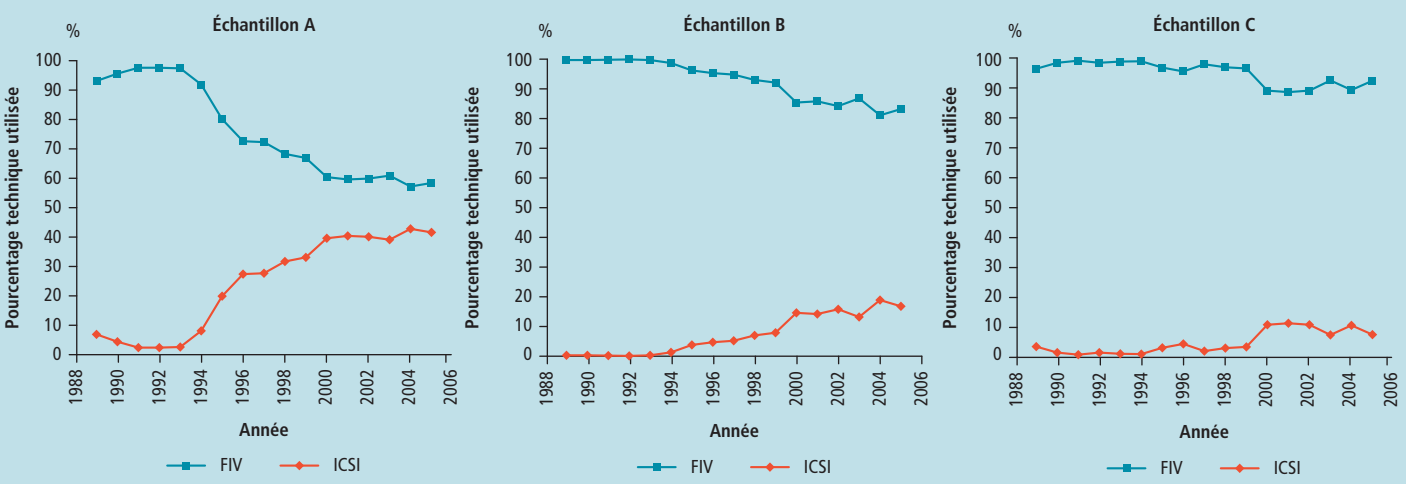
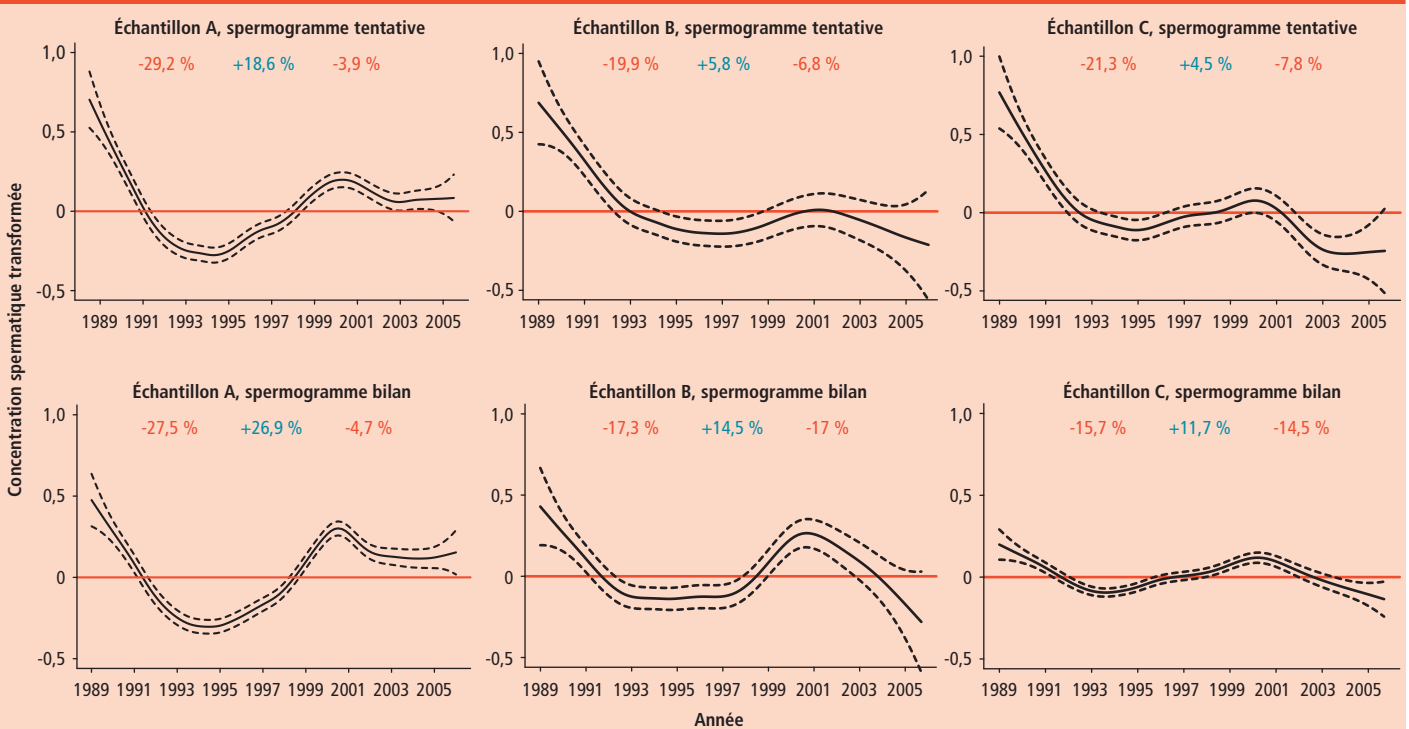


Figure 5 Courbes modélisant, pour les hommes partenaires de couples ayant eu une FIV (base Fivnat), l'évolution de la concentration spermatisque en unité transformée par Box-Cox de 1989 à 2005, en France. Le pourcentage d'évolution pour chacune des 3 phases (1989-1994, 1995-2000, 2001-2005) est calculé sur les valeurs en millions de spz/ml des concentrations pour un homme ayant l'âge moyen de chaque échantillon / *Figure 5* Trends for men from couples having received an IVF treatment (FIVNAT data base), of sperm count in Box-Cox transformed unit from 1989 to 2005, in France. The percentage of evolution for each of the 3 phases (1989-1994, 1995-2000, 2001-2005) was calculated on the sperm count values in million per ml for an average aged man in each sample



même phénomène que celui observé dans la population A ; elle devrait cependant être faible puisque les hommes de l'échantillon B ont un profil proche de la population générale et que la plupart d'entre eux pouvaient être acceptés pour une FIV en début de période. L'importance de cette baisse semble donc liée à un autre phénomène que l'évolution des indications. En phase 3, et à la différence des deux phases précédentes, la tendance à la baisse dans l'échantillon B est de plus grande ampleur que dans l'échantillon A, car potentiellement moins compensée que dans ce dernier par le phénomène de transfert de la FIV vers l'ICSI de certains hommes fertiles. Cette baisse plus accentuée dans l'échantillon B est, au final, cohérente avec l'hypothèse d'une baisse dans la population générale.

Dans l'échantillon C, composé d'hommes par définition fertiles, on observe à peu près le même phénomène que dans l'échantillon B : des baisses statistiquement significatives en phase 1 et 3 et une augmentation en phase 2. Les baisses sont plus importantes que celle observée dans l'échantillon B, alors que l'augmentation est de moindre amplitude que celle observée dans l'échantillon B. Ce résultat confirme que l'influence de l'évolution des indications est encore moins marquée.

Le nombre de spermogrammes que nous avons pris en compte est à notre connaissance l'un des plus importants pour des études rétrospectives de ce type, réalisées dans une population d'hommes partenaires de couples infertiles. Nos résultats confirment des tendances clairement non linéaires de l'évolution de la concentration spermatique des hommes étudiés au cours de la période 1989-2005. Nous avons analysé deux spermogrammes pour chaque homme, et les tendances observées sont tout à fait similaires pour les deux spermogrammes, ce qui montre que les variations intra-individuelles, que l'on sait importantes, ne modifient pas les tendances temporelles.

Notre étude comporte plusieurs limites. La population étudiée n'est pas représentative de la population générale. Toutefois, il est très difficile d'obtenir des échantillons représentatifs pour le prélèvement de sperme car, même quand les sujets sont tirés au sort, le taux d'acceptabilité est toujours faible, ce qui constitue un biais de recrutement inévitable. Un biais de recrutement existe aussi lorsqu'on étudie une population de donneurs de sperme, dont le profil est particulier. Nous avons considéré que l'étude des tendances de la concentration spermatique au sein de certains échantillons d'une population

d'hommes appartenant à des couples infertiles pouvait constituer un indicateur de l'évolution de la qualité du sperme en France, d'autant plus que nous avions accès à une base de données très importante, diversifiée géographiquement, sur une période continue de 16 ans.

Nous n'avons pas pu ajuster notre modèle sur la durée d'abstinence, qui est un facteur important de variation de la concentration spermatique. Nous avons fait l'hypothèse que les hommes avaient respecté la recommandation d'une durée d'abstinence comprise entre 2 et 5 jours avant le prélèvement, et que l'observance de cette recommandation n'avait pas varié dans la période étudiée. Nous avons également fait l'hypothèse que les techniques de mesure de la concentration spermatique n'avaient pas sensiblement changé au cours de la période d'étude, de même que les critères diagnostiques des pathologies féminines prises en compte (stérilité tubaire, endométriose) et les critères utilisés pour statuer sur une indication féminine isolée. Les experts en AMP consultés n'ont pas identifié de raison majeure pour remettre en cause ces hypothèses. D'autres facteurs comme le stress, la profession, le tabagisme, l'indice de masse corporelle ou les infections n'ont pas pu être pris en compte, et il n'est ainsi pas possible d'exclure que leurs évolutions temporelles soient en partie responsables des évolutions observées pour la qualité du sperme.

En conclusion, la cohérence des résultats observés dans les échantillons A, B et C et dans l'analyse des deux spermogrammes nous incite à nous interroger sur les raisons de la baisse de la concentration spermatique chez les hommes de ces 3 échantillons durant la période 2000-2005. Des interrogations existent également sur la baisse observée durant la période 1989-1995 pour les échantillons B et C, constitués d'hommes proches de la population générale pour B et plutôt fertiles pour C. Sur la période 1995-2000, l'augmentation de la concentration spermatique semble essentiellement liée à l'évolution des indications de techniques d'AMP : une baisse ne peut toutefois être exclue, car elle serait masquée par cet effet indication/technique.

Ces tendances à la baisse des concentrations spermatiques, pour l'instant non totalement expliquée sur les périodes 1989-1995 et 2000-2005 dans des populations proches de la population générale, sont des résultats préliminaires à considérer avec prudence. En effet, ils devront être interprétés au regard des tendances des autres indicateurs de la qualité du sperme (mobilité, morphologie) que nous étudierons dans une prochaine étape.

Remerciements

À tous les centres d'AMP qui ont contribué à la base Fivnat ainsi qu'à Frédéric De Bels, Perrine De Crouy-Channel, Alain Le Tertre et Yann Le Strat de l'InVS, pour leur aide et leurs conseils.

Références

- [1] Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ*. 1992;305(6854):609-13.
- [2] 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.
- [3] Colborn T, Dumanoski D, Peterson Meyers J. *Our Stolen Future: Are We Threatening Our Fertility, Intelligence, and Survival?--A Scientific Detective Story*. New York: Plume Books; 1997. 316 p.
- [4] Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod*. 2001;16(5):972-8.
- [5] 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;332:281-5.
- [6] de Mouzon J, Thonneau P, Spira A, Multigner L. Declining sperm count. Semen quality has declined among men born in France since 1950. *BMJ*. 1996;313(7048):43-5.
- [7] Auger J, Jouannet P. Evidence for regional differences of semen quality among fertile French men. *Fédération Française des Centres d'Étude et de Conservation des Œufs et du Sperme humains*. *Hum Reprod*. 1997;12(4):740-5.
- [8] Jorgensen N, Andersen AG, Eustache F, Irvine DS, Suominen J, Petersen JH, *et al*. Regional differences in semen quality in Europe. *Hum Reprod*. 2001;16(5):1012-9.
- [9] Swan SH, Brazil C, Drobnis EZ, Liu F, Kruse RL, Hatch M, *et al*. Geographic differences in semen quality of fertile U.S. males. *Environ Health Perspect*. 2003;111(4):414-20.
- [10] Bonde JP, Ramlau-Hansen CH, Olsen J. Commentary. Trends in sperm counts: the saga continues. *Epidemiology* 2011;22(5):617-9.
- [11] Wood SN. Stable and efficient multiple smoothing parameter estimation for generalized additive models. *J Am Stat Assoc*. 2004; 99:673-86.
- [12] R Foundation for Statistical Computing. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna: R development Core Team; 2010.
- [13] Wood SN. *Generalized additive models: an introduction with R*. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC ed.; 2006; 392 p.