

Etude PNR50

Fertilité masculine chez les conscrits suisses – Quo vadis?

Eric Stettler^a, Michel Crausaz^b, Doris Goy^b,
Alfred Senn^b, Marc Germond^b

La présente étude fait partie d'un vaste programme initié par le Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique pour étudier le rôle des perturbateurs endocriniens sur les processus de reproduction, le développement des gonades, la fertilité, la tératogénèse, ainsi que leur implication dans le développement de tumeurs malignes. Actuellement, 26 projets de recherche sont inclus dans le programme de recherche PNR50, qui touchent de nombreuses espèces du règne animal, tant aquatiques que terrestres.

Plus de 400 substances chimiques sont actuellement suspectées de jouer un rôle de perturbateur endocrinien. Elles sont dans le collimateur des scientifiques et font l'objet de recherches intensives dans le monde entier. Ces substances se retrouvent par exemple comme additifs dans certains plastiques, dans les retardateurs au feu, dans des crèmes solaires, parmi les herbicides, ou dans des produits rinçage pour le lave-vaisselle. Elles déploient leurs effets à des concentrations extrêmement faibles, et sont également transmissibles par la chaîne alimentaire.

Une diminution de la fertilité chez l'homme a été constatée dans de nombreux pays, en particulier de l'hémisphère nord. Les couples ayant des difficultés à procréer sont de plus en plus nombreux. Traditionnellement, ces difficultés à concevoir déclenchaient une cascade de recherches – parfois invasives – chez la femme, et c'est seulement dans un deuxième temps que les investigations étaient proposées à l'homme. On sait aujourd'hui que 25% des situations de stérilité primaire sont à rechercher du côté

masculin, la même proportion du côté féminin, et finalement dans 50% des situations, il existe des insuffisances chez les deux partenaires.

Les normes de l'OMS pour le spermogramme ont dû être modifiées à la baisse, et par exemple, le nombre minimum de spermatozoïdes par ml dans l'éjaculat est passé de 40 à 20 millions. Certains facteurs susceptibles d'influencer négativement la spermatogénèse sont connus depuis longtemps. On peut citer, à titre d'exemple, le maintien des testicules à une température trop élevée (exposition professionnelle à la chaleur, jeans trop serrés, immersion de longue durée dans des champs électromagnétiques de forte intensité, cryptorchidie non traitée dans les délais, varicocèle) mais également d'autres pathologies telles que torsions testiculaires, orchite ourlienne, sans parler des anomalies génétiques.

Une étude prospective sur la fertilité masculine doit avoir recours à un collectif d'hommes jeunes (les futurs pères de demain), sans biais de sélection. Nos jeunes concitoyens, sollicités au moment de leur recrutement pour l'armée, constituent une population idéale, dans une tranche d'âge de 18 à 20 ans, pratiquement sans biais de sélection puisque plus de 97% des hommes suisses sont convoqués et viennent au recrutement. C'est dans cette optique que le DDPS a donné son accord afin que nos conscrits soient conviés à participer à la présente étude, après que son protocole ait été approuvé par la commission d'éthique de l'Université de Lausanne.

Le Centre de recrutement de Lausanne, qui accueille tous les conscrits de Romandie, a été choisi pour la phase pilote. En même temps que leur ordre de marche, mais par un courrier indépendant, les conscrits reçoivent à domicile une documentation complète sur l'étude fertilité, et ceci quatre semaines avant la date du recrutement, afin de permettre à chacun de mûrir sa décision de participer ou non. La documentation comporte une description de l'étude et de ses buts, avec des explications pour le conscrit et ses parents, un formulaire de participation (FP), un questionnaire pour le conscrit (QC), un questionnaire pour ses parents (QP), ainsi que des informations pratiques. Chaque conscrit reçoit un numéro d'étude, ce qui garantit l'anonymat vis-à-vis du groupe de recherche. Il y a trois modalités de participation (avec renvoi du FP):

- Partie clinique (spermogramme, prise de sang pour analyses hormonales et plasma de réserve, échantillon d'urine, examen urologique et ultrason des testicules) avec réponses au QC et au QM;
- Partie clinique avec réponses au QC mais sans QM (ce qui permet au conscrit – qui est majeur – de participer à l'étude sans avoir à informer ses parents);
- Uniquement renvoi des deux questionnaires QC et QM, sans partie clinique.

Au niveau des intentions, les réponses des conscrits se ventilent selon le tableau 1.

Tableau 1.
Ventilation des réponses.

Nombres de documentations distribuées (25 avril 2006)	6513	100,00%
Nombre de conscrits ayant répondu	836	12,80%
D'accord de participer selon la modalité 1 (étude complète)	212	3,26%
D'accord de participer selon la modalité 2 (sans QM)	49	0,75%
D'accord de participer selon la modalité 3 (sans partie clinique)	98	1,50%

^a Base logistique de l'armée, Service médico-militaire, Worblentalstrasse 36, 3063 Ittigen

^b Fondation F.A.B.E.R. Rue de la Vigie 5, 1003 Lausanne

Il est prévu d'inclure 3000 volontaires, qui doivent être représentatifs de toutes les régions de la Suisse. En conséquence, chaque canton fournira un quota proportionnel à sa population masculine d'âge adulte (selon les données de l'OFS). Pour la Romandie, le tableau 2 spécifie les quotas cantonaux, le nombre de conscrits qui ont pris part à l'étude (partie clinique), le pourcentage atteint au 25 avril 2006, et une extrapolation du nombre de mois nécessaires à l'achèvement de l'étude pour chaque canton considéré (si le taux d'inclusion ne peut pas être accélééré)!

Un autre angle représentatif de la participation à l'étude fertilité est de considérer le pourcentage des conscrits qui se rendent effectivement à la Fondation F.A.B.E.R pour la partie clinique, une fois les opérations de recrutement pour l'armée terminées. On constate une grande analogie avec les résultats du tableau ci-dessus. Les champions toutes catégories sont les jurassiens, qui ont fourni leur quote-part en moins de 8 mois, alors que dans le même laps de temps, on a pu inclure à peine 14% des genevois indispensables! Pour l'instant, on ne peut que spéculer sur ces distorsions entre les cantons (ville/campagne – canton protestant ou catholique – forte communauté musulmane – forte proportion de naturalisés récents, individualisme outrancier des citadins, etc.).

Pour soutenir la participation à la partie clinique de l'étude, la pratique a montré que les facteurs de succès sont, par ordre d'importance décroissante, les suivants:

- Prise de contact avec les conscrits par téléphone quelques jours avant le recrutement, afin de leur expliquer dans des termes simples le déroulement pratique de l'étude, en particulier ce qui se passe à la fondation F.A.B.E.R ou chez le médecin participant. Il est essentiel que cette information soit donnée par un médecin. Cet entretien permet également de dissiper des appréhensions purement subjectives et de renforcer la motivation du volontaire. On explique également comment l'anonymat est assuré vis-à-vis de l'équipe de recherche.

Tableau 2. Quotas cantonaux.

	Quota par canton	Nombre de participants au 25 avril 2006	Pourcentage atteint au 25 avril 2006	Extrapolation [mois] nécessaires
Berne, partie francophone	35	16	45,7%	9
Fribourg, partie francophone	75	38	50,7%	7
Genève	130	18	13,8%	47
Jura	31	32	103,2%	Inclusion terminée
Neuchâtel	64	25	39,1%	12
Vaud	231	78	33,8%	15
Valais, partie francophone	84	47	56,0%	6
Domicile non précisé à ce jour	–	1	–	–
Romandie	650	255	39,2%	17

- Lors de ce contact téléphonique, donner au conscrit l'opportunité de poser des questions, en précisant qu'il n'y a pas de questions stupides, et que seules les réponses peuvent l'être! Lui préciser également qu'il peut atteindre le médecin participant en tout temps, si une question de dernière minute lui vient à l'esprit ou si il rencontre un problème pratique.
- Rappel de la part du médecin chef du centre de recrutement, respectivement du médecin adjoint, de l'existence de l'étude, de son importance sur le plan médical et scientifique, enfin que cette dernière constitue une extension au bilan de santé qui est offert aux conscrits dans le cadre du recrutement. Mais attention ... ne pas exercer de contrainte, la participation à l'étude fertilité est libre et anonyme, même si parfois on a observé une dynamique de groupe (ce

fut clairement le cas d'un groupe de jurassiens).

- Bonne coordination entre le centre de recrutement et l'instance s'occupant de la partie clinique de l'étude, par exemple donner la possibilité au conscrit de dormir une nuit supplémentaire au centre de recrutement dans la mesure où il ne pourrait plus rentrer à domicile après son passage chez le médecin (dans ce cas, il convient de le solder et de lui donner la compensation APG pour le 3^e jour).
- Proximité du cabinet du médecin participant (sur le trajet entre le centre de recrutement et la gare). Disponibilité de ce dernier, qui doit être en mesure d'offrir ses prestations au moment où les conscrits sont libérés du centre de recrutement. Une attente pour les volontaires est presque inévitable, mais doit être limitée au minimum. Passage chez le médecin après prise d'un rendez-vous, pour

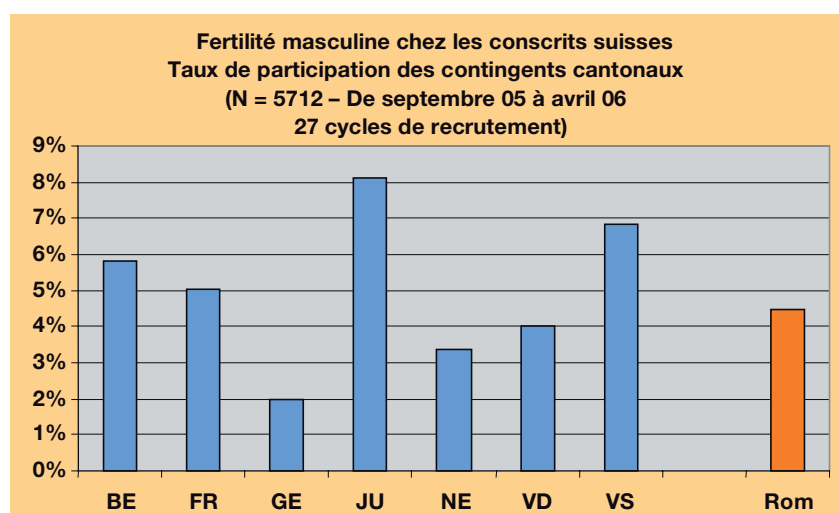


Figure 1.



Figure 2.

Le Centre de recrutement de Lausanne – Bâtiment administratif de la Pontaise (BAP) – Entrée des conscrits et sortie des recrues!

éviter un afflux de conscrits. Compter 20 à 25 minutes par conscrit (vérification rapide des questionnaires, ultrasonographie testiculaire, prise de sang, préparation et conditionnement des échantillons de sang et d'urine, préparation et évaluation du spermogramme).

- Prévoir, par exemple tous les trois mois, une séance de rattrapage. Il y a toujours des conscrits qui sont empêchés de participer à la partie clinique de l'étude immédiatement à l'issue du recrutement (problème familial ou professionnel, fatigue, «ras le bol», frustration de ne pas avoir obtenu l'incorporation ou la fonction désirée lors du recrutement, voire simple oubli). A Lausanne, ces séances de rattrapage ont eu lieu le samedi de 9h à 15h, afin de ne pas interférer avec les études ou les activités professionnelles. Les frais effectifs de déplacement doivent être remboursés en cash au volontaire.
- Enfin, la remise d'un petit cadeau à titre de remerciements (couteau-altimètre Victorinox ou clé USB) constitue certes un plus, mais n'est pas déterminante pour l'adhésion à l'étude complète. La motivation standard des conscrits réside d'une part dans

le fait d'être renseigné sur leur état de santé, respectivement sur leur fertilité, ainsi que de contribuer à aider la médecine et la science à l'élucidation d'un problème de santé publique. La remise du petit cadeau est rarement citée comme incitation. Dans de rares occasions les volontaires ont mentionné un problème personnel ou familial qui les pousse à participer à notre étude.

- A toutes les étapes, la confidentialité doit être garantie et respectée, y compris vis-à-vis des parents des volontaires. Ceci est également de rigueur lors de la transmission des résultats à chaque volontaire (sous pli fermé avec la mention «Personnel et confidentiel»).
- Les directeurs des arrondissements militaires doivent être informés à temps, ainsi que les médecins cantonaux. Une collaboration souple et discrète doit également être garantie avec le centre de recrutement.

Méthodologie: Le sperme doit être examiné dans les 30 à 90 minutes qui suivent l'éjaculation. Il est conservé à 37°C, puis placé dans une chambre de comptage spécifique. Un enregistrement électronique de la mobilité du sperme est effectué sur trois champs

différents, et une analyse automatisée permet la saisie quantitative des spermatozoïdes rapides, mi-lents, lents, ceux sans progression linéaire et finalement des immobiles. Des méthodes analogues permettent le comptage ainsi que l'analyse de la morphologie des spermatozoïdes.

Résultats préliminaires: A ce jour, 255 conscrits ont participé à l'étude complète. Pour 106 d'entre eux, toutes les données sont actuellement disponibles. Nous avons rencontré 3 cas d'azoospermie (avec des causes médicales évidentes), et près d'un quart des volontaires présentent une oligozoospermie selon les critères OMS. Ces volontaires ont été invités à effectuer une deuxième détermination après un délai de 3 mois, afin de confirmer ou d'infirmer le résultat initial. On a constaté également des disparités entre cantons, mais le nombre de volontaires est encore trop faible pour permettre des conclusions pertinentes au sens statistique. On pourra être plus affirmatif lorsque nous aurons recruté et analysé un tiers (soit 1000 conscrits) du collectif prévu. Ces résultats intermédiaires seront rendus publics dans les meilleurs délais.

Conclusions: L'Etude «Fertilité masculine chez les conscrits suisses», considérée par certains comme irréalisable, est actuellement à mi-parcours de sa phase pilote. Il est prévu de solliciter les conscrits de deux autres centres de recrutement (Rüti et Mt-Ceneri) d'ici quelques semaines.

Remerciements: Le groupe de recherche tient à remercier tous les volontaires qui ont participé et vont participer à la présente étude. Notre gratitude va également à l'équipe médicale et aux collaborateurs du Centre de recrutement de Lausanne, ainsi qu'aux administrations militaires des cantons romands pour leur soutien logistique.

Dr méd. Eric Stettler
Médecin adjoint
Service médico-militaire / BLA
Worbentalstrasse 36
3063 Ittingen