

# **MEMOIRE D'HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES**

Présentée devant l'Université Jean Monnet – Saint-Etienne

Discipline : Biologie, Médecine

Par **Jean-Philippe Klein**

## **BAISSE DE LA FECONDITE MONDIALE : IMPACT DE LA REPROTOXICITE ENVIRONNEMENTALE ET DES EVOLUTIONS SOCIETALES**

Présentée et soutenue publiquement le 2 septembre 2024

<b>Jury :</b>	Pr Catherine Yardin	Rapporteur
	Pr Celia Ravel	Rapporteur
	Pr Nikos Kalampalikis	Rapporteur
	Pr Michèle Cottier	Directeur de Thèse
	Pr Florence Carrouel	Examineur



## *Remerciements*

Je tiens tout d'abord à remercier ma directrice de recherche, le Pr Michèle Cottier pour votre soutien tout au long de cette carrière. Votre aide et vos conseils m'ont permis d'en arriver là malgré les nombreux obstacles. Merci infiniment.

Je tiens également à remercier ceux qui m'ont accueilli au cours de mon année de mobilité, particulièrement le Pr Celia Ravel et le Pr Marc-Antoine Belaud Rotureau qui m'ont permis de découvrir Rennes et leur impressionnant CECOS. Merci également au Dr Sabine Caillaud et au Pr Nikos Kalampalikis qui m'ont accueilli dans leur équipe du GRePS et m'ont initié à la psychologie sociétale.

Merci aux membres de l'équipe P2S, et particulièrement au Pr Florence Carrouel et au Pr Claude Dussard pour la confiance qu'ils m'ont témoignée et leur soutien à mes projets.

Merci aux membres du Jury d'avoir accepté de lire et d'évaluer ce travail malgré la distance et vos agendas chargés.

Merci aux étudiants que j'ai encadrés et qui me poussent sans cesse à m'améliorer, en particulier Mohamed, Elise et Mathilde qui ont su fournir un travail impressionnant malgré les embûches.

Je remercie également tous les gens du laboratoire d'histologie-embryologie et particulièrement tous ceux de l'équipe de BDR qui m'ont aidé dans de nombreux projets et qui ont su se montrer compréhensif en me laissant le temps nécessaire pour les mener à bien.

Merci aux collègues de la faculté pour leur aide et particulièrement au Pr Philippe Berthelot pour son soutien et sa confiance.

D'un point de vue plus personnel, je remercie mes parents à qui je dois tout. Merci pour vos valeurs et votre courage. Et merci à ma sœur si exceptionnelle. Je mesure la chance que j'ai d'être né dans une telle famille.

Merci à mes filles Lucie et Candice pour tout le bonheur qu'elles m'apportent et qui m'imposent chaque jour d'être à la hauteur.

Enfin, merci Corinne, tu es la plus belle rencontre qu'il m'ait été donnée de faire. Puisse-t-on toujours marcher côte à côte.

## Table des matières

1	Glossaire des abréviations .....	6
2	Préambule : l'AMP dans un contexte sociétale évolutif .....	7
3	Introduction : baisse mondiale de la natalité .....	7
3.1	Le réarmement démographique .....	7
3.2	La fin du monde ? .....	9
3.3	Transition démographique .....	10
3.4	L'effondrement démographique des pays riches d'Asie. Et des autres... ..	12
3.5	Débats autour de la natalité : une question de valeur. ....	15
4	Premier volet : reprotoxicité environnementale et fertilité masculine .....	17
4.1	Contexte scientifique .....	17
4.2	Description de mes travaux .....	23
4.2.1	Impact des nanoparticules sur la fertilité masculine .....	23
4.2.2	Modèles animaux .....	25
4.2.3	Modèles in vitro .....	27
4.2.4	Etudes cliniques.....	29
4.2.5	Bilan de mes travaux sur la reprotoxicité environnementale .....	34
5	Deuxième volet : infertilité féminine et préservation sociétale des ovocytes .....	35
5.1	Contexte scientifique .....	35
5.2	Description de mes travaux .....	37
6	Troisième volet : évolutions sociétales.....	38
6.1	Contexte scientifique .....	38
6.1.1	Le désir d'enfant.....	38
6.1.2	Impact des représentations sociales.....	41
6.1.3	La théorie derrière la « seconde transition démographique » .....	42
6.1.4	L'oppression des femmes .....	44
6.1.5	Le désarroi des hommes .....	45

6.1.6	Un effondrement de la sexualité.....	46
6.1.7	Précarité des jeunes et politiques familiales, le cas de l'Italie .....	47
6.1.8	Une épidémie de solitude .....	48
6.1.9	De la difficulté d'être parent .....	49
6.2	Description de mes travaux .....	50
7	Perspectives de recherche.....	51
8	Projet hospitalier .....	52
9	Projet d'enseignement .....	54
10	Encadrement des étudiants .....	55
11	Conclusion.....	56
12	Références .....	56

# 1 Glossaire des abréviations

- AIRE : Aide à la REcherche médicale de proximité
- AMP : Aide Médicale à la Procréation
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- AURA : Auvergne Rhône-Alpes
- ARS : Agence Régionale de Santé
- BDR : Biologie De la Reproduction
- CECOS : Centre d'Etude et de Conservation des Œufs et du Sperme humain
- CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
- DES : Diplôme d'Etude Spécialisée
- DIU : Diplôme Inter Universitaire
- DPN : Diagnostic PréNatal
- ENS : Ecole Normale Supérieure
- GRePS : Groupe de Recherche en Psychologie Sociétale
- HDR : Habilitation à Diriger des Recherches
- ICF : Indicateur Conjoncturel de Fécondité
- ICP-AES : Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy
- IFOP : Institut Français d'Opinion Publique
- IHME : Institute for Health Metrics and Evaluation
- Ined : Institut national d'études démographiques
- INSEE : Institut Nationale de la Statistique et des Etudes Economiques
- LAS : License Accès Santé
- LH : Hormone Lutéinisante
- LINA : Laboratoire Interdisciplinaire d'étude des Nanoparticules Aérosolisées
- ONU : Organisation des Nations Unis
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- PIB : Produit Intérieur Brut
- P2S : Parcours Santé Systémique
- REACH : Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals
- UE : Unité d'Enseignement
- UFR : Unité de Formation et de Recherche
- UMR : Unité Mixte de Recherche

## 2 Préambule : l'AMP dans un contexte sociétale évolutif

Dans ce mémoire d'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR), j'ai souhaité replacer mon parcours, mon histoire professionnelle et mes projets dans le contexte sociétal particulier qui est celui de l'Aide Médicale à la Procréation (AMP) aujourd'hui. En effet, la promulgation des nouvelles Lois de Bioéthique le 2 aout 2021 a entériné un tournant décisif pour l'AMP à savoir que ses missions, qui étaient jusqu'alors essentiellement de répondre à des questions médicales, ont évoluées pour intégrer la réponse à des questions sociétales. En réalité, cette transition était amorcée. L'AMP permettait déjà de répondre, plus ou moins bien, à des difficultés qui sortaient du champ de la médecine. L'absence de rapports sexuels, le recul toujours plus tardif de l'âge du premier enfant ou même la dégradation continue de la qualité du sperme sont autant d'indications qui sont à la frontière entre difficultés médicales, relationnelles, sociologiques ou environnementales. L'autorisation de l'accès à l'AMP pour les femmes seules et les couples de femmes ainsi que la préservation sociétale des ovocytes poursuit cette évolution qui, de mon point de vue, n'en est qu'à ses débuts. Toutefois je suis intimement persuadé que l'AMP, bien qu'utile, est une réponse imparfaite à ces questions de société et qu'elle sera largement insuffisante pour faire face aux défis que nous allons détailler tout au long de ce mémoire. C'est pourquoi je pense qu'il est indispensable de bien comprendre les évolutions sociétales à l'œuvre et c'est à travers ce prisme particulier que je souhaite observer mes travaux de recherches passés et à venir. De même, c'est dans l'accompagnement de ces évolutions sociétales que je souhaite inscrire mes missions hospitalières et d'enseignement.

## 3 Introduction : baisse mondiale de la natalité

### 3.1 Le réarmement démographique

Le président de la république Emmanuel Macron s'est exprimé lors d'une conférence de presse, le 16 janvier 2024 : « Notre France sera aussi plus forte par la relance de sa natalité. Nous étions jusqu'à récemment un pays dont c'était la force sans doute la singularité en Europe quand on se comparait à nos voisins et c'est moins vrai depuis quelques années. Alors il y a derrière cela des angoisses qui vont avec la société, peut-être des choix pris jadis sur certains sujets financiers, il appartiendra au gouvernement de poursuivre ce travail. Mais je voudrais insister sur deux points pour essayer d'améliorer les choses. Après l'allongement du congés paternité, je crois profondément que la mise en place d'un nouveau congé de naissance sera un élément utile dans une telle stratégie, congé de naissance qui viendra remplacer le congé parental actuel. D'abord il sera mieux rémunéré, il permettra aux deux parents d'être auprès de leur enfant s'ils

le souhaitent et surtout il sera plus court que le congé parental actuel qui peut aller jusqu'à trois ans et qui éloigne beaucoup de femmes du marché du travail mais qui aussi crée beaucoup d'angoisses parce qu'il est extrêmement peu et mal rémunéré et donc crée des situations parfois impossibles. La natalité baisse aussi parce que l'infertilité progresse. Et je parle là d'une forme de tabou du siècle. Mais les mœurs changent, on fait les enfants de plus en plus tard, l'infertilité masculine comme féminine a beaucoup progressé ces dernières années et fait souffrir beaucoup de couples. Un grand plan de lutte contre ce fléau sera engagé pour permettre justement ce réarmement démographique. ». Cette déclaration faisait suite à la publication des chiffres de la natalité par l'INSEE (Institut Nationale de la Statistique et des Etudes Economiques) le jour même qui montrait une diminution du nombre de naissances avec seulement 678 000 bébés, soit 6,6% de moins qu'en 2022 et 20% de moins qu'en 2010<sup>1</sup>. L'Indicateur Conjoncturel de Fécondité (ICF : équivalent au nombre moyen d'enfants pour une femme au cours de sa vie reproductive) s'élève à 1,68 enfant par femme en 2023 contre 1,79 en 2022 et 2,03 en 2010. Depuis la seconde guerre mondiale, cet indicateur n'a jamais été aussi bas hormis en 1993 et 1994.

Ainsi, la constatation de cette baisse historique de la natalité aura suscité une réaction présidentielle immédiate. Ceci souligne que le sujet est sérieux. Alors pour quelles raisons la baisse de la natalité inquiète-t-elle nos responsables politiques ? La réponse tient aux différents risques que cette diminution fait peser sur la société française. Le premier est un risque économique, la puissance économique d'un pays mesurée par le Produit Intérieur Brut (PIB) pouvant être présentée comme le produit du PIB par habitant, c'est-à-dire de la productivité de chaque habitant de ce pays, multiplié par le nombre d'habitants. L'accès à d'importantes ressources naturelles ou l'avantage technologique d'un pays peuvent compenser la faiblesse du nombre d'habitants mais dans le cas de la France, ses ressources naturelles sont peu abondantes et son avantage technologique s'amenuise. Le deuxième risque est un risque culturel. Qu'il existe ou non<sup>2</sup>, le grand remplacement inquiète une partie de la population et suscite de nombreuses prises de positions politiques y compris de la part du président : « *pour que la France reste la France* » disait-il lors de cette même prise de parole reprenant à son compte les propos de certains leader politiques. Le troisième risque est un risque budgétaire, dans un pays où l'ensemble du système des retraites repose sur le travail des actifs, une diminution de ces derniers du fait d'une baisse de la natalité risque de menacer l'équilibre budgétaire d'un pays déjà fortement endetté. Enfin, le dernier risque est un risque politique, par son action directe sur les capacités militaires mais plus encore sur les autres déterminants dont nous avons parlé,



la natalité a un impact important sur la puissance politique d'un pays et sa capacité à peser dans la marche du monde. Pour toutes ses raisons, il n'est pas surprenant que le président Français s'empare de ce sujet et le place sur le devant de la scène.

### 3.2 La fin du monde ?

Fallout est une série télévisée sortie le 24 avril 2024. Elle est adaptée d'une série de jeux vidéo qui décrivent un futur dystopique où la quasi-totalité de l'humanité a été éliminée de la surface de la Terre suite à une guerre nucléaire entre la Chine et les Etats-Unis pour le contrôle des derniers gisements de pétrole. Il ne me serait pas difficile de trouver de nombreuses fictions, que ce soit dans le domaine du cinéma, du jeu-vidéo ou de la littérature décrivant d'autres scénarios possibles de l'extinction de l'humanité. Une catastrophe écologique, une expérience scientifique qui tourne mal, une pandémie, une météorite s'écrasant sur la Terre ou même une invasion d'extra-terrestres, les scénarios possibles de la disparition de l'humanité ne manquent pas. Il est une histoire que je n'ai pourtant jamais entendue racontée dans aucune fiction et qui est peut-être la plus plausible d'entre toutes : celle d'un monde où les humains cesseraient d'avoir des enfants et disparaîtraient, tout simplement, sans un bruit.

Ce dernier scénario semble en effet plutôt fantaisiste tant les humains n'ont jamais été aussi nombreux sur Terre. La population mondiale a franchi les 8 milliards d'habitants en 2022 et l'ONU prévoit que nous serons 10 milliards entre 2050 et 2080 alors même que nous n'étions qu'un milliard en 1800<sup>3</sup>. Les humains sont trop nombreux, l'accès aux ressources vitales est questionnée et l'impact écologique de l'humanité est considéré comme insoutenable : cette vision des choses n'est pas sans rappeler celle de Thomas Robert Malthus qui dans son ouvrage « Essai sur le principe de population ou exposé de ses effets sur le bonheur humain dans le passé et le présent avec des recherches sur nos perspectives de supprimer ou de diminuer à l'avenir les maux qu'il occasionne. » publiée en 1803 s'inquiétait de la décorrélation entre l'accroissement de la population, exponentielle, et celui des ressources agricoles, arithmétique. Malthus est aujourd'hui tout aussi célèbre pour ses théories que pour l'ampleur avec laquelle l'histoire l'a démenti. En effet, ses théories ont été établies juste avant la première révolution industrielle qui a entraîné une explosion des rendements agricoles et qui a permis de nourrir bien plus efficacement une population en constante augmentation. Ainsi l'ONU (Organisation des Nations Unies) prévoit bien un pic de population à 10,4 milliards d'habitants vers 2080 puis ensuite la population mondiale devrait décliner.

Et l'ONU est résolument optimiste. Son modèle implique en partie un rattrapage des pays dont la natalité est la plus faible avec un Indicateur Conjoncturel de Fécondité (ICF) qui serait en hausse dans ces pays jusqu'en 2100. Or aucune tendance ne laisse penser aujourd'hui que l'ICF va à nouveau augmenter dans les pays les plus riches, c'est plutôt le contraire. L'Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) de l'université de Washington établit ainsi des prévisions beaucoup plus conservatrices avec une population mondiale qui devrait atteindre son pic en 2064 avec 9,7 milliards de personnes puis décliner. Ce qu'il faut bien comprendre c'est que ce scénario global masque des disparités extrêmement fortes entre des pays riches comme le Japon dont la population va fortement baisser et des pays pauvres comme le Niger dont la population va fortement augmenter.

### 3.3 Transition démographique

Afin de comprendre le phénomène qui est à l'œuvre, il est nécessaire d'explicitier le concept de transition démographique. La transition démographique désigne le passage d'une société dans laquelle la natalité ainsi que la mortalité sont hautes à une société dans laquelle la natalité et la mortalité sont basses. Ceci se fait en deux étapes, d'abord une diminution de la mortalité, avec le maintien d'une forte natalité, puis une diminution secondaire de la natalité. Dans l'intervalle la population aura connu un très fort accroissement du fait d'une période plus ou moins longue où l'écart entre le taux de mortalité et le taux de natalité était plus ou moins important (Figure 1). Elle s'accompagne parallèlement d'un vieillissement progressif de la population.

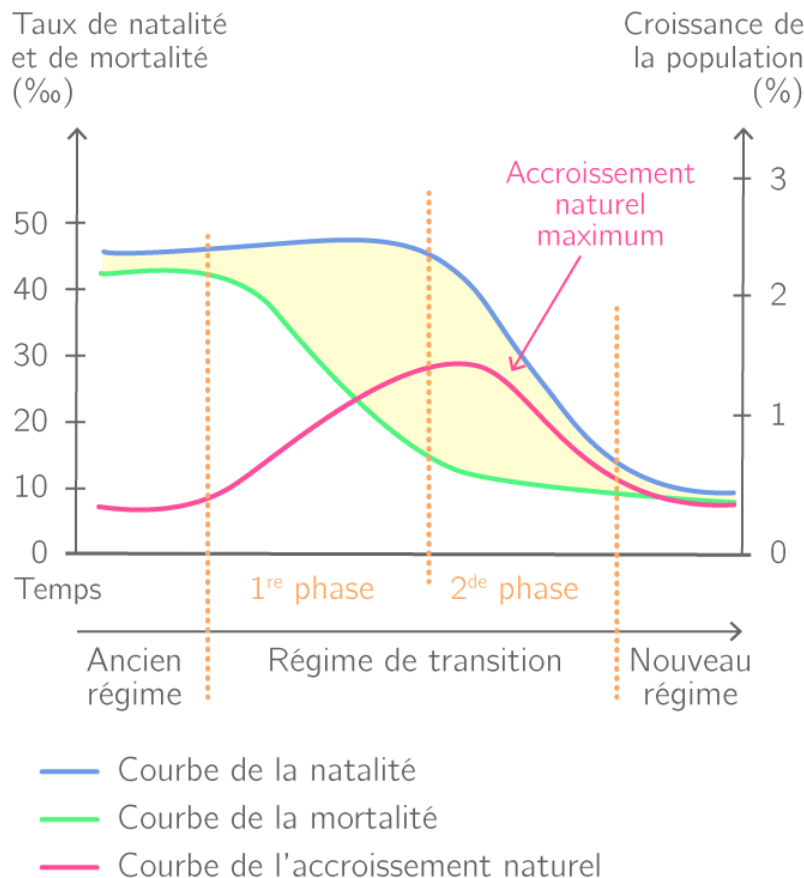


Figure 1 : représentation du concept de transition démographique (source : <https://www.kartable.fr/ressources/geographie/fiche-notion/transition-demographique/9398> )

Les causes de cette transition démographique sont bien connues. Le recul de la natalité est lié à l'éducation, en particulier celle des femmes, et au recul de la religion. Concernant le recul de la mortalité, la croissance économique avec une amélioration des conditions d'hygiène, le recul des maladies infectieuses et de la mortalité infantile en sont les causes premières<sup>4</sup>.

La transition démographique a commencé en France au cours du 18<sup>ème</sup> siècle avant de se généraliser à tous les pays dits développés qui ont depuis longtemps terminé leur transition. Elle s'est poursuivie plus récemment dans les pays émergents qui ont là encore, pour la plupart, achevé leur transition. Elle débute seulement dans les pays les plus pauvres d'Afrique subsaharienne.

De façon intéressante la plupart des premiers observateurs considéraient que la baisse de la natalité s'arrêterait autour d'un ICF de 2,1 permettant le renouvellement démographique. En réalité, rien ne suppose que la baisse de la natalité s'arrête au seuil du renouvellement des générations et dans les faits plus de la moitié des pays du monde, dont tous les pays européens, ont un ICF inférieur au seuil de remplacement en 2018<sup>5</sup>.

Cette diminution de l'ICF au-delà du seuil de remplacement est aujourd'hui qualifiée de seconde transition démographique. Nous détaillerons les causes possibles de cette seconde transition démographique tout au long de ce mémoire.

### 3.4 L'effondrement démographique des pays riches d'Asie. Et des autres...

Pour bien visualiser l'ampleur du problème et les risques que la baisse de la natalité fait peser sur les sociétés concernées, il semble intéressant d'observer les pays qui sont le plus en difficulté face à cette question à savoir les pays d'Asie orientales les plus riches : le Japon, la Corée du Sud et la Chine.

Le Japon a aujourd'hui une population de 124 millions d'habitants après un maximum de 128,5 millions d'habitants atteint en 2010. Les projections de l'Institut pour la population et la sécurité sociale du Japon établissent que la population atteindra 63 millions d'habitants en 2100<sup>6</sup> si son ICF se maintient au niveau actuel de 1,26 en 2021<sup>5</sup>. Le cas de la démographie du Japon est particulier pour deux raisons : d'une part, c'est le premier pays au monde à avoir commencé sa deuxième transition démographique, c'est-à-dire à avoir franchi durablement la barre des 2,1 enfants par femme entre 1970 et 1980 ; d'autre part, c'est un pays qui, contrairement aux pays européens ou aux Etats-Unis, n'a absolument pas recours à l'immigration pour compenser le déficit des naissances. Ceci a pour conséquence un fort vieillissement de la population, la médiane d'âge au Japon étant déjà la plus élevée du monde à 49,5 ans, qui risque d'entraîner « *un effondrement du système de protection sociale* » selon Hiroya Masuda, vice-président d'un panel d'expert ayant remis un rapport sur la situation démographique du Japon le 9 janvier dernier.

Le cas de la Corée du Sud est encore plus inquiétant. Avec l'ICF le plus bas du monde à 0,72 en 2023 qui devrait chuter à 0,68 en 2024<sup>7</sup>, la Corée du Sud est promise à une disparition complète en quelques générations. Afin d'illustrer ce à quoi correspond un ICF à 0,68, il semble intéressant de faire une expérience de pensée. Prenons un groupe de 100 coréens hétérosexuels comprenant autant d'hommes que de femmes, avec un tel ICF, ils auront 30 enfants qui eux-mêmes auront 9 enfants qui en auront 3 puis plus rien<sup>8</sup>. A ce rythme, il n'y aura quasiment plus d'enfants en Corée du Sud en 4 générations seulement. Ce problème se double d'une très forte émigration des étudiants coréens et ce malgré un fort développement économique, ce qui accentue encore la baisse de la natalité. Selon un sondage récent, 88% des Coréens de moins de 35 ans souhaitent quitter leur pays. Il est intéressant de noter que dans sa prédiction de 2021,

l'IHME projetait une stabilisation de l'ICF à 0,82 tandis que l'ONU prédisait sa réaugmentation. En deux ans seulement, l'ICF aura perdu 0,1 rendant déjà caduque ces deux prévisions...

La Chine compte aujourd'hui 1,4 milliards d'habitants. Jusqu'à l'année dernière, elle était le pays le plus peuplé du monde. Toutefois, selon l'Académie des sciences sociales de Shanghai<sup>9</sup>, elle pourrait ne plus en compter que 600 millions à la fin du siècle. En 2015, le gouvernement chinois abolit la politique de l'enfant unique, les naissances sont alors de 18 millions par an. Ce nombre se réduit à 10,5 millions en 2021 soit une chute de 40% de la natalité chinoise en 5 ans. La Chine a connu un développement économique fulgurant, son PIB passant de 395 milliards de dollars en 1990 à 18 billions en 2022 (chiffres de la banque mondiale), profitant de ce qu'on appelle le dividende démographique. Le dividende démographique est une période survenant en fin de transition démographique où la population d'un pays qui a fortement augmenté est encore jeune mais déjà en âge de travailler ; du fait de la diminution de la natalité, le nombre d'enfants à charge est faible. Ainsi, avec une population essentiellement active, la Chine a bénéficié d'une main d'œuvre importante et de peu de personnes à charge pour soutenir sa forte croissance économique. Toutefois, l'âge médian en Chine vient de dépasser les 39 ans, contre 38,5 ans aux Etats-Unis, ce qui marque la fin du dividende démographique. Avec un ICF à 1,23, la situation va fortement s'aggraver. Il n'est pas très risqué de dire que la Chine est au-devant d'un cataclysme démographique et d'un fort ralentissement économique, et au vu de sa population colossale, la Chine ne peut pas compter sur l'immigration pour compenser la baisse de sa natalité.

Les pays riches d'Asie ne sont pourtant pas les seuls concernés par cette baisse importante de la natalité. Les autres pays riches comme, l'Italie (ICF à 1,21 en 2021), l'Allemagne (ICF à 1,53 en 2021), Les Etats-Unis (ICF à 1,64 en 2021) ou l'Angleterre (ICF à 1,49 en 2021) sont également concernés, la France étant l'un des pays riches en moins mauvaise posture (ICF à 1,75 en 2021) mais avec une situation qui se dégrade, comme nous l'avons déjà précisé. De même les pays émergents ne sont pas épargnés, comme le Brésil qui a un ICF à 1,93 en 2021 ou même l'Inde dont l'ICF se situe à 1,91. Mais en réalité, tous les pays du monde sont concernés, l'IHME prévoit qu'en 2100, l'ICF mondial qui est aujourd'hui à 2,21 aura diminué pour atteindre 1,59. Aucune région du monde, y compris l'Afrique sub-saharienne, n'y échappera (Figure 2).

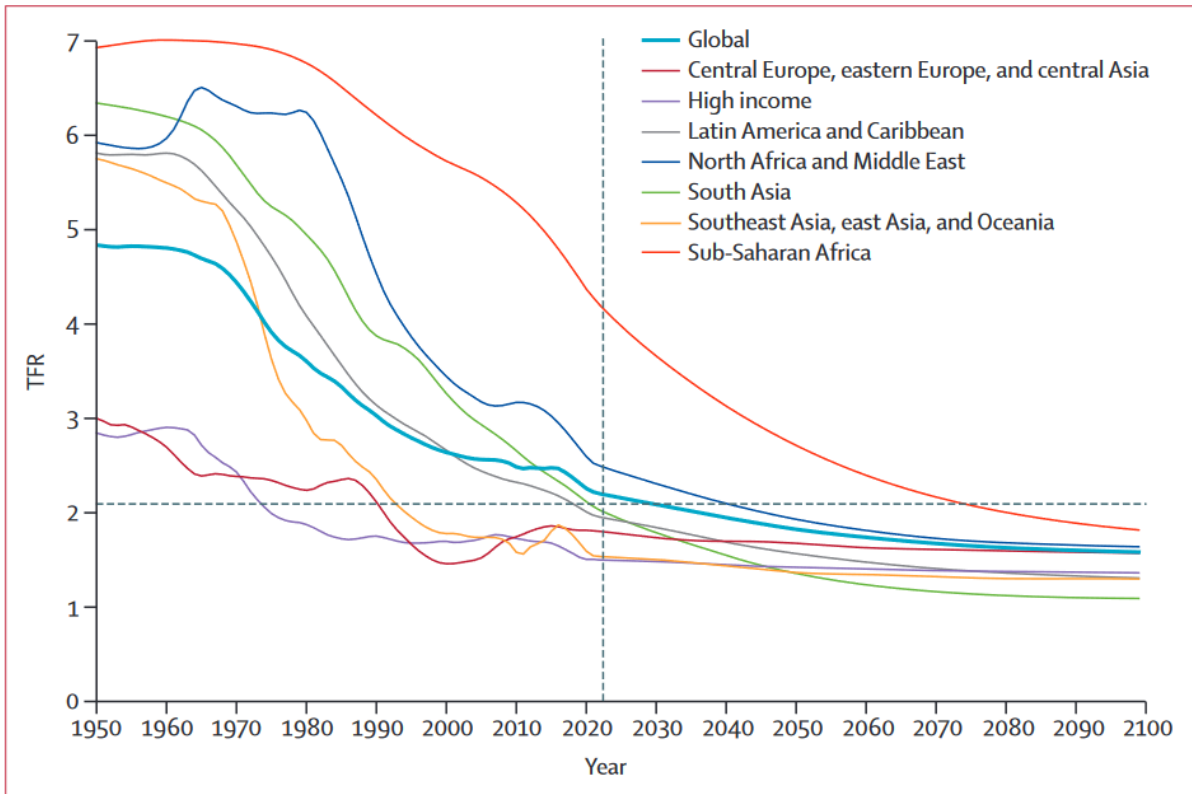


Figure 2 : ICF (Indice Conjoncturel de Fécondité), global et par grandes régions du monde de 1950 à 2100. La ligne pointillée horizontale indique l'ICF de remplacement, la ligne verticale indique la première année de projection (2022)<sup>5</sup>

Ainsi, comme mentionné précédemment, 50,5% des pays du monde avaient déjà un ICF inférieur à 2,1 en 2021. Selon les projections de l'IHME, 98,7% des pays du monde auront un ICF inférieur à 2,1 d'ici à 2100 et 87,3% auront un taux de croissance de la population négatif (Figure 2). Une raison d'inquiétude supplémentaire est la faible efficacité des politiques pro-natalistes mises en place jusque-là. Celles-ci comprennent des aides financières ou déductions fiscales, l'ouverture de crèches, des congés maternités et/ou paternités rémunérés, des droits au réemploi après congé parental. Elles ont jusqu'ici permis au mieux une augmentation de l'ICF de 0,2 dans les pays où elles ont été implémentées<sup>10,11</sup>. Cette faible efficacité justifie certainement que de nouvelles recherches soient réalisées sur ce sujet.

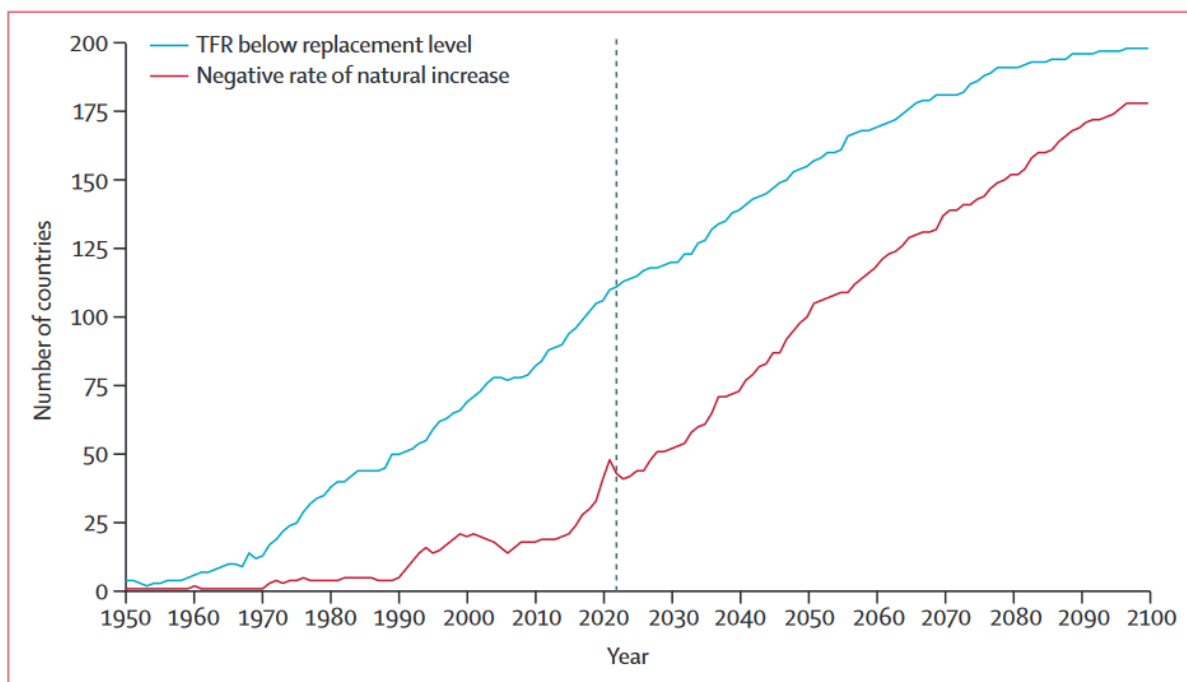


Figure 3 : Nombre de pays et de territoires avec un ICF sous le niveau de remplacement (2,1) et avec un taux de croissance de la population négatif (plus de décès que de naissances) de 1950 à 2100. Le nombre total de pays/territoires considérés est 204. La ligne verticale est la première année de projection (2022)<sup>5</sup>

### 3.5 Débats autour de la natalité : une question de valeur.

De nombreux observateurs se félicitent pourtant de la baisse de la natalité mondiale. Les raisons invoquées sont diverses. La plus fréquente, aujourd'hui comme par le passé, est que nous sommes déjà trop nombreux compte tenu de notre impact écologique sur la planète et de la quantité limitée de ressources à notre disposition. Un autre argument fréquemment mis en avant est celui de l'émancipation des femmes qui ne doivent pas être réduites à leur statut de génitrice et qui doivent pouvoir décider elles-mêmes d'avoir des enfants ou pas. Un dernier argument lui aussi plutôt ancien est qu'il est irresponsable de faire un enfant dans un monde dangereux et incertain où les enfants risquent de vivre moins bien que leurs parents. Ces arguments peuvent sûrement être formulés de façon différente mais nous pouvons probablement les résumer en trois catégories : faire un enfant va à l'encontre de l'intérêt de la société, de la mère (et du père) ou de l'enfant lui-même. Ces arguments relèvent de questions de valeurs, éthiques, morales, voir même philosophiques et il ne m'appartient pas de juger de leur pertinence. Je souhaite malgré tout proposer quelques éléments de réflexion au sujet de chacun de d'eux.

Considérant l'intérêt de la société, faire un enfant aggraverait les problèmes écologiques et limiterait les ressources. A l'échelle de l'humanité, un enfant représente d'un côté une richesse pour l'espèce humaine dans le fait qu'il la perpétue et lui assure un avenir, d'un autre côté il représente également un coût écologique pour la planète et le reste du vivant. Sur cette base,

comparer les valeurs de cette richesse humaine et de ce coût écologique me semble impossible et risque de mener à des débats stériles. A l'échelle d'une société, comme celle d'un pays par exemple, il est évident que la naissance d'un enfant représente au total une richesse pour la société considérée. Il suffit d'observer les réactions des différents gouvernements lorsqu'ils font face à une baisse de la natalité pour le comprendre, nous en avons déjà explicité les raisons dans la première partie de cette introduction. Mais la valeur d'une naissance peut être variable suivant la société ou les individus qui la considèrent. Ainsi, limiter les naissances entraîne le risque que certaines naissances soient privilégiées ou encouragées au détriment d'autres conduisant à une rupture d'égalité entre les individus. Par ailleurs, l'argument selon lequel faire un enfant aggraverait les problèmes écologiques et limiterait les ressources minimise l'impact des comportements et des modes de vie des humains déjà présents et l'importante disparité qui existe entre eux. Ainsi les 1% des humains les plus riches émettent autant de gaz à effet de serre que les 2/3 les plus pauvres de l'humanité. De même en France, les 10% les plus riches émettent autant de gaz à effet de serre que les 50% les plus pauvres. Réduire la quantité de ressources consommées et la pollution émise par les plus fortunées serait une méthode plus efficace pour protéger la planète que la promotion d'une baisse de la natalité<sup>12</sup>.

Considérant l'intérêt de l'enfant à naître qui pourrait être altéré du fait du contexte social, écologique, économique et politique d'une société donnée, il représente un argument qui touche encore d'avantage à la philosophie et nécessite finalement de répondre à la question : « la vie vaut-elle la peine d'être vécue ? ». Ne peut-on pas simplement répondre que seul peut juger de la valeur d'une vie le titulaire de cette vie ? Il est à noter qu'en droit français la Loi stipule que « Nul ne peut se prévaloir d'un préjudice du seul fait de sa naissance »<sup>13</sup>, elle reconnaît ainsi implicitement la valeur intrinsèque qui existe dans toute vie humaine quel que soit le contexte.

Le dernier argument est celui que les femmes (et les hommes) doivent pouvoir décider pour elles-mêmes d'avoir ou non un enfant, sans pression, ni coercition. Dans une société de droits et de libertés telle que la nôtre, la nécessité de respecter le choix des individus d'avoir ou non des enfants est évidente. La poursuite d'un accroissement de la natalité doit donc s'orienter vers l'accompagnement et la facilitation d'un désir d'enfant déjà présent et éviter toute forme d'injonction ou de coercition envers les individus dans le respect des valeurs de la République.

Ainsi nous pouvons nous positionner dans le cadre suivant : la naissance d'un enfant est une richesse pour l'humanité, la société et l'enfant à naître. Elle doit être accessible à tous selon le principe de l'égalité entre les individus. Elle peut être un objectif légitime à l'échelle de



l'humanité, d'une société ou d'un individu. En revanche elle ne doit pas porter atteinte à la liberté individuelle de choisir ou non d'avoir un enfant et tout particulièrement celle des femmes. L'ensemble des travaux que je présenterai ne s'envisageront que dans cette optique à savoir mettre en évidence les obstacles qui s'opposent à l'émergence ou à la concrétisation d'un désir d'enfant.

Je présenterai successivement ces obstacles selon trois grands volets organisés non en fonction de l'importance qu'ils revêtent mais pour montrer la contribution qui a été la mienne à travers les travaux que j'ai réalisés ou que je prévois de réaliser. Ces trois groupes seront :

- La reprotoxicité environnementale et son impact sur la fertilité masculine
- L'augmentation de l'âge des femmes au premier enfant et la préservation sociétale des ovocytes, solution qui lui est actuellement proposée
- Les autres grandes évolutions sociétales.

Chacun de ces groupes bénéficiera d'une présentation du contexte scientifique qui l'entoure et de son impact potentiel sur la fécondité suivie d'une présentation de mes travaux passés, en cours ou, dans un chapitre spécifique, à venir.

Avant de conclure, je présenterai rapidement mes projets hospitaliers et d'enseignement et je montrerai de quelle façon ces projets sont également en partie liés à la thématique d'ensemble.

## 4 Premier volet : reprotoxicité environnementale et fertilité masculine

### 4.1 Contexte scientifique

L'un des freins les plus évidents à la concrétisation d'un désir d'enfant est l'infertilité. Il est toutefois largement considéré que la part de l'infertilité dans la diminution de la fécondité mondiale n'est pas tellement importante. Pourtant, il est très difficile de définir précisément cette part. Une revue de la littérature publiée récemment dans *Nature Reviews Endocrinology* montre de façon intelligente que la part de l'impact de l'infertilité dans la baisse de la fécondité, en particulier dans les pays occidentaux, pourrait être plus importante que ce que l'on pense<sup>14</sup>. En effet, l'infertilité n'entraîne pas uniquement une diminution de la fécondité chez les couples cherchant activement à avoir un enfant. Il est probable que ces derniers aient recours à une aide médicale et qu'ainsi, l'impact de l'infertilité soit réduit. Les couples ayant recours à l'AMP représentent environ 3,3 millions de personnes sur les 24 millions en âge de procréer en

France<sup>15</sup>. Mais il existe également de nombreux couples qui ne cherchent pas activement à avoir un enfant mais qui n'utilisent pourtant pas ou peu de moyens de contraceptions et qui finalement accepteraient une grossesse si celle-ci se présentait. Aux Etats-Unis, jusqu'à 50% des naissances seraient non planifiées<sup>16</sup>. Dans le cas particulier de ces couples, l'impact de l'infertilité est majeur ! Ils sont pourtant invisibles dans les statistiques médicales et se fondent simplement dans la masse des statistiques de fécondité.

Pour des raisons de praticité mais également parce qu'elle semble la plus affectée par les évolutions environnementales, j'ai choisi de m'intéresser à la fertilité masculine. Il est toutefois relativement difficile d'évaluer la fertilité masculine en tant que telle puisque cela nécessiterait de s'affranchir des troubles de la fertilité qui sont totalement ou partiellement liés aux femmes. C'est pourquoi la majorité des études sur ce sujet s'est concentrée sur l'analyse des paramètres spermatiques qui reflètent, certes de façon imparfaite, les capacités de reproduction des hommes. Ainsi, au début des années 1990, la parution d'un article de Carlsen *et al.* a suscité un vif débat dans la communauté scientifique. Celui-ci montrait l'existence d'une diminution du nombre de spermatozoïdes dans l'éjaculat entre 1938 et 1990, à travers des études réalisées principalement aux États-Unis<sup>17</sup>. En 1997, Swan et al. reprend les résultats de la revue de Carlsen *et al.*, élargit son champ d'investigation à un plus grand nombre de pays<sup>18</sup> et arrive à des conclusions similaires (Figure 4), à savoir une diminution du nombre de spermatozoïdes dans l'éjaculat d'environ 1% par an sur les cinquante dernières années.

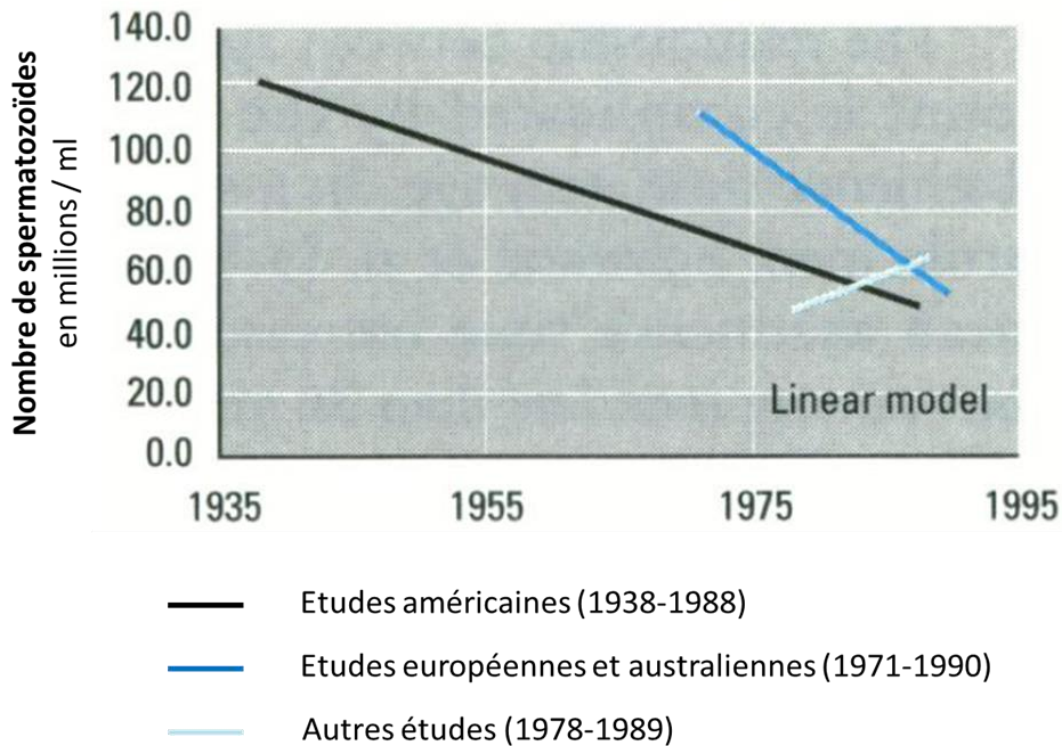


Figure 4 : évolution de la qualité du sperme au XX<sup>e</sup> siècle. Source Swan SH. et al. 1997.

Parallèlement à ces conclusions, il a été noté une diminution similaire des paramètres spermatiques dans un certain nombre d'espèces animales sauvages, elles aussi exposées à divers toxiques environnementaux. C'est par exemple le cas de la panthère de Floride dont les mâles présentent une augmentation de la fréquence des cryptorchidies<sup>a</sup> et une altération des caractéristiques spermatiques. Les auteurs ont établi un lien entre ces anomalies et l'exposition aux pesticides et au mercure<sup>19</sup>. Dans une étude menée sur les alligators du lac Apopka en Floride, il est constaté une diminution de la taille du pénis et de la concentration plasmatique en testostérone des mâles que les auteurs ont attribué à une exposition aux pesticides<sup>20</sup>. Des anomalies du tractus génital masculin sont également en recrudescence chez l'homme, c'est en

---

<sup>a</sup> Cryptorchidie : elle correspond à l'absence d'un ou des deux testicules dans le scrotum. La présence d'une cryptorchidie augmente le risque d'infertilité par altération de la spermatogenèse et le risque de cancer du testicule. Une prise en charge chirurgicale précoce permet d'atténuer ces risques.

particulier le cas de la cryptorchidie et de l'hypospadias<sup>b21</sup> ainsi que du cancer du testicule<sup>22</sup>. Skakkebaek *et al.* ont évoqué l'existence d'un lien entre toutes ces anomalies et proposé la dénomination d'un nouveau syndrome baptisé : « syndrome de dysgénésie gonadique » dont l'origine serait environnementale. Toutes ces constatations étayent l'hypothèse d'une évolution possible vers l'altération des capacités de reproduction des hommes à long terme.

Une nouvelle étude plus récente à nouveau réalisée par l'équipe de Swan en 2017<sup>23</sup> a largement confirmé la tendance à la baisse du nombre de spermatozoïdes. Ils ont inclus au total 185 études en Amérique du Nord, en Europe et en Australie. Les résultats ont démontré un déclin marqué et continu du nombre de spermatozoïdes dans l'éjaculat chez les hommes occidentaux. La diminution du nombre de spermatozoïdes est encore plus importante que dans les études précédentes à hauteur de 1,6 % par an soit une baisse de 59,3 % en environ 40 ans (Figure 5).

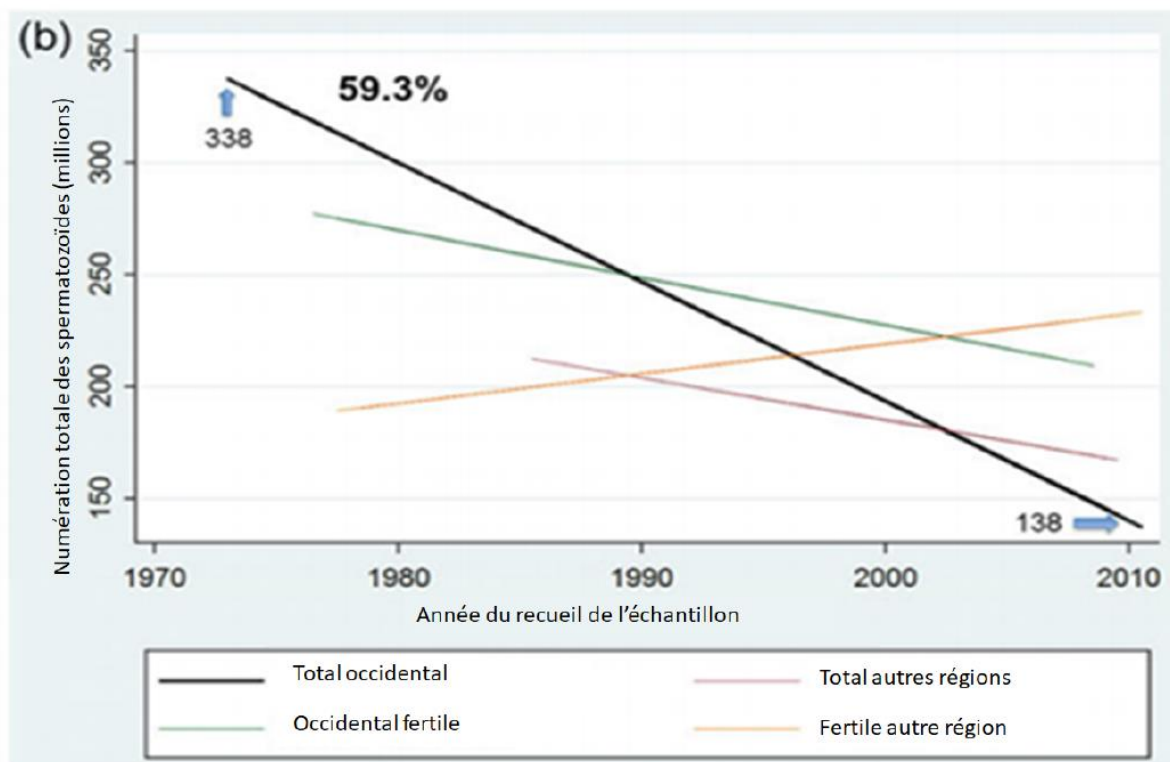


Figure 5 : Modèle de méta-régression pour le nombre moyen de spermatozoïdes en fonction du statut de fécondité et des groupes géographiques.<sup>23</sup>

<sup>b</sup> Hypospadias : malformation des voies génitales masculines se traduisant par une ouverture de l'urètre à la face inférieure du pénis.

La même équipe mène une nouvelle recherche au printemps 2020<sup>24</sup>. Elle comprend sept années supplémentaires de collecte d'échantillons et fournit pour la première fois les preuves d'un déclin du nombre de spermatozoïdes chez les hommes d'Amérique du Sud/Centrale, d'Asie et d'Afrique. Elle montre également l'accélération de ce déclin au niveau mondial au début du 21e siècle (Figures 6 et 7).

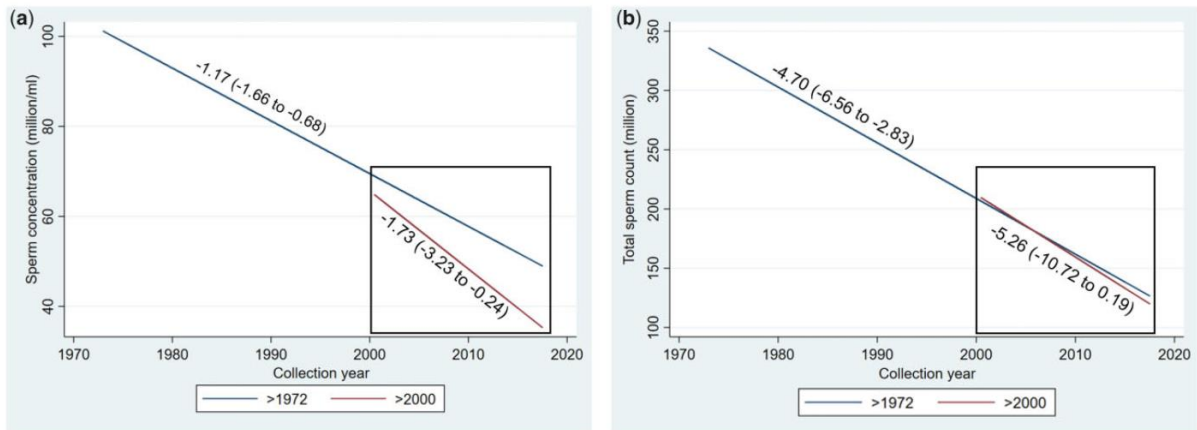


Figure 6 : Modèles de méta-régression pour la concentration moyenne de spermatozoïdes et le nombre total de spermatozoïdes par année de collecte parmi des hommes non sélectionnés de tous les continents, (a) concentration moyenne de spermatozoïdes, (b) nombre total de spermatozoïdes. Source : Levine et al.<sup>24</sup>

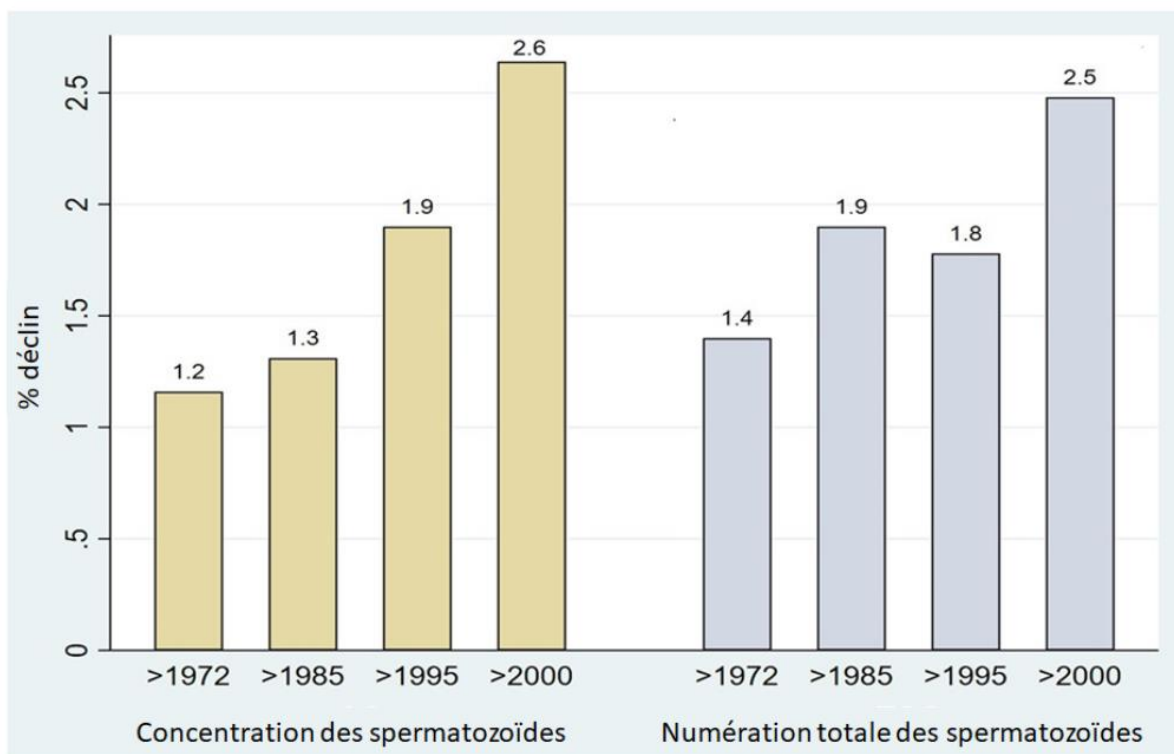


Figure 7 : Pourcentage annuel du déclin selon les périodes, pour la concentration moyenne de spermatozoïdes et le nombre total de spermatozoïdes chez les hommes non sélectionnés à l'aide d'un modèle de méta-régression stratifié. Source : Levine et al.<sup>37</sup> traduit par nos soins.

Toutefois, les causes sous-jacentes de ces tendances ne sont pas entièrement comprises<sup>25</sup>. Plusieurs facteurs semblent être impliqués, notamment le stress, les changements alimentaires et du mode de vie, la consommation de toxiques, les taux croissants d'obésité et des maladies chroniques, et l'exposition croissante aux substances toxiques environnementales<sup>26,27</sup>.

Parmi ces facteurs environnementaux, les perturbateurs endocriniens semblent être l'acteur principal. Le mécanisme d'action des perturbateurs endocriniens n'est pas entièrement élucidé. Il est suggéré qu'ils peuvent affecter la synthèse, la sécrétion, le transport, le métabolisme, les actions de liaison ou l'élimination des hormones endogènes, les processus de développement et de reproduction<sup>28</sup>. En raison de l'activité oestrogénique et anti-androgène de ces composés, les effets indésirables sur la reproduction masculine semblent être assez importants<sup>29</sup>. Une grande partie de nos connaissances concernant les effets des perturbateurs endocriniens sur la fertilité masculine proviennent d'études animales dans lesquelles il a été démontré qu'ils peuvent affecter négativement les concentrations d'hormones reproductives, notamment la testostérone et la LH (Hormone Lutéinisante), ainsi que la mobilité, la morphologie, la concentration et l'apoptose des spermatozoïdes<sup>30-32</sup>. Les perturbateurs endocriniens constituent un groupe hétérogène de substances comprenant, par exemple, les métaux lourds, les phytoœstrogènes,

les plastifiants, les dioxines, les agents pharmaceutiques, les pesticides, et les fongicides. Ils sont omniprésents et ont été détectés dans l'air, le sol, l'eau potable, les aliments, les cosmétiques, les produits ménagers, les appareils électroniques, les textiles, les fluides corporels, le lait maternel, etc... Par conséquent, l'exposition postnatale peut se produire via la consommation d'aliments et d'eau, ainsi que par inhalation et/ou contact cutané<sup>33</sup>. L'exposition prénatale peut se produire via le placenta, affectant directement le développement du fœtus ou prédisposant à des effets sur la santé reproductive plus tard dans la vie<sup>34</sup>.

En dehors des perturbateurs endocriniens, d'autres substances sont susceptibles d'altérer la spermatogenèse et la qualité des spermatozoïdes. C'est le cas des drogues comme le tabac<sup>35-37</sup> ou l'alcool<sup>38</sup>. L'exposition à des concentrations élevées de métaux lourds (mercure, plomb, molybdène, cadmium...) est associée à des effets reprotoxiques chez l'homme et la femme. Certains solvants (éther de glycol ou éthanol) ont une action toxique directe sur les organes génitaux. De nombreux autres composés ont des effets sur la santé reproductive comme les composés organiques volatiles présents dans les peintures, et les vernis, ou les polluants organiques persistants qui résultent de procédés industriels comprenant une étape de combustion et qui comprennent les polychlorobiphényles (PCB), l'hexachlorobenzène (HCB), les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et les dioxines/furanes (PCDD-F).

De façon générale, il est particulièrement difficile de déterminer précisément la part de chacun de ces composés dans la diminution du nombre de spermatozoïdes. Certains, comme les perturbateurs endocriniens n'ont pas une courbe dose/réponse linéaire. Le plus souvent, les individus sont exposés à plusieurs toxiques environnementaux qui peuvent avoir un effet synergique, c'est ce qu'on appelle « l'effet cocktail ». Toutefois, au vu de la chute cataclysmique du nombre de spermatozoïdes dans l'éjaculat, il semble plus que jamais nécessaire de s'intéresser à ces toxiques. C'est ainsi que mes travaux ont porté sur deux de ces toxiques potentiels : les nanoparticules et l'aluminium.

## 4.2 Description de mes travaux

### 4.2.1 Impact des nanoparticules sur la fertilité masculine

Mes premiers travaux de recherche à l'université de Saint-Etienne ont débuté en 2010-2011 dans le cadre d'une année recherche demandée et obtenue pour me permettre d'effectuer un Master 2 de recherche « Biophotonique et Biologie Fonctionnelle ». Ces travaux portaient sur l'impact des nanoparticules sur la fertilité masculine et ont été effectués au sein d'une équipe d'accueil en création, le LINA « Laboratoire Interdisciplinaire d'étude des Nanoparticules

Aérosolisées ». Ce Master 2 a ensuite été poursuivie par un doctorat de Sciences Biologiques effectué en tant qu'assistant hospitalo-universitaire et soutenu en 2015.

Après le scandale de l'amiante, l'essor des nanotechnologies posait et pose encore la question de leur innocuité. Le rapport de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) de 2011 préconisait une évaluation du risque lié à l'utilisation des nanotechnologies dans le domaine médical. L'impact sur la fertilité constituait une des préoccupations de ce rapport alors même que les études réalisées sur le sujet étaient encore peu nombreuses à l'époque. La France, et de façon plus général l'Europe avec le règlement REACH (Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals), était alors en pointe sur ces questions.

Dans ce contexte, et dans l'objectif de créer une nouvelle thématique sur laquelle j'étais le seul à travailler au sein du LINA, il me fallait absolument bénéficier de collaborations extérieures et de soutien. C'est ce que m'a apporté le Pr Romain Gherardi et son équipe Inserm U955-E10 à Créteil en me permettant de reprendre son modèle murin d'exposition aux nanoparticules. A partir de là, la question qui me paraissait à la fois la plus simple à traiter mais également qui s'avérait particulièrement pertinente dans le contexte scientifique de l'époque était celle de la capacité des nanoparticules à atteindre les testicules. Pour tenter d'y répondre, nous avons utilisés différents modèles associant deux volets complémentaires : fondamental et clinique.



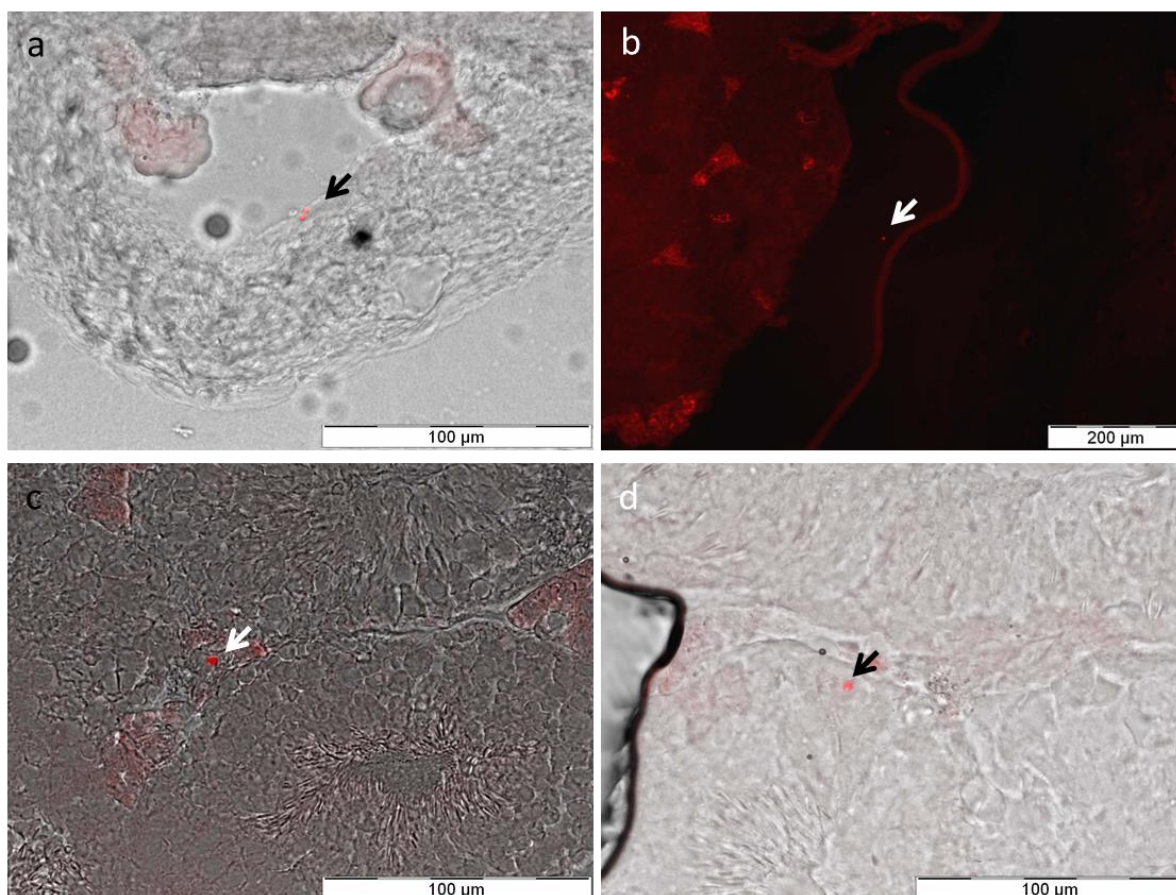


Figure 8 : Observation de particules au sein d'un testicule de souris en microscopie à épifluorescence. (a, c et d) filtre rouge et lumière blanche,  $\times 400$ ; (b) filtre rouge,  $\times 100$ . (a) H1 après l'injection, 2 particules dans l'albuginée; (b) J21 après l'injection, 1 particule dans l'espace sous albuginéen; (c) J4 après l'injection, 1 particule dans un espace inter-tubulaire; (d) J21 après l'injection, 1 particule dans un tube séminifère

#### 4.2.2 Modèles animaux

Les études de biodistribution testiculaire des nanoparticules sont le préalable à l'évaluation de leur toxicité potentielle sur la gamétogénèse masculine. L'analyse de la littérature a permis de constater que les résultats des études sur ce sujet étaient peu nombreux, contradictoires et n'envisageaient pas l'ensemble des voies d'administration possibles notamment la voie intramusculaire pourtant largement utilisée dans le cadre de l'injection de vaccins contenant des adjuvants nanoparticulaires. La mise en place d'un modèle d'étude animal s'est donc avérée indispensable. L'objectif de cette première étude a été d'évaluer la biodistribution testiculaire de particules de latex fluorescentes de 450 nm après injection intramusculaire chez la souris.

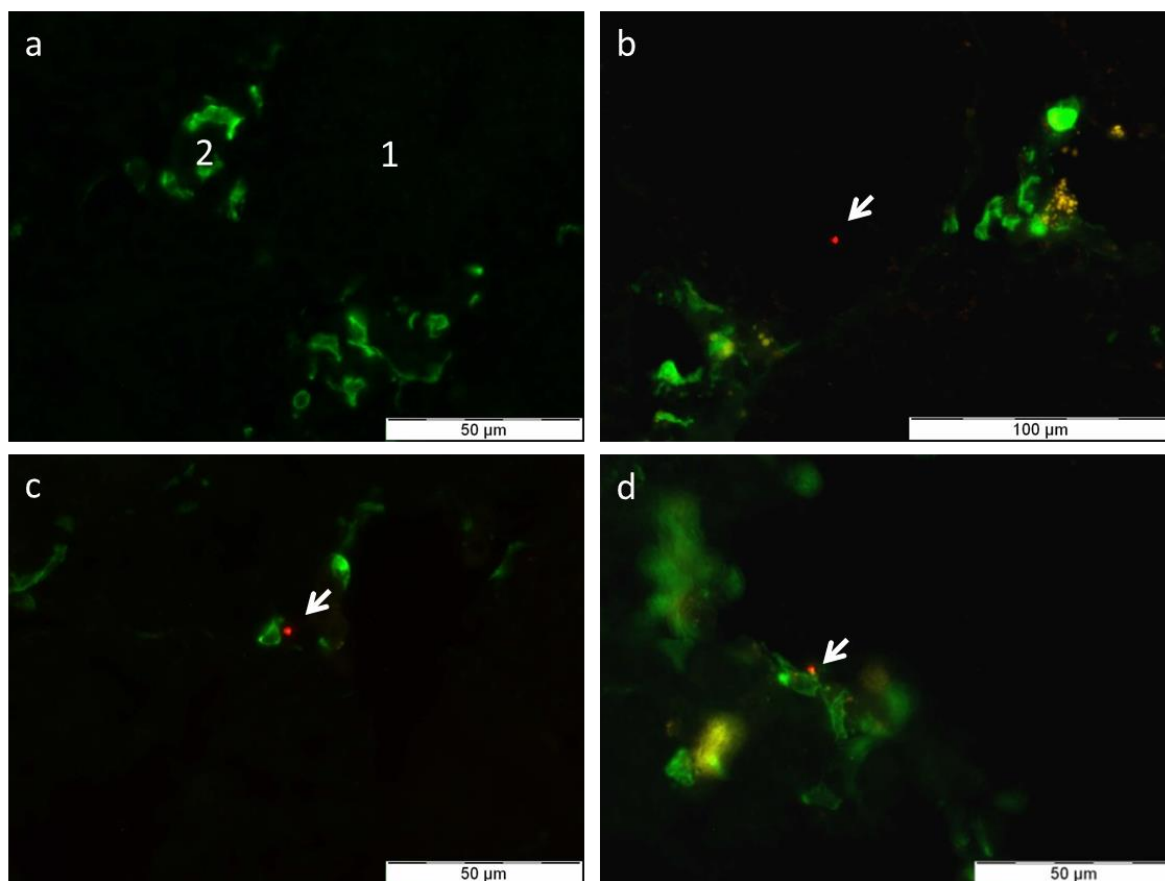


Figure 9 : Coupe testiculaire avec marquage des macrophages par un fluorophore vert. Spectre vert et rouge,  $\times 400$ . (a) Groupe contrôle, les macrophages se situent exclusivement dans les espaces inter-tubulaires (b) J45 après l'injection, une particule dans un tube séminifère à distance des macrophages ; (c) H1 après l'injection, une particule dans un espace intertubulaire à distance d'un macrophage ; (d) J90 après l'injection, une particule en contact avec un macrophage. (1) Tubes séminifères, (2) Espaces inter-tubulaires

Après analyse de près de 200 coupes histologiques de testicules de souris, nous avons pu montrer que les particules étaient capables d'atteindre le tissu gonadique et que leur distribution suivait la circulation sanguine (Figure 8). Un marquage spécifique par un anticorps anti-Cd11b a montré que, contrairement à ce qui est observé pour d'autres organes, les particules n'étaient pas prises en charge par des macrophages et se distribuaient de façon libre dans le testicule (Figure 9). Ces résultats ont fait l'objet d'une publication dans la revue *Biomedical Microdevices* (2013)<sup>39</sup>.

La seconde étape de ce travail a été d'évaluer la biodistribution testiculaire de nanoparticules de paramètres physico-chimiques plus complexes et contrôlés. Pour ce faire, nous avons engagé un partenariat avec le Pr Tillement de l'Institut Lumière Matière (ILM, UMR5306 UCB Lyon 1 / CNRS) afin de développer des nanoparticules à façon nous permettant de mieux maîtriser les caractéristiques physico-chimiques de ces nanoparticules (taille inférieure à 100 nm, cœur d'or de 5 nm, et couche externe de polysiloxane enfermant des fluorophores). J'ai obtenu un financement par la région AURA (Auvergne Rhône-Alpes) dans le cadre de la communauté de

recherche académique (ARC 3 environnement) pour un post-doctorat pour Lara Leclerc avec laquelle nous avons réalisé ces travaux. Les souris ont été injectées puis sacrifiées à différents temps en fonction des principales étapes de la spermatogenèse. Différentes observations ont été réalisées :

- en microscopie électronique en partenariat avec le Pr Blanchin de l'Institut Lumière Matière de Lyon sur la plateforme TOPCON ;
- en microscopie confocale biphotonique en partenariat avec le Laboratoire Hubert Curien (UMR CNRS 5516) ;
- en ICP-AES (Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy) à l'Ecole des Mines de Saint-Etienne.

Ces analyses ont montré une absence de nanoparticules dans le testicule au seuil de détection des différentes techniques. Les coupes histologiques n'ont pas révélé d'anomalies spécifiques en dehors d'une perte des cellules germinales sur certains tubules d'une des souris injectées. Compte-tenu de son caractère isolé, cette anomalie n'est probablement pas liée à l'action des particules (Figure 10). Ce travail a fait l'objet d'une publication dans la revue *Biomedical Microdevices* (2015).

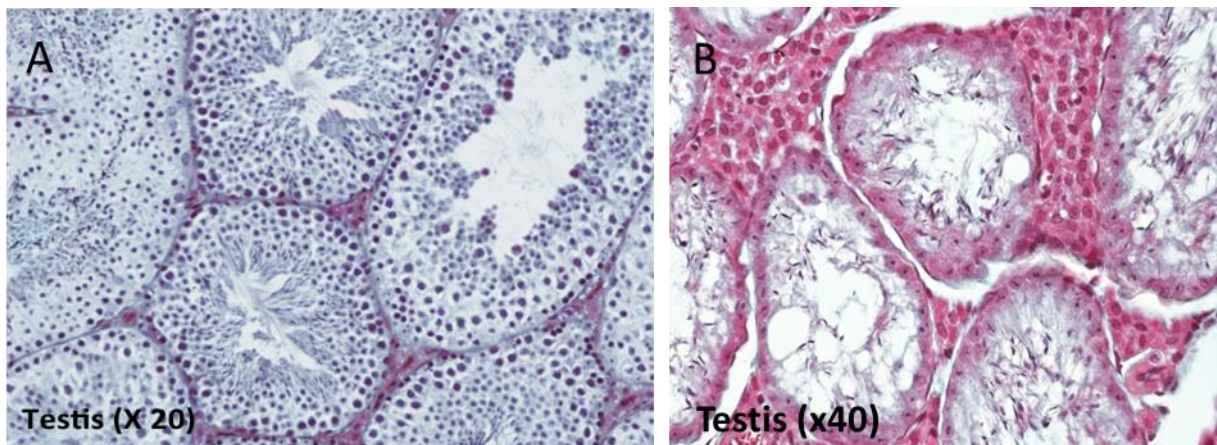


Figure 10 : Testicules de souris après coloration à l'hématoxyline-éosine. A : testicule d'une souris à une heure après l'injection des nanoparticules ne présentant pas d'anomalie. B. Testicule d'une souris à J4 après l'injection des nanoparticules présentant une importante atteinte tubulaire avec disparition de la quasi-totalité des cellules germinales.

#### 4.2.3 Modèles *in vitro*

Parallèlement à ces premiers travaux dont je suis l'instigateur, j'ai également collaboré à d'autres travaux sur modèles *in vitro* :

- Une étude *in vitro* sur un modèle de macrophages qui visait à évaluer l'internalisation et la toxicité de particules de 60 et 130 nm. Elle a permis d'objectiver une forte

phagocytose des particules, celle-ci étant plus rapide pour les particules de petite taille (Figure 11), et une toxicité cellulaire à concentration élevée là encore plus importante pour les particules de plus petite taille. Ce travail a été publié dans la revue *Biomedical Microdevices* en 2015.

- Cette étude a été suivie d'un second travail dont l'objectif était de mesurer l'impact de la fonctionnalisation et de la charge de surface (positive, négative ou neutre) sur l'internalisation et la toxicité de ces mêmes nanoparticules sur un modèle de macrophages. Il a ainsi été montré qu'une charge de surface fortement positive diminuait l'internalisation des nanoparticules tout en augmentant leur toxicité. Les résultats de ce travail ont été publiés dans la revue *Journal of Nanoparticle Research* en 2014.

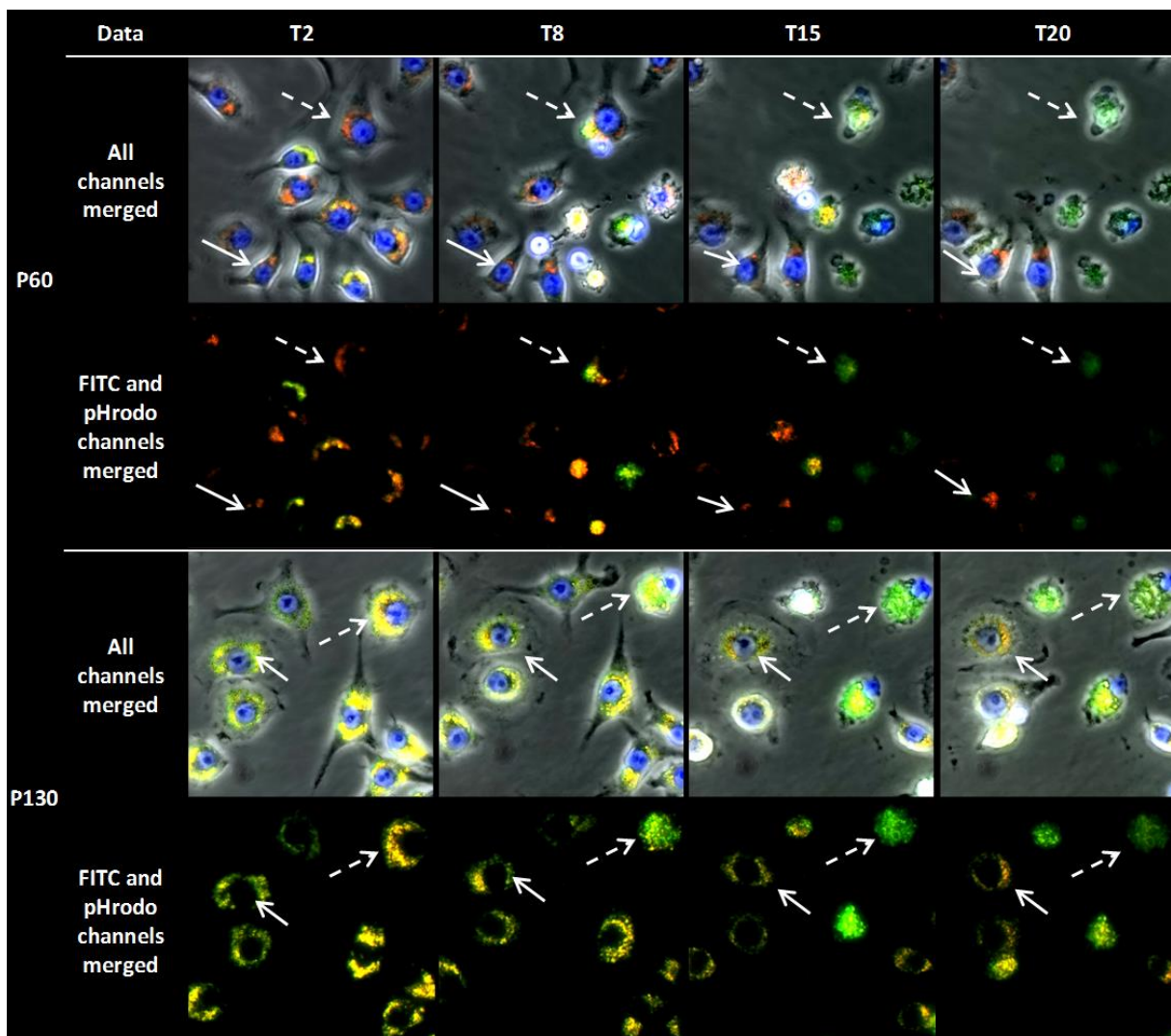


Figure 11 : vidéomicroscopie sur 20h de lignées macrophagiques RAW 264.7 après incubation avec des nanoparticules de 60 et 130 nm à une concentration de 300 µg/ml. La coloration verte témoigne de particules extra-cellulaires, la coloration jaune orangée témoigne de particules internalisées. Les flèches pleines indiquent des cellules vivantes tandis que les flèches en pointillées indiquent des cellules mortes.

#### 4.2.4 Etudes cliniques

Pour compléter les modèles animaux et cellulaires et afin de répondre à la question de la capacité des nanoparticules environnementales à atteindre le testicule chez l'homme, il était nécessaire de mener des études cliniques. Pour ce faire, il nous fallait être capable de détecter la présence des nanoparticules au sein des différents liquides de l'organisme notamment le sperme et le liquide folliculaire. Dans ce but, j'ai obtenu en 2011 un financement de 13 000 euros de l'association AIRE (Aide à la REcherche médicale de proximité). Le développement de ce protocole a été particulièrement long car de nombreuses difficultés ont dû être surmontées en particulier la présence d'un important bruit de fond biologique perturbant les analyses. Ces difficultés méthodologiques m'ont imposé un travail sur plusieurs années durant lesquelles j'ai encadré plusieurs étudiants en master 1 avec lesquelles nous avons testé de nombreuses solutions méthodologiques. J'ai également pu bénéficier du soutien d'un doctorant, Dimitrios Bitounis dont les compétences ont été d'une aide précieuse pour surmonter ces difficultés. Nous avons dans un premier temps publié une revue de la littérature dans le journal *Biomaterials* recensant les différentes techniques de détection et de quantification des nanoparticules dans les liquides et tissus d'origine humaine<sup>40</sup>. Finalement, ces verrous ont pu être levés du fait de l'utilisation de techniques d'extraction (tampons de lyse, séparation sur gradient de concentration) associés à des techniques d'analyses telles que la diffusion dynamique de la lumière, l'ICP-AES (Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy) et la microscopie électronique (Figure 12). Un article de méthodologie présentant ces travaux a été publié en 2018 dans la revue *Analyst*<sup>41</sup>.

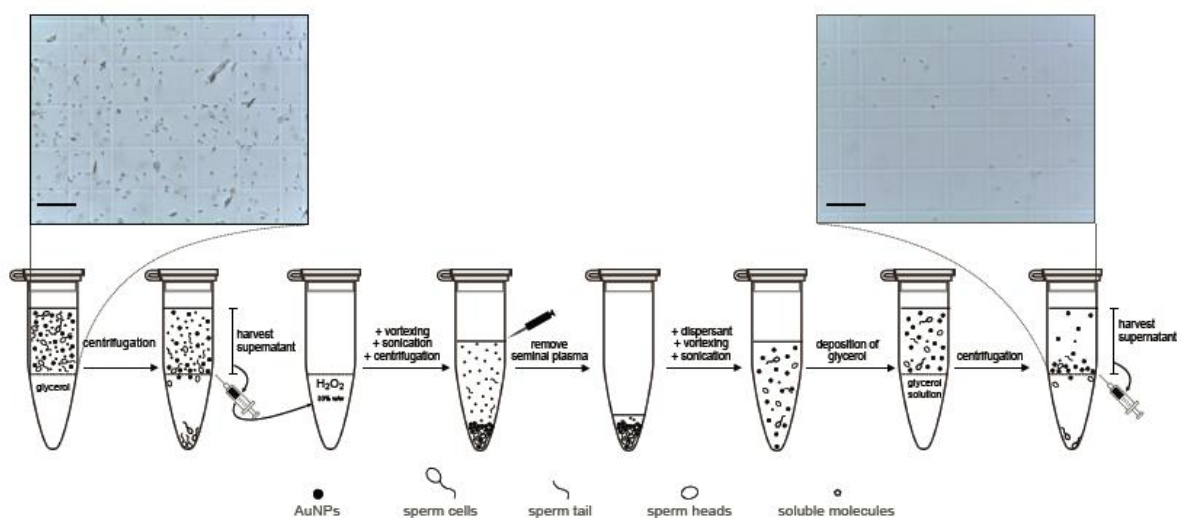


Figure 12 : schéma représentant le protocole d'extraction de nanoparticules d'or modèles à partir d'un sperme humain. Microscopie optique x 40.

Outre ma participation à divers travaux sur la sphère digestive<sup>42-44</sup> (essentiellement des travaux d'analyses statistiques, d'aide à l'interprétation des résultats et de rédaction), le dernier travail d'ampleur que j'ai réalisé sur ce sujet l'a été dans les suites de ma soutenance de thèse de sciences. Il s'est agi d'une synthèse de l'ensemble de la littérature sur l'impact des nanoparticules sur la fertilité masculine. Ce travail a notamment eu pour objectif de faire le tri dans les nombreuses études contradictoires publiées sur le sujet et a finalement montré que les nanoparticules n'étaient pas aussi reprotoxiques que ce qui est souvent rapporté, voire en réalité pas reprotoxique du tout pour la majorité d'entre elles. Elle a représenté un travail conséquent (environ 300 références, plus de 20000 mots) qui a été publiée en 2022 dans la revue *International Journal of Molecular Sciences*.

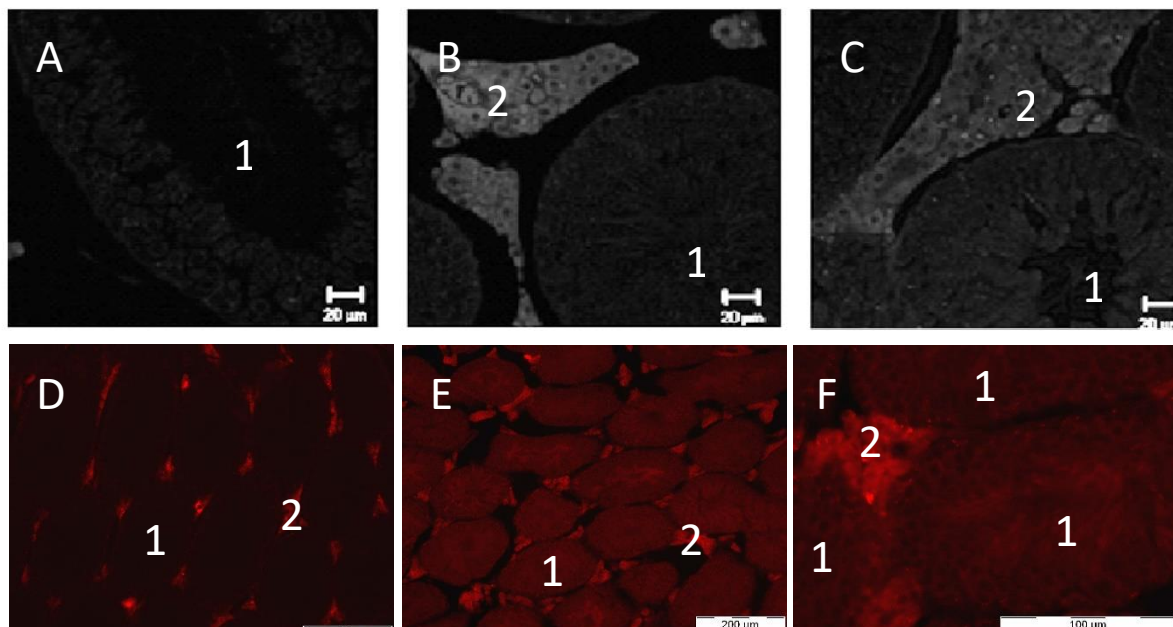


Figure 13: images de testicules observées en microscopie à épifluorescence ou confocale issues des études de Kwon et al. et Klein et al. montrant la confusion entre de l'auto fluorescence testiculaire et la fluorescence des particules. A : testicule d'une souris contrôle (Kwon et al.)<sup>45</sup> B-C : testicules de souris exposées à des nanoparticules fluorescentes (Kwon et al.). D-E-F : testicules de souris contrôles (Klein et al.)<sup>39</sup> 1 : tube séminifère. 2 : espace inter-tubulaire.

Un des enseignements importants de cette revue a été de montrer que de nombreux travaux publient des images de coupes histologiques qui sont, au mieux, mal interprétées du fait d'une réelle méconnaissance de l'histologie humaine ou animale (Figure 13) ou qui sont, au pire, complètement falsifiées (Figure 14). Sur la base de ces constatations, j'ai mis en place un enseignement sur l'intégrité scientifique à destination des étudiants en Master 1 afin de les sensibiliser à ce type de fraudes et de leur permettre de les repérer au mieux et bien-sûr les bannir de leur pratique.

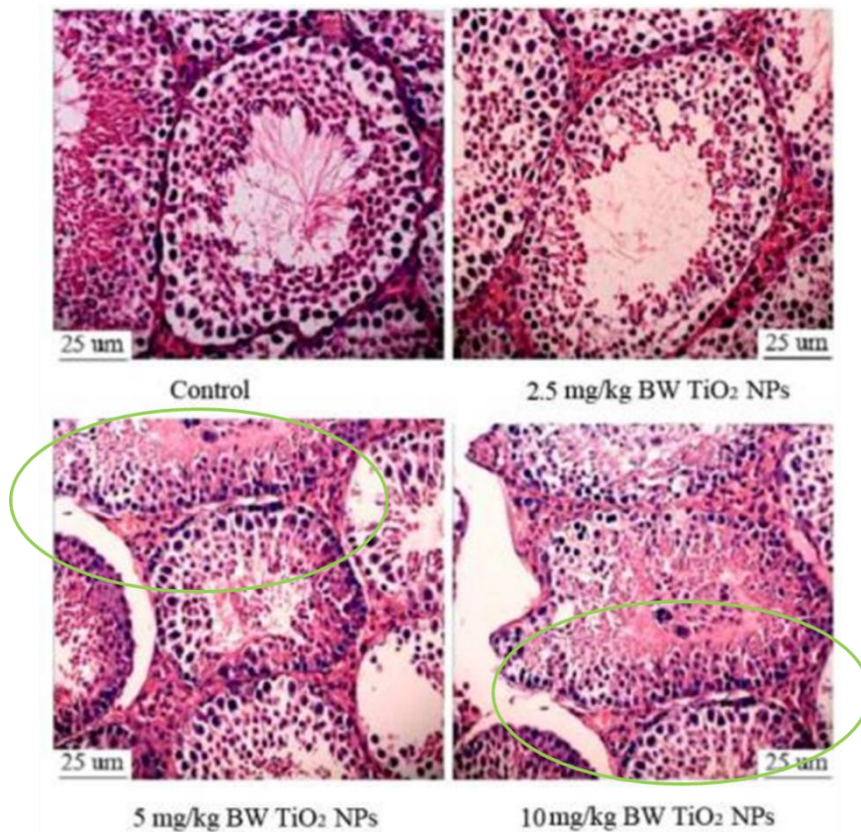


Figure 14: Images issues de coupes histologiques de testicules de souris après exposition à des doses variables de nanoparticules de dioxyde de titane pendant 60 jours par Hong et al.<sup>46</sup> Les zones entourées en vert sont strictement identiques alors même qu'elles sont censées être issues de coupes de souris différentes.

#### 4.2.4.1 Impact de l'aluminium sur la fertilité masculine

En 2014, j'ai rencontré le Pr Exley responsable du « Bioinorganic Chemistry Laboratory » à Staffordshire (Royaume Uni), spécialiste internationalement reconnu de l'aluminium et de sa toxicité humaine et environnementale. Une collaboration est née de cette rencontre et la première étude que nous avons menée ensemble visait à évaluer l'impact de l'aluminium sur les caractéristiques du spermogramme chez 64 patients consultant au laboratoire de biologie de la reproduction pour la réalisation d'un spermogramme. Nous avons ainsi pu montrer l'existence d'une charge élevée en aluminium dans le sperme des patients, cet aluminium semblant s'accumuler au niveau de la tête des spermatozoïdes (Figure 14). De plus les groupes présentant une oligozoospermie avaient une concentration spermatique en aluminium supérieure aux autres. Ces résultats ont été publiés dans la revue *Reproductive Toxicology* en 2014.

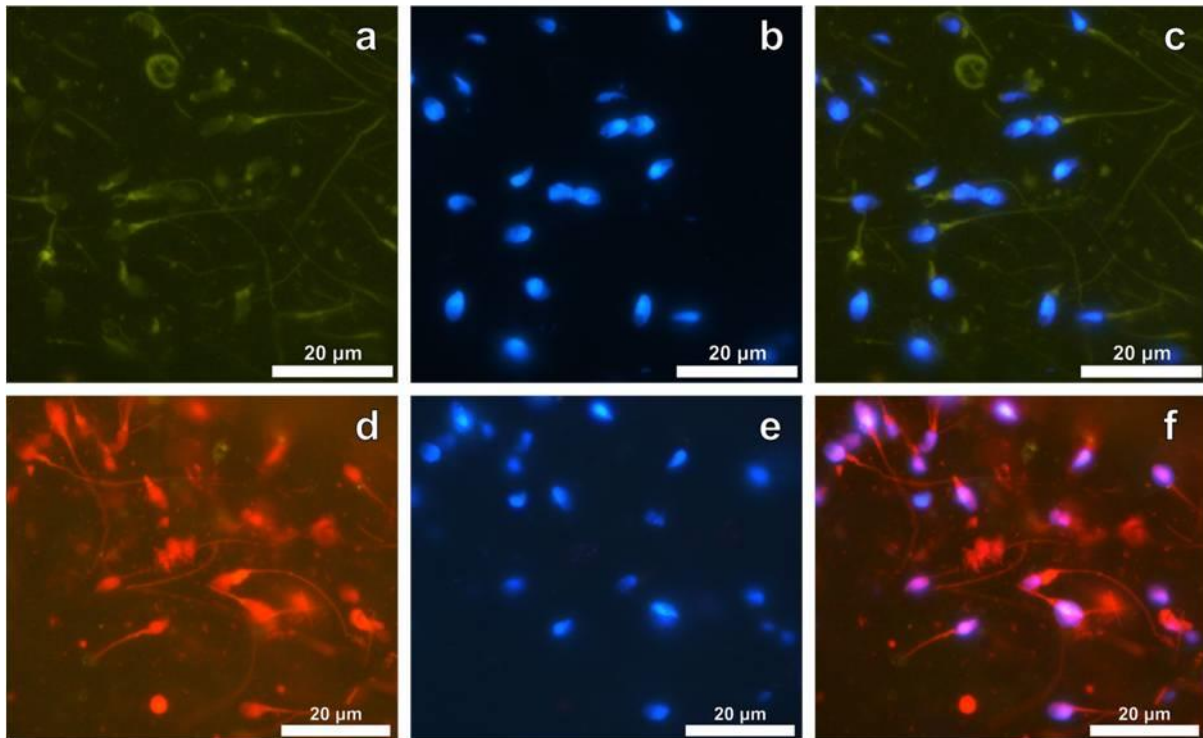


Figure 15 : Observation en microscopie à épifluorescence d'un sperme à forte concentration en aluminium (Grossissement X1000) a-c. Contrôle : a. auto-fluorescence b. marquage des noyaux au DAPI c. superposition de l'autofluorescence et du marquage au DAPI d-f: marquage de l'Al au Lumogallion d. observation du marquage au Lumogallion e. marquage des noyaux au DAPI f. superposition des marquages au Lumogallion et au DAPI.

Suite à ces premières constatations, nous avons décidé de poursuivre ce travail exploratoire avec un nouveau projet qui s'est inscrit dans la thèse de doctorat du Dr Ghazi. Pour ce faire j'ai obtenu un financement lors d'un Appel d'Offre Local du CHU de Saint-Etienne à hauteur de 20 000 euros. La première partie de ce travail était une nouvelle étude clinique qui faisait suite à la constatation que l'aluminium s'accumulait au niveau de la tête du spermatozoïde (Figure 15), constatation confirmée par l'étude d'Ali et al.<sup>47</sup> qui montrait une forte concentration de l'aluminium à proximité de l'ADN du spermatozoïde. Son objectif était de rechercher une corrélation entre la charge en aluminium contenue dans le sperme de 80 patients consultant pour une insémination artificielle et le taux de fragmentation de l'ADN spermatique. Cette étude s'est avérée particulièrement difficile à mener à son terme car de nombreux écueils ont été rencontrés parmi lesquels : la pandémie qui a ralenti le rythme des inclusions, l'arrêt de l'activité du Pr Exley qui m'a obligé à identifier un nouveau laboratoire partenaire pour le dosage de l'aluminium à savoir le LGL-TPE de l'Ecole Normale Supérieure de Lyon, et l'arrêt de la plateforme de cytométrie en flux de l'université qui nous a fait nous tourner vers l'équipe de biochimie du CHU de Saint-Etienne pour les analyses de fragmentation de l'ADN. Nous n'avons finalement retrouvé aucune corrélation entre la concentration en aluminium dans le sperme et la fragmentation de l'ADN spermatique. Nous n'avons pas non plus mis en évidence



d'augmentation de la concentration d'aluminium dans le sperme chez les patients plus exposés à celui-ci quelle que soit la modalité de cette exposition, évaluée par questionnaire : professionnelle, médicamenteuse, alimentaire ou cosmétique. L'article a été soumis au journal PlosOne.

Pour compléter ce travail, une revue systématique de la littérature a été réalisée sur l'impact de l'aluminium sur la fertilité masculine. Comme pour la revue concernant l'impact des nanoparticules sur la fertilité masculine, il a été particulièrement frappant de constater le nombre très important d'études comportant des biais, voir même falsifiées. Au-delà de cette constatation, nous avons pu montrer que l'aluminium présentait une reprotoxicité faible mais réelle. Il semble en effet capable de rejoindre le testicule en petites quantités et s'y accumuler. Il peut alors être responsable d'un stress oxydant à l'origine de discrètes altérations histologiques se traduisant par une discrète altération du spermogramme (Figure 16). Cette toxicité de l'aluminium pourrait être l'un des facteurs parmi d'autres expliquant la diminution de la qualité du sperme observée dans le monde depuis 50 ans<sup>24</sup>. Cette revue a été soumise au journal *Reproductive Toxicology*.

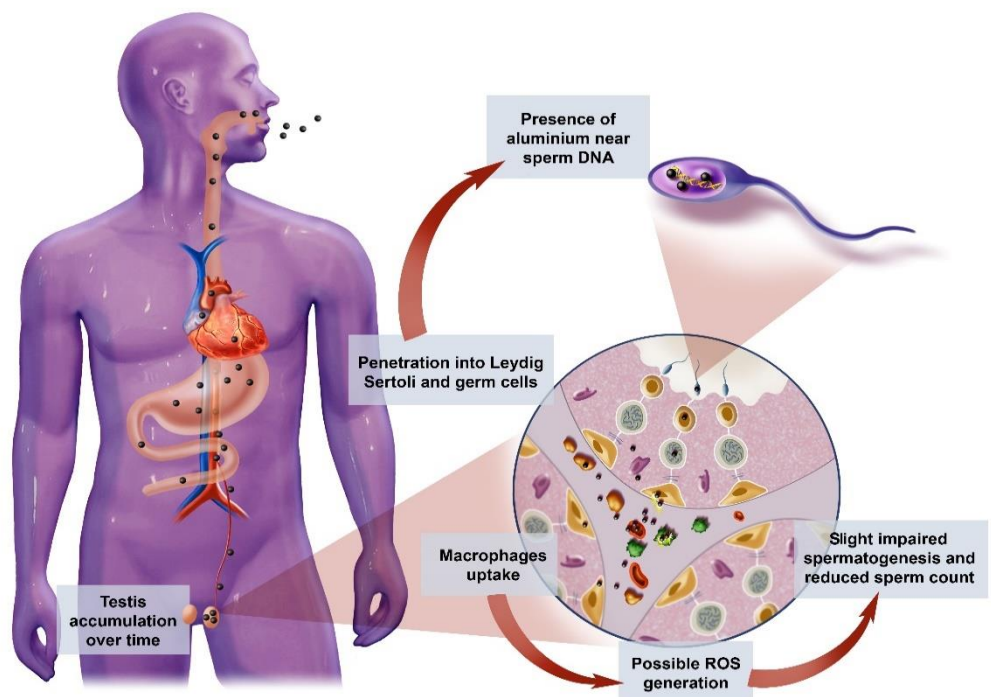


Figure 16 : un mécanisme possible de reprotoxicité masculine de l'aluminium basé sur les données de la littérature.

Ces deux travaux ont permis au Dr Mohamed Ghazi de soutenir sa thèse de Sciences Biologiques en décembre 2023.

#### 4.2.5 Bilan de mes travaux sur la reprotoxicité environnementale

A l'issue de cet ensemble de travaux, il semble que les nanoparticules n'ont, pour l'immense majorité, pas d'impact sur la fertilité masculine. En revanche, l'aluminium semble avoir un impact modéré mais réel sur la spermatogenèse. A lui seul, il n'entraîne probablement pas d'altération quantifiable du nombre de spermatozoïdes dans l'éjaculat d'un point de vue épidémiologique mais il pourrait participer à « l'effet cocktail » que nous évoquions précédemment. Il est à noter que les fraudes dans les articles s'intéressant à la reprotoxicité sont une réelle difficulté. Le nombre d'articles publiés sur la reprotoxicité environnementale ne cesse d'augmenter mais une part toujours plus grande d'entre eux est frauduleux. En effet, sur les 8 articles s'intéressant à la reprotoxicité de l'aluminium publiés en 2008, j'ai jugé qu'aucun n'était digne de confiance. Il est frappant de constater le peu de progrès qui a été fait sur la compréhension des mécanismes de la reprotoxicité de l'aluminium depuis que j'ai commencé à m'intéresser à la question. Ceci est, à mon avis, essentiellement lié à l'augmentation des articles frauduleux qui non seulement n'apportent rien mais brouillent le message scientifique. De façon générale, il existe une augmentation importante du nombre d'articles scientifiques publiés chaque année : de 1,9 à 2,8 millions entre 2016 et 2022 alors même que le nombre de chercheurs reste sensiblement le même<sup>48</sup>. Cette inflation des publications est liée aux pratiques des éditeurs scientifiques et à une pression accrue mise sur les chercheurs. Et elle n'est pas sans conséquence sur la qualité de la production scientifique dans son ensemble. La nécessité d'une profonde refonte du processus de publication scientifique nous apparaît peut-être comme l'enseignement le plus important de ces deux revues.

Au final, cette thématique m'a permis de développer de nombreuses compétences en biologie fondamentale. A l'occasion de ces travaux j'ai notamment validé un DIU (Diplôme Inter Universitaire) : Formation à l'expérimentation animale niveau 1 à l'ENS de Lyon. Toutefois après la restructuration des équipes de recherche de l'UFR de médecine et la fusion de plusieurs équipes, notamment celle du LINA, pour constituer l'unité Inserm U1059 SAINBIOSE, mon cadre de travail s'est trouvé fortement modifié, ma thématique autour de la reprotoxicité environnementale n'étant plus centrale dans ce nouveau groupement travaillant essentiellement autour des pathologies osseuses et des problématiques de thrombose. Cela s'est traduit par un isolement thématique peu favorable à la poursuite de mes travaux. Cette situation m'a conduit à envisager une reconversion thématique en profitant de l'opportunité apportée par la révision des lois de bioéthique en 2021. J'ai également effectué un changement d'équipe de recherche en rejoignant l'équipe d'accueil P2S (Parcours Santé Systémique) de l'université Lyon 1 qui

s'inscrit dans une approche globale des mutations des systèmes de santé et de la prise en compte de l'évolution significative des attentes sociétales. Elle s'intéresse tout particulièrement aux questions de prévention. Fortement structurée autour de l'interdisciplinarité, elle intègre non seulement des professionnels de santé, notamment Stéphanois, mais également des sociologues, des économistes ou des psychologues. Les deux volets qui suivent présentent le contexte scientifique et les premiers travaux réalisés dans le cadre de cette reconversion thématique.

## 5 Deuxième volet : infertilité féminine et préservation sociale des ovocytes

### 5.1 Contexte scientifique

Depuis de nombreuses années nous constatons une augmentation de l'âge moyen à l'accouchement en France qui est en 2021 de 30,9 ans contre 28,8 ans en 1994<sup>49</sup>. De même l'âge du premier enfant ne cesse également de croître passant de 24 ans en 1974 à 28,5 ans en 2015<sup>50</sup>. Ceci s'explique par un mouvement de fond à l'origine d'une forte émancipation des femmes françaises qui ont acquis une plus grande autonomie reproductive et un plus grand accès aux études supérieures (elles étaient 49% à être diplômées de l'enseignement supérieur en 2016 contre 33% en 1992<sup>51</sup>).

Or il est établi depuis longtemps que la fertilité des femmes diminue fortement avec l'âge. Maximale autour de 20 ans pour la majorité des femmes, elle diminue de façon modérée mais constante jusqu'à 35 ans âge auquel cette diminution s'accélère. A 45 ans, la presque totalité des femmes ne peut plus avoir d'enfant et pour certaines cette impossibilité survient nettement plus tôt.

Nous arrivons de fait à une situation où le nombre de femmes atteignant la fin de leur période reproductive sans avoir eu d'enfant augmente (13,5% pour les femmes nées avant 1965 contre 11,9% pour les femmes nées avant 1945) alors que le taux de femmes déclarant ne pas vouloir d'enfant reste bas, au moins jusqu'à récemment : 4,4%<sup>52</sup>. Cette situation devrait continuer de s'aggraver au vu de l'augmentation du nombre de femmes célibataires à 35 ans : 27,4% en 2018 contre 19,2% en 1990<sup>53</sup>.

La médecine ne sait pas encore restaurer chez une femme, la baisse de fertilité liée à l'âge. Des travaux sont en cours mais la probabilité qu'ils aboutissent dans un futur proche est faible<sup>54,55</sup>. Toutefois, depuis quelques années la mise au point de la vitrification des ovocytes permet de

les préserver du vieillissement. La révision des lois de bioéthique, votée par le Parlement français le 29 juin 2021 et promulguée le 2 août 2021, ouvre notamment le droit à la conservation des ovocytes hors indications médicales pour les femmes entre leur 29<sup>ème</sup> et 37<sup>ème</sup> anniversaire. Cette nouvelle possibilité offerte aux femmes a pour objectif de leur donner une plus grande autonomie reproductive en s'affranchissant en partie de la forte diminution de la fertilité liée à l'âge. Elle pourrait, par ailleurs, être une sortie par le haut de la problématique du don d'ovocytes en France. En effet, de nombreuses femmes partent à l'étranger pour pouvoir bénéficier d'un don, faute d'une quantité de donneuses suffisante en France. Ainsi, les femmes ayant conservé leurs ovocytes à visée autologue pourraient ensuite en faire don une fois leur projet parental réalisé.

Malgré la promulgation de cette loi, de nombreux obstacles se dressent encore devant les femmes souhaitant recourir à la conservation sociétale des ovocytes.

Le premier est le scepticisme des professionnels de santé chargés de réaliser cette nouvelle activité<sup>56</sup>. Alors que seuls les centres publics et privés à but non lucratif sont habilités à proposer ce service, certains centres sont déjà dépassés par cette nouvelle activité qui fait que l'accès à la préservation sociétale des ovocytes est difficile.

Le deuxième écueil est le manque d'information et de connaissance sur la baisse de la fertilité liée à l'âge qui existe chez les femmes<sup>57</sup> mais également chez les praticiens<sup>58,59</sup>. Ainsi, une formation spécifique des praticiens (généralistes, sages-femmes, gynécologues) et une information des femmes semble nécessaire pour favoriser le recours à la conservation des ovocytes.

Le troisième écueil est économique, cette activité étant remboursée par la sécurité sociale elle représente un coût important pour la société. Une mauvaise « rentabilité » en termes de nombre de naissances par rapport à l'investissement économique risquerait de fragiliser cette prise en charge aux yeux des pouvoirs publics, des professionnels de santé, voire des femmes elles-mêmes.

Au-delà de ces premiers écueils, il reste les inquiétudes que pose cette nouvelle prise en charge et les effets délétères qu'elle est susceptible d'engendrer. Les plus évidents sont les complications directes du protocole de stimulation et de ponction des ovocytes, ainsi que le risque qui pèse sur la mère et sur l'enfant lors d'une grossesse tardive. Toutefois ces risques peuvent être anticipés et surveillés dans le cadre habituel de la vigilance. Mais il existe également des risques sociétaux plus difficiles à prévoir, tout d'abord le risque psychologique

de regret qui suivent les espoirs induits et éventuellement déçus<sup>60</sup>. Ensuite l'impact que peut avoir cette prise en charge sur la recherche d'un partenaire et la stratégie reproductive des femmes qui y ont recours<sup>61</sup>.

Tous ces obstacles laissent penser que toutes les femmes concernées pourraient ne pas se saisir de l'opportunité qui leur est offerte et qu'elles atteignent la fin de leur vie reproductive sans enfant. Or les travaux sur ces questions restent encore très peu développés et ne mobilisent que peu d'équipes de recherche.

## 5.2 Description de mes travaux

Suite à ces questionnements, j'ai mis en place un premier projet visant à évaluer les connaissances des professionnels de santé suivant des femmes en âge de procréer (médecins généralistes, gynécologues, sage-femmes) en matière de baisse de la fertilité liée à l'âge, à mesurer leur propension à aborder spontanément le sujet avec leurs patientes sans enfants et à évaluer leur connaissance et leur adhésion concernant la préservation sociétale des ovocytes. Ce premier projet a été présenté à l'agence de de biomédecine qui l'a financé à hauteur de 20 000 euros.

Afin de le mener à bien, j'ai recruté une ancienne externe de notre service qui réalisait son internat en Biologie de la Reproduction sur Tours, Elise Alleysson. Avec le soutien de la direction du CHU de Saint-Etienne, nous avons pu la faire venir sur un poste de Praticien Hospitalier contractuel pour lui permettre de finir son internat comme Dr Junior. Ceci lui permet de participer à cette étude dans le cadre de son mémoire de DES (Diplôme d'Etudes Spécialisées) que j'encadre.

L'étude se déroule concrètement sous la forme d'un questionnaire que nous avons déjà envoyé à plus de 5000 sage-femmes, à près de 4000 médecins généralistes et à plusieurs centaines de gynécologues. A ce jour nous disposons de plus de 1000 réponses de la part des sage-femmes, 120 réponses de médecins généralistes et 50 réponses de gynécologues. Nous sommes en train de relancer les gynécologues et les médecins généralistes afin d'avoir une meilleure répartition du nombre de réponses. L'objectif est une analyse des résultats à partir du mois de septembre 2024 pour une publication début 2025.

Je ne suis pas le seul à m'être saisi de l'opportunité de la révision des Lois de Bioéthique et de l'autorisation de la préservation sociétale des ovocytes. De nombreux projets ont été déposés depuis par d'importants CECOS autour de ces questions. Il m'est alors apparu nécessaire de

proposer une approche plus originale et d'élargir mes réflexions pour interroger les évolutions sociétales qui sont à l'œuvre derrière cette modification législative. J'ai ainsi décrit la baisse de la natalité à travers le monde dans mon introduction. Dans la troisième partie de ce mémoire je souhaite explorer les causes sociétales potentielles de cette baisse de la natalité afin de formaliser de nouveaux projets de recherches autour de cette question.

## 6 Troisième volet : évolutions sociétales

### 6.1 Contexte scientifique

#### 6.1.1 Le désir d'enfant

Dans les années 1970 apparaît un nouveau mouvement aux Etats-Unis, celui de la « National Alliance for Optional Parenthood » qui revendique le fait pour des hommes et des femmes de décider volontairement de ne pas avoir d'enfant. En réalité aucune Loi n'impose à quiconque d'avoir des enfants mais le mouvement considère qu'il existe une forte pression sociale, s'exerçant en particulier sur les femmes, en ce sens. C'est à cette occasion que le Times qualifiera ces personnes de « Childfree », c'est-à-dire des personnes sans enfants par choix en les différenciant des « Childless », c'est-à-dire des personnes sans enfants qui désiraient en avoir mais pour lesquels ce souhait n'a pas pu aboutir pour des raisons indépendantes de leur volonté. Depuis, le mouvement « Childfree » a pris de l'ampleur avec un nombre de personnes de plus en plus important revendiquant le droit de ne pas faire d'enfants sans pour autant subir de stigmatisation de la part du reste de la société. Si ce mouvement est en croissance, marque-t-il pour autant une réelle augmentation du nombre de personnes ne souhaitant pas avoir d'enfants ?

Il n'est pas si simple de répondre à cette question. Dans une méta-analyse américaine récente, menée par Neal et Neal sur l'évolution du désir d'enfant au Japon<sup>62</sup>, il est noté qu'il existe d'importantes variations selon la population considérée, le statut marital, le sexe mais surtout selon la façon dont est posée la question aux personnes interrogées. Ainsi, dans un autre article, Neal et Neal proposent 6 catégories de personnes eu égard au désir d'enfant en fonction de la réponse qu'ils donnent à trois questions : « Avez-vous ou avez-vous eu un enfant biologique ou adopté ? » ; « Pensez-vous avoir un enfant adopté ou biologique dans le futur » ; « Auriez-vous souhaité avoir un enfant biologique ou adopté ? »<sup>63</sup>. Les 6 catégories sont : « parents », « pas encore parent », « indécis », « childfree », « childless », « ambivalent »

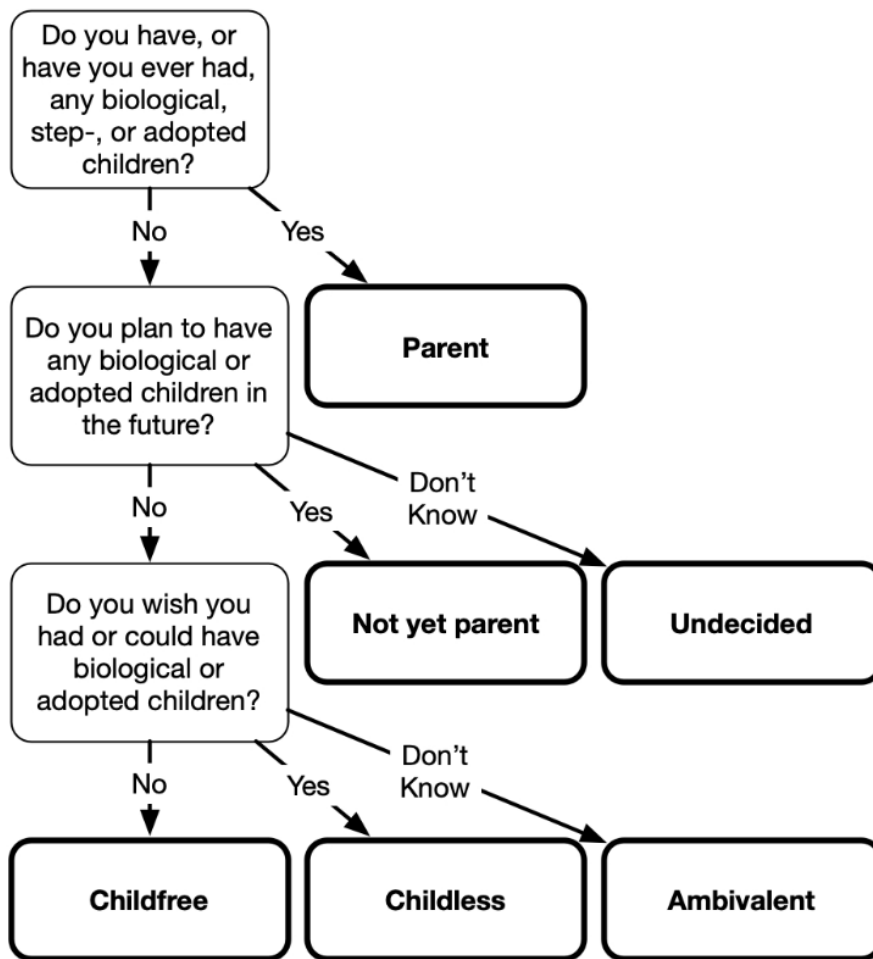


Figure 17 : Logigramme à 3 questions pour déterminer le statut familial. D'après Neal et Neal<sup>63</sup>

Au final, et au regard de ces définitions, la méta-analyse japonaise retrouve que les personnes qui sont « Childfree » représentent 5,6% de la population adulte entre 18 et 50 ans, que ce pourcentage a fortement augmenté ces 20 dernières années, avec une augmentation annuelle d'environ 2,7%, et que les femmes sont plus susceptibles d'être « ChildFree » que les hommes au Japon. Dans une étude précédente réalisée par la même équipe, il est retrouvé que plus de 20% des adultes du Michigan sont « Childfree » et qu'à l'inverse du Japon, les hommes sont plus susceptibles de l'être que les femmes<sup>64</sup>. En Grande-Bretagne, 4,7% de la population déclare ne pas vouloir d'enfant dans une étude de 2022, ils sont toutefois 28,4% d'indécis<sup>65</sup>. En France, une étude réalisée entre 2009 et 2010 montrait que l'infécondité volontaire restait un phénomène relativement minoritaire, 4,4% des femmes et 6,8% des hommes, et stable sur 20 ans<sup>52</sup>. Toutefois, une enquête plus récente menée par l'IFOP en 2022 pour le magazine Elle montre que 13 % des femmes environs déclarent ne pas vouloir d'enfant<sup>66</sup>. Malgré l'absence de détails sur la méthodologie de l'étude et une analyse relativement orientée de la part du

Magazine, cette étude montre malgré tout une progression récente du non désir d'enfant qui pourrait en partie expliquer la baisse récente de la natalité observée en France.

La plupart de ces études se sont intéressées aux raisons évoquées par les répondants pour expliquer leur non désir d'enfants. Celles-ci sont variées, on retrouve : l'épanouissement personnelle, le désir de liberté, la crainte écologique, la crainte socio-politique, le risque de surpopulation, des raisons financières ou de logement<sup>67</sup>. Néanmoins, pour la plupart des personnes interrogées, l'élaboration autour des raisons du non désir ou plus encore du désir est relativement limitée : elles veulent un enfant parce qu'elles le veulent ou elles ne veulent pas d'enfant parce qu'elles n'en veulent pas.

Dès lors, afin de comprendre les raisons du non désir d'enfant, il semble intéressant de comparer les caractéristiques des personnes ne souhaitant pas d'enfant aux autres. C'est ce qu'a fait l'étude de l'IFOP sans toutefois réaliser de statistiques comparatives. Dans cette étude, les femmes sans enfants sont d'autant plus susceptibles de ne pas en vouloir qu'elles sont : peu éduquées, aisées, de gauche, sans religion, célibataires, non-hétérosexuelles, féministes et écologistes<sup>66</sup> (Figure 18).

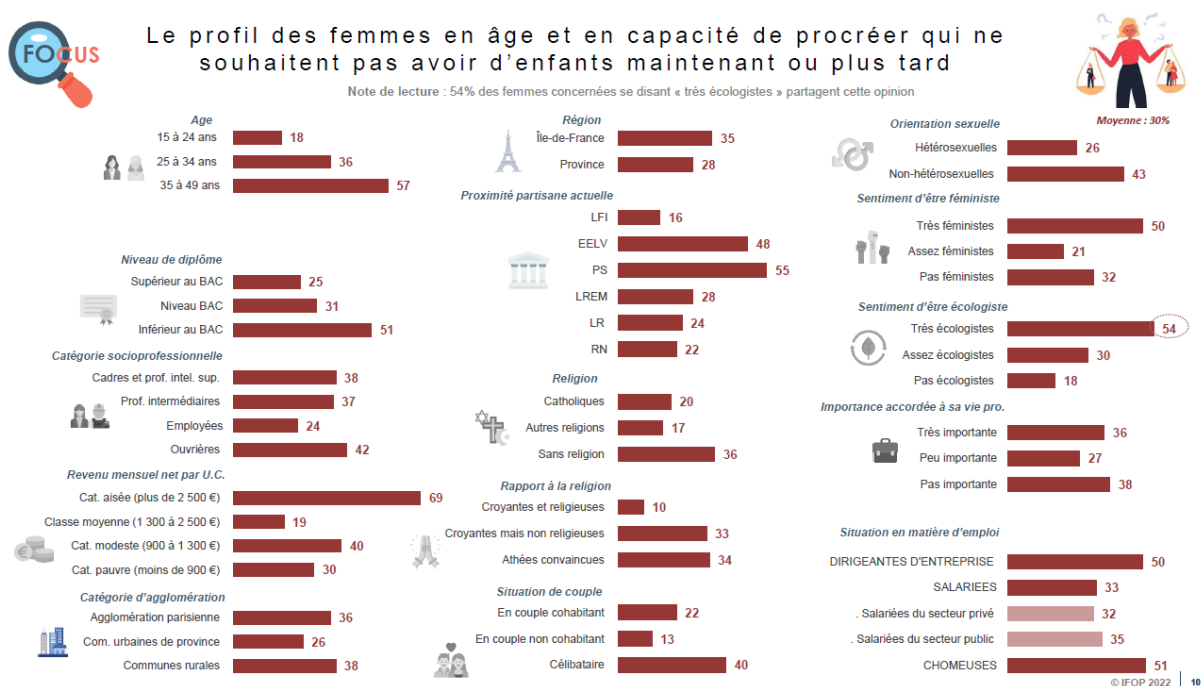


Figure 18 : Etude IFOP pour le magazine Elle 2022 comparant la proportion de femmes *sans enfants* en âge de procréer et ne souhaitant pas en avoir.<sup>66</sup>

La différence la plus notable retrouvée par ailleurs dans d'autres études est que les personnes ne vivant pas en couple sont trois fois plus susceptibles que les autres de ne pas vouloir d'enfants<sup>52</sup>. Cette corrélation peut être expliquée dans les deux sens : débarrassée de l'impératif



d'être en couple pour avoir un enfant, il est possible de se montrer plus exigeant sur le choix d'un(e) partenaire. A l'inverse, un(e) célibataire ne trouvant pas de partenaire pourrait intégrer l'impossibilité d'avoir un enfant sous la forme d'un choix plutôt que celle d'une situation subie. Il est très probable que les deux explications soient impliquées. Ce qui montre que la limite entre le non désir d'enfant et l'impossibilité d'avoir un enfant n'est pas toujours aussi claire.

### 6.1.2 Impact des représentations sociales

Le désir d'enfant n'est pas exclusivement intrinsèque, il peut être influencé par le monde extérieur. Un article particulièrement intéressant, publié par La Ferrara et al. en 2012 montre l'impact d'un modèle sociale véhiculé par les Soap Opera sur la fécondité des femmes au Brésil entre 1970 et 1991<sup>68</sup>. Ces Soap Opera dépeignent essentiellement la vie de femmes de la classe moyenne supérieure qui sont soit sans enfant (72%) soit en ont un seul (21%) à l'opposé de ce qui est observé à cette époque au Brésil, l'ICF moyen étant de 5,8 en 1970. Ils rapportent que dans les régions où ces Soap Operas étaient accessibles, l'ICF moyen décroît de 0,6 points de plus par rapport aux autres régions sur la même période ce qui équivaut à l'impact d'1,6 années d'éducation supplémentaires.

Du fait de l'existence de cette étude, il me semble intéressant d'observer l'évolution des films d'animation réalisés par The Walt Disney Company qui constituent un socle culturel commun pour de nombreux enfants à travers le monde. Dans les films de Disney les plus récents, comme « Vaiana, la légende du bout du monde » 2016, « Encanto, la fantastique famille Madrigal » 2021, « Raya et le dernier Dragon » 2021 ou « Wish, Asha et la bonne étoile » 2023, l'héroïne est systématiquement une femme libre et indépendante, en rébellion contre un ordre établi, parfois patriarcal. Elle ne présente pas le moindre intérêt pour une romance avec un homme et n'exprime jamais le souhait de fonder une famille ou d'avoir des enfants. Ceci constitue une évolution drastique par rapport aux premiers Disney comme « Blanche-Neige et les sept nains » 1937, « Cendrillon » 1950 ou « la Belle aux bois dormants » 1957 dans lesquelles, l'héroïne n'avait pour seul objectif que de sortir de sa condition par le mariage avec un prince charmant. Cet objectif était indispensable à son épanouissement et il se poursuivait naturellement par le célèbre : « ils vécurent heureux et eurent beaucoup d'enfant ». Le passage d'une période à l'autre ne s'est pas fait sans transition puisque des films intermédiaires comme « Mulan » 1998, ou « Anastasia » 1997, présentent une héroïne avec un objectif différent, comme sauver la Chine d'une invasion ou retrouver sa grand-mère. La rencontre amoureuse survient malgré tout au cours de l'aventure mais reste en retrait par rapport à sa quête principale. Ainsi, les films de

Disney, parmi d'autres, véhiculent une évolution des représentations sociales probablement influencés par - et influençant - les aspirations et les choix de vie des individus.

### 6.1.3 La théorie derrière la « seconde transition démographique »

Malgré les appels de nombreux démographes, « Il est important de comprendre pourquoi les personnes renoncent à avoir des enfants », propos tenus par Anne Solaz, directrice de recherches à l'Institut national d'études démographiques (Ined)<sup>69</sup>, les théories développées sont finalement peu nombreuses<sup>70</sup>. L'une d'entre elle est celle de la personne qui a théorisé la seconde transition démographique à savoir Ron Lesthaeghe<sup>71-73</sup>. Cette théorie décrit une évolution globale de la société à la fois économique et culturelle à partir de l'observation des pays d'Europe et d'Amérique du Nord qui se traduit par diverses évolutions : le recul du mariage, le recul de l'âge de la maternité et la diminution de la fécondité en dessous du seuil de remplacement. Les deux éléments explicatifs majeurs de cette évolution selon Ron Lesthaeghe sont la sécularisation de la société et l'évolution des aspirations des individus entraînant le passage d'une société matérialiste et solidaire à une société individualiste tournée vers l'accomplissement de soi.

Concernant la sécularisation, le lien semble évident et est déjà considéré comme une cause de la première transition démographique. A mesure que la population se détache du fait religieux, les prescriptions religieuses qui sont presque systématiquement orientées vers une forte natalité, perdent de leur influence sur les individus qui se sentent moins contraints dans leur choix.

Concernant l'individualisme et la réalisation de soi, Ron Lesthaeghe s'appuie sur les travaux de Maslow et sa pyramide des besoins<sup>74</sup>. Abraham Maslow explique que les comportements humains sont tournés vers la satisfaction de besoins qu'il classe en cinq catégories de la plus essentielle à la moins essentielles : les besoins physiologiques (boire, manger, dormir, respirer...), les besoins de sécurité (du corps, de la famille, des ressources...), les besoins d'amour et d'appartenance (amitié, famille, intimité sexuelle...), les besoins d'estime (confiance en soi, réussite, respect par les autres...) et les besoins de réalisation de soi (créativité, résolution de problèmes, moralité...) (Figure 19). Ron Lesthaeghe précise que durant le développement économique qui accompagne la première transition démographique les personnes étaient essentiellement tournées vers les premiers niveaux de la pyramide qui incluent la constitution d'une famille. Une fois le développement économique du pays assuré, les besoins les plus primaires étant satisfaits, les individus peuvent alors se tourner vers les étages plus élevés de la pyramide comme l'estime et la réalisation de soi. Les sociétés passent de fait

d'un modèle social et tourné vers les autres à un modèle plus ouvert mais d'avantage centré sur l'individu.

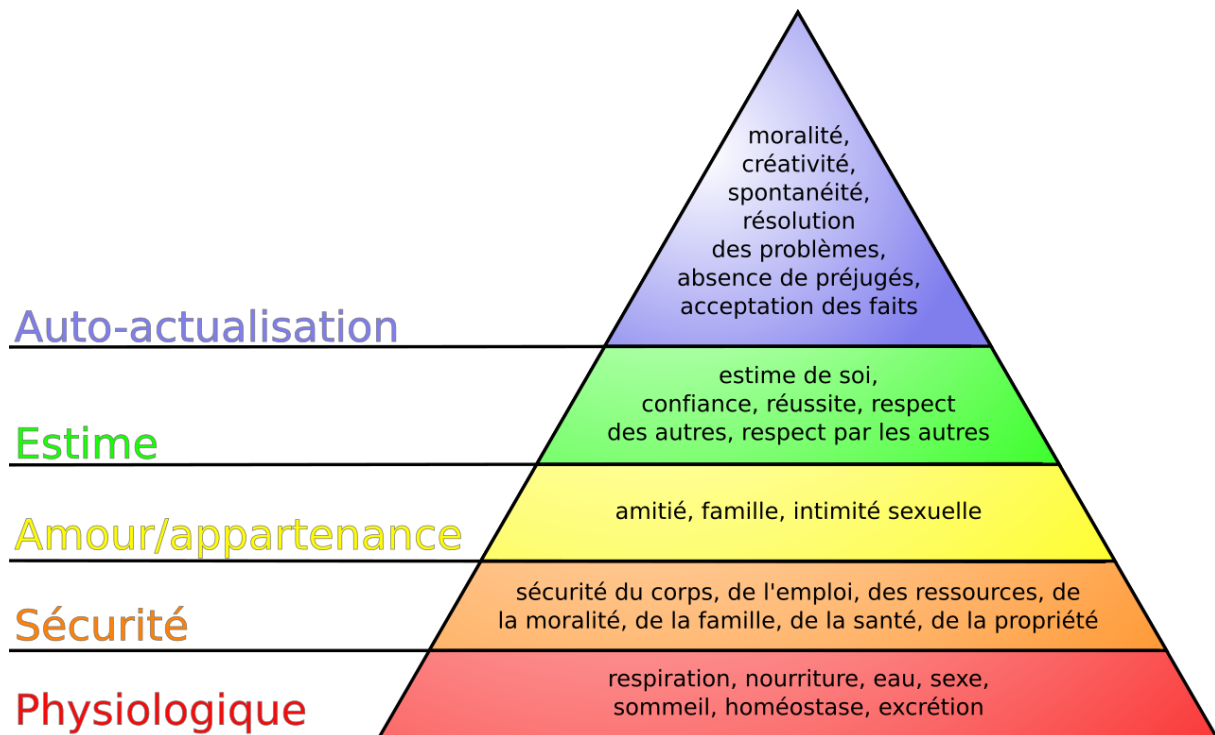


Figure 19 : Pyramide des besoins selon l'interprétation de la théorie de la motivation du psychologue Abraham Maslow (Source Wikipedia)<sup>74</sup>

Il faut tout de même noter que cette théorie ne s'appuie pas réellement sur des études observationnelles et n'a pas été confirmée scientifiquement. Même si elle revêt une certaine logique, elle est critiquable sur de nombreux points. Nous verrons par la suite que les besoins de sécurité ne sont pas toujours satisfaits pour les jeunes en âge de procréer et que, bien souvent, c'est ce manque même de sécurité qui fait qu'ils diffèrent, voir renoncent, à leur projet d'enfant. De plus, cette théorie dessine en filigrane un jugement de valeur qui laisse entendre que c'est l'individualisme des jeunes générations qui explique la baisse de la natalité alors même que les sociétés réputées les plus individualistes (comme les États-Unis) ne sont pas forcément les plus en difficultés concernant leur natalité notamment lorsqu'on les compare à des sociétés réputées bien plus solidaires (comme le Japon). Enfin, cette théorie pose la question des solutions envisageables. Dans ce cas les solutions risquent de faire pression sur les individus du fait de leur responsabilité supposée ce qui serait délétère pour les libertés individuelles et probablement contre-productif par rapport à l'objectif visé.

#### 6.1.4 L'oppression des femmes

Une autre théorie fortement défendue par certains démographes qui a vu le jour au cours de la précédente décennie est celle de l'avènement de l'égalité des genres<sup>75,76</sup>. Dans cette théorie l'égalité des genres se fait en deux phases. Dans un premier temps le travail des femmes augmente, c'est l'investissement par les femmes de l'espace public. Dans un second temps il existe une égalisation du partage des tâches domestiques, c'est l'investissement de la sphère privée par les hommes. Cette théorie stipule que plus les pays sont avancés dans cette deuxième phase, plus la natalité est haute. En effet, parmi les pays les plus développés, les pays les plus égalitaires entre les hommes et les femmes sont effectivement ceux où la natalité se maintient à un niveau élevé comme les pays scandinaves par exemple. En revanche, les pays qui présentent une forte éducation des femmes mais qui sont très peu égalitaires entre les hommes et les femmes, comme le Japon ou la Corée ont une très faible natalité. Dans ces pays très traditionnalistes, les femmes ont la charge de l'ensemble des tâches ménagères et le travail des mères est extrêmement mal vu et très peu facilité par les entreprises ou les pouvoirs publics qui mettent à disposition peu d'aides et de possibilités de gardes pour les mères qui travaillent.

Afin d'illustrer la vision très conservatrice du rôle des femmes dans la société coréenne on peut citer comme exemple la ville de Séoul qui a publié une liste de conseils envers les femmes enceintes dans lesquelles il est stipulé que quelques jours avant l'accouchement la future mère devrait préparer trois ou quatre plats pour son mari peu habitué à faire la cuisine afin qu'il puisse simplement les réchauffer pendant son séjour à la maternité et veiller également à lui laisser suffisamment de linge propre<sup>77</sup>. Il n'est de fait pas très surprenant dans ce contexte que des femmes fortement éduquées préfèrent conserver leur liberté et leur travail plutôt que de se marier et faire des enfants.

Une autre illustration de la relation inverse qui existe entre la liberté des femmes et leur souhait d'avoir des enfants est la remise en cause par la cour suprême des Etats-Unis d'Amérique de la protection fédérale du droit d'accès à l'avortement. Dans l'Etat du Michigan, la crainte engendrée par cette remise en cause a entraîné une augmentation du pourcentage de personnes déclarant ne pas vouloir d'enfants qui passe de 21,11% juste avant la décision à 25,92% dans les mois qui ont suivi ( $p < 0,01$ )<sup>78</sup>. De façon général, à niveau d'éducation élevé et équivalent, il semble que plus les femmes disposent d'une importante autonomie reproductive et plus elles sont susceptibles de faire des enfants.

Certains observateurs avaient ainsi prédit que dans les pays où l'égalité homme-femme serait la plus forte on observerait une réaugmentation de la natalité<sup>71</sup>. Les évolutions récentes à la baisse de la natalité dans tous les pays du monde y compris ceux qui présentent une importante égalité des genres contredisent cette hypothèse. Toutefois, loin de remettre en question l'importance qu'exerce l'égalité homme-femme sur la natalité, ceci incite simplement à chercher d'autres causes à ces évolutions récentes.

### 6.1.5 Le désarroi des hommes

Les hommes, où au moins une partie d'entre eux, sont également en difficulté, en particulier dans leur positionnement amoureux. L'une des premières raisons de ce positionnement difficile est leur dérochage en termes de diplômes par rapport aux femmes dans de nombreux pays riches. En France, par exemple, le pourcentage de femmes de 25-34 ans diplômées du supérieur est de 51% contre seulement 43% des hommes du même âge<sup>79</sup>. Elles sont également plus nombreuses à être diplômées du supérieur long que les hommes, respectivement 36% et 30%. Or, dans de nombreux pays il est encore culturellement très mal accepté pour les hommes d'avoir une position sociale inférieure à celle de leur compagne. C'est particulièrement le cas au Japon où comme les femmes sont perdantes sur le marché du travail et dans leur carrière, elles se montrent très exigeantes dans leurs critères de choix d'un homme : 80% d'entre elles posent comme condition que l'homme gagne plus de 5 millions de Yen (environ 48 000 euros) par an<sup>80</sup>. Cet état de fait laisse de nombreux hommes de côté. Ainsi, seulement 0,1% des hommes gagnant plus de 8 millions de Yen par an se déclarent célibataires et non intéressés par le mariage alors que 48,2% des hommes sont dans cette situation lorsqu'ils gagnent moins d'un million de Yen par an. Il en va de même pour les diplômés où seulement 3,4% des hommes ayant les plus hauts diplômes du supérieur se déclarent célibataires et non intéressés par le mariage alors que c'est le cas de 43,1% des hommes n'ayant pas le bac<sup>81</sup>.

D'un point de vue psychologique, la situation n'est pas plus simple pour les hommes, la montée du féminisme a fortement remis en cause le modèle de l'homme viril et dominant. Cette « déconstruction » du masculin se retrouve dans les représentations sociales qui peinent à proposer un contre-modèle valable. Certaines féministes, comme Ovidie dans son dernier livre : « La chair est triste hélas »<sup>82</sup>, vont jusqu'à proposer la sortie de l'hétérosexualité plutôt que d'esquisser un modèle de masculinité désirable. Du côté des hommes ce n'est pas beaucoup mieux, la proposition de modèles étant souvent l'apanage de « pick-up artist » américains dont rares sont ceux qui prônent des valeurs de respect et de bienveillance envers les femmes<sup>83</sup>. Ce renoncement, cet impensé sociologique, est doublement préjudiciable, d'abord pour les

hommes eux-mêmes qui ont finalement peu de soutien face à leur difficulté (26% des hommes célibataires américains qui ne cherchent plus de partenaire déclarent que c'est parce qu'ils pensent n'intéresser personne contre 12% des femmes dans la même situation<sup>84</sup>) et pour les femmes qui courent le risque d'un retour en force des représentations traditionnelles et d'une remise en cause des droits déjà acquis.

### 6.1.6 Un effondrement de la sexualité

S'intéresser à la reproduction et à la natalité implique de façon presque évidente de s'intéresser également à la sexualité. Et pourtant aujourd'hui ce lien n'est plus évident du tout. En effet, il est possible d'avoir des relations sexuelles sans se reproduire grâce à la contraception et il est également possible de se reproduire sans avoir de relations sexuelles grâce à l'AMP. Ainsi, la sexualité, qui depuis l'aube de l'humanité a été un moteur incontournable et indéniable dans la reproduction humaine en est aujourd'hui totalement décorrélé. Dès lors on pourrait penser que cette décorrélation relativement récente (en mai 68 encore, malgré le slogan « Jouir sans entrave », la disponibilité de la contraception n'était pas ubiquitaire<sup>85</sup>) entrainerait une explosion de la sexualité qui serait en large augmentation contrairement à la natalité qui baisse.

Or il n'en est rien. Toutes les études et les sondages convergent vers une « récession sexuelle ». Ainsi en France, 76% des Français en moyenne ont eu un rapport au cours des 12 derniers mois, soit une baisse de 15 points par rapport à 2006<sup>86</sup>. De même, en 2024, 43% des français déclarent avoir au moins un rapport par semaine contre 58% en 2009. Comme pour la natalité, la situation est encore plus avancée au Japon où 12,7% des hommes entre 30 et 34 ans et 11,9% des femmes se déclarent encore vierge (contre 8,8 et 6,2% respectivement en 1987)<sup>87</sup>. Une tendance similaire est observée aux Etats-Unis d'Amérique où seulement 46,7% des hommes déclaraient avoir au moins un rapport sexuel hebdomadaire en 2018 contre 60,2% en 2002<sup>88</sup> même si cette tendance à la baisse semble surtout toucher les hommes les plus jeunes<sup>89</sup>. Globalement les études similaires se multiplient à travers le monde retrouvant des résultats extrêmement proches : en Allemagne<sup>90</sup>, en Finlande<sup>91</sup>, en Australie<sup>92</sup> ou en Angleterre<sup>93</sup>, la sexualité est en recul.

Evidemment, il n'est pas question ici d'insinuer que le recul de la sexualité serait un facteur important du recul de la natalité. En revanche, il est fort possible que les causes de la baisse de la natalité que nous avons énumérées jusqu'ici, ou celles que nous allons voir encore, soient à la fois responsables d'une baisse de la natalité et d'une diminution de la sexualité.

### 6.1.7 Précarité des jeunes et politiques familiales, le cas de l'Italie

L'Italie est dans une situation particulière du point de vue de sa natalité. Tout d'abord c'est le pays qui a l'ICF le plus bas d'Europe à 1,21 en 2021<sup>5</sup>. C'est également l'un des pays qui présente l'écart le plus important entre le nombre d'enfants souhaités et le nombre d'enfants réellement obtenus<sup>94</sup>. Sur une cohorte de femmes nées dans les années 1970, cet écart s'élève à plus de 0,6, l'Italie n'étant devancée que par la Grèce et l'Espagne à 0,7. De même, l'Italie est le pays qui présente le plus important pourcentage de femmes « Childless », c'est-à-dire de femmes qui souhaitaient avoir des enfants et qui n'en ont finalement pas eu, il s'élève à plus de 20% (Figure 20).

526

E. Beaujouan, C. Berghammer

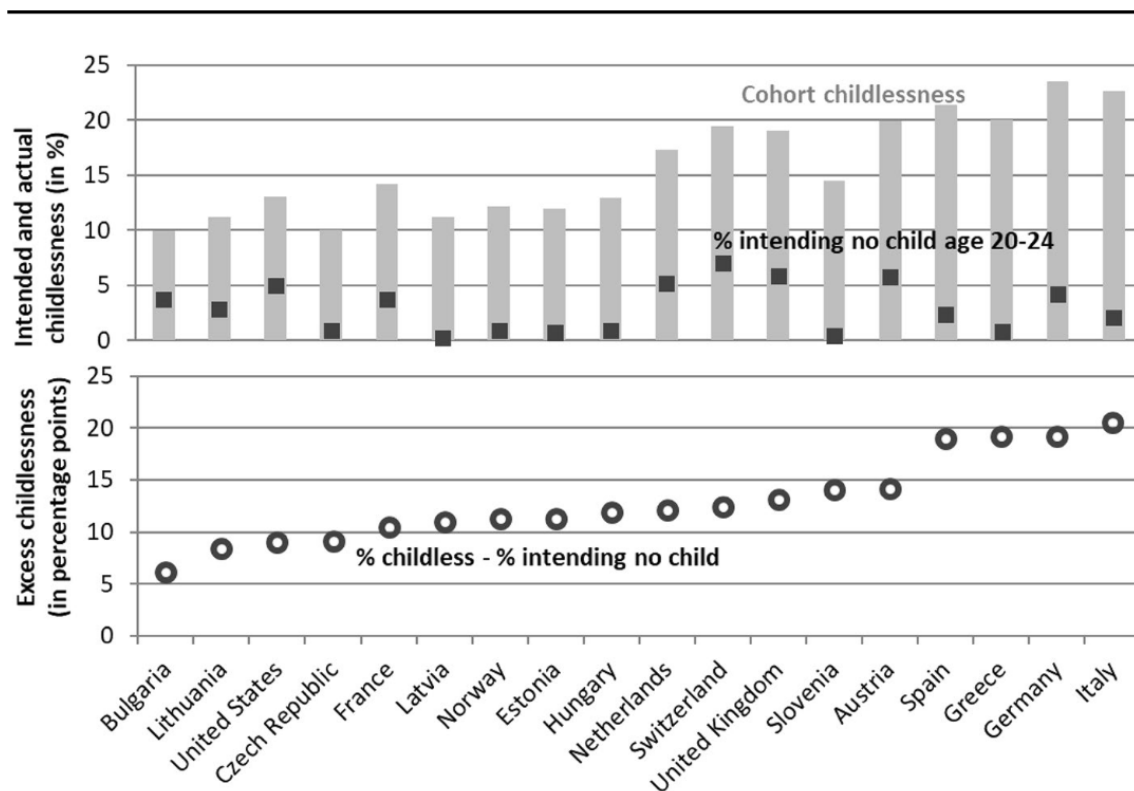


Figure 20 : Part des femmes ayant l'intention de ne pas avoir d'enfants à l'âge de 20-24 ans, part des femmes n'ayant pas d'enfants à l'âge de 40-42 ans et excès d'infécondité. Interprétation : en Autriche, 5,8 % des femmes nées au début des années 1970 avaient l'intention de rester sans enfant, mais en moyenne 19,9 % sont restées sans enfant. La proportion de femmes finalement sans enfant était donc plus importante que la proportion de femmes qui avaient initialement l'intention de ne pas avoir d'enfant, la dépassant de 14,1 points de pourcentage. Source Beaujouan et Berghammer 2019.<sup>94</sup>

L'explication la plus souvent avancée concernant cette difficulté de concrétisation du désir d'enfant est la particulière précarité des jeunes Italiens notamment en terme d'emploi. Avec un taux de chômage des jeunes actifs de moins de 25 ans à 22,8% en 2024, il n'est devancé que par 3 autres pays en Europe : l'Espagne, la Grèce et le Portugal<sup>95</sup>. A cette précarité de l'emploi,

il faut ajouter celle du logement : les Italiens quittent en moyenne le domicile des parents à 30,1 ans contre 23,6 ans en France<sup>96</sup>.

Un autre fait marquant concernant l'Italie est l'importance de l'impact de l'éducation sur la fécondité. Ainsi, les Italiennes les plus diplômées ont 10% de risque de plus (passant de 15% à 25%) de ne pas avoir d'enfants par rapport aux autres femmes<sup>94</sup>. Ceci est à mettre en rapport avec le taux d'emploi des femmes Italiennes qui est à peine de 50% (contre 70% des hommes Italiens ou 66% des femmes Françaises) et qui est le plus bas d'Europe<sup>97</sup>. Ces deux chiffres montrent l'extrême difficulté pour les femmes à concilier vie familiale et vie professionnelle. Ceci s'explique à la fois par une image encore très traditionnelle de la famille et de la répartition des tâches domestiques qui incombent presque exclusivement aux femmes<sup>98</sup>, un peu à la manière de ce qu'on observe en Asie et tout particulièrement au Japon, mais également par un important déficit en politiques familiales notamment concernant les congés parentaux et les modes de gardes pour les tous petits. Ce déficit s'explique en partie par une aversion de l'Italie aux politiques familiales longtemps associées dans l'inconscient collectifs au fascisme de Mussolini<sup>99</sup>. L'Italie est de fait un exemple en creux de l'importance des politiques familiales sur la natalité, particulièrement celles permettant aux jeunes mères de concilier vie professionnelle et vie familiale.

### 6.1.8 Une épidémie de solitude

Depuis le rapport de Vivek Murthy, administrateur de la santé publique aux Etats-Unis d'Amérique, l'expression « épidémie de solitude » est entrée dans le langage courant<sup>100</sup>. Si les études retrouvent des résultats variables suivant la façon dont cette solitude est mesurée<sup>101-104</sup>, le phénomène semble malgré tout en augmentation, touchant particulièrement les plus jeunes, et inquiète dans plusieurs pays comme les Etats-Unis, la France ou le Japon. Ce dernier est même allé jusqu'à créer un ministère de la Solitude face, entre-autre, à l'émergence des hikikomori, ces personnes se retirant de toute forme de vie sociale et restant enfermées chez elles<sup>105</sup>.

Les causes évoquées sont nombreuses : la précarité professionnelle, l'émergence du télétravail et bien évidemment, les nouvelles technologies. L'impact de ces nouvelles technologies fait débat<sup>100</sup>. D'un côté elles sont susceptibles d'apporter des bénéfices sur les relations sociales en permettant de rester en contact avec des personnes à distance, en assurant des possibilités de sociabilisation pour des personnes présentant des handicaps et en offrant la possibilité de trouver des communautés pour des groupes minoritaires. A l'inverse, elles peuvent limiter les



rencontres en personne, monopoliser l'attention, réduire la qualité des interactions ou même être responsable d'une dégradation de l'estime de soi.

Au sein de ces nouvelles technologies, nous pouvons isoler le cas particulier des applications de rencontre. Elles devraient favoriser la rencontre amoureuse et permettre, de fait, de lutter contre la solitude or il n'y a jamais eu autant de célibataires<sup>53</sup>. La sexologue Thérèse Hargot décrit le problème qu'elles peuvent poser : « *Dès le lycée, ces « fast-foods » du sexe (c'est à dire les applications de rencontre) sont utilisés telle une bouée de secours pour timides, si nombreux (et c'est normal) à cet âge de la vie. Etudiants, ils continuent par confort et facilité. Adultes, ils sont des handicapés de la relation* ». <sup>106</sup>

Dans son livre, Tokyo Crush, Vanessa Montalbano, une jeune française de 28 ans raconte son émigration au Japon et sa recherche de l'amour à travers les applications de rencontre<sup>107</sup>. Durant les six années relatées dans le livre elle va apprendre les subtilités de la langue et de la culture Japonaise, gravir les échelons sociaux en passant de serveuse à traductrice et sera l'objet de trois demandes en mariage. A la fin du livre, elle écrit : « *Je commençais à comprendre ces femmes célibataires qui ont renoncé à la romance. Par dépit, frustration, ou simplement parce qu'elles ont mieux à faire. Les himono onna, les « femmes-poissons séchés ». (...) Elles n'ont pas envie d'avoir d'enfants, utilisent pour elles-mêmes l'argent qu'elles gagnent. Cette femme, c'est moi.* ». Il est assez fascinant de constater au fil de ce livre à quel point la société japonaise d'aujourd'hui isole les individus et les pousse au repli sur soi, quand bien même il serait bien vécu, comme il semble que ce soit le cas pour l'auteure.

### 6.1.9 De la difficulté d'être parent

En 2020, Jordan Nickerson et David H. Solomon, publient une étude visant à évaluer l'impact de la Loi relevant l'âge d'utilisation des sièges-auto votées en 1977 aux Etats-Unis d'Amérique<sup>108</sup>. Ils retrouvent une diminution de la probabilité que les femmes ayant déjà deux enfants en âge d'être dans des siège-autos aient un troisième enfant de 0,73%. Cet effet semble bien causal car il est limité au troisième enfant, aux familles ayant une voiture et à celles où le père est présent et occupe donc une place sur le siège avant. Ils estiment que cette loi a évité le décès de 57 enfants et a dans le même temps réduit le nombre de naissances de 8000. Au total en 40 ans, cette loi aura diminué le nombre de naissances de 145000 aux Etats-Unis.

Cette étude est, selon moi, révélatrice de deux tendances. La première est l'augmentation du coût financier d'élever un enfant. Ce coût est en réalité très difficile à calculer et de nombreux travaux ont été réalisés sur le sujet<sup>109</sup>. Il semblerait toutefois qu'il soit en augmentation<sup>110</sup>. Et

ceci impacte la décision des parents de faire un enfant, particulièrement dans les pays où la précarité des jeunes adultes est forte et où la socialisation de ces coûts est faible<sup>111</sup>.

Mais cette étude met également en lumière une deuxième tendance : l'augmentation de l'exigence vis-à-vis des potentiels futurs parents. Il est assez significatif de voir que dans l'enquête menée par l'IFOP<sup>66</sup>, 18% des femmes interrogées n'ayant pas d'enfant et ne souhaitant pas en avoir donnent comme raison « la crainte d'être une mauvaise mère ».

A l'évidence il existe une accumulation d'ouvrages sur la bonne façon d'élever un enfant et un nombre d'impératifs croissants pour lui donner les meilleures chances dans la vie qui sont susceptibles d'augmenter la pression et le coût qui pèse sur les parents. Ainsi, en Corée du Sud, les parents dépensent en moyenne 210 euros par mois en cours de soutien scolaire pour leurs enfants et cette dépense est en constante augmentation<sup>112</sup>. A ma connaissance il n'existe pas d'études ayant évalué l'éventuelle augmentation de la pression éducative mise sur les parents ni sur le fait que cette pression supplémentaire participe au renoncement de certaines personnes à avoir des enfants mais je pense que la question mérite d'être posée.

## 6.2 Description de mes travaux

J'ai déjà eu l'occasion d'aborder l'un de ces sujets dans mes travaux de recherche, celui de la sexualité, lorsque j'ai encadré le mémoire de Master 2 de Biologie humaine d'une étudiante sage-femme : Mathilde Jacquet. L'objectif de ce travail réalisé en 2021 était d'évaluer la satisfaction des patientes concernant leur prise en charge en matière de sexualité par les sages-femmes libérales au cours de leur suivi gynécologique. Pour ce faire nous avons distribué 105 questionnaires auprès de patientes suivies par neuf sages-femmes libérales différentes. Des entretiens qualitatifs semi-directifs ont été réalisés auprès de huit patientes ainsi qu'avec les neuf sages-femmes libérales. Nous avons montré que 58% des patientes étaient très satisfaites de la prise en charge de leur sexualité par les sages-femmes. Cependant, 78% des patientes étaient très satisfaites lorsque leur sexualité était très satisfaisante contre seulement 25% lorsque leur sexualité n'était peu ou pas du tout satisfaisante. Les patientes attendaient surtout de l'écoute, du non-jugement, des conseils adaptés à leurs besoins ou la possibilité d'une réorientation si nécessaire. Les sages-femmes dénonçaient en particulier un manque de formation sur le sujet.

Ce travail a fait l'objet d'un article soumis dans la revue Journal de Gynécologie, Obstétrique et Biologie de la Reproduction en 2022. Il a été refusé car il ne correspondait pas au sujet d'intérêt de la revue. Je profite de ma mobilité actuelle au sein du GRePS pour le traduire en

anglais et le retravailler avec l'aide des chercheurs en psychologie sociétale de l'équipe afin de pouvoir le resoumettre à la revue *European Journal of Midwifery*.

## 7 Perspectives de recherche

Comme je l'ai précisé, le contexte de la recherche Stéphanoise ne me permet pas de poursuivre mes travaux sur la reprotoxicité environnementale. Dès lors, mes futurs travaux seront consacrés aux questions sociétales posées par l'augmentation de l'âge de la maternité et la baisse de la natalité. L'analyse de la bibliographie réalisée m'a permis d'identifier plusieurs lacunes dans les connaissances actuelles sur ces sujets et de formuler trois questionnements qui seront l'objet de mes prochaines études.

Le premier est un questionnement économique qui visera à évaluer précisément le coût économique d'un bébé obtenu en préservation sociétale des ovocytes. Je souhaite créer un modèle mathématique permettant d'évaluer précisément ce coût en fonction de plusieurs variables, en particulier le taux de réutilisation des ovocytes et le taux de réorientation des ovocytes non utilisés vers le don. Le premier bénéfice de cette recherche portera sur l'efficacité économique de la préservation sociétale des ovocytes et des leviers potentiels pour l'améliorer. Le second bénéfice sera d'évaluer la soutenabilité d'une telle prise en charge en fonction du nombre de femmes qui y ont recours. En effet, si comme je le pense, l'âge des femmes au premier enfant continue à progresser et le recours à ces techniques se diffuse à mesure que les femmes sont de mieux en mieux informées de cette possibilité, la question du coût global de cette pratique pour la société sera inévitablement posée.

Le deuxième questionnement sera celui des ressorts du désir d'enfant et des obstacles à son émergence. En tant qu'enseignant à la faculté de médecine, j'ai la chance d'avoir accès à une population importante d'étudiants entrant dans la vie adulte et qui sont en âge de se positionner sur ces questions. Même si cette population n'est pas parfaitement représentative de la population générale, elle est particulièrement exposée aux facteurs qui sont reconnus comme limitant le nombre d'enfants en particulier la forte éducation des jeunes femmes. Comme je le pointais plus haut dans cet exposé, demander aux personnes souhaitant ou ne souhaitant pas avoir d'enfant les raisons de leur choix entraîne souvent des réponses assez limitées qui ne permettant pas toujours de faire émerger les freins ou accélérateurs de ce désir. Ainsi, après avoir évalué leur désir d'enfant et le nombre d'enfants souhaités, je pourrai évaluer l'impact de différents facteurs et croyances identifiés précédemment. Par exemple : êtes-vous, tout à fait/plutôt/plutôt pas/pas du tout d'accord avec la proposition suivante : « il est nécessaire de

sacrifier une partie de son épanouissement personnel pour être un bon parent », « les enfants de la prochaine génération vivront moins bien que les enfants actuels », « la religion occupe une place importante dans ma vie », « l'éducation des enfants et les tâches ménagères incombent à part égale aux hommes et aux femmes »... A ces études quantitatives seront associées des études qualitatives sous la forme d'entretiens individuels et de focus groupes. En effet, les théories autour de l'impact de certaines évolutions sociétales sont rarement évaluées de façon objectives et les études de ce type sont largement manquantes. C'est pourquoi les évolutions du désir d'enfant sont aujourd'hui souvent incomprises et les explications données résolument spéculatives.

Le troisième questionnement interrogera les raisons de la non concrétisation du désir d'enfants. La population étudiée sera cette fois les femmes se présentant en AMP pour une préservation sociétale des ovocytes. Elles seront comparées à une population de femmes en suivie de grossesse. L'objectif sera de comprendre les parcours de vie, les croyances et les obstacles qui ont pu amener ces femmes à ne pas avoir encore réussi à satisfaire leur désir d'enfant. Les analyses réalisées comprendront des questionnaires, des entretiens qualitatifs et des focus groupes.

Ma mobilité actuelle au sein du GRePS (Groupe de Recherche en Psychologie Sociétale) de l'université Lyon 2 m'a permis de découvrir de nouvelles méthodes d'étude en psychologie sociétale et de rencontrer plusieurs personnes travaillant sur ces domaines de recherche en particulier le Dr Sabine Caillaud et le Pr Nikos Kalampalikis qui m'ont fait l'honneur de m'accueillir. Je souhaite poursuivre ces collaborations au-delà de ma période de mobilité.

## 8 Projet hospitalier

La révision des lois de bioéthique nous a également donné l'opportunité de repenser l'organisation de l'unité de Biologie De la Reproduction (BDR) en appui de l'élaboration d'un projet hospitalier et universitaire que je coordonne autour de grands objectifs :

1. Obtenir l'habilitation CECOS : notre service est l'un des seuls en France ayant une activité de conservation des gamètes sans activité concomitante de don et qui de ce fait ne dispose pas de l'appellation CECOS. Dans le but de lever cette anomalie, je compte déposer un projet à la commission des CECOS afin d'initier une activité de don à Saint-Etienne. Avant cela, il est nécessaire d'obtenir les autorisations de l'ARS qui nécessitent elles-mêmes une modification du schéma régional de santé. J'ai, à cette fin, à la

demande de la direction du CHU, participé à la commission pour l'AMP et le DPN au cours de laquelle j'ai pu défendre notre projet et obtenir le soutien du CECOS de Lyon et de l'Agence de Biomédecine. Le nouveau Schéma Régional de Santé publié en 2023 a acté le besoin d'un CECOS dans la région de la Loire, nous déposerons une demande pour la réalisation de ces nouvelles activités en décembre 2024.

2. Créer un hôpital de jour : la prise en charge de nos patients au sein du centre d'AMP n'est actuellement pas pleinement satisfaisante, en effet les patients sont obligés de revenir à de nombreuses reprises à l'hôpital afin de faire leurs différentes consultations et de réaliser leurs examens. De plus la disponibilité de certains examens n'est pas suffisante pour assurer une prise en charge sans délai alors que l'on sait que d'un point de vue physiologique comme psychologique, une prise en charge rapide améliore grandement la qualité et le vécu de celle-ci. Ainsi, nous sommes en train de mettre en place un hôpital de jour permettant de réaliser un bilan initial et la rencontre avec tous les intervenants sur une seule journée. Ceci permettra également une augmentation de l'offre de soin pour les patients, une prise en charge plus globale (psychologue, diététicien) et une meilleure cohésion des équipes clinico-biologiques.
3. Développer et promouvoir la préservation de la fertilité pour les patientes et les patients atteints d'un cancer. Du fait des nombreuses mutations subies par la cancérologie stéphanoise, nous suspectons que des patients ne se voient plus systématiquement proposer une préservation de leur fertilité avant leur chimio/radiothérapie. Pour y remédier, nous organisons des actions de communication et nous mettons en place de nouveaux parcours de soin.
4. Développer et promouvoir la conservation sociétale des ovocytes : il s'agit d'une nouvelle activité liée à la révision des lois de bioéthique. Je souhaite que Saint-Etienne soit à la pointe de cette nouvelle prise en charge car, à mon sens, elle répond à une double problématique que les couples rencontrent en France : une difficulté à proposer une prise en charge efficace après 40 ans et le très faible nombre de donneuses d'ovocytes en France.

Ce projet hospitalo-universitaire a été validé par le directoire du CHU de Saint-Etienne en décembre 2022 et bénéficie d'un important soutien du Directeur Général qui en a fait le projet pilote du nouveau mode projet du CHU. Des travaux sont prévus pour aménager les locaux et regrouper les activités cliniques et biologiques actuellement séparées, et nous avons obtenu des moyens humains importants (temps médical et temps paramédical) pour le développement du

CECOS et le lancement de l'hôpital de jour. La première moitié de ma mobilité au CECOS de Rennes, sous la direction du Pr Célia Ravel et du Pr Marc-Antoine Belaud Rotureau m'a permis de me familiariser avec le fonctionnement d'un CECOS de grande envergure. Cette expérience sera précieuse pour mener à bien la suite de ce projet.

Ce projet hospitalier constitue notre effort pour répondre aux problématiques sociétales précédemment décrites et à la prescription qui nous est faite par les pouvoirs publics. J'espère que, pour un temps au moins, ce projet permettra de répondre aux attentes de la population de la Loire sur ces questions.

## 9 Projet d'enseignement

Dans le cadre de mes missions universitaires, je réalise de nombreux enseignements. Tout d'abord en histologie-embryologie en première et deuxième année de médecine, je suis également responsable de l'UE (Unité d'Enseignement) de LAS (License Accès Santé) Sciences de la santé. Je participe aussi à l'enseignement au sein du Master 1 Sciences de l'Ingénierie où je suis responsable de l'UE Gestion de projet. Au sein de cette UE je forme les étudiants à la recherche bibliographique et les sensibilise à l'analyse critique d'article en insistant particulièrement sur les méthodes d'identification des articles frauduleux. J'ai mis en place une UE libre sur l'assistance médicale à la procréation pour les deuxièmes et troisièmes années de médecine (20 étudiants). J'ai intitulé cette UE libre : « Procréation médicalement assistée : introduction à l'éthique médicale ». J'ai défini l'ensemble des cours de cette UE, recruté les enseignants y participant en fonction de leur expérience et de leur compétence dans le domaine en associant des collègues de Paris, Montpellier ou d'autres composantes de l'université, en particulier l'UFR de droit.

A la demande du doyen de l'UFR de médecine, je me suis formé sur les questions de discrimination et de harcèlement au sein d'un dispositif appelée « sentinelles et référents ». J'ai mis en place une nouvelle unité d'enseignement sur cette thématique sous la forme d'une UE libre en troisième année de médecine. L'objectif de cette UE libre est d'être le socle d'un système d'alerte des situations de discrimination ou de harcèlement au sein de la faculté et lors des stages au CHU. Dans une période où les enquêtes se succèdent et montrent une aggravation de l'exposition aux risques psycho-sociaux des étudiants en général et des étudiants en médecine en particulier<sup>113</sup>, la faculté souhaite mettre en place les outils de prévention nécessaires. A terme, nous espérons que cette UE puisse permettre la sensibilisation des étudiants et des professionnels à ces problématiques.

Par ailleurs, j'ai l'intuition que les causes de l'augmentation du mal-être étudiant recouvrent en partie celles de la baisse de la natalité. Être auprès des étudiants pour mieux comprendre ces phénomènes pourrait également nourrir mes réflexions sur mes travaux de recherche.

## 10 Encadrement des étudiants

Au cours de mes travaux de recherche j'ai eu l'occasion d'encadrer plusieurs étudiants. J'ai également obtenu le financement du post-doctorat au laboratoire du LINA à l'Université Jean-Monnet de Saint-Etienne pour Lara Leclerc et participé aux projets ayant permis à Dimtrios Bitounis de rejoindre le « Department of Environmental Health » de l'université d'Harvard.

### **Thèse de Doctorat de Biologie et Physiologie :**

- Impact de l'aluminium sur la fertilité masculine. Mohamed Ghazi : soutenue le 12 décembre 2023

### **Doctorat de Médecine :**

- Mise au point d'un protocole de cryopréservation de tissu testiculaire humain. Sylvain Piqueres, soutenue le 01 octobre 2014

### **Mémoire de DES :**

- Préservation sociétale des ovocytes : les professionnels de santé vont-ils la proposer ? Elise Alleysson, en cours

### **Etudiants en Master 2 :**

- Le stress oxydant : clé de l'impact de l'aluminium sur la fertilité masculine. Obtention d'une année recherche. Lorine Giffard Quillon, Master de Reproduction et Développement (Paris-Saclay) 2020
- Définition de la santé sexuelle par l'OMS & pratique de la sage-femme. Mathilde Jacquet, Master de biologie humaine 2021

### **Etudiants en Master 1 :**

- Recherche d'un protocole de détection des nanoparticules dans le sperme humain. Impact sur la fertilité masculine. Lucie Poulain, 2012
- Mise en place d'une méthode de détection des nanoparticules dans le liquide folliculaire ovarien humain. Mathias Morel, 2012

- Détection des nanoparticules dans le sperme humain. Impact sur les paramètres spermatiques. Astrid Devos 2014
- Mise au point d'un protocole de cryoconservation de tissu testiculaire dilacéré humain. Mario Cellard, 2015
- Détection des nanoparticules dans le sperme et impact sur les paramètres spermatiques. Manon Viale, 2016

## 11 Conclusion

L'Aide Médicale à la Procréation est à un tournant de son existence. Les questions auxquelles elle doit répondre, qui étaient originellement exclusivement médicales, deviennent de plus en plus sociétales. Je suis personnellement très favorable à ce que nous prenions en charge les conséquences d'un parcours de vie plus compliqué, plus difficile. Mais si ces parcours deviennent la norme, je pense sincèrement que l'AMP sera rapidement dépassée aussi bien en volume qu'en compétence. L'AMP n'est pas une bonne réponse à ces questions sociétales qui sont la dégradation de la fertilité masculine, la maternité tardive et le déclin de la natalité. Mais pour formuler des réponses adaptées, il faut d'abord comprendre les mécanismes sous-jacents aux évolutions en cours. Cette compréhension sera l'objet de mes futurs travaux.

## 12 Références

1. INSEE. *Bilan Démographique 2023 - Insee Première - 1978*. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/7750004> (2024).
2. Bras, H. L. *Il n'y a pas de grand remplacement*. (Grasset, Paris, 2022).
3. United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division. *World Population Prospects 2022: Summary of Results*. (2022).
4. Wunsch, G. La seconde transition démographique. *Bull. Académie R. Belg.* **14**, 175–191 (2003).
5. Bhattacharjee, N. V. *et al.* Global fertility in 204 countries and territories, 1950–2021, with forecasts to 2100: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet* **403**, 2057–2099 (2024).



6. Le chiffre du jour. Le Japon devrait viser une population de 80 millions d'habitants d'ici à 2100. *Courrier international* <https://www.courrierinternational.com/article/chiffre-du-jour-le-japon-devrait-viser-une-population-de-80-millions-d-habitants-d-ici-a-2100> (2024).
7. Chiffre du jour. La Corée du Sud confrontée à une chute vertigineuse de la natalité. *Courrier international* <https://www.courrierinternational.com/article/chiffre-du-jour-la-coree-du-sud-confrontee-a-une-chute-vertigineuse-de-la-natalite> (2024).
8. Duhamel, D. UN MONDE SANS ENFANTS. <https://podcast.ausha.co/un-monde-sans-enfants>.
9. Chine. Pourquoi la population pourrait s'effondrer. *Courrier international* <https://www.courrierinternational.com/revue-de-presse/chine-pourquoi-la-population-pourrait-seffondrer> (2016).
10. Ouedraogo, A., Tosun, M. S. & Yang, J. Fertility and population policy. *Public Sect. Econ.* **42**, 21–43 (2018).
11. Gauthier, A. H. The impact of family policies on fertility in industrialized countries: a review of the literature. *Popul. Res. Policy Rev.* **26**, 323–346 (2007).
12. Pont, E. *Faut-il arrêter de faire des enfants pour sauver la planète?: Enquête sur la démographie mondiale.* (Payot, 2022).
13. Article 1 - Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé (1) - Légifrance. [https://www.legifrance.gouv.fr/loda/article\\_lc/LEGIARTI000006697384/2004-08-11](https://www.legifrance.gouv.fr/loda/article_lc/LEGIARTI000006697384/2004-08-11).
14. Skakkebak, N. E. *et al.* Environmental factors in declining human fertility. *Nat. Rev. Endocrinol.* **18**, 139–157 (2022).
15. Hamamah, P. S. & Berlioux, M. S. Rapport sur les causes d'infertilité.

16. Thoma, M. E. *et al.* Prevalence of infertility in the United States as estimated by the current duration approach and a traditional constructed approach. *Fertil. Steril.* **99**, 1324-1331.e1 (2013).
17. Carlsen, E., Giwercman, A., Keiding, N. & Skakkebaek, N. E. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* **305**, 609–613 (1992).
18. Swan, S. H., Elkin, E. P. & Fenster, L. Have sperm densities declined? A reanalysis of global trend data. *Environ. Health Perspect.* **105**, 1228–1232 (1997).
19. Facemire, C. F., Gross, T. S. & Guillette, L. J. Reproductive impairment in the Florida panther: nature or nurture? *Environ. Health Perspect.* **103 Suppl 4**, 79–86 (1995).
20. Guillette, L. J., Pickford, D. B., Crain, D. A., Rooney, A. A. & Percival, H. F. Reduction in penis size and plasma testosterone concentrations in juvenile alligators living in a contaminated environment. *Gen. Comp. Endocrinol.* **101**, 32–42 (1996).
21. Auger, J. Les différentes anomalies de la reproduction masculine sont-elles en augmentation ? Faits et controverses, possibles facteurs en cause: une analyse actualisée des données de la littérature et des registres. *Andrologie* **21**, 7–23 (2011).
22. Adami, H. O. *et al.* Testicular cancer in nine northern European countries. *Int. J. Cancer J. Int. Cancer* **59**, 33–38 (1994).
23. Levine, H. *et al.* Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Hum. Reprod. Update* **23**, 646–659 (2017).
24. Levine, H. *et al.* Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis of samples collected globally in the 20th and 21st centuries. *Hum. Reprod. Update* **29**, 157–176 (2023).
25. Auger, J., Eustache, F., Chevrier, C. & Jégou, B. Spatiotemporal trends in human semen quality. *Nat. Rev. Urol.* **19**, 597–626 (2022).

26. Mann, U., Shiff, B. & Patel, P. Reasons for worldwide decline in male fertility. *Curr. Opin. Urol.* **30**, 296–301 (2020).
27. Virtanen, H. E., Jørgensen, N. & Toppari, J. Semen quality in the 21st century. *Nat. Rev. Urol.* **14**, 120–130 (2017).
28. Diamanti-Kandarakis, E. *et al.* Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr. Rev.* **30**, 293–342 (2009).
29. Lymeri, S. & Giwercman, A. Endocrine disruptors and testicular function. *Metabolism.* **86**, 79–90 (2018).
30. Toyama, Y. & Yuasa, S. Effects of neonatal administration of 17beta-estradiol, beta-estradiol 3-benzoate, or bisphenol A on mouse and rat spermatogenesis. *Reprod. Toxicol. Elmsford N* **19**, 181–188 (2004).
31. Richter, C. A. *et al.* In vivo effects of bisphenol A in laboratory rodent studies. *Reprod. Toxicol. Elmsford N* **24**, 199–224 (2007).
32. Park, J. D., Habeebu, S. S. M. & Klaassen, C. D. Testicular toxicity of di-(2-ethylhexyl)phthalate in young Sprague-Dawley rats. *Toxicology* **171**, 105–115 (2002).
33. Scheen, A. J. & Giet, D. [Role of environment in complex diseases: air pollution and food contaminants]. *Rev. Med. Liege* **67**, 226–233 (2012).
34. Kilcoyne, K. R. & Mitchell, R. T. Effect of environmental and pharmaceutical exposures on fetal testis development and function: a systematic review of human experimental data. *Hum. Reprod. Update* **25**, 397–421 (2019).
35. Vine, M. F. Smoking and male reproduction: a review. *Int. J. Androl.* **19**, 323–337 (1996).
36. Asare-Anane, H. *et al.* Tobacco smoking is associated with decreased semen quality. *Reprod. Health* **13**, 90 (2016).
37. Dai, J.-B., Wang, Z.-X. & Qiao, Z.-D. The hazardous effects of tobacco smoking on male fertility. *Asian J. Androl.* **17**, 954–960 (2015).

38. Li, Y., Lin, H., Li, Y. & Cao, J. Association between socio-psycho-behavioral factors and male semen quality: systematic review and meta-analyses. *Fertil. Steril.* **95**, 116–123 (2011).
39. Klein, J.-P. *et al.* Testicular biodistribution of 450 nm fluorescent latex particles after intramuscular injection in mice. *Biomed. Microdevices* **15**, 427–436 (2013).
40. Bitounis, D. *et al.* Detection and analysis of nanoparticles in patients: A critical review of the status quo of clinical nanotoxicology. *Biomaterials* **76**, 302–312 (2016).
41. Bitounis, D. *et al.* Ex vivo detection and quantification of gold nanoparticles in human seminal and follicular fluids. *The Analyst* **143**, 475–486 (2018).
42. Barabino, G. *et al.* Intraoperative Near-Infrared Fluorescence Imaging using indocyanine green in colorectal carcinomatosis surgery: Proof of concept. *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.* **42**, 1931–1937 (2016).
43. Filippello, A., Porcheron, J., Klein, J. P., Cottier, M. & Barabino, G. Affinity of Indocyanine Green in the Detection of Colorectal Peritoneal Carcinomatosis. *Surg. Innov.* **24**, 103–108 (2017).
44. Rinaldi, L. *et al.* Metals distribution in colorectal biopsies: New insight on the elemental fingerprint of tumour tissue. *Dig. Liver Dis. Off. J. Ital. Soc. Gastroenterol. Ital. Assoc. Study Liver* **47**, 602–607 (2015).
45. Kwon, J.-T. *et al.* Body distribution of inhaled fluorescent magnetic nanoparticles in the mice. *J. Occup. Health* **50**, 1–6 (2008).
46. Hong, F. *et al.* TiO<sub>2</sub> Nanoparticle Exposure Decreases Spermatogenesis via Biochemical Dysfunctions in the Testis of Male Mice. *J. Agric. Food Chem.* **63**, 7084–7092 (2015).
47. Ali, S. *et al.* Mapping Fifteen Trace Elements in Human Seminal Plasma and Sperm DNA. *Biol. Trace Elem. Res.* **175**, 244–253 (2017).

48. Maymon, L. L'édition scientifique sous pression. *Université Grenoble Alpes*  
<https://www.univ-grenoble-alpes.fr/actualites/a-la-une/actualites-recherche/l-edition-scientifique-sous-pression-1323788.kjsp?RH=1573742804614>.
49. Insee. Âge moyen de la mère à l'accouchement : Données annuelles de 1994 à 2021. (2022).
50. Un premier enfant à 28,5 ans en 2015 : 4,5 ans plus tard qu'en 1974 - Insee Première - 1642.  
<https://www.insee.fr/fr/statistiques/2668280>.
51. Epiphane, D. & Couppié, T. Et les femmes devinrent plus diplômées que les hommes... (2019).
52. Charlotte, D. & Mazuy, M. Rester sans enfant : un choix de vie à contre-courant. *Popul. Sociétés* N° **508**, (2014).
53. Insee. Part des femmes vivant en couple selon l'âge. (2021).
54. Cozzolino, M., Marin, D. & Sisti, G. New Frontiers in IVF: mtDNA and autologous germline mitochondrial energy transfer. *Reprod. Biol. Endocrinol. RBE* **17**, 55 (2019).
55. Homer, H. A. Understanding oocyte ageing: can we influence the process as clinicians? *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* **33**, 218–224 (2021).
56. Marpeau, L. [Societal oocyte preservation: is it reasonable?]. *Gynecol. Obstet. Fertil.* **41**, 566–567 (2013).
57. García, D., Brazal, S., Rodríguez, A., Prat, A. & Vassena, R. Knowledge of age-related fertility decline in women: A systematic review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **230**, 109–118 (2018).
58. García, D., Vassena, R., Prat, A. & Vernaève, V. Poor knowledge of age-related fertility decline and assisted reproduction among healthcare professionals. *Reprod. Biomed. Online* **34**, 32–37 (2017).

59. Yu, L., Peterson, B., Inhorn, M. C., Boehm, J. K. & Patrizio, P. Knowledge, attitudes, and intentions toward fertility awareness and oocyte cryopreservation among obstetrics and gynecology resident physicians. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **31**, 403–411 (2016).
60. Gurbuz, A. *et al.* Decision regret and associated factors following oocyte cryopreservation in patients with diminished ovarian reserve and/or age-related fertility decline. *J. Assist. Reprod. Genet.* **38**, 1469–1479 (2021).
61. Stoop, D. *et al.* Does oocyte banking for anticipated gamete exhaustion influence future relational and reproductive choices? A follow-up of bankers and non-bankers. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **30**, 338–344 (2015).
62. Neal, Z. P. & Neal, J. W. Sample, time, and wording effects on estimating the prevalence of childfree adults: Insights from Japan. *PLOS ONE* **19**, e0302184 (2024).
63. Neal, Z. P. & Neal, J. W. A Framework for Studying Adults who Neither have Nor Want Children. *Fam. J.* **32**, 121–130 (2024).
64. Neal, J. W. & Neal, Z. P. Prevalence and characteristics of childfree adults in Michigan (USA). *PLOS ONE* **16**, e0252528 (2021).
65. Grace, B., Shawe, J., Johnson, S., Usman, N. O. & Stephenson, J. The ABC of reproductive intentions: a mixed-methods study exploring the spectrum of attitudes towards family building. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* **37**, 988–996 (2022).
66. Désir d'enfant ? Eco anxiété, féminisme, hédonisme... Enquête auprès des Françaises sur leur désir d'enfant et le regret maternel. *IFOP* <https://www.ifop.com/publication/en-avoir-ou-pas-eco-anxiete-feminisme-hedonisme-enquete-aupres-des-francaises-sur-leur-desir-denfant-et-le-regret-maternel/>.
67. Delbaere, I. *et al.* 'Do I want children later in life?' Reproductive intentions of 1700 adolescents. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care Off. J. Eur. Soc. Contracept.* **29**, 85–92 (2024).

68. La Ferrara, E., Chong, A. & Duryea, S. Soap Operas and Fertility: Evidence from Brazil. *Am. Econ. J. Appl. Econ.* **4**, 1–31 (2012).
69. Duguet, S. Baisse de la natalité : « Il est important de comprendre pourquoi les personnes renoncent à avoir des enfants ». *Public Sénat*  
<https://www.publicsenat.fr/actualites/societe/baisse-de-la-natalite-il-est-important-de-comprendre-pourquoi-les-personnes-renoncent-a-avoir-des-enfants> (2024).
70. Graham, E. Theory and explanation in demography: The case of low fertility in Europe. *Popul. Stud.* **75**, 133–155 (2021).
71. Lesthaeghe, R. The second demographic transition, 1986–2020: sub-replacement fertility and rising cohabitation—a global update. *Genus* **76**, 10 (2020).
72. Lesthaeghe, R. The second demographic transition: a concise overview of its development. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **111**, 18112–18115 (2014).
73. Van De Kaa, D. J. Europe’s second demographic transition. *Popul. Bull.* **42**, 1–59 (1987).
74. Pyramide des besoins. *Wikipédia* (2024).
75. Goldscheider, F., Bernhardt, E. & Lappegård, T. The Gender Revolution: A Framework for Understanding Changing Family and Demographic Behavior. *Popul. Dev. Rev.* **41**, 207–239 (2015).
76. Esping-Andersen, G. & Billari, F. C. Re-theorizing Family Demographics. *Popul. Dev. Rev.* **41**, 1–31 (2015).
77. ‘Don’t look dishevelled’: anger over Seoul city’s advice to pregnant women | South Korea | The Guardian. <https://www.theguardian.com/world/2021/jan/11/dont-look-dishevelled-anger-over-seoul-citys-advice-to-pregnant-women>.
78. Neal, J. W. & Neal, Z. P. Prevalence of childfree adults before and after Dobbs v Jackson in Michigan (USA). *PLOS ONE* **19**, e0294459 (2024).

79. Niveau d'éducation de la population – France, portrait social | Insee.  
<https://www.insee.fr/fr/statistiques/4238409?sommaire=4238781>.
80. Jolivet, M. *Japon, la crise des modèles*. (Philippe Picquier, Arles, 2010).
81. Ghaznavi, C. *et al.* The herbivore's dilemma: Trends in and factors associated with heterosexual relationship status and interest in romantic relationships among young adults in Japan—Analysis of national surveys, 1987–2015. *PLoS ONE* **15**, e0241571 (2020).
82. Ovidie. *La chair est triste hélas*. (Julliard, Paris, 2023).
83. Manson, M. *Models: Attract Women Through Honesty*. (CreateSpace Independent Publishing Platform, 2011).
84. Brown, A. 1. A profile of single Americans. *Pew Research Center*  
<https://www.pewresearch.org/social-trends/2020/08/20/a-profile-of-single-americans/>  
 (2020).
85. Bon, N. Jouir sans entraves ? Les psychanalystes et le sexuel aujourd'hui. *J. Psychol.* **344**, 46–51 (2017).
86. Sexualité : les Français font de moins en moins l'amour, selon une étude de l'Ifop - France Bleu. *ici par France Bleu et France 3* <https://www.francebleu.fr/infos/societe/sexualite-les-francais-font-de-moins-en-moins-l-amour-selon-une-etude-de-l-ifop-9768865> (2024).
87. Pourquoi 10 % des trentenaires japonais sont-ils toujours vierges ? *Les Echos*  
<https://www.lesechos.fr/monde/asia-pacifique/pourquoi-10-des-trentenaires-japonais-sont-ils-toujours-vierges-1007688> (2019).
88. Ueda, P., Mercer, C. H., Ghaznavi, C. & Herbenick, D. Trends in Frequency of Sexual Activity and Number of Sexual Partners Among Adults Aged 18 to 44 Years in the US, 2000-2018. *JAMA Netw. Open* **3**, (2020).



89. Bozick, R. Is There Really a Sex Recession? Period and Cohort Effects on Sexual Inactivity Among American Men, 2006–2019. *Am. J. Mens Health* (2021) doi:10.1177/15579883211057710.
90. Beutel, M. E. *et al.* Declining Sexual Activity and Desire in Men-Findings From Representative German Surveys, 2005 and 2016. *J. Sex. Med.* **15**, 750–756 (2018).
91. Kontula, O. Sex Life Challenges: The Finnish Case. *Int. Encycl. Soc. Behav. Sci.* (2015) doi:10.1016/B978-0-08-097086-8.35017-6.
92. de Visser, R. O. *et al.* Change and stasis in sexual health and relationships: comparisons between the First and Second Australian Studies of Health and Relationships. *Sex. Health* **11**, 505–509 (2014).
93. Wellings, K., Palmer, M. J., Machiyama, K. & Slaymaker, E. Changes in, and factors associated with, frequency of sex in Britain: evidence from three National Surveys of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal). *BMJ* **365**, 11525 (2019).
94. Beaujouan, E. & Berghammer, C. The Gap Between Lifetime Fertility Intentions and Completed Fertility in Europe and the United States: A Cohort Approach. *Popul. Res. Policy Rev.* **38**, 507–535 (2019).
95. Chômage des jeunes dans les pays de l'UE. *Statista* <https://fr.statista.com/statistiques/1309739/taux-chomage-jeunes-union-europeenne/>.
96. When are they ready to leave the nest? <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/EDN-20200812-1>.
97. Taux d'emploi selon le sexe et l'âge dans l'Union européenne | Insee. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2412084>.
98. Kertzer, D. I., White, M. J., Bernardi, L. & Gabrielli, G. Italy's Path to Very Low Fertility: The Adequacy of Economic and Second Demographic Transition Theories. *Eur. J. Popul.* **25**, 89–115 (2009).

99. Vodisek, D. Les enjeux du déclin démographique de la population italienne. L'Italie, laboratoire du vieillissement européen ? *Anal. Popul. Avenir* **43**, 1–26 (2023).
100. Office of the Surgeon General (OSG). *Our Epidemic of Loneliness and Isolation: The U.S. Surgeon General's Advisory on the Healing Effects of Social Connection and Community*. (US Department of Health and Human Services, Washington (DC), 2023).
101. Putnam, R. D. Bowling Alone: America's Declining Social Capital. in *Culture and Politics: A Reader* (eds. Crothers, L. & Lockhart, C.) 223–234 (Palgrave Macmillan US, New York, 2000). doi:10.1007/978-1-349-62397-6\_12.
102. Kannan, V. D. & Veazie, P. J. US trends in social isolation, social engagement, and companionship – nationally and by age, sex, race/ethnicity, family income, and work hours, 2003-2020. *SSM - Popul. Health* **21**, 101331 (2023).
103. Clark, D. M. T., Loxton, N. J. & Tobin, S. J. Declining loneliness over time: evidence from american colleges and high schools. *Pers. Soc. Psychol. Bull.* **41**, 78–89 (2015).
104. Buecker, S., Mund, M., Chwastek, S., Sostmann, M. & Luhmann, M. Is loneliness in emerging adults increasing over time? A preregistered cross-temporal meta-analysis and systematic review. *Psychol. Bull.* **147**, 787–805 (2021).
105. Kushibiki, N. *et al.* How do social networks, perception of social isolation, and loneliness affect depressive symptoms among Japanese adults? *PloS One* **19**, e0300401 (2024).
106. Hargot, T. *Qu'est-ce qui pourrait sauver l'amour ?* (Albin Michel, 2020).
107. Montalbano, V. *Tokyo crush*. (Groupe Margot, 2023).
108. Nickerson, J. & Solomon, D. H. Car Seats as Contraception. SSRN Scholarly Paper at <https://doi.org/10.2139/ssrn.3665046> (2020).

109. Letablier, M.-T., Luci, A., Math, A. & Thévenon, O. The costs of raising children and the effectiveness of policies to support parenthood in European countries: a Literature Review. (2009).
110. Mesurer le coût de l'enfant : deux approches à partir des enquêtes Budget de famille | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications/dossiers-solidarite-et-sante-1998-2016/mesurer-le-cout-de-lenfant-deux-approches>.
111. Menon, M. & Perali, F. Cost of Raising Children, Child Poverty and Fertility Decisions. *Riv. Internazionale Sci. Sociali* **127**, 225–264 (2019).
112. Cette nuit en Asie : les parents sud-coréens dépensent 210 euros par mois en soutien scolaire. *Les Echos* <https://www.lesechos.fr/2017/03/cette-nuit-en-asie-les-parents-sud-coreens-depensent-210-euros-par-mois-en-soutien-scolaire-163851> (2017).
113. 70% des étudiants sont en situation de mal-être selon une enquête. *Franceinfo* [https://www.francetvinfo.fr/sante/psycho-bien-etre/sante-mentale/70-des-etudiants-sont-en-situation-de-mal-etre-selon-une-enquete\\_5248942.html](https://www.francetvinfo.fr/sante/psycho-bien-etre/sante-mentale/70-des-etudiants-sont-en-situation-de-mal-etre-selon-une-enquete_5248942.html) (2022).