



L'Observatoire épidémiologique de la Fertilité en France :
Un Outil de Description de la Fertilité de la Population Générale et
de sa Sensibilité aux Facteurs Environnementaux

Rémy Slama¹, Oluf Hansen², Aline Bohet³, Béatrice Ducot³, Marinus Eijkemans⁴, Sébastien Bottagisi¹, Lyliane Rosetta⁵, Amélie Chimènes⁵, Jean-Christophe Thalabard⁶, Henri Leridon⁷, Niels Keiding², Jean Bouyer³

Equipe Avenir "Epidémiologie Environnementale appliquée à la Fertilité et la Reproduction Humaines", Centre de recherche Inserm –Univ. J. Fourier (U823), Institut Albert Bonniot, Grenoble. 2 : Department of Biostatistics University of Copenhagen, Danemark. 3 : "Equipe Epidémiologie de la Reproduction", Unité mixte Inserm-Ined (U822), Le Kremlin-Bicêtre, France. 4 : Utrecht University, Hollande ; 5 : UPR 2147, CNRS, Paris. 6 : Faculté de Médecine des Saint-Pères, Université René Descartes, Paris. 7 : INED et Collège de France, Paris.

Correspondance : Rémy Slama, remy.slama@ujf-grenoble.fr

13 novembre 2009

Résumé

Contexte : Une détérioration de la santé reproductive masculine a été décrite dans différents pays industrialisés. Cette détérioration pourrait être due à des facteurs environnementaux et pourrait avoir des répercussions en terme de fertilité des couples. Très peu d'études ont cherché à décrire la fertilité des couples de la population générale, ou ses évolutions temporelles ; l'approche utilisée dans ces études ne permettait pas de prendre en compte les couples restant inféconds. Plus généralement, l'influence de facteurs environnementaux prévalents dans la population générale, tels que la pollution atmosphérique ou le tabagisme, sur la fertilité des couples, est mal connue.

Objectifs : Nos objectifs étaient *sur le plan méthodologique* : 1) d'identifier les intérêts et limites des principaux types d'études épidémiologiques proposés pour caractériser l'influence des polluants environnementaux sur la fertilité des couples ; 2) d'implémenter et affiner l'estimation de la fertilité par l'approche des tentatives de grossesse en cours. 3) *Du point de vue de la santé publique*, de décrire les composantes de la fertilité de la population vivant en France au moment de l'étude (probabilité de grossesse, infécondité involontaire). 4) *Du point de vue étiologique* : d'étudier l'influence de facteurs environnementaux sur la fertilité humaine.

Méthodes : L'objectif de comparaison de l'efficacité des principaux types d'études épidémiologiques sur la fertilité a reposé sur un modèle démographique théorique, grâce auquel la vie reproductive d'une population de 100 000 femmes a été simulée. Les 4 principaux types d'étude sur la fertilité des couples ont été appliqués à cette population fictive, et leurs estimations comparées aux valeurs théoriques implémentées dans le modèle. Les autres objectifs ont reposé sur le recrutement d'un échantillon aléatoire de couples n'utilisant pas de contraception vivant en France métropolitaine, selon l'approche des *durées en cours*, et leur suivi, selon l'approche de cohorte prévalente. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du modèle de Yamaguchi.

Résultats : Nos simulations (objectif 1) ont montré que l'approche reposant sur les grossesses a tendance à surestimer le niveau de fertilité des populations. Nous avons contacté un échantillon aléatoire de 64 000 foyers, dont 15 900 comprenaient une femme de 18 à 44 ans acceptant de répondre à notre questionnaire d'éligibilité. Ceci a permis de recruter 997 couples n'utilisant pas de contraception. La proportion de couples restant sans contraception (n'ayant pas débuté de grossesse ou de traitement de l'infécondité) au bout de 6, 12 et 24 mois était estimée à 23% (intervalle de confiance à 95%, 10-34%), 12% (6-19%) et 6% (3-9%), respectivement (avant redressement statistique). Le tabagisme actif de la femme n'était pas associé à la fertilité du couple.

Conclusion : Notre étude est la première à fournir une description de la fertilité des couples à l'échelle de la France entière, et qui ne se limite pas aux couples féconds ou à ceux choisissant de médicaliser leurs difficultés à concevoir. Le suivi des couples, réalisé dans un prolongement de ce projet, permettra d'affiner et confirmer de façon indépendante nos résultats. Les résultats méthodologiques pourront servir de base à un choix rationnel du type d'étude lors de travaux futurs visant à caractériser la fertilité de la population générale, ou sa sensibilité aux facteurs environnementaux.

Introduction

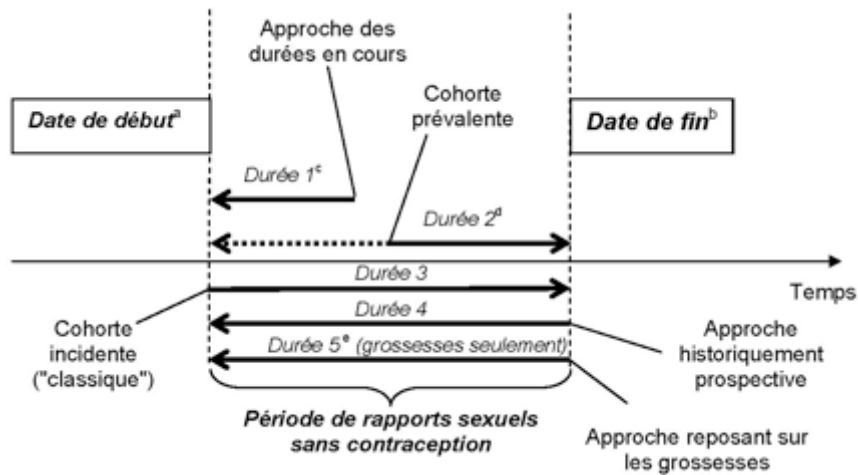
Une détérioration temporelle de la concentration spermatique dans la seconde moitié du vingtième siècle a été décrite dans certaines zones des pays industrialisés ^{1,2}. Elle s'accompagne d'une augmentation, moins discutable, de l'incidence de pathologies des organes reproducteurs masculins et notamment le cancer du testicule, en Europe ³ et en France ⁴. L'amplitude de la détérioration temporelle de la concentration spermatique décrite est telle qu'elle pourrait entraîner une diminution de la probabilité de grossesse des couples ⁵ ou une augmentation de la survenue de périodes d'infécondité involontaire ⁶ ; ces indicateurs de fertilité (entendue comme l'aptitude biologique des couples à procréer) ne sont toutefois pas suivis dans la population générale en Europe. Dans l'ensemble, les tendances temporelles observées, et la situation particulièrement alarmante observée au Danemark, où plusieurs indicateurs de la fonction de reproduction ont fait l'objet d'études spécifiques ^{7,8}, incitent la communauté scientifique à plaider pour le développement de systèmes de surveillance de la fonction de reproduction masculine, mais aussi des couples ^{9,10}.

La rapidité des tendances temporelles observées pour certains indicateurs de la fonction de reproduction masculine, l'évolution profonde de l'environnement physique et chimique au cours du vingtième siècle dans les pays industrialisés, font penser que les causes de ces tendances temporelles ont une forte composante environnementale. Plus généralement, il est important de chercher à mieux caractériser l'influence des facteurs environnementaux sur la reproduction humaine. Certains travaux indiquent que la pollution atmosphérique pourrait influencer la concentration spermatique ^{11,12}. Ces polluants méritent une attention particulière du fait de la prévalence forte de leur exposition en population générale. Leur effet néfaste est probable sur la croissance fœtale et l'issue de la grossesse ¹³. Seule une étude s'est directement intéressée à la fertilité des couples ¹⁴, mais elle souffrait de limitations méthodologiques, liées notamment au fait que la fenêtre d'exposition choisie était pour certains couples postérieure au début de la recherche de grossesse ¹⁵. Certains travaux de toxicologie chez les rongeurs indiquent que les polluants atmosphériques peuvent être considérés comme des perturbateurs endocriniens ^{16,17}, et qu'ils pourraient influencer les caractéristiques du cycle menstruel, le délai avant l'accouplement ainsi que la fécondité ¹⁸. La confirmation ou l'infirmité de ces résultats chez l'homme nécessite des outils épidémiologiques efficaces pour décrire la fertilité des couples et sa sensibilité aux facteurs environnementaux.

La mesure de la fertilité au niveau du couple passe notamment par l'estimation de la probabilité de grossesse en l'absence de moyens de contraception, ou fécondabilité. Les deux approches jusqu'ici utilisées pour l'estimer sont l'approche *rétrospective* (ou approche reposant sur les grossesses) et, beaucoup plus rarement, l'approche prospective, ou de cohorte incidente (Figure 1).

L'approche *rétrospective*, la plus fréquemment utilisée dans le passé ^{19,20}, exclut généralement les périodes sans contraception n'ayant pas abouti à une naissance vivante. Des travaux récents ont montré les limites de cette approche, en terme de biais dans l'effet estimé du facteur de risque environnemental ou biologique considéré et de puissance statistique de l'étude ^{5,21}, par rapport à une approche permettant d'inclure les couples n'obtenant finalement pas de grossesse.

Figure 1 : Représentation des 4 principaux modes d'échantillonnage des études sur la fécondabilité. La flèche épaisse indique la durée recueillie, prospectivement (→) ou rétrospectivement (←).



L'approche *prospective*, ou de *cohorte incidente*, consistant à inclure des couples prévoyant prochainement de cesser d'utiliser une méthode de contraception, puis de les suivre pendant une durée donnée ou jusqu'à l'obtention d'une grossesse, permet d'inclure les couples n'obtenant finalement pas de grossesse ; elle implique cependant des biais de sélection potentiels, dans la mesure où les taux de participation sont souvent faibles ou difficilement estimables, et où les couples prévoyant plusieurs mois en avance d'arrêter la contraception ne sont peut-être pas représentatifs de la population générale du point de vue de leur fertilité²². Une troisième approche d'estimation de la fertilité des couples a été récemment proposée, l'approche des *durées en cours* (ou *current duration approach*). Elle repose sur l'inclusion d'un échantillon transversal de couples ayant des rapports sexuels sans contraception à un moment donné (couples considérés en cours de tentative de grossesse) et sur l'interrogation de ces couples sur le délai écoulé depuis l'arrêt de la contraception. Le fait que l'inclusion ne soit pas conditionnée par l'obtention d'une grossesse permet de prendre en compte les couples n'obtenant finalement pas de grossesse ; le fait que l'inclusion ait lieu *après* l'arrêt de la contraception limite vraisemblablement les biais de sélection mentionnés pour l'approche prospective. Le suivi de ces couples dans le temps est possible, ce qui correspond alors à une étude de *cohorte prévalente*²³, qui constitue le quatrième type d'approche pour étudier la fertilité des couples. On dispose de peu de recul concernant les intérêts et limites respectifs de ces approches, qui n'ont fait l'objet d'aucune comparaison systématique.

Les objectifs du projet étaient : *Sur le plan méthodologique*, 1) d'identifier les intérêts et limites des principaux types d'études épidémiologiques proposés pour caractériser la fertilité des couples et sa sensibilité aux polluants environnementaux ; 2) de mettre en place et valider l'estimation de la fertilité par l'approche des tentatives de grossesse en cours ; 3) *du point de vue de la santé publique* : de décrire les composantes de la fertilité de la population vivant en France au moment de l'étude (probabilité de grossesse, infécondité involontaire). Et enfin 4) *du point de vue étiologique* : d'étudier l'influence de facteurs environnementaux (dans un premier temps, le tabagisme) sur la fertilité humaine. A plus long terme, il s'agit aussi de fournir les bases d'un système de surveillance de la fertilité des couples de la population générale.

Méthodes

Comparaison des différents designs proposés pour décrire la fertilité humaine

Ce volet méthodologique repose sur des simulations, et vise à comparer les biais et précision de l'approche de cohorte incidente, de l'approche reposant sur les grossesses, de l'approche des durées en cours, et de celle de cohorte prévalente. Les deux dernières approches correspondent à celles utilisées dans l'observatoire de la fertilité. La méthodologie utilisée repose sur des simulations de Monte-Carlo. Un modèle de population préalablement développé^{6,24} a été adapté afin de permettre l'estimation du délai nécessaire pour concevoir. La population simulée (n=100 000) correspond à une cohorte de femmes nées entre 1946 et 1990 dont les caractéristiques démographiques (âge au début de la vie de couple, divorce, veuvage, nombre d'enfants souhaité, espacement des naissances) et biologiques (fécondabilité, influence de l'âge sur le risque de fausse-couche spontanée et de stérilité...) ont été calées sur la population française, à partir d'un modèle développé par H. Leridon^{6,24}. Nous avons supposé que 4 études sur la fertilité étaient réalisées en (ou à partir de) mars 2006, selon chacune des quatre approches. Pour chaque approche, on a supposé que toutes les femmes éligibles étaient recrutées et le délai nécessaire pour concevoir (de la dernière grossesse pour l'approche rétrospective, de la tentative débutant ou en cours pour les trois autres approches, en supposant un suivi de 18 mois pour les cohortes, sans perdus de vue) mesuré sans biais de mémorisation ou mesure ; la probabilité cumulée de grossesse a été estimée selon une méthode appropriée (méthode de Kaplan-Meier pour l'approche reposant sur les grossesses et la cohorte incidente ; méthode de Kaplan-Meier avec entrées différées pour la cohorte prévalente ; approche paramétrique de Yamaguchi ou Pareto pour celle des durées en cours). Par la suite, nous avons supposé que 20% de la population était exposée à un facteur environnemental entraînant une altération de la fertilité, et comparé l'effet estimé de ce facteur par chacune des 4 approches à sa valeur théorique. Deux types de facteurs ont été considérés, dont seul le premier sera détaillé : un facteur entraînant une diminution de 30% de la fécondabilité de l'ensemble des couples exposés, et un facteur multipliant par 2 le risque de stérilité sans altérer la fécondabilité des couples restant fertiles.

Développements méthodologiques de l'approche des durées en cours

Ce second volet méthodologique a reposé à la fois sur les données de l'Observatoire épidémiologique de la fertilité en France (voir section suivante) et sur des simulations. Il ne sera pas détaillé ici. Brièvement, les principaux développements de l'approche des durées en cours ont porté en particulier sur :

- les limites de l'utilisation de la distribution de Pareto initialement proposée pour analyser les durées en cours²⁵, et la plus grande flexibilité de la distribution de Yamaguchi²⁶ ;
- la censure des durées en cours « longues » (au-delà de 36 mois) ;
- la sensibilité de l'approche aux valeurs courtes des durées en cours (entre 0 et 1 mois), pour lesquelles l'incertitude de mesure est proche de la valeur déclarée ; l'intérêt d'une approche de censure par intervalles (consistant à regrouper les valeurs des durées en cours en catégories) pour pallier ce problème a été étudié ;
- l'estimation d'intervalles de confiance pour le niveau de fertilité estimé (fonction de survie) ; cette estimation a été réalisée par une approche de type bootstrap²⁷.

Description de la fertilité de la population vivant en France

Echantillonnage des sujets

La méthodologie d'échantillonnage a consisté à identifier et recruter un échantillon aléatoire de couples ayant des rapports sexuels et n'utilisant pas de contraception, et à estimer la durée écoulée depuis le début de cette période sans contraception, comme décrit dans notre étude de faisabilité²⁸. Dans un deuxième temps, le suivi des couples dans le temps permet d'identifier l'issue de cette période sans contraception ; ceci correspond alors à une approche de cohorte prévalente, dont les résultats ne seront pas détaillés ici car les données concernant les deux années de suivi n'ont pas encore été complètement recueillies.

Critères d'éligibilité

Un foyer était éligible s'il comprenait une femme de 18 à 44 ans dont c'était la résidence principale. Dans ce cas, la femme de 18 à 44 ans¹ était éligible si : elle avait un partenaire masculin et elle n'était pas enceinte et n'avait pas accouché depuis moins de trois mois et elle déclarait rechercher une grossesse (ou n'utilisait aucun moyen de contraception).

Les couples ont été recrutés à partir d'un échantillon aléatoire de numéros de téléphone correspondant à des lignes fixes et incluant les numéros sur liste rouge. L'échantillon était constitué de façon à surreprésenter les grandes agglomérations pour lesquelles les données de pollution atmosphérique sont les plus précises. Lorsque le numéro n'était pas sur liste rouge, une lettre annonce était envoyée quelques jours avant l'appel téléphonique.

Dans chaque foyer, l'enquêteur demandait à parler à une femme de 18 à 44 ans, s'il y en avait une. Le cas échéant, la femme répondait à un questionnaire court d'éligibilité (environ 2 minutes). Les femmes éligibles répondaient à un questionnaire téléphonique long (environ 45 minutes) concernant leur vie reproductive, leur santé, et comportements. Des questions concernant le conjoint étaient ensuite posées à ce dernier ou à la femme elle-même. Les femmes éligibles (et une partie de celles ne l'étant pas) font l'objet d'un suivi durant 2 ans (non détaillé). Les interviews ont été réalisées par une vingtaine d'enquêteurs formés. Chaque numéro de téléphone a été appelé jusqu'à 15 fois à des heures et des jours différents. L'étude a reçu l'autorisation de la CNIL. Un sous échantillon des couples a procédé aux recueils de prélèvements d'urine et de cheveux (non détaillé).

Facteurs environnementaux

L'exposition de la femme au tabagisme actif a été recueillie par questionnaire ; nous avons considéré la consommation de tabac au début de la période sans contraception.

Analyse statistique

Nous avons estimé le délai écoulé entre le début de la période sans contraception et l'inclusion dans l'étude (ou *durée en cours sans contraception, CDU*). La description du niveau de fertilité des couples et de la fréquence de l'infécondité involontaire a été faite par l'approche proposée par Yamaguchi²⁶. Des intervalles de confiance ont été construits à l'aide d'une approche de bootstrap, reposant sur 1000 répliques ou davantage.

L'influence des facteurs environnementaux sur la fertilité a été estimée à l'aide d'un modèle de survie de type Accelerated Failure Time (AFT)²⁶. L'effet estimé du facteur de risque était traduit par un ratio temporel (une valeur supérieure à un correspondant à une augmentation du délai avant une grossesse éventuelle chez les sujets considérés comme exposés, par rapport au groupe de référence).

¹ Si le foyer comprenait plus d'une femme de 18 à 44 ans, c'est celle dont l'anniversaire était le premier à venir qui était interrogée.

Résultats

Comparaison des différents designs d'étude de la fertilité en population

Les 4 principaux modes d'échantillonnage que nous souhaitions comparer ont été appliqués à une population fictive de 100 000 femmes similaire à la population française. Les caractéristiques des sujets recrutés avec chaque mode d'échantillonnage sont données Tableau 1.

Tableau 1 : Simulation du recrutement de sujets dans une étude épidémiologique sur la fertilité selon 4 modes d'échantillonnage différents, à partir d'un échantillon de 100 000 couples.

	Méthode d'échantillonnage			
	Rétrospective	Durée en cours	Cohorte prévalente	Cohorte incidente
Nombre (%) de sujets éligibles	34 952 (35%)		5 404 (5%)	4 435 (4%)
Age au début de la tentative*	27,8(25,1, 30,8)		28,3 (25,2 ; 32,1)	26,9 (24,2 ; 30,0)
Couples stériles [†]	0,6%		6,7%	0,9%
Fécondabilité moyenne des couples non stériles* [†]	0,22 (0,12 ; 0,28)		0,01 (0,01 ; 0,13)	0,22 (0,14, 0,30)
Durée (mois) d'exposition*	3,2 (1,2, 7,6)	23,3 (5,1 ; 74,0) [#]	18,0 (5,7 ; 18,0) [#]	3,2 (1,3, 7,1)
Nombre de grossesses durant le suivi	34 088 (98%)	Sans objet	2 114 (39%)	3 551 (80%)
Couples (%) traités pour infécondité durant la tentative	864 (2,5%)		556 (10,3%)	136 (3,1%)

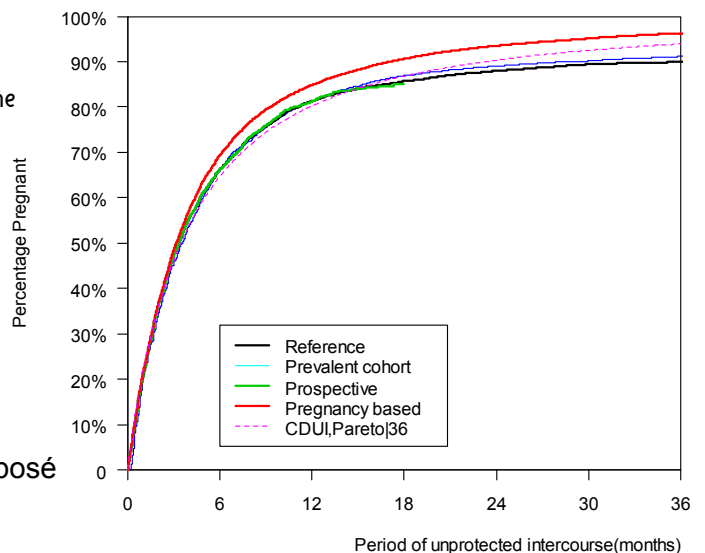
* Médiane et (25^{ème} –75^{ème}) percentiles.

[†] Au début de la période sans contraception.

[#] Durée d'exposition au "risque" de grossesse.

La probabilité cumulée de grossesse estimée par chacune des approches dans la situation "réaliste" où il existe des couples stériles est donnée Figure 2. Les trois approches de cohorte incidente, prévalente et des durées en cours donnent des estimations très proches, alors que, pour chaque valeur du délai écoulé depuis l'arrêt de la contraception, l'approche rétrospective tend à surestimer la proportion de couples ayant conçu (et donc le niveau de fertilité) par rapport à l'estimation des autres approches. Ceci était attendu, dans la mesure où les couples involontairement inféconds ne sont pas pris en compte dans l'approche rétrospective.

Figure 2 : Probabilité cumulée de grossesse parmi une population simulée de 100 000 femmes de 18 à 60 ans, estimée par 4 méthodologies d'enquête différentes.



Dans un deuxième temps, nous avons supposé

que 20% des couples étaient exposés à facteur altérant leur fécondabilité, sans avoir d'influence sur la probabilité de stérilité. La simulation montre que, quand les données sont analysées avec un modèle de Cox (qui ne peut être utilisé pour l'approche des durées en cours), toutes les approches tendent à sous-estimer l'impact de ce facteur. Ainsi, pour une valeur réelle du risque relatif (RR) de 0,70, l'approche de cohorte incidente estimait un RR de 0,81 (IC 95%, 0,75 à 0,89), celle de cohorte prévalente un RR de 0,88 (IC 95%, 0,79 à 0,97) et celle reposant sur les grossesses un RR de 0,83 (IC 95%, 0,81 à 0,85), soit, dans ce dernier cas, une diminution estimée de 17% de la fécondabilité, contre 30% en réalité.

Quand nous analysions les données avec un modèle de type AFT (Accelerated Failure Time model), c'était les approches de cohorte incidente et celle reposant sur les grossesses qui étaient les plus proches de la valeur théorique attendue ; l'approche de cohorte prévalente avait tendance à sur-estimer l'effet du facteur de risque, alors que celle des durées en cours le sous-estimait. En revanche, quand le facteur de risque n'avait pas d'effet sur la fécondabilité mais augmentait le risque de stérilité totale des couples, seule l'approche des durées en cours permettait de mettre en évidence cet effet (non détaillé).

Description de la fertilité de la population française

Plus de 64 000 foyers ont été contactés par les enquêteurs entre septembre 2007 et février 2008 (Tableau 2), soit un peu plus que ce que l'enquête pilote laissait prévoir.

Tableau 2 : Caractéristiques des foyers contactés

	N	%
Une personne contactée dans le foyer	64 224	100
accepte de répondre à au moins une question	57 556	89,6
refuse de répondre	6 668	10,4
Accepte de répondre à la 1ère question d'éligibilité du foyer (nombre de femmes dans le foyer âgées de 18 à 44 ans)	56 864	100
aucune femme de 18 à 44 ans	37 743	66,4
au moins une femme de 18 à 44 ans	19 121	33,6
Femme de 18 à 44 ans	19 121	100
accepte de répondre	17 193	89,9
refuse de répondre	1 928	10,1
Femme dont c'est la résidence principale	16 982	100
répond entièrement au questionnaire d'éligibilité	15 925	93,8

Près de 90% des foyers contactés ont accepté de répondre et, parmi eux, environ 16 000 (près de 30%) comprenaient une femme de 18 à 44 ans dont c'était la résidence principale et qui a participé. Les caractéristiques de ces femmes sont indiquées dans le Tableau 3. Des personnes n'ayant qu'un téléphone portable ont aussi été contactées (non détaillé).

Tableau 3 : Caractéristiques des femmes ayant répondu au questionnaire d'éligibilité

Caractéristiques	n	%
Age (ans)		
18-24	2 317	14,6
25-29	2 470	15,5
30-34	2 907	18,2
35-39	3 752	23,6
40-44	4 466	28,0
Sans réponse	13	0,1
Vit avec un partenaire masculin		
Oui	12 190	76,6
Non	3 731	23,4
Sans réponse	4	0,0
Contraception actuelle		
Utilise une contraception	13 472	84,6
Pas de contraception	2 019	12,7
Trompes ligaturées, vasectomie, hystérectomie	413	2,6
Ne sait pas	21	0,1

Pour les 1 189 femmes éligibles, le questionnaire complet a duré en moyenne 33,8 mn. Au total, nous disposons de 997 questionnaires complets de femmes éligibles.

Parmi les couples interrogés sur téléphone fixe, la durée en cours de recherche de grossesse a pu être estimée pour 795 couples qui n'avaient pas eu recours à un traitement de l'infertilité depuis le début de la période sans contraception. Les caractéristiques de ces couples sont données dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Caractéristiques des 795 femmes recrutées avec un CDUI défini

Caractéristique	%
Age (ans)	
18-24	7,3
25-29	22,6
30-34	28,1
35-39	25,9
40-44	16,1
Nombre d'enfants	
0	39,8
1	32,0
2	19,5
3 et plus	8,7

Mesure de la fertilité

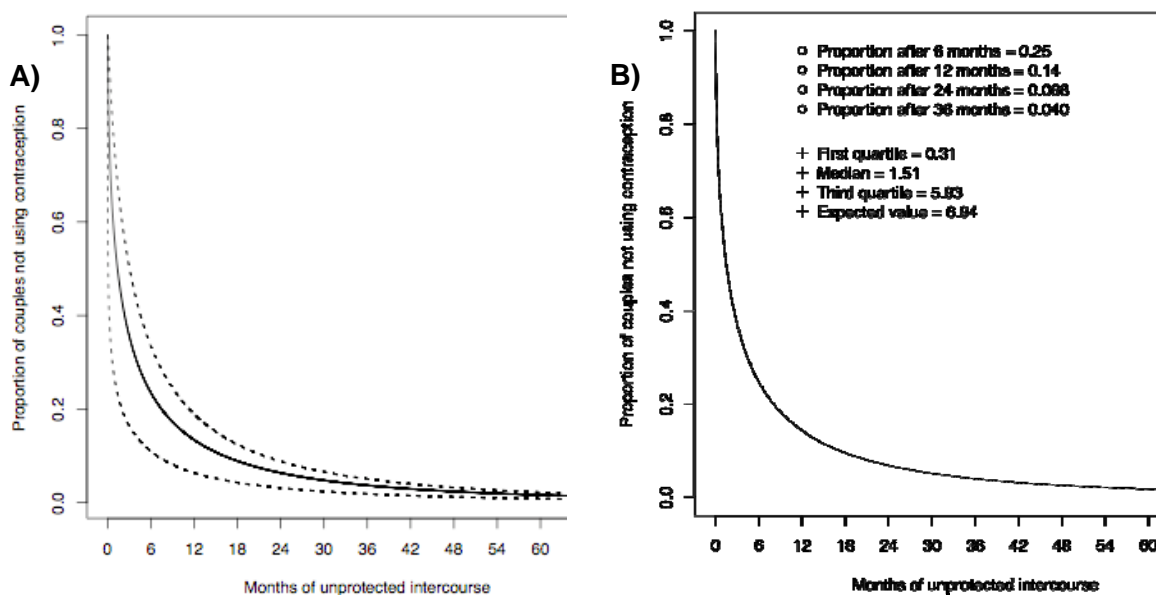
Parmi les 997 femmes éligibles, 27 (3%) n'avaient pas eu de rapports sexuels pendant les 2 derniers mois, 167 (17%) avaient commencé un traitement pour obtenir une grossesse et 8 (1%) n'avaient pas donné de réponse permettant d'estimer le délai de recherche de grossesse. La proportion de femmes de 18 à 44 ans pour lesquelles la durée en cours sans contraception a pu être définie était de 5,7% (intervalle de confiance à 95%, IC, 4,4-7,0%).

Les délais de recherche (CDUI, current duration of unprotected intercourse), finalement

estimés pour 776 femmes, valaient 26 mois en moyenne (25, 50, 75^{ème} percentiles, 2,8 ; 9,7 et 32 mois). Rappelons qu'il s'agit de données descriptives qui ne correspondent pas à la durée totale jusqu'à la fin de l'arrêt de la contraception, mais seulement jusqu'à l'inclusion dans l'étude.

L'approche paramétrique reposant sur la distribution de Yamaguchi a permis d'estimer la fonction de survie à partir du délai écoulé entre le début de la période sans contraception et le moment de l'étude ²⁹; cette fonction de survie est celle de la durée totale de la période sans contraception (Figure 3A). Avant redressement, la proportion de couples restant sans contraception (n'ayant pas débuté de grossesse ou de traitement de l'infécondité) au bout de 6, 12 et 24 mois était estimée à 23% (intervalle de confiance, IC, à 95%, 10-34%), 12% (6-19%) et 6% (3-9%), respectivement. Ces pourcentages étaient légèrement plus élevés après correction prise en compte par redressement statistique des biais de sélection éventuels (Figure 3B).

Figure 3 : Estimation de la proportion de couples restant sans grossesse en fonction du nombre de mois de rapports sexuels sans méthode permettant d'éviter une grossesse, à partir de 776 femmes de 18 à 44 ans incluses dans l'Obseff. **A)** Données non redressées ; les pointillés correspondent à l'intervalle de confiance à 95% ; **B)** Données redressées sur la population générale française.



Fertilité et facteurs environnementaux

L'utilisation de l'approche des durées en cours pour estimer l'effet de facteurs environnementaux ou de caractéristiques générales et comportementales est illustrée dans le Tableau 5. La consommation de tabac maternelle était associée à un ratio temporel de 1,03 (IC 95%, 0,80 à 1,32), qui n'indique pas d'association entre la consommation de tabac et la durée sans contraception. Ces analyses devront être confirmées, notamment en se restreignant aux couples déclarant avoir arrêté d'utiliser une méthode contraceptive afin de rechercher une grossesse.

Tableau 5 : Ratios temporels (RT) et intervalles de confiance à 95% (IC 95%) associés à la consommation de tabac par la femme, parmi des couples n'utilisant pas de contraception. Les ratios temporels sont simultanément ajustés sur l'ensemble des variables du tableau.

Caractéristique	RT*	IC 95%
Tabagisme maternel**		
Non	1	
Oui	1,03	0,80 ; 1,32
Age maternel (ans)**		
18-24	1,43	0,96 ; 2,13
25-29	1	
30-34	1,21	0,91 ; 1,62
35-39	1,09	0,78 ; 1,53
40-44	0,73	0,38 ; 1,40
Fréquence des rapports sexuels**		
<1 par mois	1,51	0,79 ; 2,87
1-3 par mois	1,54	1,11 ; 2,14
1-2 par semaine	1,08	0,83 ; 1,42
≥ 3 par semaine	1	
Durée moyenne du cycle menstruel		
<27 jours	1	
27 – 29 jours	0,88	0,65 ; 1,19
≥ 30 jours	0,70	0,51 ; 0,96

* Le ratio temporel peut être interprété comme une estimation du ratio des durées totales sans contraception avant une grossesse éventuelle entre les groupes comparés, une valeur supérieure à 1 indiquant une augmentation de la durée d'infécondité dans le groupe exposé.

** Au début de la période de rapports sexuels sans contraceptions.

Discussion et conclusion

L'Observatoire de la Fertilité en France est un projet multidisciplinaire ayant des objectifs descriptifs, méthodologiques et étiologiques. Sur le plan méthodologique, nous avons produit des résultats très originaux permettant de comparer systématiquement les différentes approches utilisées pour caractériser la fertilité des couples et leur sensibilité aux facteurs environnementaux ; nous avons réalisé différents développements biostatistiques concernant l'approche des durées en cours récemment proposée pour caractériser la fertilité ; sur le plan descriptif, nous avons fourni une première estimation de la fertilité (infécondité involontaire) des couples vivant en France, sans nous restreindre aux couples féconds ou à ceux choisissant de médicaliser leur infécondité ; sur le plan étiologique, nos premiers résultats ne confirment pas l'effet fort de la consommation de tabac sur la fertilité des couples indiqué par notre étude de faisabilité²⁸, de plus petite taille ; ce dernier point mérite des développements.

Ce travail constitue la première comparaison de l'ensemble des approches utilisées pour estimer la fertilité des couples en population générale. Le bon comportement de l'outil de simulation dans des situations simples a permis de le valider (non détaillé). La comparaison des niveaux de fertilité estimés par les différentes approches dans la situation "réaliste" confirme la tendance à la surestimation de l'approche rétrospective, et la cohérence des 3 autres approches.

Les résultats concernant l'aptitude de chaque approche à mettre en évidence l'effet d'un facteur sur la fertilité des couples sont plus complexes à interpréter. En effet, notre simulation a mis en évidence une sous-estimation de l'effet estimé du facteur de risque par les approches de cohorte incidente, prévalente et reposant sur les grossesses lorsque le modèle de Cox est utilisé pour analyser les données, comme c'est généralement le cas en pratique. Cette sous-estimation, qui pourrait être due à l'utilisation du modèle de Cox dans un contexte où toutes les sources d'hétérogénéité de la population ne sont pas prises en compte³⁰, rend la comparaison des 4 approches à l'aide du modèle de Cox difficile, et nous a amenés à utiliser aussi un modèle de type AFT pour analyser les données. Ce modèle indique que, dans le cas d'un facteur influençant la fécondabilité de façon multiplicative, ce sont les approches de cohorte incidente et celle reposant sur les grossesses qui sont les moins biaisées. Ce bon comportement de l'approche reposant sur les grossesses (qui exclut les couples inféconds) n'est pas étonnant dans ce contexte, car lorsqu'un facteur influence la fécondabilité de façon multiplicative, il a peu d'influence (en termes de délai pour concevoir) sur la fécondabilité des sujets dont la fécondabilité est déjà basse avant l'exposition, alors que pour un groupe de sujets assez féconds (par exemple une fécondabilité à 0,3), une diminution de la fécondabilité à 0,21 (si le facteur est associé à un risque relatif de 0,7) entraînera une augmentation plus conséquente de la proportion de couples ne concevant pas durant les premiers mois. Une approche qui, comme celle reposant sur les grossesses, se prive de l'information venant des couples stériles ou peu féconds, ne perd donc pas réellement une information importante et pourra rester efficace dans ce contexte. Il en va tout autrement dans l'hypothèse d'un facteur augmentant le risque de stérilité (sans affecter la fécondabilité des couples restant fertiles) : dans ce cas, une approche telle que celle des durées en cours se révèle plus efficace.

Ces résultats très originaux permettent de mieux comprendre dans quelle situation chaque design d'étude est susceptible de se révéler efficace, et seront précieux pour interpréter les résultats d'études concernant l'influence de l'environnement sur la fertilité. Ils permettront de définir l'approche la plus adaptée pour suivre dans le temps la fertilité des couples de la population générale. Ils incitent aussi à considérer des approches statistiques alternatives à celle du modèle de Cox.

Du point de vue de la santé publique, nous avons fourni une estimation de la proportion de couples restant sans contraception 6, 12 et 24 mois après le début d'une période sans contraception. Ces estimations, qui nécessitent encore d'être redressées par une approche de pondération, ne correspondent pas précisément à la proportion de couples involontairement inféconds, car elles excluent les couples ayant débuté un traitement médical de l'infertilité ; elles peuvent donc être vues comme une valeur minorant la proportion de couples involontairement inféconds. L'étape de suivi des couples, qui est en cours, et qui sera analysée selon l'approche de cohorte prévalente, permettra d'affiner ces estimations ; bien que reposant sur les mêmes couples, cette étape de suivi peut être considérée comme apportant des informations statistiquement indépendantes de l'estimation des durées en cours, dans la mesure où l'une repose sur le délai entre le début de la période sans contraception et l'inclusion, alors que l'autre repose sur le délai entre l'inclusion et la fin de la période sans contraception. Les données de suivi permettront aussi de décrire la fréquence, le délai et les conditions de recours aux traitements de l'infécondité, ainsi que de fournir des éléments sur les grossesses non planifiées, via le suivi d'un sous-échantillon des femmes non éligibles lors de l'inclusion.

Le fait que nous n'ayons pas retrouvé d'association entre le tabagisme maternel et la fertilité, contrairement aux résultats de notre étude pilote (de taille beaucoup plus limitée) reposant sur la même approche ²⁸, nécessite d'être éclairci. Les pistes à explorer consistent à étudier le rôle possible de biais potentiels tels que ceux dus aux tendances temporelles dans l'exposition, ou à la planification des grossesses ; les données de suivi pourront aussi être mobilisées, ainsi que les résultats de notre comparaison de l'efficacité des différentes approches utilisées pour caractériser l'influence de l'environnement sur la fertilité.

La cohorte constituée dans le cadre de ce projet est à notre connaissance une des plus larges cohortes prospectives sur la fertilité jamais constituée. Elle est une base d'une très grande richesse pour des travaux méthodologiques et étiologiques sur la fertilité des couples.

Remerciements :

Ce projet a bénéficié du soutien de l'ANR (programme Santé Environnement Santé Travail), de l'AFSSET (APR Santé Environnement) et de l'Institut de Veille Sanitaire. L'équipe d'Epidémiologie Environnementale appliquée à la Fertilité et la Reproduction Humaine bénéficie du soutien du programme Avenir de l'Inserm.

Nous remercions Lucette Aussel (Inserm) pour son assistance technique.

Références

1. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *British Medical Journal* 1992;305:609-613.
2. Swan SH, Elkin EP, Fenster L. The question of declining sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934-1996. *Environmental Health Perspectives* 2000;108(10):961-6.
3. Adami HO, Bergstrom R, Mohner M, Zatonski W, Storm H, Ekblom A, Tretli S, Teppo L, Ziegler H, Rahu M, et al. Testicular cancer in nine northern European countries. *Int J Cancer* 1994;59(1):33-8.
4. Slama R, Bouyer J, Remontet L, Spira A. Epidemiology of Male Reproductive Function: a Field Searching for Tools. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique* 2004;52(3):221-242.
5. Slama R, Kold-Jensen T, Scheike T, Ducot B, Spira A, Keiding N. How would a decline in sperm concentration over time influence the probability of pregnancy? *Epidemiology* 2004;15(4):458-465.
6. Leridon H, Slama R. The impact of a decline in fecundity and of pregnancy postponement on final number of children and demand for assisted reproduction technology. *Hum. Reprod.* 2008;23(6):1312-1319.
7. Andersen AG, Jensen TK, Carlsen E, Jorgensen N, Andersson AM, Krarup T, Keiding N, Skakkebaek NE. High frequency of sub-optimal semen quality in an unselected population of young men. *Human Reproduction* 2000;15(2):366-72.
8. Boisen KA, Kaleva M, Main KM, Virtanen HE, Haavisto AM, Schmidt IM, Chellakooty M, Damgaard IN, Mau C, Reunanen M, Skakkebaek NE, Toppari J. Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet* 2004;363(9417):1264-9.
9. Olsen J, Andersen PK. We should monitor human fecundity, but how? A suggestion for a new method that may also be used to identify determinants of low fecundity. *Epidemiology* 1999;10:419-421.
10. Olsen J, Rachootin P. Invited Commentary: Monitoring Fecundity over Time--If We Do It, Then Let's Do It Right. *American Journal of Epidemiology* 2003;157(2):94-97.
11. Selevan SG, Borkovec L, Slott VL, Zudova Z, Rubes J, Evenson DP, Perreault SD. Semen quality and reproductive health of young Czech men exposed to seasonal air pollution. *Environ Health Perspect* 2000;108(9):887-94.
12. Sokol RZ, Kraft P, Fowler IM, Mamet R, Kim E, Berhane KT. Exposure to environmental ozone alters semen quality. *Environ Health Perspect* 2006;114(3):360-5.
13. Slama R, Darrow LA, Parker JD, Woodruff TJ, Strickland M, Nieuwenhuijsen M, Glinianaia S, Hoggatt KJ, Kannan S, Hurley F, Kalinka J, Sram R, M. B, Wilhelm M, Heinrich J, Ritz B. Atmospheric Pollution and Human Reproduction: Report of the Munich International Workshop. *Environ Health Perspect* 2008;116(6):791-798.
14. Dejmeek J, Jelinek R, Solansky I, Benes I, Sram RJ. Fecundability and parental exposure to ambient sulfur dioxide. *Environ Health Perspect* 2000;108(7):647-654.
15. Maître A, Slama R. Fecundability and Parental Exposure to Ambient Sulfure Dioxide [commentaire]. *Extrapol* 2006(28):12-14 (http://www.invs.sante.fr/publications/extrapol/28/extrapol_28.pdf).
16. Watanabe N, Oonuki Y. Inhalation of diesel engine exhaust affects spermatogenesis in growing male rats. *Environ Health Perspect* 1999;107(7):539-44.
17. Watanabe N, Kurita M. The masculinization of the fetus during pregnancy due to inhalation of diesel exhaust. *Environ Health Perspect* 2001;109(2):111-9.
18. Veras MM, Damaceno-Rodrigues NR, Guimaraes Silva RM, Scoriza JN, Saldiva PH, Caldini EG, Dolhnikoff M. Chronic exposure to fine particulate matter emitted by traffic affects reproductive and fetal outcomes in mice. *Environ Res* 2009;109(5):536-43.
19. Baird DD, Wilcox AJ, Weinberg CR. Use of time to pregnancy to study environmental exposures. *Am J Epidemiol* 1986;124(3):470-80.
20. Joffe M, Key J, Best N, Keiding N, Scheike T, Jensen TK. Studying time to pregnancy by use of a retrospective design. *Am J Epidemiol* 2005;162(2):115-24.
21. Sallmen M, Lindbohm ML, Nurminen M. Paternal exposure to lead and infertility. *Epidemiology* 2000;11(2):148-52.
22. Slama R, Ducot B, Keiding N, Bouyer J. Studying human fertility and environmental exposures. *Environmental Health Perspectives* 2004;112(11):A604.

23. Keiding N. Independent delayed entry (with discussion). In: Klein JP, Goel PK, eds. *Survival analysis: State of the Art*. Dordrecht: Kluwer, 1992.
24. Leridon H. Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age? A model assessment. *Hum Reprod* 2004;19(7):1548-53.
25. Keiding N, Kvist K, Hartvig H, Tvede M, Juul S. Estimating time to pregnancy from current durations in a cross-sectional sample. *Biostatistics* 2002;3:565-578.
26. Yamaguchi K. Accelerated failure-time mover-stayer regression models for the analysis of last-episode data. *Sociological Methodology* 2003;33:81-110.
27. Efron B, Tibshirani R. *An introduction to the bootstrap*. Monographs on statistics and applied probability. New York: Chapman & Hall, 1993.
28. Slama R, Ducot B, Carstensen L, Lorente C, de La Rochebrochard E, Leridon H, Keiding N, Bouyer J. Feasibility of the Current-Duration Approach to Studying Human Fecundity. *Epidemiology* 2006;17(4):440-449.
29. Keiding N, Kvist K, Hartvig H, Tvede M, Juul S. Estimating time to pregnancy from current durations in a cross-sectional sample. *Biostatistics* 2002;3(4):565-578.
30. Gail MH, Eagan RT, Feld R, Ginsberg R, Goodell B, Hill L, Holmes EC, Lukeman JM, Mountain CF, Oldham RK, et al. Prognostic factors in patients with resected stage I non-small cell lung cancer. A report from the Lung Cancer Study Group. *Cancer* 1984;54(9):1802-13.