

3

Fertilité des couples

Le fait que la production de spermatozoïdes ou leur mobilité soit altérée témoigne d'une dysfonction de la physiologie de la spermatogenèse ou de la maturation du gamète mâle. La conséquence la plus évidente de cette pathologie pourrait être une diminution de l'aptitude à concevoir. En effet, du point de vue de la santé publique, une détérioration des caractéristiques spermatoïques n'a de conséquence que si elle a des répercussions sur l'aptitude des couples à concevoir, ou sur la proportion de couples susceptibles d'avoir recours à une assistance médicale à la procréation, ou encore sur la proportion de couples n'obtenant pas le nombre d'enfants qu'ils souhaitent.

Les données sur l'évolution temporelle de la fécondité ou du recours à l'assistance médicale à la procréation ne peuvent être interprétées directement, plusieurs facteurs comportementaux, sociaux, psychologiques ou liés à l'évolution de la palette de l'offre médicale en termes d'assistance médicale à la procréation étant susceptibles d'avoir un rôle majeur et difficilement contrôlable sur ces tendances. Des études sur les tendances temporelles de marqueurs de fertilité des couples moins dépendants de ces facteurs sociaux et psychologiques, tels que la fécondabilité ou l'infécondité involontaire de 12 ou 24 mois, pourraient permettre de discuter la plausibilité d'une évolution temporelle de la fertilité biologique des couples. De telles études sont très rares (Leridon, 1991 ; Joffe, 2000 ; Jensen et coll., 2005 ; Scheike et coll., 2008). Des travaux plus indirects, reposant sur des simulations, ont également été réalisés (Bonde et coll., 1999 ; Slama et coll., 2004 ; Leridon et Slama, 2008). Avant d'analyser ces travaux, il est important de définir les principales notions relatives à la fertilité des couples.

Fertilité, fécondité : définitions

La fertilité est l'aptitude biologique des couples à obtenir une naissance vivante. La fécondité désigne le nombre d'enfants d'une femme ou d'un couple. Le terme infécond désigne le fait de ne pas avoir eu d'enfant, indépendamment de la raison, qui peut aussi bien résulter d'un choix du couple que d'une infertilité (biologique). Si on veut indiquer que cette infécondité est subie par le couple, on utilise l'expression d'infécondité involontaire, en général assortie d'une notion de durée (par exemple, infécondité involontaire

de 12 mois). La fécondité dépend fortement, au niveau de la société, de la politique vis-à-vis des familles (structures et modalités de garde des enfants, congés maternité ou paternité, accès des femmes au travail, allocations familiales...) et au niveau personnel des caractéristiques et choix des couples. Pour ces raisons, la fécondité est généralement considérée comme un piètre marqueur de la fertilité des couples, même si des tentatives ont été faites pour interpréter des évolutions de la fécondité dans certains groupes de la population comme le signe de tendance de la fertilité. Ainsi, des auteurs danois ont interprété la diminution du taux de fécondité des adolescentes (à un âge où l'essentiel des grossesses sont non prévues) comme suggérant une diminution de la fertilité des jeunes danois (Jensen et coll., 2002).

La notion de fécondabilité correspond à la probabilité mensuelle (ou par cycle menstruel) de grossesse pour des couples n'utilisant pas de méthode contraceptive (Gini, 1924). Son utilisation s'est d'abord limitée à la démographie (Leridon, 1973), avant de passer dans le champ de l'épidémiologie dans les années 1980 (Schwartz et Mayaux, 1982 ; Baird et coll., 1986). Cette notion a été utilisée tant pour décrire la fertilité des couples que pour étudier l'influence de paramètres biologiques ou de facteurs environnementaux sur la fertilité.

L'approche principalement utilisée pour estimer la fécondabilité consiste à identifier un échantillon de grossesses (en se limitant souvent à celles ayant abouti à une naissance vivante, pour des raisons de qualité de mémorisation) et à mesurer rétrospectivement le délai nécessaire pour concevoir (DNC) ces grossesses, soit à partir des registres de naissance dans les études historiques (Gini, 1924), soit en interrogeant directement les femmes juste après, voire des années après l'accouchement. Il s'agit de « l'approche reposant sur les grossesses » (Joffe et coll., 2005). Une limite potentielle de cette approche tient aux erreurs de mesure, liées notamment à la difficulté d'identifier précisément, dans ce contexte rétrospectif, les grossesses survenues alors que le couple utilisait une méthode de contraception, et aux erreurs de mémorisation des couples sur la durée écoulée entre l'arrêt de la contraception et le début de la grossesse. Enfin, le fait que les tentatives de grossesse infructueuses soient exclues, est susceptible de biaiser l'effet estimé des facteurs environnementaux sur la fertilité (Sallmen, 2001 ; Slama et coll., 2004).

La connaissance du délai nécessaire avant une grossesse éventuelle dans une population incluant les couples restant sans enfant permet de définir la proportion de couples souffrant d'infécondité involontaire de 12 mois, ou davantage. Plutôt que la fécondabilité, c'est la connaissance des taux d'infécondité involontaire à 12 ou 24 mois qui constitue l'information pertinente du point de vue de la santé publique, car cette infécondité involontaire détermine plus directement (mais pas automatiquement) les souffrances du couple et influence le recours éventuel à des traitements médicaux d'assistance à la procréation qui peuvent être longs et douloureux.

Études rétrospectives sur la fertilité des couples : données internationales

Un très petit nombre d'études ont cherché à décrire des variations temporelles de la fertilité (ou de l'infécondité involontaire) des couples au cours des dernières décennies (discuté par Joffe, 2009) ; elles concernent des populations vivant au Royaume-Uni (Joffe, 2000), Danemark (Jensen et coll., 2005), Suède (Akre et coll., 1999 ; Scheike et coll., 2008) et aux États-Unis (Stephen et Chandra, 2006).

Aux États-Unis, le *National Center for Health Statistics* réalise périodiquement des études sur la structure des familles et l'ensemble des facteurs permettant de décrire et comprendre les évolutions dans la fécondité du pays (*National Fertility Survey*, à partir de 1965 et *National Survey of Family Growth*⁴, à compter de 1973). À partir des données des études de 1965, 1976, 1982, 1988, 1995 et 2002, réalisées auprès d'échantillons représentatifs de femmes de 15 à 44 ans, la fréquence de l'infécondité involontaire de 12 mois ou plus chez les femmes mariées de 15 à 44 ans a été estimée (Stephen et Chandra, 2006). Cette fréquence était obtenue en rapportant le nombre de femmes mariées et sexuellement actives qui, au moment de l'étude, n'utilisaient pas de méthode permettant d'éviter une grossesse depuis 12 mois ou plus, au nombre total de femmes mariées de 15 à 44 ans lors de l'étude, qu'elles recherchent ou non une grossesse. Elle diminuait au cours du temps, passant de 11 % en 1965 à 7 % en 2002. L'interprétation de cette étude, très discutée, est délicate, car l'indicateur utilisé est complexe (complexité qui ne semble pas avoir été prise en compte dans le traitement des données) et ne permet pas de s'affranchir d'évolutions dans la structure socio-démographique ou les intentions de fécondité des familles. À titre d'illustration, cet indicateur ne comptabilise pas les couples ayant souffert d'infécondité involontaire de 12 mois ou plus avant l'étude, mais qui auraient conçu à la suite d'un traitement peu avant l'étude (Guzick et Swan, 2006). À partir de la même étude, une augmentation des troubles de la fertilité entre 1982 (10,8 % des femmes mariées de 15 à 44 ans) et 1995 (12,9 % des femmes mariées de 15 à 44 ans) avait également été décrite. Les troubles de la fertilité, dans cette nouvelle étude, correspondaient à une stérilité non acquise chirurgicalement, à l'existence d'un antécédent de difficulté à concevoir, ou à l'absence de conception durant les 36 mois précédant l'étude, en l'absence de méthode permettant d'éviter une grossesse (Chandra et Stephen, 1998). Ceci illustre l'importance des aspects méthodologiques dans ce type d'étude.

Les données européennes sur la question sont limitées. À partir d'un échantillon de 1 540 foyers recrutés et interrogés en 1996 et représentatifs des foyers du Royaume-Uni, Joffe (2000) a cherché à décrire des tendances temporelles dans le délai pour concevoir une grossesse. L'échantillon concernait 894

4. Voir http://www.cdc.gov/nchs/nsfg/about_nsfg.htm

femmes et 646 hommes âgés de 16 à 59 ans lors de l'étude, qui ont décrit le délai nécessaire pour concevoir leur première grossesse, survenue entre 1961 et 1993. Contrairement à l'hypothèse initiale de l'auteur, ce délai avait tendance à diminuer avec l'année de début de recherche de la grossesse, que ce soit pour les tentatives de grossesse rapportées par les femmes ou celles rapportées par les hommes. Dans une autre étude rétrospective auprès de jumeaux danois nés entre 1931 et 1952, aucune tendance à la détérioration de la fertilité des couples au cours du temps n'a été rapportée pour les tentatives de grossesse débutées entre 1948 et 1977 (Jensen et coll., 2005). Les couples avaient été interrogés en 1997. Enfin, des données suédoises sur le délai nécessaire pour concevoir ont été recueillies de façon systématique lors de la première visite anténatale à partir de 1982. Ces données ont été analysées par une première équipe (Akre et coll., 1999), qui n'a pas pris en compte le biais potentiel lié à des problèmes de troncature, qui induit une sous-représentation des délais de conception longs en début de période d'étude, et une sur-représentation des délais de conception courts en fin de période d'étude (Jensen et coll., 2000). Ces données ont été réanalysées par l'équipe du département de biostatistique de l'Université de Copenhague, qui a corrigé l'impact potentiel de ce biais (Scheike et coll., 2008). L'analyse indique une tendance générale à la diminution de la fréquence de l'hypofertilité (délai pour concevoir supérieur à un an) sur la période 1982-2000, avec une possible augmentation durant la période 1988-1993 (Scheike et coll., 2008). Seules les études auprès des jumeaux danois et aux États-Unis avaient cherché à prendre en compte les couples ayant eu une tentative de grossesse infructueuse. Il faut également noter qu'à part l'étude réalisée en Suède (Scheike et coll., 2008) où le recueil de l'information a eu lieu en début de grossesse, les données sur le délai pour concevoir ont été obtenues après la grossesse éventuelle, souvent avec plusieurs dizaines d'années de décalage, et avec un intervalle de mémorisation plus long pour les tentatives de grossesse anciennes, par rapport aux plus récentes.

Études rétrospectives sur la fertilité des couples : données en France

En France, différentes études démographiques ont été réalisées, en utilisant un indicateur d'infertilité ressentie. Il s'agissait de l'existence de tentatives de grossesses infructueuses, ou de tentatives de grossesse ayant abouti, mais au bout d'un délai plus long que la femme ne l'aurait souhaité, et dont la fréquence a été décrite dans trois études réalisées à partir d'un échantillon représentatif de femmes de moins de 44 ans en 1978, 1988 et 1994 (Leridon, 2007). La proportion de femmes déclarant une incapacité à concevoir, rapportée au nombre de femmes ayant recherché une grossesse, était de 3,6 % en 1978 ; ce taux était de 6,3 % en 1988 et de 11,9 % en 1994. La proportion de

femmes déclarant une difficulté à concevoir était de 14,6 % en 1978, de 24,8 % en 1988 et de 23,3 % en 1994 (repris par Leridon, 2007). Ces augmentations temporelles sont difficiles à interpréter du fait de la nature subjective de l'indicateur mesuré : il est en effet possible qu'avec le temps, et la médiatisation croissante des troubles de la fertilité et de leurs traitements médicaux, les couples soient de plus en plus impatients dans l'obtention d'une grossesse ou, symétriquement, de moins en moins résignés, et donc de plus en plus enclins à décrire une tentative de grossesse comme trop longue dans les années 1990, par rapport aux couples qui recherchaient une grossesse dans les années 1970. La part des facteurs biologiques, sociétaux et psychologiques est donc très difficile à faire avec de telles approches (Leridon, 1991).

Impact possible des modifications de la qualité du sperme sur la fertilité

La question de l'évolution de la fertilité des couples a aussi été abordée de façon plus indirecte, à l'aide d'une approche reposant sur des simulations statistiques, qui peuvent se révéler très informatives à partir du moment où les hypothèses de départ sont suffisamment précises. Un des enjeux est de partir d'une hypothèse réaliste en termes de détérioration temporelle de la distribution de la concentration spermatique dans la population. En effet, l'existence de la relation non linéaire entre concentration spermatique et probabilité de grossesse (Slama et coll., 2002) fait que, pour une même diminution de la concentration moyenne de la concentration spermatique dans la population, l'impact sur la fécondabilité risque d'être différent selon que cette diminution de la moyenne soit obtenue par une diminution homogène chez tous les hommes (par exemple, de 50 %), ou par une diminution importante (-80 % par exemple) chez les hommes partant d'une concentration élevée et par une diminution relativement plus faible (-20 % par exemple) chez ceux partant d'une concentration plus basse. Pour construire un tel déclin réaliste, les données recueillies au Cecos du Kremlin-Bicêtre publiées par Auger et coll. (1995) ont été utilisées. Ces données couvraient une période d'environ 15 ans, et l'approche statistique a permis de décrire un déclin hypothétique sur une période de 45 ans, proche de la période d'environ 50 ans de l'étude de Carlsen et coll. (1992). L'amplitude du déclin simulé correspondait à une diminution de 47 % de la concentration spermatique médiane en 45 ans. L'application de la fonction de poids permettant de simuler le déclin à la cohorte des *First Pregnancy Planners* danois, qui constitue une des rares études sur le délai pour concevoir dont le recrutement ne se restreignait pas à des couples obtenant finalement une grossesse, a permis d'estimer les conséquences du déclin sur la fécondabilité des couples. Cette diminution de la concentration spermatique de 47 % en médiane était susceptible d'entraîner une diminution de 15 % de la fécondabilité des couples (Slama et coll., 2004).

La fécondabilité ne représentant que la probabilité mensuelle de grossesse, il était nécessaire de traduire cette variation de la fécondabilité de façon plus parlante en termes démographiques ou de santé publique. Ceci a été fait à l'aide d'un modèle démographique développé par Henri Leridon (Leridon et Slama, 2008). Ce modèle démographique simule de façon très réaliste l'ensemble de la vie reproductive d'une cohorte de sujets, en prenant en compte la distribution de l'âge lors des tentatives de grossesse, l'évolution avec l'âge de la fertilité et du risque de fausse-couche spontanée, le temps mort post-partum... Une diminution de 15 % de la fécondabilité a été implémentée dans cette population (dont les caractéristiques de fécondité de départ étaient proches de celles de la population vivant en France en 2000) en faisant différentes hypothèses sur la façon dont cette diminution de la fécondabilité concernait la population. Le déclin pouvait être soit homogène (même diminution relative pour tous les couples), soit hétérogène (la diminution de la fécondabilité n'affectait que les couples partant d'une valeur inférieure à 0,20). Dans tous les cas, le déclin de 15 % de la fécondabilité avait un impact très limité sur la fécondité des couples, c'est-à-dire la taille de leur descendance finale, voisine de 2 enfants par femme. En revanche, l'impact était plus notable sur l'autre face de la question, c'est-à-dire la proportion de couples souffrant d'infécondité involontaire. Selon l'hypothèse faite sur l'homogénéité de la variation de la fécondabilité dans la population, la diminution de 15 % dans la fécondabilité était susceptible d'entraîner une augmentation de la proportion de couples involontairement inféconds durant 12 mois allant de 17 à 53 % ; la proportion de couples avec moins d'enfants qu'ils ne le souhaitaient augmentait entre 5 et 23 %, alors que la proportion de couples éligibles pour une assistance médicale à la procréation augmentait de 14 à 73 % (tableau 3.1).

Tableau 3.1 : Effet d'une diminution de la fécondabilité de 7 ou 15 % sur différentes caractéristiques de la population générale, à partir d'un modèle démographique (Leridon et Slama, 2008) (taux initial de fertilité : 2)

	Pop initiale	Changement relatif en fécondabilité							
		Diminution de 7 %				Diminution de 15 %			
		Diminution homogène		Diminution hétérogène		Diminution homogène		Diminution hétérogène	
		Variation (%)		Variation (%)		Variation (%)		Variation (%)	
Fécondabilité moyenne	0,231	0,215	- 6,9	0,214	- 7,4	0,197	- 14,7	0,19	- 15,2
Âge moyen de maternité	29,2	29,2	0,0	29,3	0,3	29,2	0,0	29,5	1,0
Nombre final moyen d'enfants	2,00	1,98	- 0,8	1,98	- 0,8	1,96	- 2,0	1,92	- 4,1

	Pop initiale	Changement relatif en fécondabilité							
		Diminution de 7 %				Diminution de 15 %			
		Diminution homogène		Diminution hétérogène		Diminution homogène		Diminution hétérogène	
		Variation (%)	Variation (%)	Variation (%)	Variation (%)	Variation (%)	Variation (%)	Variation (%)	Variation (%)
Temps moyen à concevoir (mois)	9,6	10,0	4,2	10,5	9,4	10,7	11,5	14,5	51,0
TTC moyen >1 an (pour 100 1 ^{res} naissances)	20,5	21,8	6,3	24,0	17,1	23,9	16,6	31,4	53,2
Infertile après 5 ans (pour 100 mariages)	6,7	7,1	6,0	7,1	6,0	7,5	11,9	10,3	53,7
Couples sans enfants (%)	11,7	11,9	1,7	11,9	1,7	12,2	4,3	12,8	9,4
Couples sans enfants involontairement (%)	9,9	10,0	1,0	10,0	1,0	10,2	3,0	10,8	9,1
Couples avec moins d'enfants que voulus (%)	14,9	15,1	1,3	15,1	1,3	15,7	5,4	18,3	22,8
Couples éligibles pour assistance médicale à la procréation (%)	11,6	12,2	5,2	12,6	8,6	13,2	13,8	20,1	73,3
Couples avec plus d'enfants que voulus (%)	15,8	14,5	- 8,2	14,5	- 8,2	13,5	- 14,6	13,0	- 17,7
Naissances non planifiées (pour 100 naissances)	15,5	14,4	- 7,1	14,4	- 7,1	13,3	- 14,2	13,6	- 12,3

TTC : temps moyen à concevoir

Si la détérioration temporelle de certaines caractéristiques spermatiques dans certaines régions des pays industrialisés semble plausible, aucune conclusion forte concernant l'évolution temporelle de la fertilité des couples au cours des dernières décennies dans les pays industrialisés ne peut être apportée. Les quelques études ayant reposé sur des indicateurs tels que la fécondabilité (estimée à partir du délai nécessaire pour concevoir), et qui avaient souvent des limitations méthodologiques, n'indiquent pas de détérioration temporelle de la fertilité des couples dans certaines zones de la Suède, du Danemark ou du Royaume-Uni. Des travaux plus indirects indiquent que, en supposant qu'il y a bien eu une détérioration de la concentration spermatique avec l'amplitude correspondant à une diminution de la médiane d'environ 50 % en 50 ans, et en supposant qu'aucune autre caractéristique de fertilité (féminine notamment) n'a évolué durant la même période, cette détérioration des caractéristiques spermatiques aurait pu avoir un impact sur la proportion de couples

souffrant d'infécondité involontaire ou éligibles pour une assistance médicale à la procréation. Ces travaux reposant sur des approches différentes ne sont pas contradictoires (ils pourraient par exemple être expliqués par une amélioration de la composante féminine de la fertilité, qui compenserait l'éventuelle détérioration du volet masculin de la fertilité). Dans l'ensemble, ils ne permettent pas d'apporter de conclusion forte concernant l'évolution temporelle de la fertilité des couples au cours des dernières décennies dans les pays industrialisés. Comme pour les malformations congénitales des organes reproducteurs, l'absence de système de surveillance standardisé en France et dans la plupart des autres pays ne permet pas de répondre précisément à la question de l'existence de tendances temporelles de la fertilité des couples au cours des dernières décennies.

BIBLIOGRAPHIE

AKRE O, CNATTINGIUS S, BERGSTROM R, KVIST U, TRICHOPOULOS D, EKBOM A. Human fertility does not decline: evidence from Sweden. *Fertil Steril* 1999, **71** : 1066-1069

AUGER J, KUNSTMANN JM, CZYGLIK F, JOUANNET P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years [see comments]. *N Engl J Med* 1995, **332** : 281-285

BAIRD DD, WILCOX AJ, WEINBERG CR. Use of time to pregnancy to study environmental exposures. *Am J Epidemiol* 1986, **124** : 470-480

BONDE JP, HJOLLUNDN HKOLSTAD HA, ABELL A, LARSEN SB. Environmental semen studies--is infertility increased by a decline in sperm count? *Scand J Work Environ Health* 1999, **25** (Suppl 1) : 12-16

CARLSEN E, GIWERCMAN A, KEIDING N, SKAKKEBAEK NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *British Medical Journal* 1992, **305** : 609-613

CHANDRA A, STEPHEN EH. Impaired fecundity in the United States: 1982-1995. *Fam Plann Perspect* 1998, **30** : 34-42

GINI C. Premières recherches sur la fécondabilité des femmes. Presented at Proceedings of the International Mathematical Congress, Toronto 1924

GUZICK DS, SWAN S. The decline of infertility: apparent or real? *Fertil Steril* 2006, **86** : 524-526, discussion 34

JENSEN TK, CARLSEN E, JORGENSEN N, BERTHELSEN JG, KEIDING N, et coll. Poor semen quality may contribute to recent decline in fertility rates. *Hum Reprod* 2002, **17** : 1437-1440

JENSEN TK, JOFFE M, SCHEIKE T, SKYTTHE A, GAIST D, CHRISTENSEN K. Time trends in waiting time to pregnancy among Danish twins. *Hum Reprod* 2005, **20** : 955-964

JENSEN TK, KEIDING N, SCHEIKE T, SLAMA R, SPIRA A. Declining human fertility? [letter; comment]. *Fertil Steril* 2000, **73** : 421-423

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** : 115-124

- JOFFE M. Time trends in biological fertility in Britain [see comments]. *Lancet* 2000, **355** : 1961-1965
- JOFFE M. What has happened to human fertility? *Hum Reprod* 2009, **20** : 523-524
- 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** : 1312-1319
- LERIDON H. Aspects biométriques de la fécondité humaine. Paris: Presses Universitaires de France, 1973
- LERIDON H. Stérilité et hypofertilité : du silence à l'impatience ? *Population* 1991, **2** : 227-248
- LERIDON H. Studies of fertility and fecundity: comparative approaches from demography and epidemiology. *C R Biol* 2007, **330** : 339-346
- SALLMEN M. Exposure to lead and male fertility. *Int J Occup Med Environ Health* 2001, **14** : 219-222
- SCHEIKE TH, RYLANDER L, CARSTENSEN L, KEIDING N, JENSEN TK, et coll. Time trends in human fecundability in Sweden. *Epidemiology* 2008, **19** : 191-196
- SCHWARTZ D, MAYAUX MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. Federation CECOS. *N Engl J Med* 1982, **306** : 404-406
- SLAMA R, EUSTACHE F, DUCOT B, JENSEN TK, JØRGENSEN N, HORTE A, et coll. Time to pregnancy and semen parameters: a cross-sectional study among fertile couples from four European cities. *Hum Reprod* 2002, **17** : 503-515
- 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** : 458-465
- STEPHEN EH, CHANDRA A. Declining estimates of infertility in the United States: 1982-2002. *Fertil Steril* 2006, **86** : 516-523