



**HAL**  
open science

# Devenir à long terme de couples traités par fécondation in vitro dans la cohorte DAIFI

Pénélope Troude

► **To cite this version:**

Pénélope Troude. Devenir à long terme de couples traités par fécondation in vitro dans la cohorte DAIFI. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Sud - Paris XI, 2013. Français. NNT : 2013PA11T035 . tel-00933360

**HAL Id: tel-00933360**

**<https://theses.hal.science/tel-00933360>**

Submitted on 20 Jan 2014

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Paris-Sud 11  
UFR de Médecine

École Doctorale de Santé Publique  
ED420

*Thèse en vue de l'obtention du diplôme de  
docteur de l'université de Paris-Sud 11  
en Santé Publique  
Spécialité épidémiologie*

**Devenir à long terme  
de couples traités par fécondation *in vitro*  
dans la cohorte DAIFI**

Pénélope TROUDE

Thèse réalisée au sein du CESP U1018 Inserm-Université Paris-Sud 11 et de l'Ined  
Sous la direction d'Elise de LA ROCHEBROCHARD

Thèse soutenue le 21/06/2013

Jury de soutenance :

Pr. Joël Coste	Président du jury
Pr. Dominique Royère	Rapporteur
Dr. Pierre-Yves Ancel	Rapporteur
Pr. Patrick Rozenberg	Membre du jury
Laurent Toulemon	Membre du jury
Elise de La Rochebrochard	Directeur



## Remerciements

*Je voudrais remercier toutes les personnes qui m'ont apporté leur aide méthodologique, logistique ou psychologique et qui ont ainsi contribué à l'élaboration de cette thèse.*

*Tout d'abord, je souhaite remercier Elise de La Rochebrochard, qui a accepté de diriger ce travail, pour sa bonne humeur, son enthousiasme (100% des gagnants ont tenté leur chance), sa disponibilité (vive Londres), sa patience et l'immense plaisir que j'ai toujours à travailler avec elle ! Que vais-je faire sans toi ?*

*Merci à Jean Bouyer pour sa présence et son soutien tout au long de cette thèse, pour nos discussions scientifiques et métaphysiques, dans son bureau ou chez le japonais.*

*A Jean et Elise : merci d'être toujours là, ni trop, ni trop peu :o)*

*Merci au Pr Joël Coste pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider cette thèse.*

*Merci au Pr Dominique Royère, au Dr Pierre-Yves Ancel, au Pr Patrick Rozenberg et à Laurent Toulemon pour avoir accepté d'évaluer ce travail.*

*Je voudrais aussi remercier toutes les personnes qui ont participé à l'enquête DAIFI.*

*Merci aux couples qui ont accepté de participer à l'enquête malgré un parcours souvent long et difficile.*

*Merci aux membres du groupe DAIFI : Institut National d'Etudes Démographiques (INED) - Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) – Université Paris-Sud 11: Elise de La Rochebrochard (coordonnateur national), Annie Bachelot, Estelle Bailly, Jean Bouyer, Juliette Guibert, Henri Leridon, Patricia Thauvin, Laurent Toulemon ; les médecins des centres de FIV : Rusudan Peikrishvili, Jean-Luc Pouly (CHU Estaing, Clermont-Ferrand 63); Isabelle Denis, Michel Herlicoviez (Basse-Normandie: CHU Clémenceau, Caen 14); Christiane Joanne, Christophe Roux (Franche-Comté: CHR Saint-Jacques, Besançon 25); Catherine Avril, Julie Roset (Haute-Normandie: Clinique Saint-Antoine, Bois-Guillaume 76); Joëlle Belaisch-Allart, Olivier Kulski (Centre Hospitalier des 4 Villes, Sèvres 92); Jean-Philippe Wolf, Dominique de Ziegler (Cochin, Paris 75); Philippe Granet, Juliette Guibert (Institut Mutualiste Montsouris, Paris 75); Claude Giorgetti, Géraldine Porcu (Institut de Médecine de la Reproduction, IMR, Marseille 13). Un merci particulier à Estelle pour son implication dans le data management des données de l'enquête (en particulier sa patience face à l'hétérogénéité des bases médicales !) et toutes nos joyeuses*

*discussions qui ont amorcé le début de cette thèse, aussi bien sur la participation que sur les « grossnat ».*

*Le chapitre IV de cette thèse nécessite des remerciements plus particuliers. Merci à Laurent Toulemon, Stéphane Legleye et Arnaud Bringé pour nous avoir apporté leurs conseils méthodologiques, tout particulièrement au début de ce travail. Un merci spécial et énorme à Gaëlle Santin, sans qui le chapitre IV de cette thèse se serait probablement arrêté au milieu des résultats. Nos séances de travail-apéro ont finalement été productives !*

*Merci à Valérie Guillon, Nadeige Couthon, Lucette Aussel pour leur précieuse aide dans la logistique de valorisation de ce travail. Merci à Audrey Bourgeois pour sa gentillesse et sa disponibilité face à mon incompréhension de la paperasserie ;o)*

*Merci à Nina pour sa disponibilité, sa réactivité et sa gentillesse dans son travail de relecture des articles et aussi pour sa super cassette audio qui m'a permis de ne presque pas me ridiculiser à Edimbourg.*

*Merci à Béa pour ses relectures méticuleuses des papiers et ses bons conseils lorsque nous étions proches du désespoir, qui nous ont aidé à trouver des « maisons » à ces papiers.*

*Merci à Noémie pour avoir rendu le congrès d'Edimbourg totalement mémorable, et pour son apparition apaisante juste avant ma communication à Bruxelles : vive les Rockstars de l'épidémiologie et les burgers des filles du tram ;o) Merci à Virginie pour sa présence à Stockholm et nos séances « shopping » aux stands des labos de l'ESHRE!*

*Merci au Dr Christophe Segouin pour m'avoir permis de réaliser cette thèse durant mon assistanat malgré une thématique un peu loin de nos préoccupations Lariboisiériennes. J'en profite aussi pour remercier toute l'équipe du service de santé publique de Lariboisière, et plus particulièrement Brigitte, Fred, Christelle, Adrien, Sophie et Fabien.*

*Merci à tous mes responsables de stage d'internat avec qui j'ai eu beaucoup de plaisir à travailler et qui sont pour beaucoup dans la décision de réaliser cette thèse : Nadine, Elise et Jean, Laurence, Corinne et Christophe.*

*Pour finir, merci à Bastien, Maman, Daddy, mes amis pour leur présence, avec un remerciement plus spécial à Bastien qui a le mérite de me supporter et me soutenir au quotidien, jusqu'aux répétitions de communications et de présentations en tout genre.*

*Et « last but not least », merci au créateur de Skype®, sans qui cette thèse aurait très certainement pris beaucoup plus de temps !*

## Résumé

Les études sur les couples traités par fécondation in vitro (FIV) ont jusqu'à présent porté essentiellement sur l'évaluation du succès en FIV. Très peu de données sont disponibles sur le devenir à long terme de couples traités par FIV. L'objectif de ce travail était d'estimer la fréquence de réalisation du projet parental à long terme, et d'étudier les facteurs associés aux interruptions précoces des traitements et aux naissances naturelles.

L'enquête DAIFI-2009 a inclus 6 507 couples ayant débuté un programme de FIV en 2000-2002 dans l'un des 8 centres de FIV participant à l'étude. Les données médicales des couples et leur parcours dans le centre ont été obtenus à partir des dossiers médicaux des centres de FIV pour tous les couples. L'information sur le devenir des couples après le départ du centre a été obtenue par questionnaire postal auprès des couples en 2008-2009 (38% de participation 7 à 9 ans après l'initiation des FIV).

L'étude des facteurs associés à la participation à l'enquête postale suggérait que la fréquence de réalisation du projet parental estimée sur les répondants seulement pourrait être biaisée. Les différentes méthodes mises en œuvre pour corriger la non réponse (pondération, imputation multiple) n'ont pas modifié l'estimation de la fréquence de réalisation du projet parental. Au total, 7 à 9 ans après l'initiation des FIV, 60% des couples ont réalisé leur projet parental de façon biologique, suite à un traitement ou suite à une conception naturelle. Lorsque les adoptions sont aussi prises en compte, 71% des couples ont réalisé leur projet parental.

Après l'échec d'une première tentative de FIV, un couple sur 4 (26%) a interrompu les FIV dans le centre d'inclusion. Globalement, les couples avec de mauvais facteurs pronostiques ont un plus grand risque d'interrompre les FIV. Cependant, la proportion plus importante d'interruption parmi les couples avec une origine inexpiquée de l'infécondité pourrait s'expliquer par la survenue plus fréquente de naissance naturelle dans ce sous-groupe de couples.

Parmi les couples n'ayant pas eu d'enfant suite aux traitements, 24% ont ensuite conçu naturellement en médiane 28 mois après l'initiation des FIV. Parmi les couples ayant eu un enfant suite aux traitements, 17% ont ensuite conçu naturellement en médiane 33 mois après la naissance de l'enfant conçu par AMP. Les facteurs associés aux naissances naturelles sont des indicateurs d'un meilleur pronostic de fertilité, particulièrement chez les couples sans enfant AMP.

L'enquête DAIFI-2009 a permis d'apporter des informations sur le parcours à long terme des couples traités par FIV qui n'avait jusqu'à présent été que peu étudié, souvent sur de faibles effectifs et avec un suivi plus court. Ces résultats doivent apporter de l'espoir aux couples inféconds, puisque la majorité d'entre eux ont finalement réalisé leur projet parental, même si cela peut prendre de nombreuses années.

## **Abstract**

Until now, most studies of couples treated by in vitro fertilization (IVF) have been centered on IVF success. Very few data are available on the long-term outcome of these couples, including spontaneous conception and adoptions. This work aimed to estimate the long-term cumulative parenthood rate, and to study factors associated with early IVF discontinuation and with spontaneous live births.

The DAIFI study is a retrospective cohort including 6,507 couples who began IVF in 2000-2002 in one of the eight participating French IVF centres. Medical data on all couples were obtained from centre databases. Information on long-term outcome after leaving the IVF center was collected by postal questionnaire sent to couples in 2008-2010 (7 to 9 years after IVF initiation, participation rate 38%).

Study of factors associated with participation in the postal survey suggested that the cumulative parenthood rate estimated only in participants might be biased. The different methods used to correct for non-response bias (inverse probability weighting, multiple imputation) did not modify the estimation of the cumulative parenthood rate obtained with the complete case approach. Finally, 7 to 9 years after IVF initiation, the cumulative parenthood rate was estimated at 60%, including live births following IVF, other treatment or spontaneous conception. When adoptions were also considered, the cumulative parenthood rate reached 71%.

After a first failed IVF cycle, just over one couple out of four (26%) discontinued IVF treatment. Globally, couples with poor prognostic factors had a higher risk of early discontinuation of IVF treatment. However, the higher proportion of early discontinuation observed among couples with unexplained infertility could be linked to a higher chance of spontaneous pregnancy in this subpopulation.

Among couples who remained childless after treatment, 24% later had a spontaneous live birth (SLB), at a median of 28 months after the first IVF attempt. Among couples who had had a child during medical treatment, 17% later had an SLB, at a median of 33 months after the birth following medical treatment. Regarding factors associated with SLB, they can be viewed as indicators of a better fertility prognosis, especially among unsuccessfully treated couples.

The DAIFI study has provided information on the long-term outcome of couples treated by IVF, which has until now been little studied, often on small samples and with a shorter duration of follow-up. These results should give hope to infertile couples as nearly three couples out of four finally became parents, even if it may take many years.

## Liste des productions scientifiques

### 1) Articles

- P. Troude, E. Bailly, J. Guilbert, J. Bouyer, E. de La Rochebrochard, for the DAIFI Group. *Spontaneous pregnancies among couples previously treated by in vitro fertilization*. **Fertil Steril**. 2012 Jul;98(1):63-8. Epub 2012 Apr 21.
- P. Troude, E. Bailly, J. Guilbert, J. Bouyer, E. de La Rochebrochard. *Who does not participate in a postal follow-up study? A survey of infertile couples treated by in vitro fertilization*. **BMC Med Res Methodol**. 2012 Jul 23;12(1):104.
- P. Troude, J. Guilbert, J. Bouyer, E. de La Rochebrochard. *Medical factors associated with early in vitro fertilization discontinuation* (en révision).
- P. Troude, G. Santin, J. Bouyer, E. de La Rochebrochard. *Estimation of long-term cumulative parenthood rates in 6,507 couples treated by in vitro fertilization using multiple imputation* (en préparation).
- La Rochebrochard E. (de), Troude P., Bailly E., Guilbert J., Bouyer J., pour le groupe DAIFI. *Rentrer à la maison avec un bébé après avoir initié un traitement par FIV*, Actualité et Dossier en Santé Publique (**ADSP**) n°75, 2011.
- Bouyer J., Troude P. *Peut-on comparer les centres d'AMP entre eux ? les pays européens entre eux ?* Actualité et Dossier en Santé Publique (**ADSP**) n°75, 2011.
- La Rochebrochard E. (de), Troude P., Bailly E., Guilbert J., Bouyer J., pour le groupe DAIFI. *Quelles sont les chances d'avoir un enfant durant ou après la prise en charge pour FIV ? Une enquête de cohorte rétrospective en France*, **BEH**, 2011 ; 23-24 : 274-77.

### 2) Communications

- P. Troude, E. Bailly, J. Guilbert, J. Bouyer, E. de La Rochebrochard, for the DAIFI Group. *Spontaneous live birth after in vitro fertilization treatment: frequency and associated factors*. **World Congress of Epidemiology**, 7-11th August 2011; Edinburgh, Scotland [Oral presentation]. **J Epidemiol. Community Health** 2011; 65, A65.
- P. Troude, E. Bailly, J. Guilbert, J. Bouyer, E. de La Rochebrochard, for the DAIFI Group. *Spontaneous live birth after IVF treatment: what can we learn?* **27th Annual Meeting of ESHRE**, 3-6th July 2011; Stockholm, Sweden. [Poster]. **Hum Reprod**. 2011 ; 26, i336-i337.



- P. Troude, E. Bailly, J. Guilbert, J. Bouyer, E. de La Rochebrochard, for the DAIFI Group. *Biais de sélection dans les enquêtes postales: une étude sur le devenir de couples traités par FIV. Congrès ADELFF-EPITER*, 12-16 septembre 2012; Bruxelles, Belgique [Communication orale]. **Rev Epidemiol Santé publique** 2012; 60: S52 (A4-7).
- P. Troude, G. Santin, J. Bouyer, E. de La Rochebrochard, for the DAIFI Group. *Cumulative parenthood rates in 6,507 couples treated by in vitro fertilization. 29th Annual Meeting of ESHRE*, 7-10th July 2013; London, UK [Poster]. **Hum Reprod.** 2013; 28, i359.

## Table des matières

<b>CHAPITRE I. CONTEXTE</b>	<b>13</b>
1) Un recours croissant à l'assistance médicale à la procréation dans le monde et en Europe	13
2) Le contexte français	16
3) Les questions soulevées par l'essor des techniques d'AMP	19
<b>CHAPITRE II. POPULATION ET METHODES</b>	<b>22</b>
1) L'enquête DAIFI-2009	22
2) Données recueillies	23
3) Description de la cohorte	24
4) Analyses	28
<b>CHAPITRE III. FACTEURS ASSOCIES A LA PARTICIPATION A L'ENQUÊTE</b>	<b>32</b>
1) Contexte	32
2) Méthodes	35
3) Résultats	36
4) Discussion	41
<b>CHAPITRE IV. REALISATION DU PROJET PARENTAL</b>	<b>45</b>
1) Contexte	45
2) Méthodes	48
3) Résultats	54
a) Analyse utilisant uniquement les données médicales	54
b) Analyse utilisant les données médicales et l'indice de Carstairs	56
4) Discussion	58
<b>CHAPITRE V. INTERRUPTION PRECOCE DES FIV</b>	<b>66</b>
1) Contexte	66
2) Méthodes	68
3) Résultats	69
4) Discussion	74
<b>CHAPITRE VI. FACTEURS ASSOCIES AUX GROSSESSES NATURELLES</b>	<b>79</b>
1) Contexte	79
2) Méthodes	80
3) Résultats	81
4) Discussion	88
<b>CHAPITRE VII. DISCUSSION</b>	<b>92</b>
1) Une collecte rétrospective: quelles conséquences ?	92
2) Représentativité de DAIFI par rapport aux couples inféconds en France	95
<b>CONCLUSION</b>	<b>99</b>
<b>REFERENCES</b>	<b>102</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>114</b>
Annexe A. Analyse de la participation à l'enquête DAIFI restreinte aux couples n'ayant pas eu d'enfant suite aux FIV dans le centre d'inclusion	115
Annexe B. Analyse des facteurs associés à la participation et à la réalisation du projet parental ayant permis d'obtenir les modèles multivariés utilisés dans le chapitre IV pour corriger la non réponse.	117
Annexe C. Méthode alternative d'estimation de la fréquence de réalisation du projet parental parmi l'ensemble des couples de la cohorte	129
Annexe D. Deux publications issues de la thèse	132

## Liste des sigles et abréviations

ABM	Agence de la biomédecine
AMP	Assistance médicale à la procréation
CH	Centre hospitalier
CHU	Centre hospitalier universitaire
COCON	COhorte sur la CONtraception
DAIFI	Devenir après Initiation d'un programme de FIV
ESHRE	European Society on Human Reproduction and Embryology
FIV	Fécondation <i>in vitro</i>
FIVNAT	FIV NATional
GHR	Groupe homogène de réponse
IAC	Insémination artificielle avec spermatozoïdes du conjoint
IAD	Insémination artificielle avec spermatozoïdes de donneur
ICMART	International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology
IC95%	Intervalle de confiance à 95%
ICSI	Injection Intra-Cytoplasmique de Spermatozoïde (Intra-cytoplasmic sperm injection)
IMC	Indice de masse corporelle
IPW	Pondération par Probabilité Inverse (Inverse probability weighting)
IRIS	Ilots regroupés pour l'information statistique
NEMESIS	Netherlands Mental Health Survey and Incidence <i>Study</i>
NPAI	N'habite plus à l'adresse indiquée
OR	Odds-ratio
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
Q1	Premier quartile
Q3	Troisième quartile
TEC	Transfert d'embryons congelés

## Liste des tableaux et figures

**Tableau 1.** Principales caractéristiques des couples inclus dans DAIFI et issue des traitements dans le centre d'inclusion (n=6 507)

**Tableau 2.** Principales caractéristiques sociodémographiques des couples ayant participé à l'enquête postale (n=2 321)

**Tableau 3.** Devenir des couples ayant participé à l'enquête postale et réalisation du projet parental (n=2 321)

**Tableau 4.** Population d'intérêt selon l'axe étudié dans l'enquête DAIFI

**Tableau 5.** Facteurs associés à la probabilité de contact dans l'enquête DAIFI

**Tableau 6.** Facteurs associés à la probabilité de réponse à l'enquête postale

**Tableau 7.** Distribution des modalités de réalisation du projet parental dans l'enquête postale (n=561)

**Tableau 8.** Estimation de la fréquence de réalisation du projet parental selon différentes méthodes de prise en compte de la non réponse à l'enquête postale

**Tableau 9.** Estimation de la fréquence de réalisation du projet parental selon différentes méthodes de prise en compte de la non réponse à l'enquête postale, parmi les couples avec un indice de Carstairs calculable

**Tableau 10.** Synthèse des tests d'adéquation des modèles aux données

**Tableau 11.** Caractéristiques des couples selon l'interruption ou la poursuite des FIV après l'échec de la première FIV

**Tableau 12.** Caractéristiques de la première FIV selon l'interruption ou la poursuite des FIV après l'échec de la première FIV

**Tableau 13.** Facteurs associés aux interruptions précoces (analyses univariée et multivariée)

**Tableau 14.** Motifs d'interruption rapportés par les couples ayant interrompu les FIV après une première tentative infructueuse et ayant participé à l'enquête postale (n=299).

**Tableau 15.** Naissances naturelles et caractéristiques sociodémographiques des couples

**Tableau 16.** Naissances naturelles et caractéristiques médicales des couples

**Tableau 17.** Facteurs associés aux naissances naturelles parmi les couples ayant et n'ayant pas eu d'enfant suite aux traitements.

**Figure 1.** Intensité du recours au traitement par FIV en Europe en 2006 (taux de cycles de FIV pour 1 000 femmes âgées de 20 à 44 ans dans la population)

**Figure 2.** Taux cumulé de naissance et d'interruption de traitement après chaque rang de tentative dans la cohorte DAIFI

**Figure 3.** Participation à l'enquête DAIFI

**Figure 4.** Participation et réalisation du projet parental dans l'enquête DAIFI

**Figure 5.** Pourcentages observés de réalisation du projet parental selon la probabilité de participation moyenne observée par groupe homogène de réponse (GHR)

**Figure 6.** Réalisation du projet parental des couples débutant un traitement par FIV dans un centre, durant le traitement dans le centre et après avoir quitté le centre

**Figure 7.** Distribution des naissances naturelles parmi les couples ayant eu un enfant suite aux traitements (n=218)

**Figure 8.** Distribution des naissances naturelles parmi les couples n'ayant pas eu d'enfant suite aux traitements (n=193)

## CHAPITRE I. CONTEXTE

### 1) Un recours croissant à l'assistance médicale à la procréation dans le monde et en Europe

Dans les pays développés, la maîtrise de la reproduction est souvent considérée comme un droit. La « révolution » contraceptive (Leridon et al. 1987) et les progrès des traitements de l'infécondité ont en effet largement accru la capacité des couples à choisir le moment de concevoir et le nombre d'enfants qu'ils mettent au monde (de La Rochebrochard 2008c). Cependant, en raison du recul de l'âge à la maternité, mais aussi peut-être d'une dégradation de la fertilité des couples, de plus en plus de couples ont des difficultés à concevoir (Leridon et Slama 2008). Ce problème n'est pas marginal puisqu'on estime que 24% des couples cherchant à concevoir ne sont pas parvenus à obtenir la naissance désirée après un an d'essai (Slama et al. 2012). En cas d'infécondité, les couples se tournent de plus en plus fréquemment vers l'assistance médicale à la procréation<sup>1</sup> (AMP) qui s'est largement développée depuis 30 ans (de La Rochebrochard 2008b).

Les dernières données mondiales, issues du rapport de l'International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology's (ICMART) publié en 2011, portent sur les données de 2003<sup>2</sup> pour 54 pays (Nygren et al. 2011). Les USA rapportaient le nombre le plus important de ponctions d'ovocytes, suivis par l'Allemagne et la France. Cependant, le Danemark, Israël et la Jordanie rapportaient un nombre de cycles d'AMP par million d'habitants 2 à 4 fois supérieur à celui de la France (cycles d'AMP : fécondation *in vitro* [FIV] incluant les injections intra-cytoplasmiques de spermatozoïdes [ICSI] et les transferts d'embryons congelés [TEC], diagnostic préimplantatoire, don d'ovocytes). Les évolutions temporelles allaient dans le sens d'une importante augmentation du nombre de cycles de FIV par rapport aux années précédentes et d'une augmentation du taux d'accouchement par cycle de FIV initié : 22,4% pour les FIV (sans ICSI) en 2003 contre 18,6% en 2000 (International

---

<sup>1</sup> Les premières lois de bioéthiques, votées en France en 1994, définissent l'AMP comme l'ensemble des : « pratiques cliniques et biologiques permettant la conception *in vitro*, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle ainsi que de toute technique d'effet équivalent permettant la procréation en dehors du processus naturel ».

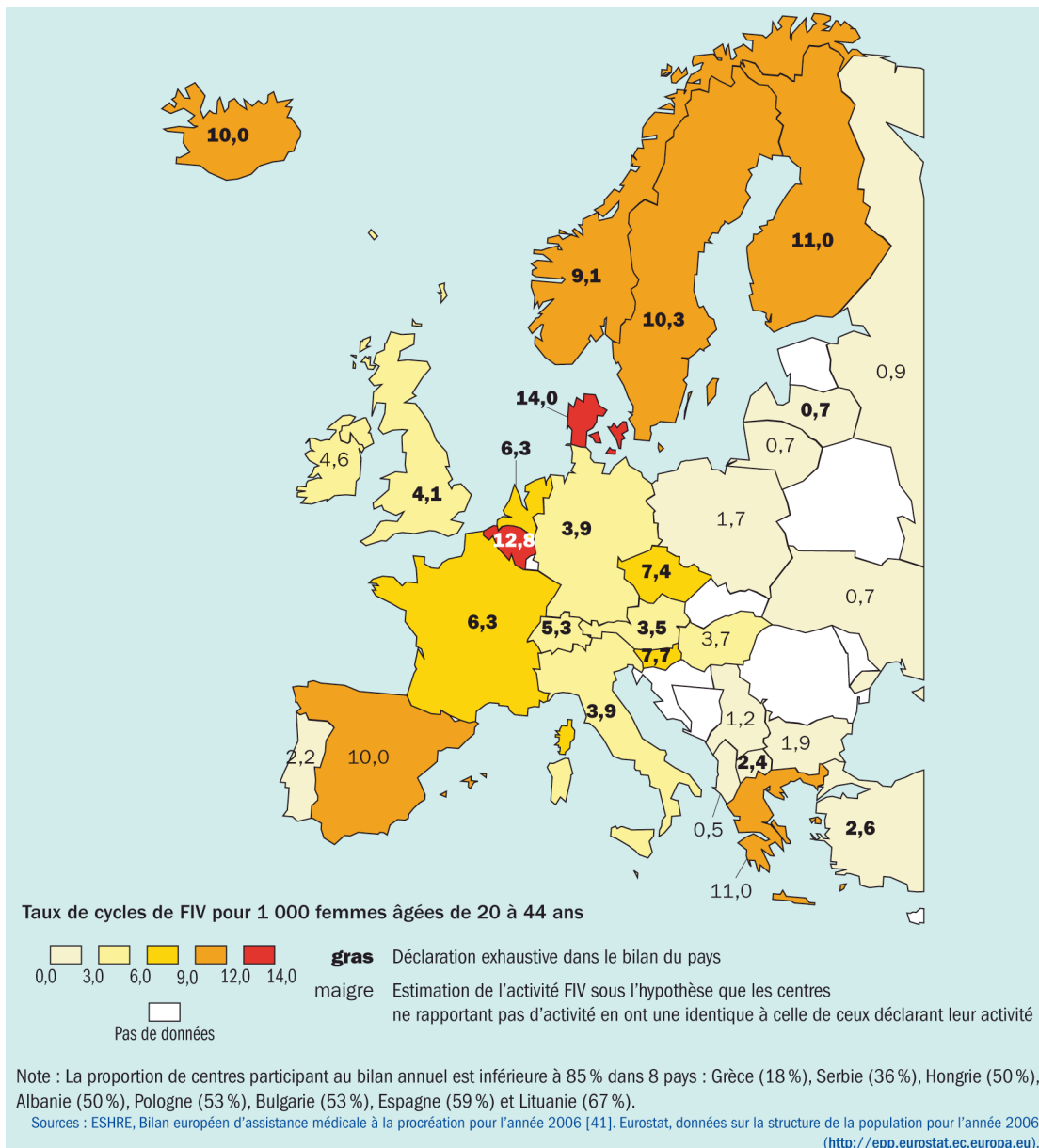
<sup>2</sup> Deux logiques étaient possibles dans le choix des années pour les différents bilans (mondial, européen et français) présentés dans cette partie : 1) prendre la même année pour tous les bilans 2) prendre le dernier bilan. Etant donné le recul important pour les données mondiales, la deuxième solution a été retenue.

Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology et al. 2006; de Mouzon et al. 2009).

Au niveau européen, l'activité d'AMP est suivie par les registres de l'European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE). La figure 1 présente l'intensité du recours au traitement par FIV en Europe en 2006, exprimée en nombre de cycles de FIV pour 1 000 femmes âgées de 20 à 44 ans (de La Rochebrochard et al. 2011). Ce taux varie de 0,5 en Albanie à 14 au Danemark. La France se situe dans une position intermédiaire avec un taux de 6 cycles/1 000 femmes. Ce taux est légèrement supérieur aux taux observés en Allemagne ou au Royaume uni (4/1 000), mais bien inférieur aux taux observés dans les pays scandinaves (pour 1 000 femmes, 9 en Norvège, 10 en Suède, 11 en Finlande) et en Belgique (13/ 1 000). Le taux français pourrait aussi être inférieur aux taux observés en Espagne (10/1 000) ou en Grèce (11/1000), mais le taux de couverture des déclarations d'activité de FIV est inférieur à 85% dans ces pays.

Les raisons de ces variations entre pays sont probablement multifactorielles : culturelles, économiques et juridiques. Le développement d'un recours transfrontalier en Europe (« cross border reproductive care ») pourrait aussi expliquer en partie les variations entre pays (Shenfield et al. 2010; Rozée 2011).

**Figure 1.** Intensité du recours au traitement par FIV en Europe en 2006 (taux de cycles de FIV pour 1 000 femmes âgées de 20 à 44 ans dans la population)



extrait de (de La Rochebrochard et al. 2011)

Le rapport de l'ESHRE portant sur l'année 2007 montre un nombre croissant de centres et de pays participants, ainsi qu'un nombre croissant de cycles de FIV rapportés (de Mouzon et al. 2012). Par rapport à 2006, il existe une légère augmentation de la part d'ICSI parmi l'ensemble des FIV réalisées. La tendance est aussi à une augmentation marginale du taux



d'accouchement par tentative. Concernant le nombre d'embryons transférés<sup>3</sup>, 21% des transferts sont réalisés avec un unique embryon, 53% avec 2 embryons et 26% avec 3 embryons ou plus (de Mouzon et al. 2012). Le taux de transfert d'embryon unique varie de façon importante selon les pays : de 8% en Bulgarie à 70% en Suède. Ce taux est de 23% en France mais il existe aussi probablement des différences entre les centres. Ces disparités entre pays et entre centres au sein d'un pays s'expliquent probablement par l'absence de consensus sur le nombre d'embryon à transférer (Bechoua et al. 2009; Niinimaki et al. 2013). Cependant, de plus en plus d'études suggèrent que la politique consistant à transférer les embryons un par un (après congélation pour les transferts de rang supérieur à 1) permettrait d'obtenir un taux cumulé de naissances vivantes similaire à celui obtenu par le protocole consistant à transférer 2 embryons frais (Gelbaya et al. 2009; Pandian et al. 2009; Niinimaki et al. 2013; Roque et al. 2013). Ces études ainsi que la diffusion de recommandations sur le nombre d'embryons à transférer selon l'âge de la femme et son pronostic devrait faire évoluer les pratiques dans les années à venir (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology 2013).

## 2) Le contexte français

En France, en 2010, ce sont plus de 59 000 cycles de fécondation *in vitro* (FIV)<sup>4</sup> qui ont été réalisés, auxquels viennent s'ajouter 19 000 transferts d'embryons congelés (TEC) (Agence de la Biomédecine 2012). En 25 ans, l'activité de FIV en France a été multipliée par 5 (de La Rochebrochard 2003; de La Rochebrochard 2008a). Selon l'Agence de la Biomédecine (ABM), 22 401 enfants ont été conçus après une AMP réalisée en 2010, représentant environ 2,7% des enfants nés l'année suivante. Cette part des naissances après AMP augmente régulièrement d'année en année (de La Rochebrochard 2008b).

En France, les pratiques d'AMP sont l'objet d'un encadrement législatif, institutionnel (ABM), organisationnel (pratiquées dans des centres agréés) et « économique » (sécurité

---

<sup>3</sup> Le transfert de plusieurs embryons augmente les chances de grossesse suite au transfert, mais il augmente aussi la probabilité de grossesse multiple avec tous les risques associés tant pour la mère que pour l'enfant (risque accru de prématurité, de petit poids de naissance, de malformations, et de morbidité maternelle) (Olivennes 2000). Il existe donc une tendance à essayer de réduire le nombre d'embryons transférés.

<sup>4</sup> Incluant les FIV avec ICSI.

sociale) (Royère 2011). Les techniques d'AMP comprennent les inséminations artificielles avec sperme du conjoint (IAC) ou sperme de donneur (IAD)<sup>5</sup>, les fécondations *in vitro* (FIV), y compris l'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI).

Les grands principes juridiques de l'AMP ont été développés dans la loi de bioéthique n°2004-800 du 6 août 2004, modifiée en 2011. La loi réservait les pratiques d'AMP aux couples homme/femme, vivants, en âge de procréer, mariés ou pouvant justifier de deux ans de vie commune. Depuis la loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique, les conditions de recours se sont assouplies puisqu'il n'est plus nécessaire d'être marié ou d'apporter la preuve d'une vie commune. Le site grand public de l'ABM donne le cadre général de l'AMP : « *La mise en œuvre de l'assistance médicale à la procréation est indiquée lorsque le couple se trouve face à une infertilité médicalement constatée ou pour éviter la transmission d'une maladie grave à l'enfant ou à l'un des membres du couple. Elle se pratique dans des établissements autorisés et par des praticiens compétents pour ces activités. Le couple (un homme et une femme) doit être en âge de procréer. En France, il est interdit de faire appel à une « mère porteuse » et d'avoir recours à un double don de gamètes.* » (Agence de la Biomédecine 2011).

Les centres d'AMP regroupent des établissements de santé, des organismes et des laboratoires dont les activités sont soumises à autorisations (Blanchy 2011). Pour chaque activité clinique ou biologique, des autorisations spécifiques doivent être demandées. Elles sont délivrées par les Agences Régionales de Santé, après avis de l'ABM et de la conférence régionale de la santé et de l'autonomie. En 2010, 105 centres étaient agréés pour les FIV. Le nombre de centres est assez stable puisqu'en 2004, 108 établissements cliniques étaient agréés pour la pratique de l'AMP (Agence de la Biomédecine 2005).

L'infertilité se définit pour un homme, une femme, un couple comme l'incapacité d'obtenir une naissance vivante désirée (Leridon 2011). L'infertilité est souvent définie médicalement par l'observation d'une période d'infécondité involontaire de 12 mois (24 mois pour l'OMS), c'est-à-dire une période de 12 mois (24 mois) de recherche d'une grossesse sans succès. Cette définition regroupe donc des situations très diverses, allant d'une stérilité

---

<sup>5</sup> A la différence de la définition française de l'AMP, les *Assisted Reproductive Technologies* (ART) n'incluent pas les inséminations artificielles.

totale à une hypofertilité. Pour les couples inféconds, les actes d'AMP sont pris en charge par l'assurance maladie jusqu'au 43<sup>ème</sup> anniversaire de la femme, sous accord préalable (Ameli.fr). Sont pris en charge : six inséminations pour obtenir une grossesse ; quatre tentatives de fécondation *in vitro* pour obtenir une grossesse.

Les recommandations pour la pratique clinique du collège national des gynécologues et obstétriciens français concernant la prise en charge du couple infécond ont été mises à jour en 2010 (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français 2010). Avec le développement des techniques d'AMP, le champ d'application de ces techniques s'est élargi (Amar-Hoffet et al. 2010). Le recours à la FIV, initialement indiqué dans les infertilités tubaires, est aussi désormais recommandé pour les infertilités inexplicées et en cas d'endométriose. En cas d'infertilité masculine, il n'existe pas dans la littérature de critère absolu de choix entre FIV et ICSI. Ces recommandations rappellent aussi que le choix de la stratégie thérapeutique doit toujours être remis dans le contexte du couple concerné. Les paramètres individuels doivent être pris en compte pour élaborer une stratégie individualisée de prise en charge. Lors de la première consultation pour infécondité, des conseils visant à optimiser la fertilité spontanée sont donnés aux couples. Les couples les plus âgés doivent aussi bénéficier de ces conseils mais une prise en charge plus rapide doit leur être proposée (Oger et al. 2010). En effet, l'âge de la femme est le facteur pronostique le plus important de succès en AMP : la fertilité spontanée et les résultats en AMP diminuent fortement après 35-37 ans et sont fortement altérés après 40 ans (Dechanet et al. 2010; van Loendersloot et al. 2010).

### 3) Les questions soulevées par l'essor des techniques d'AMP

La majorité des études menées sur la FIV se sont intéressées au succès, soit en cherchant à estimer les taux de succès en FIV, soit en étudiant les facteurs pronostiques de succès en FIV (Templeton et al. 1996; Osmanagaoglu et al. 1999; Elizur et al. 2005; van Loendersloot et al. 2010). L'intérêt pour les interruptions de traitement est plus récent et est souvent motivé par les questions méthodologiques que ces interruptions posent dans l'estimation du succès en FIV (Soullier et al. 2008; Malizia et al. 2009; Gameiro et al. 2013). Les premières études ont montré des taux importants d'abandon de traitement (Land et al. 1997; Olivius et al. 2002; Olivius et al. 2004b), et les contraintes financières ont été une des premières explications envisagées (Rajkhowa et al. 2006).

En effet, la prise en charge financière des FIV par les assurances sociales varie considérablement selon les pays (Dawson et al. 2005). Par exemple, en Israël, toutes les tentatives de FIV sont remboursées jusqu'à la naissance de deux enfants (Lande et al. 2011). Dans la plupart des comtés de Suède, un maximum de 3 tentatives de FIV pour une naissance est pris en charge par l'Etat (Olivius et al. 2002). Aux Pays Bas, le système d'assurance de santé rembourse 3 tentatives de FIV (Smeenk et al. 2004). En Nouvelle Zélande, des financements publics existent dans la limite de 2 cycles complets de FIV et sous réserve de remplir un certain nombre de critères<sup>6</sup> (McDowell et Murray 2011). Dans la plupart des hôpitaux au Royaume Uni, la disponibilité de fonds publics (NHS) pour l'assistance à la procréation est très limitée et varie de façon importante selon les autorités sanitaires : la plupart des patients financent les traitements sur leurs propres revenus (Sharma et al. 2002). La situation est semblable aux Etats Unis et une étude américaine sur les interruptions de prise en charge pour infécondité a rapporté qu'un tiers des femmes interrompaient le suivi avant d'avoir obtenu une grossesse (Farr et al. 2009). Le poids financier des traitements est un des motifs d'interruption rapportés par les couples (Goldfarb et al. 1997; McDowell et Murray 2011). On pourrait donc s'attendre à observer un taux d'interruption plus bas dans les pays où existe une prise en charge financière des FIV par les pouvoirs publics. Cependant, en France où 4 tentatives de FIV sont remboursées, des taux d'interruption aussi élevés qu'aux Etats-Unis ont été rapportés. L'enquête DAIFI-2006 a montré un taux important d'abandon du programme de FIV : parmi les 3 037 couples qui avaient initié un programme de FIV entre

---

<sup>6</sup>Les principaux critères sont : un âge < 40 ans, être non fumeur, avoir un IMC < 32kg/m<sup>2</sup>.

1998 et 2002 dans le centre de Cochin (Paris) ou le centre de Clermont-Ferrand, le taux cumulé d'abandon au cours des 4 premières tentatives était de 58% et 46% respectivement pour chaque centre (de La Rochebrochard et al. 2008). Dans le contexte français, cet important taux d'abandon suggère un poids important de facteurs autres qu'économiques dans la décision d'interrompre le traitement. Deux autres hypothèses ont été évoquées pour expliquer les interruptions de traitement : (1) la lourdeur du traitement, tant sur le plan physique que psychologique, (2) le poids de mauvais facteurs pronostiques de succès pouvant entraîner une décision d'interruption du traitement FIV (Sharma et al. 2002).

La fréquence des interruptions en cours de programme, qui est élevée même après une première tentative infructueuse (35 à 38% dans l'enquête DAIFI-2006 (de La Rochebrochard et al. 2008)), pose aussi la question de qui sont ces couples qui interrompent si précocement les FIV et quelles sont leurs caractéristiques ? Peu de recherches ont été menées sur les facteurs médicaux associés avec les interruptions de traitement même si une première piste de réflexion a été ouverte par une étude anglaise qui a conclu que les interruptions de traitement pourraient être liées à de mauvais facteurs pronostiques (âge de la femme élevé, peu d'ovocytes ponctionnés, faible nombre d'embryons obtenus) (Sharma et al. 2002).

Au delà de l'étude du succès en FIV, on commence à s'intéresser au devenir à long terme des couples traités par AMP. La majorité des études sur le long terme ont porté sur l'évaluation des risques pour la femme ou sur le devenir des enfants conçus par AMP (Olivennes et al. 1997; Antoine 2009; Gelbaya 2009). Cependant, on ignore presque tout du devenir des couples quittant le centre de FIV sans avoir eu d'enfant. Il serait pourtant important de pouvoir informer les couples sur leurs chances de réaliser leur projet parental à long terme, que ce soit suite à un nouveau traitement (par exemple une insémination artificielle avec spermatozoïdes de donneur), suite à une grossesse naturelle (c'est-à-dire suite à une conception sans aide médicale) ou en adoptant un enfant (Porter et Bhattacharya 2008; Pinborg et al. 2009; Khalili et al. 2012; Walschaerts et al. 2012). Quelques études se sont intéressées à la contribution des grossesses obtenues par FIV parmi l'ensemble des grossesses obtenues chez des couples hypofertiles ou infertiles, intégrant les grossesses suite à une conception naturelle (Brandes et al. 2010; Brandes et al. 2011). Quelques autres études ont estimé la fréquence des grossesses naturelles après interruption des FIV. Une étude anglaise a montré un taux cumulé de grossesses naturelles 3 ans après interruption du traitement de 19% (Cahill et al. 2005). Une étude hollandaise a observé un taux de grossesses naturelles de

11% après interruption au cours d'une des 4 premières tentatives, mais les caractéristiques de ces femmes n'étaient pas décrites (Brandes et al. 2009).

L'enquête DAIFI-2006, réalisée dans deux centres de FIV uniquement, a fourni une première estimation des chances de réalisation du projet parental à long terme. Dans cet échantillon, un peu moins de la moitié des couples ayant interrompu le programme de FIV sans obtenir la naissance désirée avait réussi à mener à terme leur projet d'enfant<sup>7</sup> (de La Rochebrochard et al. 2009). Parmi les femmes ayant interrompu le traitement sans obtenir de naissance vivante, 21% avaient adopté et 20% avaient finalement conçu naturellement un enfant. Cet important taux de grossesses naturelles, assez inattendu, demande à être confirmé car estimé sur un petit échantillon. Il serait aussi intéressant de pouvoir caractériser ces femmes ayant conçu naturellement après l'interruption du traitement FIV. L'influence des facteurs médicaux a été largement explorée pour expliquer la survenue d'un succès en FIV, on connaît ainsi l'influence des facteurs tels que l'âge de la femme, le nombre d'ovocytes, le nombre d'embryons obtenus sur les taux de succès (Templeton et al. 1996; Sharma et al. 2002; van Loendersloot et al. 2010). A l'opposé, les facteurs associés aux naissances naturelles ont été très peu étudiés. Cette question sera explorée en nous interrogeant sur un possible lien entre le déroulement du parcours médical en FIV et la survenue d'une naissance naturelle. Les couples ayant de bons facteurs pronostiques en FIV ne sont-ils pas également ceux qui vont avoir plus de chances d'obtenir une grossesse naturelle ?

Dans ce contexte, la cohorte DAIFI-2009 (Devenir après Initiation d'un programme de FIV), qui a inclus 6 507 couples ayant initié des FIV en 2000-2002 et suivis jusqu'en 2008-2009, permet d'étudier le parcours des couples durant et après le traitement par FIV sur un large échantillon. Les objectifs de ce travail étaient d'estimer la fréquence de réalisation du projet parental et son mode de réalisation suite au traitement FIV ou après (chapitres IV), après avoir étudié la participation à l'enquête postale (chapitre III), et d'étudier les facteurs associés aux interruptions précoces de traitement (chapitre V) et ceux associés aux naissances suite à une conception naturelle (chapitre VI).

---

<sup>7</sup> Résultats du questionnaire postal envoyé en 2006 aux femmes qui avaient initié un traitement en 1998 dans l'un des deux centres inclus dans l'enquête et qui avaient interrompu le traitement sans obtenir la naissance désirée.

## CHAPITRE II. POPULATION ET METHODES

### 1) L'enquête DAIFI-2009

DAIFI-2009 est une enquête socio-épidémiologique de cohorte rétrospective multicentrique. Elle a inclus 6 507 couples ayant débuté un programme de FIV entre 2000 et 2002 dans l'un des huit centres de FIV participant à l'étude<sup>8</sup> (que les couples aient ou non déjà réalisé des FIV dans un autre centre auparavant).

Les huit centres ont envoyé leurs données médicales informatisées anonymisées afin qu'elles soient mises en commun dans la base médicale de DAIFI.

Un questionnaire postal a été envoyé en 2008-2009 aux 6 507 patientes de la cohorte. Au final, 2 478 patientes n'ont pas pu être contactées (l'enveloppe étant revenue avec la mention « NPAI » = N'habite plus à l'adresse indiquée), 156 ont renvoyé la fiche refus, 1 552 n'ont pas répondu et 2 321 ont renvoyé le questionnaire postal complété.

Les données de l'enquête DAIFI-2009 sont donc issues de deux sources : le dossier médical et le questionnaire postal.

La question du choix du type d'enquête à mettre en œuvre s'était posée lors de la première enquête DAIFI dont les principaux résultats ont été présentés dans le chapitre I. Etant donné la lourdeur physique et psychologique de l'infécondité et de ses traitements, il ne semblait pas éthique (ni même efficace) d'enquêter prospectivement ces couples ayant suivi sans succès un traitement par FIV. Le choix s'est donc porté sur un recueil rétrospectif du devenir du couple, à distance des traitements. Les critères de choix de ce mode de recueil et leurs conséquences seront discutés plus en détails dans le chapitre VII.

Les résultats de la première enquête avaient amené à revoir le protocole. D'une part, l'enquête postale a été étendue à l'ensemble des couples et non plus seulement aux couples ayant interrompu le traitement avant d'avoir obtenu la naissance désirée. D'autre part, le questionnaire postal a été simplifié. En effet, le questionnaire de la première enquête était long et de nombreuses dates y étaient demandées. Un des motifs de refus de participation à

---

<sup>8</sup> Centres de FIV participant: centre du CHR Saint-Jacques (Besançon), centre du CHU Cochin (Paris), centre du CHU Clémenceau (Caen), Institut de Médecine de la Reproduction (Marseille), centre du CH des 4 Villes (Sèvres), centre de la Clinique Saint-Antoine (Bois-Guillaume), CHU Estaing (Clermont-Ferrand) et Institut Mutualiste Montsouris (Paris).

l'enquête donné par les femmes était la lourdeur de ces dates. De plus, l'analyse des questionnaires a montré de nombreuses incohérences entre les différentes dates. Enfin, l'enquête a été étendue à un nombre plus important de centres de FIV (de 2 à 8).

## **2) Données recueillies**

Les données médicales suivantes ont été collectées pour l'ensemble des couples de la cohorte (n=6 507) :

- ✓ le bilan d'infécondité du couple : âges de la femme et de l'homme, type d'infécondité (primaire vs secondaire), origine de l'infécondité (féminine, masculine, mixte, inexpliquée), durée de l'infécondité

- ✓ le nombre de tentatives de FIV réalisées dans le centre d'inclusion

- ✓ le déroulement de chaque tentative de FIV : le nombre d'ovocytes ponctionnés, le nombre d'embryons transférés, le nombre d'embryons congelés, le nombre de transferts d'embryons congelés (TEC)

- ✓ l'issue de chaque tentative : pas de grossesse, grossesse n'ayant pas abouti à la naissance d'un enfant (grossesse ectopique, fausse couche), naissance d'un ou de plusieurs enfants.

Le questionnaire postal portait sur les informations suivantes :

- ✓ des informations sociodémographiques sur la femme et le conjoint avec lequel elle a réalisé des FIV : niveaux d'études, situations professionnelles et professions, nationalités

- ✓ le projet parental du couple : année de mise en couple, nombre d'enfants présent dans le ménage à l'initiation des FIV, nombre d'enfants désirés

- ✓ la composition du ménage actuel : séparation du conjoint avec lequel la femme a réalisé les FIV, nouveau conjoint, présence d'enfants ou non dans le foyer, lien de parenté avec les enfants

- ✓ le parcours du couple avant d'aller dans le centre de FIV : type de traitements suivis (traitement hormonal, IAC, IAD, FIV ou ICSI, intervention chirurgicale), issues des traitements

- ✓ l'expérience de la FIV dans le centre : nombre de ponctions réalisées, apport de soutien à la femme par l'entourage, ressenti de la femme sur l'accueil dans le centre, vécu de la dernière FIV

- ✓ le parcours depuis la fin du traitement dans le centre de FIV d'inclusion : FIV dans un



autre centre (en France ou à l'étranger), recours à d'autres techniques (IAC, IAD, don d'embryons, don d'ovocytes...), grossesses naturelles (c'est-à-dire suite à une conception sans aide médicale), recours à l'adoption, investissement dans d'autres domaines

✓ le bilan de la femme par rapport à son parcours en FIV : projet de nouvelle tentative de FIV, motif si l'interruption est définitive, conséquences sur la vie professionnelle, la vie de couple, la santé physique, le moral et l'équilibre psychologique.

De plus, pour les couples ayant interrompu la FIV sans avoir obtenu de naissance, des questions portaient sur la décision d'interruption de la FIV dans le centre (motifs de l'interruption de traitement, part du médecin, de la femme et de son conjoint dans la décision d'interrompre les FIV).

### **3) Description de la cohorte**

Les principales caractéristiques des 6 507 couples inclus dans la cohorte DAIFI ainsi que l'issue des traitements dans le centre sont présentées dans le tableau 1. Lors de l'initiation du programme de FIV, les femmes étaient âgées, en médiane, de 33 ans (Q1-Q3 [30-37]) et les hommes de 35 ans (Q1-Q3 [31-39]).

Le bilan d'infécondité a retrouvé une origine féminine pour un peu plus d'un tiers des couples et une origine masculine pour un peu moins d'un tiers. Pour 13% des couples, aucune cause n'a été retrouvée, l'origine de l'infécondité est donc inexpliquée.

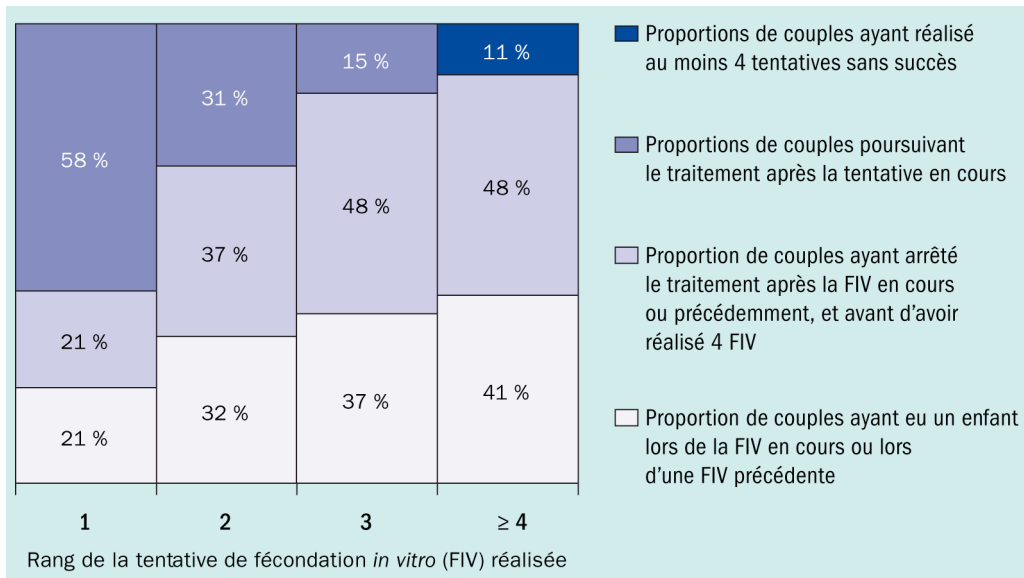
Les couples ont réalisé en médiane 2 tentatives dans le centre d'inclusion (Q1-Q3 [1-3]). Deux couples sur cinq ont obtenu la naissance d'un enfant durant les FIV dans le centre d'inclusion. Parmi les couples n'ayant pas obtenu la naissance désirée, seuls 20% ont réalisé 4 tentatives de FIV (n=741/3 816), les autres couples ont interrompu le traitement dans le centre d'inclusion avant la quatrième tentative.

**Tableau 1.** Principales caractéristiques des couples inclus dans DAIFI et issue des traitements dans le centre d'inclusion (n=6 507)

	Distribution (%)	Effectifs (n)
<b>Origine de l'infécondité</b>		
Féminine	36,3%	2 353
Masculine	32,6%	2 108
Mixte	18,2%	1 176
Inexpliquée	12,9%	833
<b>Initiation des FIV dans le centre d'inclusion</b>		
2000	26,7%	1 741
2001	38,5%	2 503
2002	34,8%	2 263
<b>Nombre de tentatives dans le centre d'inclusion</b>		
1	41,6%	2 709
2	27,1%	1 764
3	15,7%	1 022
≥ 4	15,6%	1 012
<b>Centre d'inclusion</b>		
Marseille	24,6%	1 602
Bois-Guillaume	17,7%	1 152
Sèvres	13,3%	864
Caen	9,8%	638
Montsouris	9,3%	607
Besançon	9,2%	597
Clermont-Ferrand	8,8%	572
Cochin	7,3%	475
<b>Naissance d'un enfant dans le centre d'inclusion</b>		
Oui	41,4%	2 691
Non	58,6%	3 816
<i>Interruption avant la 4<sup>ème</sup> tentative</i>	47,2%	3 075
<i>Réalisation des 4 tentatives sans enfant</i>	11,4%	741

La figure 2 présente les taux cumulés de naissance et d'interruption de traitement après chaque rang de tentative.

**Figure 2.** Taux cumulé de naissance et d'interruption de traitement après chaque rang de tentative dans la cohorte DAIFI



extrait de (de La Rochebrochard et al. 2011)

Les caractéristiques sociodémographiques des 2 321 couples ayant participé à l'enquête postale sont présentées dans le tableau 2. Lors de l'initiation du programme de FIV, les femmes étaient âgées, en médiane, de 33 ans (Q1-Q3 [30-36]) et les hommes de 35 ans (Q1-Q3 [31-39]).

La très grande majorité de couples sont de nationalité française. Soixante dix pourcent des femmes ont un niveau d'études au moins égal au baccalauréat, et plus d'un quart ont un niveau d'étude supérieur à 2 ans après le baccalauréat. Un peu moins de 60% des hommes ont un niveau d'étude supérieur ou égal au baccalauréat. Les trois quart des femmes exercent une profession intermédiaire ou sont employées. Vingt-sept pourcent des hommes sont cadres, 26% sont employés et 22% sont ouvriers.

**Tableau 2.** Principales caractéristiques sociodémographiques des couples ayant participé à l'enquête postale (n=2 321)

	<b>Distribution (%)</b>	<b>Effectifs (n)</b>
<b>Age de la femme</b>		
< 30 ans	22,5	523
30-34 ans	43,0	997
35-39 ans	26,9	624
≥ 40 ans	7,6	176
<b>Age de l'homme</b>		
< 30 ans	12,1	281
30-34 ans	37,2	860
35-39 ans	30,5	705
≥ 40 ans	20,2	466
<b>Nationalité de la femme</b>		
Française	96,4	2225
Autre	3,6	82
<b>Nationalité de l'homme</b>		
Française	96,0	2212
Autre	4,0	93
<b>Niveau d'études de la femme</b>		
pas de diplôme	5,9	135
CAP/ BEPC/BEP	24,7	568
baccalauréat	17,8	410
2 ans après le baccalauréat	24,2	556
> 2 ans après le baccalauréat	27,4	629
<b>Niveau d'études de l'homme</b>		
pas de diplôme	8,0	182
CAP/ BEPC/BEP	34,8	795
baccalauréat	17,0	387
2 ans après le baccalauréat	16,6	378
> 2 ans après le baccalauréat	23,6	538
<b>Profession de la femme</b>		
Artisan ou agriculteur	3,4	77
Ouvrier	13,8	309
Employé	34,8	777
Intermédiaire	42,1	941
Cadre	5,9	131
<b>Profession de l'homme</b>		
Artisan ou agriculteur	9,4	215
Ouvrier	22,4	509
Employé	26,4	600
Intermédiaire	14,4	328
Cadre	27,4	622

Le devenir des couples ayant participé à l'enquête postale est présenté dans le tableau 3. La très grande majorité des couples étaient encore ensemble au moment de l'enquête postale (90%) et n'ont pas réalisé de traitement après avoir quitté le centre de FIV (84%). Parmi ces 2 321 couples, la moitié a réalisé leur projet parental dans le centre et un quart a réalisé son projet parental après avoir quitté le centre, majoritairement par la naissance d'un enfant suite à une conception naturelle ou par l'adoption d'un enfant. La proportion de réalisation du projet parental dans le centre est plus élevée parmi les répondants que parmi l'ensemble de la cohorte. Cette question sera développée dans le chapitre III.

**Tableau 3.** Devenir des couples ayant participé à l'enquête postale et réalisation du projet parental (n=2321)

	Distribution (%)	Effectif (n)
<b>Devenir du couple</b>		
toujours ensemble	91,9%	2134
séparation	7,2%	166
décès du conjoint	0,5%	12
manquant	0,4%	9
<b>Autres traitements réalisés après le centre</b>		
non	84,4%	1959
oui	15,6%	362
<b>Réalisation du projet parental</b>		
dans le centre d'inclusion	52,6%	1221
après le centre	24,2%	561
<i>naissance naturelle</i>	9,4%	219
<i>FIV ailleurs</i>	3,8%	88
<i>IAC</i>	0,3%	8
<i>IAD</i>	0,9%	21
<i>autres traitements</i> <sup>a</sup>	0,6%	14
<i>adoption</i>	9,1%	211
projet non réalisé	23,2%	539

<sup>a</sup> stimulation ovarienne, chirurgie, don d'ovocyte

#### 4) Analyses

Le but des analyses sera à la fois de décrire le devenir des couples traités par FIV en estimant la fréquence des différents parcours dans le centre et après la sortie du centre et d'en analyser les déterminants.

Selon l'axe étudié, la population d'intérêt est différente. Pour éclairer la description des différents axes étudiés, le tableau 4 présente les effectifs des principaux groupes et sous-groupe de population étudiés en fonction de l'axe de recherche.

**Tableau 4.** Population d'intérêt selon l'axe étudié dans l'enquête DAIFI

<b>Axe étudié</b>	<b>Définition de la population d'intérêt</b>	<b>Taille de la population d'intérêt</b>	<b>Nombre de participants à l'enquête postale dans la population d'intérêt</b>	<b>Nombre de non participants à l'enquête postale dans la population d'intérêt</b>
<b>Chapitre III. Participation à l'enquête postale</b>	Ensemble de la cohorte	n=6 507	n=2 321	n=4 186, dont : <i>Contactés: n=1 708</i> <i>Non contactés: n=2 478</i>
<b>Chapitre IV. Réalisation du projet après le centre</b>	Couples n'ayant pas obtenu d'enfant durant les FIV dans le centre	n=3 816	n=1 100, dont : <i>Réalisation du projet : n=561</i> <i>Projet non réalisé : n=539</i>	n=2 716
<b>Chapitre V. Interruptions précoces des FIV</b>	Couples n'ayant pas obtenu de naissance lors de la première tentative	n=5 135, dont : <i>Interruption des FIV: n=1 337</i> <i>Poursuite des FIV: n=3 798</i>		
<b>Chapitre VI. Naissances naturelles</b>	Couples vivant toujours ensemble au moment de l'enquête postale	n=2 134	n=2 134, dont : <i>Enfant suite aux traitements: n=1 320</i> <i>Pas d'enfant suite aux traitements: n=814</i>	

La première étape (chapitre III) sera d'étudier les facteurs associés à la participation à l'enquête postale. En effet, parmi les 6 507 couples inclus dans la cohorte, 38% (n=2 478) n'ont pas pu être contactés, et parmi les 4 029 couples contactés (2 321 + 1 708), 58% (2 321/4 029) ont répondu au questionnaire postal, soit un taux de participation global de 36% (2 321/6 507). La réalisation du projet parental dans le centre de FIV est connue pour l'ensemble des 6 507 couples, mais la réalisation du projet après avoir quitté le centre n'est connue que pour les participants car les informations concernant le parcours après le centre ont été obtenus dans l'enquête postale (n= 2 321). Cette première étape permettra d'évaluer les risques de biais liés à la déperdition dans l'enquête postale en utilisant les données médicales disponibles pour l'ensemble des 6 507 couples inclus dans la cohorte.

La deuxième étape (chapitre IV) sera de chercher à estimer la fréquence de réalisation à long terme du projet parental sur l'ensemble de la cohorte, en prenant en compte les possibles biais qui auront été mis en évidence dans le chapitre III. La réalisation à long terme du projet parental suite au traitement FIV dans le centre peut être estimée à partir des données médicales (voir tableau 1). Notre objectif va être de s'intéresser aux 3 816 couples ayant quitté le centre sans avoir obtenu la naissance désirée. Parmi ces couples, 1 100 couples ont participé à l'enquête postale ce qui permet de connaître leur devenir (561 ont ainsi réalisé leur projet parental après avoir quitté le centre de FIV). Par contre, le devenir des 2 716 couples qui ont quitté le centre sans avoir obtenu la naissance désirée et qui n'ont pas participé à l'enquête postale est inconnu. Différentes méthodes de correction de la non réponse seront mises en œuvre pour estimer la réalisation du projet parental sur l'ensemble de la cohorte : pondération, imputation multiple et combinaison des deux méthodes.

Enfin, deux types de parcours seront spécifiquement étudiés en recherchant les facteurs qui leur sont associés : les interruptions précoces des FIV (après échec de la première tentative) où l'on explorera l'impact des facteurs médicaux (chapitre V), et les naissances naturelles où l'on explorera les facteurs médicaux et sociaux (chapitre VI). La recherche de facteurs associés à ces deux types de parcours des couples fera appel à des modèles de régression logistique multivariée où chaque indicateur du parcours sera successivement considéré comme la variable à expliquer : interruption des FIV après la première tentative, survenue d'une naissance naturelle.

L'étude des facteurs médicaux associés aux interruptions précoces de traitement sera réalisée parmi les 5 135 couples n'ayant pas obtenu la naissance désirée après une première tentative de FIV dans le centre d'inclusion. Le terme de tentative comprend la ponction d'ovocytes, le transfert frais d'embryon, ainsi que les éventuels transferts d'embryon congelés (TEC). Parmi les 5 135 couples pour lesquels la première tentative a échoué, 1 337 ont interrompu le traitement (26%). Nous comparerons donc les caractéristiques des 1 337 couples ayant interrompu le traitement à celles des 3 798 qui ont réalisé une deuxième tentative dans le centre d'inclusion. Ce travail sera l'objet du chapitre V.

L'étude des naissances naturelles sera réalisée chez les couples ayant participé à l'enquête postale, pour lesquels l'information concernant le parcours après le centre est connue.

L'objectif étant d'étudier les naissances naturelles chez les couples ayant débuté un programme de FIV, les analyses seront restreintes aux 2 134 couples qui déclaraient toujours vivre ensemble au moment de l'enquête postale (exclusion de 187 couples). Les analyses seront conduites séparément selon l'issue des traitements médicaux, c'est-à-dire selon la naissance d'un enfant ou non à l'issue des traitements (dans le centre ou après le centre). Le groupe des couples ayant eu un enfant suite aux traitements médicaux comprend 1 320 couples, et celui des couples n'ayant pas eu d'enfant suite aux traitements comprend 814 couples. Au sein de chacun de ces deux groupes, la fréquence de survenue d'une naissance naturelle sera estimée et les facteurs médicaux et sociaux associés aux naissances naturelles seront étudiés. Ce travail sera développé dans le chapitre VI.



## CHAPITRE III. FACTEURS ASSOCIES A LA PARTICIPATION A L'ENQUÊTE

### 1) Contexte

L'impact de la non participation sur les résultats des études épidémiologiques est un sujet d'intérêt depuis de nombreuses années (Criqui 1979; Austin et al. 1981). Cette question est d'autant plus d'actualité qu'un déclin de la participation dans les études épidémiologiques a été observé ces dernières années (Galea et Tracy 2007). Par exemple, dans le Survey of Consumer Attitudes<sup>9</sup>, le taux de participation était de 72% en 1979, 60% en 1996 et 48% en 2003 (Curtin et al. 2005). Dans la Framingham Heart Study, débutée en 1948, le taux initial de participation était de 69% (Dawber et al. 1963) alors que dans la Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, débutée en 2000, le taux de participation était de 60% (MESA Coordinating Center et University of Washington 2006). Globalement, Nohr et al. estiment la diminution des taux de participation dans les grandes cohortes de 80% à 30-40% en 20 ans (Nohr et al. 2006)<sup>10</sup>. Cette diminution importante de la participation dans les enquêtes amène entre autre à s'interroger sur la nécessité d'établir des seuils acceptables de participation dans les enquêtes épidémiologiques, comme cela est fait pour les essais cliniques (Fewtrell et al. 2008). Le débat est d'autant plus vif que la qualité d'une étude et l'extrapolation de ses résultats ont longtemps été basées sur son bon taux de participation ou de réponse.

Paradoxalement, les taux de participation sont assez mal rapportés dans les études. Une revue de la littérature a été conduite sur les taux de participation rapportés dans les études épidémiologiques (Morton et al. 2006). Elle a été réalisée sur 355 articles d'épidémiologie analytique publiés en 2003 dans 10 revues avec un facteur d'impact important<sup>11</sup>. Uniquement 32% des études de cohortes (49/154) rapportaient au moins une information sur la participation. Dans le sous-groupe des 23 études de cohorte rétrospectives, aucune information n'était rapportée. Toutefois, l'étude de Morton *et al.* a été conduite avant la diffusion des recommandations STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) concernant les articles rapportant des résultats d'enquêtes

---

<sup>9</sup> Enquête téléphonique par numérotation aléatoire portant sur les attitudes des consommateurs en matière de dépense et leurs attentes en terme d'économie conduite par l'université du Michigan.

<sup>10</sup> Il est possible qu'une partie de cette diminution observée soit liée à une augmentation au cours du temps du nombre d'études publiées malgré de plus faibles taux de participation (« biais de publication »).

<sup>11</sup> Revues d'épidémiologie générale, de santé publique et de médecine comme le New England Journal of Medicine, le Lancet, l'American Journal of Epidemiology, l'American Journal of Public Health.

épidémiologiques (Vandenbroucke et al. 2007; von Elm et al. 2007). On peut donc espérer une amélioration concernant le détail de la participation dans les études publiées actuellement.

Pour préciser le taux de participation, il faut d'abord se poser la question de sa définition et distinguer les notions de taux de réponse, taux de coopération, et taux de participation. Galea et Tracy expliquent ainsi que selon l'American Association for Public Opinion Research, le taux de réponse correspond au nombre d'interviews complètes sur le nombre total d'interviews possibles et le taux de coopération au nombre de cas interviewés sur le nombre total de cas éligibles (Galea et Tracy 2007). Avec cette définition, le taux de réponse correspond au nombre de participants sur la somme des participants, non participants (refus et non contactés) et des personnes dont l'éligibilité est présumée mais non confirmée (Morton et al. 2006). Il existe différentes façons de calculer un taux de refus, dépendant de la façon dont sont considérés les cas dont l'éligibilité n'est pas connue (Galea et Tracy 2007). Etant donnée cette diversité des définitions, il semble nécessaire de clairement définir les termes utilisés lorsqu'on décrit la participation dans une enquête donnée.

Il n'est pas exceptionnel de trouver des taux de participation ou de réponse inférieurs à 50% dans les études épidémiologiques récentes, parfois de portée internationale. On peut citer à titre d'exemple : 30% dans la Danish National Birth Cohort (Nohr et al. 2006), 18% dans la 45 and up study (Banks et al. 2008), 37 à 56% dans la Australian Longitudinal Study on Women's health selon le groupe d'âges considérés (Lee et al. 2005), 45% dans le cohorte GAZEL (employés d'Electricité de France et de Gaz de France) (Goldberg et al. 2006). Les taux de participation pourraient être encore plus faibles dans certaines populations spécifiques comme les couples inféconds traités par AMP ou qui ont été traités par AMP. En effet, ces couples peuvent être peu disposés à participer à une enquête après la fin de leur traitement car cela leur rappelle une expérience physiquement et psychologiquement lourde (Hammarberg et al. 2001; Olivius et al. 2004b; Filetto et Makuch 2005; Schmidt 2006).

De façon générale, au vu de l'évolution de la participation dans les enquêtes épidémiologiques, il ne semble pas judicieux de définir dans l'absolu des seuils acceptables de participation dans les études observationnelles épidémiologiques (Fewtrell et al. 2008). Ces seuils risqueraient de limiter à tort la diffusion d'études originales. Par contre, il est nécessaire d'étudier les biais potentiels associés à de faibles taux de participation, comme le précisent les recommandations STROBE (von Elm et al. 2007; Fewtrell et al. 2008). Dans certaines des

études citées ci-avant, des analyses ont été réalisées pour évaluer les effets potentiels des relativement faibles taux de réponse (Goldberg et al. 2006; Jacobsen et al. 2010; Mealing et al. 2010). Néanmoins, les études sur les facteurs associés à la non-participation restent relativement rares car il est fréquent de ne pas avoir d'information sur les non participants (Young et al. 2006; Galea et Tracy 2007; Tate et al. 2007; Littman et al. 2010). La compréhension des mécanismes sous-jacents à la non participation apparaît pourtant indispensable lors de l'exploitation des données, dans le choix de méthodes d'analyse appropriées pour gérer les données manquantes, comme par exemple l'imputation multiple.

Un des principaux objectifs de l'enquête DAIFI est l'estimation de la fréquence de réussite du projet parental. L'information sur l'issue du parcours du couple dans le centre (avoir eu ou non un enfant en FIV) est disponible pour l'ensemble des couples. Cependant, l'information sur la réalisation du projet après avoir quitté le centre n'est disponible que pour les couples ayant participé à l'enquête postale, soit 36% de l'ensemble de la cohorte. La disponibilité d'informations issues des bases médicales des centres de FIV pour l'ensemble des couples inclus dans DAIFI nous permet de comparer les caractéristiques des participants et des non participants à l'enquête postale. L'objectif de ce travail était d'évaluer l'existence d'un éventuel biais de sélection chez les répondants qui conduirait à une estimation biaisée de la réalisation du projet parental après avoir quitté le centre de FIV.

Pour répondre à cette question des biais de sélection, il faut se demander si la participation à l'enquête postale est associée avec des facteurs pouvant être par ailleurs également associés avec la probabilité de réalisation du projet parental. Par exemple, une hypothèse *a priori* est que les femmes âgées ont des chances moindres de réaliser leur projet parental. Si les femmes âgées ont tendance à moins participer à l'enquête postale alors l'hypothèse d'un biais de sélection devra être envisagée et l'estimation de la fréquence de réalisation du projet parental pourrait être surestimée parmi les participants, du fait de la sous représentation des femmes âgées. L'analyse de facteurs pouvant ainsi impacter à la fois sur la participation et la variable d'intérêt (la réalisation du projet parental après le départ du centre) reste néanmoins fortement limitée par la contrainte pratique que chaque facteur doit être défini pour l'ensemble de la cohorte. Dans l'étude DAIFI, il s'agit ainsi principalement de facteurs médicaux, les données sociodémographiques (telles que la profession, le niveau d'études) n'étant pas enregistrées dans les bases médicales des centres de FIV. Les chances de réalisation du projet parental après avoir quitté le centre de FIV sont probablement très largement associées au niveau de "fertilité" du couple. Or les variables médicales qui permettent de mesurer la bonne ou la

mauvaise réponse aux traitements FIV apparaissent comme un bon proxy pour approcher la "fertilité" du couple. Pour approcher au mieux cette notion de "fertilité", il a été considéré que la variable "réalisation du projet parental durant le traitement FIV" était particulièrement pertinente et représentait finalement le meilleur proxy: les couples ayant eu un enfant durant le traitement FIV appartenant à une population "plus fertile" que ceux n'ayant pas obtenu de naissance durant le traitement.

Notre hypothèse *a priori* était que les couples contactés et les couples non contactés pourraient différer essentiellement sur les facteurs structurels (durée de suivi, lieu d'habitation), et assez peu sur les facteurs médicaux associés à la "fertilité" du couple, alors que les couples répondants et non répondants pourraient différer à la fois sur les facteurs structurels et sur les facteurs médicaux associés à la « fertilité » du couple. Cette hypothèse *a priori* revenait à envisager que le non contact n'entraînait pas de biais de sélection dans la population d'étude alors que la non réponse pourrait être une source de biais. L'objectif était donc d'étudier les facteurs associés d'une part avec le contact et d'autre part avec la réponse à l'enquête postale au sein de la cohorte DAIFI, avec un intérêt spécifique pour l'impact de la variable « réalisation du projet parental durant le traitement FIV » qui pourrait être un bon indicateur pour évaluer les possibles biais de sélection.

## **2) Méthodes**

Le taux de contact a été défini comme le nombre de couples contactés sur le nombre total de couples inclus dans la cohorte, le taux de réponse comme le nombre de couples répondants sur le nombre de couples contactés et le taux de participation comme le nombre de couples répondant sur le nombre total de couples inclus dans la cohorte.

Les raisons et l'impact du non contact et de la non réponse pouvant différer, l'analyse des facteurs associés à la participation a été conduite en deux temps. Dans un premier temps, les couples contactés ont été comparés aux couples non contactés (couples pour lesquels l'enveloppe est revenue avec la mention NPAI). Dans un deuxième temps, parmi les couples contactés, les répondants ont été comparés aux non répondants.

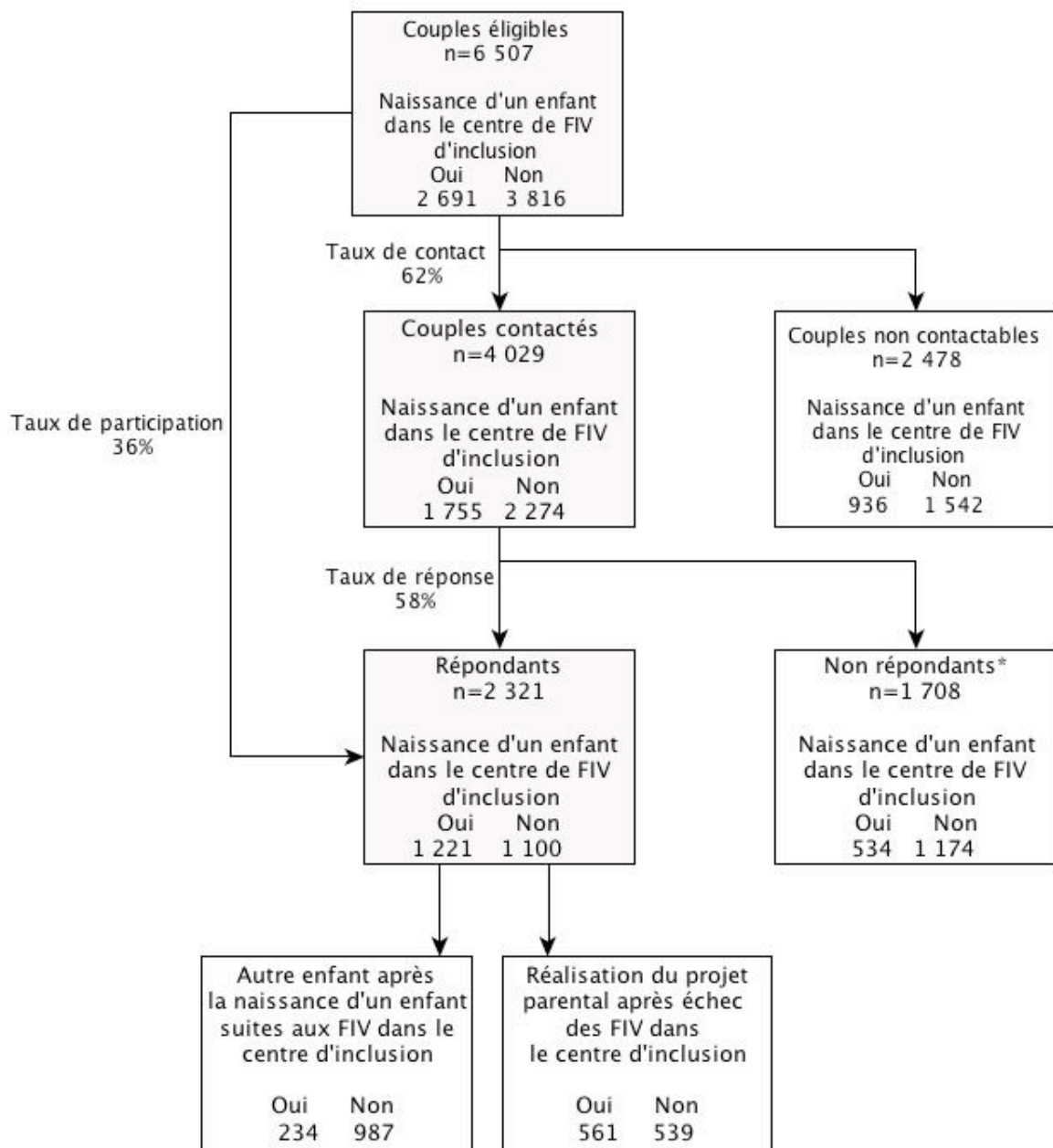
Des modèles de régression logistique univariée et multivariée ont été utilisés pour étudier les facteurs suivants : âge de la femme (< 30, 30-34, 35-39, ≥ 40 ans), année d'initiation des FIV dans le centre d'inclusion (2000, 2001, 2002), centre d'inclusion, origine de l'infécondité

(féminine, masculine, mixte, inexpliquée), nombre total d'embryons obtenus à la première tentative (0-1, 2-5, > 5), nombre de tentatives réalisées dans le centre d'inclusion (1, 2-4, > 4) et issue des traitements dans le centre d'inclusion (naissance d'un enfant ou non).

### **3) Résultats**

Parmi les 6 507 couples ayant initié un programme de FIV en 2000-2002, le taux de contact est de 62% (n= 4 029), figure 3. Parmi les couples contactés, le taux de réponse est de 58% (n= 2 321). La proportion de couples qui ont eu un enfant au cours des traitements par FIV dans le centre d'inclusion est plus importante parmi les couples contactés que parmi les couples non contactés (44% vs 38%,  $p<0,001$ ). Elle est aussi plus importante parmi les répondants que parmi les non répondants (53% vs 31%,  $p<0,001$ ).

**Figure 3.** Participation à l'enquête DAIFI



\*Les non répondants incluent les 156 couples qui ont refusé de participer à l'enquête (34 naissances).

Les facteurs associés à la probabilité d'être contacté sont présentés dans le tableau 5. La proportion de couples contactés varie de 56% pour les femmes les plus jeunes (< 30 ans) jusqu'à 64% pour les femmes les plus âgées (≥ 40 ans). Cette proportion varie aussi selon le centre d'inclusion de 52% à 72%. Plus la première tentative dans le centre est récente, plus la probabilité de contact est importante, elle varie de 58% à 66%. Dans les analyses univariées comme dans les analyses multivariées, à l'exception de l'origine de l'infécondité, tous les facteurs considérés étaient associés à la probabilité de contact. Dans les analyses multivariées,

la naissance d'un enfant au cours des FIV dans le centre d'inclusion restait significativement associée à la probabilité de contact avec un OR de 1,34 (IC95% [1,20; 1,50]).

**Tableau 5.** Facteurs associés à la probabilité de contact dans l'enquête DAIFI

	% <sup>a</sup>	n <sup>b</sup>	Analyse univariée			Analyse multivariée (n=6 231)		
			OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
<b>Age de la femme</b>					<0,01 <sup>c</sup>			<0,01 <sup>c</sup>
<30 ans	56	873/1556	1			1		
30-34 ans	64	1539/2423	1,36	1,20-1,55		1,36	1,18-1,56	
35-39 ans	64	1169/1830	1,38	1,20-1,59		1,51	1,30-1,75	
≥ 40 ans	64	447/694	1,42	1,18-1,70		1,65	1,34-2,03	
<b>Centre d'inclusion</b>					<0,01			<0,01
Marseille	63	1003/1602	1			1		
Bois-Guillaume	52	601/1152	0,65	0,56-0,76		0,69	0,58-0,81	
Sèvres	61	528/864	0,94	0,79-1,11		0,99	0,82-1,20	
Besançon	55	327/597	0,72	0,60-0,87		0,84	0,69-1,02	
Caen	72	462/638	1,57	1,28-1,92		1,83	1,49-2,25	
Cochin	62	292/475	0,95	0,77-1,18		1,05	0,84-1,32	
Clermont-Ferrand	70	399/572	1,38	1,12-1,69		1,39	1,12-1,72	
Montsouris	69	417/607	1,31	1,07-1,60		1,32	1,08-1,63	
<b>Année de la première ponction</b>					<0,01			<0,01
2000	58	982/1741	1			1		
2001	61	1523/2503	1,20	1,06-1,36		1,16	1,01-1,33	
2002	66	1524/2263	1,59	1,40-1,81		1,57	1,36-1,80	
<b>Origine de l'infécondité</b>					0,22			0,82
Féminine	62	1455/2353	1			1		
Masculine	63	1335/2108	1,07	0,94-1,20		0,99	0,87-1,13	
Couple	62	728/1176	1,00	0,86-1,16		0,98	0,84-1,14	
Inexpliquée	59	493/833	0,89	0,76-1,05		0,92	0,77-1,10	
<b>Nombre total d'embryons obtenus à la première tentative</b>					0,004 <sup>c</sup>			0,01
0-1	59	713/1202	1			1		
2-5	62	1720/2798	1,09	0,95-1,25		1,08	0,93-1,25	
> 5	64	1452/2264	1,22	1,06-1,41		1,29	1,11-1,51	
<b>Nombre de tentatives</b>					<0,001			<0,001
1	56	1324/2383	1			1		
2-4	64	2316/3615	1,43	1,28-1,58		1,51	1,35-1,69	
> 4	76	389/509	2,59	2,08-3,23		2,98	2,37-3,76	
<b>Résultats des FIV dans le centre</b>								<0,001
pas de naissance vivante	60	2274/3816	1			1		
≥ 1 naissance vivante	65	1755/2691	1,27	1,15-1,41	<0,001	1,34	1,20-1,50	

<sup>a</sup> proportion de couples contactés au sein de chacune des modalités

<sup>b</sup> nombre de couples contactés sur nombre de couples de la modalité

<sup>c</sup> P de tendance

Les facteurs associés à la réponse dans l'enquête postale, parmi les couples contactés, sont présentés dans le tableau 6. La proportion de répondants varie de 48% à 69% selon le centre d'inclusion. Elle augmente avec le nombre d'embryons transférés à la première tentative, et est plus importante quand l'initiation des FIV est plus récente. Dans les analyses multivariées, la naissance d'un enfant pendant les FIV dans le centre d'inclusion est associée à la probabilité de réponse avec un OR de 2,26 (IC95% [1,96; 2,60]).



**Tableau 6.** Facteurs associés à la probabilité de réponse à l'enquête postale

	Analyse univariée					Analyse multivariée (n= 3 870)		
	% <sup>a</sup>	n <sup>b</sup>	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
<b>Age de la femme</b>					<0,01 <sup>c</sup>			0,01 <sup>c</sup>
<30 ans	60	523/873	1			1		
30-34 ans	65	997/1539	1,23	1,04-1,46		1,31	1,10-1,57	
35-39 ans	53	624/1169	0,77	0,64-0,92		0,95	0,79-1,16	
≥ 40 ans	39	176/447	0,44	0,34-0,55		0,68	0,52-0,88	
<b>Centre d'inclusion</b>					<0,01			<0,01
Marseille	53	535/1003	1			1		
Bois-Guillaume	63	379/601	1,49	1,21-1,84		1,56	1,25-1,94	
Sèvres	54	285/528	1,03	0,83-1,27		1,18	0,92-1,51	
Besançon	64	209/327	1,55	1,20-2,00		1,53	1,17-2,02	
Caen	69	320/462	1,97	1,56-2,49		2,05	1,60-2,62	
Cochin	50	145/292	0,86	0,66-1,12		0,97	0,74-1,28	
Clermont-Ferrand	63	250/399	1,47	1,16-1,86		1,29	1,00-1,66	
Montsouris	48	198/417	0,79	0,63-0,99		0,85	0,67-1,08	
<b>Année de la première ponction</b>					0,03 <sup>c</sup>			0,01
2000	56	546/982	1			1		
2001	57	865/1523	1,05	0,89-1,23		1,10	0,92-1,32	
2002	60	910/1524	1,18	1,01-1,39		1,31	1,09-1,56	
<b>Origine de l'infécondité</b>					0,75			0,14
Féminine	57	830/1455	1			1		
Masculine	58	769/1335	1,02	0,88-1,19		0,95	0,80-1,11	
Couple	57	417/728	1,01	0,84-1,21		0,93	0,76-1,13	
Inexpliquée	60	295/493	1,12	0,91-1,38		1,22	0,97-1,53	
<b>Nombre total d'embryons obtenus à la première tentative</b>					<0,01 <sup>c</sup>			0,40 <sup>c</sup>
0-1	55	392/713	1			1		
2-5	56	962/1720	1,04	0,87-1,24		0,97	0,81-1,17	
> 5	62	901/1452	1,34	1,12-1,61		1,06	0,87-1,30	
<b>Nombre de tentatives</b>					0,61 <sup>c</sup>			0,04 <sup>c</sup>
1	57	752/1324	1			1		
2-4	58	1246/2316	1,06	0,92-1,21		1,12	0,97-1,30	
> 4	57	223/389	1,02	0,81-1,28		1,27	0,99-1,63	
<b>Résultats des FIV dans le centre</b>								
pas de naissance vivante	48	1100/2274	1			1		
≥ 1 naissance vivante	70	1221/1755	2,44	2,14-2,78	<0,001	2,26	1,96-2,61	<0,001

<sup>a</sup> proportion de couples ayant répondu au sein de chacune des modalités

<sup>b</sup> nombre de couples ayant répondu sur nombre de couples de la modalité

<sup>c</sup> P de tendance

Pour vérifier la stabilité des résultats, l'analyse des facteurs associés au contact et des facteurs associés à la réponse a été reconduite en se restreignant à la sous-population des couples n'ayant pas eu d'enfant suite aux FIV dans le centre d'inclusion. Les résultats des

analyses multivariées sont présentés en annexe A (tableaux A1 et A2). Les résultats étaient semblables à ceux observés sur l'ensemble de la population pour les différents facteurs étudiés.

#### **4) Discussion**

Parmi les 6 507 couples qui ont initié un programme de FIV en 2000-2002, 36% ont participé à l'enquête postale conduite 6 à 9 ans après, 38% des couples n'ont pas pu être contacté et 26% ont été contacté mais n'ont pas répondu.

Plus d'un tiers des couples n'ont pas pu être contactés 6 à 9 ans après l'initiation des FIV car ils avaient déménagés. Cette proportion de perdus de vue est semblable à celles observées dans d'autres études sur le devenir de couples après traitement par FIV. Parmi 1 614 couples allemands éligibles, 44% n'ont pas pu être contactés 5 ans après la naissance de leur enfant suite à une ICSI (Ludwig et al. 2008). Parmi 475 couples anglais éligibles, 26% n'ont pas pu être contactés 4 à 10 ans après avoir été orientés vers un centre d'AMP (Cahill et al. 2005).

Evidemment, le problème des perdus de vue n'est pas spécifique aux couples traités par FIV. Par exemple, dans l'étude NEMESIS (*Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study*) conduite en population générale aux Pays Bas, 20% de l'attrition observée à la seconde vague de l'enquête était liée à une impossibilité de localiser ou de contacter les participants après seulement un an de suivi (de Graaf et al. 2000). Pour essayer de pallier à cette difficulté de contact, la plupart des études de cohortes prospectives utilisent des méthodes telles que la mise à jour annuelle des coordonnées des participants ou encore le recueil, au début du suivi, des coordonnées de membres de la famille ou d'amis permettant d'élargir l'éventail des contacts possibles (Lee et al. 2000; Ware et al. 2006). Cependant, malgré les efforts mis en œuvre pour tenter de tracer les participants, dans la Australian Longitudinal Study on Women's Health, 21% des femmes âgées de 18 à 23 ans n'ont pas pu être contactées 4 ans après le début du suivi. Il apparait donc important de comprendre quels facteurs sont associés au non contact.

Nous avons observé une relation quasiment linéaire entre l'âge de la femme et la probabilité de contact. Ce résultat reflète une mobilité plus importante des populations les plus jeunes et est en accord avec de précédentes études (de Graaf et al. 2000; Littman et al. 2010). Comme attendu, les femmes qui avaient initié un programme de FIV plus récemment dans les centres d'inclusion étaient plus susceptibles d'être contactées (car leur durée de suivi

était plus courte). De la même manière, les femmes qui ont eu des parcours longs (avec un nombre plus important de tentatives de FIV) ont quitté le centre d'inclusion plus récemment, et étaient donc plus susceptibles d'être contactées. L'association observée entre le centre d'inclusion et la probabilité de contact reflète probablement à la fois la politique de mise à jour des adresses dans chaque centre mais aussi des mobilités de population différentes selon les régions. Les déménagements sont plus fréquents dans les zones plus urbaines (de Graaf et al. 2000). Comme attendu, l'origine de l'infécondité n'était pas associée à la probabilité de contact. Cependant, de manière inattendue, deux facteurs médicaux étaient associés avec la probabilité de contact: le nombre total d'embryons obtenus et la naissance d'un enfant durant le programme de FIV dans le centre. La plus grande probabilité de contact chez les couples ayant eu un enfant suite aux FIV est particulièrement surprenante car la naissance d'un enfant est un motif de déménagement (afin d'avoir une chambre supplémentaire pour accueillir l'enfant). Une plus importante proportion de déménagements parmi les couples sans enfant pourrait en partie être expliquée par une proportion plus importante de séparations parmi ces couples. Ces hypothèses nécessiteraient d'être confirmées par d'autres études.

Parmi les 4 029 couples contactés, 58% ont répondu à l'enquête postale. Ce taux de réponse est semblable aux quelques taux de réponse rapportés dans des études portant sur des couples traités par FIV, qui varient de 44% à 75% (Hammarberg et al. 2001; Cahill et al. 2005; Rajkhowa et al. 2006; Pinborg et al. 2009). Dans cette population, la non réponse pourrait être liée à la lourdeur physique et psychologique des traitements par FIV, particulièrement lorsque les FIV n'ont pas abouti à la naissance de l'enfant désirée (Hammarberg et al. 2001). Cependant, des taux de réponse semblables ont été rapportés dans des études conduites auprès de femmes jeunes. Par exemple dans la Australian Longitudinal Study on Woman's Health, 64% des femmes âgées de 18 à 23 ans ont répondu 7 ans après l'initiation de l'enquête (Lee et al. 2005). Dans une autre étude récente conduite auprès des femmes âgées de 15 à 44 ans sans couverture sociale, le taux de réponse rapporté était de 61% avec une durée de suivi médiane de 2,4 ans (Fonarjian et al. 2011). Ces exemples montrent que, contrairement à l'hypothèse initiale, les taux de réponses chez les couples traités par FIV ne sont peut-être pas si différents que ceux portant sur d'autres types de populations.

Parmi les facteurs associés à la réponse, nous avons observé une association avec l'âge de la femme suivant une relation en forme de J inversé. Une telle forme de relation a déjà été décrite entre l'âge de la femme et les taux de naissances en FIV (Templeton et al. 1996;

Soullier et al. 2011). La mise en évidence d'une relation en J inversé entre l'âge de la femme et la probabilité de réponse suggère que l'âge joue sur la réponse comme un facteur médical (alors que la relation linéaire observée avec le taux de contact conduit plutôt à l'interpréter comme un facteur sociodémographique). La probabilité de réponse était aussi associée au centre d'inclusion. Les différences observées entre les centres pourraient refléter le ressenti des couples par rapport à leur parcours dans le centre mais aussi les caractéristiques sociodémographiques des couples qui varient selon les régions. En effet, le niveau socio-économique et le niveau d'études sont des facteurs associés à la réponse dans les enquêtes épidémiologiques (Young et al. 2006; Galea et Tracy 2007). La tendance à un taux de réponse plus important parmi les couples ayant une infécondité d'origine inexplicée que chez ceux ayant une origine féminine suggère aussi que les facteurs démographiques et médicaux jouent sur la réponse et sur le contact de façons différentes. Nos résultats semblent différer de ceux obtenus dans une étude anglaise par questionnaire postal envoyé 4 à 10 ans après l'orientation vers un centre de FIV (Cahill et al. 2005). Dans cette étude, l'âge de la femme, la durée d'infécondité et le fait d'avoir été enceinte n'étaient pas associés à la réponse au questionnaire. Cependant, l'absence de différence significative pourrait être liée à un manque de puissance, les analyses ayant été réalisées sur un échantillon de couples de taille relativement réduite (n=354).

De façon générale, il semble important de comprendre les mécanismes qui sous-tendent le contact et la réponse dans une enquête afin de pouvoir choisir la méthode d'analyse la plus appropriée (MacDonald et al. 2009). Des méthodes de prise en compte de l'attrition et des biais potentiels se développent, mais elles nécessitent de comprendre les mécanismes de l'attrition (Graham 2009). L'étude de la participation dans l'enquête DAIFI illustre que les hypothèses *a priori* peuvent être trop simplistes et sous-estimer les biais potentiels.

Dans DAIFI, la participation à l'enquête postale (à la fois en terme de contact et de réponse) est associée à la naissance d'un enfant suite aux FIV dans le centre d'inclusion, indiquant un biais de sélection parmi les répondants à l'enquête postale. Les couples ayant eu un enfant lors des FIV dans le centre d'inclusion ont été plus souvent contactés que ceux n'en ayant pas eu. Parmi les couples contactés, les couples ayant eu un enfant lors des FIV ont plus répondu à l'enquête postale que ceux n'ayant pas eu d'enfant lors des FIV. Les couples ayant eu un enfant en FIV sont surreprésentés dans l'échantillon des répondants. Or notre hypothèse initiale était que les couples ayant eu un enfant durant le traitement FIV étaient des couples

sélectionnés sur leur « bonne » fertilité (la notion de « bonne » étant ici toute relative puisque l'étude porte sur une population sélectionnée sur son infécondité). Le fort impact de la variable « avoir un enfant FIV durant le traitement » amènent donc à poser *a posteriori* l'hypothèse d'un effet de sélection des couples les plus fertiles dans l'enquête postale, à la fois lors du contact et lors de la réponse à l'enquête. Ces résultats n'étaient pas attendus (l'hypothèse *a priori* étant qu'il n'y avait pas de biais sur le contact) et nous ont amené à revoir le programme de travail. En effet, la fréquence de réalisation du projet parental estimée sur le seul échantillon des répondants pourrait être plus fortement surestimée que ce qui avait été envisagé *a priori*. Des méthodes de correction de la non réponse vont donc être mises en œuvre pour estimer la fréquence de réalisation du projet parental sur l'ensemble de la cohorte.

## CHAPITRE IV. REALISATION DU PROJET PARENTAL

### 1) Contexte

La diffusion importante des techniques d'AMP dans le monde conduit à s'interroger sur les résultats obtenus avec ces techniques. Pendant longtemps, le succès en FIV a été évalué par le taux de grossesses par ponction (Witsenburg et al. 2005). Cependant, la question du critère ou des critères d'évaluation en FIV fait débat (Heijnen et al. 2004; Min et al. 2004; Pinborg et al. 2004). Récemment, plusieurs articles ont souligné l'intérêt de considérer d'une part la naissance d'un enfant plutôt qu'une grossesse, et d'autre part des taux cumulés sur l'ensemble d'un programme de FIV (Moragianni et Penzias 2010; Gnoth et al. 2011). En effet, du point de vue des couples, un succès se mesure en terme de chances de réaliser son projet parental.

L'estimation de taux de naissance cumulé sur l'ensemble d'un traitement FIV suppose de pouvoir chaîner toutes les tentatives, y compris les éventuels transferts d'embryons congelés, mais aussi de connaître l'issue des éventuelles grossesses. L'estimation de la probabilité de réalisation du projet parental dans un centre de FIV à la suite des traitements suivis dans ce centre (évaluation de l'ensemble d'un programme d'AMP : taux cumulé de naissance) semble faisable à partir des données médicales des centres de FIV lorsque l'activité est enregistrée de façon exhaustive (ponctions, transfert d'embryons frais et congelés, grossesses, naissances). Cependant, jusqu'à présent assez peu d'études ont intégré les transferts d'embryons congelés dans leurs estimations (Gnoth et al. 2011). Une récente étude allemande a évalué le taux de grossesse cumulé et le taux de naissance cumulé sur l'ensemble d'un programme de FIV, incluant les TEC, sur 3 011 femmes qui avaient initié un traitement entre 1998 et 2007 (Gnoth et al. 2011). Après 3 cycles (nombre médian de cycles réalisés parmi la population d'étude), le taux cumulé de naissance était de 52% (72% après 6 cycles et 85% après 12 cycles) avec un taux de grossesse clinique de 27,2% par ponction d'ovocyte.

Au delà du seul résultat des techniques d'AMP dans le centre, la compréhension globale du phénomène d'AMP nécessiterait, d'un point de vue de santé publique, de pouvoir connaître la probabilité de donner naissance à un enfant, y compris suite à d'autres traitements ailleurs ou suite à une conception naturelle (c'est-à-dire suite à une conception sans aide médicale). Ceci permettrait aussi d'informer les couples et les médecins sur les chances de succès global, dans un contexte où les couples inféconds sont très demandeurs d'information (Porter et

Bhattacharya 2008). Quelques études suggèrent que la survenue d'une naissance naturelle pourrait n'être pas si rare parmi les couples inféconds traités ou non (voir chapitre VI). Il serait donc utile de considérer globalement la « réalisation biologique » du projet parental, en incluant les naissances naturelles. Cependant, ceci nécessite de disposer d'informations sur le devenir des couples une fois qu'ils ont quitté le centre de FIV. Certaines études ont ainsi évalué le taux de grossesse ou de naissance cumulé, en prenant en compte les naissances naturelles parmi des couples hypofertiles (Brandes et al. 2010), des couples avec une infécondité inexpliquée (Brandes et al. 2011) ou des couples ayant été traités sans succès par ICSI (Osmanagaoglu et al. 2002a; Osmanagaoglu et al. 2002b). Dans une récente étude conduite aux Pays Bas chez 946 couples inféconds référés par leur médecin généraliste entre 2001 et 2003 (certains n'avaient donc pas (encore) suivi de traitements), 60% des couples avaient réalisé leur projet parental (28% de naissances naturelles, 32% de naissances suite aux FIV) 5 à 8 ans après avoir été référés (Donckers et al. 2011). Cependant, très peu d'études se sont spécifiquement intéressées au devenir des couples ayant interrompu les traitements sans avoir obtenu de naissance (de La Rochebrochard et al. 2009; Khalili et al. 2012).

Enfin, la réalisation du projet parental peut être biologique (naissance naturelle et naissance suite aux traitements) mais aussi sociale, par le biais de l'adoption. Il semblerait utile de pouvoir apporter une vision plus globale des chances de réalisation de projet parental en incluant les différentes possibilités, particulièrement pour les couples traités sans succès. Jusqu'à présent, très peu d'études ont considéré la réalisation du projet parental à long terme de façon globale, en incluant les adoptions (Sundby et al. 2007; de La Rochebrochard et al. 2009; Pinborg et al. 2009; Lande et al. 2011; Sydsjo et al. 2011; Walschaerts et al. 2012; Wischmann et al. 2012). Dans ces études, l'estimation de la fréquence de réalisation biologique et sociale du projet parental varie fortement, entre 46% et 93%. De plus, la majorité de ces études portent sur moins de 250 couples, les durées de suivi varient de 4 à 20 ans, et certaines études se sont focalisées sur des sous-populations spécifiques (hommes inféconds, femmes de moins de 35 ans, couples traités sans succès) rendant difficiles les comparaisons. Enfin, le suivi rétrospectif soulève le problème du taux de participation: difficultés pour contacter les couples plusieurs années après leur traitement (changement d'adresse) et un taux de réponse souvent faible.

Un des objectifs de l'enquête DAIFI-2009 était d'estimer la fréquence de réalisation du projet parental à long terme, dans le centre et après avoir quitté le centre de FIV. La réalisation du projet parental dans le centre est connue pour tous les couples inclus (n=6 507),

mais l'information sur la réalisation du projet parental après avoir quitté le centre de FIV n'est disponible que pour les participants à l'enquête (n=2 321). Parmi les 1 100 couples n'ayant pas eu d'enfant dans le centre et ayant participé à l'enquête postale, 51% (n=561) ont finalement réalisé leur projet parental après avoir quitté le centre. Les différentes modalités de réalisation du projet parental après avoir quitté le centre, observés parmi ces 561 couples sont présentées dans le tableau 7. Trente-neuf pour cent des couples ont réalisé leur premier projet parental suite à une conception naturelle et 38% des couples l'ont réalisé en adoptant un enfant. Près d'un quart des couples a donné naissance à un enfant suite à d'autres traitements, après avoir quitté le centre. Parmi les 211 couples ayant adopté, 9 ont ensuite réalisé biologiquement leur projet parental (8 naissances naturelles et une naissance suite à d'autres traitements). Cependant, l'étude des facteurs liés à la participation (contact et réponse), présenté dans le chapitre précédent, a montré que l'échantillon des couples participants à l'enquête ne semblait pas être représentatif de l'ensemble des couples (Troude et al. 2012b). Notre hypothèse est que la fréquence de réalisation du projet à long terme estimée sur les participants seulement (76,8%) pourrait être biaisée. Il apparaît donc nécessaire de corriger la non réponse pour minimiser le biais de sélection et estimer la fréquence de réalisation du projet parental sur l'ensemble des couples.

**Tableau 7.** Distribution des modalités de réalisation du projet parental dans l'enquête postale (n=561)

<b>Modes de réalisation du projet parental</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Distribution</b>
	<b>(n)</b>	<b>(%)</b>
Naissance naturelle	219	39%
Naissance suite aux traitements puis naissance naturelle	15	3%
Naissance suite aux traitements et pas de naissance naturelle	116	21%
Adoption puis naissance naturelle	8	1%
Adoption puis naissance suite à de nouveaux traitements (pas de naissance naturelle)	1	~0%
Adoption et pas de naissance (ni naturelle ni suite à des traitements)	202	36%

Il existe une littérature de plus en plus importante sur les données manquantes et la non réponse, que ce soit sur les mécanismes (Enders 2006; Graham 2009), les méthodes pour en tenir compte (Enders 2006; Horton et Kleinman 2007), ou encore la comparaison des résultats



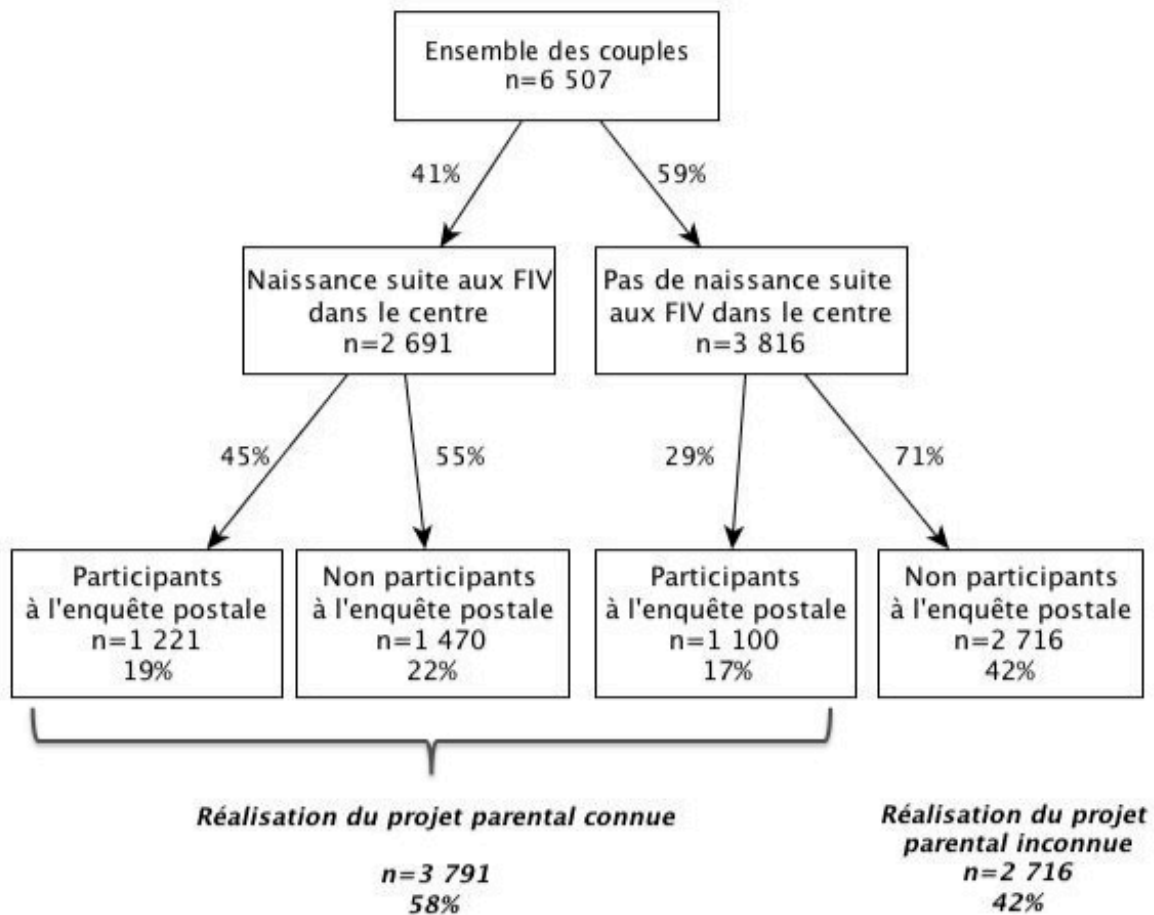
obtenus selon différentes méthodes utilisées (van der Heijden et al. 2006; Marshall et al. 2010). Dans le cas où les variables sont manquantes aléatoirement, deux types d'approches sont possibles pour traiter la non-réponse : par modélisation de la probabilité de réponse (repondération) ou par modélisation de la variable d'intérêt (imputation). L'imputation multiple prend une place de plus en plus importante (Little et Rubin 1987; Rubin 1996; Donders et al. 2006; Enders 2006) et des packages sont maintenant disponible dans la plupart des logiciels (Horton et Kleinman 2007; He 2010). La principale limite de ces méthodes tient surtout à leurs conditions d'application, qui reposent sur des hypothèses non vérifiables concernant les mécanismes régissant les données manquantes. Les méthodes de pondération et d'imputation supposent que les facteurs associés à la non réponse et à la variable d'intérêt soient connus et disponibles pour l'ensemble des individus (Alonso et al. 2006; Goldstein 2009; Li et al. 2011; Seaman et White 2011; Weuve et al. 2012).

L'objectif de ce chapitre est d'estimer la fréquence de réalisation du projet parental sur l'échantillon des couples de l'enquête DAIFI-2009, en tenant compte des données manquantes (c'est-à-dire les couples n'ayant pas eu d'enfant durant leur traitement dans le centre et n'ayant pas participé à l'enquête postale). Pour cela, différentes méthodes seront mises en œuvre pour prendre en compte le fait que le devenir de tous les couples n'est pas connu, avec l'hypothèse *a priori* (basée sur les résultats du chapitre III) que la probabilité de réalisation du projet parental après avoir quitté le centre est surestimée lorsque ces données manquantes ne sont pas prises en compte.

## **2) Méthodes**

Dans l'enquête DAIFI, la réalisation du projet parental dans le centre est connue pour tous les couples inclus dans l'enquête DAIFI mais l'information sur la réalisation du projet parental après avoir quitté le centre de FIV n'est disponible que pour les participants à l'enquête (n=2 321). Finalement, la réalisation du projet parental est connue pour 3 791 couples et reste inconnue pour les 2 716 couples n'ayant pas eu d'enfant dans le centre et n'ayant pas répondu à l'enquête postale (Figure 4). Pour mémoire, le taux de participation à l'enquête est plus élevé lorsque le couple a eu un enfant grâce aux FIV dans le centre d'inclusion que lorsqu'il n'en a pas eu (45% versus 29%).

**Figure 4.** Participation et réalisation du projet parental dans l'enquête DAIFI



#### a) Définitions des variables d'intérêt

Notre objectif est d'estimer la fréquence de réalisation du projet parental à long terme qui se décompose en deux parties chronologiquement: (1) réalisation du projet parental grâce aux FIV dans le centre d'inclusion (information connue pour tous les couples de l'échantillon grâce aux données médicales) et (2) réalisation du projet parental après avoir quitté le centre d'inclusion (information recueillie dans le questionnaire postal et donc connue seulement pour les participants). Nous nous sommes intéressés à la première réalisation du projet parental.

Parmi les 561 couples ayant réalisé leur projet parental après avoir quitté le centre, 16 femmes ont réalisé leur projet parental « potentiellement » avec un autre conjoint que celui avec lequel elles avaient débuté les FIV (< 3%). Il n'était pas demandé explicitement à la femme qui était le père de l'enfant dans le questionnaire postal. Cette estimation est donc basée sur la date de naissance de l'enfant et l'année de séparation du couple. En raison de

l'incertitude autour de cette information et de la très faible proportion de couples concernés, nous n'avons pas tenu compte de cette information.

Après avoir quitté le centre, le projet parental peut être réalisé de différentes façons:

✓ réalisation « biologique » du projet parental, comprenant:

- la naissance d'un enfant à la suite d'un nouveau traitement FIV dans un autre centre de FIV, en France ou à l'étranger

- la naissance d'un enfant suite à un autre traitement ou une intervention médicale (inséminations artificielles avec spermatozoïdes du conjoint ou d'un donneur, stimulations hormonales, opération chirurgicale)

- la naissance d'un enfant suite à une conception naturelle

✓ réalisation « sociale » du projet parental, en adoptant un enfant.

Deux variables d'intérêt ont donc été définies : la réalisation « biologique » du projet parental après les FIV et la réalisation « biologique et sociale » du projet parental après les FIV (incluant les adoptions).

## **b) Estimation de la fréquence des variables d'intérêt**

La probabilité de réalisation du projet parental durant le traitement FIV (notée  $P_{\text{projet\_bio\_centre}}$ ) correspond à la fréquence observée sur l'ensemble de l'échantillon de 6 507 couples à partir des données médicales exhaustives (41,4%).

Les probabilités de réalisation du projet parental après le traitement FIV, que ce soit la réalisation biologique (notée  $P_{\text{projet\_bio\_après}}$ ) ou la réalisation biologique et sociale (notée  $P_{\text{projet\_bio\&social\_après}}$ ) du projet, ne sont connues que pour les répondants. Différentes méthodes de correction de la non réponse ont été mises en œuvre pour estimer ces probabilités sur l'ensemble des 6 507 couples. Ces estimations permettent ensuite de calculer des probabilités de réalisation du projet parental durant ou après le traitement FIV.

La probabilité de réalisation *biologique* du projet parental durant ou après le traitement FIV (notée  $P_{\text{projet\_bio\_centre\&apr\`es}}$ ) est définie de la façon suivante :

$$P_{\text{projet\_bio\_centre\&apr\`es}} = P_{\text{projet\_bio\_centre}} + (1 - P_{\text{projet\_bio\_centre}}) \times P_{\text{projet\_bio\_apr\`es}}$$

donc :

$$P_{\text{projet\_bio\_centre\&apr\`es}} = 0,414 + (1 - 0,414) \times P_{\text{projet\_bio\_apr\`es}}$$

La probabilité de réalisation *biologique et sociale* du projet parental durant ou après le traitement FIV (notée  $P_{\text{projet\_bio\&social\_centre\&apr\`es}}$ ) est définie de la façon suivante :

$$P_{\text{projet\_bio\&social\_centre\&apr\`es}} = P_{\text{projet\_bio\_centre}} + (1 - P_{\text{projet\_bio\_centre}}) \times P_{\text{projet\_bio\&social\_apr\`es}}$$

donc :

$$P_{\text{projet\_bio\&social\_centre\&apr\`es}} = 0,414 + (1 - 0,414) \times P_{\text{projet\_bio\&social\_apr\`es}}$$

### c) Méthodes d'estimation

Cinq méthodes ont été mises en œuvre pour estimer la fréquence de réalisation du projet parental après le traitement FIV parmi les 3 816 couples n'ayant pas eu d'enfant en FIV : cas complets, deux pondérations sur la non réponse, imputation multiple et combinaison de l'imputation multiple et de la pondération. Les méthodes de pondération et d'imputation multiple reposent sur des modèles de prédiction, pour lesquels il est nécessaire de disposer de données connues pour l'ensemble de l'échantillon : les données médicales, exhaustives, ont donc été utilisées pour mettre en œuvre ces méthodes (âge de la femme, caractéristiques de l'infécondité, nombre de tentatives, déroulement de chaque tentative).

Une analyse complémentaire a été réalisée en prenant aussi en compte une variable permettant de caractériser le niveau socioéconomique du couple. Un score de privation, l'indice de Carstairs<sup>12</sup>, calculé à partir de l'IRIS<sup>13</sup> de résidence du couple (obtenu par géocodage des adresses postales), a été introduit dans les analyses (variable catégorisée en quintile). Cependant, cette donnée n'est disponible que pour 3 373 couples sur les 3 816 de l'analyse.

<sup>12</sup> L'indice de Carstairs prend en compte la proportion de chômeurs, la proportion de ménages sans voiture, la proportion de logements surpeuplés et la proportion de personnes appartenant aux CSP 4 et 5 (ouvriers).

<sup>13</sup> IRIS : îlots regroupés pour l'information statistique. Ces îlots sont regroupés selon des indicateurs sociodémographiques.

### **Cas complets**

L'estimation sur les cas complets est la méthode la plus simple, mais elle est déconseillée (van der Heijden et al. 2006). Elle correspond à l'estimation de la réalisation du projet parental après le traitement FIV observée parmi les 1 100 couples ayant participé à l'enquête et n'ayant pas eu d'enfant en FIV dans le centre. Cette probabilité pourrait surestimer la réalité car les couples qui ont eu un enfant dans le centre ont plus répondu que les autres (voir chapitre III).

### **Pondération IPW**

La deuxième méthode correspond à la correction de la non réponse par pondération par l'inverse de la probabilité prédite de participation (IPW i.e. inverse probability weighting) (Särndal et al. 2003; Alonso et al. 2006; Goldstein 2009; Li et al. 2011; Seaman et White 2011; Weuve et al. 2012). La probabilité de participation a été modélisée parmi les couples n'ayant pas obtenu la naissance souhaitée lors du traitement par FIV dans le centre d'inclusion (n=3 816), en utilisant un modèle de régression logistique où la variable à expliquer était la participation à l'enquête et les variables explicatives étaient les facteurs médicaux disponibles pour l'ensemble des couples et associés à la participation. Le modèle multivarié retenu a permis d'obtenir des probabilités prédites de participation pour chaque strate, le poids utilisé pour corriger la non-réponse correspond à l'inverse de la probabilité prédite de participer.

### **Pondération par la méthode des scores**

La troisième méthode est aussi une méthode de correction de la non réponse par pondération, mais en utilisant une autre pondération développée par Little, Eltinge et Yansaneh (Little 1986; Eltinge et Yansaneh 1997; Haziza et Beaumont 2007) : la méthode des scores par quantiles égaux. La pondération est réalisée en utilisant l'inverse du taux de réponse observé par groupe homogène de réponse (GHR). Les GHR sont définis en découpant l'échantillon en 5 à 20 classes de même taille après avoir trié les données selon les probabilités prédites de participation (calculées à partir du modèle sélectionné lors de la mise en œuvre de la deuxième méthode). Un taux de participation par GHR est calculé en faisant la moyenne des taux de participation observés pour chaque GHR. Cette méthode permet d'atténuer le poids donné aux très faibles probabilités prédites de participer et d'améliorer la stabilité des estimations.

### **Imputation multiple**

Dans la quatrième méthode d'estimation utilisée, l'issue du projet parental après avoir quitté le centre a été imputée pour les couples non participants n'ayant pas obtenu la naissance souhaitée lors des FIV dans le centre d'inclusion (n=2 716). La probabilité de réalisation du projet parental a été modélisée parmi les couples répondants n'ayant pas obtenu la naissance souhaitée lors des FIV dans le centre d'inclusion (n= 1 100) par régression logistique où la variable à expliquer était la réalisation du projet parental après le centre et les variables explicatives étaient les facteurs médicaux disponibles pour l'ensemble des couples et associés à la réalisation du projet parental après avoir quitté le centre de FIV. Les imputations ont été réalisées en utilisant la procédure *ice*, disponible dans la version 12 du logiciel Stata (Horton et Kleinman 2007).

### **Imputation et pondération**

Enfin, la pondération et l'imputation multiple ont été combinées afin d'obtenir une estimation dite doublement robuste (Bang et Robins 2005; Daniel et Kenward 2011; Seaman et al. 2011), qui correspond à la cinquième et dernière méthode. L'issue du projet parental après avoir quitté le centre a été imputée pour les couples n'ayant pas eu d'enfant dans le centre et n'ayant pas participé à l'enquête postale. Le modèle de régression logistique utilisé pour imputer la réalisation du projet parental est celui utilisé pour réaliser les estimations par imputation multiple (quatrième méthode), mais en pondérant par l'inverse de la probabilité prédite de participation (poids définis lors de la deuxième méthode).

L'adéquation aux données des différents modèles utilisés (modélisation de la participation, de la réalisation biologique du projet parental et de la réalisation biologique et sociale du projet parental) a été évaluée par le test d'Hosmer-Lemeshow et l'aire sous la courbe ROC. Ces tests permettent de détecter une inadéquation statistiquement significative du modèle aux données, mais ne permettent en aucun cas d'établir l'exactitude du modèle.

Le test d'Hosmer-Lemeshow consiste à ordonner les observations selon les probabilités prédites par le modèle, les regrouper en classes de probabilités prédites (souvent les déciles) et comparer la distribution des probabilités observées avec la distribution des probabilités prédites. Un résultat significatif signifie qu'il existe une inadéquation du modèle aux données.

L'aire sous la courbe ROC évalue la capacité du modèle à bien classer les individus (tout comme pour un test diagnostic), en représentant la *sensibilité* en fonction de (*1-spécificité*).

Plus l'aire sous la courbe est importante, plus le modèle « classe bien » les observations. Une valeur de l'aire sous la courbe supérieure à 0,7 est considérée comme *acceptable*, elle est considérée comme *bonne* à partir de 0,8 et *excellente* au delà de 0,9.

### 3) Résultats

#### a) Analyse utilisant uniquement les données médicales

La synthèse des différentes estimations obtenues pour les probabilités de réalisation du projet parental *après* avoir quitté le centre et *dans et après* le centre est présentée dans le tableau 8. Le détail des calculs et des modèles utilisés est développé à la suite du tableau.

**Tableau 8.** Estimation de la fréquence de réalisation du projet parental selon différentes méthodes de prise en compte de la non réponse à l'enquête postale

Méthode d'estimation	Probabilité de réalisation du projet parental <sup>a</sup>			
	Après avoir quitté le centre		Dans le centre et après avoir quitté le centre	
	Biologique	Biologique et social	Biologique	Biologique et social
<b>Cas complets</b>	31,8%	51,0%	60,0%	71,3%
<b>Pondération IPW</b>	32,5%	50,9%	60,4%	71,2%
<b>Pondération méthode des scores <sup>b</sup></b>	32,4%	51,0%	60,4%	71,3%
<b>Imputation multiple</b>	33,1%	51,3%	60,8%	71,5%
<b>Imputation et pondération</b>	33,1%	49,7%	60,8%	70,5%

<sup>a</sup>Première réalisation du projet parental

<sup>b</sup>10 GHR : groupe homogène de réponse

L'estimation sur cas complets se décompose comme suit :

$$P_{\text{projet\_bio\_après}} = \frac{350}{1100} = 31,8\%$$

$$P_{\text{projet\_bio\&social\_après}} = \frac{(350 + 211)}{1100} = 51,0\%$$

$$P_{\text{projet\_bio\_centre\&après}} = 0,414 + (1 - 0,414) \times 0,318 = 60,0\%$$

$$P_{\text{projet\_bio\&social\_centre\&après}} = 0,414 + (1 - 0,414) \times 0,51 = 71,3\%$$

L'estimation de la fréquence de réalisation biologique du projet parental par pondération par l'inverse de la probabilité prédite était de 32,5% (IC95% [29,6%-35,4%]). Les analyses univariées et multivariées des facteurs associés à la probabilité de participation parmi les 3 816 couples n'ayant pas eu d'enfant dans le centre sont présentées en annexe B (tableau B1). Le modèle multivarié retenu pour prédire la probabilité de participation incluait les variables suivantes : l'âge de la femme, le centre d'inclusion, l'année de la première tentative dans le centre, le nombre d'embryons obtenus à la première tentative et le nombre de tentatives réalisées dans le centre. Le test d'Hosmer-Lemeshow était non significatif (p 0,25) et l'aire sous la courbe ROC était de 0,623.

Concernant l'estimation par pondération selon la méthode des scores, nous avons testé deux pondérations, une avec 5 GHR et une avec 10 GHR. Les taux moyens de participation observée par GHR variaient de 13,1% à 50,0% avec 10 GHR, et de 18,2% à 42,6% avec 5 GHR. Les estimations de la fréquence de réalisation biologique du projet parental ne variaient pas : 32,4% avec 10 GHR (IC95% [29,5%-35,4%]) et 32,5% avec 5 GHR (IC95% [29,6%-35,4%]).

L'estimation de la fréquence de réalisation biologique du projet parental par imputation multiple était de 33,1% (IC95% [30,5%-35,6%]). Les analyses univariées et multivariées des facteurs associés à la probabilité de réalisation biologique du projet parmi les 1 100 couples n'ayant pas eu d'enfant dans le centre et ayant participé à l'enquête postale sont présentées en annexe B (tableau B2). Le modèle multivarié retenu pour prédire la probabilité de réalisation du projet biologique incluait les variables suivantes : l'âge de la femme, le centre d'inclusion, l'année de la première tentative dans le centre, le déroulement de la première tentative et le nombre de tentatives réalisées dans le centre. Le test d'Hosmer-Lemeshow était non significatif (p 0,57) et l'aire sous la courbe ROC était de 0,701.

L'estimation de la fréquence de réalisation biologique et sociale du projet parental par imputation multiple était de 51,3% (IC95% [48,7%-53,9%]). Les analyses univariées et multivariées des facteurs associés à la probabilité de réalisation biologique et sociale du projet parmi les 1 100 couples n'ayant pas eu d'enfant dans le centre et ayant participé à l'enquête postale sont présentées en annexe B (tableau B3). Le modèle multivarié retenu pour prédire la



probabilité de réalisation du projet biologique et social incluait les mêmes variables que le modèle de prédiction de la réalisation biologique du projet parental. Le test d'Hosmer-Lemeshow était non significatif ( $p$  0,86) et l'aire sous la courbe ROC était de 0,683.

L'estimation de la fréquence de réalisation biologique du projet parental en combinant l'imputation multiple et la pondération par l'inverse de la probabilité prédite de participation était de 33,1% (IC95% [30,4%-35,8%]). L'estimation de la fréquence de réalisation biologique et sociale du projet parental était de 49,7% (IC95% [46,5%-52,8%]).

#### **b) Analyse utilisant les données médicales et l'indice de Carstairs**

Une analyse complémentaire a été réalisée parmi les couples pour lesquels l'indice de Carstairs était calculable (IRIS renseigné pour 3 373 couples dont 1 023 participants incluant 522 couples ayant eu un enfant). L'indice de Carstairs permet de caractériser le niveau socio-économique du lieu de résidence du couple. Cet indice était associé à la probabilité de participation, à la probabilité de réalisation biologique du projet parental et à la probabilité de réalisation biologique et sociale du projet parental (Annexe B, tableaux B4, B5 et B6).

La fréquence de réalisation du projet parental a été de nouveau estimée selon les cinq méthodes, en utilisant des modèles de prédiction incluant l'indice de Carstairs catégorisé en quintile. La synthèse des différentes estimations est présentée dans le tableau 9.

**Tableau 9.** Estimation de la fréquence de réalisation du projet parental selon différentes méthodes de prise en compte de la non réponse à l'enquête postale, parmi les couples avec un indice de Carstairs calculable

Méthode d'estimation	Probabilité de réalisation du projet parental <sup>a</sup>			
	Après avoir quitté le centre		Dans le centre et après avoir quitté le centre	
	Biologique	Biologique et social	Biologique	Biologique et social
<b>Cas complets</b>	32,0%	51,0%	60,2%	71,3%
<b>Pondération IPW</b>	31,7%	49,8%	60,0%	70,6%
<b>Pondération méthode des scores <sup>b</sup></b>	31,9%	49,7%	60,1%	70,5%
<b>Imputation multiple</b>	32,3%	50,3%	60,3%	70,9%
<b>Imputation et pondération</b>	32,4%	50,2%	60,4%	70,8%

<sup>a</sup>Première réalisation du projet parental

<sup>b</sup>10 GHR : groupe homogène de réponse

L'estimation de la fréquence de réalisation biologique du projet parental par pondération par l'inverse de la probabilité prédite était de 31,7% (IC95% [28,6%-34,7%]). Concernant le modèle de prédiction de la probabilité de participation, le test d'Hosmer-Lemeshow était non significatif (p 0,15) et l'aire sous la courbe ROC était de 0,649.

L'estimation de la fréquence de réalisation biologique du projet parental par pondération selon la méthode des scores, avec 10 GHR était de 31,9% (IC95% [29,1%-34,8%]).

L'estimation de la fréquence de réalisation biologique du projet parental par imputation multiple était de 32,3% (IC95% [28,2%-36,4%]). Concernant le modèle de prédiction de la réalisation biologique du projet parental, le test d'Hosmer-Lemeshow était significatif (p 0,04) et l'aire sous la courbe ROC était de 0,709.

L'estimation de la fréquence de réalisation biologique et sociale du projet parental par imputation multiple était de 50,3% (IC95% [46,2%-54,5%]). Concernant le modèle de prédiction de la réalisation biologique et social du projet parental, le test d'Hosmer-Lemeshow était non significatif (p 0,76) et l'aire sous la courbe ROC était de 0,694.

L'estimation de la fréquence de réalisation biologique du projet parental en combinant l'imputation multiple et la pondération par l'inverse de la probabilité prédite de participation était de 32,4% (IC95% [28,7%-36,1%]). L'estimation de la fréquence de réalisation biologique et sociale du projet parental était 50,2% (IC95% [46,3%-54,1%]).

#### **4) Discussion**

La réalisation du projet parental était inconnue pour les 2 716 couples n'ayant pas réalisé leur projet dans le centre et n'ayant pas participé à l'enquête postale (42% de la cohorte). Notre hypothèse de départ était que la fréquence de réalisation du projet parental était surestimée lorsqu'elle était estimée parmi les répondants, car les répondants et les non répondants différaient sur presque toutes les caractéristiques étudiées, et que le taux de participation était beaucoup plus élevé chez les couples qui avaient réalisé leur projet parental dans le centre (45% vs 29%) (cf. chapitre III). Pour corriger la non réponse, plusieurs méthodes ont été mises en œuvre afin d'estimer la fréquence de réalisation du projet parental à long terme (dans le centre et après avoir quitté le centre) sur l'ensemble des 6 507 couples inclus dans la cohorte.

Au total, nous avons trouvé des estimations très proches avec les différentes méthodes utilisées. De plus, ces estimations sont aussi très proches de l'estimation sur les cas complets, c'est-à-dire parmi les répondants. La synthèse des estimations et des différences obtenues selon les différentes méthodes, et selon la prise en compte ou non de l'indice de Carstairs, est présentée en annexe B (tableau B7). Pour les estimations n'utilisant que les données médicales, la prise en compte de la non réponse par les différentes méthodes donne en moyenne une estimation supérieure de 1% à l'estimation obtenue sur les cas complets pour la réalisation biologique du projet après avoir quitté le centre, et une estimation inférieure de 0,3% pour la réalisation biologique et sociale du projet après le centre. La prise en compte de l'indice de Carstairs, en plus des données médicales, donne globalement des estimations légèrement inférieures puisque l'estimation de la réalisation biologique du projet parental après avoir quitté le centre est en moyenne inférieure de 0,5%, et la réalisation biologique et sociale du projet en moyenne inférieure de 0,6%. Les écarts étant assez faibles et l'indice de Carstairs n'étant pas disponible pour l'ensemble des couples (IRIS disponible pour 88% des couples), nous avons préféré présenter comme analyse principale l'analyse ne prenant en

compte que les données médicales. Quelles que soient les données utilisées et la méthode mise en œuvre, les estimations concernant la réalisation du projet parental sont très proches. Ces résultats sont donc contraires à notre hypothèse *a priori* d'une surestimation des chances de réalisation du projet parental à partir de la simple observation des répondants (méthode des cas complets). Il y a différentes façons d'interpréter ces résultats.

Une première interprétation est que les méthodes mises en œuvre ne permettent pas vraiment de corriger la non réponse. L'issue du projet parental est inconnue pour 42% de la cohorte (2 716/6 507), mais seules les données des couples n'ayant pas eu d'enfant dans le centre ont été utilisées pour corriger la non réponse. La proportion de données manquantes à corriger ou à imputer est donc de 71% (2 716/3 816). Cette proportion très importante pourrait être le reflet de mécanismes d'attrition complexes que nous ne sommes peut-être pas en mesure de corriger avec les données et les méthodes utilisées. Il n'existe pas vraiment dans la littérature de seuil sur la proportion de données manquantes au delà de laquelle ces méthodes ne sont plus efficaces. Ceci se comprend d'autant mieux que, plutôt que la proportion de données manquantes, ce sont les mécanismes qui sous-tendent les données manquantes qui constituent les conditions d'application de ces méthodes. Une autre hypothèse pour expliquer l'absence de modification des estimations lorsqu'on prend en compte les données manquantes pourrait être que nous ne disposons pas de toutes les variables pour expliquer la participation (nécessaires pour mettre en œuvre les méthodes de pondération), et la réalisation du projet parental (nécessaires pour mettre en œuvre les méthodes d'imputation). En effet, seules les données médicales sont disponibles pour l'ensemble des couples, alors que certaines variables sociodémographiques pourraient être associées à ces phénomènes. Concernant la réalisation du projet parental, il serait, de plus, probablement nécessaire d'avoir des variables mesurant le ressenti du couple ou son état psychologique. Pour discuter cette hypothèse de « variables manquantes », nous avons recherché les facteurs associés à la réalisation du projet parental parmi les couples ayant participé à l'enquête. A partir du questionnaire, nous avons étudié les variables suivantes : niveau d'étude (plus haut diplôme du couple), professions de la femme et de l'homme, couple toujours ensemble, nombre d'enfant souhaité et existence de soutiens (familiaux...) lors des FIV. Nous avons ensuite testé l'adéquation du modèle aux données pour différents modèles multivariés. La synthèse des résultats concernant les différents modèles est présentée dans le tableau 10.

**Tableau 10.** Synthèse des tests d'adéquation des modèles aux données

Variable à expliquer	Variabiles explicatives	Effectifs (n)	Aire sous la courbe ROC	Test d'Hosmer Lemeshow
<b>Participation</b>	<b>M1</b> : données médicales	3 816	0,6236	0,2527
	<b>M2</b> : données médicales + indice de Carstairs	3 373	0,6486	0,1458
<b>Projet biologique</b>	<b>M1</b> : données médicales	1 100	0,7005	0,5681
	<b>M2</b> : données médicales + indice de Carstairs	1 023	0,7086	0,0416
	<b>M3</b> : données médicales + indice de Carstairs + couple toujours ensemble + CSP* du conjoint + nombre d'enfants souhaités	998	0,7130	0,2656
	<b>M4</b> : données médicales+ couple toujours ensemble + CSP <sup>a</sup> du conjoint + nombre d'enfants souhaités	1 071	0,7077	0,4478
<b>Projet biologique et social</b>	<b>M1</b> : données médicales	1 100	0,6825	0,8594
	<b>M2</b> : données médicales + indice de Carstairs	1 023	0,6938	0,7554
	<b>M3</b> : données médicales + indice de Carstairs + couple toujours ensemble + plus haut diplôme du couple + CSP <sup>a</sup> de la femme +existence de soutien + nombre d'enfants souhaités	980	0,7481	0,9758

<sup>a</sup>CSP : catégorie socio-professionnelle (ouvrier/ employé/ profession intermédiaire / cadre / agriculteur-artisan)

L'ajout de variables au modèle de prédiction du projet biologique ne modifie que très peu les résultats des tests d'adéquation du modèle aux données. Quant au modèle de prédiction du projet biologique et social, il n'est que légèrement amélioré par la prise en compte de variables sociodémographiques. Globalement, ces résultats ne sont donc pas en faveur de l'hypothèse de « variables manquantes » qui seraient essentielles pour prédire la réalisation du projet parental. Par ailleurs, d'un point de vue théorique, les données de la littérature ne nous ont pas permis d'identifier clairement une variable manquante dans notre analyse, qui pourrait jouer un rôle important sur la participation et/ou sur la réalisation du projet parental.

Une hypothèse alternative serait que la variable déterminante soit la réalisation du projet parental en elle-même. La participation serait donc principalement déterminée par le fait d'avoir réalisé son projet parental. Cette hypothèse a été testée par une analyse complémentaire présentée dans l'annexe C. Cette analyse peut-être considérée comme un scénario pessimiste puisqu'elle suppose en plus que le lien entre participation et réalisation du

projet parental *dans le centre* est aussi fort que celui entre participation et réalisation du projet parental *après avoir quitté le centre*. En effet, on peut penser que les couples ayant eu un enfant dans le centre ont été particulièrement enclins à répondre à l'enquête DAIFI, probablement plus que ceux qui ont eu un enfant après avoir quitté le centre. Cette méthode conduit à une estimation de la fréquence de réalisation biologique et sociale du projet parental de 61% (vs 71% avec les méthodes présentées dans ce chapitre) et une fréquence de réalisation biologique du projet parental de 53% (vs 60% avec les méthodes présentées dans ce chapitre). Cette méthode, reposant sur des hypothèses pessimistes, donne des estimations plus faibles que les méthodes de prises en compte de données manquantes mais elles restent relativement élevées et assez cohérentes avec les autres estimations obtenues.

Une deuxième interprétation est que les méthodes mises en œuvre ont permis de corriger les potentiels biais mais qu'il existe des mécanismes de compensation presque « parfaits » des différences entre participants et non participants ayant pour conséquences des estimations corrigées sur la non réponse quasiment identiques à l'estimation faite sur les cas complets. Ces mécanismes de compensation pourraient s'expliquer par une relation entre la participation et la réalisation du projet parental plus complexe que celle que nous avons envisagée lors de l'initiation de ce travail<sup>14</sup>.

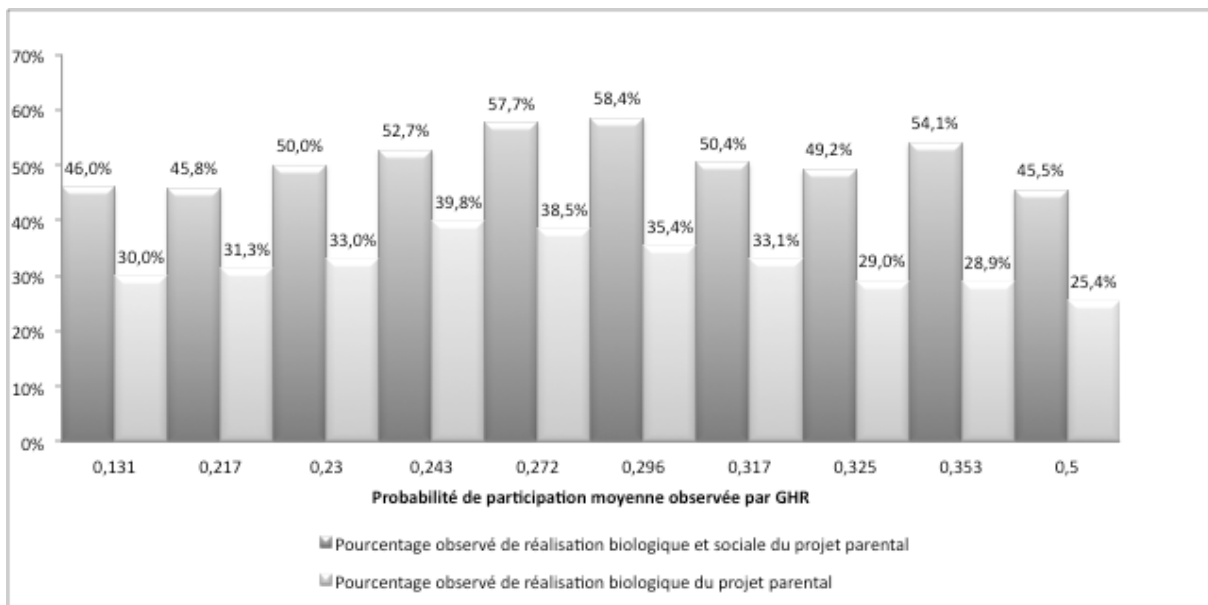
Un premier élément en faveur de cette hypothèse d'un phénomène de compensation est que certains facteurs sont associés à la fois à la participation et à la réalisation du projet parental, mais avec une forme de relation différente (comme l'âge de la femme), voire des relations de sens opposé (comme le nombre de tentatives dans le centre). En effet, lorsque l'âge de la femme augmente, la probabilité de réalisation biologique du projet parental décroît de façon quasiment linéaire alors que la probabilité de participation est maximum pour les femmes de 30 à 34 ans. Les femmes de moins de 30 ans sont celles qui ont le plus de chance de réaliser leur projet parental mais ce ne sont pas elles qui ont la probabilité de participation la plus importante. Concernant le nombre de tentatives réalisées dans le centre d'inclusion, lorsque ce nombre augmente, la probabilité de participation augmente de 22% à 38% (le recul est plus court) alors que la probabilité de réalisation biologique du projet parental décroît (de 37% à 22%). Les probabilités de participation et de réussite du projet parental évoluent donc en sens inverses lorsque le nombre de ponctions augmente.

---

<sup>14</sup> L'étude des facteurs associés à la participation dans le chapitre III nous avait amené à l'hypothèse d'une probabilité de participation associée à la réalisation du projet parental, c'est-à-dire d'une surreprésentation des femmes ayant réalisé leur projet parental parmi les participants.

Pour étayer l'hypothèse d'une relation plus complexe que supposée initialement (probablement non linéaire) entre la participation et la réalisation du projet parental, nous avons représenté les pourcentages observés de réalisation du projet parental en fonction de la probabilité de participation moyenne observé par GHR, en utilisant les 10 GHR définis pour la pondération selon la méthode des scores (figure 5).

**Figure 5.** Pourcentages observés de réalisation du projet parental selon la probabilité de participation moyenne observée par groupe homogène de réponse (GHR)



Que l'on s'intéresse à la réalisation biologique ou biologique et sociale du projet parental, la fréquence de réalisation du projet parental semble suivre une courbe en cloche avec un maximum pour des probabilités de participation intermédiaires. Ceci va à l'encontre de notre hypothèse de relation linéaire entre la réalisation du projet parental et la participation.

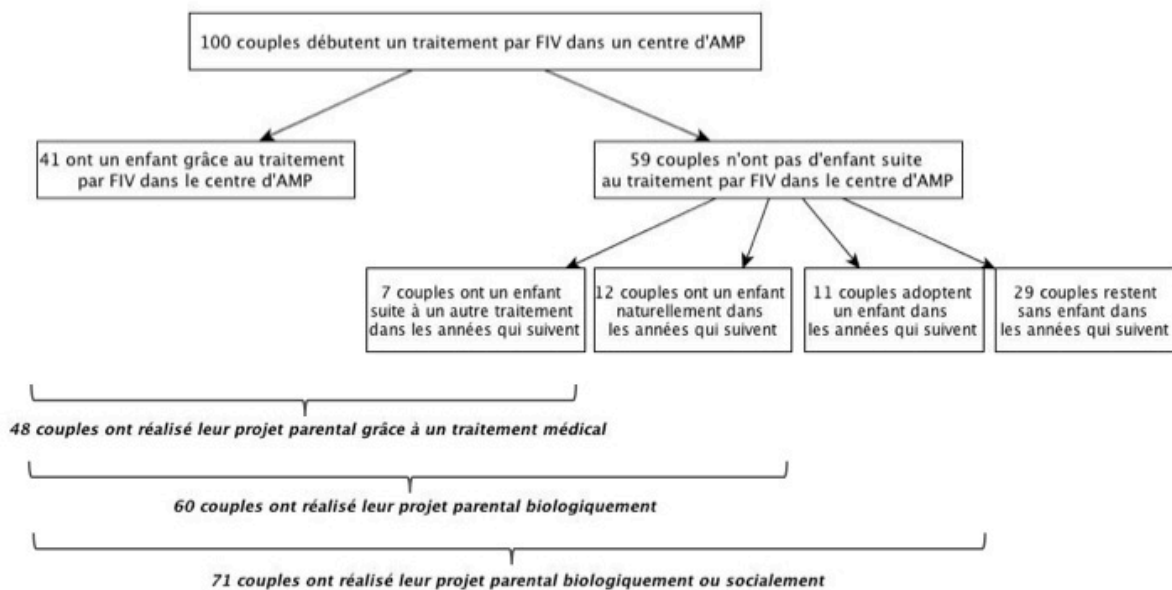
En suivant le même raisonnement, on peut représenter les pourcentages observés de participation à l'enquête postale selon la probabilité moyenne observée de réalisation biologique du projet parental par « groupe homogène de réalisation du projet parental » (pour reprendre le parallèle avec la méthode des scores), c'est-à-dire en regroupant les couples selon les déciles de probabilité prédite de réalisation du projet parental (Annexe B, figure B1). Le plus faible pourcentage de participation est observé pour les couples ayant la plus grande probabilité de réalisation de leur projet parental. Cette représentation graphique, comme la

précédente, vient étayer l'hypothèse d'une relation complexe entre participation et réalisation du projet parental.

Enfin, une dernière interprétation possible est que la plupart des différences statistiquement significatives entre les participants et les non participants, observées dans le chapitre III, n'aient finalement pas d'impact important en terme d'estimation de la probabilité de réalisation du projet parental. Par exemple, il existait une différence significative sur l'âge de la femme (considéré en classe d'âge) entre les participants et les non participants. Cependant, lorsqu'on regarde la distribution d'âge des répondants par rapport à l'ensemble de la cohorte, elles sont très proches : 33 ans en médiane pour les répondants (Q1-Q3 [30-36]) et pour l'ensemble de la cohorte (Q1-Q3 [30-37]).

Sous l'hypothèse que nous avons corrigé la non-réponse et sous réserve qu'il n'y ait pas d'association entre la participation et la modalité de réalisation du projet parental, nous pouvons représenter les modalités de réalisation du projet parental pour 100 couples qui débute un programme de FIV (figure 6).

**Figure 6.** Réalisation du projet parental durant le traitement dans le centre et après avoir quitté le centre des couples débutant un traitement par FIV dans un centre





Au total, 7 à 9 ans après l'initiation des FIV, 60% des couples ont réalisé leur projet parental de façon biologique (suite à un traitement ou suite à une conception naturelle). Lorsque les adoptions sont aussi prises en compte, 71% des couples ont réalisé leur projet parental. La comparaison avec les quelques données de la littérature s'avère assez complexe du fait de la variabilité des populations étudiées, des durées de suivi, et des effectifs relativement faibles (moins de 250 couples dans la majorité des études). Par exemple, une étude israélienne conduite chez 134 couples ayant initié des FIV en 2001-2002, a rapporté une fréquence de réalisation du projet parental de 90%, et de 93% lorsque les adoptions étaient prises en compte (Lande et al. 2011). Cependant, cette étude a inclus des femmes âgées de moins de 35 ans, ce qui explique probablement ces proportions très importantes de réalisation du projet parental 5 à 7 ans après l'initiation des FIV. Une étude norvégienne a rapporté 83% de réalisation biologique et sociale du projet parental 10 ans après l'initiation des FIV, mais cette étude a porté sur 66 couples (Sundby et al. 2007). Nos résultats sont semblables à ceux rapportés dans une étude allemande portant sur 208 couples ayant initié des FIV entre 1994 et 1997 (Wischmann et al. 2012). Dix ans après l'initiation des FIV, 60% des couples ont réalisé leur projet parental de façon biologique, et 66% ont réalisé leur projet parental lorsque les adoptions sont incluses (137/208). Cependant, cette étude portait principalement sur les conséquences psychologiques des FIV sur les couples et ne donne pas de détails sur les différentes modalités de réalisation biologique du projet parental. Nos résultats sont également assez concordants avec ceux obtenus dans une étude conduite à Toulouse parmi des couples avec une infécondité masculine ayant été pris en charge entre 2000 et 2004, et suivi jusqu'en 2008 (Walschaerts et al. 2012). Parmi les 1 131 répondants (taux de participation de 65%), 56% ont réalisé leur projet parental de façon biologique 4 à 9 ans après le début de la prise en charge pour infécondité, et ils sont 60% si les adoptions sont aussi prises en compte. Considérant la durée de suivi plus courte et le fait qu'il s'agit d'une sous-population de couples avec une origine masculine de l'infécondité, cette estimation semble cohérente avec nos résultats.

En conclusion, les résultats de l'étude des facteurs associés à la participation (chapitre III) nous avaient conduits à envisager une surestimation de la réalisation du projet parental estimée sur les seuls participants, du fait d'une surreprésentation des couples avec de meilleurs facteurs pronostiques de succès. Les différentes méthodes mises en œuvre pour corriger la non réponse n'ont pas modifié l'estimation de la fréquence de réalisation du projet parental 7 à 9 ans après l'initiation des FIV par rapport à l'estimation sur cas complets, qu'il

s'agisse de la réalisation biologique (60%) ou de la réalisation biologique et sociale du projet parental (71%). Des mécanismes de compensation entre les différents facteurs et une relation finalement plus complexe que celle envisagée *a priori* entre participation et réalisation du projet parental pourraient expliquer ce résultat.

## CHAPITRE V. INTERRUPTION PRECOCE DES FIV

### 1) Contexte

Les interruptions de traitement au cours d'un programme de FIV sont un phénomène assez fréquent puisque 25% à 50% des couples interrompent le traitement après une ou deux tentatives de FIV (Land et al. 1997; Olivius et al. 2002; Sharma et al. 2002; Olivius et al. 2004b; Schroder et al. 2004; Malizia et al. 2009). La prise en charge financière par les assurances sociales varie considérablement selon les pays (Dawson et al. 2005). Certains pays facilitent l'accès aux FIV en remboursant de deux à quatre tentatives de FIV comme la Nouvelle Zélande, les Pays-Bas, l'Allemagne, la France ou la Suède (Olivius et al. 2002; Smeenk et al. 2004; McDowell et Murray 2011). A l'inverse, au Royaume Uni et aux Etats Unis, la plupart des patients financent eux-mêmes les traitements de l'infécondité. Une étude anglaise a rapporté 64% d'interruptions après l'échec d'une tentative (Sharma et al. 2002), et le poids financier des traitements était une des principales raisons expliquant cet important taux d'interruption (Goldfarb et al. 1997; McDowell et Murray 2011). On pourrait donc s'attendre à observer des taux d'interruption plus faibles dans les pays où existe une prise en charge financière par les pouvoirs publics.

Cependant, même dans les pays où les FIV sont remboursées, les interruptions de traitement restent relativement fréquentes. Aux Pays Bas, 32% des couples interrompent le traitement avant le troisième cycle de FIV sans avoir obtenu la naissance désirée (Verhagen et al. 2008). En Allemagne, 39% des femmes non enceintes interrompent les traitements après la première tentative alors que 4 cycles sont remboursés (Schroder et al. 2004). En France, plus d'un tiers des couples n'ayant pas obtenu de naissance interrompent les FIV après l'échec de la première tentative (de La Rochebrochard et al. 2008). Cet important taux d'interruption observé après la première tentative amène à s'interroger sur ces couples qui ont choisi de débiter un traitement par FIV mais l'ont interrompu très précocement alors qu'il n'existait pas *a priori* de forte contrainte financière.

Très peu d'études se sont spécifiquement intéressées aux facteurs associés aux interruptions de traitement en FIV (Sharma et al. 2002; Verberg et al. 2008; Brandes et al. 2009; Pearson et al. 2009; Soullier et al. 2011). Les données sur les couples qui interrompent les FIV sont souvent présentées de manière « secondaire » dans des études ayant pour objectif premier d'estimer les taux de conception cumulés (Land et al. 1997; Verhagen et al. 2008;

Malizia et al. 2009; Pouly et al. 2012) ou d'explorer les motifs d'interruption (McDowell et Murray 2011). La plupart des études qui se sont intéressées aux raisons d'interruption des FIV suggèrent qu'il s'agit d'un phénomène multifactoriel. Trois motifs sont fréquemment cités : les contraintes financières (Goldfarb et al. 1997; McDowell et Murray 2011), le poids psychologique des traitements ou le stress (Goldfarb et al. 1997; Olivius et al. 2004a; Smeenk et al. 2004; Rajkhowa et al. 2006; Van den Broeck et al. 2009; Domar et al. 2010; McDowell et Murray 2011), et les mauvais résultats des cycles précédents ou de mauvais facteurs pronostiques.

Les facteurs associés aux interruptions des FIV sont donc encore mal connus et les facteurs associés aux interruptions précoces (après la première tentative de FIV) ont été encore moins étudiés (Sharma et al. 2002; Malizia et al. 2009; Pearson et al. 2009). Globalement, ces premières études suggèrent que les couples qui interrompent les traitements ont de moins bons facteurs pronostiques de succès en FIV. En particulier, les interruptions apparaissent plus fréquentes parmi les femmes plus âgées (Sharma et al. 2002; Brandes et al. 2009; Malizia et al. 2009). Cependant, l'impact des autres caractéristiques des couples sur les interruptions a été peu étudié et les résultats sont parfois contradictoires, par exemple concernant l'impact du nombre d'ovocytes ponctionnés (Sharma et al. 2002; Malizia et al. 2009). De plus, seulement deux études ont conduit des analyses multivariées (Verberg et al. 2008; Pearson et al. 2009). A l'exception de deux études (Sharma et al. 2002; Malizia et al. 2009), les recherches ont été conduites sur des populations d'étude de moins de 400 couples ayant interrompu les FIV. Les limites de cette littérature ont été soulignées dans une récente revue de la littérature sur les interruptions des traitements de l'infécondité avec deux critiques majeures: l'hétérogénéité des populations étudiées, des définitions de l'interruption variables selon les études et la faible puissance statistique des études (Gameiro et al. 2012).

Notre objectif était d'étudier les caractéristiques médicales associées aux interruptions précoces des FIV, c'est-à-dire après l'échec d'une première tentative dans le centre.

## 2) Méthodes

La population d'étude a été restreinte aux 5 135 couples n'ayant pas obtenu la naissance souhaitée lors de la première tentative de FIV. La première tentative inclut la ponction d'ovocytes, l'éventuel transfert frais, et les éventuels TEC. Ces couples ont été divisés en deux groupes : ceux ayant continué les FIV après la première tentative (n=3 798) et ceux ayant abandonné après la première tentative (n=1 337).

Les caractéristiques des couples ont été comparées selon l'interruption ou la poursuite du traitement après la première tentative de FIV par des tests de chi 2. Les caractéristiques suivantes ont été étudiées : l'âge de la femme et l'âge de l'homme à la première tentative, la durée d'infécondité et l'origine de l'infécondité. Les caractéristiques de la première tentative ont aussi été étudiées : nombre d'ovocytes ponctionnés, nombre d'embryons transférés lors du transfert frais, nombre d'embryons congelés et nombre de TEC réalisés. Ces variables étant fortement corrélées car séquentielles, elles ont été combinées en une variable appelée « résultat de la première tentative », qui correspond à l'étape de la tentative où la FIV a échoué, comme suit : < 2 ovocytes ponctionnés et pas de transfert d'embryon,  $\geq$  2 ovocytes ponctionnés et pas de transfert d'embryon, transfert d'embryon(s) frais mais pas d'embryon congelé et pas de grossesse, transfert d'embryon(s) frais et embryons congelés mais pas de grossesse, grossesse (incluant les TEC) sans naissance vivante (grossesse ectopique, fausse couche, mort-né). Des modèles de régression logistique univariée et multivariée ont été mis en œuvre pour étudier les facteurs associés aux interruptions précoces de traitement.

### 3) Résultats

Parmi les 5 135 couples qui n'ont pas obtenu la naissance désirée après la première tentative de FIV dans le centre d'inclusion, 26% ont interrompu le traitement. Les caractéristiques des couples qui ont poursuivi le traitement et celles de ceux qui l'ont interrompu sont présentées dans le tableau 11. La proportion d'interruption était plus importante chez les femmes les plus âgées : 35% d'interruption parmi les femmes de 40 ans et plus versus 22% d'interruption parmi les femmes âgées de 30 ans à 34 ans. Les couples dont l'infécondité était inexplicée ou d'origine féminine avaient une probabilité plus importante d'interrompre les FIV que les couples avec une origine masculine ou mixte.

Les caractéristiques de la première tentative de FIV (infructueuse) sont présentées dans le tableau 12. Toutes les caractéristiques étudiées étaient significativement associées à l'interruption des FIV. Lorsque moins de 2 ovocytes avaient été ponctionnés, la moitié des couples interrompaient les FIV. La proportion d'interruption était plus importante lorsqu'il n'y avait pas eu de transfert d'embryon (31%), mais surtout lorsque plus de 3 embryons avaient été transférés, comparés aux couples pour lesquels 2 à 3 embryons avaient été transférés. La proportion d'interruption variait de 24% lorsqu'aucun embryon n'avait été congelé à 39% lorsque plus de 10 embryons avaient été congelés. Avec la variable de synthèse « résultat de la première tentative », 54% des couples interrompaient les FIV lorsque moins de 2 ovocytes avaient été ponctionnés et aucun embryon transféré alors que cette proportion était deux fois plus faible (25%) lorsqu'au moins un embryon avait été transféré lors de la première tentative.

**Tableau 11.** Caractéristiques des couples selon l'interruption ou la poursuite des FIV après l'échec de la première FIV

	Distribution de la population		p <sup>a</sup>	Taux d'interruption
	après échec de la première FIV parmi les couples qui poursuivent (n=3 798) %	après échec de la première FIV parmi les couples qui interrompent (n=1 337) %		
<b>Age de la femme</b>			<0,001	
<30 ans	23,2	21,2		24,2
30-34 ans	37,3	30,0		22,0
35-39 ans	28,4	31,7		28,2
≥ 40 ans	11,1	17,1		35,0
<b>Age de l'homme</b>			0,001	
<30 ans	13,8	10,6		21,0
30-34 ans	34,3	32,1		24,5
35-39 ans	28,1	29,2		26,5
≥ 40 ans	23,8	28,1		29,0
<b>Durée de l'infécondité</b>			<0,001	
0-2 ans	20,1	16,5		22,5
3-4 ans	37,4	31,3		22,7
5-6 ans	15,9	17,0		27,3
>6 ans	13,6	20,2		34,4
Manquant	13,0	15,0		28,9
<b>Origine de l'infécondité</b>			<0,001	
Féminine	35,8	39,6		27,7
Masculine	33,5	27,7		22,2
Mixte	18,5	17,0		24,0
Inexpliquée	12,1	15,7		30,9

<sup>a</sup> p du chi2 comparant les caractéristiques des couples selon l'interruption ou la poursuite du traitement après l'échec de la première FIV dans le centre d'inclusion

**Tableau 12.** Caractéristiques de la première FIV selon l'interruption ou la poursuite du traitement après l'échec de la première FIV

	Distribution de la population après échec de la première FIV		p <sup>a</sup>	Taux d'interruption
	parmi les couples qui poursuivent (n=3 798) %	parmi les couples qui interrompent (n=1 337) %		
<b>Nombre d'ovocytes ponctionnés</b>			<0,001	
0-1	2,5	7,1		50,6
2-3	9,9	11,2		28,7
4-9	42,9	38,9		24,4
10-13	22,4	19,8		24,0
≥ 14	22,3	23,0		26,9
<b>Nombre d'embryons transférés</b>			<0,001	
0	11,1	14,4		31,3
1	12,2	13,9		28,5
2-3	74,9	68,9		24,4
> 3	1,8	2,9		36,0
<b>Nombre d'embryons congelés</b>			<0,001	
0	79,0	71,3		24,2
1-5	16,2	21,5		31,9
6-10	3,9	5,5		33,5
> 10	0,9	1,7		38,9
<b>Nombre de TEC</b>			0,04	
0	80,9	76,7		25,8
1-3	18,9	19,7		26,8
> 3	0,2	0,6		53,3
<b>Déroulement de la première FIV<sup>b</sup></b>			<0,001	
0-1 ovocyte ponctionné	1,0	3,5		54,0
≥ 2 ovocytes ponctionnés	9,2	9,7		27,1
transfert d'embryon(s)	67,3	63,4		24,9
embryons transférés et congelés	16,2	17,5		27,5
grossesse	6,3	5,9		24,8

<sup>a</sup> p du chi2 comparant les caractéristiques des couples selon l'interruption ou la poursuite du traitement après l'échec de la première FIV dans le centre d'inclusion

<sup>b</sup> <2 ovocytes ponctionné mais pas de transfert, ≥ 2 ovocytes ponctionnés mais pas de transfert, embryons transférés mais pas d'embryons congelés, embryons transférés et congelés, grossesse après transfert frais ou congelés mais par de naissance vivante (grossesse ectopique, fausse-couche, mort-né).



Les résultats des analyses univariées et multivariées sont présentés dans le tableau 13. L'ajustement sur l'ensemble des variables ne modifie les estimations des OR que de façon marginale. La relation en forme de J entre l'âge de la femme et la probabilité d'interruption des FIV mise en évidence dans l'analyse univariée persiste après ajustement. Lorsque la durée d'infécondité est supérieure à 4 ans, la probabilité d'interruption des FIV tend à augmenter avec la durée d'infécondité. Les couples dont l'origine de l'infécondité est féminine ou inexplicite tendent à interrompre plus souvent que les couples avec une origine masculine de l'infécondité. Le résultat de la première tentative reste significativement associé à la probabilité d'interruption des FIV après ajustement ( $p < 0,01$ ). En particulier, l'OR associé à 0 ou 1 ovocyte ponctionné et pas de transfert d'embryon est de 2,85 (IC95% [1,82-4,48]) par rapport aux couples avec au moins un embryon transféré.

**Tableau 13.** Facteurs associés aux interruptions précoces de traitement (analyses univariée et multivariée)

	Analyse univariée			Analyse multivariée (n= 5 098)		
	OR	IC95%	p	OR <sup>a</sup>	IC95%	p
<b>Age de la femme</b>			<0,01			<0,01
<30 ans	1,13	0,95-1,34		1,25	1,04-1,49	
30-34 ans	1			1		
35-39 ans	1,39	1,19-1,63		1,34	1,14-1,58	
≥ 40 ans	1,91	1,57-2,32		1,91	1,55-2,34	
<b>Durée de l'infécondité</b>			<0,01			<0,01
0-2 ans	0,99	0,82-1,19		1,00	0,83-1,21	
3-4 ans	1			1		
5-6 ans	1,28	1,06-1,54		1,20	0,99-1,46	
> 6 ans	1,78	1,48-2,14		1,65	1,36-2,00	
Manquant	1,38	1,13-1,68		1,89	1,37-2,60	
<b>Origine de l'infécondité</b>			<0,01			<0,01
Masculine	1			1		
Féminine	1,34	1,15-1,56		1,33	1,13-1,56	
Mixte	1,11	0,91-1,34		1,15	0,95-1,41	
Inexpliquée	1,57	1,28-1,92		1,54	1,25-1,91	
<b>Déroulement de la première FIV<sup>b</sup></b>			<0,01			<0,01
0-1 ovocyte ponctionné	3,54	2,31-5,44		2,85	1,82-4,48	
≥ 2 ovocytes ponctionnés	1,12	0,91 -1,39		0,94	0,74-1,18	
transfert d'embryon(s)	1			1		
embryons transférés et congelés	1,15	0,97-1,36		1,19	0,99-1,43	
grossesse	1,00	0,76-1,30		1,06	0,81-1,39	

<sup>a</sup> OR ajustés sur le centre d'inclusion.

<sup>b</sup> <2 ovocytes ponctionné mais pas de transfert, ≥ 2 ovocytes ponctionnés mais pas de transfert, embryons transférés mais pas d'embryons congelés, embryons transférés et congelés, grossesse après transfert frais ou congelés mais pas de naissance vivante (grossesse ectopique, fausse-couche, mort-né).

Parmi les 1 337 couples ayant interrompu les FIV après une première tentative infructueuse, 299 ont participé à l'enquête postale 7 à 9 ans après l'initiation des FIV. Les motifs d'interruption rapportés par ces couples sont présentés dans le tableau 14, en utilisant les catégories définies par Gameiro et al (Gameiro et al. 2012). Les principaux motifs d'interruption étaient des motifs liés aux couples (39%), en particulier la perception d'un mauvais pronostic rapportée par 13% des couples. La lourdeur psychologique et physique des traitements était rapportée par 15% des couples. Parmi les couples ayant participé à l'enquête

postale, seuls 6% (IC95% [3,3%-8,7%]) déclaraient avoir interrompu leur traitement pour changer de centre de FIV. Cependant, il faut souligner qu'une proportion importante de couples (23%) a rapporté un motif d'interruption non analysable (autre/ inconnu/ non rapporté).

**Tableau 14.** Motifs d'interruption rapportés par les couples ayant interrompu les FIV après une première tentative infructueuse et ayant participé à l'enquête postale (n=299).

Type de motifs	Motifs détaillés	%	n
<b>Traitement (15,4%)</b>			
	Lourdeur psychologique du traitement	10,7%	32
	Lourdeur physique du traitement	4,7%	14
<b>Centre de FIV (9,7%)</b>			
	Problèmes liés au centre de FIV	9,7%	29
<b>Lié au patient (38,8%)</b>			
	Problèmes relationnels	3,0%	9
	Perception d'un mauvais pronostic	13,0%	39
	Raisons logistiques/ pratiques	0,7%	2
	Raisons personnelles	2,0%	6
	Adoption	7,4%	22
	Autre option de parentalité	5,4%	16
	Abandon du projet parental	2,3%	7
	Report du traitement	5,0%	15
<b>Contraintes extérieures (4,3%)</b>			
	Décision médicale	1,3%	4
	Problèmes financiers	1,3%	4
	Problèmes de santé	1,7%	5
<b>Non interprétable (28,7%)</b>			
	Choix d'un autre centre de FIV	6,0%	18
	Autre/ inconnu / non rapporté	22,7%	68
<b>Catégorie supplémentaire (3,0%)</b>			
	Naissance naturelle (c'est-à-dire suite à une conception sans aide médicale)	3,0%	9

#### 4) Discussion

Après l'échec d'une première tentative de FIV, un couple sur 4 (26%) interrompt les traitements dans le centre d'inclusion. Ce taux important, particulièrement après une première tentative, soulève plusieurs questions. Nous nous sommes intéressés ici spécifiquement aux caractéristiques de ces couples, mais ces interruptions soulèvent d'autres problématiques, comme l'adaptation des méthodes d'évaluation des taux de succès cumulés. Ce dernier point a

fait l'objet d'un autre travail dans le cadre de la première enquête DAIFI (DAIFI-2006) en explorant la piste des imputations multiples pour prendre en compte ces interruptions (Soullier et al. 2008; Soullier et al. 2010; Soullier et al. 2011).

Ce taux d'interruption apparaît d'autant plus important que 4 tentatives de FIV sont prises en charge par l'assurance maladie en France. Une partie des couples qui ont interrompu les FIV dans le centre d'inclusion ont pu choisir de poursuivre les FIV dans un autre centre. Toutefois, les résultats de l'enquête postale suggèrent une proportion assez faible d'interruption pour changement de centre (6%). Globalement, les couples avec de mauvais facteurs pronostiques ont un plus grand risque d'interrompre les FIV. En particulier, les interruptions précoces sont associées à un âge de la femme > 35 ans, une durée d'infécondité > 6 ans, avec 0 ou 1 ovocyte ponctionné et pas de transfert d'embryon lors de la première tentative. Les interruptions précoces sont aussi associées à l'origine de l'infécondité, avec un risque plus important pour les couples avec une origine féminine de l'infécondité ou une infécondité inexpliquée. Tous ces facteurs restent significativement associés à la probabilité d'interruption dans l'analyse multivariée.

Concernant l'âge de la femme, nos résultats sont en accord avec la plupart des études précédemment publiées qui rapportent une probabilité d'interruption plus importante chez les femmes les plus âgées (Sharma et al. 2002; Brandes et al. 2009; Malizia et al. 2009; Pearson et al. 2009; McDowell et Murray 2011; Soullier et al. 2011). Néanmoins, pour la première fois, nous avons montré une relation entre l'âge de la femme et la probabilité d'interruption précoce des FIV en forme de J, dans les analyses univariée et multivariée. Une telle forme de relation, en J, a déjà été montrée pour l'effet de l'âge de la femme sur différents paramètres reproductifs tels que le succès en FIV qui suit une forme de J inversé (Templeton et al. 1996; Soullier et al. 2011) ou sur le risque de fausse couche spontanée qui suit une relation en forme de J (Templeton et al. 1996; Soullier et al. 2011). Dans notre étude, une durée d'infécondité supérieure à 6 ans était significativement associée à une probabilité plus importante d'interruption des FIV (34% vs 22-23% lorsque la durée d'infécondité  $\leq$  4 ans). Très peu d'études se sont intéressées à l'association entre la durée d'infécondité et les interruptions de traitement (Verberg et al. 2008; Brandes et al. 2009). Nos résultats sont néanmoins en accord avec une étude conduite aux Pays Bas qui a rapporté 26% d'interruption à n'importe quel stade de la prise en charge pour infécondité, lorsque la durée d'infécondité était de 2 à 5 ans et 86% lorsque la durée d'infécondité était supérieure à 5 ans (Brandes et al. 2009). En étudiant

les facteurs associés aux interruptions avant la troisième FIV, Verberg et al. n'ont pas mis en évidence d'association significative avec la durée d'infécondité (Verberg et al. 2008). Toutefois, ils ont fait l'hypothèse d'une relation linéaire entre la probabilité d'interruption et la durée d'infécondité, alors que nos résultats suggèrent un impact de la durée d'infécondité seulement après 5 ou 6 ans.

Nous avons observé une proportion d'interruption moins importante parmi les couples avec une infécondité d'origine masculine, pure (22%) ou mixte (24%), que parmi les couples avec une infécondité d'origine non masculine, féminine (28%) ou inexpliquée (31%). Ce résultat est à rapprocher du fait que l'homme pourrait jouer un rôle central dans la décision d'interruption des traitements (Bachelot et al. 2008). Une explication possible serait donc que l'homme ait plus de difficultés à engager le processus d'interruption lorsqu'il est à l'origine de l'infécondité. Les quelques études qui se sont intéressées à la relation entre l'origine de l'infécondité et le risque d'interruption des FIV suggèrent une association, mais avec des résultats divergents concernant le sens de cette association (Verberg et al. 2008; Brandes et al. 2009; Pouly et al. 2012). Une infécondité inexpliquée était associée avec une plus faible proportion d'interruption de la prise en charge pour infécondité dans une étude conduite aux Pays Bas (Brandes et al. 2009). Dans notre étude, la proportion plus importante d'interruption observée parmi les couples avec une infécondité inexpliquée pourrait être liée à la survenue de grossesse naturelles dans cette sous-population (Troude et al. 2012a) (voir chapitre VI). Ainsi, parmi 437 couples avec une infécondité inexpliquée, Brandes et al. ont rapporté que près des trois quarts des grossesses faisaient suite à une conception naturelle (Brandes et al. 2011). L'origine masculine de l'infécondité était associée à une proportion plus importante d'interruption dans deux études conduites aux Pays Bas, une portant sur les interruptions avant la troisième tentative de FIV et une autre portant sur les interruptions à n'importe quel stade de la prise en charge pour infécondité (Verberg et al. 2008; Brandes et al. 2009). Ces résultats contradictoires avec ceux observés dans DAIFI pourraient s'expliquer par un effet différentiel de l'origine de l'infécondité selon le type d'interruption : interruption précoce, interruption à n'importe quel stade des FIV, ou à n'importe quel stade de la prise en charge pour infécondité. Des études supplémentaires seraient nécessaires pour confirmer et analyser avec précision l'effet de l'origine de l'infécondité. Ces résultats pourraient aussi refléter des différences entre pays dans les attitudes des équipes médicales selon l'origine de l'infécondité.

Concernant l'impact du résultat de la première FIV, nous avons observé une proportion d'interruption très importante (54%) lorsque la tentative de FIV a échoué lors de ses

premières étapes (aucun ou 1 ovocyte ponctionné et pas de transfert d'embryon). Lorsque cette première étape de la FIV se déroule bien, il ne semble pas y avoir de différences dans la probabilité d'interruption quel que soit le déroulement de la suite de la FIV (transfert frais, TEC, grossesse). La proportion importante d'interruption des FIV lorsque aucun ou très peu d'ovocyte sont ponctionnés est en accord avec les études précédentes (Sharma et al. 2002; Pouly et al. 2012). Par exemple, dans une étude anglaise, la ponction de 5 ovocytes ou moins était associée avec un risque d'interruption plus important (77% vs 60%,  $p < 0,05$ ) (Sharma et al. 2002). Cependant, dans notre étude, de façon inattendue, le taux d'interruption augmente avec le nombre d'embryons congelés. En France, les couples ne peuvent pas débuter un nouveau cycle de FIV s'il reste des embryons congelés obtenus suite à la dernière ponction. Cette importante proportion d'interruption chez les couples pour lesquels de nombreux embryons ont été congelés pourrait s'expliquer par la lourdeur de cette première FIV liée aux différents transferts. La tendance à un taux d'interruption plus important lorsque le nombre de TEC augmente va aussi dans le sens de cette hypothèse.

Les facteurs associés à un risque plus important d'interruption sont globalement des facteurs de mauvais pronostic du résultat des FIV : un âge de la femme plus élevé, une durée d'infécondité plus importante, une faible réponse ovarienne à la stimulation menant à la ponction de 0 ou 1 ovocyte (Kupka et al. 2003; van Loendersloot et al. 2010). Notre étude ne permet pas de comprendre si l'interruption des FIV a été suggérée par l'équipe médicale ou si elle résulte d'une décision du couple. Les deux hypothèses sont envisageables, d'autant plus qu'il a été suggéré que la perception par le couple de son pronostic pourrait influencer sa décision de poursuivre ou non les FIV (Sharma et al. 2002). On parle d'un mauvais pronostic auto-diagnostiqué («*self-diagnosed poor prognosis*») (Penzias 2004). La perception d'un mauvais pronostic peut être vécu comme une situation stressante (Rajkhowa et al. 2006; Verberg et al. 2008), sachant que le poids psychologique des traitements et la détresse émotionnelle sont connus pour être des facteurs d'interruption de traitement (Goldfarb et al. 1997; Olivius et al. 2004a; Smeenk et al. 2004; Rajkhowa et al. 2006; Van den Broeck et al. 2009; Domar et al. 2010; McDowell et Murray 2011). Dans l'enquête postale, la perception d'un mauvais pronostic et la lourdeur psychologique des traitements ont été rapportées comme un motif d'interruption du traitement par presque un quart des couples. Ce mauvais pronostic perçu ou auto-diagnostiqué pourrait augmenter le stress des couples et finalement entraîner un risque d'interruption plus important. Cependant, ce mauvais pronostic auto-diagnostiqué est très différent d'un mauvais pronostic médicalement diagnostiqué. Dans une

étude canadienne, une proportion non négligeable de couples qui citaient un mauvais pronostic comme motif d'interruption des FIV avaient, en réalité, un bon pronostic (Malcolm et Cumming 2004). Ceci pourrait refléter une perte d'espoir des couples survenant avant celle de l'équipe médicale, ou différentes définitions d'un mauvais pronostic (Boivin et al. 2012) ou la recherche d'une justification « inattaquable » (l'inefficacité des traitements pour eux) à la décision d'interruption du traitement avec l'idée sous-jacente importante qu'ils ont « tout tenté » (Bachelot et al. 2008). Enfin, il faut préciser que l'étude des motifs d'interruption des FIV soulève des questions méthodologiques complexes, en particulier comment définir les interruptions de traitement et comment évaluer les motifs d'interruption. En effet, comme souligné par Gameiro et al. , le recueil rétrospectif des motifs d'interruption dans la plupart des études (comme dans DAIFI-2009, où les motifs sont recueillis 7 à 9 ans après l'initiation des FIV) rend difficile la distinction entre la cause et l'effet : il est difficile de savoir si le motif rapporté est bien celui qui à l'époque a conduit à l'interruption des FIV, ou si celui-ci a émergé après (Gameiro et al. 2012). La proportion importante (23%) de couples qui n'ont pas spécifié de motif d'interruption dans l'enquête postale DAIFI-2009 reflète probablement cette difficulté, et nous amène à interpréter les résultats sur les motifs d'interruption avec prudence.

Les facteurs médicaux apparaissent associés aux interruptions précoces de FIV. Une étape ultérieure serait d'étudier si la décision d'interruption résulte d'un choix des couples (en explorant un possible lien avec le niveau de stress), des conseils de l'équipe médicale, ou des deux.

## CHAPITRE VI. FACTEURS ASSOCIES AUX GROSSESSES NATURELLES

### 1) Contexte

La question des naissances naturelles (naissances faisant suite à une conception naturelle, par opposition aux conceptions suite à un traitement) chez des couples inféconds traités par FIV peut apparaître incongrue (Hennelly et al. 2000), voire anecdotique, particulièrement lorsque les FIV n'ont pas abouti à la naissance désirée (Ludwig et al. 2008). Cependant, quelques études suggèrent que ce phénomène pourrait ne pas être si rare.

Le sujet des grossesses naturelles a été approché dans les études sur les interruptions de traitement de l'infécondité, puisque la survenue d'une naissance naturelle peut être un motif d'interruption. Ainsi, quelques études ont estimé que 5 à 7% des couples sortaient des listes d'attente pour être traités par FIV en raison de la survenue d'une grossesse naturelle (Horne et al. 2003; Brandes et al. 2009; van Dongen et al. 2010). Cependant, dans ces études se focalisant sur le motif d'interruption, les grossesses naturelles pouvant survenir ultérieurement ne sont pas prises en compte.

Certaines études ont évalué la survenue de grossesse naturelle spécifiquement chez les couples qui avaient précédemment eu un enfant suite aux FIV avec ou sans ICSI (Shimizu et al. 1999; Hennelly et al. 2000; Ludwig et al. 2008). Les taux de grossesses naturelles varient de 16 à 17% avec des durées de suivi de 2 à 5 ans. Dans une autre étude récente conduite au Danemark chez des couples ayant précédemment conçu par AMP, le taux d'accouchement après une grossesse naturelle était également de 17%, cinq ans après l'initiation des traitements (Pinborg et al. 2009).

D'autres études se sont intéressées aux couples qui n'avaient pas eu d'enfant suite aux FIV avec ou sans ICSI, et les taux de grossesses naturelles variaient considérablement (Osmanagaoglu et al. 2002a; Cahill et al. 2005; Filetto et Makuch 2005; de La Rochebrochard et al. 2009). Avec des durées de suivi très variables (2 à 10 ans), ces études rapportent des taux de grossesses naturelles qui varient presque du simple au double, de 11 à 19%, à l'exception d'une étude qui rapporte un taux de 32% (Cahill et al. 2005).

Les comparaisons entre ces différentes études sont assez difficiles car les populations étudiées (couples inféconds ou couples traités), l'issue d'intérêt (grossesse ou naissance) et les durées de suivi varient considérablement. De plus, la plupart des études chez des couples



n'ayant pas eu d'enfant suite aux traitements d'AMP ont porté sur moins de 200 couples. Même si les résultats varient, les études précédemment publiées suggèrent que les naissances naturelles après FIV pourraient survenir chez 1 à 2 couple(s) sur 10. Notre objectif était d'estimer le taux de naissances naturelles et d'étudier les facteurs associés à leur survenue chez des couples traités par FIV, qu'ils aient ou non eu un enfant suite aux traitements.

## 2) Méthodes

Les analyses ont été réalisées sur les 2 134 couples ayant participé à l'enquête postale qui se déclaraient toujours ensemble au moment de l'enquête. Les analyses ont été conduites séparément selon l'issue des traitements médicaux, dans le centre ou après le centre, c'est-à-dire selon la naissance d'un enfant ou non à l'issue des traitements. Les traitements médicaux incluent les FIV dans le centre d'inclusion mais aussi les éventuels traitements suivis en France ou à l'étranger, après avoir quitté le centre d'inclusion : stimulation ovarienne, chirurgie, insémination artificielle avec sperme du conjoint ou d'un donneur, don d'ovocyte, FIV, ICSI, TEC. Le groupe des couples ayant eu un enfant suite aux traitements médicaux comprend 1 320 couples (« *couples avec enfant AMP* »), et celui des couples n'ayant pas eu d'enfant suite aux traitements comprend 814 couples (« *couples sans enfant AMP* »).

La survenue et la distribution des naissances naturelles ont été étudiées séparément dans chaque groupe de couples: couples avec enfant AMP et couples sans enfant AMP. Les deux groupes ne peuvent être comparés car la durée d'exposition pour concevoir varie entre les groupes et ne peut pas être contrôlée de façon adéquate à partir des données rétrospectives recueillies dans l'enquête (où peu de dates ont été collectées). En particulier, les périodes de contraception pourraient différer entre les groupes mais elles n'ont pas été demandées dans le questionnaire postal à cause du protocole rétrospectif de l'enquête et du délai important écoulé depuis l'initiation des FIV dans le centre d'inclusion. De plus, les périodes d'exposition sont définies de façon différente dans chacun des groupes. Pour les couples n'ayant pas eu d'enfant suite aux traitements médicaux, la période d'exposition commence à partir de la dernière tentative dans le centre d'inclusion (dernier transfert frais ou TEC). Pour les couples ayant eu un enfant suite aux traitements médicaux, elle débute après la naissance de l'enfant issu des traitements médicaux.

Dans chacun des groupes, les caractéristiques des couples ont été comparées selon la survenue ou non d'une naissance naturelle. Les distributions des variables ont été comparées grâce à des tests de chi 2 ; les variables quantitatives ont été décrites en médiane, premier et troisième quartiles.

Les caractéristiques sociodémographiques des couples ont été obtenues à partir des questionnaires postaux et incluaient: l'âge de la femme et de l'homme à la première tentative (< 30, 30-34, 35-39, ≥ 40 ans), la nationalité de la femme et de l'homme et le niveau d'études le plus élevé au sein du couple (< baccalauréat, baccalauréat, > baccalauréat).

Les caractéristiques médicales des couples ont été obtenues à partir des dossiers médicaux des couples dans les centres d'inclusion. Elles comprennent les variables suivantes: type d'infécondité, origine de l'infécondité, durée d'infécondité, caractéristiques à la première tentative dans le centre d'inclusion et les caractéristiques du parcours du couple dans le centre d'inclusion (nombre de tentatives réalisées, nombre de TEC, au moins une grossesse obtenue). Les informations concernant le parcours des couples ont été obtenues à partir du questionnaire postal et incluaient les éventuels traitements suivis avant et après les FIV dans le centre d'inclusion, ainsi que l'éventuelle initiation d'une procédure d'adoption.

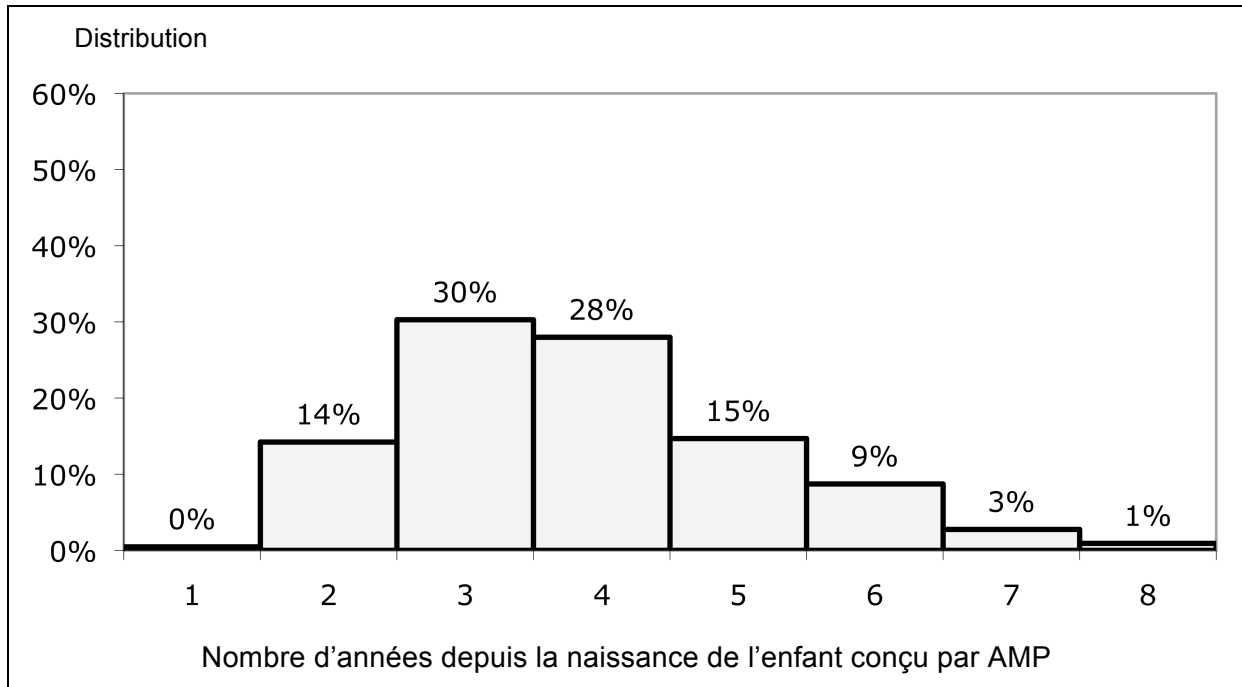
Dans chacun des groupes, des modèles de régression logistique ont été utilisés pour étudier les facteurs associés à la survenue d'une naissance naturelle. Les modèles multivariés ont été ajustés sur le centre d'inclusion et comprenaient les variables suivantes : âge de la femme, durée d'infécondité, origine de l'infécondité, enfant avant les FIV dans le centre d'inclusion et les variables associées à la probabilité de naissance naturelle avec un  $p < 0,20$ . Certaines variables, comme l'âge de l'homme, ont été exclues pour cause de colinéarité.

### **3) Résultats**

Parmi les couples ayant eu un enfant suite aux traitements médicaux (n=1 320), l'âge médian de la femme lors de la première tentative était 32 ans (Q1-Q3 [29-35]). L'infécondité était d'origine féminine pour 32% des couples, masculine pour 37%, mixte pour 18% et inexplicite pour 13% des couples. Quatre-vingt onze pourcent des naissances avaient été obtenues par FIV dans le centre d'inclusion, 6,5% par FIV dans un autre centre et 3% suite à d'autres traitements (principalement des inséminations artificielles). Parmi ces 1 320 couples, 218 ont ensuite conçu naturellement, ce qui correspond à un taux cumulé de naissance naturelle de 17% (IC95% [15%-19%]). Le délai médian entre la première naissance et la

naissance naturelle était de 33 mois (Q1-Q3 [22-42]). La distribution des naissances naturelles au cours du temps, après la naissance de l'enfant conçu par AMP, est présentée sur la figure 7.

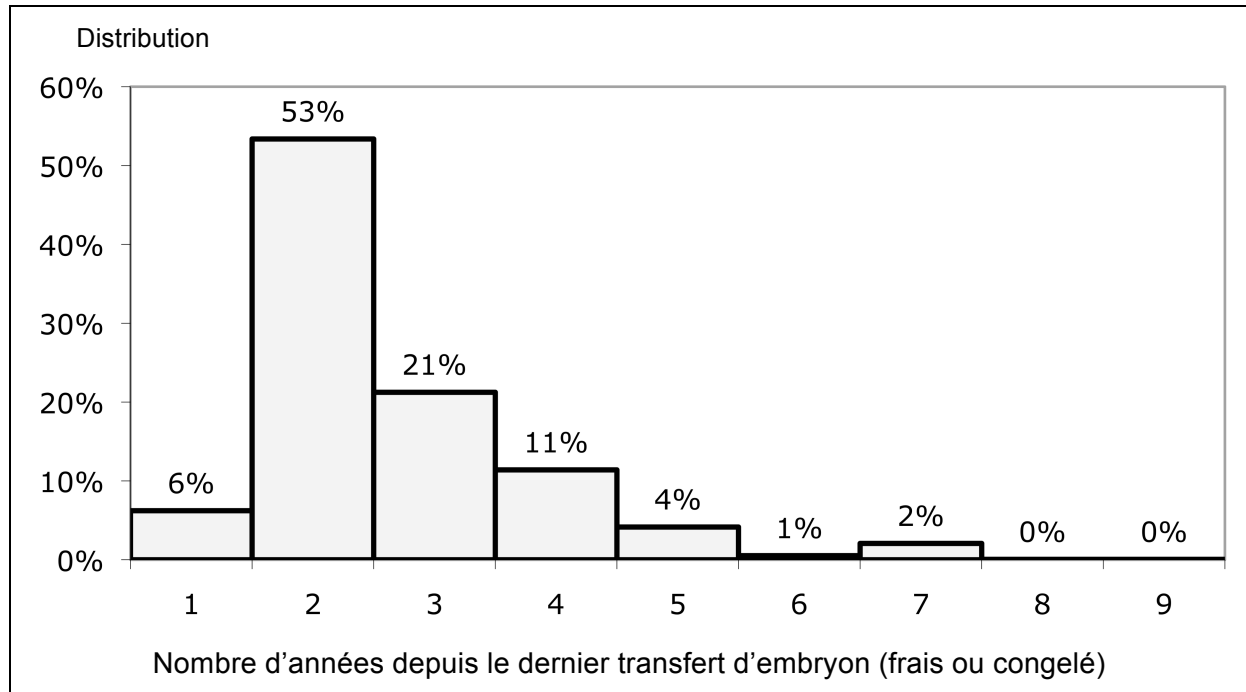
**Figure 7.** Distribution des naissances naturelles parmi les couples ayant eu un enfant suite aux traitements (n=218)



Parmi les couples n'ayant pas eu d'enfant suite aux traitements médicaux (n=814), l'âge médian de la femme lors de la première tentative de FIV était de 34 ans (Q1-Q3 : 31-38]). L'infécondité était d'origine féminine pour 43% des couples, masculine pour 28%, mixte pour 17% et inexpliquée pour 12% des couples. Dix-huit pourcent des couples ont réalisé d'autres traitements sans succès, après les FIV dans le centre d'inclusion. Parmi les 814 couples n'ayant pas eu d'enfant suite aux traitements médicaux, 193 ont ensuite conçu naturellement, soit un taux cumulé de naissance naturelle de 24% (IC95% [21%-27%]). La naissance naturelle n'était déclarée comme motif d'interruption des FIV que par 15% des couples qui ont conçu naturellement (29/193). Pour les 164 couples qui ont conçu naturellement et n'ont pas déclaré la naissance comme motif d'interruption, le délai médian entre la première tentative de FIV dans le centre d'inclusion et la naissance naturelle était de 27,5 mois (Q1-Q3 [16,2-40,9]) et le délai médian depuis la date de début de recherche de grossesse était de 6 ans (Q1-Q3 [5-7]). La distribution des naissances naturelles de ces

couples au cours du temps, depuis le dernier transfert d'embryon (transfert frais ou TEC) dans le centre d'inclusion, est présentée sur la figure 8.

**Figure 8.** Distribution des naissances naturelles parmi les couples n'ayant pas eu d'enfant suite aux traitements (n=193)



Au sein de chacun des deux groupes de couples (couples avec enfant AMP et couples sans enfant AMP), les caractéristiques sociodémographiques et médicales des couples ont été comparées selon la survenue ou non d'une naissance naturelle, respectivement dans les tableaux 15 et 16.

Dans les analyses univariées, cinq variables étaient significativement associées à la survenue d'une naissance naturelle dans les deux groupes : les naissances naturelles étaient plus fréquentes lorsque la femme était plus jeune, lorsque l'origine de l'infécondité était inexplicée, lorsque la première technique utilisée était la FIV sans ICSI et lorsque le nombre de tentatives réalisées par le couple était plus faible.

Parmi les couples ayant eu un enfant suite aux traitements, les naissances naturelles étaient aussi plus fréquentes lorsque le couple avait déjà suivi des traitements avant les FIV dans le centre d'inclusion et lorsque aucun TEC n'avait été réalisé dans le centre d'inclusion.

Parmi les couples n'ayant pas eu d'enfant suite aux traitements, les naissances naturelles étaient plus fréquentes lorsque la durée d'infécondité était plus courte et lorsque deux embryons avaient été transférés lors de la première tentative dans le centre d'inclusion.

Les résultats des analyses multivariées sont présentés dans le tableau 17. Dans les deux groupes de couples, la probabilité de naissance naturelle diminue lorsque l'âge de la femme augmente et lorsque le nombre de tentatives réalisées dans le centre d'inclusion est plus important. La probabilité de naissance naturelle est plus importante lorsque l'infécondité est d'origine féminine et encore plus lorsqu'elle est inexplicée.

Deux variables étaient significativement associées aux naissances naturelles seulement parmi les couples n'ayant pas eu d'enfant suite aux traitements : pour ces couples, la probabilité de naissance naturelle augmente aussi lorsque la durée d'infécondité diminue et lorsqu'au moins un transfert d'embryon a été réalisé durant les FIV dans le centre d'inclusion.

**Tableau 15.** Naissances naturelles (NN) et caractéristiques sociodémographiques des couples

	Couples avec enfant AMP (n= 1 320)			Couples sans enfant AMP (n=814)		
	n	% de NN	p <sup>a</sup>	n	% de NN	p <sup>a</sup>
<b>Age de la femme</b>			<0,001			< 0,001
< 30 ans	368	21,5		118	41,5	
30-34 ans	607	18,3		317	27,4	
35-39 ans	302	8,3		268	16,0	
≥ 40 ans	42	7,1		111	12,6	
<b>Age de l'homme</b>			<0,001			0,001
< 30 ans	203	20,7		61	26,2	
30-34 ans	505	21,2		290	30,7	
35-39 ans	396	11,6		245	21,6	
≥ 40 ans	210	9,1		217	15,7	
<b>Nationalité de la femme</b>			0,52			0,31
Française	1273	16,7		779	24,1	
Autre	46	13,0		31	16,1	
<b>Nationalité de l'homme</b>			0,88			0,011
Française	1261	16,5		780	24,5	
Autre	58	17,2		28	3,6	
<b>Niveau d'études du couple<sup>a</sup></b>			0,45			0,78
< baccalauréat	302	14,6		182	25,3	
baccalauréat	248	15,7		131	21,4	
> baccalauréat	766	17,6		496	24,0	
<b>Profession de la femme</b>			0,94			0,82
Artisan ou agriculteur	44	18,2		25	16,0	
Ouvrier	76	19,7		49	26,5	
Employée	551	16,3		315	24,4	
Intermédiaire	424	16,3		290	24,5	
Cadre	172	15,7		103	21,4	
<b>Profession de l'homme</b>			0,54			0,88
Artisan ou agriculteur	126	13,5		75	24,0	
Ouvrier	370	17,3		209	24,9	
Employé	180	13,3		115	27,0	
Intermédiaire	346	18,2		197	22,3	
Cadre	273	17,2		200	22,5	

<sup>a</sup> p du test de chi2<sup>b</sup> niveau d'études le plus élevé au sein du couple

**Tableau 16.** Naissances naturelles (NN) et caractéristiques médicales des couples

	Couples avec enfant AMP (n=1 320)			Couples sans enfant AMP (n=814)		
	n	% de NN	p <sup>a</sup>	n	% de NN	p <sup>a</sup>
<b>Type d'infécondité</b>			0,19			0,35
Primaire	783	16,2		474	23,6	
Secondaire	199	20,1		161	27,3	
<b>Origine de l'infécondité</b>			0,001			0,038
Masculine	483	12,8		228	19,3	
Féminine	419	17,7		346	26,6	
Couple	244	15,6		137	19,7	
Inexpliquée	170	25,9		95	31,6	
<b>Enfant avant les FIV dans le centre</b>			0,22			0,79
Non	1160	17,0		691	2,9	
Oui	160	13,1		123	22,8	
<b>Traitement avant les FIV dans le centre</b>			0,012			
Non	436	12,8		221	22,2	
Oui	884	18,3		593	24,3	
<b>Durée de l'infécondité</b>			0,95			<0,001
0-3 ans	679	17,1		343	29,7	
4-5 ans	405	16,3		282	25,2	
>5 ans	196	16,8		170	9,4	
<b>Technique</b>			0,002			0,034
FIV sans ICSI	673	19,3		466	26,8	
FIV avec ICSI	592	13,0		294	20,1	
<b>Nombre d'ovocytes ponctionnés</b>			0,28			0,43
0-6	274	13,9		291	22,0	
7-15	721	18,0		384	23,7	
16-40	304	16,1		106	28,3	
<b>Nombre d'embryons transférés</b>			0,11			0,009
0-1	199	17,6		226	20,8	
2	818	17,9		378	28,6	
3-5	279	12,5		184	17,9	
<b>Nombre de tentatives</b>			0,016			0,001
1	464	20,3		214	31,8	
2-4	733	15,0		503	22,5	
> 4	123	11,4		97	12,4	
<b>Nombre de TEC</b>			0,018			0,60
0	884	18,2		623	23,3	
≥ 1	436	13,1		191	25,1	
<b>Au moins 1 embryon transféré</b>			0,30			0,059
Non	15	6,7		64	14,1	
Oui	1305	16,6		750	24,5	

<sup>a</sup> p du test de chi2

**Tableau 17.** Facteurs associés aux naissances naturelles parmi les couples ayant et n'ayant pas eu d'enfant suite aux traitements.

	Couples avec enfant AMP (n=1 320)						Couples sans enfant AMP (n=814)							
	Analyse univariée			Analyse multivariée <sup>a</sup> (n = 1,276)			Analyse univariée			Analyse multivariée <sup>a</sup> (n = 787)				
	n	OR	IC95%	P	OR	IC95%	P	n	OR	IC95%	P	OR	IC95%	P
<b>Age de la femme</b>														
< 30 ans	79/368	<b>I</b>	<0,01 <sup>b</sup>	<0,01 <sup>b</sup>	<b>I</b>	<0,01 <sup>b</sup>	<0,01 <sup>b</sup>	49/118	<b>I</b>	<0,01 <sup>b</sup>	<0,01 <sup>b</sup>	<b>I</b>	<0,01 <sup>b</sup>	<0,01 <sup>b</sup>
30-34 ans	111/607	<b>0,82</b>	<b>0,59-1,13</b>		<b>0,75</b>	<b>0,53-1,07</b>		87/317	<b>0,53</b>	<b>0,34-0,83</b>		<b>0,50</b>	<b>0,31-0,82</b>	
35-39 ans	25/302	<b>0,33</b>	<b>0,20-0,53</b>		<b>0,30</b>	<b>0,18-0,49</b>		43/268	<b>0,27</b>	<b>0,17-0,44</b>		<b>0,24</b>	<b>0,14-0,43</b>	
≥ 40 ans	3/42	<b>0,28</b>	<b>0,08-0,93</b>		<b>0,25</b>	<b>0,07-0,86</b>		14/111	<b>0,20</b>	<b>0,10-0,40</b>		<b>0,18</b>	<b>0,09-0,38</b>	
<b>Durée de l'infécondité</b>				<b>0,85</b>		<b>0,84</b>								
0-3 ans	116/679	<b>I</b>			<b>I</b>			102/343	<b>I</b>			<b>I</b>		
4-5 ans	66/405	<b>0,94</b>	<b>0,68-1,32</b>		<b>0,88</b>	<b>0,62-1,26</b>		71/282	<b>0,80</b>	<b>0,56-1,13</b>		<b>0,79</b>	<b>0,54-1,17</b>	
>5 ans	33/196	<b>0,98</b>	<b>0,64-1,50</b>		<b>1,01</b>	<b>0,64-1,59</b>		16/170	<b>0,25</b>	<b>0,14-0,43</b>		<b>0,25</b>	<b>0,14-0,46</b>	
<b>Origine de l'infécondité</b>				<0,01		<0,01								<0,01
Masculine	62/483	<b>I</b>			<b>I</b>			44/228	<b>I</b>			<b>I</b>		
Féminine	74/419	<b>1,46</b>	<b>1,01-2,10</b>		<b>1,55</b>	<b>1,05-2,30</b>		92/346	<b>1,51</b>	<b>1,01-2,27</b>		<b>1,75</b>	<b>1,09-2,79</b>	
Couple	38/244	<b>1,25</b>	<b>0,81-1,94</b>		<b>1,16</b>	<b>0,73-1,84</b>		27/137	<b>1,03</b>	<b>0,60-1,75</b>		<b>1,04</b>	<b>0,57-1,88</b>	
Inexpliquée	44/170	<b>2,37</b>	<b>1,54-3,66</b>		<b>2,55</b>	<b>1,59-4,08</b>		30/95	<b>1,93</b>	<b>1,12-3,32</b>		<b>2,98</b>	<b>1,60-5,53</b>	
<b>Nombre de tentatives dans le centre</b>				<0,01 <sup>b</sup>		<0,01 <sup>b</sup>								<0,01 <sup>b</sup>
1	94/464	<b>I</b>			<b>I</b>			68/214	<b>I</b>			<b>I</b>		
2-4	110/732	<b>0,69</b>	<b>0,51-0,94</b>		<b>0,65</b>	<b>0,47-0,89</b>		113/503	<b>0,62</b>	<b>0,44-0,89</b>		<b>0,39</b>	<b>0,26-0,60</b>	
5-14	14/123	<b>0,51</b>	<b>0,28-0,92</b>		<b>0,44</b>	<b>0,23-0,82</b>		12/97	<b>0,30</b>	<b>0,16-0,59</b>		<b>0,15</b>	<b>0,07-0,32</b>	
<b>Au moins un embryon transféré</b>														
Oui	217/1305	<b>I</b>			<b>I</b>			184/750	<b>I</b>			<b>I</b>		
Non	1/15	<b>0,36</b>	<b>0,05-2,74</b>	<b>0,32</b>	<b>0,24</b>	<b>0,03-1,98</b>	<b>0,19</b>	9/64	<b>0,50</b>	<b>0,24-1,04</b>	<b>0,06</b>	<b>0,31</b>	<b>0,13-0,70</b>	<0,01
<b>Enfant avant les FIV</b>														
Non	197/1160	<b>I</b>			<b>I</b>			165/691	<b>I</b>			<b>I</b>		
Oui	21/160	<b>0,74</b>	<b>0,46-1,20</b>	<b>0,22</b>	<b>0,81</b>	<b>0,46-1,40</b>	<b>0,45</b>	28/123	<b>0,94</b>	<b>0,59-1,48</b>	<b>0,79</b>	<b>1,03</b>	<b>0,60-1,79</b>	<b>0,91</b>

<sup>a</sup> Ajusté sur le centre d'inclusion

<sup>b</sup> p de tendance



#### 4) Discussion

Sur un important échantillon de couples ayant initié des FIV, 17% (IC95% [15-19%]) des couples ayant eu un enfant suite aux traitements ont ensuite conçu naturellement et 24% (IC95% [21-27%]) des couples n'ayant pas eu d'enfant suite aux traitements ont ensuite conçu naturellement. Parmi les couples sans enfant AMP, 60% des naissances naturelles sont survenues dans les 2 ans suivant le dernier transfert d'embryon, suggérant que la grossesse naturelle pourrait être le motif d'interruption des FIV (généralement, le délai entre deux tentatives n'excède pas 18 mois)<sup>1</sup>. Cependant, seuls 15% des couples déclarent que la grossesse naturelle est à l'origine de la décision d'interruption. Parmi les couples avec enfant AMP, 58% des naissances naturelles sont survenues entre la troisième et la cinquième année après la naissance de l'enfant conçu par AMP. Le contexte de survenue des naissances naturelles est donc clairement différent entre les deux groupes de couples. De plus, les taux de naissances naturelles observés dans les deux groupes ne peuvent pas être directement comparés car les couples ayant eu un enfant par AMP ont été exposés à la probabilité de survenue d'une grossesse naturelle pendant une période plus courte (à cause de la durée de la grossesse). De plus, les couples ayant eu un enfant suite aux traitements pourraient être moins enclins à essayer de concevoir à nouveau. Les données de l'enquête postale n'incluaient pas suffisamment d'informations pour pouvoir contrôler correctement les différences dans la durée d'exposition entre les deux groupes (en particulier, les périodes de contraception étaient inconnues) et il a été décidé de ne pas développer d'analyse de survie (ce point de discussion sera développé plus en détails dans le chapitre VII).

Le taux de naissances naturelles observé dans le groupe des couples avec enfant AMP, 17%, est très proche des taux précédemment rapportés (16-17%) dans des études en Allemagne, au Danemark et au Japon (Shimizu et al. 1999; Ludwig et al. 2008; Pinborg et al. 2009). Dans DAIFI-2009, le délai médian de survenue de la naissance naturelle était de 3 ans après la naissance de l'enfant conçu par AMP, ce qui est en accord avec les études précédentes. Le taux de naissances naturelles observé chez les couples sans enfant AMP

---

<sup>1</sup> Ce point peut paraître incohérent avec les résultats concernant les motifs d'interruption où uniquement 3% des couples déclaraient que l'interruption du traitement était motivé par la survenue d'une naissance naturelle (tableau 14, chapitre V). Cependant, les populations d'étude ne sont pas les mêmes, puisque parmi les 814 couples sans enfant AMP, seuls 214 ont réalisé une seule FIV, la majorité des couples ont donc réalisé plus d'un FIV et n'appartenaient pas au groupe « interruption précoce des FIV ».

apparaît légèrement plus important que les taux rapportés précédemment, qui étaient généralement inférieurs à 19% (Osmanagaoglu et al. 1999; Osmanagaoglu et al. 2002a; Brandes et al. 2011). Cependant, une étude anglaise avait déjà rapporté, parmi des couples ayant interrompu les traitements d'AMP, un taux de naissance naturelle de 32% quatre à 10 ans après l'orientation de ces couples dans le centre de FIV (Cahill et al. 2005). Il faut noter que les études précédentes ont été conduites sur moins de 250 couples, alors que nos analyses ont été conduites chez plus de 800 couples n'ayant pas eu d'enfant suite aux traitements.

Dans les études de cohorte prospectives ou rétrospectives, les informations sont rarement recueillies pour tous les couples. Dans DAIFI-2009, 58% des couples contactés ont participé à l'enquête postale 7 à 9 ans après l'initiation des FIV. Ce taux de réponse est plus important que celui observé dans une étude anglaise (44%) conduite chez des couples ayant réalisé des FIV quatre à 10 ans avant (Cahill et al. 2005), mais il existe peu de points de comparaison car les taux de participation ne sont en général pas rapportés dans les études sur les naissances naturelles (ces taux pourraient donc être encore plus faibles). Nous ne pouvons pas exclure la possibilité que les couples ayant conçu naturellement soient plus enclins à participer à ce type d'enquête, et donc que les taux de naissances naturelles rapportés soient surestimés. L'étude des possibles biais de sélection a déjà été largement discutée dans le cadre du chapitre III.

Concernant les facteurs associés à la survenue des naissances naturelles, pour les deux groupes de couples, la probabilité de naissance naturelle diminue lorsque l'âge de la femme augmente, comme cela a été déjà rapporté dans la littérature (Shimizu et al. 1999; Hennelly et al. 2000; Kupka et al. 2003; Cahill et al. 2005; Eijkemans et al. 2008). L'origine de l'infécondité était globalement associée aux naissances naturelles dans les deux groupes. La fréquence des naissances naturelles était plus importante parmi les couples avec une origine inexplicée de l'infécondité et était plus faible parmi les couples avec une origine masculine. Les résultats précédemment rapportés dans la littérature sur le type ou la cause de l'infécondité étaient divergents : la cause ou le diagnostic d'infécondité étaient associés aux naissances naturelles dans certaines études (Hennelly et al. 2000; Cahill et al. 2005; Eijkemans et al. 2008) et ne l'étaient pas dans d'autres (Vardon et al. 1995; Shimizu et al. 1999; Kupka et al. 2003). Parmi les couples sans enfant AMP, nous avons observé 32% de naissances naturelles parmi les couples avec une infécondité inexplicée alors que Cahill et al. ont rapporté 35% de naissances naturelles dans cette sous-population, trois ans après les FIV (Cahill et al. 2005). D'autres caractéristiques médicales des couples semblent aussi

associées à la survenue des naissances naturelles, particulièrement chez les couples sans enfant AMP. La proportion de naissances naturelles augmente lorsque le nombre de tentatives diminue dans les deux groupes de couples. Deux autres variables étaient significativement associées aux naissances naturelles dans l'analyse multivariée pour les couples sans enfant AMP : la durée d'infécondité et au moins un transfert d'embryon au cours des FIV dans le centre d'inclusion. Globalement, les facteurs associés aux naissances naturelles sont des indicateurs d'un meilleur pronostic de fertilité, particulièrement chez les couples sans enfant AMP. Les couples ayant eu des naissances naturelles sont plus jeunes et ont de meilleures caractéristiques médicales (durée d'infécondité plus courte et au moins un transfert d'embryon dans le centre). L'origine inexplicée de l'infécondité apparaît très associée à la survenue de naissances naturelles (Brandes et al. 2011) et peut aussi probablement être interprétée comme un indicateur de meilleur pronostic, par rapport aux couples dont l'origine de l'infécondité est connue, particulièrement lorsque l'origine est masculine. Parmi les couples sans enfant AMP avec une origine inexplicée de l'infécondité et dont la femme est âgée de moins de 35 ans, le taux de naissance naturelle est de 45% (n=21/47 ; IC95% [30%-60%]). Si on considère les 37 couples avec les meilleurs facteurs pronostiques (infécondité inexplicée, âge de la femme < 35 ans, durée d'infécondité ≤ 5 ans), le taux de naissances naturelles atteint 57% (IC95% [39%-73%]). Ce résultat est en accord avec une étude conduite aux Pays-Bas sur les raisons de sortie de liste d'attente pour FIV : les grossesses naturelles survenaient plus souvent chez des couples avec une infécondité inexplicée et âgés de moins de 35 ans (van Dongen et al. 2010). Il serait intéressant de mieux caractériser ces jeunes couples avec une infécondité inexplicée. Cependant, ces couples ne représentent qu'une faible proportion (47/814=6%) de l'ensemble des couples n'ayant pas eu d'enfant suite aux traitements, du moins dans notre population d'étude.

Ces résultats doivent donner de l'espoir aux couples qui ont réalisé des FIV, particulièrement pour les jeunes couples avec une infécondité inexplicée et qui n'ont pas eu l'enfant désiré suite aux FIV. Néanmoins, il faut garder à l'esprit que les taux publiés sont des taux de naissance naturelle cumulés sur une longue période. Par exemple, si les couples sans enfant AMP ont un taux de naissance naturelle cumulé de 24%, ils doivent en médiane attendre 6 ans pour avoir leur enfant. Cela correspond à une très faible probabilité mensuelle de conception, d'environ 0,44% alors que la fécondabilité est estimée à 25% en population générale (Spira 1986).

Nous ne disposons pas d'élément permettant d'interpréter la fréquence des naissances naturelles observées dans l'enquête DAIFI comme une conséquence d'une surmédicalisation des couples inféconds en France. Toutefois, la question d'une orientation trop précoce de certains couples inféconds vers les techniques d'AMP commence à se poser dans la littérature, sans qu'il n'y ait jusqu'à présent d'élément en faveur de cette hypothèse (Lande et al. 2012).

## CHAPITRE VII. DISCUSSION

### 1) Une collecte rétrospective: quelles conséquences ?

DAIFI-2009 est une cohorte rétrospective qui a inclus 6 507 couples ayant initié des FIV entre 2000 et 2002 dans l'un des huit centres participant à l'enquête. Les couples ont été suivis par questionnaire postal envoyé 7 à 9 ans après le début des FIV. Dans le chapitre II, les raisons expliquant ce choix d'un recueil rétrospectif plutôt que prospectif, ont déjà été évoquées et seront développées dans cette partie. Par ailleurs, ce choix d'un recueil rétrospectif pourrait avoir des conséquences qui vont être discutées à plusieurs niveaux : taux de participation, interprétation de certaines informations et types d'analyse possibles.

Concernant la participation à l'enquête, 38% des couples n'ont pas pu être contactés car ils avaient déménagé. L'enquête postale a eu lieu 7 à 9 ans après l'initiation des FIV, et DAIFI concerne une population âgée majoritairement de 30-40 ans avec un projet d'enfant, donc assez mobile (Courgeau et Lelievre 2004; Razafindratsima et al. 2004). Il n'est donc pas étonnant d'observer un tel taux de perdus de vue dans ce type de population avec un recul important. Cependant, comme nous l'avons vu dans le chapitre III, les couples non contactés étaient différents des couples contactés. En particulier, les couples n'ayant pas eu d'enfant suite aux FIV avaient une plus faible probabilité d'être contacté. Ce plus faible taux de contact pourrait s'expliquer par une proportion plus importante de séparation parmi ces couples. Il n'existe cependant pas de données à notre connaissance pour soutenir ou réfuter une telle hypothèse. Parmi les 4 029 couples contactés, 1 552 n'ont pas répondu et 156 couples ont refusé de participer à l'enquête postale, en renvoyant la fiche refus. La principale raison de refus était que cela leur rappelait trop de mauvais souvenir (65% des couples). Parmi les autres raisons, on retrouvait des critiques sur la FIV ou le centre ou les médecins, ou l'absence de suivi après les FIV (n=11), et la séparation des conjoints (n=8).

Devant un tel taux de participation, on peut s'interroger sur la pertinence du choix de la méthode rétrospective et si une cohorte prospective n'aurait pas été plus pertinente. Durant la construction du protocole de la première enquête DAIFI (DAIFI-2006), la possibilité de développer une approche prospective avait été discutée. Deux principaux arguments avaient conduit à rejeter cette approche (en dehors des considérations de temps et de financement). D'une part, il apparaît éthiquement discutable d'interroger régulièrement (annuellement par exemple) des couples souffrant d'une infécondité depuis plusieurs années, pour savoir si leur

projet parental a « enfin » abouti. D'autre part, le suivi prospectif nécessiterait l'inclusion des femmes dans le centre où elles réalisent des FIV et l'enquête serait alors probablement profondément associée aux traitements dans le centre de FIV pour les couples. Dans ce cas de figure, les couples quittant le centre seraient probablement très enclins à également arrêter de participer à l'étude, et ce, d'autant plus que le couple n'a pas eu l'enfant désiré ou a mal vécu les FIV. Ces deux éléments ont conduit à conclure que, dans le cadre de cette étude, une approche prospective posait à la fois des problèmes éthiques et un véritable questionnement sur son efficacité. L'approche rétrospective, malgré ces limites, pourrait donc rester un choix plus efficace (en terme de taux de participation à 7-9 ans).

De plus, il est important de noter que, même dans les cohortes prospectives, on observe souvent des proportions importantes de perdus de vue, y compris avec un recul assez faible. Dans la UK Millenium Cohort Study, 20% des parents n'ont pas répondu à la seconde vague de l'enquête, environ 3 ans après la première vague (Plewis et Ketende 2006; Ketende 2008). Dans l'enquête française Inserm-Ined COCON, entre la première et la troisième vague de l'enquête (correspondant à 2 ans), un tiers des participants ont été perdus de vue (Razafindratsima et al. 2004). Dans l'enquête Ined sur les intentions de fécondité, avec un recul de 5 ans, la déperdition dans l'enquête était de 70% (Razafindratsima et al. 2006). Avec un recul de 7 à 9 ans, et une enquête conduite dans une population relativement mobile, la déperdition de 62% observée dans DAIFI-2009 est finalement assez comparable à ce qui peut être observé dans des cohortes prospectives.

Face aux difficultés rencontrées dans les approches rétrospective et prospective, une perspective possible pour étudier les taux cumulés de naissance suite aux traitements et suite à des conceptions naturelles pourrait être d'utiliser des données recueillies en routine de façon exhaustive comme les données de l'assurance maladie (Sniram). Cependant, la qualité des données PMSI concernant les traitements d'AMP devra d'abord être évaluée. De plus, la réalisation sociale du projet parental, par adoption, ne pourrait pas être considérée.

Le recueil rétrospectif a aussi des conséquences en terme d'interprétation de certaines informations, particulièrement celles relatives au ressenti du couple ou à son état psychologique. En effet, lorsque ces informations sont recueillies très à distance des événements, il n'est pas évident de savoir si la réponse donnée correspond à ce qu'a vécu le couple à ce moment-là ou à une réponse, qui s'est construite avec le temps. Ce point a déjà été soulignée dans le chapitre VI à propos des motifs d'interruption de traitements, et de la difficulté à distinguer la cause de l'effet (Gameiro et al. 2012). De plus, il est très probable

que l'issue des traitements influence le regard du couple sur son parcours (Hammarberg et al. 2001; Verhaak et al. 2007). Les données relatives aux conséquences des traitements sur la vie des couples (vie professionnelle, de couple, sociale, moral), au vécu dans le centre de FIV (accueil par le médecin, par l'infirmière) ou à l'existence de soutien de la part de l'entourage sont donc à interpréter avec prudence dans le cadre de l'enquête DAIFI. Ces limites nous ont conduit, dans ce travail de thèse, à nous focaliser plutôt sur les événements factuels collectés dans le questionnaire, et les éléments non factuels (tels que le ressenti du couple) n'ont pas été vraiment exploités. Une analyse textuelle des questions ouvertes du questionnaire permettrait peut-être d'apporter des informations complémentaires. Cependant, pour aller plus loin dans l'étude du vécu du couple, des raisons d'interruption du traitement ou des conséquences des traitements, des entretiens semi-directifs seraient nécessaires.

Enfin, le recueil rétrospectif a aussi des conséquences sur le type d'analyse réalisable. Lors de l'étude des naissances naturelles (chapitre VI), nous nous sommes interrogés sur la possibilité de conduire une analyse de type survie. Cependant, nous nous sommes heurtés à plusieurs difficultés.

Dans l'enquête DAIFI, les périodes des différents traitements suivis par le couple ne sont pas collectées (seuls les traitements FIV suivis dans le centre d'inclusion sont bien décrits grâce aux données médicales recueillies dans les centres), de même les périodes de recours à la contraception ne sont pas collectées. L'absence de ces informations rend difficile (et très approximative) la définition des périodes d'exposition au « risque » de grossesse. Cette « non collecte » résulte d'un choix raisonné après étude des résultats de l'enquête DAIFI-2006. Ils avaient conduit à réduire la taille du questionnaire, et en particulier à réduire sensiblement le nombre de dates demandées ainsi que le niveau de précision des dates (année uniquement au lieu de mois / année) car le niveau de détail demandé était un des motifs de refus de participer rapporté par les couples enquêtés dans DAIFI-2006. La simplification du questionnaire a probablement permis d'obtenir un taux de réponse plus important, mais a peut-être restreint les possibilités d'analyse.

Au delà de la question des données collectées, l'analyse de survie, qui semble importante à réaliser dans le cadre des naissances naturelles, soulève des questions complexes concernant la définition des périodes d'exposition. En effet, il existe deux groupes de couples, ceux ayant eu un enfant à la suite des traitements et ceux n'en ayant pas eu (couples avec et sans enfant AMP). Dans les deux groupes, la date d'événement est définie de la même manière : date de naissance de l'enfant en cas de naissance naturelle, ou 2008 sinon. A l'inverse, il est difficile

de savoir quelle date de début d'exposition il faut prendre pour les couples n'ayant pas obtenu la naissance d'un enfant suite aux traitements d'AMP. La date de début d'exposition au « risque » de naissance naturelle est-elle la date de la dernière ponction ou du dernier TEC, la date de la première ponction ou la date de début de recherche de la grossesse ? De plus, comment faut-il traiter les périodes de traitement (dans le centre ou ensuite) en terme d'exposition à une grossesse naturelle ? Faut-il considérer que la survenue d'une grossesse naturelle est toujours possible ? Faut-il considérer que le couple n'est pas exposé à une grossesse naturelle durant les traitements et dans ce cas pour quelle période de temps ? Pour les couples ayant eu un enfant durant les traitements d'AMP, la date de début d'exposition est plus simple à définir car on peut considérer qu'il s'agit d'un nouveau projet d'enfant et donc le début de la période d'exposition serait la date de début de recherche d'une nouvelle grossesse. Finalement, construire une analyse de survie pour l'étude des naissances naturelles soulève des questions de définition de la période d'exposition qui ne semblent pas avoir de réponse univoque. Si un protocole d'enquête prospective permettait de collecter des informations précises sur les dates de traitement, de recours à des contraceptifs et d'activité sexuelle, la définition des périodes d'exposition resteraient néanmoins complexe, en particulier à cause des mois de traitement.

## **2) Représentativité de DAIFI par rapport aux couples inféconds en France**

On peut s'interroger sur la représentativité des couples inclus dans l'enquête DAIFI-2009 par rapport aux couples inféconds en France. Le petit nombre de données disponibles sur le sujet et leur hétérogénéité nous a amené à envisager cette question successivement selon trois niveaux : les centres de FIV participants à l'enquête, l'ensemble des couples inclus dans DAIFI-2009, et les répondants à l'enquête postale.

Huit centres de FIV ont accepté de participer à DAIFI-2009 : le centre du CHR Saint-Jacques (Besançon), le centre du CHU Cochin (Paris), le centre du CHU Clémenceau (Caen), l'Institut de Médecine de la Reproduction (Marseille), le centre du CH des 4 Villes (Sèvres), le centre de la Clinique Saint-Antoine (Bois-Guillaume), le CHU Estaing (Clermont-Ferrand) et l'Institut Mutualiste Montsouris (Paris). Ces centres sont relativement dispersés sur le territoire français : deux centres parisiens, un centre en région parisienne et 5 centres dans des villes de province de taille variable. Les différents types de statut des établissements de santé



sont représentés puisqu'on compte des centres publics (CHU et CH), un centre privé à but non lucratif participant au service public hospitalier (Institut Mutualiste Montsouris) et un centre privé à but lucratif (clinique Saint-Antoine).

En 1998, il existait environ une centaine de centre de FIV en France (dont 93 en France métropolitaine). En nombre de centres, les centres de DAIFI représentent donc environ 8% des centres. Cependant, leur activité est assez importante, puisque le nombre de ponctions réalisées en 2002 dans ces 8 centres représente 12% de l'ensemble des ponctions réalisées en France cette même année<sup>1</sup> (Agence de la Biomédecine 2005). Toujours en 2002, les TEC réalisés dans ces 8 centres représentent 13% de l'ensemble des TEC réalisés en France. En terme d'efficacité clinique des traitements, lorsqu'on prend en compte les accouchements suite aux ponctions réalisées dans le cadre de FIV ou d'ICSI en intraconjugal et avec sperme de donneur, en incluant les accouchements suite à un TEC, on obtient 20% d'accouchements par ponction au niveau national d'après les données de l'ABM. Au sein des huit centres participant à DAIFI, si on prend en compte la première ponction réalisée en 2002 pour chaque femme enregistrée dans la base, on obtient un taux d'accouchement par ponction de 23%. La différence entre ces taux d'accouchement par ponction (20 et 23%) pourrait s'expliquer par des taux de succès un peu plus élevés dans les centres ayant participé à DAIFI-2009, mais elle s'explique plus probablement par un enregistrement plus exhaustif des issues des grossesses dans les centres de DAIFI-2009.

Concernant l'ensemble des 6 507 couples inclus dans DAIFI-2009, l'âge moyen à la première tentative dans le centre était de 33,2 ans pour les femmes et de 35,8 ans pour les hommes. Ces chiffres sont assez proches de ceux rapportés par FIVNAT en 1996, où l'âge moyen des candidats à la FIV était de 33,9 ans pour les femmes et 35,9 ans pour les hommes (FIVNAT et al. 1997). Dans DAIFI-2009, 61% des femmes ont moins de 35 ans et 11% des femmes ont 40 ans ou plus. La distribution de l'âge de la femme ayant réalisé des FIV ou ICSI en intraconjugal ou avec sperme de donneur en France en 2006 est rapportée par l'ABM : 57% de femmes avaient moins de 35 ans et 12% avaient 40 ans ou plus (Agence de la Biomédecine 2007). Pour l'année 2007, le rapport de l'ESHRE rapporte pour les femmes traitées par FIV en France, 51% de femmes de moins de 35 ans et 15% de 40 ans et plus (de Mouzon et al. 2012). Pour les femmes ayant eu une ICSI, ces proportions sont respectivement

---

<sup>1</sup> Ponctions d'ovocytes réalisées dans le cadre de FIV avec ou sans ICSI, en intraconjugal ou avec sperme de donneur.

de 59% et 11%. Concernant l'âge de l'homme, les données sont moins nombreuses. Une étude réalisée sur des couples ayant réalisé des FIV entre 1995 et 1999 rapportait que 25% des hommes étaient âgés de 40 ans ou plus (de La Rochebrochard et Thepot 2002). Dans DAIFI-2009, cette proportion est de 23%. Au total, il y a peut-être une très légère surreprésentation des couples de moins de 35 ans parmi les couples inclus dans DAIFI-2009. Toutefois, ces chiffres ne sont pas totalement comparables car ils sont un peu plus anciens ou un peu plus récents selon les sources par rapport aux données de DAIFI-2009 (la première tentative dans le centre a eu lieu entre 2000 et 2002) et l'âge des candidats en FIV a tendance à augmenter au cours du temps (FIVNAT et al. 1997).

Les rapports de l'ABM ou de l'ESHRE ne donnent pas d'autres informations sur les caractéristiques des couples. Le bilan de l'association FIVNAT de 2000 apporte quelques éléments de comparaison sur l'origine et la durée de l'infécondité. Parmi les couples traités par FIV avec ou sans ICSI, 19,3% ont été traités pour une origine inexpliquée, 40,5% pour une origine masculine isolée, 26,4% pour une origine féminine isolée et 13,8% pour une origine mixte (<http://fivnat.fr/pagesperso-orange.fr/bilanpro2000indi.htm>) (Brzakowski et al. 2009). La distribution des origines de l'infécondité dans DAIFI-2009 est assez différente puisque 13% des couples inclus ont une origine inexpliquée de l'infécondité 33% des couples ont une origine masculine isolée, 36% une origine féminine isolée et 18% une origine mixte. Cependant, l'hétérogénéité de l'information concernant l'origine de l'infécondité enregistrée dans les bases des différents centres pourrait expliquer une partie des différences observées. Parmi les couples de FIVNAT, la durée d'infécondité était en moyenne de 4,9 ans +/- 3 ans (<http://fivnat.fr/pagesperso-orange.fr/bilanpro2000demo.htm>), vs 4,5 ans +/- 2,9 ans pour les couples inclus dans DAIFI-2009. Les durées d'infécondité des couples de FIVNAT et de DAIFI-2009 sont donc tout à fait comparables.

En dehors des sources déjà cités (FIVNAT, ABM, ESHRE), il existe assez peu de données sur les couples ayant recours aux FIV nous permettant d'évaluer la représentativité des couples ayant participé à l'enquête postale par rapport à l'ensemble des couples réalisant des FIV en France. Une enquête multicentrique menée en 1995 dans 52 centres de FIV a rapporté les caractéristiques de 2 104 couples réalisant des FIV (Bachelot et de Mouzon 2007). Dans cette enquête, 94% des femmes étaient de nationalité française vs 96% dans DAIFI-2009 (parmi les 2 321 couples ayant participé à l'enquête postale). Concernant le niveau d'études, 32% des femmes avaient un diplôme universitaire vs 52% dans DAIFI-2009. Dans l'enquête de 1995, la catégorie socio-professionnelle du couple a été déterminée à partir du statut du

chef de famille. Seize pourcent étaient cadres, 20% des chefs de famille occupaient une profession intermédiaire et 27% étaient employés. Si on considère que dans DAIFI-2009 le chef de famille est l'homme, ces proportions étaient respectivement de 27%, 14% et 26%. Au total, il semble donc exister une surreprésentation des couples les plus diplômés et des catégories socio-professionnelles les plus élevées dans DAIFI-2009.

La comparaison des caractéristiques des répondants avec la population française apporte un autre éclairage. Les données utilisées sont les données du recensement de 1999 pour la France métropolitaine, par sexe et classes d'âge (<http://www.recensement-1999.insee.fr/>). Les couples de DAIFI-2009 semblent être un peu plus souvent de nationalité française puisqu'ils sont 96% parmi les hommes et les femmes, vs 93% dans le recensement parmi les hommes et les femmes de 25 à 39 ans. Concernant le niveau d'étude, les femmes de DAIFI-2009 ont plus souvent un diplôme universitaire que les femmes de 20 à 39 ans de la population française (51% vs 29%). Il en est de même pour les hommes (41% vs 24%). Concernant la profession, on retrouve chez les hommes comme chez les femmes des différences importantes avec les données du recensement pour les classes d'âge de 20 à 39 ans. Les hommes de DAIFI-2009 sont plus souvent cadres (27% vs 12%), et employés (27% vs 15%) et moins souvent ouvriers (22% vs 45%). Les femmes de DAIFI-2009 sont plus souvent de profession intermédiaire (42% vs 24%) et moins souvent employées (35% vs 52%). Finalement, les couples de DAIFI-2009 semblent appartenir à des catégories socioprofessionnelles plus favorisées. Cette observation traduit probablement le fait que les couples traités en FIV ne sont pas représentatifs de la population française. Les couples les plus favorisés socialement pourraient plus fréquemment recourir à la FIV pour deux raisons. Premièrement, ils pourraient avoir une facilité sociale à accéder aux traitements FIV. Deuxièmement, ces couples pourraient avoir une fécondité plus tardive (recul de l'âge à la maternité) et donc une prévalence accrue d'infécondité chez ces femmes poursuivant de longues études (Davie et Mazuy 2010; Bhrolchain et Beaujouan 2012).

## CONCLUSION

L'enquête DAIFI-2009, a permis d'apporter des informations sur le parcours à long terme des couples traités par FIV qui n'avait jusqu'à présent été que peu étudié. Au total, 7 à 9 ans après l'initiation des FIV, 60% des couples ont réalisé leur projet parental de façon biologique, suite à un traitement ou suite à une conception naturelle. Lorsque les adoptions sont aussi prises en compte, 71% des couples ont réalisé leur projet parental. Après l'échec d'une première tentative de FIV, un couple sur quatre (26%) a interrompu les FIV dans le centre d'inclusion. Les couples avec de mauvais facteurs pronostiques ont un plus grand risque d'interrompre les FIV. Parmi les couples n'ayant pas eu d'enfant suite aux traitements, 24% ont ensuite conçu naturellement. Parmi les couples ayant eu un enfant suite aux traitements, 17% ont ensuite conçu naturellement. Globalement, les facteurs associés aux naissances naturelles sont des indicateurs d'un meilleur pronostic de fertilité, particulièrement chez les couples sans enfant AMP avec une infécondité inexplicée.

Les résultats présentés sur les naissances naturelles soulèvent plusieurs questions. En effet, nous avons mis en évidence des proportions assez importantes de naissances naturelles, particulièrement chez les couples n'ayant pas eu d'enfant suite aux traitements, avec une origine inexplicée de l'infécondité. Ces résultats soulèvent la question des critères de prise en charge de l'infécondité. La proportion de naissance naturelle la plus importante a été observée chez des couples relativement jeunes, avec une durée relativement plus courte d'infécondité (par rapport aux autres couples) et une infécondité inexplicée. Etant donnée la lourdeur des traitements par FIV, faut-il envisager de retarder l'initiation des traitements pour ces couples particuliers qui semblent avoir de plus grandes chances de concevoir naturellement ? Cette question a déjà été soulevée dans la littérature. D'une part, plusieurs équipes cherchent à mettre au point des modèles de prédiction des chances de concevoir naturellement chez les couples inféconds (Hunault et al. 2002; Hunault et al. 2004; van der Steeg et al. 2007; Van Geloven et al. 2013). L'évaluation des chances de conception naturelle pourrait aider à décider qui traiter d'emblée et pour qui retarder le début des FIV. D'autre part, plus récemment, une étude a cherché à évaluer si certains couples n'avaient pas été orientés « trop » tôt vers les FIV, sans apporter d'élément en faveur de cette hypothèse (Lande et al. 2012). Il n'existe donc pas à l'heure actuelle de modèles fiables de prédiction des chances de concevoir naturellement ni d'éléments convaincants en faveur d'une initiation trop

précoce des traitements. Cependant, même si ces modèles et éléments existaient, il n'est pas certain que cela modifierait les pratiques. En effet, face à la détresse individuelle d'un couple cherchant à concevoir sans succès et au vieillissement reproductif rapide des femmes, il n'apparaît pas évident de proposer l'expectative sur des critères probabilistes définis au niveau de la population.

Peu d'études se sont intéressées globalement au devenir à long terme des couples traités par FIV, en prenant aussi en compte les interruptions de traitements et les adoptions (Walschaerts et al. 2012). Cependant, la prise en compte des différentes modalités de réalisation du projet parental apparaît importante non seulement en terme de santé publique et pour informer les couples de leur chance de réaliser leur projet, mais aussi en terme de compréhension des différents éléments du parcours des couples qui sont fortement imbriqués. Par exemple, interrompre les FIV car le projet parental est abandonné est différent d'interrompre les FIV à cause d'une grossesse naturelle ou parce que le projet parental a été réorienté vers l'adoption. De plus, certains couples ont un enfant biologique après avoir adopté. Dans DAIFI-2009, parmi les 211 couples qui ont adopté un enfant, neuf ont ensuite conçu un enfant, dont huit naturellement. Enfin, il est possible que certains couples conçoivent finalement un enfant après avoir réorienté leur projet vers un autre champ que la parentalité (projet professionnel, projet immobilier...). De tels parcours pourraient être expliqués en partie par l'impact des stratégies de « coping »<sup>1</sup> sur la capacité à concevoir, et en particulier la stratégie du « laisser faire » [« letting go » coping]. Les stratégies de « coping » ou d'ajustement à des situations stressantes peuvent être centrées sur le problème (recherche d'information, participation) ou centrées sur l'émotion (évitement, résignation, prise de distance, déni, laisser faire) (Lazarus et Folkman 1984). Selon le modèle « goodness of fit », les stratégies d'ajustement centrées sur l'émotion seraient plus adaptées que les stratégies centrées sur le problème dans les situations où l'individu a peu de contrôle sur les événements (Forsythe et Compas 1987). Les traitements d'AMP apparaissent comme une situation qui dépasse souvent le couple (multiplicité des intervenants, traitement hormonal, temporalité contrainte des étapes du traitement...) (Verhaak et al. 2005; Gourounti et al. 2012). Dans ce cadre conceptuel, une étude israélienne a testé l'hypothèse selon laquelle les résultats des FIV pourraient être meilleurs dans le cadre d'une stratégie du « laisser faire »

---

<sup>1</sup> Le « coping » est défini par Lazarus et Folkman (1984) comme « l'ensemble des efforts cognitifs et comportementaux destinés à maîtriser, réduire ou tolérer les exigences internes ou externes qui menacent ou dépassent les ressources de l'individu » (Lazarus et Folkman 1984; Paulhan et Bourgeois 1995).

(Rapoport-Hubschman et al. 2009). Dans cette étude conduite sur 88 couples, cette stratégie de coping était associée à la réussite des FIV en terme de grossesse. L'hypothèse d'une association positive entre une stratégie de coping adaptée à la situation et l'issue des traitements rejoint aussi la question de la part du couple et celle de l'équipe médicale dans les décisions prises lors les traitements par FIV (en particulier concernant les interruptions de traitement). D'autres études sont nécessaires pour confirmer l'hypothèse d'un lien entre type de stratégie de coping et issue des traitements. De telles études pourraient aussi apporter des pistes sur le type d'accompagnement psychologique utile lors des traitements par FIV pour en favoriser la réussite, mais aussi pour réduire les conséquences sur les couples en cas d'échec.

Si le recours de plus en plus important aux techniques d'AMP soulève de nombreuses questions, jusqu'à présent l'intérêt avait principalement été centré sur l'évaluation de l'efficacité clinique des techniques. L'enquête DAIFI-2009 a permis d'apporter des informations sur le parcours à long terme des couples traités par FIV qui n'avait jusqu'à présent été que peu étudié, souvent sur de faibles effectifs et avec un suivi plus court. Ces résultats doivent apporter de l'espoir aux couples inféconds, puisque la majorité d'entre eux ont finalement réalisé leur projet parental, même si cela peut prendre de nombreuses années.

## REFERENCES

- Agence de la Biomédecine (2005). Rapport annuel. Bilan des activités: 287p.
- Agence de la Biomédecine (2007). Rapport annuel. Bilan des activités: 232p.
- Agence de la Biomédecine. (2011). "Assistance médicale à la procréation." Retrieved 08/07/2012, 2012.
- Agence de la Biomédecine (2012). "Le rapport médical et scientifique 2011 de l'assistance médicale à la procréation et de la génétique humain en France." 62p.
- Alonso, A., M. Segui-Gomez, J. de Irala, A. Sanchez-Villegas, J. J. Beunza et M. A. Martinez-Gonzalez (2006). "Predictors of follow-up and assessment of selection bias from dropouts using inverse probability weighting in a cohort of university graduates." European Journal of Epidemiology **21**(5): 351-358.
- Amar-Hoffet, A., B. Hedon et J. Belaisch-Allart (2010). "Place des techniques d'assistance médicale à la procréation." Journal de Gynécologie, Obstétrique et Biologie de la Reproduction (Paris) **39**(8 Suppl 2): S88-99.
- Ameli.fr. (31/05/2012). "Prise en charge de l'infertilité : le cas particulier de l'assistance médicale à la procréation." Retrieved 12/07/2012, 2012, from <http://www.ameli-sante.fr/sterilite/prise-en-charge-infertilite-assistance-medicaale-a-la-procreation.html>.
- Antoine, J. M. (2009). "Grossesses et enfants issus de couples infertiles." Journal de Gynécologie, Obstétrique et Biologie de la Reproduction (Paris) **38 Spec No 1-2**: F53-57.
- Austin, M. A., M. H. Criqui, E. Barrett-Connor et M. J. Holdbrook (1981). "The effect of response bias on the odds ratio." American Journal of Epidemiology **114**(1): 137-143.
- Bachelot, A. et J. de Mouzon (2007). "Données de l'enquête caractéristiques des couples demandant une fécondation in vitro en France." Document de Travail de l'INED **142**: 1-44.
- Bachelot, A., J. de Mouzon et M. Adjiman (2008). Chapitre 12. La fécondation in vitro: un parcours qui reste long et difficile. De la pilule au bébé-éprouvette. Choix individuels ou stratégies médicales ? E. La Rochebrochard (de). Paris, Cahiers de l'INED. **161**: 243-261.
- Bang, H. et J. M. Robins (2005). "Doubly robust estimation in missing data and causal inference models." Biometrics **61**(4): 962-973.
- Banks, E., S. Redman, L. Jorm, B. Armstrong, A. Bauman, J. Beard, et al. (2008). "Cohort profile: the 45 and up study." International Journal of Epidemiology **37**(5): 941-947.
- Bechoua, S., K. Astruc, S. Thouvenot, S. Girod, A. Chiron, C. Jimenez, et al. (2009). "How to demonstrate that eSET does not compromise the likelihood of having a baby?" Human Reproduction **24**(12): 3073-3081.
- Bhrolchain, M.-N. et E. Beaujouan (2012). "En France comme en Grande-Bretagne, l'allongement des études retarde les maternités." Population & Sociétés **495**.
- Blanchy, S. (2011). "L'AMP: une activité strictement encadrée - le paysage institutionnel et le dispositif d'autorisation en place." Actualité et Dossier en Santé Publique **75**(juin 2011): 32-35.

- Boivin, J., A. D. Domar, D. B. Shapiro, T. H. Wischmann, B. C. Fauser et C. Verhaak (2012). "Tackling burden in ART: an integrated approach for medical staff." Human Reproduction **27**(4): 941-950.
- Brandes, M., C. J. Hamilton, J. P. de Bruin, W. L. Nelen et J. A. Kremer (2010). "The relative contribution of IVF to the total ongoing pregnancy rate in a subfertile cohort." Human Reproduction **25**(1): 118-126.
- Brandes, M., C. J. Hamilton, J. O. van der Steen, J. P. de Bruin, R. S. Bots, W. L. Nelen, et al. (2011). "Unexplained infertility: overall ongoing pregnancy rate and mode of conception." Human Reproduction **26**(2): 360-368.
- Brandes, M., J. O. van der Steen, S. B. Bokdam, C. J. Hamilton, J. P. de Bruin, W. L. Nelen, et al. (2009). "When and why do subfertile couples discontinue their fertility care? A longitudinal cohort study in a secondary care subfertility population." Human Reproduction **24**(12): 3127-3135.
- Brzakowski, M., E. Lourdel, R. Cabry, M. F. Olieric, C. Claeys, A. Devaux, et al. (2009). "Epidémiologie du couple infertile." Journal de Gynécologie, Obstétrique et Biologie de la Reproduction (Paris) **38 Spec No 1-2**: F3-7.
- Cahill, D. J., J. Meadowcroft, V. A. Akande et E. Corrigan (2005). "Likelihood of natural conception following treatment by IVF." Journal of Assisted Reproduction and Genetics **22**(11-12): 401-405.
- Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (2010). "La prise en charge du couple infertile: texte des recommandations." Journal de Gynécologie, Obstétrique et Biologie de la Reproduction (Paris) **39**(S113-118).
- Courgeau, D. et E. Lelievre (2004). "Estimations des migrations internes de la période 1990-1999 et comparaison avec celles des périodes antérieures." Population **59**: 797-804.
- Criqui, M. H. (1979). "Response bias and risk ratios in epidemiologic studies." American Journal of Epidemiology **109**(4): 394-399.
- Curtin, R., S. Presser et E. Singer (2005). "Changes in Telephone Survey Nonresponse over the Past Quarter Century." Public Opinion Quarterly **69**(1): 87-98.
- Daniel, R. M. et M. G. Kenward (2011). "A method for increasing the robustness of multiple imputation." Computational Statistics & Data Analysis.
- Davie, E. et M. Mazuy (2010). "Fécondité et niveau d'études des femmes en France à partir des enquêtes annuelles de recensement." Population **65**(3).
- Dawber, T. R., W. B. Kannel et L. P. Lyell (1963). "An approach to longitudinal studies in a community: the Framingham Study." Annals of the New York Academy of Sciences **107**: 539-556.
- Dawson, A. A., K. Diedrich et R. E. Felberbaum (2005). "Why do couples refuse or discontinue ART?" Archives of Gynecology and Obstetrics **273**(1): 3-11.
- de Graaf, R., R. V. Bijl, F. Smit, A. Ravelli et W. A. Vollebergh (2000). "Psychiatric and sociodemographic predictors of attrition in a longitudinal study: The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS)." American Journal of Epidemiology **152**(11): 1039-1047.
- de La Rochebrochard, E. (2003). "Des hommes médicalement assistés pour procréer: IAD, FIV, ICSI, bilan d'une révolution dans la prise en charge médicale de l'infertilité masculine." Population **58**(4-5): 549-586.



- de La Rochebrochard, E. (2008a). "25 juillet 2008... Le premier "bébé-éprouvette" a 30 ans!" Fiche d'actualité INED, 2012, from [http://www.ined.fr/fr/tout\\_savoir\\_population/fiches\\_actualite/](http://www.ined.fr/fr/tout_savoir_population/fiches_actualite/).
- de La Rochebrochard, E. (2008b). "200 000 enfants conçus par fécondation in vitro en France depuis 30 ans " Population **451**: 1-4.
- de La Rochebrochard, E. (2008c). De la pilule au bébé-éprouvette. Choix individuels ou stratégies médicales? Paris, INED, 261 p.
- de La Rochebrochard, E., C. Quelen, R. Peikrishvili, J. Guibert et J. Bouyer (2009). "Long-term outcome of parenthood project during in vitro fertilization and after discontinuation of unsuccessful in vitro fertilization." Fertility and Sterility **92**(1): 149-156.
- de La Rochebrochard, E., N. Soullier, R. Peikrishvili, J. Guibert et J. Bouyer (2008). "High in vitro fertilization discontinuation rate in France." International Journal of Gynaecology and Obstetrics **103**(1): 74-75.
- de La Rochebrochard, E. et F. Thepot (2002). "Age paternel et AMP." Reproduction Humaine et Hormones **15**(6): 413-420.
- de La Rochebrochard, E., P. Troude, E. Bailly, J. Guibert et J. Bouyer (2011). "Rentrer à la maison avec un bébé après avoir initié un traitement par FIV." Actualité et Dossier en Santé Publique **75**(juin 2011): 20-23.
- de Mouzon, J., V. Goossens, S. Bhattacharya, J. A. Castilla, A. P. Ferraretti, V. Korsak, et al. (2012). "Assisted reproductive technology in Europe, 2007: results generated from European registers by ESHRE." Human Reproduction **27**(4): 954-966.
- de Mouzon, J., P. Lancaster, K. G. Nygren, E. Sullivan, F. Zegers-Hochschild, R. Mansour, et al. (2009). "World collaborative report on Assisted Reproductive Technology, 2002." Human Reproduction **24**(9): 2310-2320.
- Dechanet, C., J. Belaisch-Allart et B. Hedon (2010). "Éléments de pronostic de la prise en charge du couple infécond." Journal de Gynécologie, Obstétrique et Biologie de la Reproduction (Paris) **39**(8 Suppl 2): S9-26.
- Domar, A. D., K. Smith, L. Conboy, M. Iannone et M. Alper (2010). "A prospective investigation into the reasons why insured United States patients drop out of in vitro fertilization treatment." Fertility and Sterility **94**(4): 1457-1459.
- Donckers, J., J. L. Evers et J. A. Land (2011). "The long-term outcome of 946 consecutive couples visiting a fertility clinic in 2001-2003." Fertility and Sterility **96**(1): 160-164.
- Donders, A. R., G. J. van der Heijden, T. Stijnen et K. G. Moons (2006). "Review: a gentle introduction to imputation of missing values." Journal of Clinical Epidemiology **59**(10): 1087-1091.
- Eijkemans, M. J., A. M. Lintsen, C. C. Hunault, C. A. Bouwmans, L. Hakkaart, D. D. Braat, et al. (2008). "Pregnancy chances on an IVF/ICSI waiting list: a national prospective cohort study." Human Reproduction **23**(7): 1627-1632.
- Elizur, S. E., L. Lerner-Geva, J. Levron, A. Shulman, D. Bider et J. Dor (2005). "Factors predicting IVF treatment outcome: a multivariate analysis of 5310 cycles." Reproductive Biomedicine Online **10**(5): 645-649.

- Eltinge, J. L. et I. S. Yansaneh (1997). "Diagnostics for formation of nonresponse adjustment cells, with an application to income nonresponse in the U.S. consumer expenditure survey." Survey Methodology **23**: 33-40.
- Enders, C. K. (2006). "A primer on the use of modern missing-data methods in psychosomatic medicine research." Psychosomatic Medicine **68**(3): 427-436.
- Fanarjian, N., C. Drostin, J. Garrett et A. Montalvo (2011). "Does the provision of free intrauterine contraception reduce pregnancy rates among uninsured low-income women? A cohort study at two North Carolina clinics." Contraception.
- Farr, S. L., J. E. Anderson, D. J. Jamieson, L. Warner et M. Macaluso (2009). "Predictors of pregnancy and discontinuation of infertility services among women who received medical help to become pregnant, National Survey of Family Growth, 2002." Fertility and Sterility **91**(4): 988-997.
- Fewtrell, M. S., K. Kennedy, A. Singhal, R. M. Martin, A. Ness, M. Hadders-Algra, et al. (2008). "How much loss to follow-up is acceptable in long-term randomised trials and prospective studies?" Archives of Disease in Childhood **93**(6): 458-461.
- Filetto, J. N. et M. Y. Makuch (2005). "Long-term follow-up of women and men after unsuccessful IVF." Reproductive Biomedicine Online **11**(4): 458-463.
- FIVNAT, J. Belaisch-Allart, J. de Mouzon, A. Bachelot, A. de Vecchi et C. Renon (1997). "Age et PMA." Contraception, Fertilité, Sexualité **25**(7-8): 503-506.
- Forsythe, C. et B. Compas (1987). "Interaction of cognitive appraisals of stressful events and coping: Testing the goodness of fit hypothesis." Cognitive Therapy and Research **11**(4): 473-485.
- Galea, S. et M. Tracy (2007). "Participation rates in epidemiologic studies." Annals of Epidemiology **17**(9): 643-653.
- Gameiro, S., J. Boivin, L. Peronace et C. M. Verhaak (2012). "Why do patients discontinue fertility treatment? A systematic review of reasons and predictors of discontinuation in fertility treatment." Human Reproduction Update **18**(6): 652-669.
- Gameiro, S., C. M. Verhaak, J. A. Kremer et J. Boivin (2013). "Why we should talk about compliance with assisted reproductive technologies (ART): a systematic review and meta-analysis of ART compliance rates." Human Reproduction Update **19**(2): 124-135.
- Gelbaya, T. A. (2009). "Short and long-term risks to women who conceive through in vitro fertilization." Human Fertility (Cambridge, England).
- Gelbaya, T. A., I. Tsoumpou et L. G. Nardo (2009). "The likelihood of live birth and multiple birth after single versus double embryo transfer at the cleavage stage: a systematic review and meta-analysis." Fertility and Sterility.
- Gnoth, C., B. Maxrath, T. Skonieczny, K. Friol, E. Godehardt et J. Tigges (2011). "Final ART success rates: a 10 years survey." Human Reproduction **26**(8): 2239-2246.
- Goldberg, M., J. F. Chastang, M. Zins, I. Niedhammer et A. Leclerc (2006). "Health problems were the strongest predictors of attrition during follow-up of the GAZEL cohort." Journal of Clinical Epidemiology **59**(11): 1213-1221.
- Goldfarb, J., C. Austin, H. Lisbona, R. Loret de Mola, B. Peskin et S. Stewart (1997). "Factors influencing patients' decision not to repeat IVF." Journal of Assisted Reproduction and Genetics **14**(7): 381-384.

- Goldstein, H. (2009). "Handling attrition and non-response in longitudinal data." Longitudinal and Life Course Studies **1**(1): 63-72.
- Gourounti, K., F. Anagnostopoulos, G. Potamianos, K. Lykeridou, L. Schmidt et G. Vaslamatzis (2012). "Perception of control, coping and psychological stress of infertile women undergoing IVF." Reproductive Biomedicine Online **24**(6): 670-679.
- Graham, J. W. (2009). "Missing data analysis: making it work in the real world." Annual Review of Psychology **60**: 549-576.
- Hammarberg, K., J. Astbury et H. Baker (2001). "Women's experience of IVF: a follow-up study." Human Reproduction **16**(2): 374-383.
- Haziza, D. et J.-F. Beaumont (2007). "On the construction of imputation classes in surveys." International Statistical Review **75**(1): 25-43.
- He, Y. (2010). "Missing data analysis using multiple imputation: getting to the heart of the matter." Circulation. Cardiovascular quality and outcomes **3**(1): 98-105.
- Heijnen, E. M., N. S. Macklon et B. C. Fauser (2004). "What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? The next step to improving outcomes of IVF: consider the whole treatment." Human Reproduction **19**(9): 1936-1938.
- Hennelly, B., R. F. Harrison, J. Kelly, S. Jacob et T. Barrett (2000). "Spontaneous conception after a successful attempt at in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection." Fertility and Sterility **73**(4): 774-778.
- Horne, G., C. Farrell, E. H. Pease, D. R. Brison, D. A. Falconer et B. A. Lieberman (2003). "Waiting for in vitro fertilization treatment: spontaneous and ART live births." Human Fertility (Cambridge, England) **6**(3): 116-121.
- Horton, N. J. et K. P. Kleinman (2007). "Much ado about nothing: A comparison of missing data methods and software to fit incomplete data regression models." The American Statistician **61**(1): 79-90.
- Hunault, C. C., M. J. Eijkemans, E. R. te Velde, J. A. Collins et J. D. Habbema (2002). "Validation of a model predicting spontaneous pregnancy among subfertile untreated couples." Fertility and Sterility **78**(3): 500-506.
- Hunault, C. C., J. D. Habbema, M. J. Eijkemans, J. A. Collins, J. L. Evers et E. R. te Velde (2004). "Two new prediction rules for spontaneous pregnancy leading to live birth among subfertile couples, based on the synthesis of three previous models." Human Reproduction **19**(9): 2019-2026.
- International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology, G. D. Adamson, J. de Mouzon, P. Lancaster, K. G. Nygren, E. Sullivan, et al. (2006). "World collaborative report on in vitro fertilization, 2000." Fertility and Sterility **85**(6): 1586-1622.
- Jacobsen, T. N., E. A. Nohr et M. Frydenberg (2010). "Selection by socioeconomic factors into the Danish National Birth Cohort." European Journal of Epidemiology **25**(5): 349-355.
- Ketende, S. (2008). Millennium Cohort Study: Technical Report on Response, 2nd edition. London, Centre for Longitudinal Studies, Institute of Education.
- Khalili, M. A., S. Kahraman, M. G. Ugur, A. Agha-Rahimi et N. Tabibnejad (2012). "Follow up of infertile patients after failed ART cycles: a preliminary report from Iran and Turkey." Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol **161**(1): 38-41.

- Kupka, M. S., C. Dorn, O. Richter, R. Felberbaum et H. van der Ven (2003). "Impact of reproductive history on in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection outcome: evidence from the German IVF Registry." Fertility and Sterility **80**(3): 508-516.
- Land, J. A., D. A. Courtar et J. L. Evers (1997). "Patient dropout in an assisted reproductive technology program: implications for pregnancy rates." Fertility and Sterility **68**(2): 278-281.
- Lande, Y., D. S. Seidman, E. Maman, M. Baum, J. Dor et A. Hourvitz (2011). "Couples offered free assisted reproduction treatment have a very high chance of achieving a live birth within 4 years." Fertility and Sterility **95**(2): 568-572.
- Lande, Y., D. S. Seidman, E. Maman, M. Baum, J. Dor et A. Hourvitz (2012). "Spontaneous conceptions following successful ART are not associated with premature referral." Human Reproduction **27**(8): 2380-2383.
- Lazarus, R. S. et S. Folkman (1984). Stress, appraisal and coping. New York, Springer.
- Lazarus, R. S. et S. Folkman (1984). "Stress, appraisal and coping." Journal of Personality and Social Psychology **37**: 1-11.
- Lee, C., A. Dobson, W. Brown, L. Adamson et J. Goldsworthy (2000). "Tracking participants: lessons from the Women's Health Australia Project." Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology **24**(3): 334-336.
- Lee, C., A. J. Dobson, W. J. Brown, L. Bryson, J. Byles, P. Warner-Smith, et al. (2005). "Cohort Profile: the Australian Longitudinal Study on Women's Health." International Journal of Epidemiology **34**(5): 987-991.
- Leridon, H. (2011). "L'infertilité en France: données épidémiologiques." Actualité et Dossier en Santé Publique **75**(juin 2011): 11-14.
- Leridon, H., Y. Charbit, P. Collomb, J. P. Sardon et L. Toulemon (1987). La seconde révolution contraceptive. La régulation des naissances en France de 1950 à 1985. , Travaux et Documents, cahier n°117. INED - PUF, 380 p.
- Leridon, H. et R. Slama (2008). "The impact of a decline in fecundity and of pregnancy postponement on final number of children and demand for assisted reproduction technology." Human Reproduction **23**(6): 1312-1319.
- Li, L., C. Shen, X. Li et J. M. Robins (2011). "On weighting approaches for missing data." Statistical Methods in Medical Research.
- Little, R. J. A. (1986). "Survey nonresponse adjustments for estimates of means." International Statistical Review **54**: 139-157.
- Little, R. J. A. et D. B. Rubin (1987). Statistical analysis with missing data. New York, John Wiley & Sons
- Littman, A. J., E. J. Boyko, I. G. Jacobson, J. Horton, G. D. Gackstetter, B. Smith, et al. (2010). "Assessing nonresponse bias at follow-up in a large prospective cohort of relatively young and mobile military service members." BMC Medical Research Methodology **10**: 99.
- Ludwig, A. K., A. Katalinic, J. Jendrysik, U. Thyen, A. G. Sutcliffe, K. Diedrich, et al. (2008). "Spontaneous pregnancy after successful ICSI treatment: evaluation of risk factors in 899 families in Germany." Reproductive Biomedicine Online **17**(3): 403-409.

- MacDonald, S. E., C. V. Newburn-Cook, D. Schopflocher et S. Richter (2009). "Addressing nonresponse bias in postal surveys." Public Health Nurs **26**(1): 95-105.
- Malcolm, C. E. et D. C. Cumming (2004). "Follow-up of infertile couples who dropped out of a specialist fertility clinic." Fertility and Sterility **81**(2): 269-270.
- Malizia, B. A., M. R. Hacker et A. S. Penzias (2009). "Cumulative live-birth rates after in vitro fertilization." New England Journal of Medicine **360**(3): 236-243.
- Marshall, A., D. G. Altman et R. L. Holder (2010). "Comparison of imputation methods for handling missing covariate data when fitting a Cox proportional hazards model: a resampling study." BMC Medical Research Methodology **10**: 112.
- McDowell, S. et A. Murray (2011). "Barriers to continuing in vitro fertilisation--why do patients exit fertility treatment?" Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology **51**(1): 84-90.
- Mealing, N. M., E. Banks, L. R. Jorm, D. G. Steel, M. S. Clements et K. D. Rogers (2010). "Investigation of relative risk estimates from studies of the same population with contrasting response rates and designs." BMC Medical Research Methodology **10**: 26.
- MESA Coordinating Center et University of Washington. (2006). "MESA Exam 1 Participation Rate." Retrieved 2012/08/23, 2012, from <http://www.mesa-nhlbi.org/participation.aspx>.
- Min, J. K., S. A. Breheny, V. MacLachlan et D. L. Healy (2004). "What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? The singleton, term gestation, live birth rate per cycle initiated: the BESST endpoint for assisted reproduction." Human Reproduction **19**(1): 3-7.
- Moragianni, V. A. et A. S. Penzias (2010). "Cumulative live-birth rates after assisted reproductive technology." Current Opinion in Obstetrics and Gynecology **22**(3): 189-192.
- Morton, L. M., J. Cahill et P. Hartge (2006). "Reporting participation in epidemiologic studies: a survey of practice." American Journal of Epidemiology **163**(3): 197-203.
- Niinimäki, M., A. M. Suikkari, S. Makinen, V. Soderstrom-Anttila et H. Martikainen (2013). "Elective single-embryo transfer in women aged 40-44 years." Human Reproduction **28**(2): 331-335.
- Nohr, E. A., M. Frydenberg, T. B. Henriksen et J. Olsen (2006). "Does low participation in cohort studies induce bias?" Epidemiology **17**(4): 413-418.
- Nygren, K. G., E. Sullivan, F. Zegers-Hochschild, R. Mansour, O. Ishihara, G. D. Adamson, et al. (2011). "International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) world report: assisted reproductive technology 2003." Fertility and Sterility **95**(7): 2209-2222, 2222 e2201-2217.
- Oger, P., B. Nicollet, B. Wainer et M. A. de Crecy (2010). "Informations a donner au couple infécond." Journal de Gynécologie, Obstétrique et Biologie de la Reproduction (Paris) **39**(8 Suppl 2): S100-112.
- Olivennes, F. (2000). "Avoiding multiple pregnancies in ART. Double trouble: yes a twin pregnancy is an adverse outcome." Human Reproduction **15**(8): 1663-1665.
- Olivennes, F., V. Kerbrat, P. Rufat, V. Blanchet, R. Fanchin et R. Frydman (1997). "Follow-up of a cohort of 422 children aged 6 to 13 years conceived by in vitro fertilization." Fertility and Sterility **67**(2): 284-289.

- Olivius, C., B. Friden, G. Borg et C. Bergh (2004a). "Psychological aspects of discontinuation of in vitro fertilization treatment." Fertility and Sterility **81**(2): 276.
- Olivius, C., B. Friden, G. Borg et C. Bergh (2004b). "Why do couples discontinue in vitro fertilization treatment? a cohort study." Fertility and Sterility **81**(2): 258-261.
- Olivius, K., B. Friden, K. Lundin et C. Bergh (2002). "Cumulative probability of live birth after three in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles." Fertility and Sterility **77**(3): 505-510.
- Osmanagaoglu, K., J. Collins, E. Kolibianakis, H. Tournaye, M. Camus, A. Van Steirteghem, et al. (2002a). "Spontaneous pregnancies in couples who discontinued intracytoplasmic sperm injection treatment: a 5-year follow-up study." Fertility and Sterility **78**(3): 550-556.
- Osmanagaoglu, K., E. Kolibianakis, H. Tournaye et P. Devroey (2002b). "Estimation of spontaneous pregnancies in patients after unsuccessful ICSI treatment." Human Reproduction **17**(1): 250-251.
- Osmanagaoglu, K., H. Tournaye, M. Camus, M. Vandervorst, A. Van Steirteghem et P. Devroey (1999). "Cumulative delivery rates after intracytoplasmic sperm injection: 5 year follow-up of 498 patients." Human Reproduction **14**(10): 2651-2655.
- Pandian, Z., S. Bhattacharya, O. Ozturk, G. Serour et A. Templeton (2009). "Number of embryos for transfer following in-vitro fertilisation or intra-cytoplasmic sperm injection." Cochrane Database of Systematic Reviews(2): CD003416.
- Paulhan, I. et M. Bourgeois (1995). Stress et coping. Les stratégies d'ajustement à l'adversité, Nodules PUF, 128 p.
- Pearson, K. R., R. Hauser, D. W. Cramer et S. A. Missmer (2009). "Point of failure as a predictor of in vitro fertilization treatment discontinuation." Fertility and Sterility **91**(4 Suppl): 1483-1485.
- Penzias, A. S. (2004). "When and why does the dream die? or does it?" Fertility and Sterility **81**(2): 274-275.
- Pinborg, A., C. O. Hougaard, A. Nyboe Andersen, D. Molbo et L. Schmidt (2009). "Prospective longitudinal cohort study on cumulative 5-year delivery and adoption rates among 1338 couples initiating infertility treatment." Human Reproduction **24**(4): 991-999.
- Pinborg, A., A. Loft, S. Ziebe et A. Nyboe Andersen (2004). "What is the most relevant standard of success in assisted reproduction?: Is there a single 'parameter of excellence'?" Human Reproduction **19**(5): 1052-1054.
- Plewis, I. et S. Ketende (2006). Millennium Cohort Study: Technical Report on Response. London, Centre for Longitudinal Studies, Institute of Education: 18.
- Porter, M. et S. Bhattacharya (2008). "Helping themselves to get pregnant: a qualitative longitudinal study on the information-seeking behaviour of infertile couples." Human Reproduction **23**(3): 567-572.
- Pouly, J. L., L. Ouziel, A. S. Gremeau, J. De Mouzon, L. Janny, S. Vignancour, et al. (2012). "Analyse des facteurs influençant les taux cumulatifs d'accouchement en AMP sur une cohorte de 1001 couples." Gynécologie Obstétrique & Fertilité **40**: 219-225.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology (2013). "Criteria for

- number of embryos to transfer: a committee opinion." Fertility and Sterility **99**(1): 44-46.
- Rajkhowa, M., A. McConnell et G. E. Thomas (2006). "Reasons for discontinuation of IVF treatment: a questionnaire study." Human Reproduction **21**(2): 358-363.
- Rapoport-Hubschman, N., Y. Gidron, R. Reicher-Atir, O. Sapir et B. Fisch (2009). ""Letting go" coping is associated with successful IVF treatment outcome." Fertility and Sterility **92**(4): 1384-1388.
- Razafindratsima, N., N. Kishimba et Equipe COCON (2004). "La déperdition dans la cohorte Cocon entre 2000 et 2002." Population **59**(3-4): 419-448.
- Razafindratsima, N., M. Mazuy et E. de La Rochebrochard (2006). La déperdition dans l'enquête sur les intentions de fécondité. Méthodes d'enquête et sondages. Pratiques européenne et nord-américaine. P. Lavallée and L.-P. Rivest. Liège, Belgique, Dunod: 23-27.
- Roque, M., K. Lattes, S. Serra, I. Sola, S. Geber, R. Carreras, et al. (2013). "Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis." Fertility and Sterility **99**(1): 156-162.
- Royère, D. (2011). "L'assistance médicale à la procréation." Actualité et Dossier en Santé Publique **75**(juin 2011): 10.
- Rozée, V. (2011). "L'AMP sans frontière." BEH Numéro thématique. Assistance médicale à la procréation(23-24): 270-273.
- Rubin, D. (1996). "Multiple imputation after 18+ years." Journal of the American Statistical Association **91**: 473-489.
- Särndal, C.-E., B. Swensson et J. Wretman (2003). Model Assisted Survey Sampling., Springer, 694 p.
- Schmidt, L. (2006). "Psychosocial burden of infertility and assisted reproduction." The Lancet **367**(9508): 379-380.
- Schroder, A. K., A. Katalinic, K. Diedrich et M. Ludwig (2004). "Cumulative pregnancy rates and drop-out rates in a German IVF programme: 4102 cycles in 2130 patients." Reproductive Biomedicine Online **8**(5): 600-606.
- Seaman, S. R. et I. R. White (2011). "Review of inverse probability weighting for dealing with missing data." Statistical Methods in Medical Research.
- Seaman, S. R., I. R. White, A. J. Copas et L. Li (2011). "Combining Multiple Imputation and Inverse-Probability Weighting." Biometrics.
- Sharma, V., V. Allgar et M. Rajkhowa (2002). "Factors influencing the cumulative conception rate and discontinuation of in vitro fertilization treatment for infertility." Fertility and Sterility **78**(1): 40-46.
- Shenfield, F., J. de Mouzon, G. Pennings, A. P. Ferraretti, A. N. Andersen, G. de Wert, et al. (2010). "Cross border reproductive care in six European countries." Human Reproduction **25**(6): 1361-1368.
- Shimizu, Y., H. Kodama, J. Fukuda, M. Murata, J. Kumagai et T. Tanaka (1999). "Spontaneous conception after the birth of infants conceived through in vitro fertilization treatment." Fertility and Sterility **71**(1): 35-39.

- Slama, R., O. K. Hansen, B. Ducot, A. Bohet, D. Sorensen, L. Giorgis Allemand, et al. (2012). "Estimation of the frequency of involuntary infertility on a nation-wide basis." Human Reproduction **27**(5): 1489-1498.
- Smeenk, J. M., C. M. Verhaak, A. M. Stolwijk, J. A. Kremer et D. D. Braat (2004). "Reasons for dropout in an in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection program." Fertility and Sterility **81**(2): 262-268.
- Soullier, N., J. Bouyer, J. L. Pouly, J. Guibert et E. de La Rochebrochard (2008). "Estimating the success of an in vitro fertilization programme using multiple imputation." Human Reproduction **23**(1): 187-192.
- Soullier, N., J. Bouyer, J. L. Pouly, J. Guibert et E. de La Rochebrochard (2011). "Effect of the woman's age on discontinuation of IVF treatment." Reproductive Biomedicine Online **22**(5): 496-500.
- Soullier, N., E. la Rochebrochard (de) et J. Bouyer (2010). "Multiple imputation for estimation of an occurrence rate in cohorts with attrition and discrete follow-up time points: a simulation study." BMC Medical Research Methodologie **10**(79): 1-7.
- Spira, A. (1986). "Epidemiology of human reproduction." Human Reproduction **1**(2): 111-115.
- Sundby, J., L. Schmidt, K. Heldaas, S. Bugge et T. Tanbo (2007). "Consequences of IVF among women: 10 years post-treatment." Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology **28**(2): 115-120.
- Sydsjo, G., A. S. Svanberg, C. Lampic et B. Jablonowska (2011). "Relationships in IVF couples 20 years after treatment." Human Reproduction **26**(7): 1836-1842.
- Tate, A. R., M. Jones, L. Hull, N. T. Fear, R. Rona, S. Wessely, et al. (2007). "How many mailouts? Could attempts to increase the response rate in the Iraq war cohort study be counterproductive?" BMC Medical Research Methodology **7**: 51.
- Templeton, A., J. K. Morris et W. Parslow (1996). "Factors that affect outcome of in-vitro fertilisation treatment." The Lancet **348**(9039): 1402-1406.
- Troude, P., E. Bailly, J. Guibert, J. Bouyer et E. de la Rochebrochard (2012a). "Spontaneous pregnancies among couples previously treated by in vitro fertilization." Fertility and Sterility **98**(1): 63-68.
- Troude, P., E. Bailly, J. Guibert, J. Bouyer et E. de La Rochebrochard (2012b). "Who does not participate in a follow-up postal study? a survey of infertile couples treated by in vitro fertilization." BMC Medical Research Methodology **12**(1): 104.
- Van den Broeck, U., L. Holvoet, P. Enzlin, E. Bakelants, K. Demyttenaere et T. D'Hooghe (2009). "Reasons for dropout in infertility treatment." Gynecologic and Obstetric Investigation **68**(1): 58-64.
- van der Heijden, G. J., A. R. Donders, T. Stijnen et K. G. Moons (2006). "Imputation of missing values is superior to complete case analysis and the missing-indicator method in multivariable diagnostic research: a clinical example." Journal of Clinical Epidemiology **59**(10): 1102-1109.
- van der Steeg, J. W., P. Steures, M. J. Eijkemans, J. D. Habbema, P. G. Hompes, F. J. Broekmans, et al. (2007). "Pregnancy is predictable: a large-scale prospective external validation of the prediction of spontaneous pregnancy in subfertile couples." Human Reproduction **22**(2): 536-542.



- van Dongen, A. J., T. E. Verhagen, J. C. Dumoulin, J. A. Land et J. L. Evers (2010). "Reasons for dropping out from a waiting list for in vitro fertilization." Fertility and Sterility **94**(5): 1713-1716.
- Van Geloven, N., F. Van der Veen, P. M. Bossuyt, P. G. Hompes, A. H. Zwinderman et B. W. Mol (2013). "Can we distinguish between infertility and subfertility when predicting natural conception in couples with an unfulfilled child wish?" Human Reproduction **28**(3): 658-665.
- van Loendersloot, L. L., M. van Wely, J. Limpens, P. M. Bossuyt, S. Repping et F. van der Veen (2010). "Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis." Human Reproduction Update **16**(6): 577-589.
- Vandenbroucke, J. P., E. von Elm, D. G. Altman, P. C. Gotzsche, C. D. Mulrow, S. J. Pocock, et al. (2007). "Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration." PLoS Medicine **4**(10): e297.
- Vardon, D., C. Burban, J. Collomb, V. Stolla et R. Erny (1995). "Grossesses spontanées chez les couples après échec ou réussite de fécondation in vitro." Journal de Gynécologie, Obstétrique et Biologie de la Reproduction (Paris) **24**(8): 811-815.
- Verberg, M. F., M. J. Eijkemans, E. M. Heijnen, F. J. Broekmans, C. de Klerk, B. C. Fauser, et al. (2008). "Why do couples drop-out from IVF treatment? A prospective cohort study." Human Reproduction **23**(9): 2050-2055.
- Verhaak, C. M., J. M. Smeenk, A. W. Evers, J. A. Kremer, F. W. Kraaijaat et D. D. Braat (2007). "Women's emotional adjustment to IVF: a systematic review of 25 years of research." Human Reproduction Update **13**(1): 27-36.
- Verhaak, C. M., J. M. Smeenk, A. van Minnen, J. A. Kremer et F. W. Kraaijaat (2005). "A longitudinal, prospective study on emotional adjustment before, during and after consecutive fertility treatment cycles." Human Reproduction **20**(8): 2253-2260.
- Verhagen, T. E., J. C. Dumoulin, J. L. Evers et J. A. Land (2008). "What is the most accurate estimate of pregnancy rates in IVF dropouts?" Human Reproduction **23**(8): 1793-1799.
- von Elm, E., D. G. Altman, M. Egger, S. J. Pocock, P. C. Gotzsche et J. P. Vandenbroucke (2007). "The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies." PLoS Medicine **4**(10): e296.
- Walschaerts, M., L. Bujan, F. Isus, J. Parinaud, R. Mieuisset et P. Thonneau (2012). "Cumulative parenthood rates in 1735 couples: impact of male factor infertility." Human Reproduction.
- Ware, R. S., G. M. Williams et R. L. Aird (2006). "Participants who left a multiple-wave cohort study had similar baseline characteristics to participants who returned." Annals of Epidemiology **16**(11): 820-823.
- Weuve, J., E. J. Tchetgen Tchetgen, M. M. Glymour, T. L. Beck, N. T. Aggarwal, R. S. Wilson, et al. (2012). "Accounting for bias due to selective attrition: the example of smoking and cognitive decline." Epidemiology **23**(1): 119-128.
- Wischmann, T., K. Korge, H. Scherg, T. Strowitzki et R. Verres (2012). "A 10-year follow-up study of psychosocial factors affecting couples after infertility treatment." Human Reproduction **27**(11): 3226-3232.

- Witsenburg, C., S. Dieben, L. Van der Westerlaken, H. Verburg et N. Naaktgeboren (2005). "Cumulative live birth rates in cohorts of patients treated with in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection." Fertility and Sterility **84**(1): 99-107.
- Young, A. F., J. R. Powers et S. L. Bell (2006). "Attrition in longitudinal studies: who do you lose?" Australian and new zealand journal of public health **30**(4): 353-361.

## ANNEXES

**Annexe A.** Analyse de la participation à l'enquête DAIFI restreinte aux couples n'ayant pas eu d'enfant suite aux FIV dans le centre d'inclusion

**Annexe B.** Analyse des facteurs associés à la participation et à la réalisation du projet parental ayant permis d'obtenir les modèles multivariés utilisés dans le chapitre IV pour corriger la non réponse.

**Annexe C.** Méthode alternative d'estimation de la fréquence de réalisation du projet parental parmi l'ensemble des couples de la cohorte

**Annexe D.** Deux publications issues de la thèse

*Who does not participate in a postal follow-up study? A survey of infertile couples treated by in vitro fertilization.* P. Troude, E. Bailly, J. Guibert, J. Bouyer, E. de La Rochebrochard. **BMC Med Res Methodol.** 2012 Jul 23;12(1):104.

*Spontaneous pregnancies among couples previously treated by in vitro fertilization.* P. Troude, E. Bailly, J. Guilbert, J. Bouyer, E. de La Rochebrochard, for the DAIFI Group. **Fertil Steril.** 2012 Jul;98(1):63-8.

**Annexe A. Analyse de la participation à l'enquête DAIFI restreinte aux couples n'ayant pas eu d'enfant suite aux FIV dans le centre d'inclusion**

**Tableau A1.** Facteurs associés à la probabilité de contact dans l'enquête DAIFI parmi les couples n'ayant pas eu d'enfant suite aux FIV dans le centre d'inclusion (n=3,597)

	Analyse multivariée		
	OR	IC95%	P
<b>Age de la femme</b>			<0,001 <sup>a</sup>
<30 ans	1		
30-34 ans	1,46	1,21-1,77	
35-39 ans	1,50	1,23-1,83	
≥ 40 ans	1,69	1,33-2,15	
<b>Centre d'inclusion</b>			<0,001
Marseille	1		
Bois-Guillaume	0,79	0,63-0,97	
Sèvres	1,06	0,83-1,37	
Besançon	0,99	0,76-1,30	
Caen	1,83	1,40-2,41	
Cochin	1,07	0,82-1,39	
Clermont-Ferrand	1,18	0,89-1,56	
Montsouris	1,56	1,18-2,05	
<b>Année de la première ponction</b>			<0,001 <sup>a</sup>
2000	1		
2001	1,13	0,94-1,35	
2002	1,43	1,19-1,72	
<b>Origine de l'infécondité</b>			0,206
Féminine	1		
Masculine	1,03	0,97-1,23	
Couple	0,90	0,74-1,09	
Inexpliquée	0,83	0,67-1,04	
<b>Nombre total d'embryons obtenus à la première tentative</b>			0,009 <sup>a</sup>
0-1	1		
2-5	1,10	0,93-1,31	
> 5	1,29	1,06-1,55	
<b>Nombre de tentatives</b>			<0,001 <sup>a</sup>
1	1		
2-4	1,59	1,37-1,84	
> 4	3,76	2,78-5,08	

<sup>a</sup> P de tendance

**Tableau A2.** Facteurs associés à la probabilité de réponse dans l'enquête DAIFI parmi les couples n'ayant pas eu d'enfant suite aux FIV dans le centre d'inclusion (n=3 597)

	Analyse multivariée		
	OR	IC95%	P
<b>Age de la femme</b>			0,001
<30 ans	1		
30-34 ans	1,48	1,15-1,90	
35-39 ans	1,01	0,78-1,31	
≥ 40 ans	0,64	0,47-0,88	
<b>Centre d'inclusion</b>			<0,001
Marseille	1		
Bois-Guillaume	1,76	1,32-2,34	
Sèvres	1,37	0,99-1,88	
Besançon	1,33	0,93-1,91	
Caen	2,18	1,58-3,00	
Cochin	0,88	0,62-1,24	
Clermont-Ferrand	1,50	1,06-2,12	
Montsouris	0,96	0,70-1,33	
<b>Année de la première ponction</b>			0,003
2000	1		
2001	1,45	1,14-1,83	
2002	1,44	1,14-1,82	
<b>Origine de l'infécondité</b>			0,14
Féminine	1		
Masculine	0,85	0,69-1,06	
Couple	0,80	0,62-1,03	
Inexpliquée	1,09	0,81-1,46	
<b>Nombre total d'embryons obtenus à la première tentative</b>			0,79
0-1	1		
2-5	1,06	0,85-1,32	
> 5	1,08	0,85-1,38	
<b>Nombre de tentatives</b>			0,008 <sup>a</sup>
1	1		
2-4	1,25	1,03-1,53	
> 4	1,44	1,06-1,97	

<sup>a</sup> P de tendance

**Annexe B. Analyse des facteurs associés à la participation et à la réalisation du projet parental ayant permis d'obtenir les modèles multivariés utilisés dans le chapitre IV pour corriger la non réponse.**

**Tableau B1.** Facteurs associés à la participation à l'enquête parmi les couples n'ayant pas eu d'enfant suite aux FIV dans le centre d'inclusion (n=3 816)

**Tableau B2.** Facteurs associés à la réalisation biologique du projet après avoir quitté le centre parmi les couples n'ayant pas eu d'enfant suite aux FIV dans le centre d'inclusion et ayant participé à l'enquête (n=1 100)

**Tableau B3.** Facteurs associés à la réalisation biologique et sociale du projet après avoir quitté le centre parmi les couples n'ayant pas eu d'enfant suite aux FIV dans le centre d'inclusion et ayant participé à l'enquête (n=1 100)

**Tableau B4.** Facteurs associés à la participation à l'enquête parmi les couples n'ayant pas eu d'enfant suite aux FIV dans le centre d'inclusion et ayant un indice de Carstairs calculable (n=3 373)

**Tableau B5.** Facteurs associés à la **réalisation biologique** du projet parental après avoir quitté le centre parmi les couples n'ayant pas eu d'enfant suite aux FIV dans le centre d'inclusion, ayant participé à l'enquête et ayant un indice de Carstairs calculable (n=1 023)

**Tableau B6.** Facteurs associés à la réalisation **biologique et sociale** du projet parental après avoir quitté le centre parmi les couples n'ayant pas eu d'enfant suite aux FIV dans le centre d'inclusion, ayant participé à l'enquête et ayant un indice de Carstairs calculable (n=1 023)

**Tableau B7.** Synthèse des estimations et des différences entre estimations

**Figure B1.** Pourcentages observés de participation à l'enquête postale selon la probabilité moyenne observée de réalisation biologique du projet parental par « groupe homogène de réalisation »

Notes pour les tableaux B1 à B6 :

- Ces tableaux présentent les résultats des analyses univariées et multivariées. Dans les modèles multivariés, ont été introduits le centre d'inclusion et les variables associées à la variable d'intérêt (participation ou réalisation du projet parental) dans les analyses univariées avec un  $p < 0,20$ .

- Les variables « Nombre d'embryons obtenus à la première tentative », « déroulement de la première tentative » et « au moins un transfert d'embryon dans le centre » étant corrélées, lorsque plusieurs variables étaient associées à la variable d'intérêt en univarié, la variable associée avec le plus petit p a été introduite dans le modèle multivarié.

**Tableau B1.** Facteurs associés à la **participation** à l'enquête parmi les couples n'ayant pas eu d'enfant suite aux FIV dans le centre d'inclusion (n=3 816)

			Analyse univariée			Analyse multivariée		
	% <sup>a</sup>	n <sup>b</sup>	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
<b>Age de la femme</b>					<0,001			<0,001
<30 ans	25	194/767	0,63	0,51-0,77		0,63	0,51-0,77	
30-34 ans	35	439/1252	1			1		
35-39 ans	28	333/1192	0,72	0,60-0,85		0,78	0,65-0,92	
≥ 40 ans	22	134/605	0,53	0,42-0,66		0,60	0,48-0,76	
<b>Centre d'inclusion</b>					<0,001			<0,001
Marseille	25	239/939	1			1		
Bois-Guillaume	29	195/664	1,21	0,97-1,52		1,18	0,94-1,49	
Sèvres	28	152/544	1,14	0,90-1,44		1,13	0,88-1,44	
Besançon	27	86/317	1,09	0,82-1,45		1,18	0,88-1,59	
Caen	42	148/353	2,11	1,63-2,74		2,22	1,70-2,89	
Cochin	23	80/341	0,90	0,67-1,20		0,88	0,65-1,18	
Clermont-Ferrand	35	106/306	1,55	1,18-2,05		1,42	1,06-1,89	
Montsouris	27	94/352	1,07	0,81-1,41		1,12	0,84-1,49	
<b>Année de la première ponction</b>					<0,001			<0,001
2000	24	236/993	1			1		
2001	30	433/1467	1,34	1,12-1,61		1,40	1,15-1,70	
2002	32	431/1356	1,49	1,24-1,80		1,57	1,29-1,91	
<b>Origine de l'infécondité</b>					0,601			
Féminine	30	426/1437	1					
Masculine	29	333/1137	0,98	0,83-1,17				
Couple	28	197/701	0,98	0,76-1,13				
Inexpliquée	27	136/509	0,87	0,69-1,09				
<b>Nombre total d'embryons obtenus à la première tentative</b>					0,049			0,091
0	30	151/508	1,23	0,97-1,57		1,22	0,95-1,56	
1-2	26	233/912	1			1		
3-5	29	388/1337	1,23	0,99-1,44		1,18	0,97-1,44	
> 5	31	328/1059	1,31	1,07-1,59		1,30	1,06-1,59	
<b>Déroulement de la première tentative</b>					0,178			
0-1 ovocyte ponctionné	33	26/79	1,27	0,79-2,06				
≥ 2 ovocytes ponctionnés	28	104/366	1,03	0,81-1,32				
Transfert frais d'embryon(s)	28	715/2574	1					
Embryons transférés et congelés	33	189/580	1,26	1,04-1,53				
Grossesse	30	66/217	1,14	0,84-1,54				
<b>Nombre de tentatives</b>					<0,001			<0,001
1	22	299/1337	1			1		
2	28	297/1058	1,35	1,13-1,63		1,34	1,11-1,62	
3	33	224/680	1,71	1,39-2,09		1,69	1,37-2,09	
≥ 4	38	280/741	2,11	1,73-2,57		2,05	1,67-2,51	
<b>Au moins 1 transfert</b>					0,003			
Oui	30	1019/3450	1					
Non	22	81/366	0,68	0,52-0,88				

<sup>a</sup> Pourcentages de participation par modalité

<sup>b</sup> Nombre de couples ayant participé sur nombre de couples de la modalité

**Tableau B2.** Facteurs associés à la **réalisation biologique** du projet après avoir quitté le centre parmi les couples n'ayant pas eu d'enfant suite aux FIV dans le centre d'inclusion et ayant participé à l'enquête (n=1 100)

	% <sup>a</sup>	n <sup>b</sup>	Analyse univariée			Analyse multivariée		
			OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
<b>Age de la femme</b>					<0,001			<0,001
<30 ans	52	101/194	1,97	1,40-2,78		2,13	1,49-3,05	
30-34 ans	36	156/439	1			1		
35-39 ans	21	71/333	0,49	0,35-0,68		0,42	0,30-0,60	
≥ 40 ans	16	22/134	0,36	0,22-0,59		0,28	0,17-0,47	
<b>Centre d'inclusion</b>								
Marseille	31	74/239	1		0,549	1		0,135
Bois-Guillaume	31	60/195	0,99	0,66-1,49		0,68	0,44-1,06	
Sèvres	35	53/152	1,19	0,78-1,83		1,16	0,73-1,84	
Besançon	31	27/86	1,02	0,60-1,74		0,68	0,38-1,20	
Caen	29	43/148	0,91	0,58-1,43		0,68	0,42-1,11	
Cochin	30	24/80	0,96	0,55-1,66		0,81	0,45-1,47	
Clermont-Ferrand	41	43/106	1,52	0,95-2,45		1,28	0,76-2,14	
Montsouris	28	26/94	0,85	0,50-1,45		0,77	0,44-1,35	
<b>Année de la première tentative</b>					0,179			0,057
2000	32	76/236	1			1		
2001	35	150/433	1,12	0,80-1,56		1,21	0,84-1,76	
2002	29	124/431	0,85	0,60-1,20		0,83	0,57-1,21	
<b>Origine de l'infécondité</b>					0,652			
Féminine	31	133/426	1					
Masculine	32	106/333	1,03	0,76-1,40				
Couple	31	61/197	0,99	0,69-1,42				
Inexpliquée	37	50/136	1,28	0,85-1,92				
<b>Nombre total d'embryons obtenus à la première tentative</b>				0,017				
0	22	33/151	0,59	0,37-0,95				
1-2	32	75/233	1					
3-5	31	122/388	0,97	0,68-1,37				
> 5	37	120/328	1,22	0,85-1,73				
<b>Déroulement de la première tentative</b>					0,024			0,005
0-1 ovocyte ponctionné	19	5/26	0,53	0,20-1,41		0,50	0,18-1,41	
≥ 2 ovocytes ponctionnés	27	28/104	0,81	0,51-1,29		0,75	0,46-1,24	
Transfert frais d'embryon(s)	31	223/715	1			1		
Embryons transférés et congelés	33	62/189	1,08	0,76-1,52		0,76	0,52-1,12	
Grossesse	48	32/66	2,08	1,25-3,45		2,28	1,32-3,93	
<b>Nombre de tentatives</b>					<0,001			<0,001
1	37	111/299	1			1		
2	34	102/297	0,89	0,63-1,24		0,86	0,60-1,23	
3	33	75/224	0,85	0,59-1,23		0,73	0,49-1,07	
≥ 4	22	62/280	0,48	0,33-0,70		0,36	0,24-0,54	
<b>Au moins 1 transfert</b>								
Oui	33	334/1019	1					
Non	20	16/81	0,50	0,29-0,89	0,017			

<sup>a</sup> Pourcentages de réalisation biologique du projet parental par modalité

<sup>b</sup> Nombre de couples ayant réalisé leur projet parental de façon biologique sur nombre de couples de la modalité



**Tableau B3.** Facteurs associés à la **réalisation biologique et sociale** du projet après avoir quitté le centre parmi les couples n'ayant pas eu d'enfant suite aux FIV dans le centre d'inclusion et ayant participé à l'enquête (n=1 100)

	Analyse univariée					Analyse multivariée		
	% <sup>a</sup>	n <sup>b</sup>	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
<b>Age de la femme</b>					<0,01			<0,01
<30 ans	69	134/194	1,80	1,26-2,58		1,96	1,35-2,85	
30-34 ans	55	243/439	1			1		
35-39 ans	42	140/333	0,59	0,44-0,78		0,53	0,39-0,72	
≥ 40 ans	33	44/134	0,39	0,26-0,59		0,35	0,23-0,54	
<b>Centre d'inclusion</b>					0,02			<0,01
Marseille	48	114/239	1			1		
Bois-Guillaume	44	86/195	0,87	0,59-1,26		0,65	0,43-0,97	
Sèvres	55	83/152	1,32	0,88-1,98		1,27	0,82-1,96	
Besançon	63	54/86	1,85	1,12-3,07		1,43	0,83-2,45	
Caen	51	76/148	1,16	0,77-1,74		0,88	0,57-1,37	
Cochin	43	34/80	0,81	0,49-1,35		0,70	0,40-1,21	
Clermont-Ferrand	60	64/106	1,67	1,05-2,66		1,52	0,93-2,49	
Montsouris	53	50/94	1,25	0,77-2,01		1,22	0,74-2,02	
<b>Année de la première tentative</b>					<0,01			<0,01
2000	56	132/236	1			1		
2001	56	241/433	0,99	0,72-1,36		1,05	0,74-1,49	
2002	44	188/431	0,61	0,44-0,84		0,58	0,41-0,82	
<b>Origine de l'infécondité</b>					0,63			
Féminine	51	218/426	1					
Masculine	49	162/333	0,90	0,68-1,20				
Couple	52	102/197	1,02	0,73-1,44				
Inexpliquée	55	75/136	1,17	0,80-1,73				
<b>Nombre total d'embryons obtenus à la première tentative</b>								
0	45	68/151						
1-2	49	114/233						
3-5	51	197/388						
> 5	55	182/328						
<b>Déroulement de la première tentative</b>					0,01			0,01
0-1 ovocyte ponctionné	35	9/26	0,55	0,24-1,25		0,65	0,27-1,56	
≥ 2 ovocytes ponctionnés	52	54/104	1,12	0,74-1,69		1,00	0,64-1,58	
Transfert frais d'embryon(s)	49	351/715	1			1		
Embryons transférés et congelés	53	10/189	1,19	0,86-1,64		0,60	0,67-1,37	
Grossesse	70	46/66	2,39	1,38-4,11		0,65	1,50-4,76	
<b>Nombre de tentatives</b>					0,07			0,01
1	53	158/299	1			1		
2	52	153/297	0,95	0,69-1,31		0,91	0,65-1,29	
3	56	125/224	1,13	0,80-1,60		1,06	0,73-1,54	
≥ 4	45	125/280	0,72	0,52-0,99		0,91	0,42-0,86	
<b>Au moins 1 transfert</b>					0,06			
Oui	52	528/1019	1					
Non	41	33/81	0,64	0,40-1,01				

<sup>a</sup> Pourcentages de réalisation biologique ou sociale du projet parental par modalité

<sup>b</sup> Nombre de couples ayant réalisé leur projet parental de façon biologique ou sociale sur nombre de couples de la modalité

**Tableau B4.** Facteurs associés à la **participation** parmi les couples n'ayant pas eu d'enfant suite aux FIV dans le centre d'inclusion et ayant un indice de Carstairs calculable (n=3 373)

			Analyse univariée			Analyse multivariée		
	% <sup>a</sup>	n <sup>b</sup>	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
<b>Age de la femme</b>					<0,01			<0,01
<30 ans	27	180/674	0,64	0,52-0,79		0,68	0,55-0,84	
30-34 ans	36	409/1125	1			1		
35-39 ans	30	311/1046	0,74	0,62-0,89		0,83	0,69-1,00	
≥ 40 ans	23	123/528	0,53	0,42-0,67		0,65	0,51-0,83	
<b>Centre d'inclusion</b>					<0,01			<0,01
Marseille	27	199/744	1			1		
Bois-Guillaume	31	189/607	1,24	0,98-1,57		1,13	0,88-1,44	
Sèvres	29	144/495	1,12	0,87-1,45		1,10	0,84-1,43	
Besançon	28	83/296	1,07	0,79-1,44		1,02	0,74-1,40	
Caen	43	143/334	2,05	1,56-2,69		1,94	1,46-2,57	
Cochin	26	75/294	0,94	0,69-1,28		0,96	0,69-1,32	
Clermont-Ferrand	36	102/285	1,52	1,14-2,04		1,20	0,88-1,63	
Montsouris	28	88/318	1,05	0,78-1,41		1,09	0,80-1,47	
<b>Année de la première ponction</b>					<0,01			<0,01
2000	25	220/866	1			1		
2001	31	407/1309	1,32	1,09-1,60		1,39	1,13-1,71	
2002	33	396/1198	1,45	1,19-1,76		1,53	1,24-1,88	
<b>Origine de l'infécondité</b>					0,43			
Féminine	32	407/1290	1					
Masculine	31	308/1000	0,97	0,81-1,15				
Couple	29	177/621	0,86	0,70-1,07				
Inexpliquée	28	123/433	0,86	0,68-1,09				
<b>Nombre total d'embryons obtenus à première tentative</b>					0,04			0,10
0	32	141/446	1,28	0,99-1,64		1,28	0,98-1,66	
1-2	27	217/816	1			1		
3-5	31	359/1176	1,21	0,99-1,48		1,20	0,98-1,48	
> 5	33	306/935	1,34	1,97-1,65		1,29	1,04-1,61	
<b>Déroulement de première tentative</b>					0,178			
0-1 ovocyte ponctionné	37	23/62	1,42	0,84-2,39				
≥ 2 ovocytes ponctionnés	30	98/330	1,02	0,79-1,31				
Transfert frais d'embryon(s)	29	667/2271	1					
Embryons transférés et congelés	33	173/518	1,21	0,98-1,48				
Grossesse	32	62/192	1,15	0,84-1,57				
<b>Nombre de tentatives</b>					<0,01			<0,01
1	24	276/1166	1			1		
2	29	273/929	1,34	1,10-1,63		1,33	1,09-1,63	
3	35	211/607	1,72	1,39-2,13		1,73	1,38-2,16	
≥ 4	39	263/671	2,08	1,69-2,55		2,03	1,64-2,51	
<b>Au moins 1 transfert</b>					0,01			
Oui	31	948/3061	1					
Non	24	75/312	0,71	0,54-0,92				

	Analyse univariée			Analyse multivariée				
	% <sup>a</sup>	n <sup>b</sup>	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
<b>Indice de Carstairs</b>					<0,01			<0,01
1 <sup>er</sup> quintile	41	262/635	1			1		
2 <sup>ème</sup> quintile	36	234/644	0,81	0,65-1,02		0,85	0,68-1,08	
3 <sup>ème</sup> quintile	30	199/659	0,62	0,49-0,77		0,61	0,48-0,77	
4 <sup>ème</sup> quintile	26	181/700	0,50	0,39-0,63		0,52	0,41-0,66	
5 <sup>ème</sup> quintile	20	147/735	0,36	0,28-0,45		0,40	0,31-0,51	

<sup>a</sup> Pourcentages de participation par modalité

<sup>b</sup> Nombre de couples ayant participé sur nombre de couples de la modalité

**Tableau B5.** Facteurs associés à la **réalisation biologique** du projet parental après avoir quitté le centre parmi les couples n'ayant pas eu d'enfant suite aux FIV dans le centre d'inclusion, ayant participé à l'enquête et ayant un indice de Carstairs calculable (n=1 023)

	% <sup>a</sup>	n <sup>b</sup>	Analyse univariée			Analyse multivariée		
			OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
<b>Age de la femme</b>					<0,01			<0,01
<30 ans	52	93/180	1,95	1,36-2,78		2,09	1,43-3,05	
30-34 ans	36	145/409	1			1		
35-39 ans	21	769/311	0,52	0,37-0,73		0,44	0,31-0,63	
≥ 40 ans	16	20/123	0,35	0,22-0,59		0,27	0,16-0,48	
<b>Centre d'inclusion</b>								
Marseille	32	63/199	1		0,51	1		0,11
Bois-Guillaume	31	63/199	0,98	0,64-1,50		0,67	0,41-1,07	
Sèvres	35	50/144	1,15	0,73-1,81		1,07	0,66-1,76	
Besançon	31	26/83	0,98	0,57-1,71		0,58	0,32-1,06	
Caen	29	41/143	0,87	0,54-1,39		0,57	0,34-0,96	
Cochin	28	21/75	0,84	0,47-1,51		0,70	0,37-1,33	
Clermont-Ferrand	41	42/102	1,51	0,92-2,48		1,09	0,63-1,89	
Montsouris	28	26/88	0,86	0,49-1,49		0,70	0,38-1,26	
<b>Année de la première tentative</b>					0,30			0,10
2000	32	71/220	1			1		
2001	34	140/407	1,10	0,78-1,56		1,19	0,81-1,76	
2002	29	116/396	0,87	0,61-1,24		0,84	0,57-1,24	
<b>Origine de l'infécondité</b>					0,96			
Féminine	31	128/407	1					
Masculine	33	102/308	1,08	0,79-1,48				
Couple	32	56/177	1,01	0,69-1,47				
Inexpliquée	33	41/123	1,09	0,71-1,67				
<b>Nombre d'embryons à la première tentative</b>					<0,01			
0	21	29/141	0,56	0,33-0,91				
1-2	32	69/217	1					
3-5	32	114/359	0,99	0,69-1,43				
> 5	38	115/306	1,29	0,89-1,87				
<b>Déroulement de la première tentative</b>					<0,01			<0,01
0-1 ovocyte ponctionné	17	4/23	0,47	0,16-1,39		0,43	0,14-1,35	
≥ 2 ovocytes ponctionnés	26	25/98	0,76	0,47-1,23		0,71	0,42-1,21	
Transfert frais d'embryon(s)	31	207/667	1			1		
Embryons transférés et congelés	35	60/173	1,18	0,83-1,68		0,89	0,60-1,33	
Grossesse	50	31/62	2,22	1,32-3,75		2,45	1,39-4,32	
<b>Nombre de tentatives</b>					<0,01			<0,01
1	38	104/276	1			1		
2	35	96/273	0,90	0,63-1,27		0,89	0,61-1,29	
3	33	70/211	0,82	0,56-1,20		0,68	0,45-1,02	
≥ 4	22	57/263	0,46	0,31-0,67		0,33	0,22-0,50	
<b>Au moins 1 transfert</b>					0,02			
Oui	33	312/948	1					
Non	20	15/75	0,51	0,29-0,91				

	Analyse univariée					Analyse multivariée		
	% <sup>a</sup>	n <sup>b</sup>	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
<b>Indice de Carstairs</b>					0,08			0,04
1 <sup>er</sup> quintile	37	96/262	1			1		
2 <sup>ème</sup> quintile	35	81/234	0,92	0,63-1,32		0,88	0,59-1,32	
3 <sup>ème</sup> quintile	32	64/199	0,82	0,56-1,21		0,90	0,59-1,36	
4 <sup>ème</sup> quintile	27	49/181	0,64	0,42-0,97		0,57	0,37-0,89	
5 <sup>ème</sup> quintile	25	37/147	0,58	0,37-0,91		0,56	0,34-0,91	

<sup>a</sup> Pourcentages de réalisation biologique du projet parental par modalité

<sup>b</sup> Nombre de couples ayant réalisé leur projet parental de façon biologique sur nombre de couples de la modalité

**Tableau B6.** Facteurs associés à la réalisation **biologique et sociale** du projet parental après avoir quitté le centre parmi les couples n'ayant pas eu d'enfant suite aux FIV dans le centre d'inclusion, ayant participé à l'enquête et ayant un indice de Carstairs calculable (n=1 023)

			Analyse univariée			Analyse multivariée		
	% <sup>a</sup>	n <sup>b</sup>	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
<b>Age de la femme</b>					<0,01			<0,01
<30 ans	68	123/180	1,75	1,21-2,53		1,92	1,30-2,83	
30-34 ans	55	226/409	1			1		
35-39 ans	42	132/311	0,60	0,44-0,80		0,54	0,39-0,74	
≥ 40 ans	33	41/123	0,40	0,27-0,62		0,36	0,23-0,57	
<b>Centre d'inclusion</b>					0,02			0,03
Marseille	47	94/199	1			1		
Bois-Guillaume	44	84/199	0,89	0,60-1,33		0,65	0,42-1,02	
Sèvres	55	79/144	1,36	0,88-2,09		1,24	0,78-1,97	
Besançon	61	51/83	1,78	1,06-3,00		1,21	0,69-2,13	
Caen	50	72/143	1,13	0,74-1,74		0,78	0,49-1,25	
Cochin	41	31/75	0,79	0,46-1,35		0,70	0,39-1,25	
Clermont-Ferrand	61	62/102	1,73	1,07-2,81		1,36	0,80-2,30	
Montsouris	56	49/88	1,40	0,85-2,32		1,25	0,73-2,15	
<b>Année de la première tentative</b>					<0,01			<0,01
2000	56	123/220	1			1		
2001	56	227/407	0,99	0,71-1,38		1,04	0,72-1,49	
2002	43	172/396	0,61	0,43-0,84		0,55	0,38-0,80	
<b>Origine de l'infécondité</b>					0,72			
Féminine	51	208/407	1					
Masculine	49	150/308	0,91	0,68-1,22				
Couple	54	95/177	1,11	0,78-1,58				
Inexpliquée	53	65/123	1,07	0,72-1,61				
<b>Nombre d'embryons à la première tentative</b>					0,07			
0	44	62/141	0,82	0,54-1,26				
1-2	49	106/217	1					
3-5	50	181/359	1,06	0,76-1,49				
> 5	57	173/306	1,36	0,96-1,93				
<b>Déroulement de la première tentative</b>					0,03			0,04
0-1 ovocyte ponctionné	35	8/23	0,55	0,23-1,32		0,65	0,25-1,68	
≥ 2 ovocytes ponctionnés	50	49/98	1,03	0,68-1,58		0,95	0,59-1,50	
Transfert frais d'embryon(s)	49	328/667	1			1		
Embryons transférés et congelés	55	95/173	1,26	0,90-1,76		1,05	0,72-1,54	
Grossesse	68	42/62	2,17	1,25-3,78		2,47	1,36-4,48	
<b>Nombre de tentatives</b>					0,06			0,01
1	53	146/276	1			1		
2	52	143/273	0,98	0,70-1,37		0,96	0,67-1,38	
3	55	117/211	1,11	0,77-1,59		1,04	0,70-1,54	
≥ 4	44	116/263	0,70	0,50-0,99		0,59	0,41-0,86	
<b>Au moins 1 transfert</b>					0,08			
Oui	52	491/948	1					
Non	41	31/75	0,66	0,41-1,01				

	Analyse univariée					Analyse multivariée		
	% <sup>a</sup>	n <sup>b</sup>	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
<b>Indice de Carstairs</b>					<0,01			<0,01
1 <sup>er</sup> quintile	60	156/262	1			1		
2 <sup>ème</sup> quintile	55	130/234	0,85	0,59-1,21		0,86	0,59-1,26	
3 <sup>ème</sup> quintile	47	94/199	0,61	0,42-0,88		0,65	0,44-0,97	
4 <sup>ème</sup> quintile	43	78/181	0,51	0,35-0,76		0,48	0,32-0,72	
5 <sup>ème</sup> quintile	44	64/147	0,52	0,35-0,79		0,56	0,36-0,87	

<sup>a</sup> Pourcentages de réalisation biologique ou sociale du projet parental par modalité

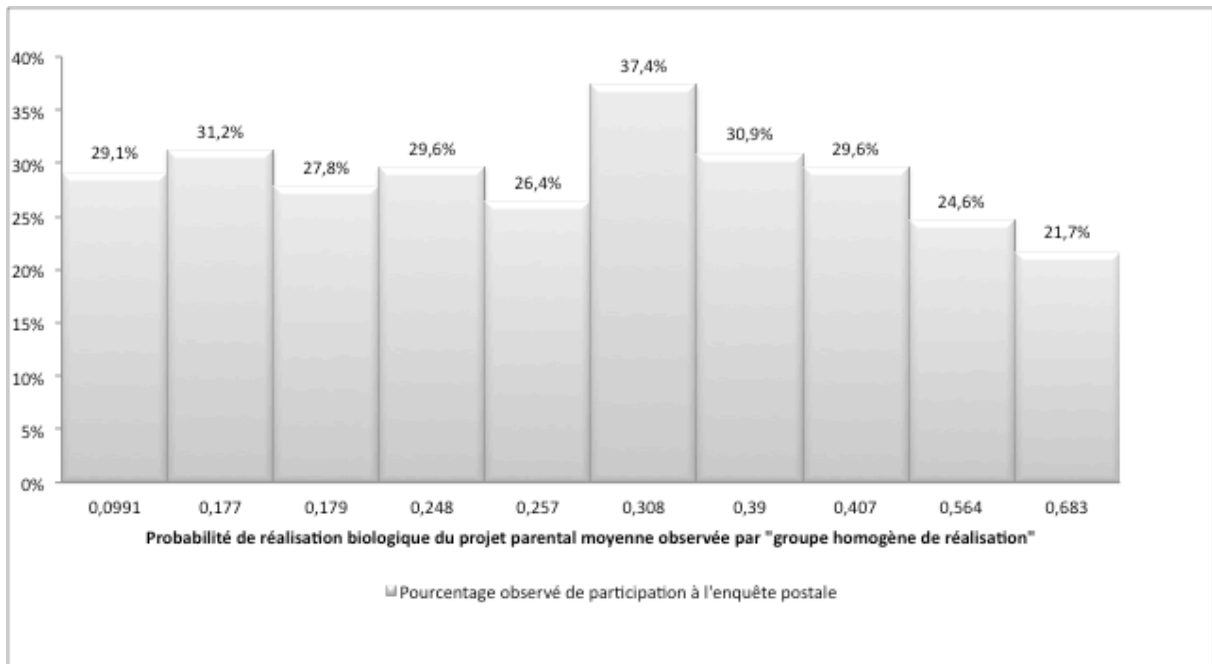
<sup>b</sup> Nombre de couples ayant réalisé leur projet parental de façon biologique ou sociale sur nombre de couples de la modalité

**Tableau B7.** Synthèse des estimations et des différences entre estimations

Méthode d'estimation	Probabilité de réalisation du projet parental				
	Après avoir quitté le centre		Dans le centre et après avoir quitté le centre		
	Biologique	Biologique et sociale	Biologique	Biologique et sociale	
<b>Données médicales uniquement</b>	Cas complets	31,8%	51,0%	60,0%	71,3%
	Pondération IPW	32,5%	50,9%	60,4%	71,2%
	Pondération méthode des scores	32,4%	51,0%	60,4%	71,3%
	Imputation multiple	33,1%	51,3%	60,8%	71,5%
	Imputation et pondération	33,1%	49,7%	60,8%	70,5%
	<b>Différence par rapport au cas complet</b>				
	Pondération IPW	0,7%	-0,1%	0,4%	-0,1%
	Pondération méthode des scores	0,6%	0,0%	0,4%	0,0%
	Imputation multiple	1,3%	0,3%	0,8%	0,2%
	Imputation et pondération	1,3%	-1,3%	0,8%	-0,8%
	<i>Moyenne des différences</i>	<b>1,0%</b>	<b>-0,3%</b>	<b>0,6%</b>	<b>-0,2%</b>
<b>Données médicales et indice de Carstairs</b>	Cas complets	32,0%	51,0%	60,2%	71,3%
	Pondération IPW	31,7%	49,8%	60,0%	70,6%
	Pondération méthode des scores	31,9%	49,7%	60,1%	70,5%
	Imputation multiple	32,3%	50,3%	60,3%	70,9%
	Imputation et pondération	32,4%	50,2%	60,4%	70,8%
	<b>Différence avec ou sans indice de Carstairs</b>				
	Cas complets	0,2%	0,0%	0,2%	0,0%
	Pondération IPW	-0,8%	-1,1%	-0,4%	-0,6%
	Pondération méthode des scores	-0,5%	-1,3%	-0,3%	-0,8%
	Imputation multiple	-0,8%	-1,0%	-0,5%	-0,6%
	Imputation et pondération	-0,7%	0,5%	0,4%	0,3%
<i>Moyenne des différences</i>	<b>-0,5%</b>	<b>-0,6%</b>	<b>-0,1%</b>	<b>-0,3%</b>	



**Figure B1.** Pourcentages observés de participation à l'enquête postale selon la probabilité moyenne observée de réalisation biologique du projet parental par « groupe homogène de réalisation »



### Annexe C. Méthode alternative d'estimation de la fréquence de réalisation du projet parental parmi l'ensemble des couples de la cohorte

A partir des données médicales des centres de FIV, l'information sur la réalisation du projet parental dans le centre est connue pour tous les couples de la cohorte. Le lien entre la participation à l'enquête postale et la réalisation du projet parental dans le centre est connu (tableau C1): parmi les 2 691 couples ayant réalisé leur projet parental dans le centre, 1 221 ont participé à l'enquête postale, soit 45%.

**Tableau C1.** Réalisation du projet parental dans le centre et participation à l'enquête

		Participation à l'enquête postale		Total
		Oui	Non	
<b>Réalisation du projet parental dans le centre</b>	<b>Oui</b>	1 221 (45%)	1 470 (55%)	2 691 (100%)
	<b>Non</b>	1 100	2 716	3 816
	<b>Total</b>	2 321	4 186	6 507

Parmi les couples qui n'ont pas réalisé leur projet parental dans le centre (n=3 816), on cherche à connaître le nombre de couples qui ont réalisé leur projet parental (de manière biologique ou sociale) après avoir quitté le centre, mais cette information n'est connue que pour les 1 100 couples qui ont participé à l'enquête postale (tableau C2).

**Tableau C2.** Réalisation du projet parental (biologique ou sociale) après avoir quitté le centre et participation

		Participation à l'enquête postale		Total
		Oui	Non	
<b>Réalisation du projet parental (biologique ou sociale) après avoir quitté le centre</b>	<b>Oui</b>	561	<i>a</i>	<i>b</i>
	<b>Non</b>	539	<i>c</i>	<i>d</i>
	<b>Total</b>	1 100	2 716	3 816

Si on suppose une association identique entre participation et réalisation du projet dans le centre, et entre participation et réalisation du projet (biologique ou sociale) après avoir quitté le centre, alors 561 représente 45% des couples ayant réalisé leur projet après avoir quitté le centre. On peut donc déduire  $b$  :  $b = 561/45 \times 100 = 1\ 247$  et remplir le tableau C2 qui devient le tableau C3.

**Tableau C3.** Réalisation du projet parental (biologique ou sociale) après avoir quitté le centre et participation

		Participation à l'enquête postale		Total
Réalisation du projet parental après avoir quitté le centre		Oui	Non	
	Oui	561	686	1 247
	Non	539	2 030	2 569
	<b>Total</b>	1100	2 716	3 816

Le nombre total de couples ayant réalisé son projet parental se décompose alors en :

- 2 691 couples ayant réalisé leur projet dans le centre
- 1 247 couples ayant réalisé leur projet après avoir quitté le centre

soit un total de 3 938 couples.

La fréquence de réalisation du projet parental (biologique ou sociale) dans le centre ou après avoir quitté le centre est alors estimée à **61%** (3 938/6 507).

Pour connaître la fréquence de réalisation biologique du projet parental, on procède de la même manière, en considérant que le projet est réalisé après avoir quitté le centre seulement pour les couples ayant eu un enfant biologique, donc 350 couples (parmi les 561 couples, 211 ont adopté), on obtient alors le tableau C4.

**Tableau C4.** Réalisation biologique du projet parental après avoir quitté le centre et participation

		Participation à l'enquête postale		Total
Réalisation biologique du projet parental après avoir quitté le centre		Oui	Non	
	Oui	350	$a'$	$b'$
	Non	750	$c'$	$d'$
	<b>Total</b>	1100	2 716	3 816

En suivant le même raisonnement que précédemment, on déduit  $b'$  :  $b'=350/45 \times 100=778$ .

Le nombre total de couples ayant réalisé son projet parental de façon biologique se décompose alors en :

- 2 691 couples ayant réalisé leur projet dans le centre
- 778 couples ayant réalisé leur projet après avoir quitté le centre

soit un total de 3 469 couples.

La fréquence de réalisation biologique du projet parental dans le centre ou après avoir quitté le centre est alors estimée à **53%** (3 469/6 507).

Au total, avec cette méthode, la fréquence de réalisation du projet parental est estimée à 61%, se décomposant en 53% de couples ayant eu un enfant biologique (suite à des traitements ou suite à une conception naturelle) et 8% de couples ayant adopté.

Il faut noter que cette estimation repose sur un scénario pessimiste puisqu'elle suppose que le lien entre participation et réalisation du projet parental *dans le centre* est aussi fort que celui entre participation et réalisation du projet parental *après avoir quitté le centre*. En effet, on peut penser que les couples ayant eu un enfant dans le centre ont été particulièrement enclins à répondre à l'enquête DAIFI, probablement plus que ceux qui ont eu un enfant après avoir quitté le centre.

#### **Annexe D. Deux publications issues de la thèse**

*Who does not participate in a postal follow-up study? A survey of infertile couples treated by in vitro fertilization.* P. Troude, E. Bailly, J. Guibert, J. Bouyer, E. de La Rochebrochard. **BMC Med Res Methodol.** 2012 Jul 23;12(1):104.

*Spontaneous pregnancies among couples previously treated by in vitro fertilization.* P. Troude, E. Bailly, J. Guilbert, J. Bouyer, E. de La Rochebrochard, for the DAIFI Group. **Fertil Steril.** 2012 Jul;98(1):63-8.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

# Who does not participate in a follow-up postal study? a survey of infertile couples treated by in vitro fertilization

Penelope Troude<sup>1,2,3\*</sup>, Estelle Bailly<sup>1</sup>, Juliette Guibert<sup>4</sup>, Jean Bouyer<sup>1,2,5</sup> and Elise de La Rochebrochard<sup>1,2,5</sup>  
for the DAIFI Group

## Abstract

**Background:** A good response rate has been considered as a proof of a study's quality. Decreasing participation and its potential impact on the internal validity of the study are of growing interest. Our objective was to assess factors associated with contact and response to a postal survey in a epidemiological study of the long-term outcome of IVF couples.

**Methods:** The DAIFI study is a retrospective cohort including 6,507 couples who began an IVF program in 2000-2002 in one of the eight participating French IVF centers. Medical data on all 6,507 couples were obtained from IVF center databases, and information on long-term outcome was available only for participants in the postal survey ( $n = 2,321$ ). Logistic regressions were used to assess firstly factors associated with contact and secondly factors associated with response to the postal questionnaire among contacted couples.

**Results:** Sixty-two percent of the 6,507 couples were contacted and 58% of these responded to the postal questionnaire. Contacted couples were more likely to have had a child during IVF treatment than non-contactable couples, and the same was true of respondents compared with non-respondents. Demographic and medical characteristics were both associated with probability of contact and probability of response. After adjustment, having a live birth during IVF treatment remained associated with both probabilities, and more strongly with probability of response. Having a child during IVF treatment was a major factor impacting on participation rate.

**Conclusions:** Non-response as well as non-contact were linked to the outcome of interest, i.e. long-term parenthood success of infertile couples. Our study illustrates that an a priori hypothesis may be too simplistic and may underestimate potential bias. In the context of growing use of analytical methods that take attrition into account (such as multiple imputation), we need to better understand the mechanisms that underlie attrition in order to choose the most appropriate method.

**Keywords:** Infertility, IVF, Postal survey, Response rate

## Background

Participation rates in cohort studies have decreased during the last two decades [1]. A good response rate has been considered as a proof of a study's quality [2]. Therefore, decreasing participation and its potential impact on the internal validity of studies are of growing interest [3-5].

Decreasing participation raises the question of "how much is too much?", but above all, the question of "who do you lose?" [6-8].

In a substantial number of published studies, information about participation rates is not given or is incomplete, especially in cohort studies [9]. This underreporting may be in part linked to the epidemiological tendency to consider low participation rate as a sign of inferior quality [1]. Moreover, participation rates may be overestimated, since authors may define participation without taking into account all the different steps along the path

\* Correspondence: penelope.troude@inserm.fr

<sup>1</sup>INED, 133 boulevard Davout, 75940, Paris Cedex 20, France

<sup>2</sup>INSERM, Center for Research in Epidemiology and Population Health, CESP U1018, 94276, Le Kremlin-Bicêtre, France

Full list of author information is available at the end of the article

of data collection [1,9]. In studies that did report participation rates, loss to follow-up was sometimes surprisingly high: the French COCON study on women's contraception practices reported a loss of one-third of its members between the first and third waves, a period of 2 years [10]. In the UK Millennium Cohort Study, 20% of parents who participated in the first sweep did not respond to the second sweep two years later [11,12]. Participation rates lower than 50% have been reported in various follow-up studies such as the Danish National Birth Cohort [13,14], the Australian 45 and Up Study [15,16], the Australian Longitudinal Study on Women's Health [17] and the French GAZEL cohort [18,19].

Participation rates may even be lower in specific populations such as infertile couples receiving or having received medical treatment, as they could be reluctant to participate after the end of their treatment in a study that reminds them of a physically and psychologically exhausting experience [20-23]. Because of these high non-participation rates, selection bias could be a serious issue in such studies. Research on factors associated with non-participation is quite rare because very often there is no information at all on those who did not participate [1,5,8,24]. However, if we are to use appropriate analytical methods that take non-participation into account, we need to understand its underlying mechanisms.

A recent large French retrospective cohort study was conducted by postal questionnaire among couples who had received in vitro fertilization (IVF) treatment. Information on all cohort members was collected in the IVF centers, allowing comparison of participants and non-participants. The main outcome of interest was parenthood project achievement after treatment in the inclusion IVF center (following further medical treatment elsewhere, spontaneous birth or adoption of a child). Achievement of the parenthood project may be associated with factors such as age, number of embryos obtained during IVF treatment or occurrence of a birth following medical treatment in the inclusion center. Comparison of these factors between participants and non-participants would enable us to discuss possible selection bias. We hypothesized that demographic, but not medical, characteristics may differ between contacted and non-contactable couples, whereas both may differ between respondents and non-respondents. Our objective was to assess factors associated with contact and response in an epidemiological study on the long-term outcome of couples after IVF treatment.

## Methods

### Population

This study is based on the DAIFI study (Devenir Après Initiation d'un programme de FIV, outcome after IVF initiation), a retrospective cohort exhaustively including

all couples who began an IVF program between 2000 and 2002 ( $n=6,507$ ) in one of the eight participating French IVF centers (the centers at Besançon University Hospital, Cochin Hospital, Caen, Marseille, Sèvres, Bois-Guillaume, Clermont-Ferrand and Montsouris). Initiation of an IVF program was defined as the first oocyte retrieval carried out at the center, regardless of whether the patient had had previous IVF treatment elsewhere.

The study received approval from the French Data Protection Authority in September 2005 (authorization number 05-1334).

### Data collection

Data collection was based on IVF center medical files and on a postal questionnaire filled in by patients.

Medical data on all eligible couples ( $n=6,507$ ) were obtained from the IVF centers. These data included sterility assessments for the couple (age, origin, type and duration of infertility), the number of IVF attempts in the center, information on these attempts (number of oocytes retrieved, number of embryos obtained, number of embryos transferred, pregnancy) and on the outcome of any ensuing pregnancies.

Data on the couples' long-term outcome were collected via questionnaires filled in by the patients in 2008-2010. These data included sociodemographic information and the path followed by the couple before, during and after treatment in the inclusion center.

### Analysis

Contact rate was defined as the number of couples contacted among the total number of included couples, response rate as the number of respondents among the contacted couples, and participation rate as the number of respondents among the total number of included couples. As reasons for non-contact and for non-response were not necessarily the same, a two-step analysis strategy was conducted.

Firstly, contacted couples were compared with non-contactable couples. Secondly, among contacted couples, respondents to the postal survey were compared with non-respondents. Univariate and multivariate logistic regressions were conducted to assess associated factors: woman's age (< 30, 30-34, 35-39,  $\geq 40$  years), year of the first attempt in the inclusion center (2000, 2001, 2002), inclusion center, origin of infertility (female or male factor, mixed, unexplained), the total number of embryos obtained at the first attempt (0-1, 2-5,  $> 5$ ), number of attempts in the inclusion center (1, 2-4,  $> 4$ ) and outcome of treatment in the center (live birth or not).

Statistical analyses were performed using STATA/SE 10.0 (Stata Press, College Station, TX, USA).

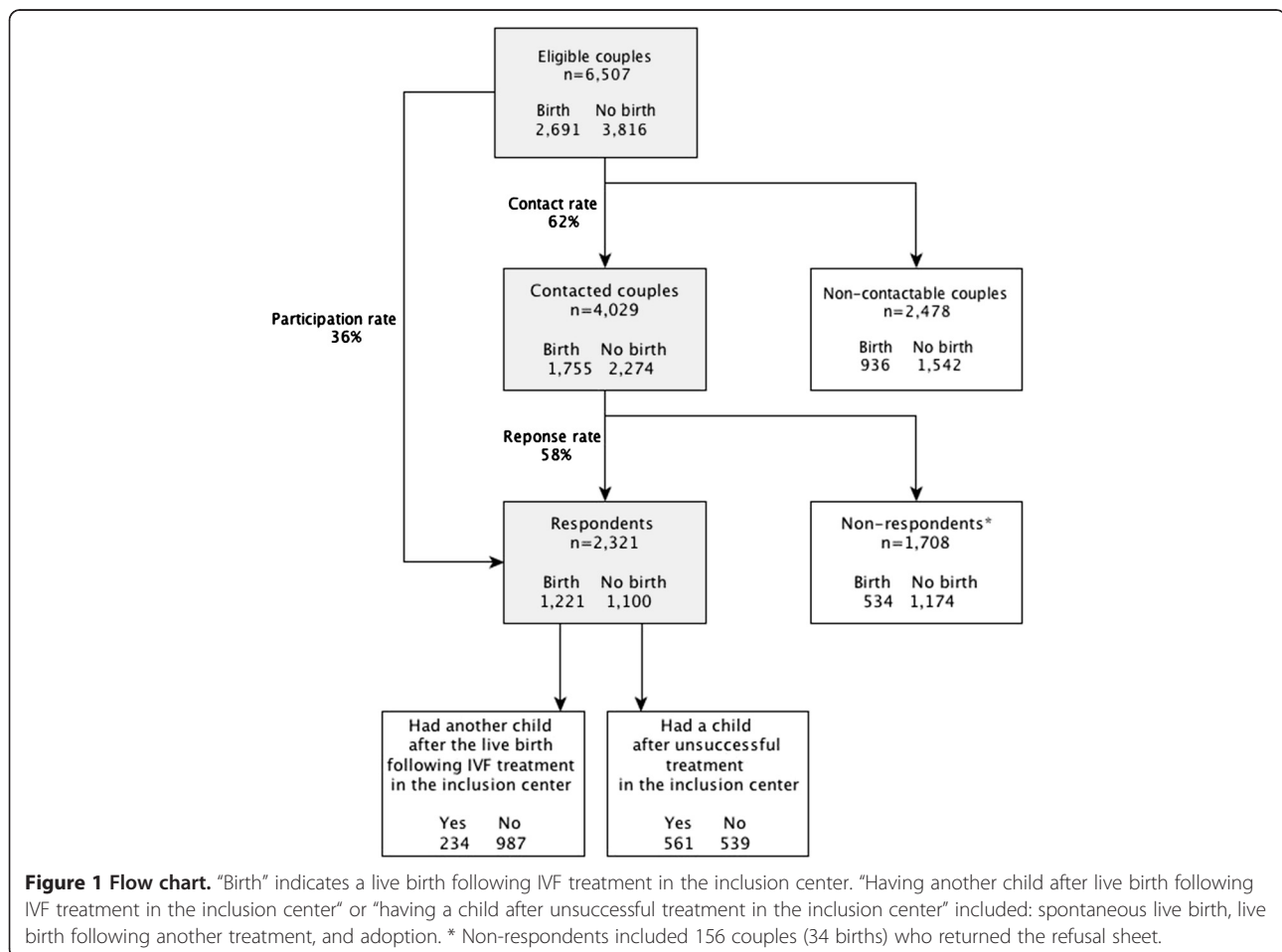
## Results

Among the 6,507 couples who began an IVF program in 2000-2002, the contact rate was 62% ( $n = 4,029$ ). Among contacted couples, the response rate was 58% ( $n = 2,321$ ). Therefore, 36% of the initial cohort participated in the postal study (Figure 1). The proportion of couples who had a child during IVF treatment was higher among contacted (44%) than among non-contactable couples (38%) and it was higher among respondents (53%) than among non-respondents (31%).

Factors associated with survey contact are presented in Table 1. The proportion of contacted couples increased from 56% in younger women (< 30 years) to 64% in older women ( $\geq 40$  years) and varied according to inclusion center from 52% to 72%. The more recent the first oocyte retrieval, the higher the proportion of contacted couples, ranging from 58% to 66%. In univariate as well as in multivariate analyses, all factors were associated with the probability of contact, except origin of infertility. In multivariate analysis, a live birth during IVF treatment remained associated with probability of contact with an OR of 1.34 (95% CI [1.20; 1.50]).

Factors associated with response to the postal survey are presented in Table 2. The proportion of respondents varied from 48% to 69% according to inclusion center. It increased with the total number of embryos obtained at first attempt and also appeared to be greater when the first oocyte retrieval was more recent. In multivariate analysis, a live birth during IVF treatment was associated with the probability of response with an OR of 2.26 (95% CI [1.96; 2.61]).

To check the stability of our results among unsuccessfully treated couples, multivariate analyses were conducted a second time, but only among unsuccessfully treated couples, and thus after having removed the variable "result of IVF". Multivariate analyses of factors associated with contact ( $n = 3,597$ ) and of factors associated with response ( $n = 2,152$ ) among unsuccessfully treated couples are presented in Tables 3 and 4, respectively. Results regarding the different variables (other than result of IVF) among unsuccessfully treated couples are very close to those observed for the whole cohort for probability of contact as well as for probability of response.





**Table 1 Factors associated with probability of contact in the study (n = 6,507)**

	%	Univariate analysis			Multivariate analysis (n = 6,231)		
		OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
<b>Woman's age (years)</b>				<0.001*			<0.001*
< 30	56	1			1		
30-34	64	1.36	1.20-1.55		1.36	1.18-1.56	
35-39	64	1.38	1.20-1.59		1.51	1.30-1.75	
≥ 40	64	1.42	1.18-1.70		1.65	1.34-2.03	
<b>Inclusion center</b>				<0.001			<0.001
Marseille	63	1			1		
Bois-Guillaume	52	0.65	0.56-0.76		0.69	0.58-0.81	
Sèvres	61	0.94	0.79-1.11		0.99	0.82-1.20	
Besançon	55	0.72	0.60-0.87		0.84	0.69-1.02	
Caen	72	1.57	1.28-1.92		1.83	1.49-2.25	
Cochin	62	0.95	0.77-1.18		1.05	0.84-1.32	
Clermont-Ferrand	70	1.38	1.12-1.69		1.39	1.12-1.72	
Montsouris	69	1.31	1.07-1.60		1.32	1.08-1.63	
<b>Year of 1st oocyte retrieval</b>				<0.001*			<0.001*
2000	58	1			1		
2001	61	1.20	1.06-1.36		1.16	1.01-1.33	
2002	66	1.59	1.40-1.81		1.57	1.36-1.80	
<b>Origin of infertility</b>				0.22			0.82
Female	62	1			1		
Male	63	1.07	0.94-1.20		0.99	0.87-1.13	
Couple	62	1.00	0.86-1.16		0.98	0.84-1.14	
Unexplained	59	0.89	0.76-1.05		0.92	0.77-1.10	
<b>Number of embryos obtained at 1st attempt</b>				0.004*			<0.001*
0-1	59	1			1		
2-5	62	1.09	0.95-1.25		1.08	0.93-1.25	
> 5	64	1.22	1.06-1.41		1.29	1.11-1.51	
<b>Number of attempts</b>				<0.001*			<0.001*
1	56	1			1		
2-4	64	1.43	1.28-1.58		1.51	1.35-1.69	
>4	76	2.59	2.08-3.23		2.98	2.37-3.76	
<b>Result of IVF</b>							
No live birth	60	1			1		
≥ 1 live birth	65	1.27	1.15-1.41	<0.001	1.34	1.20-1.50	<0.001

\* P for trend.

## Discussion

In the DAIFI cohort, a large retrospective cohort of 6,507 couples who began IVF treatment between 2000 and 2002, 36% of the initial cohort participated in a postal questionnaire survey 6 to 9 years later, after the first or second mailing; 38% of the cohort members could not be contacted and 26% were contacted but did not respond.

Thirty-eight percent of cohort members could not be contacted 6 to 9 years after beginning IVF treatment because they had moved to a new address. This proportion of lost to follow-up is similar to that observed in other studies of couples after IVF treatment. Among 1,614 eligible German couples, 44% could not be contacted 5 years after the birth of their ICSI child [25]. Among 475 eligible English couples, 25.5% could not be contacted

**Table 2 Factors associated with probability of response to the postal questionnaire (n = 4,029)**

	%	Univariate analysis			Multivariate analysis (n = 3,870)		
		OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
<b>Woman's age (years)</b>				<0.001			0.001
< 30	60	1			1		
30-34	65	1.23	1.04-1.46		1.31	1.10-1.57	
35-39	53	0.77	0.64-0.92		0.95	0.79-1.16	
≥ 40	39	0.44	0.34-0.55		0.68	0.52-0.88	
<b>Inclusion center</b>				<0.001			<0.001
Marseille	53	1			1		
Bois-Guillaume	63	1.49	1.21-1.84		1.56	1.25-1.94	
Sèvres	54	1.03	0.83-1.27		1.18	0.92-1.51	
Besançon	64	1.55	1.20-2.00		1.53	1.17-2.02	
Caen	69	1.97	1.56-2.49		2.05	1.60-2.62	
Cochin	50	0.86	0.66-1.12		0.97	0.74-1.28	
Clermont-Ferrand	63	1.47	1.16-1.86		1.29	1.00-1.66	
Montsouris	48	0.79	0.63-0.99		0.85	0.67-1.08	
<b>Year of 1st oocyte retrieval</b>				0.03*			0.002*
2000	56	1			1		
2001	57	1.05	0.89-1.23		1.10	0.92-1.32	
2002	60	1.18	1.01-1.39		1.31	1.09-1.56	
<b>Origin of infertility</b>				0.75			0.14
Female	57	1			1		
Male	58	1.02	0.88-1.19		0.95	0.80-1.11	
Couple	57	1.01	0.84-1.21		0.93	0.76-1.13	
Unexplained	60	1.12	0.91-1.38		1.22	0.97-1.53	
<b>Number of embryos obtained at 1st attempt</b>				<0.001*			0.40*
0-1	55	1			1		
2-5	56	1.04	0.87-1.24		0.97	0.81-1.17	
> 5	62	1.34	1.12-1.61		1.06	0.87-1.30	
<b>Number of attempts</b>				0.61*			0.04*
1	57	1			1		
2-4	58	1.06	0.92-1.21		1.12	0.97-1.30	
>4	57	1.02	0.81-1.28		1.27	0.99-1.63	
<b>Result of IVF</b>							
No live birth	48	1			1		
≥ 1 live birth	70	2.44	2.14-2.78	<0.001	2.26	1.96-2.61	<0.001

\* P for trend.

4 to 10 years after referral to a fertility clinic [26]. Obviously, the issue of loss to follow-up is not specific to IVF populations. For example, in the NEMESIS study investigating mental health in the general population in the Netherlands, 20% of attrition in the second wave was due to failure to locate or to contact respondents after only one year of follow-up [27]. To mitigate the problem of contact, most prospective cohorts use processes such as

annual update of address or contact details of relatives or friends [28,29]. However, even with efforts to trace participants, in the Australian Longitudinal Study on Women's Health 21% of 18- to 23-year-old women could not be contacted 4 years after the first survey [8]. It is thus important to understand factors associated with non-contact. We observed a roughly linear relation between the woman's age and the probability of contact,

**Table 3 Factors associated with probability of contact in the study among unsuccessfully treated couples (n = 3,597)**

	Multivariate analysis		
	OR	95% CI	P
<b>Woman's age (years)</b>			<0.001*
< 30	1		
30-34	1.46	1.21-1.77	
35-39	1.50	1.23-1.83	
≥ 40	1.69	1.33-2.15	
<b>Inclusion center</b>			<0.001
Marseille	1		
Bois-Guillaume	0.79	0.63-0.97	
Sèvres	1.06	0.83-1.37	
Besançon	0.99	0.76-1.30	
Caen	1.83	1.40-2.41	
Cochin	1.07	0.82-1.39	
Clermont-Ferrand	1.18	0.89-1.56	
Montsouris	1.56	1.18-2.05	
<b>Year of 1st oocyte retrieval</b>			<0.001*
2000	1		
2001	1.13	0.94-1.35	
2002	1.43	1.19-1.72	
<b>Origin of infertility</b>			0.206
Female	1		
Male	1.03	0.97-1.23	
Couple	0.90	0.74-1.09	
Unexplained	0.83	0.67-1.04	
<b>Number of embryos obtained at 1st attempt</b>			0.009*
0-1	1		
2-5	1.10	0.93-1.31	
> 5	1.29	1.06-1.55	
<b>Number of attempts</b>			<0.001*
1	1		
2-4	1.59	1.37-1.84	
>4	3.76	2.78-5.08	

\* P for trend.

**Table 4 Factors associated with probability of response to the postal questionnaire among unsuccessfully treated couples (n = 2,152)**

	Multivariate analysis		
	OR	95% CI	P
<b>Woman's age (years)</b>			0.001
< 30	1		
30-34	1.48	1.15-1.90	
35-39	1.01	0.78-1.31	
≥ 40	0.64	0.47-0.88	
<b>Inclusion center</b>			<0.001
Marseille	1		
Bois-Guillaume	1.76	1.32-2.34	
Sèvres	1.37	0.99-1.88	
Besançon	1.33	0.93-1.91	
Caen	2.18	1.58-3.00	
Cochin	0.88	0.62-1.24	
Clermont-Ferrand	1.50	1.06-2.12	
Montsouris	0.96	0.70-1.33	
<b>Year of 1st oocyte retrieval</b>			0.003
2000	1		
2001	1.45	1.14-1.83	
2002	1.44	1.14-1.82	
<b>Origin of infertility</b>			0.14
Female	1		
Male	0.85	0.69-1.06	
Couple	0.80	0.62-1.03	
Unexplained	1.09	0.81-1.46	
<b>Number of embryos obtained at 1st attempt</b>			0.79
0-1	1		
2-5	1.06	0.85-1.32	
> 5	1.08	0.85-1.38	
<b>Number of attempts</b>			0.008*
1	1		
2-4	1.25	1.03-1.53	
>4	1.44	1.06-1.97	

\* P for trend.

corresponding to greater mobility of younger couples, a finding which is in agreement with previous studies [5,27]. As could logically be expected, women who had more recently begun IVF treatment in their inclusion center were more likely to be contacted (as they had shorter duration of follow-up), as were women with more numerous IVF attempts because they had left the center more recently and so also had a shorter duration of follow-up. The association between inclusion center and probability of contact may be linked to differences

between centers in financial and human resources devoted to patient address update. It may also reflect the geographic location of the center as well as population dynamics, with mobility rates that can vary widely between regions. For instance, a change of address may be more likely in more urbanized areas [27]. Lack of association between origin of infertility and contact suggests that medical factors do not have an impact on contact. Nevertheless, the association that we observed between the total number of embryos obtained at first attempt

and probability of contact was an unexpected finding, as was the association with having a child during IVF treatment. The greater probability of contact among couples who had a live birth following treatment is particularly surprising, because a birth is one of the reasons for a change of address (need for one more bedroom). A higher rate of relocation among couples who did not have a child during IVF treatment could partly be due to a higher rate of couple separation. Such a hypothesis would need to be confirmed by further research.

Among the 4,029 couples contacted, 58% responded to the postal questionnaire. This rate appears similar to the few reported response rates among contacted couples in studies of IVF couples, and which ranged from 44% to 75% [23,26,30,31]. In an IVF population, non-response could be linked to the physical and psychological burden of IVF treatment, especially when the treatment has not led to the expected live birth [23]. However, some similar response rates have been reported in studies among young women. For example, in the Australian Longitudinal Study on Woman's Health, 64% of women aged 18 to 23 years responded seven years after the first survey [17]. Another recent study among uninsured women aged 15 to 44 years reported a response rate of 61% with a median follow-up of only 2.4 years [32]. These results in fact led us to question the hypothesis that a lower response rate among IVF couples may be linked to the burden of treatment. Regarding factors associated with response, in our study an inverse-J relation was observed between the woman's age and the probability of response. A similar relationship has been demonstrated between the woman's age and the IVF live-birth rate [33,34]. The inverse J-pattern between age and response suggests that age impacts as a medical factor on probability of response. Probability of response was also associated with inclusion center. Differences observed between centers may reflect in part couples' feelings on their IVF treatment in the center, but probably also reflect sociodemographic characteristics of couples that may vary according to geographic location. Indeed, socioeconomic and educational levels are known to be associated with response rates in epidemiological studies [1,8]. The trend toward a higher response rate among couples with unexplained infertility than in couples with infertility of female origin also suggests that demographic and medical factors influence contact and response in different ways. Our results may appear to differ from those of Cahill et al., who found that response rate to a postal questionnaire 4 to 10 years after referral to an IVF center was not significantly affected by the woman's age, duration of infertility or ever having been pregnant or not [26]. However, in this English study, lack of significant differences may be due to a lack of power, as the analyses were conducted on a small sample ( $n = 354$ ).

Participation was found to be strongly associated with birth of a child during treatment, indicating that there was a selection bias among the respondents to the postal survey. When the frequency of parenthood project achievement is being estimated, methods such as multiple imputation, that can adjusted for non-participation, should be used.

## Conclusion

It is necessary to understand the mechanisms underlying contact and response in order to choose the appropriate methodology for analysis of the results of epidemiological surveys [35]. To take into account attrition and potential bias, new methods are being developed but most rely on hypotheses that require an understanding of attrition mechanisms [36]. Studies on attrition mechanisms are needed, especially as these mechanisms may vary according to the study population. In our study based on infertile couples treated by IVF, we found that an a priori hypothesis on attrition may be too simplistic and may underestimate potential bias. In our study, non-response as well as non-contact were linked to the outcome of interest. Attrition is a common issue in all health surveys and one that is rarely addressed in analysis. This study illustrates the importance of developing a study design that yields a minimum of information on the whole of the eligible population. In the context of growing use of analytical methods that take attrition into account (such as multiple imputation), we need to better understand the mechanisms that underlie attrition in order to choose the most appropriate method.

## Abbreviations

ICSI: Intracytoplasmic sperm injection; IVF: In vitro fertilization; OR: Odds-ratio.

## Competing interests

None of the authors have any conflict of interest.

This study was not sponsored or funded by industry. It received funding only from French government agencies.

## Author details

<sup>1</sup>INED, 133 boulevard Davout, 75940, Paris Cedex 20, France. <sup>2</sup>INSERM, Center for Research in Epidemiology and Population Health, CESP U1018, 94276, Le Kremlin-Bicêtre, France. <sup>3</sup>Univ Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Service de Santé Publique et Economie de la Santé, 75475, Paris, France. <sup>4</sup>Laboratoire de Procréation Médicalement Assistée, Institut Mutualiste de Montsouris, 75014, Paris, France. <sup>5</sup>Univ Paris-Sud, UMRS 1018, 94276, Le Kremlin-Bicêtre, France.

## Authors' contributions

P. Troude designed the study's analytic strategy, conducted literature review, conducted the statistical analysis, and drafted the manuscript. E. Bailly participated in data collection, reviewed the study's analytic strategy and reviewed the manuscript. J. Guibert coordinated the study in fertility centers, reviewed the study's analytic strategy and results, and reviewed the manuscript. J. Bouyer designed the study's analytic strategy, reviewed results, and reviewed the manuscript. E. de La Rochebrochard designed the study, designed the study's analytic strategy, and drafted the manuscript. She had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. All members of the DAIFI group reviewed the manuscript.

#### Authors' information

DAIFI Group members include: Institut National d'Etudes Démographiques (INED) - Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) - Université Paris Sud XI: Elise de La Rochebrochard (national coordinator), Estelle Bailly, Jean Bouyer, Juliette Guibert, Henri Leridon, Patricia Thauvin, Laurent Toulemon, Pénélope Troude; Auvergne: Rusudan Peikrishvili, Jean-Luc Pouly (CHU Estaing, Clermont-Ferrand 63); Basse-Normandie: Isabelle Denis, Michel Herlicoviez (CHU Clémenceau, Caen 14); Franche-Comté: Christiane Joanne, Christophe Roux (CHR Saint-Jacques, Besançon 25); Haute-Normandie: Catherine Avril, Julie Roset (Clinique Saint-Antoine, Bois-Guillaume 76); Ile-de-France: Joëlle Belaisch-Allart, Olivier Kulski (Centre Hospitalier des 4 Villes, Sèvres 92); Jean-Philippe Wolf, Dominique de Ziegler (Cochin, Paris 75); Philippe Granet, Juliette Guibert (Institut Mutualiste Montsouris, Paris 75); Provence-Alpes-Côte d'Azur: Claude Giorgetti, Géraldine Porcu (Institut de Médecine de la Reproduction, IMR, Marseille 13).

Received: 27 January 2012 Accepted: 4 July 2012

Published: 23 July 2012

#### References

- Galea S, Tracy M: Participation rates in epidemiologic studies. *Ann Epidemiol* 2007, **17**:643-653.
- Altman DG: Statistics in medical journals: some recent trends. *Stat Med* 2000, **19**:3275-3289.
- Schneider KL, Clark MA, Rakowski W, Lapane KL: Evaluating the impact of non-response bias in the Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS). *J Epidemiol Community Health* 2012, **66**:290-295. Epub 2010 Oct 19.
- Brilleman SL, Pachana NA, Dobson AJ: The impact of attrition on the representativeness of cohort studies of older people. *BMC Med Res Methodol* 2010, **10**:71.
- Littman AJ, Boyko EJ, Jacobson IG, Horton J, Gackstetter GD, Smith B, Hooper T, Wells TS, Amoroso PJ, Smith TC: Assessing nonresponse bias at follow-up in a large prospective cohort of relatively young and mobile military service members. *BMC Med Res Methodol* 2010, **10**:99.
- Kristman V, Manno M, Cote P: Loss to follow-up in cohort studies: how much is too much? *Eur J Epidemiol* 2004, **19**:751-760.
- Fewtrell MS, Kennedy K, Singhal A, Martin RM, Ness A, Hadders-Algra M, Koletzko B, Lucas A: How much loss to follow-up is acceptable in long-term randomised trials and prospective studies? *Arch Dis Child* 2008, **93**:458-461.
- Young AF, Powers JR, Bell SL: Attrition in longitudinal studies: who do you lose? *Aust N Z J Public Health* 2006, **30**:353-361.
- Morton LM, Cahill J, Hartge P: Reporting participation in epidemiologic studies: a survey of practice. *Am J Epidemiol* 2006, **163**:197-203.
- Razafindratsima N, Kishimba N, COCON Group: Attrition in the COCON cohort between 2000 and 2002. *Popul (English)* 2004, **59**:357-385.
- Plewis I, Ketende S: *Millennium Cohort Study: Technical Report on Response*. London: Centre for Longitudinal Studies, Institute of Education; 2006.
- Ketende S: *Millennium Cohort Study: Technical Report on Response*. 2nd edition. London: Centre for Longitudinal Studies, Institute of Education; 2008.
- Nohr EA, Frydenberg M, Henriksen TB, Olsen J: Does low participation in cohort studies induce bias? *Epidemiology* 2006, **17**:413-418.
- Jacobsen TN, Nohr EA, Frydenberg M: Selection by socioeconomic factors into the Danish National Birth Cohort. *Eur J Epidemiol* 2010, **25**:349-355.
- Banks E, Redman S, Jorm L, Armstrong B, Bauman A, Beard J, Beral V, Byles J, Corbett S, Cumming R, et al: Cohort profile: the 45 and up study. *Int J Epidemiol* 2008, **37**:941-947.
- Mealing NM, Banks E, Jorm LR, Steel DG, Clements MS, Rogers KD: Investigation of relative risk estimates from studies of the same population with contrasting response rates and designs. *BMC Med Res Methodol* 2010, **10**:26.
- Lee C, Dobson AJ, Brown WJ, Bryson L, Byles J, Warner-Smith P, Young AF: Cohort Profile: the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Int J Epidemiol* 2005, **34**:987-991.
- Goldberg M, Chastang JF, Leclerc A, Zins M, Bonenfant S, Bugel I, Kaniewski N, Schmaus A, Niedhammer I, Piciotti M, et al: Socioeconomic, demographic, occupational, and health factors associated with participation in a long-term epidemiologic survey: a prospective study of the French GAZEL cohort and its target population. *Am J Epidemiol* 2001, **154**:373-384.
- Goldberg M, Chastang JF, Zins M, Niedhammer I, Leclerc A: Health problems were the strongest predictors of attrition during follow-up of the GAZEL cohort. *J Clin Epidemiol* 2006, **59**:1213-1221.
- Olivius C, Friden B, Borg G, Bergh C: Why do couples discontinue in vitro fertilization treatment? a cohort study. *Fertil Steril* 2004, **81**:258-261.
- Schmidt L: Psychosocial burden of infertility and assisted reproduction. *Lancet* 2006, **367**(9508):379-380.
- Filetto JN, Makuch MY: Long-term follow-up of women and men after unsuccessful IVF. *Reprod Biomed Online* 2005, **11**:458-463.
- Hammarberg K, Astbury J, Baker H: Women's experience of IVF: a follow-up study. *Hum Reprod* 2001, **16**:374-383.
- Tate AR, Jones M, Hull L, Fear NT, Rona R, Wessely S, Hotopf M: How many mailouts? Could attempts to increase the response rate in the Iraq war cohort study be counterproductive? *BMC Med Res Methodol* 2007, **7**:51.
- Ludwig AK, Katalinic A, Jendrysek J, Thyen U, Sutcliffe AG, Diedrich K, Ludwig M: Spontaneous pregnancy after successful ICSI treatment: evaluation of risk factors in 899 families in Germany. *Reprod Biomed Online* 2008, **17**:403-409.
- Cahill DJ, Meadowcroft J, Akande VA, Corrigan E: Likelihood of natural conception following treatment by IVF. *J Assist Reprod Genet* 2005, **22**:401-405.
- de Graaf R, Bijl RV, Smit F, Ravelli A, Vollebergh WA: Psychiatric and sociodemographic predictors of attrition in a longitudinal study: The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Am J Epidemiol* 2000, **152**:1039-1047.
- Lee C, Dobson A, Brown W, Adamson L, Goldsworthy J: Tracking participants: lessons from the Women's Health Australia Project. *Aust N Z J Public Health* 2000, **24**:334-336.
- Ware RS, Williams GM, Aird RL: Participants who left a multiple-wave cohort study had similar baseline characteristics to participants who returned. *Ann Epidemiol* 2006, **16**:820-823.
- Pinborg A, Hougaard CO, Nyboe Andersen A, Molbo D, Schmidt L: Prospective longitudinal cohort study on cumulative 5-year delivery and adoption rates among 1338 couples initiating infertility treatment. *Hum Reprod* 2009, **24**:991-999.
- Rajkhowa M, McConnell A, Thomas GE: Reasons for discontinuation of IVF treatment: a questionnaire study. *Hum Reprod* 2006, **21**:358-363.
- Fanarjian N, Drostin C, Garrett J, Montalvo A: Does the provision of free intrauterine contraception reduce pregnancy rates among uninsured low-income women? A cohort study: a two North Carolina clinics. *Contraception* 2012, **85**:160-165. Epub 2011 Jul 14.
- Templeton A, Morris JK, Parslow W: Factors that affect outcome of in-vitro fertilisation treatment. *Lancet* 1996, **348**(9039):1402-1406.
- Soullier N, Bouyer J, Pouly JL, Guibert J, de La Rochebrochard E: Effect of the woman's age on discontinuation of IVF treatment. *Reprod Biomed Online* 2011, **22**:496-500.
- MacDonald SE, Newburn-Cook CV, Schopflohler D, Richter S: Addressing nonresponse bias in postal surveys. *Public Health Nurs* 2009, **26**:95-105.
- Graham JW: Missing data analysis: making it work in the real world. *Annu Rev Psychol* 2009, **60**:549-576.

doi:10.1186/1471-2288-12-104

Cite this article as: Troude et al.: Who does not participate in a follow-up postal study? a survey of infertile couples treated by in vitro fertilization. *BMC Medical Research Methodology* 2012 **12**:104.

# Spontaneous pregnancies among couples previously treated by in vitro fertilization

Pénélope Troude, M.D.,<sup>a,b,c,d</sup> Estelle Bailly, M.Sc.,<sup>a</sup> Juliette Guibert, M.D.,<sup>e</sup> Jean Bouyer, Ph.D.,<sup>a,b,f</sup> and Elise de la Rochebrochard, Ph.D.,<sup>a,b,f</sup> for the DAIFI Group

<sup>a</sup> Ined, Paris; <sup>b</sup> Inserm, CESP Center for Research in Epidemiology and Population Health, Le Kremlin-Bicêtre; <sup>c</sup> AP-HP, Hôpital Lariboisière, Paris; <sup>d</sup> Univ Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Service de Santé Publique et Economie de la Santé, Paris; <sup>e</sup> Laboratoire de Procréation Médicalement Assistée, Institut Mutualiste de Montsouris, Paris; and <sup>f</sup> Univ Paris Sud, Le Kremlin-Bicêtre, France

**Objective:** To determine the frequency of live births following spontaneous pregnancy (BSP) and to examine their associated factors among couples who have unsuccessfully or successfully experienced fertility treatments.

**Design:** Retrospective cohort.

**Setting:** Eight IVF centers.

**Patient(s):** A total of 2,134 couples who began IVF treatment in the centers in 2000–2002 and were followed up by a postal questionnaire sent 7–9 years after they started treatment in the inclusion center.

**Intervention(s):** None.

**Main Outcome Measure(s):** Rates of BSP and factors associated with BSP. Univariate and multivariate analyses were conducted using logistic regression.

**Result(s):** The BSP rate was 17% (218/1,320) among couples who had previously had a child through medical treatment and 24% (193/814) among couples who had remained childless after treatment. In both groups, the probability of BSP was higher among younger women and increased with a smaller number of IVF attempts. Probability was also higher when the cause of infertility was unexplained.

**Conclusion(s):** Our results should give hope to couples who have been unsuccessfully treated by IVF, especially young couples with unexplained infertility. Nonetheless, it should be remembered that the BSP rates are cumulative rates observed over a long period of time and that these couples have a very low monthly probability of conceiving. (Fertil Steril® 2012;98:63–8. ©2012 by American Society for Reproductive Medicine.)

**Key Words:** In vitro fertilization, spontaneous pregnancy, follow-up studies, France

The issue of live births following spontaneous pregnancy (BSP) among infertile couples who have had in vitro fertilization (IVF) treatment may seem an unusual one in such a context (1) and may appear to be

anecdotal to physicians, especially if treatment has failed (2). However, in view of some recent publications, BSP after IVF may not be such a rare occurrence.

The question of spontaneous pregnancies has been approached in studies

on dropout from fertility care, because 50%–70% of couples may have dropped out from the IVF waiting list because of spontaneous pregnancy (3–5). Because those studies focused only on reasons for treatment dropout, BSP that occurred at a later date were not taken into account. Some studies have evaluated occurrence of BSP specifically among couples who previously had a child through IVF and intracytoplasmic sperm injection (ICSI) (1, 2, 6). Reported BSP rates ranged from 16% to 17% with a follow-up of 2–5 years. In another recent study conducted in Denmark, rate of delivery after spontaneous pregnancy among couples who had previously conceived through intrauterine insemination or assisted reproduction techniques was 17% 5 years after treatment initiation (7). Other studies have focused on

Received December 23, 2011; revised March 23, 2012; accepted March 30, 2012; published online April 21, 2012.

P.T. has nothing to disclose. E.B. has nothing to disclose. J.G. has nothing to disclose. J.B. has nothing to disclose. E.d.l.R. has nothing to disclose.

DAIFI Group members include: Institut National d'Etudes Démographiques (INED), Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), and Université Paris Sud XI: Elise de La Rochebrochard (national coordinator), Annie Bachelot, Estelle Bailly, Jean Bouyer, Juliette Guibert, Henri Leridon, Patricia Thauvin, Laurent Toulemon, and Pénélope Troude; Auvergne: Rusudan Peikrishvili, Jean-Luc Pouly (CHU Estaing, Clermont-Ferrand); Basse-Normandie: Isabelle Denis and Michel Herlicoviez (CHU Clémenceau, Caen); Franche-Comté: Christiane Joanne and Christophe Roux (CHR Saint-Jacques, Besançon); Haute-Normandie: Catherine Avril and Julie Roset (Clinique Mathilde, Rouen); Ile-de-France: Joëlle Belaisch-Allart and Olivier Kulski (Center Hospitalier des 4 Villes, Sèvres), Jean-Philippe Wolf and Dominique de Ziegler (Cochin, Paris), and Philippe Granet and Juliette Guibert (Institut Mutualiste Montsouris, Paris); Provence-Alpes-Côte d'Azur: Claude Giorgetti and Géraldine Porcu (Institut de Médecine de la Reproduction, Marseille).

Reprint requests: Pénélope Troude, M.D., Inserm CESP U1018, 94276 Le Kremlin-Bicêtre, France (E-mail: [penelope.troude@inserm.fr](mailto:penelope.troude@inserm.fr)).

Fertility and Sterility® Vol. 98, No. 1, July 2012 0015-0282/\$36.00

Copyright ©2012 American Society for Reproductive Medicine, Published by Elsevier Inc.  
doi:10.1016/j.fertnstert.2012.03.058

couples who had been unsuccessfully treated by IVF or ICSI, and the BSP rate varied considerably (8–11). With various durations of follow-up (2–10 years), most of these studies reported spontaneous pregnancy or BSP rates that ranged from 11% to 19%, except one that observed a BSP rate as high as 32% (9).

Comparison between studies on BSP is difficult, because the populations (infertile couples or treated couples), outcome (pregnancy or live birth), and duration of follow-up differ considerably. Moreover, most studies of unsuccessfully treated couples included fewer than 200 couples. Although the results varied widely, all published studies showed that BSP may occur after IVF in as many as one or two couples out of ten. Our objective was to estimate the spontaneous live birth rate and to examine its associated factors among couples who had received IVF treatment for infertility, whether successfully or unsuccessfully.

## MATERIALS AND METHODS

### The DAIFI Cohort

The DAIFI (Outcome After in Vitro Fertilization Treatment Initiation) cohort is a retrospective cohort including couples who had begun IVF treatment from 2000 through 2002 in one of the eight participating French IVF centers (the inclusion centers). This study received Institutional Review Board approval from the French Data Protection Authority (authorization no. 05-1334). Information on long-term outcome was collected by postal questionnaire completed by the couples from 2008 through 2010. The questionnaire included sociodemographic information, fertility and medical treatment history, occurrence of spontaneous pregnancies, and recourse to adoption. Of the 4,029 couples contacted, 2,321 completed the postal questionnaire. Analysis was restricted to 2,134 couples who were still together at the time of study (187 separated couples were excluded).

### Two Study Groups: Successfully and Unsuccessfully Treated Couples

The 2,134 couples were divided into two groups: the “successfully treated group” of 1,320 couples who had had a child during medical treatment, and the “unsuccessfully treated group” of 814 couples who remained childless after medical treatment. Success during medical treatments included all births following IVF treatment in the inclusion center as well as all births following other medical treatments (ovarian stimulation, surgery, artificial insemination with partner sperm or donor sperm, oocyte donation, IVF, ICSI, frozen embryo transfer [FET]) subsequently received in France or abroad.

### Births Following Spontaneous Pregnancies

Births following spontaneous pregnancies (BSP) were declared by the couple in the postal questionnaire. The date of the birth was recorded. Based on the medical records, information on the dates of first and last IVF attempt in the inclusion center were collected. For successfully treated couples, the date of birth following medical treatment was collected.

## Statistical Analyses

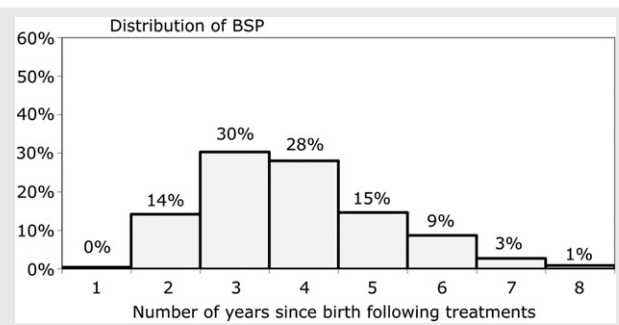
The occurrence and distribution of BSP were studied separately in each group. The two groups were not compared, because time of exposure to conception could vary between the two groups and could not be properly controlled based on the retrospective data collected in this study. In particular, periods of contraception may have differed between the two groups, and the corresponding dates were not asked, because of the retrospective design of the study over several years. Moreover, the exposure time was defined differently in each group: for successfully treated couples, it was defined as the time since birth following treatment; for unsuccessfully treated couples, it was defined as the time since the last attempt in the inclusion center (i.e., last fresh or frozen embryo transfer).

The couples' characteristics were analyzed in relation to BSP. Categorical variables were compared with the use of the  $\chi^2$  test, and quantitative variables were described as median and first and third quartiles (Q1–Q3). Couples' characteristics included the woman's and the man's age at the first IVF attempt (<30, 30–34, 35–39,  $\geq 40$  years) and the highest educational level of the couple (less than, equal to or higher than the French high school diploma). Medical characteristics were extracted from the inclusion IVF center database and included type of infertility (primary vs. secondary), cause of infertility (female factor, male factor, mixed, unexplained), its duration (defined as the interval between first attempting pregnancy and first oocyte retrieval), characteristics at the first attempt in the inclusion center (number of oocytes retrieved, number of oocytes fertilized, number of embryos transferred, number of embryos frozen), overall characteristics of treatment in the center (number of attempts, number of FETs, at least one embryo transferred, at least one pregnancy obtained). Information on the path followed by the couples included treatments before and after IVF in the inclusion center and initiation of adoption procedures. Multivariate analyses were conducted to assess factors associated with BSP with the use of logistic regression. Multivariate models were adjusted for inclusion center and included the following variables: the woman's age, duration of infertility, cause of infertility, having a child before IVF in the inclusion center, and other variables associated with BSP with a *P* value of  $< .20$ . Some variables were excluded because of collinearity, such as the man's age. All statistical analyses were performed using Stata SE 10.0 (Stata Press).

## RESULTS

In the successfully treated group ( $n = 1,320$ ), the women's median age at the first IVF attempt in the inclusion center was 32 years (Q1–Q3:29–35). Infertility was due to a female factor in 32%, a male factor in 37%, and both in 18% and was unexplained in 13%. Ninety-one percent of live births were obtained through IVF in the inclusion center, 6.5% through IVF in another center, and 3% through other treatments (mainly artificial insemination). Among these successfully treated couples followed for a median of 6 years, 218 later had a BSP, a rate of 17% (95% CI 15%–19%). BSP distribution over time is presented in Figure 1. Most

FIGURE 1



Distribution of live births following spontaneous pregnancy (BSPs) over time since birth following successful assisted reproduction treatments (n = 218).

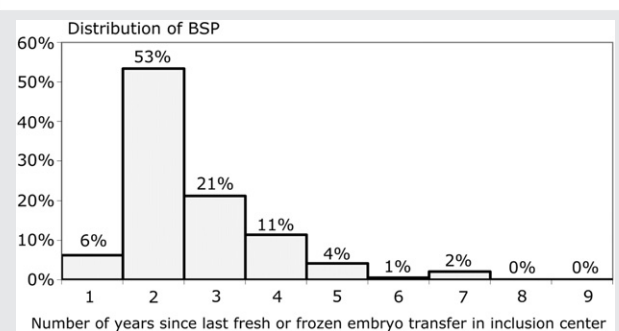
Troude. Spontaneous pregnancies after IVF. *Fertil Steril* 2012.

BSP occurred during the third or fourth year after the birth following medical treatment. The median time between the first birth following medical treatment and the BSP was 33 months (Q1–Q3:22–42).

In the unsuccessfully treated group (n = 814), the women's median age at the first attempt in the inclusion center was 34 years (Q1–Q3:31–38). Infertility was due to a female factor in 43%, a male factor in 28%, and both in 17% and was unexplained in 12%. Eighteen percent of couples had undergone other unsuccessful treatments after IVF in the inclusion center. Among the 814 unsuccessfully treated couples followed for a median of 7 years since the last IVF attempt in the inclusion center, 193 BSPs were reported, a rate of 24% (95% CI 21%–27%). The median time elapsed since the initial pregnancy attempt was 6 years (Q1–Q3:5–7). BSP distribution over time since the last attempt in the inclusion center is presented in Figure 2. Almost 60% of BSPs occurred during the first 2 years after the last IVF attempt in the inclusion center.

Characteristics of couples are compared in relation to BSP in the successfully treated group and in the unsuccessfully treated group in Table 1. Five variables were significantly associated with BSP in both groups in the univariate analysis:

FIGURE 2



Distribution of live births following spontaneous pregnancy (BSPs) over time since last (unsuccessful) IVF attempt in the inclusion center (n = 193).

Troude. Spontaneous pregnancies after IVF. *Fertil Steril* 2012.

BSP was more frequent when the woman and the man were younger, when the infertility was unexplained, when the technique used at the first attempt was IVF without ICSI, and when the number of IVF attempts undergone by the couple in the inclusion center was small. In the successfully treated group, BSP was also more frequent when the couple had already had treatment before attending the inclusion center and when the couple did not have FET in the inclusion center. In the unsuccessfully treated group, BSP was also more frequent when the duration of infertility was shorter and when two embryos were transferred at the first IVF attempt in the inclusion center. Multivariate analysis is presented in Table 2. In both groups, the probability of BSP decreased as the woman's age increased and the number of IVF attempts in the inclusion center was greater ( $P < .001$  for trend). Probability increased when infertility was due to a female factor and above all when it was unexplained. Two variables were significant in the multivariate analysis only in the unsuccessfully treated group: for these couples, the probability of BSP also increased when the duration of infertility decreased and when at least one embryo was transferred during treatment in the inclusion center.

## DISCUSSION

In a large sample of French couples undergoing IVF treatment for infertility, the rate of BSP was estimated to be 17% (15%–19%) among successfully treated couples and 24% (21%–27%) among unsuccessfully treated couples. Among unsuccessfully treated couples, 60% of BSPs occurred in the 2 years following the last IVF transfer, suggesting that BSP was the reason for IVF treatment discontinuation (usually the duration between two attempts was no more than 18 months). Among successfully treated couples, 58% of BSP occurred during the third and fourth years after the first birth following medical treatment. Thus, the context of BSP is clearly quite different in these two groups. Moreover, the BSP rate observed among successfully and unsuccessfully treated couples can not be directly compared because couples who had had a child through fertility treatment had been exposed to the possibility of BSP during a shorter period of time (because of the pregnancy period). Furthermore, couples who obtained the desired child through fertility treatment may be less likely to try to conceive again, and the study did not include enough information to properly control for such differences in time of exposure to conception between the two groups (e.g., contraceptive periods were unknown).

The BSP rate observed among successfully treated couples, 17%, was very close to the 16%–17% observed in other studies in Germany, Denmark, and Japan (2, 6, 7). In the present study, the median time to BSP after the birth of a child following medical treatment was 3 years, which is in accordance with earlier reports (1, 2). The BSP rate observed among unsuccessfully treated couples, 24%, appears to be slightly higher than most of those previously reported in the literature, usually  $< 17%$  (8, 12, 13). However, one English study has already reported a much higher BSP rate of 32% 4–10 years after referral to a center in couples who had ceased to try to conceive by ART (9). Earlier studies includes



**TABLE 1**

**Live births following spontaneous conception (BSPs) and characteristics of successfully treated couples (n = 1,320) and unsuccessfully treated couples (n = 814).**

	Successfully treated		Unsuccessfully treated	
	% BSP	P value	% BSP	P value
Woman's age at first attempt (y)		< .001		< .001
<30	21.5		41.5	
30–34	18.3		27.4	
35–39	8.3		16.0	
≥40	7.1		12.6	
Man's age at first attempt (y)		< .001		.001
<30	20.7		26.2	
30–34	21.2		30.7	
35–39	11.6		21.6	
≥40	9.1		15.7	
Highest educational level of the couple		.445		.782
<French high school diploma	14.6		25.3	
French high school diploma	15.7		21.4	
>French high school diploma	17.6		24.0	
Duration of infertility (y)		.951		< .001
0–3	17.1		30.0	
4–5	16.3		25.1	
>5	16.8		9.9	
Type of infertility		.193		.346
Primary	16.2		23.6	
Secondary	20.1		27.3	
Origin of infertility		.001		.038
Male	12.8		19.3	
Female	17.7		26.6	
Mixed	15.6		19.7	
Unexplained	25.9		31.6	
Previous child before IVF in inclusion center		.218		.789
No	17.0		23.9	
Yes	13.1		22.8	
IVF technique at first IVF attempt		.002		.034
IVF	19.3		26.8	
ICSI	13.0		20.1	
Oocytes retrieved at first IVF attempt		.277		.425
0–6	13.9		22.0	
7–15	18.0		23.7	
16–40	16.1		28.3	
Embryos transferred at first IVF attempt		.113		.009
0–1	17.6		20.8	
2	17.9		28.6	
3–5	12.5		17.9	
No. of IVF attempts in inclusion center		.016		.001
1	20.3		31.8	
2–4	15.0		22.5	
5–14	11.4		12.4	
No. of frozen embryo transfers in inclusion center		.018		.598
0	18.2		23.3	
≥1	13.1		25.1	
At least one embryo transferred in inclusion center		.302		.059
No <sup>a</sup>	6.7		14.1	
Yes	16.6		24.5	

<sup>a</sup> Couples may have been successfully treated in the center or subsequently treated in another center; 15 couples who had no embryo transferred in the inclusion center were later successfully treated elsewhere.

Troude. Spontaneous pregnancies after IVF. *Fertil Steril* 2012.

samples of fewer than 250 couples, whereas our study was conducted on more than 800 unsuccessfully treated couples.

In prospective and retrospective cohort studies, information can not be gathered for all couples. In our cohort, 58% of contacted couples participated in the postal survey 7–9 years after IVF initiation in the inclusion center. This participation rate was higher than that (44%) observed in an English cohort of couples who had undergone IVF 4–10 years before (9). Most studies did not report their participation rates, which may have been even lower. We can not rule out the possibility that couples who had a BSP are more likely to respond than couples who did not, and so published BSP rates may be slightly overestimated.

Regarding factors associated with BSP, for both successfully and unsuccessfully treated couples the probability of BSP decreased as the woman's age increased, as previously reported in the literature (1, 6, 9, 14, 15). The cause of infertility was globally associated with BSP among successfully treated couples and among unsuccessfully treated couples. The proportion of BSP was higher for couples with unexplained infertility and lower for male-factor infertility. Previously reported results on cause or type of infertility are mixed. Cause or diagnosis of infertility has been reported as an associated factor in some studies (1, 9, 14) but not in others (6, 15, 16). For unsuccessfully treated couples, we observed 32% BSP among couples with unexplained infertility, whereas Cahill et al. (9) reported 35% in this subpopulation within 3 years after IVF treatment. Other medical characteristics also seemed linked to BSP, especially among unsuccessfully treated couples. The proportion of BSP decreased when the number of IVF attempts increased in the successfully and in the unsuccessfully treated groups, but the impact of this variable seemed much greater in the unsuccessfully treated group. Other variables were significant in the multivariate model only among the unsuccessfully treated couples: duration of infertility and at least one embryo transfer during the treatment in the inclusion center. Globally, factors associated with BSP can be viewed as indicators of a better fertility prognosis, especially among unsuccessfully treated couples. Couples with BSP are younger and have better medical characteristics (shorter duration of infertility and at least one embryo transfer during IVF treatment). Unexplained infertility appeared strongly associated with BSP (17), and could probably also be interpreted as an indicator of better fertility prognosis compared with couples whose infertility is of known origin, and particularly of male-factor origin. In the unsuccessfully treated group, the BSP rate in couples with unexplained infertility and the woman's age <35 years was as high as 45% (n = 21/47; 95% CI 30%–60%). Considering the 37 couples with the best prognostic factors (unexplained infertility, woman's age <35 years, and infertility duration ≤5 years), this rate even reached 57% (95% CI 39%–73%). This result is in agreement with a study conducted in The Netherlands on the reasons for dropping out from a waiting list for IVF: Spontaneous pregnancies occurred mostly in couples with unexplained infertility and younger than 35 years (5). Based on these results, it would be very interesting to develop further research with

TABLE 2

Factors associated with live births following spontaneous pregnancy in successfully and unsuccessfully treated infertile couples.

	Successfully treated couples (n = 1,320)							Unsuccessfully treated couples (n = 814)						
	n	Univariate analysis			Multivariate analysis <sup>a</sup> (n = 1,276)			n	Univariate analysis			Multivariate analysis <sup>a</sup> (n = 787)		
OR		95% CI	P value	OR	95% CI	P value	OR		95% CI	P value	OR	95% CI	P value	
Woman's age at first attempt (y)														
<30	79/368	1		<.01 <sup>b</sup>	1		<.01 <sup>b</sup>	49/118	1		<.01 <sup>b</sup>	1		<.01 <sup>b</sup>
30–34	111/607	0.82	0.59–1.13		0.75	0.53–1.07		87/317	0.53	0.34–0.83		0.50	0.31–0.82	
35–39	25/302	0.33	0.20–0.53		0.30	0.18–0.49		43/268	0.27	0.17–0.44		0.24	0.14–0.43	
≥40	3/42	0.28	0.08–0.93		0.25	0.07–0.86		14/111	0.20	0.10–0.40		0.18	0.09–0.38	
Duration of infertility (y)				.85			.84					<.01 <sup>b</sup>		<.01 <sup>b</sup>
0–3	116/679	1			1			102/343	1			1		
4–5	66/405	0.94	0.68–1.32		0.88	0.62–1.26		71/282	0.80	0.56–1.13		0.79	0.54–1.17	
>5	33/196	0.98	0.64–1.50		1.01	0.64–1.59		16/170	0.25	0.14–0.43		0.25	0.14–0.46	
Origin of infertility				<.01			<.01					<.01		<.01
Male	62/483	1			1			44/228	1			1		
Female	74/419	1.46	1.01–2.10		1.55	1.05–2.30		92/346	1.51	1.01–2.27		1.75	1.09–2.79	
Mixed	38/244	1.25	0.81–1.94		1.16	0.73–1.84		27/137	1.03	0.60–1.75		1.04	0.57–1.88	
Unexplained	44/170	2.37	1.54–3.66		2.55	1.59–4.08		30/95	1.93	1.12–3.32		2.98	1.60–5.53	
No. of attempts in inclusion center				<.01 <sup>b</sup>			<.01 <sup>b</sup>					<.01 <sup>b</sup>		<.01 <sup>b</sup>
1	94/464	1			1			68/214	1			1		
2–4	110/732	0.69	0.51–0.94		0.65	0.47–0.89		113/503	0.62	0.44–0.89		0.39	0.26–0.60	
5–14	14/123	0.51	0.28–0.92		0.44	0.23–0.82		12/97	0.30	0.16–0.59		0.15	0.07–0.32	
At least one embryo transferred in inclusion center														
Yes	217/1305	1			1			184/750	1			1		
No	1/15	0.36	0.05–2.74	.32	0.24	0.03–1.98	.19	9/64	0.50	0.24–1.04	.06	0.31	0.13–0.70	<.01
Previous child before IVF														
No	197/1160	1			1			165/691	1			1		
Yes	21/160	0.74	0.46–1.20	.22	0.81	0.46–1.40	.45	28/123	0.94	0.59–1.48	.79	1.03	0.60–1.79	.91

<sup>a</sup> Adjusted for inclusion center.<sup>b</sup> P value for trend.

Troude. Spontaneous pregnancies after IVF. Fertil Steril 2012.

the specific aim of better characterizing young couples with unexplained infertility. However, these couples represent only a small proportion of all unsuccessfully treated couples, at least in our French population.

In conclusion, our results should give hope to couples who have previously been treated by IVF, especially for unsuccessful young couples with unexplained infertility. Nonetheless, it should be borne in mind that the published rates are cumulative BSPs observed over a long period of time. For example, if unsuccessfully treated couples had a cumulative BSP rate of 24%, they had to wait a median of 6 years to have their child. This corresponds to a very low monthly conception probability (fecundability) of around 0.44%, whereas fecundability in the general population is estimated to be 25% (18).

## REFERENCES

- Hennelly B, Harrison RF, Kelly J, Jacob S, Barrett T. Spontaneous conception after a successful attempt at in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2000;73:774–8.
- Ludwig AK, Katalinic A, Jendryzik J, Thyen U, Sutcliffe AG, Diedrich K, et al. Spontaneous pregnancy after successful ICSI treatment: evaluation of risk factors in 899 families in Germany. *Reprod Biomed Online* 2008;17:403–9.
- Brandes M, van der Steen JO, Bokdam SB, Hamilton CJ, de Bruin JP, Nelen WL, et al. When and why do subfertile couples discontinue their fertility care? A longitudinal cohort study in a secondary care subfertility population. *Hum Reprod* 2009;24:3127–35.
- Horne G, Farrell C, Pease EH, Brison DR, Falconer DA, Lieberman BA. Waiting for in vitro fertilization treatment: spontaneous and ART live births. *Hum Fertil (Camb)* 2003;6:116–21.
- van Dongen AJ, Verhagen TE, Dumoulin JC, Land JA, Evers JL. Reasons for dropping out from a waiting list for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2009;94:1713–6.
- Shimizu Y, Kodama H, Fukuda J, Murata M, Kumagai J, Tanaka T. Spontaneous conception after the birth of infants conceived through in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril* 1999;71:35–9.
- Pinborg A, Hougaard CO, Nyboe Andersen A, Molbo D, Schmidt L. Prospective longitudinal cohort study on cumulative 5-year delivery and adoption rates among 1338 couples initiating infertility treatment. *Hum Reprod* 2009;24:991–9.
- Osmanagaoglu K, Collins J, Kolibianakis E, Tournaye H, Camus M, Van Steirteghem A, et al. Spontaneous pregnancies in couples who discontinued intracytoplasmic sperm injection treatment: a 5-year follow-up study. *Fertil Steril* 2002;78:550–6.
- Cahill DJ, Meadowcroft J, Akande VA, Corrigan E. Likelihood of natural conception following treatment by IVF. *J Assist Reprod Genet* 2005;22:401–5.
- Filetto JN, Makuch MY. Long-term follow-up of women and men after unsuccessful IVF. *Reprod Biomed Online* 2005;11:458–63.
- de La Rochebrochard E, Quelen C, Peikrishvili R, Guibert J, Bouyer J. Long-term outcome of parenthood project during in vitro fertilization and after discontinuation of unsuccessful in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2009;92:149–56.
- Osmanagaoglu K, Tournaye H, Camus M, Vandervorst M, van Steirteghem A, Devroey P. Cumulative delivery rates after intracytoplasmic sperm injection: 5 year follow-up of 498 patients. *Hum Reprod* 1999;14:2651–5.
- Brandes M, Hamilton CJ, de Bruin JP, Nelen WL, Kremer JA. The relative contribution of IVF to the total ongoing pregnancy rate in a subfertile cohort. *Hum Reprod* 2010;25:118–26.
- Eijkemans MJ, Lintsen AM, Hunault CC, Bouwmans CA, Hakkaart L, Braat DD, et al. Pregnancy chances on an IVF/ICSI waiting list: a national prospective cohort study. *Hum Reprod* 2008;23:1627–32.
- Kupka MS, Dorn C, Richter O, Schmutzler A, van der Ven H, Kulczycki A. Stress relief after infertility treatment—spontaneous conception, adoption and psychological counselling. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;110:190–5.
- Vardon D, Burban C, Collomb J, Stolla V, Erny R. [Spontaneous pregnancies in couples after failed or successful in vitro fertilization]. [French.] *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1995;24:811–5.
- Brandes M, Hamilton CJ, van der Steen JO, de Bruin JP, Bots RS, Nelen WL, et al. Unexplained infertility: overall ongoing pregnancy rate and mode of conception. *Hum Reprod* 2011;26:360–8.
- Spira A. Epidemiology of human reproduction. *Hum Reprod* 1986;1:111–5.