



HAL
open science

Etude du recours, de l'accès et de l'abandon des traitements de l'infertilité à partir des données du Système National des Données de Santé

Khaoula Ben Messaoud

► **To cite this version:**

Khaoula Ben Messaoud. Etude du recours, de l'accès et de l'abandon des traitements de l'infertilité à partir des données du Système National des Données de Santé. Médecine humaine et pathologie. Université Paris-Saclay, 2020. Français. NNT : 2020UPASR014 . tel-03883686

HAL Id: tel-03883686

<https://theses.hal.science/tel-03883686v1>

Submitted on 4 Dec 2022

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.

Etude du recours, de l'accès et de l'abandon des traitements de l'infertilité à partir des données du Système National des Données de Santé

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n°570 : santé publique (EDSP)
Spécialité de doctorat : Santé publique-épidémiologie

Unités de recherche : Université Paris-Saclay, UVSQ, Inserm, CESP, 94807, Villejuif,
France/ Institut National d'Etudes Démographiques, Ined, santé et droits sexuels et
reproductifs – UR14, Aubervilliers, France

Référent : Faculté de Médecine

Thèse présentée et soutenue à Aubervilliers, le 3 décembre 2020, par

Khaoula Ben Messaoud

Composition du Jury

Catherine QUANTIN

PU-PH, Université de Bourgogne Franche-Comté,
Université Paris Saclay (INSERM U1018)

Présidente

Emmanuel OGER

PU-PH, Université Rennes 1

Rapporteur

Catherine GOURBIN

Professeur, Université catholique de Louvain

Rapporteuse

Michel BOULVAIN

PU-PH, Université de Genève

Examineur

Phillippe TUPPIN

Médecin épidémiologiste HDR, Caisse Nationale de
l'Assurance Maladie

Examineur

Elise de LA ROCHEBROCHARD

Directrice de Recherche, Université Paris Saclay (INED
UR 14, INSERM U1018)

Directrice de thèse

Jean BOUYER

Directeur de Recherche, Université Paris Saclay (INSERM
U1018)

Invité

A mon père et meilleur ami,

Cette thèse a été principalement financée par une allocation doctorale octroyée en 2017 par l'UFR de médecine de l'université Paris Sud composante de l'université Paris Saclay, relayée sur les trois derniers mois de thèse par un financement de l'Institut national d'études démographiques (Ined). Ces recherches doctorales ont été réalisées au sein de l'unité Ined en partenariat avec l'Inserm-Université Paris Saclay, UR14, « Santé et Droits Sexuels et Reproductifs » et de l'équipe « Epidémiologie Clinique » du Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP), Inserm U1018. Elle s'insère dans le cadre du projet pluridisciplinaire StimHo porté par Elise de La Rochebrochard qui a pour objectif d'explorer les traitements de l'infertilité par stimulation hormonale en France. Le projet StimHo a bénéficié d'une subvention de l'Agence National de la Recherche (ANR-17-CE36-0011-01).



SOMMAIRE

SOMMAIRE.....	7
REMERCIEMENTS.....	9
VALORISATIONS SCIENTIFIQUES.....	11
TABLE DES MATIERES.....	13
LISTE DES TABLEAUX.....	18
LISTE DES FIGURES.....	21
LISTE DES ANNEXES.....	24
LISTE DES ABREVIATIONS.....	25
CHAPITRE 1 ÉTAT DE L'ART	29
I. L'INFERTILITE.....	29
II. LES ORIGINES DE L'INFERTILITE.....	33
III. FACTEURS DE RISQUE DE L'INFERTILITE.....	37
IV. LES TRAITEMENTS DE L'INFERTILITE.....	48
V. EPIDEMIOLOGIE DES TRAITEMENTS DE L'INFERTILITE.....	63
VI. LES OBJECTIFS.....	71
CHAPITRE 2 LES SOURCES DE DONNEES	73
I. LE SYSTEME NATIONAL DES DONNEES DE SANTE.....	73
II. LES OFFRES DE SERVICE DU SNDS.....	76
III. POPULATION CIBLE.....	92
CHAPITRE 3 LE RECOURS AUX TRAITEMENTS DE L'INFERTILITE	97
I. INTRODUCTION.....	97
II. METHODE.....	100
III. RESULTATS.....	104
IV. DISCUSSION.....	116
CHAPITRE 4 LE NON-ACCES A LA FIV	121
I. INTRODUCTION.....	121
II. METHODES.....	124
III. RESULTATS.....	132
IV. DISCUSSION.....	141

CHAPITRE 5 L'ABANDON PRECOCE DE L'INDUCTION DE L'OVULATION	151
I. INTRODUCTION	151
II. METHODES.....	154
III. RESULTATS	160
IV. DISCUSSION	175
CHAPITRE 6 SYNTHÈSE ET CONCLUSION	189
I. DISCUSSION GENERALE DES RESULTATS.....	189
II. FORCES ET LIMITES	193
III. PERSPECTIVES DE RECHERCHES	195
IV. IMPLICATIONS DE SANTE PUBLIQUE	198
BIBLIOGRAPHIE.....	201
ANNEXES.....	217

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier en premier lieu ma directrice de thèse Elise de La Rochebrochard, pour m'avoir fait confiance sur ce projet. Merci Elise pour ta disponibilité, ta réactivité, et ton soutien permanent. Merci d'avoir été présente pendant ces trois années et d'avoir toujours veillé à ce que je sois dans les meilleures conditions possibles pour mener à bien ce travail. J'ai appris tellement de choses à tes côtés autant sur le plan humain, que scientifique. Merci d'être la personne que tu es, exceptionnelle.

J'aimerais aussi remercier Jean Bouyer, avec qui j'ai collaboré durant ce travail de thèse. Merci Jean de m'avoir fait bénéficier de votre grande expérience en recherche. Merci pour votre bienveillance et vos encouragements à plusieurs étapes de cette thèse.

Merci à vous et à Elise d'avoir éveillé mon regard critique et une conscience de l'éthique en recherche. J'ai adoré travailler avec vous et Elise et partager toutes ces discussions philosophiques sur l'avenir de la recherche et de la société.

J'exprime également ma plus vive reconnaissance aux membres du jury d'avoir accepté de juger ces recherches doctorales : Emmanuel Oger et Catherine Gourbin en qualité de rapporteurs ; Philippe Tuppin et Michel Boulvain en tant qu'examineurs . J'adresse également des remerciements chaleureux à Catherine Quantin pour avoir accepté de présider le jury.

Je tiens à remercier l'ensemble du Groupe StimHo mais plus particulièrement, Arnaud Bringé pour ses conseils, Annie Carré, Elisabeth Morand et Jean-Paul Teglas pour votre enthousiasme et votre sourire à chaque session de programmation. Une mention spéciale pour Elodie Baril qui m'a formée à SAS, merci d'avoir toujours été au rendez-vous lorsque j'en avais besoin à mes débuts à l'Ined. Merci pour ton écoute et ta douceur. Merci à Juliette Gibert d'avoir apporté son expertise à ce travail et d'avoir pris le temps de répondre à mes questions.

Je tiens évidemment à remercier Pierre-Louis Bithorel, mon allié sur ce projet. Merci pour ton aide précieuse, tes relectures de programmes et ton soutien moral. Merci d'avoir apporté la bonne humeur et les « Punchlines » avec toi sur ce projet.

Je souhaite ensuite remercier Virginie Rozée, pour nos différents échanges au sein du projet StimHo mais aussi pour son engagement aux ateliers doctoraux et sa présence pour l'ensemble des doctorantes et doctorants à l'Ined.

Je souhaite spécialement remercier l'Agence de Biomédecine et surtout Florian Bayer, pour avoir mis à ma disposition les données géographiques des centres d'AMP en France.

Je remercie très chaleureusement Marjolaine Chiriaco que j'ai eu la chance de rencontrer à travers le programme Femmes & Sciences. Merci de m'avoir confortée dans mes ambitions et mes envies de carrière.

Mes sincères remerciements vont aussi à chacun des membres de l'équipe épidémiologie clinique (CESP Inserm) : merci à Laurence Meyer pour m'avoir accueillie dans ses locaux durant ces 3 années de thèse, et à Asma, Sophie N, Sophie H, Laurent, Samia, Faroudy, Rémonie, Sandra, Mariam et Sylvie pour tous ces agréables moments.

Merci à mes acolytes de bureau Marine, Constance, Pierre-Antoine et autres inediens qui ont marqué cette période, Marie-Caroline, Juliette, Julie F, Philippe, Sommeila et Robin.

Je remercie tous mes amis de l'association DOC SP avec qui j'ai partagé depuis le début chaque étape de la thèse, Solène, Yahya et Fatoumata.

Mes dernières pensées vont à ma famille, mes parents, ma mère, sa douceur et sa présence à mes côtés, à mon père pour tout et pour toujours. Un grand merci à ma tante et ma grand-mère pour toutes leurs attentions, pensées et encouragements. Merci à mes deux petites sœurs pour tous ces fous rires qui font du bien.

Merci à Arige Tarhuni d'avoir été « ma famille » à Paris.

Evidemment, à Soso, tu es un bonheur sans fin.

"Nous habitons un monde interprété par d'autres où il nous faut prendre place."
Boris Cyrulnik, *Les nourritures affectives*

VALORISATIONS SCIENTIFIQUES

Publications

K. Ben Messaoud, J. Bouyer, E. de La Rochebrochard, for the StimHo Group, **2018**. « Use of Infertility Treatments in the French Population ». **European Journal of Public Health**, 28, (suppl 4), p.509, DOI: 10.1093/eurpub/cky218.291.

K Ben Messaoud, J Bouyer, E de La Rochebrochard, **2020**, « Infertility Treatment in France, 2008-2017: A Challenge of Growing Treatment Needs at Older Ages ». **American Journal of Public Health**, 110, 9, p.1418-1420, DOI:10.2105/AJPH.2020.305781

K. Ben Messaoud, J. Guibert, J. Bouyer, et E. de La Rochebrochard. « Socio-economics disparities in access to assisted reproductive technologies despite full reimbursement of care in France». (en cours de soumission)

K. Ben Messaoud, et E. de La Rochebrochard. « Implication of medical practices in early discontinuation of ovulation induction». (en préparation)

Communications orales

K. Ben Messaoud. **2020** ; Communication orale. « Les barrières d'accès à la Féondation In Vitro », **Séminaire Les rencontres de statistique appliquée Ined**, Paris.

K. Ben Messaoud. 2019 ; Oral communication. « Exploration of infertility treatment in France between 2007 and 2017 using french national health insurance database », **Ined Doctoral Day**, Paris.

K. Ben Messaoud. 2019. Oral communication. « From entry into sexuality to parenthood», **UR14 seminar**, January 2019, Paris.

K. Ben Messaoud, J. Bouyer, et E. de La Rochebrochard. **2018**. Poster. « Use of Infertility Treatments in the French Population ». **11th European conference of public health**, Ljubljana, Slovénie.

Vulgarisation scientifique

K. Ben Messaoud. 2019. Finale régionale. Concours « **Ma thèse en 180 Secondes** ». Paris.

Vidéo disponible via le lien suivant : <https://youtu.be/U8IYJKOFJTg>

Article vulgarisé : <https://fr.calameo.com/read/004800386a0be7c1d31d1>

K. Ben Messaoud. 2019. Communication orale. « Les big data de santé », **Salon du livre**, Paris.

K. Ben Messaoud. 2019. Réalisation d'un **court métrage en 48h**. « Un espoir, des espoirs ». Concours **Symbiose, Festival international du film scientifique Parisciences**, Paris.

Film disponible via le lien suivant :

https://www.canal-u.tv/video/pariscience/un_espoir_des_espoirs.55645

TABLE DES MATIERES

SOMMAIRE.....	7
REMERCIEMENTS.....	9
VALORISATIONS SCIENTIFIQUES.....	11
TABLE DES MATIERES.....	13
LISTE DES TABLEAUX.....	18
LISTE DES FIGURES.....	21
LISTE DES ANNEXES	24
LISTE DES ABREVIATIONS.....	25
CHAPITRE 1 ÉTAT DE L'ART	29
I. L'INFERTILITE	29
A. INFERTILITE, INFECONDITE, OU STERILITE ?.....	29
B. QUAND PEUT-ON PARLER D'INFERTILITE ?.....	30
C. MESURE DE L'INFERTILITE	32
II. LES ORIGINES DE L'INFERTILITE	33
A. L'INFERTILITE DUE A UNE CAUSE FEMININE.....	33
1. Infertilité d'origine ovulatoire	33
2. Infertilité d'origine cervicale	34
3. Infertilité d'origine endométriale.....	34
4. Infertilité d'origine tubaire	35
5. Le cas de l'infécondité d'origine utérine.....	35
B. L'INFERTILITE D'ORIGINE MASCULINE.....	35
C. L'INFERTILITE INEXPLIQUEE	36
III. FACTEURS DE RISQUE DE L'INFERTILITE	37
A. RAPPEL DE L'INTERACTION SANTE-COMPORTEMENT	37
B. L'AGE, UN FACTEUR DETERMINANT.....	38
C. EXEMPLES DE FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX	41
1. Pollution de l'air	41
2. Perturbateurs endocriniens	42
D. EXEMPLE DE FACTEURS DE RISQUES COMPORTEMENTAUX.....	43
1. La consommation de tabac	43
2. Obésité, exercice et nutrition	44
IV. LES TRAITEMENTS DE L'INFERTILITE	48
A. LA REGULATION HORMONALE DU CYCLE MENSTRUEL	48
B. LES GRANDS SCHEMAS THERAPEUTIQUES	51

C.	LES SUBSTANCES ACTIVES ET MODES D'ACTION	53
1.	Méthode de recensement des traitements.....	53
2.	Mode d'action des traitements	59
V.	EPIDEMIOLOGIE DES TRAITEMENTS DE L'INFERTILITE.....	63
A.	CONSULTATION ET BILAN MEDICAL	63
B.	RECOURS AUX TRAITEMENTS DE L'INFERTILITE	64
1.	Conditions et contexte de traitement.....	64
2.	Recours par traitement.....	65
C.	L'ACCES AUX TRAITEMENTS.....	67
D.	L'ABANDON PRECOCE DE L'INDUCTION DE L'OVULATION.....	68
VI.	LES OBJECTIFS.....	71
	CHAPITRE 2 LES SOURCES DE DONNEES.....	73
I.	LE SYSTEME NATIONAL DES DONNEES DE SANTE	73
A.	GENERALITES.....	73
B.	LE SNIIRAM	74
C.	LE PMSI.....	75
II.	LES OFFRES DE SERVICE DU SNDS	76
A.	LE DCIR ET L'EGB SIMPLIFIE	76
B.	LE DCIR.....	76
C.	L'EGB.....	77
1.	Généralités.....	77
2.	Méthodologie d'échantillonnage.....	78
3.	Couverture de l'EGB.....	79
4.	Représentativité de l'échantillon.....	83
D.	COMPLETUDE DES DONNEES.....	86
E.	ASPECTS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES.....	90
III.	POPULATION CIBLE	92
A.	AGE DE LA POPULATION CIBLE	92
B.	LE REGIME D'AFFILIATION	93
	CHAPITRE 3 LE RECOURS AUX TRAITEMENTS DE L'INFERTILITE.....	97
I.	INTRODUCTION.....	97
II.	METHODE.....	100
A.	POPULATION D'ETUDE.....	100
B.	IDENTIFICATION DES TRAITEMENTS DE L'INFERTILITE	100
A.	CRITERES DE JUGEMENTS.....	102
B.	ANALYSES.....	102
III.	RESULTATS.....	104

A.	ENSEMBLE DES TRAITEMENTS DE L'INFERTILITE	104
1.	Le taux et la tendance du recours global	104
2.	Le taux et la tendance du recours en fonction de l'âge	105
3.	Analyse de sensibilité.....	108
B.	RECOURS SELON LES DEUX GRANDS TYPES DE TRAITEMENTS	109
IV.	DISCUSSION	116
A.	RESULTATS PRINCIPAUX.....	116
B.	INTERPRETATION ET COMPARAISON DES RESULTATS.....	116
C.	FORCES ET LIMITES	118
D.	CONSEQUENCES AU NIVEAU DE LA SANTE PUBLIQUE	120
	CHAPITRE 4 LE NON-ACCES A LA FIV	121
I.	INTRODUCTION	121
II.	METHODES	124
A.	SOURCE DE DONNEES	124
B.	COHORTE ETUDIEE	124
C.	CRITERES DE JUGEMENTS.....	124
D.	DEFINITIONS.....	125
1.	Les traitements d'induction de l'ovulation.....	125
2.	L'initiation de l'induction de l'ovulation.....	126
3.	L'échec de l'induction de l'ovulation.....	127
E.	VARIABLES D'ETUDE.....	129
F.	ANALYSES.....	130
III.	RESULTATS.....	132
A.	ANALYSE DU NON-ACCES A LA FIV PARMIS LES FEMMES AYANT SUIVI SANS SUCCES UN TRAITEMENT D'INDUCTION DE L'OVULATION	132
1.	Analyse descriptive	132
2.	Analyses multiniveaux	134
B.	LES DUREES LONGUES D'ACCES A LA FIV PARMIS LES FEMMES AYANT ACCEDÉ A LA FIV APRES AVOIR SUIVI SANS SUCCES UN TRAITEMENT D'INDUCTION DE L'OVULATION.....	137
1.	Analyse descriptive	137
2.	Analyses multiniveaux	138
IV.	DISCUSSION	141
A.	PRINCIPAUX RESULTATS.....	141
B.	COMPARAISON DES RESULTATS ET INTERPRETATION	141
1.	Taux de non-accès à la FIV	141
2.	Age de la femme	143
3.	Facteurs sociaux.....	144
4.	Temps de trajet jusqu'au centre de FIV.....	145
C.	FORCES ET LIMITES	145

D.	CONSEQUENCES AU NIVEAU DE LA SANTE PUBLIQUE	148
	CHAPITRE 5 L'ABANDON PRECOCE DE L'INDUCTION DE L'OVULATION	151
I.	INTRODUCTION	151
II.	METHODES	154
A.	SOURCES DE DONNEES	154
B.	COHORTE ETUDIEE	154
C.	CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	155
D.	VARIABLES D'ETUDE	155
E.	ANALYSE.....	157
III.	RESULTATS.....	160
A.	DESCRIPTION.....	160
B.	ANALYSES STATISTIQUES	164
1.	Modèle général	164
2.	Modèle stratifié sur le traitement -prescripteur.....	166
3.	Comparaison des résultats des analyses par strate de traitement - prescripteur.....	167
4.	Résumé des résultats	172
IV.	DISCUSSION	175
A.	PRINCIPAUX RESULTATS.....	175
A.	INTERPRETATION ET COMPARAISON DES RESULTATS.....	175
1.	Abandon précoce de l'induction	175
2.	Type de traitement et prescripteur	176
3.	Prise en charge de l'infertilité	178
4.	Désavantage social	181
5.	Implication de l'âge	183
B.	FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE	183
C.	CONSEQUENCES AU NIVEAU DE LA SANTE PUBLIQUE	185
	CHAPITRE 6 SYNTHÈSE ET CONCLUSION	189
I.	DISCUSSION GENERALE DES RESULTATS	189
II.	FORCES ET LIMITES.....	193
A.	FORCES DES DONNEES DE SANTE.....	193
B.	LIMITES DES DONNEES DE SANTE.....	193
III.	PERSPECTIVES DE RECHERCHES	195
A.	EXPLORATION DE L'ABANDON DE LA FIV.....	195
B.	LE PROJET STIMHO	196
A.	L'EDP-SANTE.....	197
IV.	IMPLICATIONS DE SANTE PUBLIQUE.....	198

BIBLIOGRAPHIE	201
ANNEXES	217

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Présentations pharmaceutiques impliquées dans le traitement de l'infertilité par induction de l'ovulation ou par AMP, 2008-2017	57
Tableau 2: Régulation légale de l'éligibilité au traitement de FIV en Europe en 2009	65
Tableau 3: Régulation légale de la couverture de la FIV en Europe en 2009.....	65
Tableau 4: Taux de couverture de la population protégée par l'EGB et proportion de la population protégée incluse dans l'EGB par année.....	82
Tableau 5: Pourcentage respectifs d'hommes ($N_{EGB,H}= 352\ 811$) et de femmes ($N_{EGB,F}=365\ 244$) par classe d'âge en 2017 dans l'EGB et dans le recensement ($N_{Insee,H}=32\ 533\ 153$ hommes et $N_{Insee,F}=34\ 653\ 485$ femmes).....	85
Tableau 6: Ventilation des montants remboursés au titre des soins de ville et d'hospitalisation privée pour des soins exécutés en 2010, suivant leur mois de remboursement	87
Tableau 7: Délai de traitement des soins d'induction de l'ovulation réalisés en ville dans l'EGB en 2010 chez les femmes de 20-49 ans $N=107\ 600$	88
Tableau 8: Taux de remboursement des soins de ville à 3 mois, de 2007 à 2017, concernant les traitements d'induction de l'ovulation chez les femmes âgées de 20-49 ans et incluses dans l'EGB de, $N=103\ 222$ à $134\ 987$	89
Tableau 9: Nombre de femmes-années traitées par traitement d'induction de l'ovulation par an et par classe d'âge, $N= 1\ 202$ à $N=1\ 574$	93
Tableau 10: Critères de choix de l'analyse concernant la représentativité et la profondeur historique	94
Tableau 11: Liste des actes médicaux liés aux traitements de l'infertilité en France, 2008-2017	101
Tableau 12: Taux de recours aux traitements ^a de l'infertilité chez les femmes de 20-49 ans, France ^b , 2008-2017	104
Tableau 13: Taux de recours aux traitements ^a de l'infertilité chez les femmes de 20-33 ans et de 34-49 ans, France ^b , 2008-2017.....	106

Tableau 14: Liste des actes médicaux et des actes de biologie liés aux traitements d'AMP	126
Tableau 15: Actes médicaux liés à une grossesse	128
Tableau 16: Caractéristiques de la cohorte d'étude (n=26 148), France continentale, 2016.....	134
Tableau 17: Non-accès à la FIV dans les 24 mois suivant l'initiation du traitement d'induction de l'ovulation chez 26 148 femmes en France continentale en échec du traitement d'induction de l'ovulation, modèles logistiques multiniveaux univariés et multivarié ^a	136
Tableau 18: Caractéristiques des femmes ayant eu accès à la FIV dans les 24 mois suivant l'initiation d'un traitement d'induction de l'ovulation qui échoue, France continentale, 2016	138
Tableau 19: Accès à la FIV dans un délai ≥ 12 mois suivant l'initiation de l'induction de l'ovulation chez 7 612 femmes en échec du traitement d'induction de l'ovulation et ayant eu accès à la FIV, modèles logistiques multiniveaux univariés et multivarié ^a , France continentale 2016.....	140
Tableau 20: Répartition de la taille des communes ^a dans la cohorte d'étude et dans la population française ^b	146
Tableau 21: Proportion de bénéficiaires de la CUM-C lors de l'initiation de l'induction de l'ovulation dans la cohorte et parmi les femmes ayant accouché en 2015.....	147
Tableau 22: Liste des actes médicaux et des actes de biologie liés au diagnostic d'infertilité	157
Tableau 23: Caractéristiques des 16 168 femmes traitées sans succès par induction de l'ovulation, France, 2016.....	162
Tableau 24: Caractéristiques des 16 168 femmes traitées sans succès par induction de l'ovulation selon le type de traitement et prescripteur lors de l'initiation, France, 2016	163
Tableau 25: Abandon précoce de l'induction de l'ovulation (dans les 3 mois suivants le début du traitement d'induction de l'ovulation) chez 16 168 femmes traitées sans succès, modèle logistique univariée.....	165

Tableau 26: Analyse de l'abandon précoce de l'induction de l'ovulation chez 16 168 femmes en échec du traitement, modèle logistique multivarié.....	166
Tableau 27: Abandon précoce du traitement lorsque le premier traitement est des gonadotrophines prescrites par un gynécologue ou un obstétricien parmi 7 410 femmes en échec du traitement, modèles logistiques univariés et multivarié.....	169
Tableau 28: Abandon précoce du traitement lorsque le premier traitement est du citrate de clomifène prescrit par un gynécologue parmi 6 972 femmes en échec du traitement, modèles logistiques univariés et multivarié.....	170
Tableau 29: Abandon précoce du traitement lorsque le premier traitement est du citrate de clomifène prescrit par un médecin généraliste chez 1 786 femmes en échec du traitement, modèles logistiques univariés et multivarié.....	171

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Modèle d'interaction santé comportement	38
Figure 2: Courbe d'estimation par Kaplan Meier de la probabilité cumulée de grossesse au fil des cycles d'attente de grossesse par classe d'âge.....	39
Figure 3: Estimation ajustée ^a et non-ajustée du ratio du temps d'attente avant la grossesse en fonction de l'âge de la femme en comparaison au temps à 21 ans.....	40
Figure 4: Compte ^a des follicules antérieurs en fonction de la moyenne d'exposition aux particules fines PM _{2,5} dans les 3 mois précédant l'observation	42
Figure 5: Relation entre le ratio ^a du temps d'attente pour obtenir une grossesse et l'IMC, par parité ^b	46
Figure 6: Fonctionnement du complexe hypothalamo-hypophysaire.....	49
Figure 7: Le cycle hormonal, ovarien et endométrial durant le cycle menstruel	50
Figure 8: Schéma des parcours thérapeutiques face à un problème d'infertilité	52
Figure 9: Schématisation de la méthodologie de recherche des médicaments impliqués dans le traitement de l'infertilité à partir des bases de données médicamenteuses en lignes et du SNDS.....	55
Figure 10: Schéma de l'action du citrate de clomifène dans la régulation hormonale du système reproducteur féminin.....	59
Figure 11: Schéma de la stimulation du développement folliculaire par les gonadotrophines.....	61
Figure 12: Répartition des abandons au cours des différentes étapes ^a de la prise en charge de l'infertilité	69
Figure 13: Circuit des données du SNDS.....	74
Figure 14: Répartition des régimes sociaux d'affiliation dans la population française couverte par l'assurance maladie en 2016.....	80
Figure 15: Historique de la constitution de l'EGB.....	82

Figure 16: Répartition par régimes et classes d'âge parmi les femmes de 20-49 ans dans l'EGB en 2017 (1 263 537 femme-année) et à partir des données de l'Insee (34 653 485 femmes).....	95
Figure 17: Evolution du recours aux traitements ^a de l'infertilité, France ^b , 2008-2017.....	105
Figure 18: Taux de recours aux traitements ^a de l'infertilité en fonction de l'âge, France ^b , 2008 et 2017	107
Figure 19: Estimation du recours aux traitements de l'infertilité chez les femmes âgées de ≥ 34 ans et de < 34 ans par régression logistique, France, 2008-2017.....	108
Figure 20: Recours aux traitements ^a de l'infertilité chez les femmes affiliées au régime général versus les femmes affiliées à l'ensemble des régimes parmi les femmes âgées de 20 à 49 ans incluses dans l'EGB ^b , France, 2017	109
Figure 21: Part de femmes traitées uniquement par induction de l'ovulation hors AMP ^a et part de femmes traitées par AMP ^b parmi l'ensemble des femmes traitées ^c dans l'année, France ^d , 2008-2017	110
Figure 22: Taux de recours uniquement aux traitements d'induction de l'ovulation ^a , taux de recours à l'AMP ^b , et taux de recours à l'ensemble des traitements de l'infertilité ^c par an en fonction de l'âge de la femme, France ^d , 2008-2017	112
Figure 23: Diagramme de sélection de la population d'étude.....	133
Figure 24: Graphique en forêt des résultats de l'analyse ^a dans la strate où le premier traitement est des gonadotrophines prescrites par un gynécologue ou un obstétricien, n=7 410 femmes	172
Figure 25: Graphique en forêt des résultats de l'analyse ^a dans la strate où le premier traitement est du citrate de clomifène prescrit par un gynécologue, n=6 972 femmes	173
Figure 26: Graphique en forêt des résultats de l'analyse ^a dans la strate où le premier traitement est du citrate de clomifène prescrit par un médecin généraliste, n=1 786 femmes	174
Figure 27: Résumé des associations dans le modèle d'abandon précoce du traitement d'induction de l'ovulation	187

Figure 28: Synthèse schématique des résultats de la thèse	192
Figure 29: Finale régionale MT180, 2019.	199
Figure 30 : Un Espoir, des espoirs, Parisciences 2019.....	200

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1: Présentation des bases de médicaments	217
Annexe 2: Liste des substances actives sélectionnées pour l'étude des traitements hormonaux de l'infertilité par classe ATC	218
Annexe 3: Schéma de la codification des identifiants de présentation CIP.....	219
Annexe 4: Catégories d'identifiants potentiels dans le DCIR, le PMSI MCO et l'EGB220	
Annexe 5: Publication intitulée « Infertility Treatment in France, 2008-2017: A Challenge of Growing Treatment Needs at Older Ages », American Journal of Public Health, 2020	221
Annexe 6: L'accès théorique aux centres d'AMP en 2011	224
Annexe 7: Nonaccès à la FIV dans les 24 mois suivant le début du traitement d'induction de l'ovulation chez 18 057 femmes en France continentale hors Ile de France, en échec du traitement d'induction de l'ovulation, modèle logistique multiniveaux multivarié ^a	225
Annexe 8: Accès à la FIV dans un délai ≥ 12 mois suivant l'initiation de l'induction de l'ovulation chez 5 474 femmes en échec du traitement d'induction de l'ovulation et ayant eu accès à la FIV, modèle logistique multiniveaux multivarié ^a , France continentale hors Ile de France 2016	226

LISTE DES ABREVIATIONS

OMS	Organisation Mondiale de la Santé
SOP	Syndrome des Ovaires Polykystiques
IST	Infection Sexuellement Transmissible
IMC	Indice de Masse Corporelle
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
FSH	Follicule Stimulating Hormone
LH	Luteinizing Hormone
SNC	Système Nerveux Central
AMP	Assistance Médicale à la Procréation
IO	Induction de l'Ovulation
IA	Insémination Artificielle
FIV	Fécondation In Vitro
ICSI	Injection Intra-Cytoplasmique de Spermatozoïde
ATC	Anatomique, Thérapeutique et Chimiques
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
CIP	Code Identifiant de Présentation
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
CT	Commission de Transparence
HAS	Haute Autorité de Santé
RCP	Résumés des Caractéristiques des Produits
SNDS	Système National des Données de Santé
SNIIRAM	Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
CépiDc	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de Décès
CNSA	Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie
Cnamts	Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CMU-C	Complémentaire santé universelle

ALD	Affection de longue durée
PMSI MCO	Séjours en Médecine, Chirurgie et Obstétrique (PMSI)
PMSI SSR	Séjours des Soins de Suite et de Réadaptation (PMSI)
PMSI PSY	Séjours en Psychiatrie (PMSI)
PMSI HAD	Hospitalisations A Domicile (PMSI)
ACE	Actes et Consultations Externes
DCIR	Datamart de Consommation Inter Régime
EGB	Échantillon Généraliste des Bénéficiaires
DCIRs	Datamart de Consommation Inter Régime simplifié
EGBs	Échantillon Généraliste des Bénéficiaires simplifié
NIR	Numéro de sécurité sociale
RNIPP	Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques
RG	Régime Général
SLM	Sections Locales Mutualistes
MSA	Mutuelle Sociale Agricole
RSI	Régime Social des Indépendants
RATP	Régie Autonome des Transports Parisiens
SNCF	Société Nationale des Chemins de Fer français
MGEN	Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale
MG	Mutuelle Générale
MGP	Mutuelle Générale de la Police
MFP	Mutuelle Fonction Publique
MNH	Mutuelle Nationale des Hospitaliers
HFP	Harmonie Fonction Publique
MNT	Mutuelle Nationale Territoriale
CAMIEG	Caisse d'Assurance Maladie des Industries Electriques et Gazières
LMDE	La Mutuelle Des Etudiants
Insee	Institut national de la statistique et des études économiques

CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
Dom-Tom	Départements et Territoires d'Outre-Mer
NBAM	Code de la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale
FDep	Indice de Défavorisation sociale
IRDES	Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé
ESHRE	Société Européenne de Reproduction Humaine et d'Embryologie

Chapitre 1 ÉTAT DE L'ART

Ce chapitre introduit les éléments nécessaires à la compréhension des notions abordées dans la suite de la thèse. Nous aborderons dans une première partie des précisions terminologiques autour de la notion d'infertilité puis nous évoquerons les origines des infertilités. Nous parlerons dans une troisième partie des facteurs de risque de l'infertilité et nous détaillerons dans une quatrième partie les traitements de l'infertilité incluant leur mode d'action et la méthodologie utilisée pour leur référencement. Nous ferons ensuite un état des lieux de la littérature existante concernant l'épidémiologie des traitements de l'infertilité. Pour finir nous exposerons les objectifs de cette thèse.

I. L'INFERTILITE

A. Infertilité, infécondité, ou stérilité ?

Les enjeux liés à la reproduction humaine se trouvent souvent à la croisée de plusieurs disciplines. En démographie, médecine et épidémiologie, des terminologies différentes sont utilisées pour aborder les problèmes de reproduction. Dans le livre issu du colloque « Facteurs de la fertilité humaine » de l'Inserm Cargèse de 1981, le chapitre « Fécondité, fertilité, stérilité : problèmes de terminologie » explore les origines des confusions terminologiques et propose une terminologie unique utilisable par l'ensemble des spécialistes (Leridon et al., 1981). Près de 40 ans après, il n'existe toujours pas de consensus interdisciplinaire pour définir les problèmes de reproduction. Il y a sans doute dans chaque discipline des objectifs de recherche différents qui limitent l'utilisation d'un terme commun.

Les démographes ont plus spécifiquement travaillé sur le vocabulaire. Ils considèrent d'une part le fait d'avoir des enfants vivants, nommé la « fécondité ». Son inverse est l'infécondité, le fait de ne pas avoir d'enfant vivant (Leridon, 2010; Pressat, 1988).

Cette infécondité peut être volontaire (par exemple en raison de l'utilisation d'une contraception) ou involontaire. D'autre part, ils considèrent la fertilité, la capacité à avoir des enfants, dont l'inverse est l'infertilité. En médecine, les deux concepts « infécondité » et « infertilité » sont souvent non distingués.

D'un autre côté, la stérilité est définie par les démographes comme « l'incapacité définitive à procréer », qui survient quelques années avant la ménopause (Leridon, 2010). En médecine, elle est plutôt définie comme un état permanent d'infertilité (Zegers-Hochschild et al., 2017).

Au cours de cet écrit nous utiliserons le terme infertilité pour parler des difficultés à concevoir.

B. Quand peut-on parler d'infertilité ?

Le terme infertilité est défini dans le glossaire international de l'infertilité et des soins de l'infertilité comme « une maladie caractérisée par l'échec d'un aboutissement à une grossesse clinique après 12 mois et plus, de rapports sexuels réguliers non protégés, ou en raison d'une altération de la capacité d'une personne à se reproduire à titre individuel, ou avec son partenaire » (Zegers-Hochschild et al., 2017). Cependant, cette définition ne fait pas consensus, plusieurs paramètres utilisés pour définir l'infertilité ne sont pas tranchés, en particulier la définition de l'exposition à la grossesse et la durée d'exposition à la grossesse.

Dans la définition du glossaire international, l'exposition à la grossesse est définie par « des rapports sexuels réguliers non protégés » (Zegers-Hochschild et al., 2017). Cependant, dans de nombreuses études épidémiologiques basées sur des questionnaires, la mesure de rapports réguliers non protégés s'avère délicate, et c'est « l'attente d'une grossesse » ou « l'essai d'avoir une grossesse » qui est rapporté

(Chandra et al., 2014; Chin et al., 2017; Kelley et al., 2019a).

Par ailleurs, la durée d'exposition à la grossesse n'est pas fixée. Le glossaire international de l'infertilité et des soins de l'infertilité utilise une durée de 12 mois ou plus pour définir l'infertilité (Zegers-Hochschild et al., 2017). L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) a de son côté préconisé une durée d'exposition à la grossesse de 24 mois pour définir l'infertilité (Larsen, 2005). La société américaine de médecine reproductive a révisé sa définition de l'infertilité en 2013 en standardisant la période d'exposition à la grossesse sur l'âge des femmes, définissant ainsi l'infertilité par l'échec de grossesse pour une exposition sur une période de 12 mois ou plus chez les femmes de 20-34 ans, et de 6 mois ou plus chez les femmes de 35 ans et plus (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2013).

En outre, une partie des études utilise des indicateurs portant sur une infertilité prise en charge ou avérée. Par exemple dans certaines études basées sur des questionnaires, la visite chez le médecin pour des difficultés à concevoir est utilisée comme un indicateur, car cette information est moins sujette à des biais de mémoire. D'autres études basées sur des données cliniques utilisent quant à elles le diagnostic médical de l'infertilité ; en d'autres termes, le bilan d'infertilité ou encore la mise sous traitement de l'infertilité.

Jacobson et al montrent dans une récente revue de la littérature que l'estimation de l'infertilité et les caractéristiques de la population infertile dépendent très largement des définitions de l'infertilité utilisées dans les études épidémiologiques (Jacobson et al., 2018).

C. Mesure de l'infertilité

Il n'y a pas de sources de données évidentes à utiliser pour estimer l'infertilité puisque toutes les infertilités ne sont pas traitées. Les grandes enquêtes en population peuvent être utilisées mais celles-ci nécessitent de grands effectifs et une mise en place de procédures d'enquêtes assez lourdes.

La majorité des études épidémiologiques qui mesurent l'infertilité est basée sur la population des Etats-Unis. A partir des données de l'enquête américaine « National Survey of Family Growth » 17,0% des femmes de 20-44 ans ont déjà eu recours aux soins de l'infertilité (Chandra et al., 2014), alors que dans l'enquête « National Health and Nutrition Examination », 12,0% des femmes de 20-44 ans ont déclaré avoir attendu pendant une année ou plus pour être enceinte (Kelley et al., 2019a). Au Canada, à partir des données de l'enquête « Canadian Community Health » de 2009 et 2010, basée sur des couples mariés, la prévalence de l'infertilité était entre 11,5% et 15,7% selon la durée d'attente utilisée pour définir l'infertilité (Bushnik et al., 2012). En France, à partir d'un échantillon de ménages en population générale, 867 femmes de 18-44 ans ayant un partenaire masculin, sexuellement actives, et n'utilisant pas de moyen de contraception ont été interrogées. L'infertilité involontaire à 12 mois a été estimée à 24,0%. Il s'agit de la proportion de femmes exposées à une grossesse et qui n'ont pas eu de grossesse à 24 mois (Slama et al., 2012).

II. LES ORIGINES DE L'INFERTILITE

L'infertilité peut être d'origine féminine, masculine, mixte (c'est-à-dire féminine et masculine à la fois) ou inexpliquée. Pour étayer cette partie, nous utiliserons principalement l'ouvrage de MacKnight et Mackenzie, intitulé « Evaluation of infertility, Ovulation Induction and Assisted Reproduction » (MacKnight et Mackenzie 2016).

A. L'infertilité due à une cause féminine

L'infertilité féminine peut être due à différentes raisons : ovulatoire, cervicale, endométriale ou tubaire.

1. Infertilité d'origine ovulatoire

L'infertilité due à un dysfonctionnement de l'ovulation représente 21 à 25% des causes d'infertilité des couples (Lindsay et Vitrikas 2015). Pour que la fonction ovulatoire soit assurée, le bon déroulement d'autres fonctions est nécessaire. Il est notamment essentiel d'avoir des fonctions thyroïdiennes et surrénales normales, de même qu'une action correcte de l'insuline. La fonction ovulatoire peut être altérée et/ ou compromise par des évènements endocriniens provoquant un déséquilibre dans la régulation du cycle menstruel. Le Syndrome de l'Ovaire Polykystique (SOPK) est un exemple de cause d'infertilité dû à un dérèglement hormonal. Il conduit à une production d'androgènes excessive qui inhibe la maturation des follicules et donc l'ovulation. Le SOPK touche plus de 10% des femmes en âge reproductif et est considéré comme la première cause d'infertilité féminine (Escobar-Morreale, 2018; Joham et al., 2015; MacKnight and MacKenzie, 2016; Skiba et al., 2018).

2. Infertilité d'origine cervicale

Le col de l'utérus est arboré de glandes sécrétrices de mucus. Ce mucus a deux fonctions : la protection du système reproducteur contre les infections bactériennes et la conduite des spermatozoïdes vers le tractus supérieur. La consistance de ce mucus appelé glaire cervicale dépend du contexte hormonal auquel sont soumises les glandes sécrétrices. Durant la phase folliculaire et lorsqu'il y a une augmentation du taux d'œstrogène, les micelles composant la glaire s'alignent pour former des canaux qui guideront le sperme. Le pH basique de la glaire assure la survie des spermatozoïdes jusqu'à 4 jours après l'éjaculation. Après l'ovulation lorsque le taux de progestérone augmente, le mucus s'enrichit en sel. Il devient plus épais donc plus hostile aux spermatozoïdes. Ainsi une inadéquation entre la consistance de la glaire et la phase du cycle menstruel est souvent expliquée par un dysfonctionnement hormonal ou glandulaire et peut avoir comme conséquence une infertilité d'origine cervicale (MacKnight and MacKenzie, 2016; Marshall et al., 2019). La glaire cervicale peut être examinée lors du bilan d'infertilité via au test post-coïtal dit aussi test de Hühner et/ou via un test croisé (Antoine, 2010; Lavaud, 1995; Zorn, 2006).

3. Infertilité d'origine endométriale

Un environnement endométrial hostile empêche l'implantation embryonnaire. Ces conditions sont expliquées par la progestérone qui peut induire un défaut de la phase lutéale, autrement dit la formation retardée de la muqueuse de l'endomètre s'illustrant par un sous-développement des polypes de l'endomètre et des fibromes sous-muqueux (MacKnight and MacKenzie, 2016).

L'endométriose est le développement anormal des glandes endométriales et du stroma extra utérin (Kennedy et al., 2005). Elle est associée à un plus grand risque d'infertilité, mais le mécanisme d'implication de l'endométriose dans l'infertilité est

inconnu à ce jour (Fadhlaoui et al., 2014; The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2006).

4. Infertilité d'origine tubaire

L'obstruction, ou l'altération des trompes de Fallope peut empêcher l'ovocyte et les spermatozoïdes de se rencontrer, on parle alors d'infertilité tubaire. Les IST (Infections Sexuellement Transmissibles) telles que les infections à Chlamydia, mycoplasme et gonocoque sont majoritairement à l'origine de cette infertilité, mais elles peuvent également être causées par une malformation tubaire ou une endométriose qui peut boucher la trompe ou la compresser (Egbe et al., 2020). Des pathologies tubaires sont identifiées chez 30% des femmes infertiles (Neveu et al., 2020).

5. Le cas de l'infécondité d'origine utérine

Après la fécondation, l'embryon s'implante au niveau de la paroi de l'utérus. Un problème au niveau de l'utérus peut causer des fausses couches récurrentes (Bender Atik et al., 2018). Les fausses couches sont distinctes de l'infertilité (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2013).

B. L'infertilité d'origine masculine

L'infertilité masculine est définie par une altération de la qualité du sperme. On parle généralement d'infertilité dans le cas où le spermogramme révèle une concentration en spermatozoïdes inférieure à 15 millions/ml, moins de 32% de spermatozoïdes mobiles ou moins de 4% de spermatozoïdes avec des formes typiques selon les références de l'OMS (Cooper et al., 2010). On estime que 40 à 50% des cas d'infertilité sont d'origine masculine (Kumar and Singh, 2015). L'infertilité d'origine masculine est présentée en détail dans l'ouvrage intitulé « Endocrinology of the Male Reproductive System and Spermatogenesis » (O'Donnell et al., 2000).

C. L'infertilité inexpliquée

Quinze pourcent des couples sont concernés par une infertilité dont l'origine n'est pas identifiée ; on parle d'infertilité inexpliquée. Ces couples ont l'ensemble de leurs examens cliniques et leurs bilans d'infertilité normaux, pourtant ils ne parviennent pas à concevoir (MacKnight and MacKenzie, 2016; Quaas and Dokras, 2008).

III. FACTEURS DE RISQUE DE L'INFERTILITE

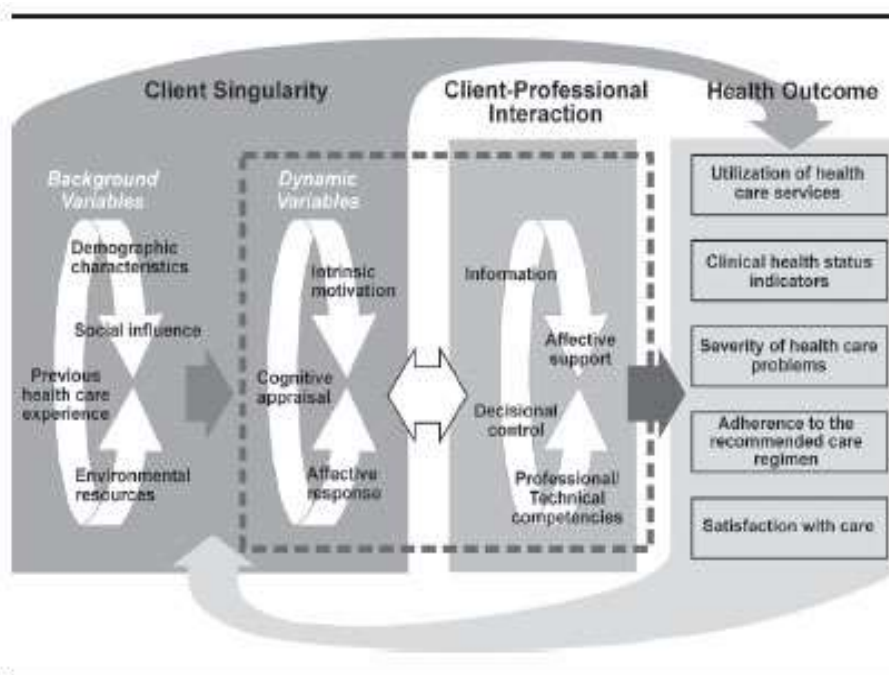
Seuls les facteurs de risque dont le niveau de preuve est élevé sont présentés dans cette partie, d'autres facteurs peuvent être mentionnés comme facteurs de contrôle dans les études citées ci-après, mais ne sont pas présentés car nous avons estimé que le niveau de preuve pour ces facteurs était moins élevé et/ou l'effet du potentiel facteur relativement limité.

A. Rappel de l'interaction santé-comportement

En santé publique, pour de nombreuses maladies, on suppose l'existence d'interactions complexes entre l'individu et son état de santé selon le modèle présenté Figure 1 (Cox, 2007). Les caractéristiques d'un individu (ses expériences, son environnement, son origine sociale et culturelle) impactent son comportement en matière de santé. Ce comportement est impliqué d'abord de façon directe dans l'état de santé de l'individu par l'adoption d'un mode de vie plus ou moins sain, puis indirectement avec l'accès et l'adhérence au parcours de soin. Ce modèle généraliste s'applique sans doute aussi à l'infertilité, mais la plupart des associations présentées sur la Figure 1 n'ont pas encore été explorées dans la littérature internationale. Nous développerons dans la suite du chapitre les principaux facteurs de l'infertilité féminine actuellement connus.

Figure 1: Modèle d'interaction santé comportement

Source: graphique reproduit de (Cox, 2007)



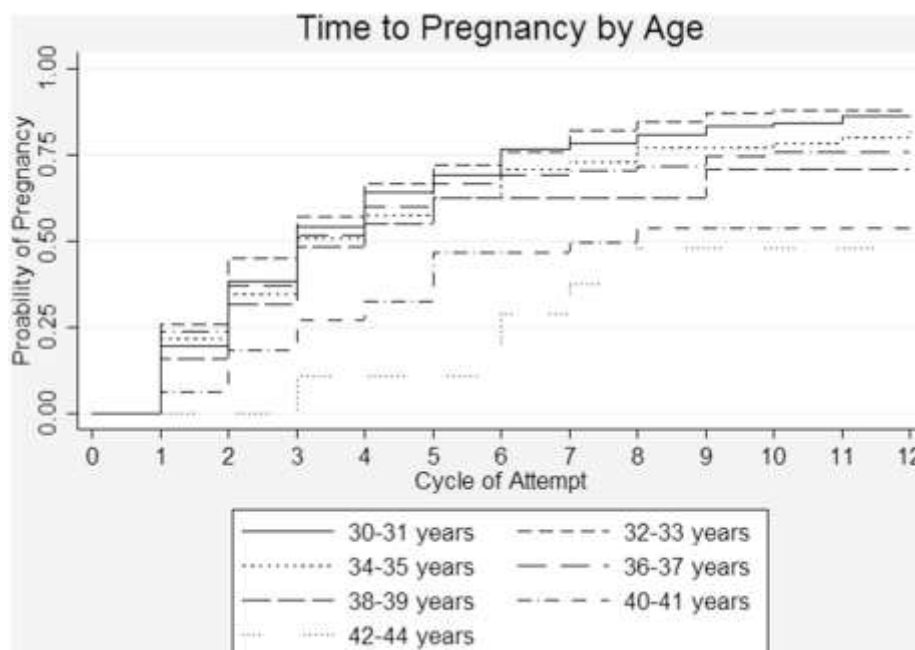
B. L'âge, un facteur déterminant

Chez la femme, l'activité reproductive est bornée par l'âge, elle commence à la puberté et dure jusqu'à la ménopause. Au cours de cette période, la femme voit sa réserve ovarienne diminuer (Ulrich and Marsh, 2019), mais aussi la qualité de ses ovocytes se dégrader (Toner, 2003). Cette évolution naturelle implique d'une part un déclin de la fertilité chez la femme d'âge avancé, et d'autre part des risques plus élevés de complications pendant la grossesse ainsi que des issues de grossesses indésirables (Chua et al., 2020; Luke and Brown, 2007; Waldenström, 2016). Une enquête à recrutement large (web, radio, mails, courrier) a été menée aux Etats-Unis sur des femmes de 30-44 ans qui n'avaient pas d'antécédent d'infertilité connu et qui essayaient de concevoir naturellement depuis moins de 3 mois. La cohorte constituée avait un haut niveau d'éducation, était majoritairement blanche et incluait un faible nombre de femmes ayant la quarantaine. L'analyse a montré des durées plus longues

pour aboutir à une grossesse chez les femmes les plus âgées (Figure 2) (Steiner and Jukic, 2016). Le temps médian pour concevoir était de 3 mois chez les femmes de moins de 38 ans, 4 mois chez les 38-39 ans, 8 mois chez les 40-41 ans et de plus de 12 mois chez les femmes de 42 ans et plus. Ceci s'explique par des probabilités de conception par cycle menstruel qui diminuent avec l'augmentation de l'âge.

Figure 2: Courbe d'estimation par Kaplan Meier de la probabilité cumulée de grossesse au fil des cycles d'attente de grossesse par classe d'âge

Source : graphique reproduit de (Steiner and Jukic, 2016)

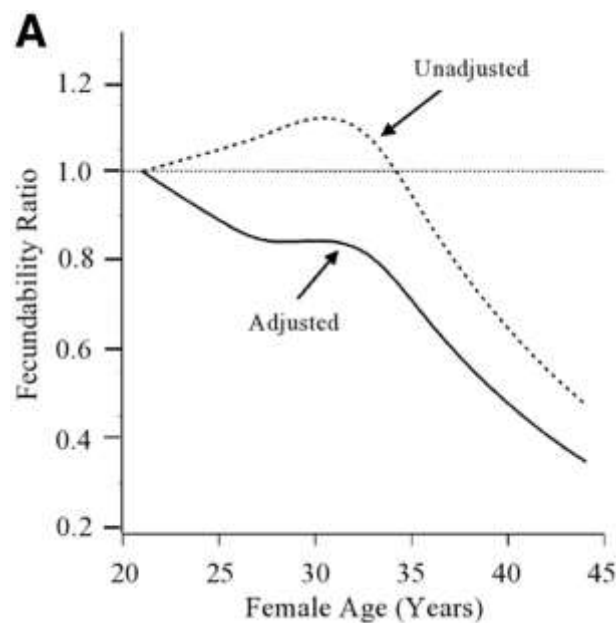


Dans cette étude, l'infertilité est définie comme le complément de la probabilité cumulée de la survenue de grossesse à 12 mois (c'est-à-dire la probabilité de ne pas avoir obtenu de grossesse au bout de 12 mois). Les auteurs observent un niveau d'infertilité de 10-20% jusqu'à 35 ans, contre 45% au début de la quarantaine chez les femmes multipares. Cette augmentation était encore plus élevée chez les femmes nullipares (Steiner et Jukic 2016). Une étude assez similaire basée sur une cohorte localisée aux USA et au Canada d'individus âgés de 21-45 ans qui cherchent à obtenir une grossesse, a estimé les ratios du temps d'attente avant la grossesse en fonction

de l'âge au début de la tentative par rapport aux femmes âgées de 21 ans dans la cohorte. L'estimation a été ajustée sur plusieurs facteurs comme la consommation de tabac, la consommation d'alcool, l'activité sportive, l'indice de masse corporelle, la dernière méthode de contraception utilisée, les revenus, la fréquence des rapports sexuels, et les caractéristiques du partenaire comme son âge ou son niveau d'éducation. Les résultats ont montré une chute du ratio à partir de 35 ans traduisant une forte augmentation du temps d'attente à partir de cet âge (Figure 3). Cette tendance est encore plus nette pour les femmes nullipares (Steiner and Jukic, 2016; Wesselink et al., 2017).

Figure 3: Estimation ajustée^a et non-ajustée du ratio du temps d'attente avant la grossesse en fonction de l'âge de la femme en comparaison au temps à 21 ans

Source : graphique reproduit de (Wesselink et al., 2017)



^a Ajustement sur la consommation de tabac, la consommation d'alcool, l'activité sportive, l'indice de masse corporelle, le dernier mode de contraception utilisé, les revenus, la fréquence des rapports, l'âge du partenaire ou son niveau d'éducation

Dans leur analyse des facteurs de risque de l'infertilité, Kelly-Weeder et Cox ont estimé via un modèle multivarié, le poids de l'âge sur l'infertilité. Une année d'âge

supplémentaire chez une femme semble augmenter le risque d'infertilité de 7,9% après ajustements (Kelly-Weeder and Cox, 2006).

Cependant, au-delà de l'effet majeur de l'âge de la femme sur les chances de conception, des études ont également rapporté un effet de l'âge de l'homme (Mazur and Lipshultz, 2018).

Une interaction a été mise en évidence entre l'âge de la femme et l'âge de l'homme qui augmente d'une part le risque d'infertilité (De La Rochebrochard and Thonneau, 2003), et d'autre part le risque de fausse couche lorsque les deux conjoints sont âgés (De La Rochebrochard and Thonneau, 2002). L'âge de l'homme semble surtout jouer un rôle sur le risque de fausse couche et de mortinatalité (Gourbin and Wunsch, 1999; Rychtařiková et al., 2004; Wunsch and Gourbin, 2002).

C. Exemples de facteurs environnementaux

1. Pollution de l'air

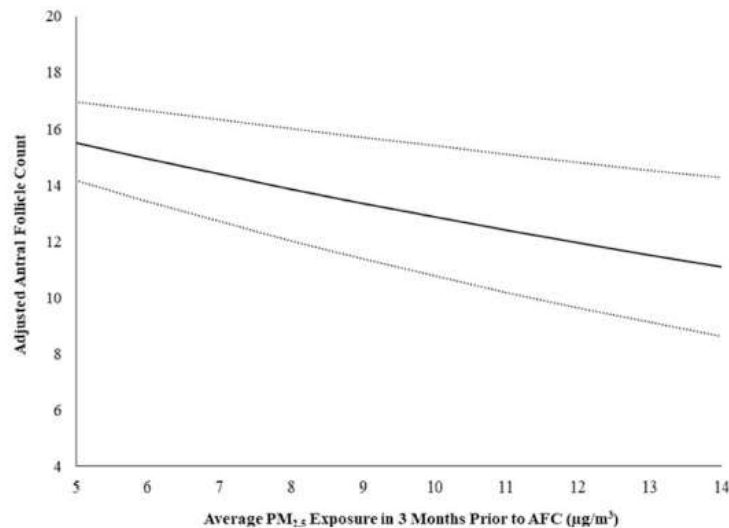
La pollution de l'air est associée à un risque plus élevé d'infertilité. Plusieurs revues ont rapporté l'effet de la pollution au travers des particules fines en aérosols portées par l'air sur l'infertilité (Carré et al., 2017; Checa Vizcaíno et al., 2016). Une augmentation de l'incidence de l'infertilité associée à l'exposition à la pollution atmosphérique a notamment été mise en évidence à partir des données de l'étude « Nurses' Health Study II » (Mahalingaiah et al., 2016).

Une étude basée sur 632 femmes américaines ayant consulté au Massachusetts General Hospital Fertility Center entre 2004 et 2015 a montré une association linéaire entre la concentration de particule fine $PM_{2.5}$ dans l'air et la réserve ovarienne. Une diminution du nombre de follicules antérieurs (follicules de 2 à 10 mm de diamètre) de 7,2% par augmentation de $2\mu\text{g}/\text{m}^3$ de la concentration de particule $PM_{2.5}$ dans l'air a

été mise en évidence (Figure 4) (Gaskins et al., 2019).

Figure 4: Compte^a des follicules antérieurs en fonction de la moyenne d'exposition aux particules fines PM_{2.5} dans les 3 mois précédant l'observation

Source : graphique reproduit de (Gaskins et al., 2019)



^a Ajusté sur l'âge, l'IMC, le statut tabacologique et l'année et la saison du comptage

2. Perturbateurs endocriniens

Les perturbateurs endocriniens chimiques sont des substances ou des combinaisons de substances qui altèrent les fonctions du système endocrinien, et ont par conséquent un effet perturbateur des régulations hormonales. Ils ont été majoritairement produits par l'industrie et sont aujourd'hui présents dans la plupart des biotopes de notre environnement. Leurs disséminations soulèvent de grandes inquiétudes dans la communauté scientifique depuis quelques années et surtout en santé reproductive qui est considérée comme étant la plus vulnérable aux perturbateurs endocriniens (Caserta et al., 2011, 2008; Diamanti-Kandarakis et al., 2009; Kim et al., 2019).

Une très récente revue de la littérature a détaillé la liste des perturbateurs

endocriniens qui ont des effets sur la santé reproductive (Kahn et al., 2020). Le Bisphénol A augmente le risque du SOPK qui est une cause importante d'infertilité féminine (Caserta et al., 2014; Kahn et al., 2020; Rossi et al., 2016). Les Phtalates semblent eux augmenter le risque d'endométriose (Cai et al., 2019).

D. Exemple de facteurs de risques comportementaux

1. La consommation de tabac

Les effets néfastes de la cigarette sur la grossesse sont largement documentés dans la littérature, à la différence de l'association entre cigarette et infertilité (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2018). Deux revues de la littérature de la fin des années 90 ont conclu à une association entre l'infertilité et la consommation de cigarettes mais ont souligné le besoin d'études plus solides pour quantifier l'effet de la cigarette sur l'infertilité (Augood et al., 1998; Wallach et al., 1996). Plus récemment, une étude danoise basée sur une cohorte de 3 773 femmes âgées de 18 à 40 ans qui projetaient d'avoir une grossesse, a montré que le fait d'être ou d'avoir été fumeuse de cigarettes durant plus de 10 ans, était associé à une diminution de la probabilité de concevoir par cycle. La probabilité de conception par cycle était réduite de 15% chez les fumeuses dont la durée d'exposition tabagique était ≥ 10 ans par rapport à celles qui n'avaient jamais fumé. L'étude n'a pas mis en évidence d'association entre l'exposition à la fumée passive et la probabilité de conception par cycle, ni entre le temps écoulé depuis l'arrêt de fumer et la probabilité de conception par cycle (Radin et al., 2014). Dans une étude nord-américaine, une réduction de la probabilité de conception par cycle a été mise en évidence chez les grandes fumeuses (Wesselink et al., 2019). Enfin, Spara et al ont montré au Michigan et au Texas des temps avant de concevoir plus long chez les femmes fumeuses que chez celles qui n'ont jamais fumé (Sapra et al., 2016).

Les cigarettes contiennent beaucoup de substances différentes, dont des

perturbateurs endocriniens (Dechanet et al., 2011). Les mécanismes biologiques sous-jacents à la réduction de la probabilité de concevoir associée à la cigarette ne sont pas complètement connus notamment du fait du nombre de substances contenues dans la cigarette. Plusieurs revues de la littérature ont rapporté des effets de la cigarette sur la maturation du follicule ovarien et la sécrétion des stéroïdes sexuels, pouvant affecter la fertilité (Budani and Tiboni, 2017; De Angelis et al., 2020; Dechanet et al., 2011).

En outre, les fumeuses ont un risque plus élevé de survenue d'une ménopause précoce, du fait d'un taux plus élevé de dégénérescence folliculaire (Peck et al., 2016; Whitcomb et al., 2018).

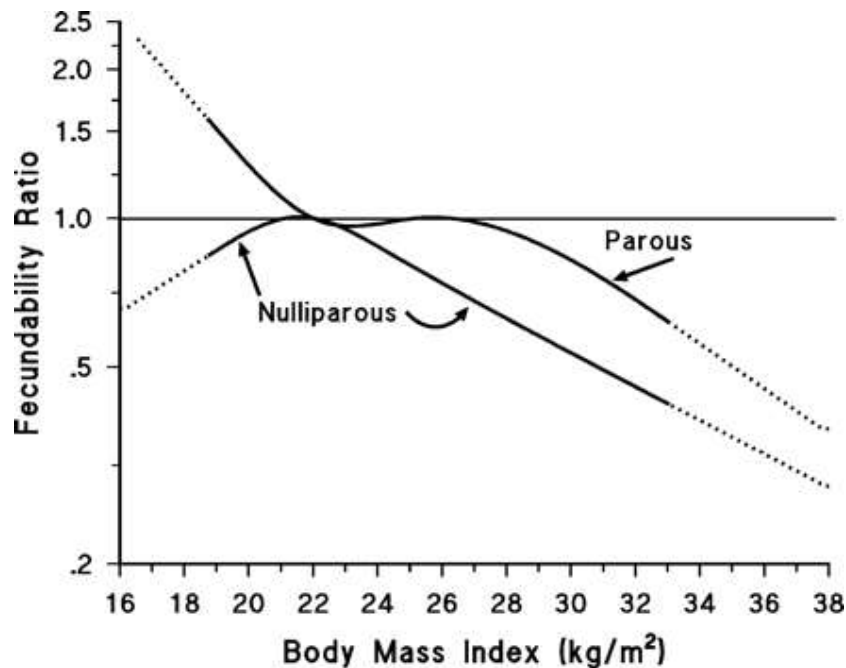
2. Obésité, exercice et nutrition

L'obésité est définie par un IMC (Indice de Masse Corporelle) ≥ 30 kg/m². Elle est connue comme étant à l'origine de dérèglements métaboliques qui engendrent de nombreuses comorbidités, dont l'infertilité. L'obésité affecte par plusieurs mécanismes complexes des éléments du système reproducteur tels que les ovocytes, l'endomètre et l'implantation de l'embryon (Broughton and Moley, 2017; Schulte et al., 2015; Talmor and Dunphy, 2015). Les cellules adipeuses sécrètent chez les femmes les stéroïdes sexuels qui sont impliqués dans la maturation des ovocytes (Bohler et al., 2010). L'hypertrophie des adipocytes dans le cas de l'obésité induit un niveau de sécrétion d'hormones stéroïdiennes plus élevé que la norme, ce qui affecte la production de gonadotrophines et donc le bon déroulement de l'ovulation. Ceci peut conduire à différentes manifestations cliniques comme des dysfonctionnements ovulatoires ou le SOPK (Broughton and Moley, 2017; Giviziez et al., 2016). Gambineri et al détaillent dans leur revue de la littérature plus précisément les mécanismes connus par lesquels l'obésité peut être impliquée dans l'infertilité (Gambineri et al., 2019).

Une étude épidémiologique danoise a estimé l'effet de l'obésité sur le temps d'attente de la grossesse. Les ratios ajustés des temps d'attente en fonction de l'IMC par rapport au temps pour un IMC de 22 kg/m² sont présentés dans la Figure 5. Les résultats montrent un déclin du ratio avec l'augmentation de l'IMC. Une femme souffrant d'une obésité dite sévère (IMC \geq 35 kg/m²) voit son temps d'attente pour être enceinte augmenter de plus de 50% par rapport à une femme de poids normal ($20 \leq$ IMC \leq 24 kg/m²) (Wise et al., 2010) (Figure 5). Des résultats similaires ont été observés aux Pays-Bas au sein d'une cohorte de plus de 3 000 couples entamant un bilan d'infertilité. La diminution de la probabilité ajustée de grossesse spontanée a été estimée de 4% par kg/m² supplémentaire (Van Der Steeg et al., 2006).

Figure 5: Relation entre le ratio^a du temps d'attente pour obtenir une grossesse et l'IMC, par parité^b

Source: graphique reproduit de (*Wise et al., 2010*)



^a Ajusté sur l'âge, le tour de hanche, la régularité du cycle, l'âge du partenaire, l'IMC du partenaire, la pratique d'activité physique, le statut de consommation de tabac, la longueur du cycle, le statut de consommation d'alcool et la fréquence des rapports sexuels

^b nullipare ou multipare

Des études évoquent une association entre l'alimentation et la fonction reproductive par exemple en lien avec la survenue de la puberté (De La Rochebrochard, 2000), ou en lien avec l'infertilité d'origine ovulatoire. Le régime alimentaire méditerranéen semble diminuer le risque d'infertilité, à contrario une alimentation trop riche en protéine et pauvre en nutriments semble augmenter le risque d'infertilité (Chavarro et al., 2008, 2007; Rossi et al., 2016; Silvestris et al., 2019).

L'étude du rôle de l'exercice physique sur les capacités à concevoir, montre quant à elle des risques de perturbation de la fonction ovulatoire selon une courbe en U en

fonction de la fréquence de l'activité. Les femmes ayant une activité avec un rythme très soutenu ont un risque plus important de perturbation de l'ovulation par rapport à celle n'ayant pas d'activité alors que les femmes exerçant une activité à une fréquence et intensité modérée ont un risque plus faible de perturbation de l'ovulation (Rossi et al., 2016). La perturbation de la fonction reproductrice serait liée à un déséquilibre entre l'apport nutritif et la dépense énergétique (Hakimi and Cameron, 2017; Kaneda et al., 2020; Rosetta, 1996).

IV. LES TRAITEMENTS DE L'INFERTILITE

Pour comprendre les modes d'action des différents traitements de l'infertilité, nous devons d'abord introduire la régulation hormonale du cycle menstruel.

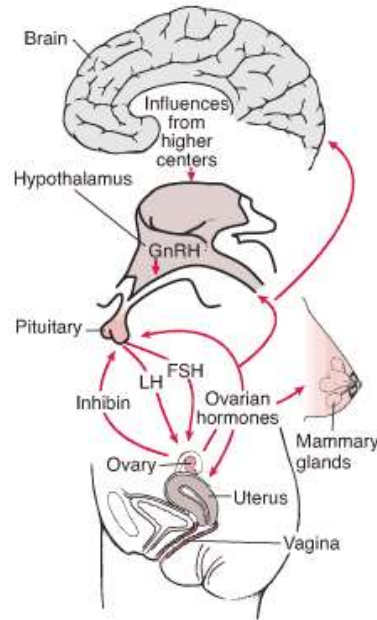
A. La régulation hormonale du cycle menstruel

Le système reproducteur humain est régulé hormonalement. La communication hormonale entre les organes et tissus se fait par le transit humoral de l'hormone sécrétée vers des récepteurs spécifiques de l'hormone en question au niveau des tissus cibles. Le complexe hypothalamo-hypophysaire est à la tête de la régulation hormonale de la fonction reproductive chez l'homme comme chez la femme.

Les principaux organes impliqués sont l'hypothalamus, l'hypophyse, les ovaires et l'utérus. L'hypothalamus sécrète la GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) qui arrive au niveau des récepteurs de la GnRH de la glande hypophysaire. L'hypophyse sécrète alors les hormones FSH (Follicule Stimulating Hormone) et LH (Luteinizing Hormone). La Figure 6 illustre le fonctionnement du complexe hypothalamo-hypophysaire (Knudtson and McLaughlin, 2016).

Figure 6: Fonctionnement du complexe hypothalamo-hypophysaire

Source : graphique reproduit de (*Knudtson and McLaughlin, 2016*)



L'ovaire très vascularisé reçoit la FSH nécessaire à la maturation des follicules primaires. Un seul des follicules primaires entre dans un processus de maturation. C'est alors le début du cycle menstruel.

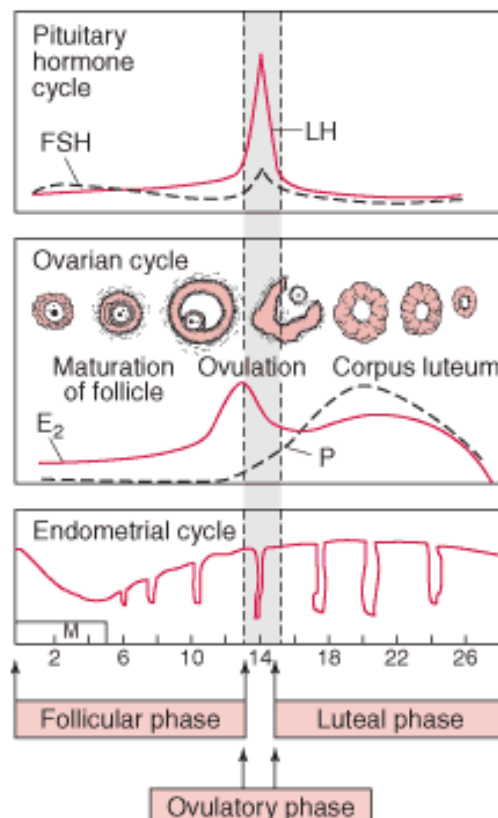
Le cycle menstruel se décompose en deux phases : « la phase folliculaire » de 0 à 14 jours et « la phase lutéale » de 14 à 28 jours (Figure 7).

Durant la première phase, le follicule primaire devient follicule secondaire et sécrète alors une nouvelle hormone : l'œstrogène. Les faibles concentrations d'œstrogènes pendant les dix premiers jours du cycle menstruel induisent un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de l'hormone hypophysaire LH. Après ces 10 jours, des concentrations d'œstrogènes fortes stimulent la sécrétion de LH et déclenchent l'ovulation. La phase folliculaire se termine après l'ovulation (Figure 7).

Durant la phase lutéale, le corps jaune, qui est le follicule mature post ovulation, sécrète un inhibiteur de l'œstrogène (anti-œstrogène) et de la progestérone. L'anti-œstrogène est à l'origine d'un rétrocontrôle négatif pour la sécrétion hypophysaire de LH et FSH, la progestérone est aussi impliquée dans un rétrocontrôle négatif, mais au niveau de la sécrétion hypothalamique de la GnRH cette fois. Au 21^{ème} jour du cycle menstruel, le corps jaune dégénère ; s'amorce alors une diminution de la production de la progestérone et d'anti-œstrogènes indiquant la fin d'un cycle et le début du cycle suivant avec une reprise progressive de la sécrétion de GnRH (Figure 7) (Knudtson and McLaughlin, 2016).

Figure 7: Le cycle hormonal, ovarien et endométrial durant le cycle menstruel

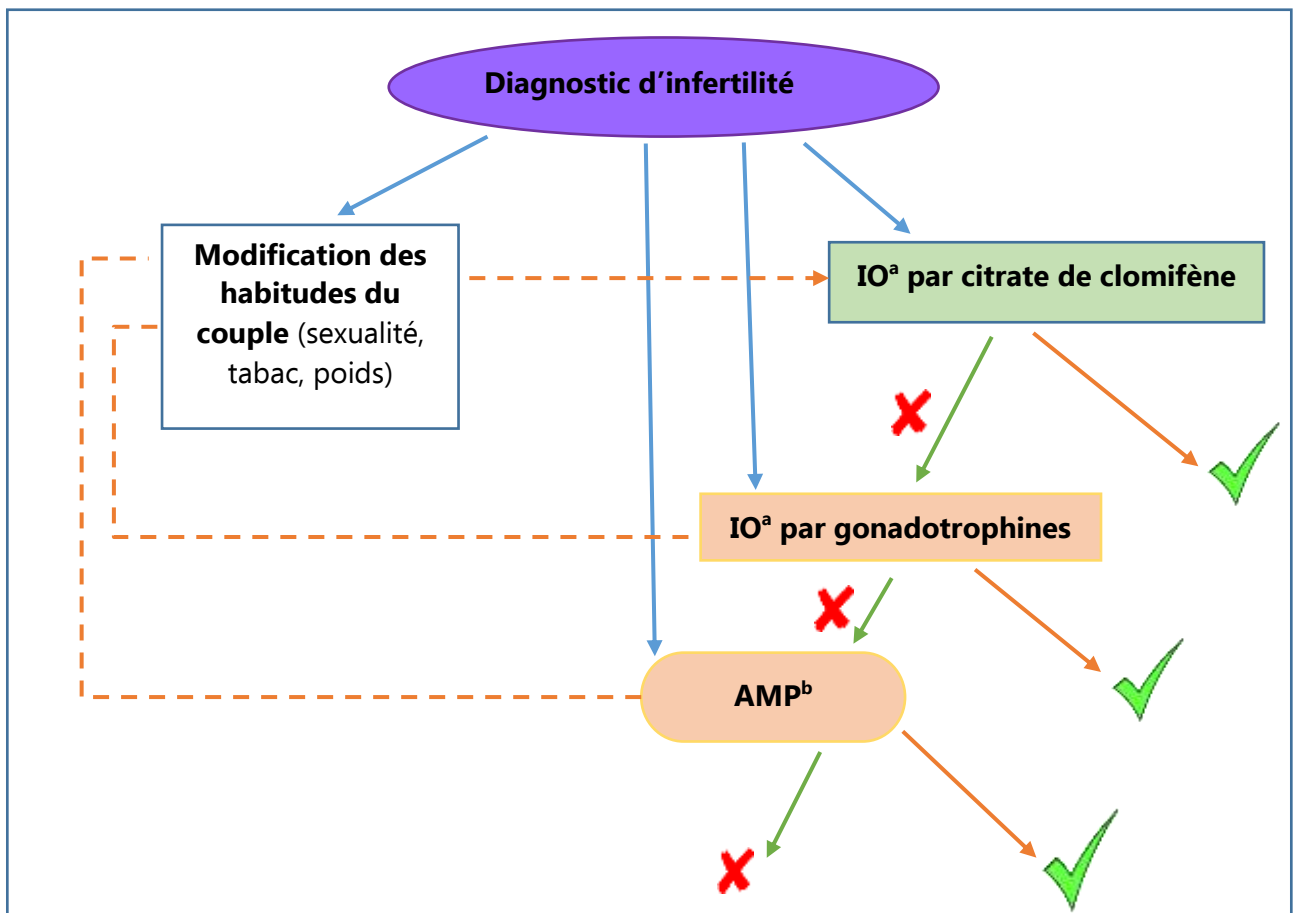
Source : graphique reproduit de (Knudtson and McLaughlin, 2016)



B. Les grands schémas thérapeutiques

La Figure 8 résume les parcours thérapeutiques les plus fréquemment empruntés lors de la prise en charge de l'infertilité. Le couple éprouvant des difficultés à concevoir peut consulter un médecin généraliste ou directement un gynécologue. Le traitement de première intention peut varier selon le profil du couple. Dans la littérature, on retrouve qu'en cas de problèmes ovulatoires, c'est le citrate de clomifène, un anti-oestrogène, qui est généralement utilisé en premier. Si la patiente ne répond pas au traitement, elle est dirigée vers un gynécologue pour être traitée par gonadotrophines, puis AMP (assistance médicale à la procréation) en cas d'échec de l'induction de l'ovulation par gonadotrophines ou directement par AMP selon son profil. Dans les deux cas, des bilans poussés chez les deux partenaires sont nécessaires avant d'entamer les traitements. (MacKnight and MacKenzie, 2016; Merviel et al., 2017).

Figure 8 : Schéma des parcours thérapeutiques face à un problème d'infertilité



- Légendes :**
- ✗ Échec du traitement
 - ✓ Succès du traitement
 - Chemin si succès
 - Chemin si échec
 - Début de chemin selon le profil de femme
 - Chemin de retour possible

^a Induction de l'ovulation

^b traitement par assistance médicale à la procréation (Insémination Artificielle (IA), Fécondation In Vitro (FIV) avec ou sans ICSI (Injection Intra-Cytoplasmique de Spermatozoïde))

C. Les substances actives et modes d'action

1. Méthode de recensement des traitements

Le but de cette partie est de décrire la méthode utilisée pour faire l'inventaire des médicaments utilisés pour le traitement d'infertilité puis de décrire les modes d'action des substances actives des médicaments identifiés.

Il est important de préciser certaines définitions pour la suite de cette partie. Un médicament ou une spécialité pharmaceutique sont définis par un nom commercial. Un médicament a plusieurs présentations correspondant aux différentes formules commerciales, modalités de prises et concentrations.

Notre méthodologie de recherche consiste à identifier les classes « Anatomique, thérapeutique et chimiques », dites classes ATC, dont font partie les traitements de l'infertilité. Les classes ATC, définies par le Collaborating Center for Drug Statistics Methodology de l'OMS correspondent aux différents systèmes ou groupes d'organes ciblés par les médicaments (WHO, 2018). Dans le classement ATC, deux classes ont été retenues comme regroupant l'ensemble des médicaments pour le traitement de l'infertilité, dans le cadre d'une induction de l'ovulation ou dans le cadre de l'AMP :

G03G – Gonadotrophines et autres stimulants de l'ovulation

H01CA01 - Hormone entraînant la libération de gonadotrophines

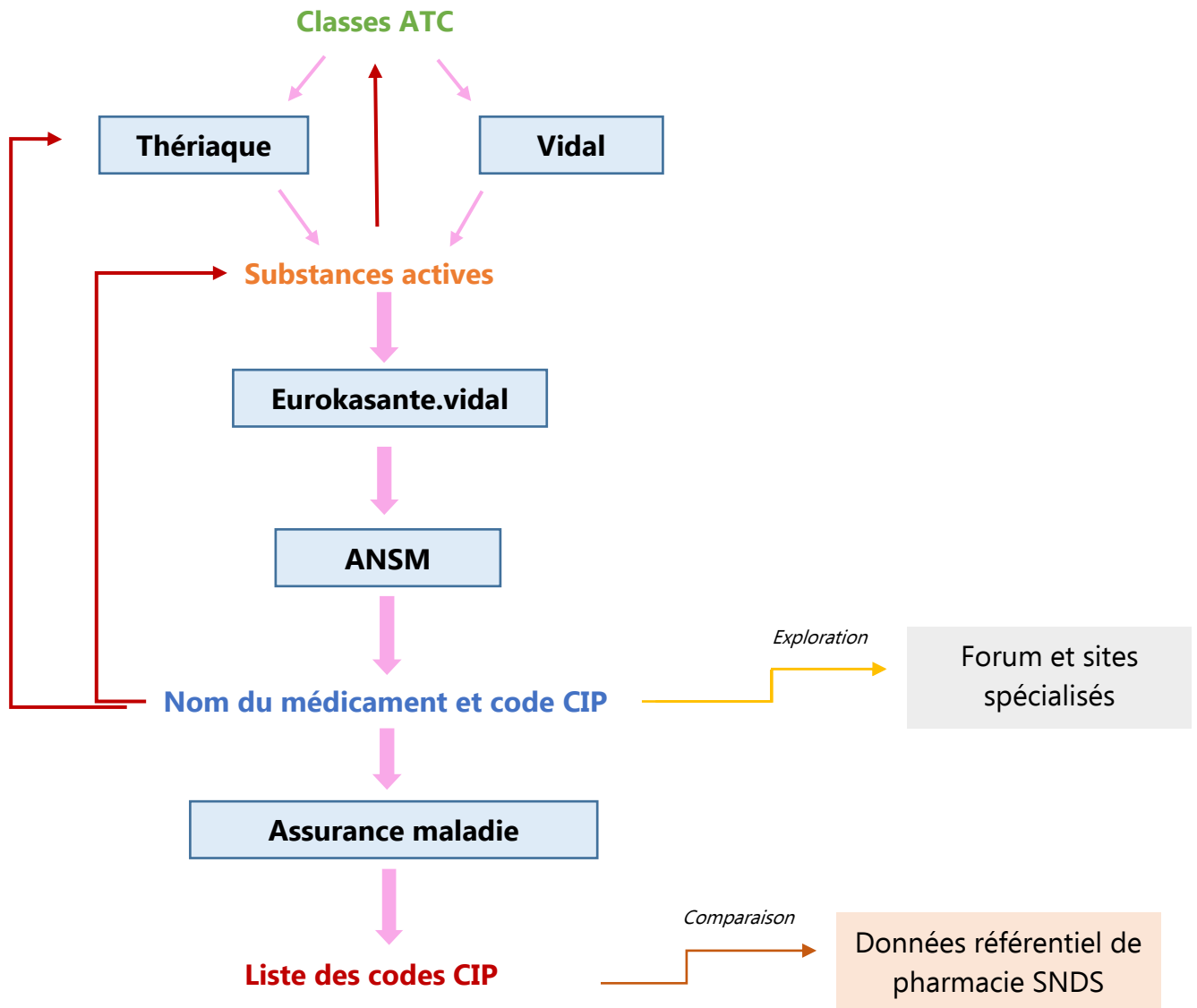
La Figure 9 explique la méthodologie utilisée pour arriver à la liste finale de médicaments. Les bases de médicaments utilisés dans cette démarche sont présentées en Annexe 1.

La recherche a été initiée à partir de la base Vidal qui est une base de médicaments fiable et à partir de laquelle on peut faire une recherche par classe ATC. Cette

recherche a également été réalisée avec la base Thériaque pour comparaison. Deux grandes sous-classes regroupent l'ensemble des substances actives de la classe G03G : les Gonadotrophines (classe G03GA) et les Stimulants synthétiques de l'ovulation (classe G03GB). La liste des substances actives des deux précédentes classes ATC sont présentées en Annexe 2.

À partir du répertoire de médicaments de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé), l'ensemble des spécialités relatives à ces substances actives ont été recherché puis comparé au référentiel de pharmacie du Système National des Données de Santé. Des explorations ont aussi été réalisées sur des forums et sites spécialisés du traitement de l'infertilité.

Figure 9: Schématisation de la méthodologie de recherche des médicaments impliqués dans le traitement de l'infertilité à partir des bases de données médicamenteuses en lignes et du SNDS



SOURCES :

Base de données Thériaque :

<http://www.theriaque.org/apps/contenu/journal.php?menu=4>

Base de données Vidal : <https://www.vidal.fr/>

Base de données Eurokasanté.vidal : <https://eurekasante.vidal.fr/>

Base de données de l'ansm : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/>

Base de données de l'assurance maladie :

http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index.php?p_site=AMELI

Un travail de validation par présentation a ensuite été réalisé. Nous avons exclu les présentations dont les dates d'abrogation ou radiation étaient antérieures à 2007. Les présentations non exclues ont par la suite été étudiées par une gynécologue spécialiste des traitements de l'infertilité, le Dr Juliette Guibert¹. La liste des présentations retenues après expertise est dans le Tableau 1.

La méthodologie utilisée nous a permis au total de retenir 64 présentations pour le traitement de l'infertilité. Chacune de ces présentations est identifiée par un code CIP. Le code CIP est le Code Identifiant de Présentation, il permet d'identifier chacune des présentations. Il a pour objectif de codifier et d'assurer la traçabilité du produit. Toute présentation disposant d'une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) possède un code CIP. Initialement à 7 chiffres, le code CIP a été remplacé par un code à 13 chiffres depuis le 1^{er} janvier 2009. La méthodologie de codification est présentée dans l'Annexe 3.

Nous avons construit un tableau avec la liste des médicaments identifiés par grande famille de substances actives (Tableau 1). À partir des noms commerciaux, nous avons retrouvé pour chaque spécialité le rapport de la Commission de Transparence (CT) sur le site de l'Haute Autorité de Santé (HAS), ainsi que leurs Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) sur les sites de l'ANSM² et de l'agence européenne du médicament³ (European Medicines Agency). Des précisions supplémentaires ont été recherchées sur le site officiel de la base de données publique des médicaments⁴. Ces informations nous ont permis de décrire les modes d'action de chaque spécialité.

¹ Je remercie chaleureusement Juliette Guibert pour tout l'intérêt et le temps qu'elle a accordé à ce travail d'expertise

² <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/>

³ <https://www.ema.europa.eu/en>

⁴ <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

Tableau 1: Présentations pharmaceutiques impliquées dans le traitement de l'infertilité par induction de l'ovulation ou par AMP, 2008-2017

Famille	Classe ATC	Substance active	CIP	Nom
Gonadotrophines	G03GA02	GONADOTROPHINE MENOPAUSIQUE HUMAINE	3400927390920	MENOPUR 600 UI/ML PDRE SOLV SOL INJ 1
			3400935681614	MENOPUR 75 UI PDR ET SOL INJ 5
	G03GA04	UROFOLLITROPHINE	3400935777348	FOSTIMON 150UI/1ML SOL INJ 1
			3400935777409	FOSTIMON 150UI/1ML SOL INJ 5
			3400935777119	FOSTIMON 75UI/1ML SOL INJ 1
			3400935777287	FOSTIMON 75UI/1ML SOL INJ 5
			3400937609647	FOSTIMONKIT 150 UI SOL INJ 1/1 ML
			3400937609708	FOSTIMONKIT 150 UI SOL INJ 5/1 ML
			3400927435966	FOSTIMONKIT 225 UI/ML PDRE SOLV SOL INJ 1/1 ML
			3400927436048	FOSTIMONKIT 225 UI/ML PDRE SOLV SOL INJ 5/1 ML
			3400927436109	FOSTIMONKIT 300 UI/ML PDRE SOLV SOL INJ 1/1 ML
			3400927436277	FOSTIMONKIT 300 UI/ML PDRE SOLV SOL INJ 5/1 ML
			3400937609357	FOSTIMONKIT 75 UI SOL INJ 1/1 ML
			3400937609418	FOSTIMONKIT 75 UI SOL INJ 5/1 ML
	G03GA05	FOLLITROPINE ALPHA	3400927939150	BEMFOLA 150 UI/0,25 ML SOL INJ STYLO 1/0,25 ML
			3400927939211	BEMFOLA 225 UI/0,375 ML SOL INJ STYLO 1/0,375 ML
			3400927939389	BEMFOLA 300 UI/0,50 ML SOL INJ STYLO 1/0,50 ML
			3400927939440	BEMFOLA 450 UI/0,75 ML SOL INJ STYLO 1/0,75 ML
			3400927939099	BEMFOLA 75 UI/0,125 ML SOL INJ STYLO 1/0,125 ML
			3400935780188	GONAL F 1050UI/1,75ML PDR ET SOL INJ 1
			3400936347977	GONAL F 300UI/0,5ML SOL INJ STYLO 1/0,5 ML
			3400935779878	GONAL F 450UI/0,75ML PDR ET SOL INJ 1
			3400936348059	GONAL F 450UI/0,75ML SOL INJ STYLO 1/0,75 ML
			3400935779298	GONAL F 75UI/1ML PDR ET SOL INJ 1
			3400935779359	GONAL F 75UI/1ML PDR ET SOL INJ 5
			3400936348110	GONAL F 900UI/1,5ML SOL INJ STYLO 1/1,5 ML
			3400935779588	GONAL-F 150 UI (11 MCG) PDRE SOLV SOL INJ 1
			3400935778987	GONAL-F 37,5 UI (2,8 MCG) PDRE SOLV SOL INJ 1
			3400927903021	OVALEAP 300 UI/0,5 ML SOL INJ CARTOUCHE 1
			3400927903199	OVALEAP 450 UI/0,75 ML SOL INJ CARTOUCHE 1
			3400927903250	OVALEAP 900 UI/1,5 ML SOL INJ CARTOUCHE 1

Famille	Classe ATC	Substance active	CIP	Nom
Gonadotrophines	G03GA06	FOLLITROPINE BETA	3400935140531	PUREGON 100UI/0,5ML SOL INJ FL 1/0,5 ML
			3400935140760	PUREGON 100UI/0,5ML SOL INJ FL 5/0,5 ML
			3400935140999	PUREGON 150UI/0,5ML SOL INJ 1/0,5 ML
			3400935141071	PUREGON 150UI/0,5ML SOL INJ 5/0,5 ML
			3400935309747	PUREGON 300UI/0,36ML SOL INJ CART 1/0,36 ML
			3400935139931	PUREGON 50UI/0,5ML SOL INJ FL 1/0,5 ML
			3400935140012	PUREGON 50UI/0,5ML SOL INJ FL 5/0,5 ML
			3400934140969	PUREGON 50UI/1ML PDR ET SOL 5
			3400935309808	PUREGON 600UI/0,72ML SOL INJ CART 1/0,72 ML
			3400935140241	PUREGON 75UI/0,5ML SOL INJ FL 1/0,5 ML
			3400935140302	PUREGON 75UI/0,5ML SOL INJ FL 5/0,5 ML
			3400936514133	PUREGON 900UI/1,08ML SOL INJ CART 1/1,08 ML
	G03GA07	LUTROPINE ALPHA	3400935496669	LUVERIS 75 UI PDRE SOLV SOL INJ 3
			3400935496430	LUVERIS 75UI PDR ET SOL INJ 1
	G03GA08	CHORIOGONADOTROPINE ALPHA	3400935525796	OVITRELLE 250 MCG PDRE SOLV SOL INJ 1
			3400936224520	OVITRELLE 250 MCG/0,5 ML SOL INJ 1
			3400921709476	OVITRELLE 250 MCG/0,5 ML SOL INJ STYLO 1/0,5 ML
	G03GA01	GONADOTROPHINE CHORIONIQUE	3400930458594	GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO 1500 6/1 ML
			3400930458426	GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO 1500 UI/1 ML SOL INJ 3/1 ML
3400930458075			GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO 5000 1/1 ML	
G03GA30	FOLLITROPINE, LUTROPINE	3400930089217	PERGOVERIS (300 UI + 150 UI) /0,48 ML 1 STYLO PREREMPLI	
		3400930089224	PERGOVERIS (450 UI + 225 UI) /0,72 ML 1 STYLO PREREMPLI	
		3400930089231	PERGOVERIS (900 UI + 450 UI) /1,44 ML 1 STYLO PREREMPLI	
Antiestrogène	G03GB02	CLOMIFENE	3400932623389	CLOMID 50MG CPR 5
			3400932800988	PERGOTIME 50 MG CPR SEC 5
Agoniste et antagoniste de la GnRH	H01CA	GONADORELINE	3400932843633	LUTRELEF 3,2 MG PDRE SOLV SOL INJ 1/10 ML
	H01CA	NAFARÉLINE	3400935352101	SYNAREL 0,2MG SOL ENDONAS 8ML 1/8 ML
	H01CC	ACETATE DE GANERELIX	3400927517044	FYREMADEL 0,25 MG SOL INJ 1
			3400927517105	FYREMADEL 0,25 MG SOL INJ 5
			3400935530189	ORGALUTRAN 0,25MG/0,5ML SOL INJ 1/0,5 ML
			3400935530240	ORGALUTRAN 0,25MG/0,5ML SOL INJ 5/0,5 ML
	H01CC	ACETATE DE CETRORELIX	3400935177902	CETROTIDE 0,25MG PDR ET SOL INJ 1
			3400935178152	CETROTIDE 3MG PDR ET SOL INJ 1

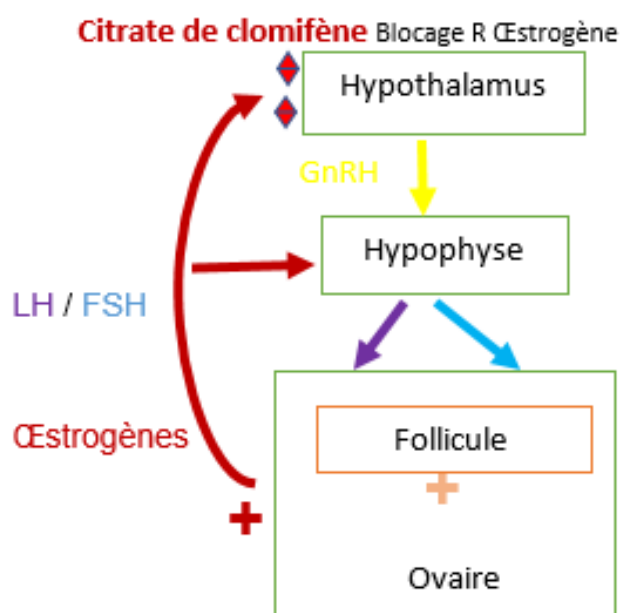
2. Mode d'action des traitements

Nous avons identifié trois grandes familles de traitements pouvant être classées selon leurs modes d'action.

a) Les anti-oestrogènes

Le citrate de clomifène est un **inducteur de l'ovulation**, connu pour être utilisé en première intention dans la prise en charge de l'infertilité (HAS, 2009a). D'après l'ANSM (Puech, 2010), il est recommandé en cas d'anovulation, de dysovulation hors cas d'insuffisance ovarienne ainsi que pour le Syndrome d'Ovaires Polykystiques (SOPK). Il est un analogue structurel et compétiteur de l'oestrogène ; il se fixe sur les récepteurs d'oestrogènes hypothalamiques, empêchant ces derniers de faire un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de GnRH. L'hypothalamus induit alors la sécrétion de FSH et de LH par la médiation de l'hypophyse (Figure 10). Il existait sous deux noms commerciaux sur notre période d'étude : CLOMID® et PERGOTIME® (ANSM, 2013; Ghasemi et al., 2013).

Figure 10: Schéma de l'action du citrate de clomifène dans la régulation hormonale du système reproducteur féminin



b) Les gonadotrophines et les gonadorélines

Différentes gonadotrophines sont utilisables au cours du traitement de l'infertilité. Elles peuvent être humaines d'origine urinaire, c'est-à-dire résultant d'une purification des urines de femmes ou humaines d'origine recombinante ce qui signifie qu'elles ont été produites par génie génétique en introduisant de l'ADN recombinant en général chez le hamster (Afssaps, 2007). On distingue trois grands types de fonctions aux gonadotrophines : **l'induction de l'ovulation**, **l'hyperstimulation ovarienne contrôlée** et **le déclenchement de l'ovulation**.

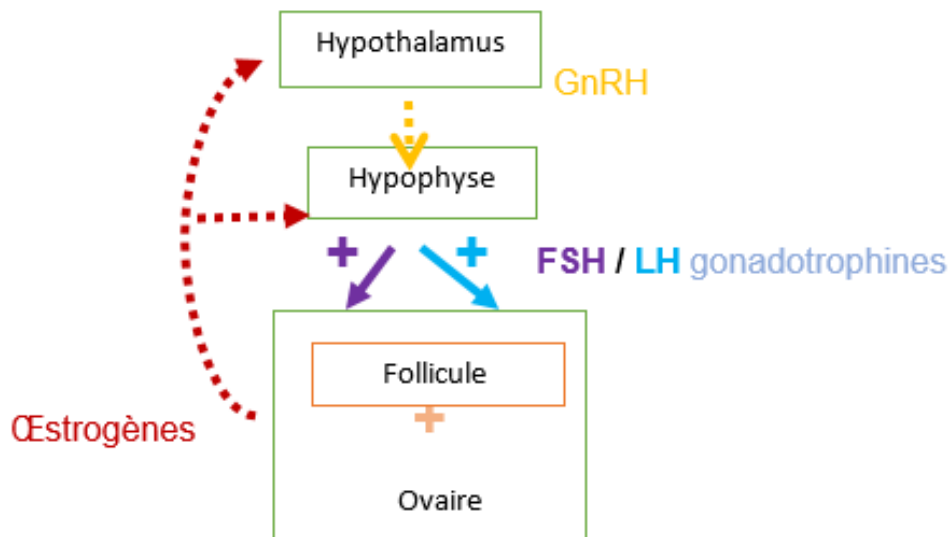
L'**induction de l'ovulation** est suivie d'un rapport sexuel ou d'une insémination artificielle.

L'acétate de gonadoréline est le principe actif essentiel pour l'induction de l'ovulation dans le cas d'infertilité dans les aménorrhées hypothalamiques. Il est souvent utilisé en association avec des gonadotrophines. Son utilisation est recommandée pour des patientes avec un diagnostic d'infertilité d'origine hypothalamique et dont l'hypophyse est fonctionnelle. Les gonadorélines jouent le rôle de la GnRH dans la régulation du cycle menstruel. Elles induisent la production hypophysaire des gonadotrophines FSH et LH qui assurent notamment la croissance folliculaire. L'acétate de gonadoréline se trouve dans le LUTRELEF® (ANSM, 2010; HAS, 2005).

Les ménotropines sont utilisées lors de traitements d'induction de l'ovulation, chez la femme lors d'anovulation due au SOPK, mais aussi chez la femme traitée sans réponse au citrate de clomifène. Elles jouent le rôle de stimulateur du développement folliculaire chez les femmes avec un hypogonadisme hypogonadotrope (taux bas de stéroïdes sexuels, FSH et LH). Les ménotropines sont des gonadotrophines à activité FSH et LH. Quelles soient d'origine recombinante ou urinaire, elles ont le même rôle que la LH et la FSH naturellement présentes dans le système de régulation hormonale de la reproduction

(Figure 7). La Figure 11 ci-dessous illustre l'implication des gonadotrophines dans le cycle menstruel. Les ménotropines (LH+FSH urinaire) sont contenues dans le MENOPUR®.

Figure 11: Schéma de la stimulation du développement folliculaire par les gonadotrophines



La follitropine alpha est recommandée pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes avec un déficit de LH et FSH (European Medicines Agency, 2017a; HAS, 2009b). Elle est utilisée en cas d'anovulation et lorsque la femme n'a pas répondu au traitement par le citrate de clomifène. La FSH alpha a exactement la même action que la forme urinaire (urofollitropine) contenue dans le FOSTIMONKIT®. C'est donc un inducteur de l'ovulation qui permet le développement du follicule de Graaf chez les femmes anovulatoires. Le GONAL-f® et ses biosimilaires, le BEMFOLA® et l'OVALEAP®, contiennent la FSH recombinante.

La follitropine bêta est indiquée dans le traitement de l'infertilité chez des femmes anovulatoires ne répondant pas au traitement par citrate de clomifène. Elle a le même mode d'action que les autres types de FSH. Elle stimule le développement folliculaire et la production d'hormones stéroïdiennes. La follitropine bêta est la substance active du PUREGON®.

La lutropine alpha est recommandée pour des femmes en déficit important de LH, correspondant à un taux endogène plasmatique $<1,2$ UI/l. Ce traitement doit être administré en même temps que la FSH associée (European Medicines Agency, 2017b). Il permet en association avec de la FSH, le développement du follicule de Graaf chez des patientes en déficit de LH. Le LUVERIS® contient de la lutropine alpha.

L'hyperstimulation ovarienne contrôlée est une étape capitale des traitements d'AMP. Elle permet le développement folliculaire multiple qui sera suivi par des ponctions ovocytaires afin de réaliser une fécondation in vitro (FIV). Elle est fréquemment précédée par un traitement de désensibilisation.

La désensibilisation par un agoniste ou un antagoniste de la GnRH permet d'éviter les pics prématurés de LH et d'augmenter le nombre d'ovocytes matures lors d'une hyperstimulation ovarienne contrôlée. La plupart des gonadotrophines utilisées lors d'induction de l'ovulation sont également utilisées pour l'hyperstimulation ovarienne contrôlée. Les seules différences sont les durées et les doses de traitement. Les gonadotrophines suivantes peuvent être impliquées dans l'hyperstimulation ovarienne contrôlée : les ménotropines, la follitropine alpha, la follitropine bêta et l'urofollitropine.

Le **déclenchement de l'ovulation** est réalisé via la choriogonadotropine alpha ou la gonadotrophine chorionique. C'est une étape qui peut parfois être nécessaire au cours d'un traitement d'induction de l'ovulation, mais elle est indispensable au cours d'un traitement d'AMP. Lorsque la taille des follicules est jugée adéquate (taille supérieure à 18 mm) au cours de la stimulation de la croissance folliculaire ou de l'hyperstimulation ovarienne contrôlée, le déclenchement de l'ovulation permet la maturation finale et la libération de(s) l'ovocyte(s) avant un rapport ou une insémination artificielle dans le cas d'une induction de l'ovulation, ou avant une ponction dans une démarche d'hyperstimulation ovarienne contrôlée.

Les Gonadotrophines chorioniques sont le principe actif de la Gonadotrophine chorionique Endo® (ANSM, 2012; HAS, 2008). Les gonadotrophines chorioniques sont contenues dans l'OVITRELLE® (European Medicines Agency, 2016).

V. EPIDEMIOLOGIE DES TRAITEMENTS DE L'INFERTILITE

A. Consultation et bilan médical

La consultation d'un médecin pour des difficultés à concevoir est l'étape précédant toute forme de traitement. D'après l'enquête américaine National Survey of Family Growth 2006-2010, 9,4% des femmes de 25-44 interrogées déclarent avoir reçu un avis médical pour les aider à obtenir une grossesse (Chandra, Copen, et Stephen 2014). Dans une cohorte en population générale dans l'état de Géorgie, c'est 13% des femmes de 22-45 ans qui ont consulté un médecin pour les aider à être enceinte (Chin et al., 2017). Néanmoins, ces proportions ne représentent qu'une partie des couples infertiles. Une part importante des couples infertiles ne sollicite pas un professionnel de santé. Ainsi, l'enquête américaine Nutrition, National Health and Nutrition Examination Survey, de 2013-16 a estimé que seulement 59,6% des femmes ayant déclaré avoir essayé de concevoir pendant au moins un an sans y parvenir, ont sollicité une aide médicale ou ont consulté (Kelley et al., 2019a). L'enquête américaine National Survey of Family Growth 2006-2010 a quant à elle estimé des taux de consultation pour un avis médical de 28,9% chez les femmes avec une infertilité (Chandra et al., 2014). En France, une étude basée sur un échantillon de femmes représentatif de la population générale montre que moins d'un tiers des femmes sollicite un avis médical pendant leur première année d'infertilité involontaire, et presque la moitié sollicite un avis dans les deux ans (Moreau et al., 2010). Une autre étude française a estimé à partir d'une enquête en population générale des taux encore plus faibles, 9% des couples ont consulté un médecin après 12 mois sans grossesse et 12,2% après 24 mois (Duron et

al., 2013).

B. Recours aux traitements de l'infertilité

1. Conditions et contexte de traitement

En France comme dans plusieurs pays européens, l'accès aux traitements de l'infertilité est légalement régulé. La régulation s'applique principalement aux traitements d'AMP. Les critères utilisés pour la régulation sont l'âge de la femme ou du couple pour certains pays, l'indication médicale, le fait d'être en couple ou pas et l'orientation sexuelle du couple (Tableau 2) (Berg Brigham et al., 2013). La loi de bioéthique régule en France l'éligibilité à l'AMP (Journal officiel de la République française, 2011). Elle permet le remboursement de l'IA et de la FIV chez les femmes âgées de moins de 43 ans, en couple avec un homme, sous indications médicales, jusqu'à respectivement 6 et 4 tentatives (Tableau 3) (Berg Brigham et al., 2013). La France fait partie des rares pays d'Europe qui prennent entièrement en charge les coûts des traitements d'AMP, mais ses conditions d'accès font partie des plus restrictives jusqu'à présent. La loi de bioéthique est révisée tous les 5 ans. Le nouveau projet de loi relatif à la bioéthique adopté le 31 juillet 2020, à l'assemblée et qui doit encore passer au Sénat (probablement en janvier 2021) élargit l'accès à l'AMP aux couples de femmes et aux femmes seules, et donne de nouveaux droits aux enfants conçus par AMP.

Tableau 2: Régulation légale de l'éligibilité au traitement de FIV en Europe en 2009

Source : tableau reproduit de (Berg Brigham et al., 2013)

Country	Age limit (years)	Only medical indications	Only couples	Only heterosexuals
Austria	None	Yes	Yes	Yes
Belgium	Strict <45	No	No	No
Denmark	Strict <45	No	No	No
Finland	None	No	No	No
France	Soft (child-bearing age)	Yes	Yes	Yes
Germany	None	Yes	Yes	Yes
Greece	Strict <50	No	No	No
Italy	Soft (child-bearing age)	Yes	Yes	Yes
Netherlands	Strict <45	Yes	No	No
Portugal	None	Yes	Yes	Yes
Spain	None	No	No	No
Sweden	Soft (child-bearing age)	Yes	Yes	No
UK	None	No	No	No

Tableau 3: Régulation légale de la couverture de la FIV en Europe en 2009

Source: tableau reproduit de (Berg Brigham et al., 2013)

Country	Coverage level	Maximum cycles covered	Age limit (years)	Only medical indications
Austria	Partial	4	Strict female <40, Male <50	Yes
Belgium	Full	6	Strict <40	Yes
Denmark	Partial	3	Strict <40	No
Finland	Partial	Varies	None	No
France	Full	4	Strict <43	Yes
Germany	Partial	3	Strict female <40, male <50	Yes
Greece	Partial	Varies	Strict <50	Yes
Italy	Partial	Varies	Soft (child-bearing age)	Yes
Netherlands	Full	3	Strict <45	Yes
Portugal	Partial	Varies	None	Yes
Spain	Partial	3	Soft	Yes
Sweden	Full	Varies	Soft (child-bearing age)	Yes
UK	Partial	Varies	Strict <40	Yes

2. Recours par traitement

Les traitements d'AMP sont les traitements d'infertilité les plus étudiés. Des registres nationaux d'AMP existent en Europe et dans le monde, et permettent de suivre l'évolution de l'utilisation de l'AMP à l'échelle internationale (Adamson et al., 2018; De Geyter et al., 2020). Nous pouvons voir au travers des données de ces registres européens, des

changements de la pratique comme par exemple la diminution de transferts multiples d'embryons (De Geyter et al., 2020, 2018; Ferraretti et al., 2012). Pour cette raison, le risque de grossesses multiples a sensiblement été diminué ces dernières années (Adamson et al., 2018). Les informations des registres sont à l'échelle du cycle, et non à l'échelle de la femme, ce qui ne permet pas d'avoir une approche populationnelle pour l'analyse de l'évolution des traitements d'AMP. Cependant, l'AMP ne représente qu'une part de la prise en charge de l'infertilité. Parmi les femmes de 25-44 ayant déclaré dans l'enquête américaine National Survey of Family Growth 2006-2010 avoir déjà utilisé une aide médicale pour les aider à être enceinte, seulement 5,6% ont eu recours aux traitements d'AMP contre 46,4% qui ont utilisé des traitements d'induction de l'ovulation (Chandra et al., 2014). Ces taux de recours peuvent varier selon la politique d'accès et de remboursement des traitements. A partir des données d'une cohorte de femmes australiennes âgées de 28-33 ans en 2016, on peut estimer que parmi les femmes infertiles ayant sollicité un avis médical, 23,1% ont utilisé la FIV contre 41,26% traitées par inducteur de l'ovulation (Joham et al., 2015). En France, l'enquête Fecond (Fécondité - Contraception - Dysfonctions sexuelles) réalisée en 2010, basée sur un échantillon tiré de la population générale, a montré que chez les femmes traitées pour infertilité, 87% ont déclaré avoir utilisé des traitements d'induction de l'ovulation contre 31% qui ont déclaré avoir eu recours à la FIV (Belgherbi and de La Rochebrochard, 2018). Il n'existe pas de registres nationaux des traitements d'induction de l'ovulation, et l'évolution du recours reste difficile à évaluer. Deux études ont cependant estimé le recours au citrate de clomifène, l'un des deux traitements d'induction de l'ovulation. Le taux de recours a été estimé à 3,7‰ en 2008 chez les femmes âgées de 20-49 ans à partir des données de pharmacie de la British Columbia au Canada et à 4,82 ‰ en 2006-2007 à partir des données de pharmacie du nord des Pays-Bas (Lisonkova and Joseph, 2012; Wang et al., 2011). Les données sur l'utilisation des gonadotrophines en tant qu'inducteur de l'ovulation sont quasiment inexistantes. On peut trouver toutefois chez les femmes traitées pour infertilité dans la cohorte américaine Nurse II et à partir des données de questionnaire de 1993 à 2009, que 12,7% ont utilisé des gonadotrophines hors FIV ou inséminations artificielles (Farland et al.,

2014).

Les études existantes évoquent une évolution temporelle dans l'utilisation des traitements de l'infertilité (Adamson et al., 2018; Chandra et al., 2014; Farland et al., 2014; Wang et al., 2017). Le recours global au citrate de clomifène a diminué entre 1998-1999 et 2006-2007 aux Pays-Bas, alors que l'utilisation des traitements d'induction de l'ovulation a globalement augmenté aux USA, et le recours à l'AMP a été multiplié par 7 entre 1995 et 2010 (Chandra et al., 2014; Wang et al., 2017). Considérant la possible augmentation de l'infertilité avec le report de l'âge de la première grossesse dans les pays occidentaux (Beaujouan et al., 2019), une vision globale du recours aux traitement de l'infertilité et de son évolution temporelle en fonction de l'âge semble nécessaire, mais manque actuellement aux connaissances.

C. L'accès aux traitements

Le traitement d'AMP s'est largement développé ces dernières années surtout dans les pays riches où il est de plus en plus utilisé (Adamson et al., 2018; De Geyter et al., 2020). Les techniques de pointe utilisées pour les traitements d'AMP restent cependant inaccessibles pour une partie de la population, même dans les pays riches (Chambers et al., 2013; Collins, 2002). L'existence de barrières économiques pour accéder à l'AMP a été documentée dans plusieurs pays. On observe lors de la mise en place d'une couverture des coûts des traitements, une augmentation du recours à l'AMP (Bissonnette et al., 2019; MacKnight and MacKenzie, 2016; Vélez et al., 2014). Des études ont néanmoins montré que même lorsqu'il y a une couverture des coûts de traitement, des barrières d'accès à l'AMP semblent persister. Ainsi même avec une couverture, les populations et minorités les plus défavorisées ont des taux de nonaccès à l'AMP plus importants que les populations les plus favorisées (Chambers et al., 2013; Feinberg et al., 2007). De plus, des durées plus longues avant d'accéder à l'AMP ont été rapportées chez ces minorités (Quinn and Fujimoto, 2016). Par ailleurs un nonaccès à l'AMP plus élevé a été observé en Australie

chez les résidentes de zones reculées géographiquement (Harris et al., 2017).

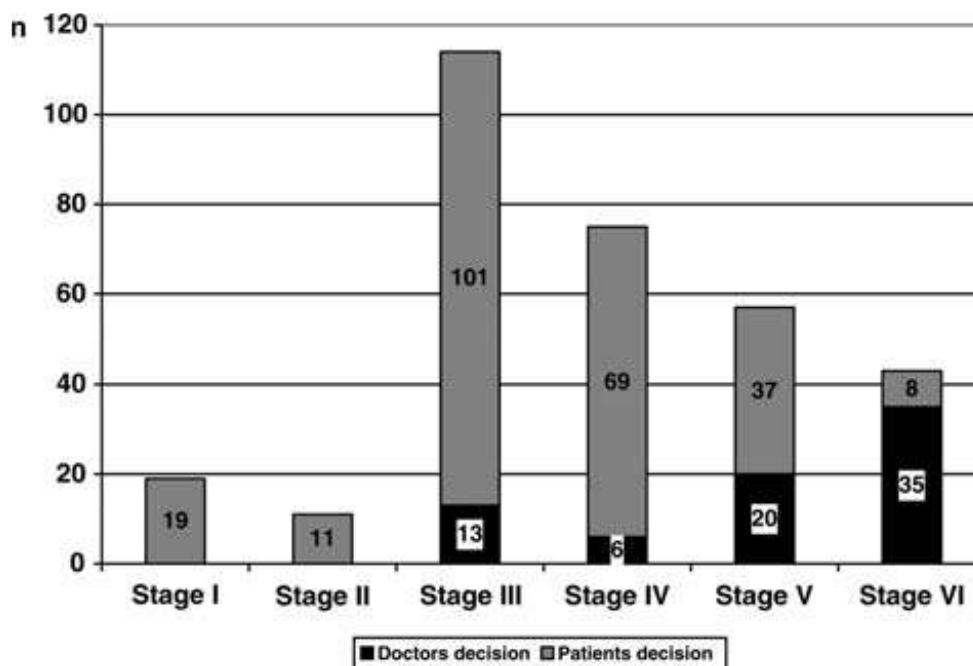
Les quelques études concernant l'accès à l'AMP sont basées sur les données de centre d'AMP (Feinberg et al., 2007; Jain and Hornstein, 2005; Missmer et al., 2011). Elles ne prennent donc pas en compte les femmes qui n'arrivent pas jusqu'aux centres d'AMP. Par ailleurs, ces études portent essentiellement sur les Etats-Unis et l'Australie pour lesquelles le contexte économique et géographique diffère fortement de la France. Il semble donc important d'étudier l'accès à l'AMP en considérant l'ensemble du parcours de soin de l'infertilité et dans d'autres contextes culturels, comme celui de la France.

D. L'abandon précoce de l'induction de l'ovulation

Le taux d'abandon général au cours des soins de l'infertilité a été estimé à 32% à partir des données du National Survey of Family Growth de 2002, chez les femmes américaines traitées en 1979-2003, à 29,5% dans une cohorte issue d'un centre de FIV portugais et à 23% dans une étude néerlandaise (Brandes et al., 2009; Farr et al., 2009; Pedro et al., 2019). La part des abandons varie selon l'étape de parcours de soin. Presque 70% des abandons ont lieu avant le début de traitement par FIV (stage I-VI) dont la majorité fait suite à une décision du patient (Figure 12) (Brandes et al., 2009). Ces résultats suggèrent qu'une part importante des abandons à lieu dès le début du parcours de soin de l'infertilité.

Figure 12: Répartition des abandons au cours des différentes étapes^a de la prise en charge de l'infertilité

Source : graphique reproduit de (Brandes et al., 2009)



^a Stage I: arrêt avant le bilan d'infertilité; Stage II, arrêt pendant le bilan d'infertilité; Stage III, arrêt après le bilan d'infertilité mais avant le traitement d'infertilité; Stage IV, arrêt pendant ou après le traitement d'infertilité par induction de l'ovulation; Stage V, arrêt avant le 3^{ème} cycle de IVF ou d'ICSI; Stage VI, après approximativement 3 cycles de FIV.

Le traitement de première intention de l'infertilité est l'induction de l'ovulation. Il n'existe pas en France de limitation du nombre de cycles de traitements d'induction de l'ovulation remboursés contrairement aux autres traitements de l'infertilité. L'induction réalisée via le citrate de clomifène et celle via les gonadotrophines nécessitent en moyenne 3 cycles de traitement pour aboutir à une grossesse (Braam et al., 2018), mais plusieurs éléments semblent être impliqués dans le nombre de cycle de traitement tel que l'âge et l'origine sociale (Lisonkova and Joseph, 2012; Wang et al., 2011). Après un échec de traitement d'induction de l'ovulation quelle est la proportion de femmes qui abandonnent leur traitement ?

Il n'existe pas d'estimation du taux d'abandon précoce des traitements d'induction de

l'ovulation ou qui tiennent compte de l'occurrence de la grossesse dans leur calcul. Dans la littérature, les études sur les abandons des traitements d'infertilité sont souvent basées sur des couples pris en charge au sein des centres de FIV, ce qui peut induire des biais de sélection si l'on s'intéresse aux traitements d'induction de l'ovulation car ces traitements sont principalement prescrits en médecine de ville. Par ailleurs des biais peuvent être liés aux femmes qui changent de centre de soin et qui sont classées comme abandons. On ignore pratiquement tout des facteurs impactant sur les abandons précoces. La littérature permet uniquement d'évoquer l'hypothèse d'une possible différence dans la prise en charge entre les personnes qui ont abandonné leurs traitements et celles qui ont continué (Farr et al., 2009; Christine E Malcolm and Cumming, 2004). La prise en charge lors de l'entrée dans le parcours pourrait donc être impliquée dans ces abandons précoces.

VI. LES OBJECTIFS

L'objectif principal de la thèse était d'explorer le recours, l'accès et l'abandon des traitements de l'infertilité à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS).

La thèse se décline en 3 axes présentés ci-après :

AXE 1

Objectif 1 : Estimer les taux de recours globaux annuels aux traitements de l'infertilité sur une décennie et quantifier l'évolution.

Objectif 2 : Décrire l'évolution du recours par grand type de traitements sur la décennie.

Cet axe 1 fait l'objet du chapitre 3 intitulé « Le recours aux traitements de l'infertilité ».

AXE 2

Objectif 3 : Etudier le nonaccès à la FIV chez les femmes traitées sans succès par induction de l'ovulation en explorant l'impact des facteurs territoriaux et sociaux.

Objectif 4 : Etudier les facteurs impliqués dans une durée plus longue avant l'accès à la FIV.

Cet axe 2 fait l'objet du chapitre 4 intitulé « Le nonaccès à la FIV ».

AXE 3

Objectif 5 : Estimer l'abandon précoce du traitement par induction de l'ovulation.

Objectif 6 : Etudier les abandons précoces du traitement par induction de l'ovulation en explorant l'impact de la prise en charge et de la précarité en fonction du type de traitement et du prescripteur.

Cet axe 3 fait l'objet du chapitre 5 intitulé « L'abandon précoce de l'induction de l'ovulation ».

Chapitre 2 LES SOURCES DE DONNEES

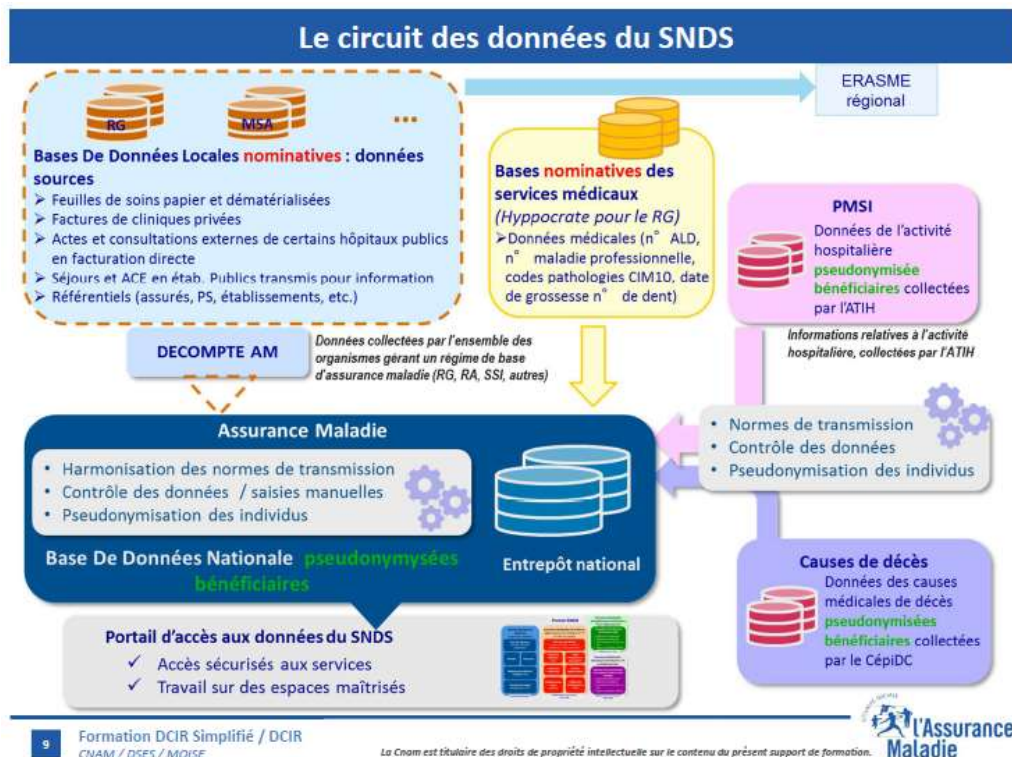
I. LE SYSTEME NATIONAL DES DONNEES DE SANTE

A. Généralités

Le SNDS a été créé par la loi de modernisation du système de santé du 26 juin 2016. Son objectif principal est de mettre à disposition des données afin d'améliorer la recherche en santé des populations. Il est le résultat du chaînage pseudonymisé des données de l'Assurance Maladie (base SNIIRAM - Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie), des données des hôpitaux (base PMSI - Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information), des causes médicales de décès (base du CépiDc - Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de Décès), des données relatives au handicap (données de la CNSA - Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie) ainsi que d'un échantillon de données issues des organismes d'Assurance Maladie complémentaires. Le chaînage s'est fait de manière progressive après création du SNDS. Initialement, le SNDS était constitué des bases SNIIRAM et PMSI. Il a été par la suite enrichi des bases CépiDC en 2017, des bases CNSA en 2018 et des données des complémentaires santé en 2019. L'ensemble du système est géré par la CNAMTS (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés) depuis sa création. Le circuit que suivent les données est développé dans la Figure 13. Dans la suite du chapitre, nous détaillerons essentiellement les bases de données du SNIIRAM et du PMSI.

Figure 13: Circuit des données du SNDS

Source : graphique reproduit du document de formation DCIR, CNAMTS, 2019



B. Le SNIIRAM

Le SNIIRAM contient des données sur les prestations de soins médicaux et paramédicaux de ville, avec notamment un codage détaillé des consultations, des actes médicaux, des dispositifs médicaux et des prélèvements biologiques. Pour chaque prestation, la date, le montant remboursé par l'assurance maladie et le reste à charge du patient sont détaillés. Par ailleurs, des informations sur le professionnel de santé prescripteur ou exécutant (spécialité, sexe, âge, département et mode d'exercice) sont aussi disponibles. Les bases référentielles du SNIIRAM incluent également quelques données sociodémographiques concernant les patients comme l'âge, le sexe, la couverture par la complémentaire santé universelle (CMU-C), dont l'attribution repose sur un critère économique, la commune et le département de résidence (disponible depuis 2013), de même que l'Affection de Longue

Durée (ALD) éventuelle (Tuppin et al., 2017).

C. Le PMSI

Le PMSI résulte du chaînage des données de prise en charge annuelles dans les établissements publics et privés en Médecine, Chirurgie et Obstétrique (PMSI MCO), en Soins de Suite et de Réadaptation (PMSI SSR), en Psychiatrie (PMSI PSY) ainsi que les données d'Hospitalisation A Domicile (PMSI HAD).

Les bases annuelles du PMSI MCO comprennent des données sur les diagnostics, les durées de séjours, les consultations, les actes médicaux et de biologie, incluant aussi les prestations réalisées dans le cadre d'un exercice libéral dans les établissements publics (ACE - Actes et Consultations Externes). Le PMSI est présenté plus en détails par Boudemaghe et al. (Boudemaghe and Belhadj, 2017).

II. LES OFFRES DE SERVICE DU SNDS

A. Le DCIR et l'EGB simplifié

Le DCIR (Datamart de Consommation Inter Régime) est une offre de service du SNDS permettant d'accéder de manière exhaustive aux données individuelles des bénéficiaires, des établissements et des prescripteurs au travers du référentiel bénéficiaire, du référentiel médicalisé¹, du SNIIRAM et du PMSI, tandis que l'EGB (Échantillon Généraliste des Bénéficiaires) donne l'accès à ces mêmes données ainsi qu'à d'autres complémentaires, mais seulement pour un échantillon de bénéficiaires.

Le DCIR et l'EGB mettent à disposition des données très détaillées. Par exemple, le remboursement d'un acte peut avoir plusieurs lignes. Chacune des lignes contient une information fine sur l'acte et notamment sur le professionnel qui l'a réalisé, les majorations tarifaires liées à l'acte et les différents éléments de remboursement. Des formats simplifiés du DCIR et de l'EGB nommés DCIRs et EGBs ont été créés par la CNAMTS afin de faciliter l'utilisation des données. Dans le DCIRs et l'EGBs, les informations sont agrégées par bénéficiaire, date de soin, numéro du professionnel de santé, organisme, prestation de référence et établissement. Il y a donc une ligne par acte ou par soin. La version simplifiée existe à partir de 2016 dans le DCIR, mais a été mise en place pour l'ensemble des années (dès 2003) dans l'EGB.

B. Le DCIR

Le DCIR a été ouvert à l'utilisation en avril 2017 et était alors essentiellement constitué des données du SNIIRAM et du PMSI. Les données du CépiDC ont été ajoutées au DCIR en

¹ Référentiel qui permet de faire le chaînage entre les données de consommations de soins et les données médicales.

novembre 2017. Les données du DCIR sont hébergées sur des serveurs Oracle¹ spécifiques. Dans le DCIR, on retrouve tous les remboursements liés à un motif de santé de l'ensemble de la population française : les données sont exhaustives. Ces remboursements sont appelés plus communément les « consommations » et les bénéficiaires de ces remboursements, les « consommateurs ». Les personnes qui n'ont eu aucun remboursement, les « non-consommateurs », ne figurent pas dans les données du DCIR. Le DCIR ne permet donc pas de faire des études de prévalence de recours à un soin particulier, mais permet d'avoir la fréquence du recours parmi les « consommateurs ». Initialement constitué pour des études transversales sur les consommations de soins et des analyses en économie de la santé, le DCIR s'est révélé particulièrement pertinent pour l'étude des maladies peu fréquentes (Roux et al., 2019).

La profondeur de l'historique disponible des données est différente selon les organismes ayant un accès permanent au SNDS et est encadrée par le décret SNDS du 26 décembre 2016 portant sur la loi de modernisation du système de santé du 19 janvier 2016. Dans le cadre de notre affiliation à l'Ined (Institut national d'études démographiques) qui a un accès permanent au DCIR, nous disposons d'un historique maximum de 5 ans, en plus de l'année en cours.

C. L'EGB

1. Généralités

L'EGB est un échantillon permanent qui a pour objectif d'être représentatif de la population française protégée par les régimes d'assurance maladie obligatoire. Sa mise en place est inscrite dans l'arrêté du 20 juin 2005 relatif à la mise en place du SNIIRAM, paru dans le journal officiel du 19 août 2005. Sa mise en place est donc antérieure au DCIR. Sa durée de conservation prévue est de 20 ans.

¹ Oracle Database est un système de gestion de base de données relationnelle (SGBDR) fourni par oracle corporation.

2. Méthodologie d'échantillonnage

Les bénéficiaires de l'assurance maladie française sont identifiés dans les bases médico-administratives par leur NIR. Le NIR est le numéro de sécurité sociale ou le numéro d'inscription au répertoire des personnes physiques (RNIPP) délivré par l'Insee (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques) et construit via l'état civil des individus. Il se compose de 13 chiffres. Le premier indique le sexe de l'individu (1=homme ; 2=femme). Les deux suivants définissent l'année de naissance, puis nous avons deux chiffres pour le mois de naissance. Les 5 chiffres suivants indiquent le département du lieu de naissance et les 3 derniers chiffres sont le numéro d'ordre de naissance durant l'année dans la commune de naissance. À chaque NIR est associée une clé de contrôle à deux chiffres. Cette clé de contrôle est égale au résultat de la soustraction : 97 moins le reste de la division euclidienne des 13 premiers chiffres composant le numéro de sécurité sociale divisé par 97. La clé de contrôle varie donc de 1 à 97.

L'EGB est constitué de tous les bénéficiaires dont le NIR se termine par une certaine valeur de la clé de contrôle, valeur initialement sélectionnée aléatoirement et gardée secrète. Il s'agit donc d'un sondage au 1/97^{ème} des bénéficiaires de l'assurance maladie. L'équirépartition de la population française selon la clé de contrôle du NIR ainsi que l'indépendance de la clé de contrôle avec l'âge et le sexe ont été vérifiées. Ces vérifications nous assurent que le sondage est équivalent à un tirage aléatoire et qu'il n'y a pas de biais de sélection lié au mode de sondage qui pourrait remettre en cause la représentativité de l'échantillon (De Roquefeuil et al., 2009). Afin de maintenir la représentativité de la population protégée sur 20 ans, la cohorte des inclus dans l'EGB reste ouverte. L'échantillon « s'enrichit de nouveau-nés, étrangers venant travailler en France et leurs ayants droit » ainsi que des personnes nouvellement affiliées aux régimes de la population protégée pour des raisons professionnelles et portant la clé de contrôle tirée au sort pour le sondage. Les bénéficiaires de l'EGB, décédées, expatriées ou s'affiliant à d'autres régimes (que ceux de la population protégée) sortent de l'EGB (de Roquefeuil et al. 2009). En 2017,

l'EGB regroupe près de 718 055 bénéficiaires.

3. Couverture de l'EGB

La population française couverte par une assurance sociale est dite « protégée ». La part de la population française « non protégée » n'est que très peu documentée mais nous savons qu'elle est très marginale. On compte 65 millions de bénéficiaires de la sécurité sociale sur une population française de 67 millions, soit 97% de la population (Sécurité sociale, 2018).

La protection sociale s'effectue par différents régimes. La Figure 14 illustre la décomposition de la population protégée française en terme d'affiliation aux différents régimes sociaux. En 2016, les assurés sociaux sont couverts à 76% par le RG (Régime Général), à 11% par les SLM (Sections Locales Mutualistes), à 5% par le RSI (Régime Social des Indépendants), à 6% par la MSA (Mutuelle Sociale Agricole) et à 2% par d'autres régimes (régimes spéciaux : régimes de la RATP, régime de la SNCF, régime des employés de EDF-GDF, régime des clercs et employé de notaires, régime des parlementaires etc.) (Tuppin et al., 2017). Le RG concerne les travailleurs et salariés du secteur privé, mais s'étend aujourd'hui aux chômeurs, étudiants et contractuels de l'Etat. Il est organisé en cinq branches d'activités (Direction générale de l'information publique, 2016). Le RSI est le régime des travailleurs indépendants, des artisans, commerçants, des industriels et personnes dont l'activité est libérale ainsi que leurs ayants droit (Le RSI est intégré au RG depuis janvier 2020). La MSA, mutuelle sociale agricole, regroupe quant à elle toutes les professions agricoles et les ayants droit de ces professionnels. Les SLM sont diverses et nombreuses.

Figure 14: Répartition des régimes sociaux d'affiliation dans la population française couverte par l'assurance maladie en 2016

Source : données issues deTuppin et al, 2017



RG =Régime Général, SLM =Sections locales mutualistes, MSA =Mutuelle sociale agricole, RSI =Régime social des Indépendants, et Autres =d'autres régimes

La définition de la population protégée incluse dans l'EGB évolue depuis sa constitution. Pour simplifier, on retiendra que, jusqu'à 2011, la population protégée incluse dans l'EGB ciblait les affiliés au RG et qu'à partir de cette date, elle intègre en plus les affiliés à la MSA et au RSI. Depuis septembre 2015, la population protégée inclut aussi 9 SLM (Séction Locales Mutualistes) et en 2016 s'est ajouté une 10^{ème} SLM. Les 9 SLM incluses depuis 2015 sont : la Mutuelle Généraliste de l'Education Nationale (MGEN), la Mutuelle Générale (MG), la Mutuelle Générale de la Police (MGP), le groupement mutuelle fonctionnaires MFP Services (MFPS), la Mutuelle Nationale des Hospitaliers (MNH), Harmonie Fonction Publique (HFP), mutuelle Nationale Territoriale (MNT), mutuelle du ministère de l'intérieur (Intériale) et Caisse d'Assurance Maladie des Industries Electriques et Gazières (CAMIEG). Nous disposons des données des affiliés à ces SLM depuis juin 2015 (chargement antérieur). Depuis mars 2016, La Mutuelle Des Etudiants (LMDE) est la 10^{ème} SLM incluse dans L'EGB. Les données sont chargées depuis décembre 2015. Les 9 premières SLM

représentent 86,7% de l'ensemble de la population affiliée à des SLM et l'ensemble des 10 SLM représente 95,6% de l'ensemble des SLM.

Le taux de couverture par l'EGB est défini comme la proportion de la population protégée couverte par l'EGB. On a dans l'EGB un taux de couverture de la population des protégés qui augmente depuis sa constitution avec l'inclusion progressive des différents régimes. La Figure 15 détaille l'historique des évolutions de l'EGB en terme de couverture. Le Tableau 4 permet de résumer l'évolution progressive du taux de couverture de l'EGB depuis 2007 et le traduit en terme de pourcentage de la population française incluse dans l'échantillon. Les trois dates clés à retenir pour nos études sont :

1. 2007 : année à partir de laquelle on a l'appariement complet pour l'ensemble des bases médico-administratives ;
2. 2011 : l'année à partir de laquelle la population protégée inclut les affiliés aux RSI et MSA en plus du RG ;
3. 2016 : l'année à partir de laquelle sont incluses les 9 SLM (la 10^{ème} SLM incluse l'année suivante porte sur un régime étudiant qui est probablement moins central pour notre étude).

Figure 15: Historique de la constitution de l'EGB

Source : graphique reproduit du document de formation EGBs de la Cnamts

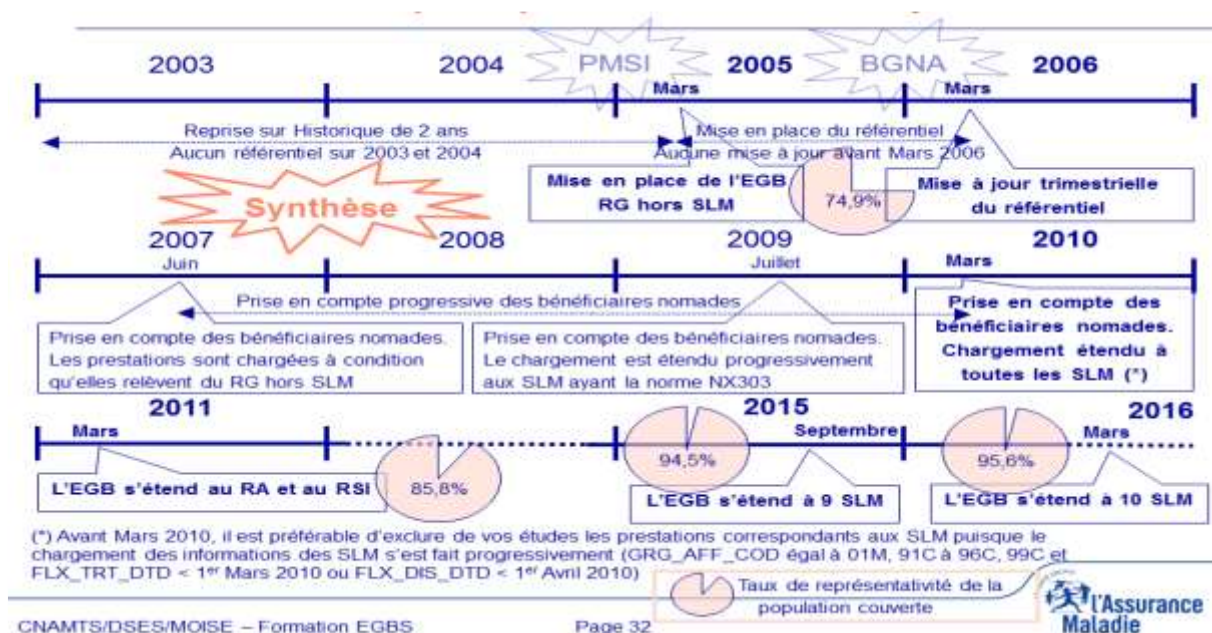


Tableau 4: Taux de couverture de la population protégée par l'EGB et proportion de la population protégée incluse dans l'EGB par année

Année	Régimes inclus	Taux de couverture	Proportion d'inclus
		Taux de couverture de la population protégée par l'EGB	Proportion de la population protégée incluse dans l'EGB
2007	RG	74,90%	0,77%
2008	RG	74,90%	0,77%
2009	RG	74,90%	0,77%
2010	RG	74,90%	0,77%
2011	RG-RSI-MSA	85,80%	0,88%
2012	RG-RSI-MSA	85,80%	0,88%
2013	RG-RSI-MSA	85,80%	0,88%
2014	RG-RSI-MSA	85,80%	0,88%
2015	RG-RSI-MSA	85,80%	0,97%
2016	RG-RSI-MSA- 9 SLM	94,50%	0,99%
2017	RG-RSI-MSA- 10 SLM	95,60%	0,99%
Objectif EGB	Population protégée	100%	1,03%

4. Représentativité de l'échantillon

L'EGB a été conçu pour être un échantillon représentatif de la population française. Nous avons voulu vérifier cette représentativité avec les données de l'EGB au 31 décembre 2017 versus les données du recensement de l'Insee au 1^{er} janvier 2018. En 2017, l'EGB inclut les affiliés au RG, RSI, MSA et 10 SLM (dont la LMDE). L'EGB est constitué en 2017 de 49,1% d'hommes et 50,9% de femmes, contre 48,4% d'hommes et 51,6% de femmes comptabilisés lors du recensement à la même période. On remarque une légère sous-estimation de la proportion de femmes dans l'EGB avec une différence de 0,7 point de pourcentage par comparaison aux données de recensement. Nous avons ensuite regardé si la structure d'âge des bénéficiaires de l'EGB était similaire à la structure d'âge de l'ensemble de la population française. Le Tableau 5 indique pour l'année 2017 les pourcentages de femmes et d'hommes par classe d'âge dans l'EGB, d'une part, et dans les données de recensement d'autre part.

Les pourcentages par classe d'âge pour un même sexe sont quelques fois légèrement différents. Certaines classes sont un peu surreprésentées pendant que d'autres sont un peu sous-représentées dans l'EGB, mais ces variations restent relativement faibles. Les informations concernant les femmes en âge reproductif sont mises en évidence en gras dans le Tableau 5.

Afin d'obtenir une mesure relative de la différence des parts de chaque classe d'âge entre les deux sources de données, nous avons rapporté la différence des parts de chaque classe d'âge à sa part dans le recensement :

$$\frac{\%Insee_x - \%EGB_x}{\%Insee_x} \times 100$$

X étant la classe d'âge.

Les résultats sont présentés dans le Tableau 5. Les différences de répartitions sont relativement faibles (<5%) sur la quasi-totalité des classes d'âge parmi les femmes en âge reproductif. Une exception, la part des femmes de 25-29 ans dans l'EGB est 12,68% supérieure à celle obtenue dans le recensement. Les femmes de 25 à 29 ans sont donc surreprésentées dans l'EGB. L'option de standardiser des fréquences d'évènements étudiés à partir de l'EGB sur la structure d'âge de la population française (données de l'Insee - Institut national de la statistique et des études économiques) est possible, mais ne semble pas être essentielle pour l'utilisation de l'EGB au vue de cette analyse. Nous avons donc fait le choix de ne pas standardiser nos résultats.

Tableau 5: Pourcentage respectifs d'hommes ($N_{EGB,H}= 352\ 811$) et de femmes ($N_{EGB,F}=365\ 244$) par classe d'âge en 2017 dans l'EGB et dans le recensement ($N_{Insee,H}=32\ 533\ 153$ hommes et $N_{Insee,F}=34\ 653\ 485$ femmes)

Age	DISTRIBUTION D'HOMMES			DISTRIBUTION DE FEMMES			
	Insee (%)	EGB (%)	Différence Insee -EGB (%)	Insee (%)	EGB (%)	Différence Insee - EGB (%)	$\frac{\%Insee_x - \%EGB_x}{\%Insee_x} \times 100$
0-4	5,99	5,70	0,29	5,40	5,20	0,20	
5-9	6,59	6,00	0,59	5,90	5,87	0,03	
10-14	6,60	6,00	0,60	5,90	5,79	0,11	
15-19	6,58	6,20	0,38	5,88	5,58	0,30	
20-24	5,80	5,56	0,24	5,00	5,00	0,00	0,00
25-29	5,91	6,60	-0,69	5,68	6,40	-0,72	-12,68
30-34	6,00	6,50	-0,50	6,00	6,30	-0,30	-5,00
35-39	6,00	6,87	-0,87	6,24	6,00	0,24	3,85
40-44	6,00	6,70	-0,70	6,00	6,30	-0,30	-5,00
45-49	6,90	7,13	-0,23	6,65	6,70	-0,05	-0,75
50-54	6,80	6,87	-0,07	6,62	6,52	0,10	
55-59	6,40	6,24	0,16	6,40	6,30	0,10	
60-64	5,97	5,74	0,23	6,00	5,93	0,07	
64-69	6,89	6,59	0,30	7,20	6,90	0,30	
70-74	4,34	4,19	0,15	4,70	4,52	0,18	
75-79	2,92	2,79	-0,13	3,45	3,30	0,15	
80-84	2,30	2,32	-0,02	3,20	3,14	0,06	
85-89	1,40	1,50	-0,10	2,49	2,54	-0,05	
90-94	0,54	0,65	-0,11	1,30	1,47	-0,17	
95-99	0,10	0,18	-0,08	0,38	0,52	-0,14	
100 et plus	0,01	0,07	-0,06	0,04	0,15	-0,11	

D. Complétude des données

En cas d'impossibilité d'accès à la carte vitale (oubli, perte, dysfonctionnement), le professionnel de santé doit fournir une feuille de soin au patient. Cette feuille de soin doit être complétée et retournée à la sécurité sociale par le patient. Il existe une durée limite légale qu'on appelle « l'écart maximum légal » qui est de 27 mois, et au-delà de laquelle, un remboursement ne peut plus être fait. Dans les données, 27 mois est donc l'écart temporel maximum entre le mois d'exécution du soin et le mois de mise à disposition de la donnée (mois du traitement du soin par la sécurité sociale) (Assurance Maladie, 2019). Par exemple, si nous nous intéressons aux personnes soignées en 2017 et que nous sommes en 2018, le recul par rapport à la date de soin sera inférieur à 27 mois. Les données seront alors incomplètes. Autrement dit une part des individus soignés en 2017 n'a toujours pas envoyé sa feuille de soin en 2018 et n'est donc pas encore comptabilisé parmi les personnes soignées en 2017. Il est important de ne pas induire un biais lié à la complétude des données lors de l'utilisation des données du DCIR ou de l'EGB à des fins épidémiologiques. L'évaluation de la complétude des données est nécessaire afin de mettre en place les méthodes les plus adaptées lors des études.

Le Tableau 6 a été réalisé à partir des données de l'EGB et montre les pourcentages cumulés des remboursements de l'ensemble des soins de ville de 2010 sur une période de 27 mois après le soin. La période minimum de recul conseillée par la CNAMTS est de 6 mois. À cette date, 98,33% des soins de ville et 98,12% des soins réalisés à l'hôpital de l'année 2010 ont été remboursés et sont donc traités dans les bases du SNDS. Le pourcentage est relatif à l'ensemble des soins réalisés en 2010, et remboursés entre janvier 2010 et mars 2013.

Tableau 6: Ventilation des montants remboursés au titre des soins de ville et d'hospitalisation privée pour des soins exécutés en 2010, suivant leur mois de remboursement

Source : graphique reproduit du document formation EGBS, 2016

Soins remboursés au cours du	soins de ville		hospitalisation privée	
	%	% cumulé	%	% cumulé
1er mois (mois des soins)	49.87%	49.87%	14.75%	14.75%
2nd mois	35.78%	85.65%	62.86%	77.61%
3ème mois	6.64%	92.29%	14.61%	92.22%
4ème mois	4.26%	96.54%	3.79%	96.01%
5ème mois	1.12%	97.66%	1.40%	97.41%
6ème mois	0.67%	98.33%	0.71%	98.12%
7ème mois	0.40%	98.73%	0.43%	98.55%
8ème mois	0.30%	99.02%	0.25%	98.80%
9ème mois	0.18%	99.21%	0.22%	99.01%
10ème mois	0.16%	99.36%	0.18%	99.19%
11ème mois	0.10%	99.46%	0.15%	99.34%
12ème mois	0.08%	99.55%	0.17%	99.50%
13ème au 18ème mois	0.29%	99.84%	0.33%	99.84%
19ème au 24ème mois	0.12%	99.96%	0.13%	99.97%
25ème au 27ème mois	0.04%	100.00%	0.03%	100.00%

Afin de nous intéresser plus spécifiquement aux remboursements des traitements d'induction de l'ovulation, le Tableau 7 est réalisé à partir des données d'achats en pharmacie des traitements d'induction de l'ovulation de l'EGB. Il nous permet d'observer pour l'année 2010, le taux des soins d'induction de l'ovulation remboursés au i^{ème} mois. On note qu'au 3^{ème} mois après la date de soin (d'achat), 99,55% des soins d'induction de l'ovulation ont été remboursés par l'assurance maladie et sont donc disponibles dans les bases de données du SNDS. Ce taux à 3 mois, pour les soins d'induction de l'ovulation, est plus élevé que le taux à 6 mois pour l'ensemble des soins de ville en 2010.

Tableau 7: Délai de traitement des soins d'induction de l'ovulation réalisés en ville dans l'EGB en 2010 chez les femmes de 20-49 ans N=107 600

Délai entre date du soin et le mois de traitement par l'assurance maladie	%	% cumulé
1 mois	80,44	80,44
2 mois	18,81	99,25
3 mois	0,29	99,55
4 mois	0,15	99,69
5 mois	0,08	99,77
6 mois	0,08	99,85
8 mois	0,06	99,92
10 mois	0,02	99,94
12 mois	0,03	99,97
13 mois	0,02	99,98
15 mois	0,02	100,00

La stabilité du taux de remboursement à 3 mois pour les soins d'induction de l'ovulation par année de soin a été vérifiée. Le Tableau 8 présente les taux de remboursement à 3 mois des achats de traitements des soins d'induction de l'ovulation par l'assurance maladie, pour les soins réalisés de 2007 à 2017 par des femmes en âge reproductif. Le taux de remboursement à 3 mois varie de 99,51% en 2011 à 99,83% en 2007. La moyenne des taux à 3 mois sur la période de 2007 à 2017 est de 99,59%.

Tableau 8: Taux de remboursement des soins de ville à 3 mois, de 2007 à 2017, concernant les traitements d'induction de l'ovulation chez les femmes âgées de 20-49 ans et incluses dans l'EGB de, N=103 222 à 134 987

Année	Taux de remboursement à 3 mois
2007	99,83%
2008	99,68%
2009	99,67%
2010	99,55%
2011	99,51%
2012	99,48%
2013	99,54%
2014	99,72%
2015	99,52%
2016	99,54%
2017	99,75%
Taux moyen	99,59%

Le taux de remboursement à 3 mois relativement élevé et stable pour les traitements d'induction de l'ovulation peut s'expliquer par le fait que ces traitements demandent un investissement personnel important et de nombreux soins (avec en particulier le bilan d'infertilité). Les femmes traitées par induction de l'ovulation sont donc probablement en général dans une logique de parcours de soin, c'est-à-dire qu'elles sont dans une démarche thérapeutique organisée et rythmée par des consultations, prescriptions, délivrances et actes médicaux. Ceci explique un remboursement plus rapide de ces femmes. En se basant sur ces résultats, nous avons décidé de ne pas inclure dans l'analyse les soins réalisés dans les 3 mois précédant la date de dernière livraison des données dans l'EGB.

E. Aspects éthiques et réglementaires

L'accès aux données du SNDS a pour objectif de répondre aux problématiques d'intérêt général et a pour condition le respect des personnes et de leurs libertés. La liste des instituts ayant un accès permanent aux données est fixée par décret. Les données individuelles comme dans le DCIR et dans l'EGB présentent un risque de ré-identification des personnes. Les accès à l'EGB et au DCIR sont gérés par la CNAMTS, et font l'objet d'un accord avec la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés).

L'Ined fait partie des organismes de recherche habilités à accéder aux données du DCIR et de l'EGB. Deux formations obligatoires sont dispensées par la CNAMTS aux agents avant l'autorisation d'accès individuelle. La première concerne l'architecture des données du SNIIRAM et dure une journée, la seconde est essentiellement axée sur l'EGB ou bien le DCIR et s'étend sur trois journées. Pour les agents ayant suivi la formation, ayant signé et pris l'engagement de respecter la charte de la CNIL, un compte SNDS de connexion est créé. Un agencement de plusieurs stratégies a été développé afin de satisfaire les conditions de la CNIL.

La connexion au portail SNDS se fait à l'aide de l'identifiant individuel de l'agent et de la calculatrice individuelle délivrée par la CNAMTS. Cette dernière permet de générer des codes de connexion qui changent à intervalle de temps régulier.

La garantie de l'anonymat des bénéficiaires passe par le chiffrement du NIR après l'appariement des bases, mais aussi par la règle des identifiants indirects potentiels. Il existe 5 identifiants indirects potentiels dans les données du DCIR et de l'EGB qui sont aussi appelés données sensibles. Les identifiants potentiels sont : le département de résidence du bénéficiaire, le mois et l'année du soin, le mois et l'année de décès, le mois et l'année de naissance du bénéficiaire ainsi que le département de décès du bénéficiaire. Les « données sensibles » du DCIRS, PMSI MCO et de l'EGB sont respectivement détaillées

dans l'Annexe 4. Un accès restreint aux « données sensibles » est géré par un système des profils de connexion selon l'organisme habilité. Les agents de l'Ined par exemple, peuvent accéder aux données du DCIR au travers du profil 107.

Le système des profils de connexion permet de rendre visible des variables sensibles dans une table sous certains profils de connexion et pas d'autres. L'exemple de l'EGB illustre bien le système des profils de connexion. Dans l'EGB il existe deux profils de connexion aux données individuelles : les profils 39 pour les agents Inserm et 104 pour les agents Ined. La table EB_INB_F de la bibliothèque SPDEB n'affiche pas les mêmes variables avec les deux profils de connexion. Avec le profil 39 les variables « BEN_DCD_DTD », « BEN_NAI_ANM » et « BEN_RES_COM » sont manquantes par rapport au profil 104. On peut voir que ces 3 variables manquantes sont sensibles. Il s'agit de la date de décès, du mois et l'année de naissance et de la commune de résidence de bénéficiaire (Annexe 4). Récemment la commune de décès a aussi été ajoutée à la liste des identifiants potentiels dans l'EGB.

Les bordereaux de demande d'attribution de profils de connexion se font toujours dans le cadre de projets, même pour les agents d'organismes ayant un accès permanent. Dans le cas d'un organisme de recherche tel que l'Ined l'accès aux données de l'EGB se fait par l'intermédiaire des profils 22, 23, 28 et 104, tandis que l'accès au DCIR se fait par le profil 107. Seul le profil 104 permet d'avoir accès aux données individuelles de l'EGB. L'Inserm dispose des profils de connexions à l'EGB suivant : 22, 23, 38, 39, 40 et 53 mais seulement le profil 39 permet d'accéder aux données individuelles. Les autres profils permettent d'avoir des données de dépenses, d'activités des professionnels de santé et des établissements de santé agrégés.

III. POPULATION CIBLE

A. Age de la population cible

Pour l'étude des traitements de l'infertilité, nous ciblons les femmes en âge reproductif dans la population française. L'âge est calculé à partir de l'année de naissance de la femme présent dans les bases de données, il s'agit donc de l'âge atteint dans l'année. La définition des bornes d'intervalle de l'âge est un élément important pour bien cibler notre population d'étude. Dans l'EGB nous avons identifié des femmes utilisant les traitements d'induction de l'ovulation de 1 à 74 ans. Nous avons donc voulu explorer la pertinence de l'intervalle 20-49 ans couramment utilisé dans la littérature et s'assurer qu'il ne fallait pas étendre l'intervalle d'un côté ou de l'autre. Nous avons pour cela recensé le nombre de femmes traitées parmi les tranches d'âge suivantes : [1;19] ans, [20 ;49] ans et [50 ;74] ans. Les résultats sont présentés dans le Tableau 9.

Pour l'ensemble des années de 2007 à 2017, les classes extrêmes ne contiennent que très peu de femmes traitées. Sur la globalité de la période étudiée, seulement 0,39% des femmes-années traitées sont âgées de moins de 20 ans et 0,27% de plus de 50 ans. La somme des proportions cumulées des classes extrêmes n'atteint pas 1% du nombre de femmes-années traitées. Au vu de ces résultats, nous avons considéré qu'il n'était pas pertinent d'étendre notre intervalle d'âge puisque plus de 99% des femmes-année traitées sont dans l'intervalle des 20-49 ans.

Cette étape nous a permis de nous assurer que notre critère d'âge pour définir notre population d'étude était pertinent au regard des données. Au total, dans l'EGB, 14 320 femmes-années de 20 à 49 ans sont traitées par induction de l'ovulation sur 2007-2017.

Tableau 9: Nombre de femmes-années traitées par traitement d'induction de l'ovulation par an et par classe d'âge, N= 1 202 à N=1 574

Année	Nombre de femmes années dans la classe d'âge			Nombre total de Femmes-années de 1 à 74 ans
	1-19 ans	20-49 ans	50-74 ans	
2007	6	1 195	1	1 202
2008	10	1 230	1	1 241
2009	7	1 232	5	1 244
2010	7	1 357	7	1 371
2011	3	1 435	8	1 446
2012	6	1 490	4	1 500
2013	3	1 493	5	1 501
2014	6	1 482	3	1 491
2015	1	1 490	1	1 492
2016	8	1 547	1	1 556
2017	6	1 564	4	1 574
Total	57	14 320	39	14 416

B. Le régime d'affiliation

Lorsque l'on veut étudier la fréquence du recours aux soins dans la population protégée ou dans la population française, l'EGB semble être plus pertinent que le DCIR, étant donné qu'il s'agit d'un échantillon représentatif, alors que dans le DCIR, il y a uniquement les « consommateurs ». Nous avons vu dans la partie II.C.3 que la couverture de l'EGB s'est élargie au fil des années.

Plusieurs choix de population d'étude s'offrent à nous pour l'analyse. On pourra faire le choix d'une longue période de suivi (2007-2017) mais il faudra alors se restreindre aux femmes du RG ce qui implique un taux de couverture de l'EGB plus faible et de possibles

biais sur la population d'étude. Un autre choix est de privilégier le critère de représentativité en ayant un taux de couverture plus important mais il faut alors restreindre la durée de la période d'étude. Les différentes options sont présentées dans le Tableau 10.

La répartition des femmes par régime et classes d'âge pour l'année 2017 sont présentés dans la Figure 16. Cette figure permet d'analyser cette répartition à l'issue de l'élargissement de la couverture de l'EGB. Le RG est le régime principal d'affiliation à chaque âge, couvrant 75% des 20-24 ans, 87% des 25-29 ans, 86% des 30-34 ans, 84% des 35-39 ans, 82% des 40-44 ans et 81% des 45-49 ans. L'étude des évolutions temporelles en fonction de l'âge à partir des femmes affiliées au RG semble être envisageable tout en notant que les femmes jeunes et âgées y sont un peu moins représentées que les femmes de 30-34 ans.

Tableau 10: Critères de choix de l'analyse concernant la représentativité et la profondeur historique

Option	Option 1 RG 2007-2017	Option 2 RG-RSI-MSA 2011-2017	Option 3 RG-RSI-MSA- 9 SLM 2016-2017	Option 4 RG-RSI-MSA- 10 SLM 2017
Représentativité mesurée par le taux de couverture	+	++	+++	+++
	74,90%	85,80%	94,50%	95,60%
Période de suivie	2007-2017	2011-2017	2015-2017	2017
Nb d'années de suivi	11	7	2	1

Figure 16: Répartition par régimes et classes d'âge parmi les femmes de 20-49 ans dans l'EGB en 2017 (1 263 537 femme-année) et à partir des données de l'Insee (34 653 485 femmes)



Chapitre 3 LE RECOURS AUX TRAITEMENTS DE L'INFERTILITE

Une partie de ce chapitre a fait l'objet d'une publication disponible en Annexe 5.

I. INTRODUCTION

Depuis les années 1990, on observe une augmentation du « fardeau » de l'infertilité dans le monde entier (Sun et al., 2019). Dans les pays développés, l'augmentation de l'infertilité peut être due à l'exposition environnementale telle que les perturbateurs endocriniens mais aussi aux changements sociaux profonds, avec une tendance majeure à retarder la parentalité vers des âges plus avancés, marqués par des risques plus élevés d'infertilité (Beaujouan et al., 2019; Sharma et al., 2013). Par ailleurs, en raison d'un meilleur contrôle des naissances et des progrès de la technologie en matière d'AMP, les couples des générations récentes peuvent être plus impatients et enclins à utiliser les traitements de l'infertilité que les générations les plus anciennes (Leridon, 1991).

Aux États-Unis, plus d'une femme sur dix en âge de procréer a déjà eu recours aux services de soins pour infertilité (Chandra et al., 2014). Le Centers for Disease Control and Prevention (CDC) a souligné la nécessité de produire des recherches qui donnent une image plus complète de l'utilisation des traitements de l'infertilité. Une étude solide est nécessaire pour mesurer l'utilisation mondiale des traitements de l'infertilité afin de mettre en place un système de surveillance et guider les autorités dans l'élaboration de plans de prévention, de détection et de prise en charge de l'infertilité (Macaluso et al., 2010). Une étude française estime qu'un couple sur quatre n'a pas obtenu de grossesse après un an de rapports sexuels sans contraception (Slama et al., 2012). Mais quelle est la part de femmes traitées pour infertilité ?

Le manque de connaissances sur le recours aux traitements de l'infertilité est en grande partie dû à la forte concentration des recherches sur les traitements de l'infertilité les plus complexes, les techniques d'assistances médicales à la procréation (AMP), tandis que l'induction de l'ovulation reste la part cachée des traitements de l'infertilité. Des registres nationaux de l'AMP existent dans de nombreux pays et permettent de suivre le nombre et les caractéristiques des cycles d'AMP effectués annuellement dans chacun des pays (Adamson et al., 2018; De Geyter et al., 2018). Cependant, ces registres visent à surveiller les cycles d'AMP et non les femmes traitées si bien qu'ils ne permettent pas de savoir combien de femmes sont effectivement traitées (une même femme pouvant réaliser plusieurs cycles d'AMP). De plus, aucune donnée dans les registres ni ailleurs n'est disponible sur le traitement de l'infertilité par induction de l'ovulation. Le nombre de femmes traitées pour infertilité est donc inconnu.

Aux États-Unis, comme dans d'autres pays comme l'Australie ou le Canada, l'utilisation de traitements de l'infertilité est entravée par des obstacles d'accès en raison du coût important et de l'absence de couverture par une assurance santé adéquate spécialement pour les couples défavorisés (Bissonnette et al., 2019; Chambers et al., 2013; Chandra et al., 2014; Macaluso et al., 2010). Les déclarations de traitements de l'infertilité lors d'enquêtes nationales dans ces pays reflètent à la fois la demande mais aussi les obstacles économiques d'accès aux traitements (Chandra et al., 2014). En France, 97% des résidents (français et d'autres nationalités) sont couverts par le système d'assurance maladie, qui prend en charge tous les traitements de l'infertilité à 100% sous conditions qu'ils s'inscrivent dans le cadre défini par la loi de bioéthique (Journal officiel de la République française, 2004). Bien qu'il ait été démontré que la couverture des coûts de traitement par une assurance santé ne signifiait pas un accès sans obstacle (Missmer et al., 2011), le contexte français de prise en charge du traitement de l'infertilité permet d'explorer l'utilisation globale des traitements de l'infertilité dans une approche populationnelle et dans un contexte d'accès dépourvu de barrière lié au coût direct du traitement.

L'objectif de ce chapitre est d'évaluer l'utilisation des traitements de l'infertilité en France entre 2008 et 2017 à l'aide des données de remboursements de l'assurance maladie.

II. METHODE

A. Population d'étude

Les données de remboursement de l'assurance maladie ont été analysées à partir de l'EGB, qui est un échantillon représentatif de la population française. L'EGB a été présenté plus en détail dans le Chapitre 2 ainsi que dans les références suivantes (Moulis et al., 2015; Tuppin et al., 2017, 2017). L'échantillon a progressivement été mis en place depuis 2007. Il incluait à sa mise en place 1/97^{ème} de la population française couverte par le régime général, qui représente 77% de la population française. D'autres régimes d'affiliations ont été inclus dans l'EGB entre 2011 et 2017, ainsi sa couverture s'est élargie (Bezin et al., 2017; Tuppin et al., 2010). Pour étudier l'évolution du recours aux traitements de l'infertilité sur une décennie, il a été nécessaire de réduire notre étude à une population fixe pendant la période d'étude. Nous nous sommes donc intéressés à la population de femmes affiliées au régime général sur la période allant du 1er janvier 2008 au 31 décembre 2017, âgées de 20 à 49 ans (le choix de l'intervalle d'âge a été discuté plus en détail dans le Chapitre 2 III).

B. Identification des traitements de l'infertilité

Deux grandes familles de traitements de l'infertilité peuvent être identifiés : les inducteurs de l'ovulation (traitements uniquement médicamenteux) et les traitements d'AMP (traitements associant l'utilisation de médicaments et d'actes médicaux) (Braam et al., 2018).

Le répertoire exhaustif des différentes présentations pharmaceutiques impliquées dans le traitement de l'infertilité et commercialisées entre 2008 et 2017 est présenté plus en détail dans le Chapitre 1 IV. Rapidement, nous rappelons que les présentations impliquées dans le traitement de l'infertilité ont été identifiées en utilisant la classification chimique thérapeutique anatomique (ATC). Trois classes ATC ont été sélectionnées : les

gonadotrophines et autres stimulants de l'ovulation (G03G), les hormones entraînant la libération de gonadotrophines (H01CA) et les Anti-hormones entraînant la libération de gonadotrophines (H01CC). Ces trois classes ATC comprennent 12 substances actives (listées dans le Tableau 1 du Chapitre 1). Pour chaque substance active, les médicaments commercialisés entre 2008 et 2017 ont été identifiés par un code de produit pharmaceutique (Code Identifiant de Présentation, CIP). Au total, 64 médicaments différents ont été identifiés (Tableau 1).

Les actes liés à l'AMP ont été identifiés par la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM). Sept codes ont été identifiés pour le prélèvement d'ovocytes, l'insémination artificielle et le transfert d'embryons (Tableau 11).

Tableau 11: Liste des actes médicaux liés aux traitements de l'infertilité en France, 2008-2017

Code^a	Actes liés aux traitements de l'infertilité^a
JJFC011	Prélèvement d'ovocytes sur un ou deux ovaires, par coéloscopie
JJFJ001	Prélèvement d'ovocytes sur un ou deux ovaires, par voie trans-vaginale avec guidage échographique
JSEC001	Transfert intra-tubaire d'embryon, par coéloscopie
JSED001	Transfert intra-utérin d'embryon, par voie vaginale
JSLD001	Insémination artificielle intra-utérine
JSLD002	Insémination artificielle intra-cervicale
YYYY032	Induction de l'ovulation par gonadotrophines suivie d'une insémination artificielle ou d'une fécondation in vitro

^a Code de la Classification Commune des Actes Médicaux, CCAM

A. Critères de jugements

Pour chaque année entre 2008 et 2017, une femme a été classée comme ayant été traitée pour infertilité au cours de l'année si elle a été remboursée pour au moins l'un des 64 codes CIP sélectionnés ou l'un des 7 codes CCAM répertoriés.

Une femme est classée comme ayant été traitée par AMP au cours de l'année si elle a été remboursée pour au moins l'un des 7 codes CCAM répertoriés.

Une femme est classée comme ayant été traitée uniquement par induction de l'ovulation au cours de l'année si elle a été remboursée pour au moins l'un des 64 codes CIP sélectionnés mais n'a pas eu de remboursement pour l'un des 7 codes CCAM répertoriés pour les traitements d'AMP au cours de la même année.

B. Analyses

Le taux annuel d'utilisation des traitements de l'infertilité a été estimé avec des intervalles de confiance (IC) à 95% en fonction de l'âge de la femme pour chaque année entre 2008 et 2017.

Une méthode de lissage restreinte à des splines cubiques a été appliquée pour obtenir une courbe lissée du taux d'utilisation des traitements de l'infertilité en fonction de l'âge en utilisant la fonction INTERPOL=SM55 dans la procédure SGPLOT de SAS. Il s'agit d'une régression cubique par morceau avec 55 nœuds (Reinsch, 1967). Cette méthode a été utilisée uniquement dans un but de synthèse graphique de l'information.

L'association entre l'utilisation des traitements de l'infertilité et l'âge de la femme ainsi que l'interaction de celle-ci avec l'année civile ont été analysées en utilisant un modèle de régression logistique qui peut s'écrire de la façon suivante :

$$\text{Logit } P_{\text{Recours}} = \alpha + \beta_{\text{age } 34} X_{\text{age } 34} + \beta_{\text{Année}} X_{\text{Année}} + \gamma X_{\text{Année}} X_{\text{age } 34}$$

Ou P_{Recours} est la probabilité d'avoir recours aux traitements de l'infertilité, $X_{\text{age } 34}$ est la valeur prise par l'âge (1 si âge ≥ 34 ans, 0 sinon), $X_{\text{Année}}$ est le rang de l'année d'observation dans la décennie (1 si 2008, 2 si 2009... et 10 si 2017).

C'est à l'issue de notre période d'étude, en 2017 que la population de l'EGB est la plus complète en termes de régimes d'affiliations (L'EGB contient en 2017 le RG, la MSA, le RSI et 10 SLM). Afin de s'assurer de la pertinence d'inférer les résultats à l'échelle nationale, une analyse de sensibilité a été réalisée en comparant les taux de recours en fonction de l'âge en 2017 chez les affiliées du RG de l'EGB aux taux de l'ensemble de l'EGB.

Les analyses ont été effectuées à l'aide de SAS Entreprise Guide (version 7.15, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) et les courbes réalisées avec SAS (version 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

III. RESULTATS

A. Ensemble des traitements de l'infertilité

1. Le taux et la tendance du recours global

Dans l'EGB, chaque année entre 2008 et 2017, plus de 105 000 femmes âgées de 20 à 49 ans étaient affiliées au régime général. Le taux de recours annuel moyen aux traitements de l'infertilité dans cette population sur la période était de 1,25% [1,23 ; 1,27]. On observe une légère tendance à l'augmentation (non linéaire) du taux de recours sur la décennie, allant de 1,17% [1,10;1,23] en 2008 à 1,30% [1,23;1,37] en 2017 (Tableau 12). La Figure 17 illustre cette tendance globale, en confrontant à la fois les taux de recours annuels observés et les taux prédits par le modèle de régression logistique.

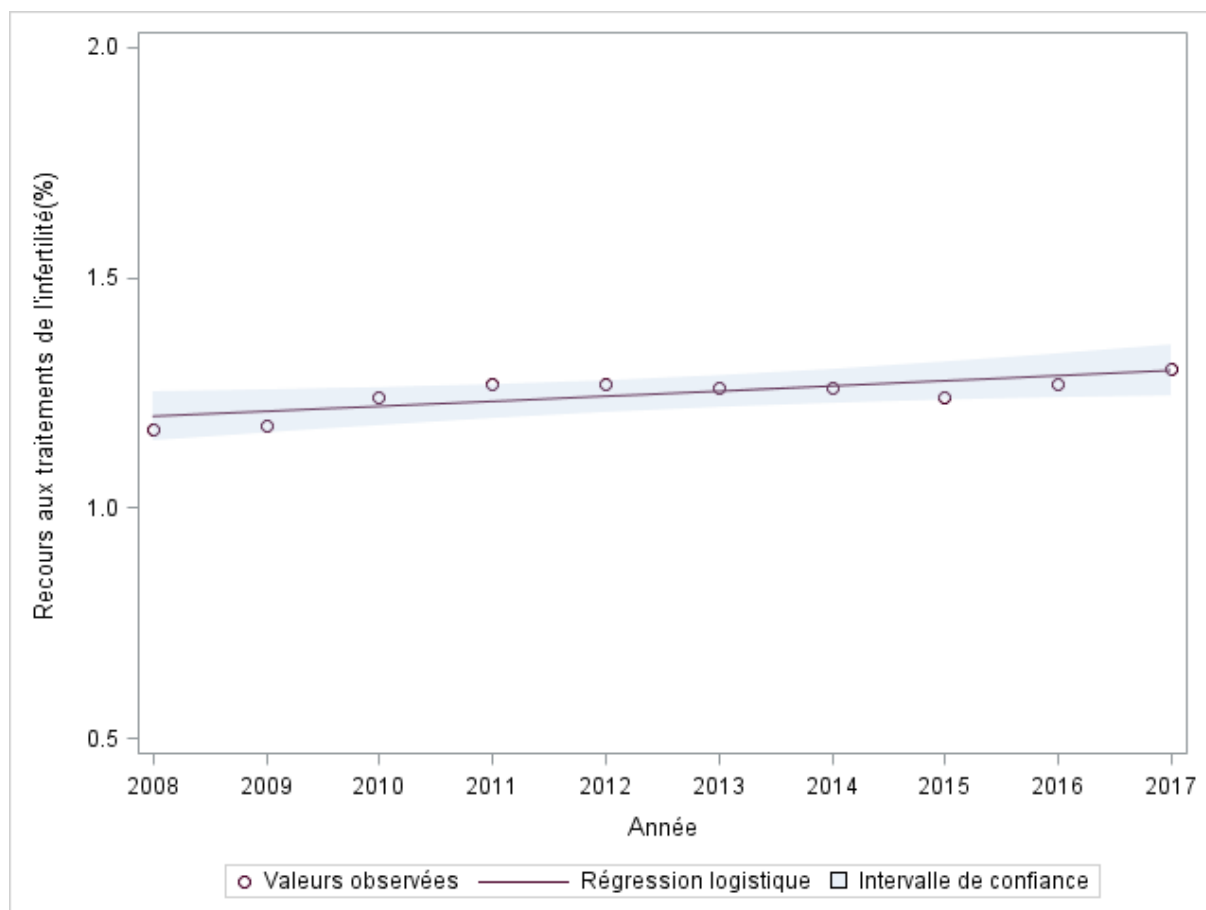
Tableau 12: Taux de recours aux traitements^a de l'infertilité chez les femmes de 20-49 ans, France^b, 2008-2017

Année	Nombre de femmes de 20-49 ans dans l'EGB	Nombre de femmes traitées dans l'EGB	Recours aux traitements de l'infertilité	
			%	Intervalle de confiance à 95%
2008	105 521	1 233	1,17	[1,10; 1,23]
2009	105 596	1 248	1,18	[1,12; 1,25]
2010	108 909	1 350	1,24	[1,17; 1,31]
2011	107 847	1 367	1,27	[1,20; 1,33]
2012	108 864	1 384	1,27	[1,20; 1,34]
2013	109 085	1 378	1,26	[1,20; 1,33]
2014	109 170	1 380	1,26	[1,20; 1,33]
2015	109 460	1 355	1,24	[1,17; 1,30]
2016	109 733	1 399	1,27	[1,21; 1,34]
2017	110 942	1 446	1,30	[1,23; 1,37]

^a Tous les traitements de l'infertilité ont été inclus, i.e. les traitements d'assistance médicale à la procréation (AMP) et es traitements d'induction de l'ovulation hors AMP.

^b Femmes incluses dans l'EGB (Echantillon Généraliste des Bénéficiaires) et affiliées au régime général de l'assurance maladie.

Figure 17: Evolution du recours aux traitements^a de l'infertilité, France^b, 2008-2017



^a Tous les traitements de l'infertilité ont été inclus, i.e. les traitements d'assistance médicale à la procréation (AMP) et les traitements d'induction de l'ovulation hors AMP.

^b Femmes incluses dans l'EGB (Echantillon Généraliste des Bénéficiaires) et affiliées au régime général de l'assurance maladie.

2. Le taux et la tendance du recours en fonction de l'âge

La moyenne d'âge des femmes traitées était de 33,0 ans en 2008 versus 33,7 ans en 2017 ($P=0,0004$). Chez les 20-33 ans le taux de recours moyen sur la décennie est de 1,50% [1,47 ; 1,54]. Il semble très légèrement diminuer au cours de la période d'observation, allant de 1,51% [1,39;1,62] en 2008 à 1,46% [1,36;1,57] en 2017 (Tableau 13 partie A). Le taux de recours aux traitements de l'infertilité chez les femmes de 34-49 ans est plus faible avec une moyenne de 1,04% [1,02 ; 1,07] sur la période. Cependant, l'évolution temporelle de recours chez les femmes de 34-49 ans semble aller dans le sens d'une augmentation passant de 0,92% [0,84;0,99] en 2008 à 1,18% [1,09;1,26] en 2017 (Tableau 13 partie B). Le

taux de recours aux traitements de l'infertilité en fonction de l'âge, suit une courbe en cloche. La Figure 18 montre un décalage entre les courbes de recours en fonction de l'âge de 2008 et de 2017, illustrant une augmentation du recours aux traitements à des âges plus avancés et une légère diminution du recours chez les femmes les plus jeunes.

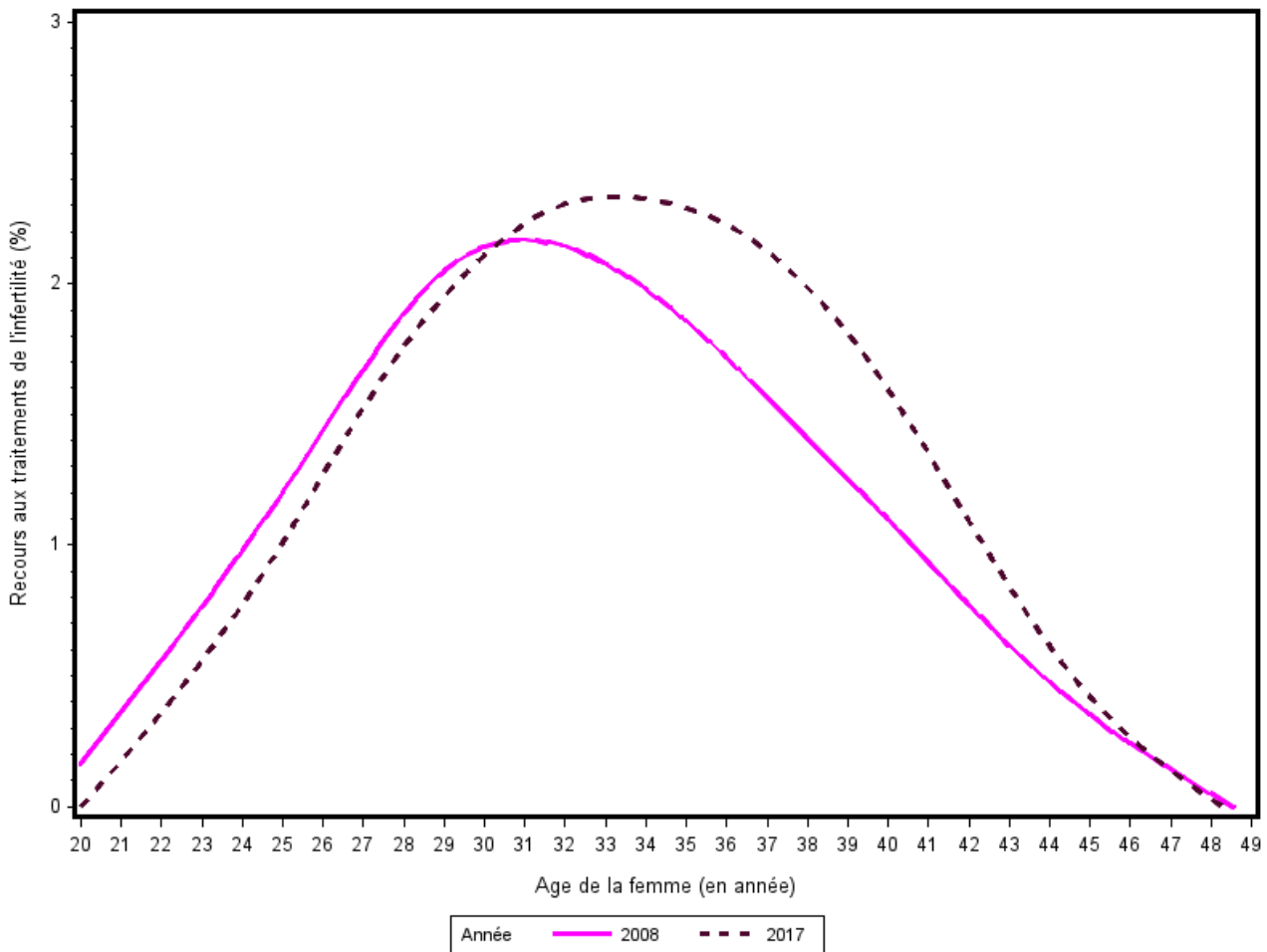
Tableau 13: Taux de recours aux traitements^a de l'infertilité chez les femmes de 20-33 ans et de 34-49 ans, France^b, 2008-2017

Année	Nombre de femmes dans l'EGB	Nombre de femmes traitées dans l'EGB	Recours aux traitements de l'infertilité	
			%	95% Intervalle de confiance
Partie A. Recours aux traitements chez les femmes de 20-33 ans				
2008	44 773	675	1,51	[1,39; 1,62]
2009	44 812	674	1,50	[1,39; 1,62]
2010	47 229	733	1,55	[1,44; 1,66]
2011	47 343	743	1,57	[1,46; 1,68]
2012	48 382	739	1,53	[1,42; 1,64]
2013	48 461	739	1,52	[1,42; 1,63]
2014	48 341	705	1,46	[1,35; 1,57]
2015	48 191	710	1,47	[1,37; 1,58]
2016	48 095	706	1,47	[1,36; 1,58]
2017	48 883	716	1,46	[1,36; 1,57]
Partie B. Recours aux traitements chez les femmes de 34-49 ans				
2008	60 748	558	0,92	[0,84; 0,99]
2009	60 784	574	0,94	[0,87; 1,02]
2010	61 680	617	1,00	[0,92; 1,08]
2011	60 504	624	1,03	[0,95; 1,11]
2012	60 482	645	1,07	[0,98; 1,15]
2013	60 624	639	1,05	[0,97; 1,14]
2014	60 829	675	1,11	[1,03; 1,19]
2015	61 269	645	1,05	[0,97; 1,13]
2016	61 638	693	1,12	[1,04; 1,21]
2017	62 059	730	1,18	[1,09; 1,26]

^a Tous les traitements de l'infertilité ont été inclus, i.e. les traitements d'assistance médicale à la procréation (AMP) et les traitements d'induction de l'ovulation hors AMP.

^b Femmes incluses dans l'EGB (Echantillon Généraliste des Bénéficiaires) et affiliées au régime général de l'assurance maladie.

Figure 18: Taux de recours aux traitements^a de l'infertilité en fonction de l'âge, France^b, 2008 et 2017

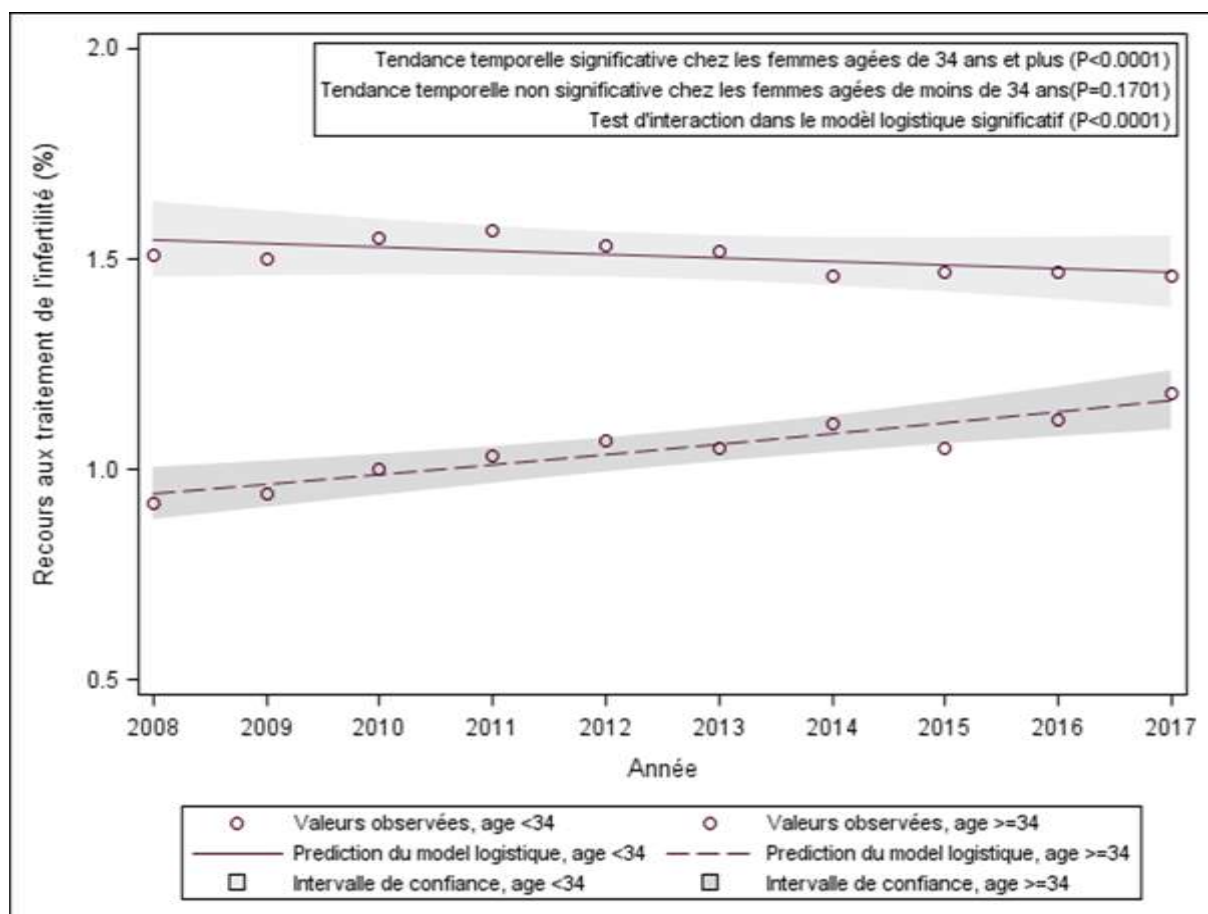


^a Tous les traitements de l'infertilité ont été inclus, i.e. les traitements d'assistance médicale à la procréation (AMP) et les traitements d'induction de l'ovulation hors AMP.

^b Femmes incluses dans l'EGB (Echantillon Généraliste des Bénéficiaires) et affiliées au régime général de l'assurance maladie.

L'analyse par régression logistique montre une interaction entre l'âge et l'année d'utilisation du traitement de l'infertilité statistiquement significative ($P < 0,0001$). En une décennie, l'utilisation des traitements de l'infertilité a augmenté de 23,90% [14,66 ; 33,74] ($P = 0,0001$) chez les femmes de 34 ans et plus, alors que chez les femmes de moins de 34 ans, une variation non significative du recours de -5,00% [-11,76 ; 2,27] ($P = 0,1701$) a été mise en évidence (Figure 19).

Figure 19: Estimation du recours aux traitements de l'infertilité chez les femmes âgées de ≥ 34 ans et de < 34 ans par régression logistique, France, 2008-2017



^a Tous les traitements de l'infertilité ont été inclus, i.e. les traitements d'assistance médicale à la procréation (AMP) et les traitements d'induction de l'ovulation hors AMP.

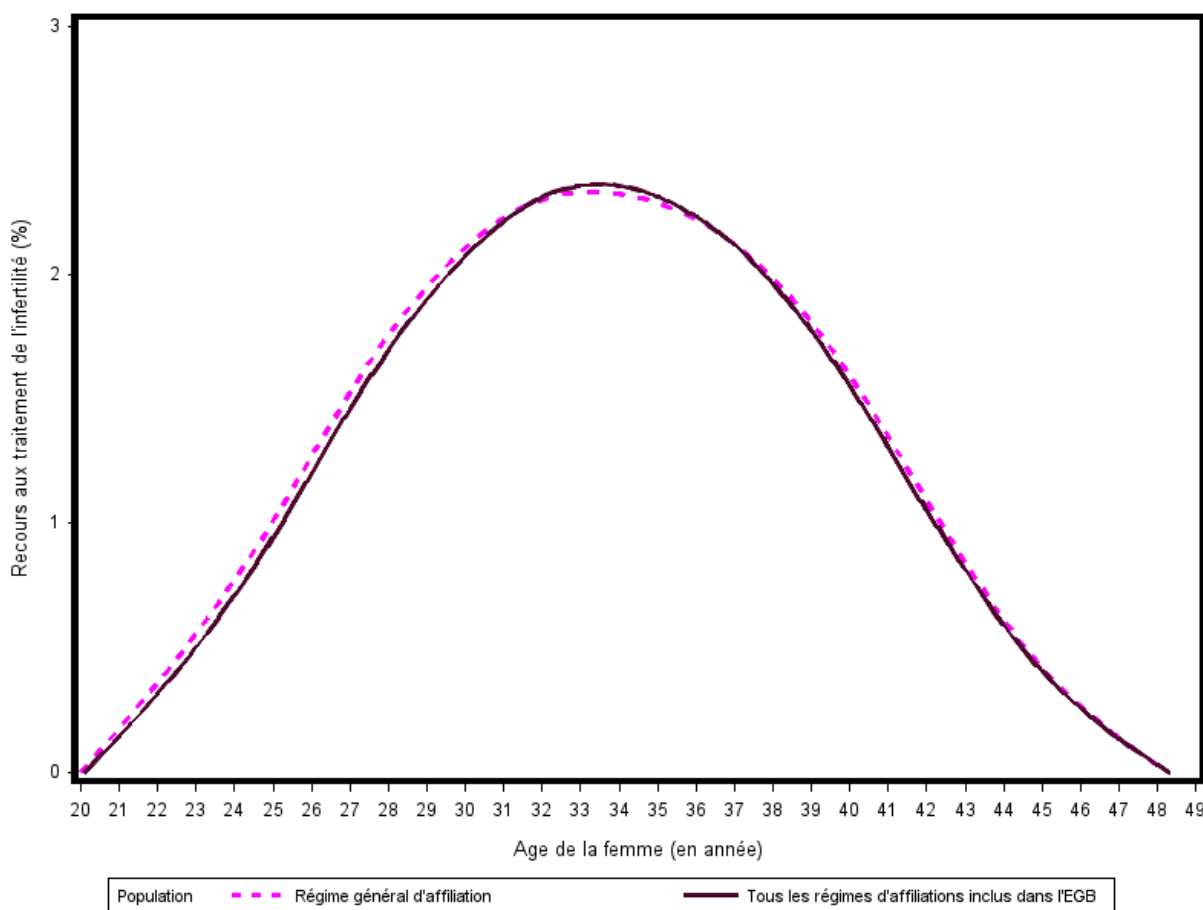
^b Femmes incluses dans l'EGB (Echantillon Généraliste des Bénéficiaires) et affiliées au régime général de l'assurance maladie.

3. Analyse de sensibilité

Le taux de recours global aux traitements de l'infertilité des femmes affiliées au régime général était de 1,30% [1,23 ;1,37] en 2017 versus 1,25% [1,19 ;1,31] parmi les femmes incluses dans l'ensemble de l'EGB (tous régimes confondus). Le chevauchement des deux intervalles de confiance indique qu'il n'y a pas de différence entre les deux taux globaux de recours. La Figure 20 confirme visuellement la non différence du recours dans les deux populations via la quasi parfaite superposition des courbes du taux de recours aux traitements en fonction de l'âge parmi les femmes du RG et parmi les femmes de

l'ensemble des régimes.

Figure 20: Recours aux traitements^a de l'infertilité chez les femmes affiliées au régime général versus les femmes affiliées à l'ensemble des régimes parmi les femmes âgées de 20 à 49 ans incluses dans l'EGB^b, France, 2017



^a Tous les traitements de l'infertilité ont été inclus, i.e. les traitements d'assistance médicale à la procréation (AMP) et les traitements d'induction de l'ovulation hors AMP.

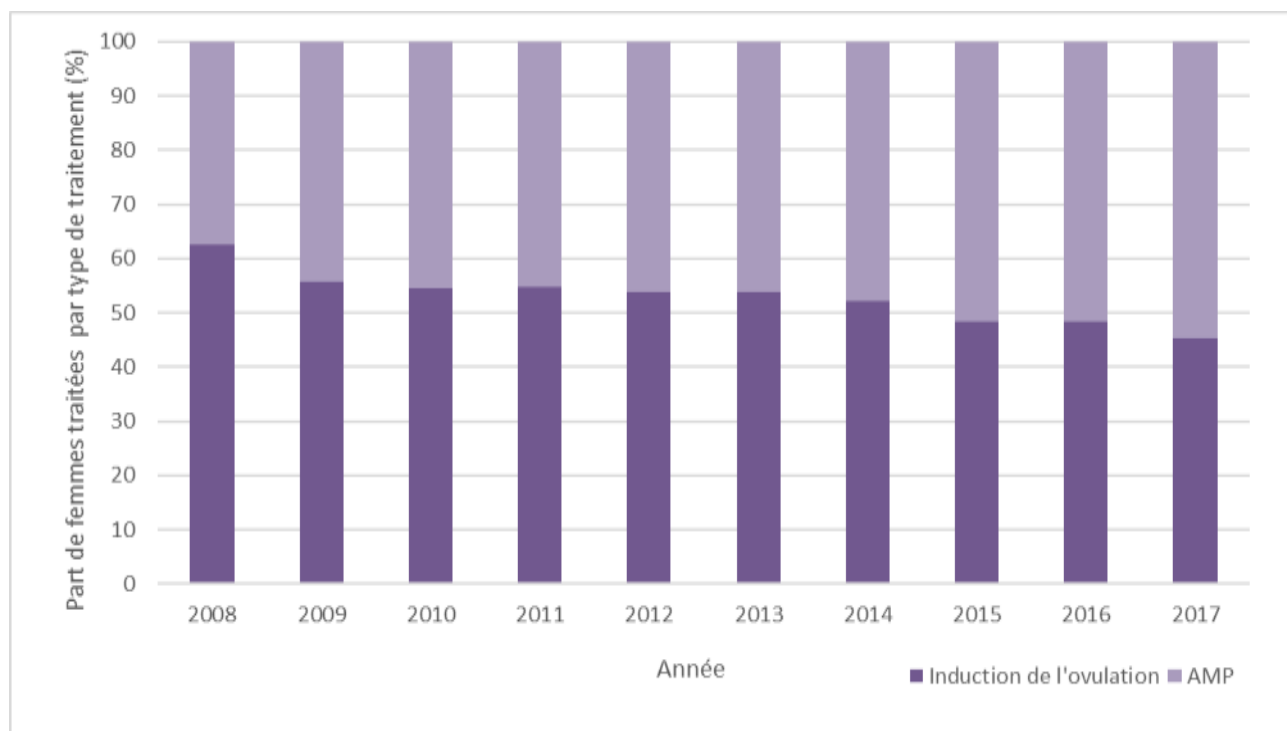
^b L'EGB contient en 2017 les affiliées au régime général, à la Mutualité Sociale Agricole, Régime Social des Indépendants et aux 10 Sections Locales Mutualistes (Détails Chapitre 2 II.C.3)

B. Recours selon les deux grands types de traitements

Parmi les femmes qui étaient traitées pour infertilité en 2008, 62,45% ont utilisé uniquement des traitements d'induction de l'ovulation contre uniquement 45,23% en 2017. La Figure 21 montre l'évolution annuelle de la part de chaque famille de traitements parmi

l'ensemble des femmes traitées dans la population d'étude. On remarque une diminution de la part de femmes traitées uniquement par induction de l'ovulation hors AMP en faveur d'une augmentation de la part des femmes traitées par AMP.

Figure 21: Part de femmes traitées uniquement par induction de l'ovulation hors AMP^a et part de femmes traitées par AMP^b parmi l'ensemble des femmes traitées^c dans l'année, France^d, 2008-2017



^a Utilisation uniquement de traitements d'induction de l'ovulation durant l'année

^b Les traitements d'assistance médicale à la procréation (AMP)

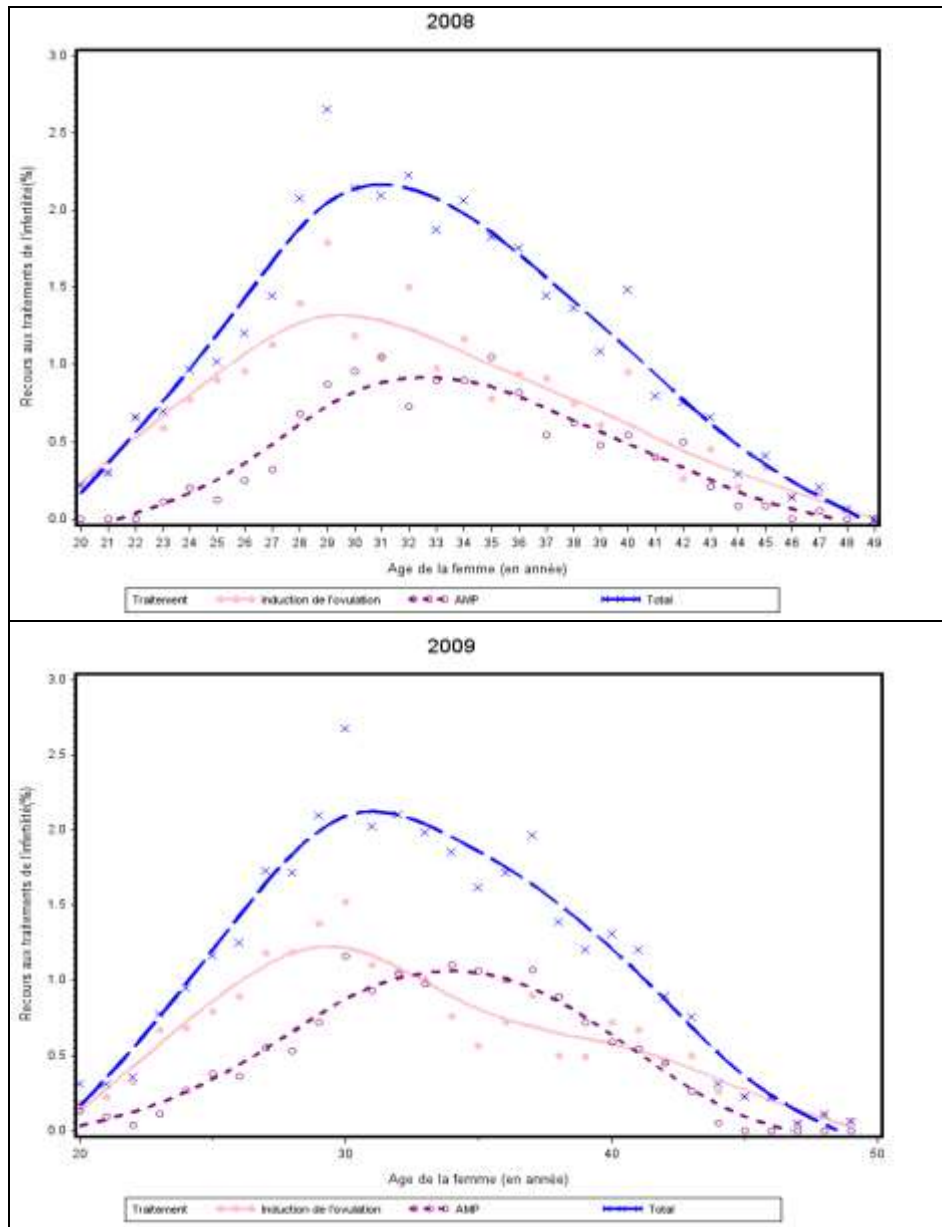
^c Tous les traitements de l'infertilité ont été inclus, i.e. les traitements d'assistance médicale à la procréation (AMP) et les traitements d'induction de l'ovulation hors AMP

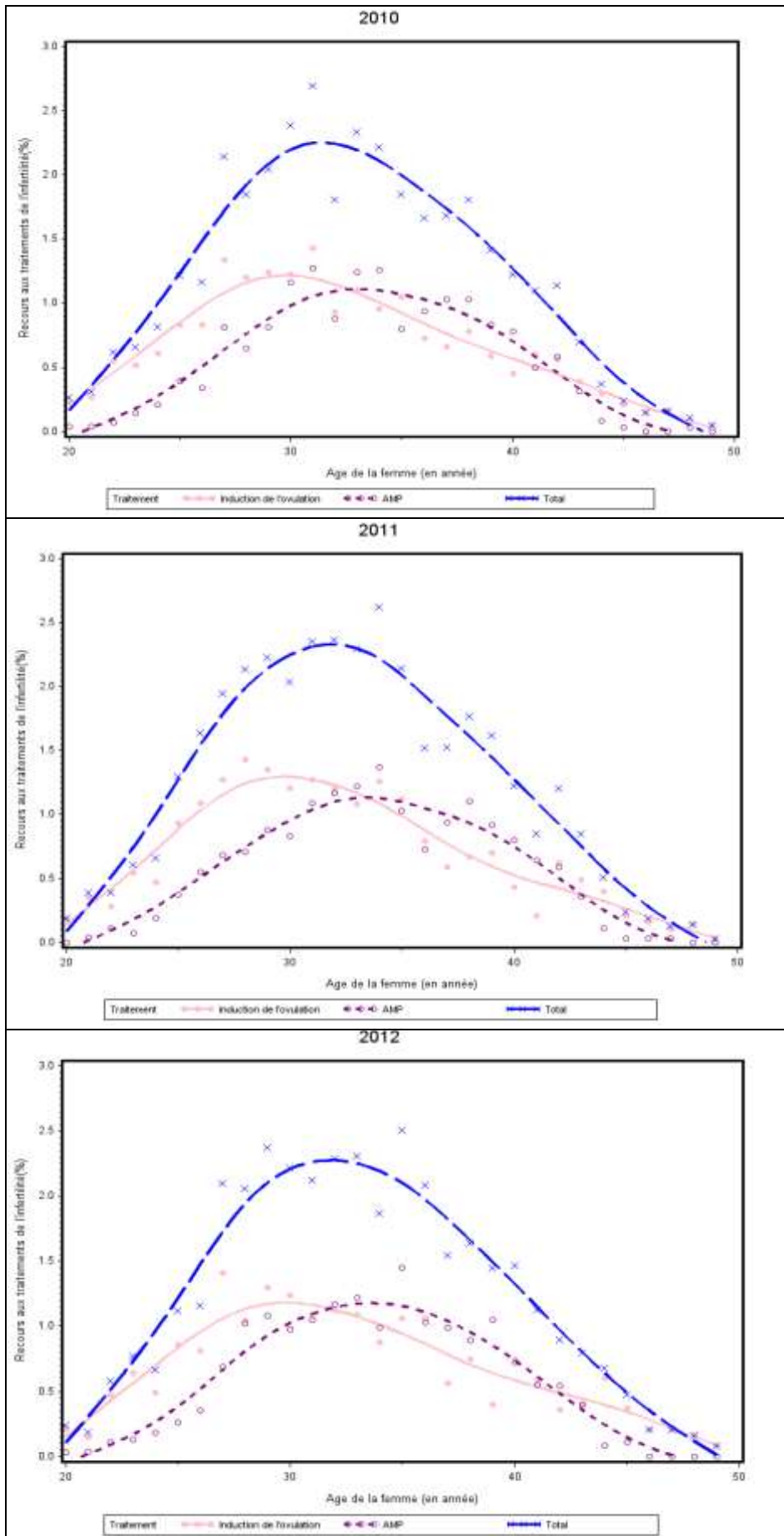
^d Femmes incluses dans l'EGB (Echantillon Généraliste des Bénéficiaires) et affiliées au régime général de l'assurance maladie

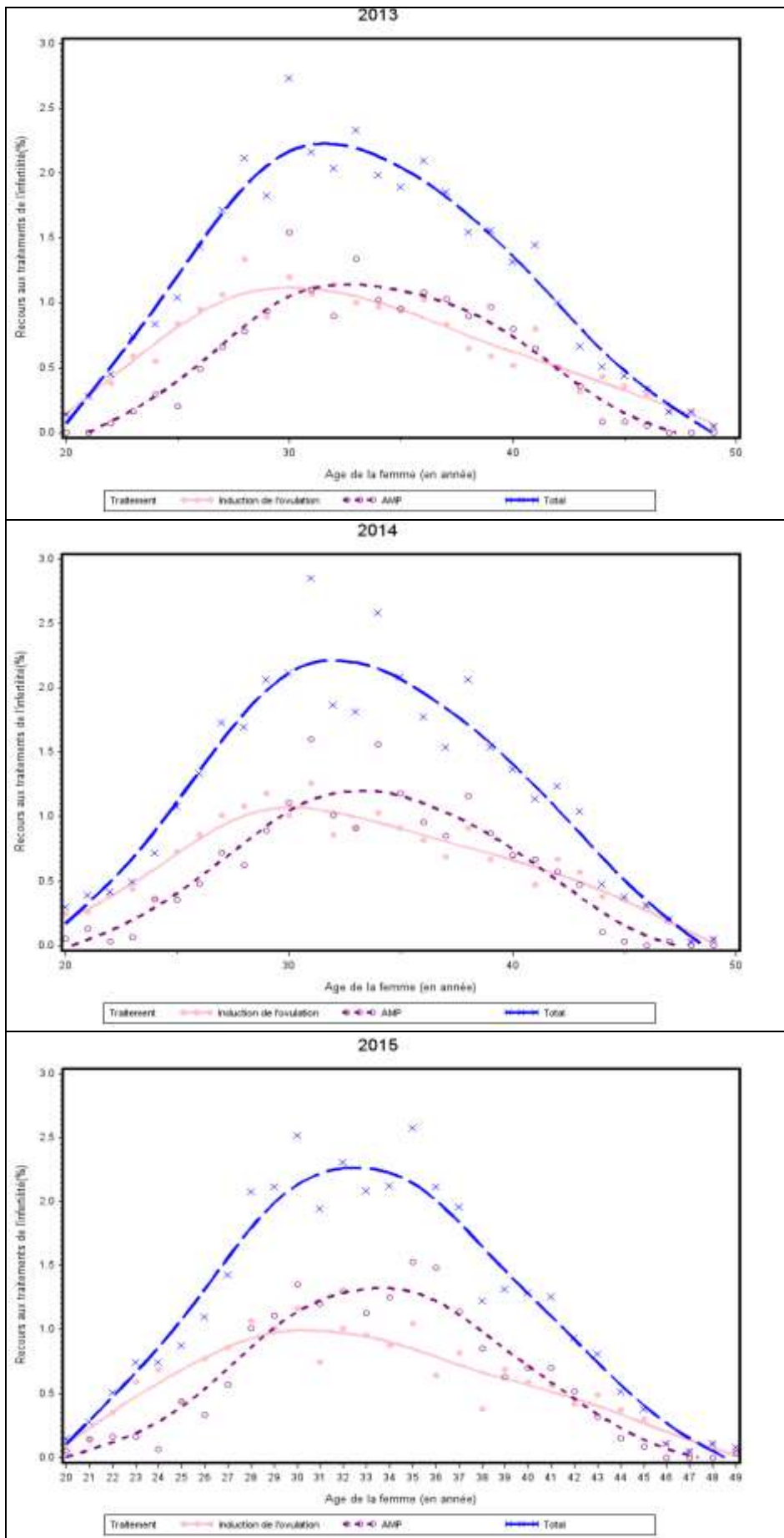
Les courbes lissées des taux de recours uniquement aux traitements d'induction de l'ovulation hors AMP et des taux de recours à l'AMP en fonction de l'âge des femmes, pour chaque année de 2008 à 2017 sont présentées Figure 22. Le traitement annuel uniquement par induction de l'ovulation semble être dominant à tous les âges en 2008, avec des taux supérieurs à ceux de l'AMP et une différence de recours entre les deux types de

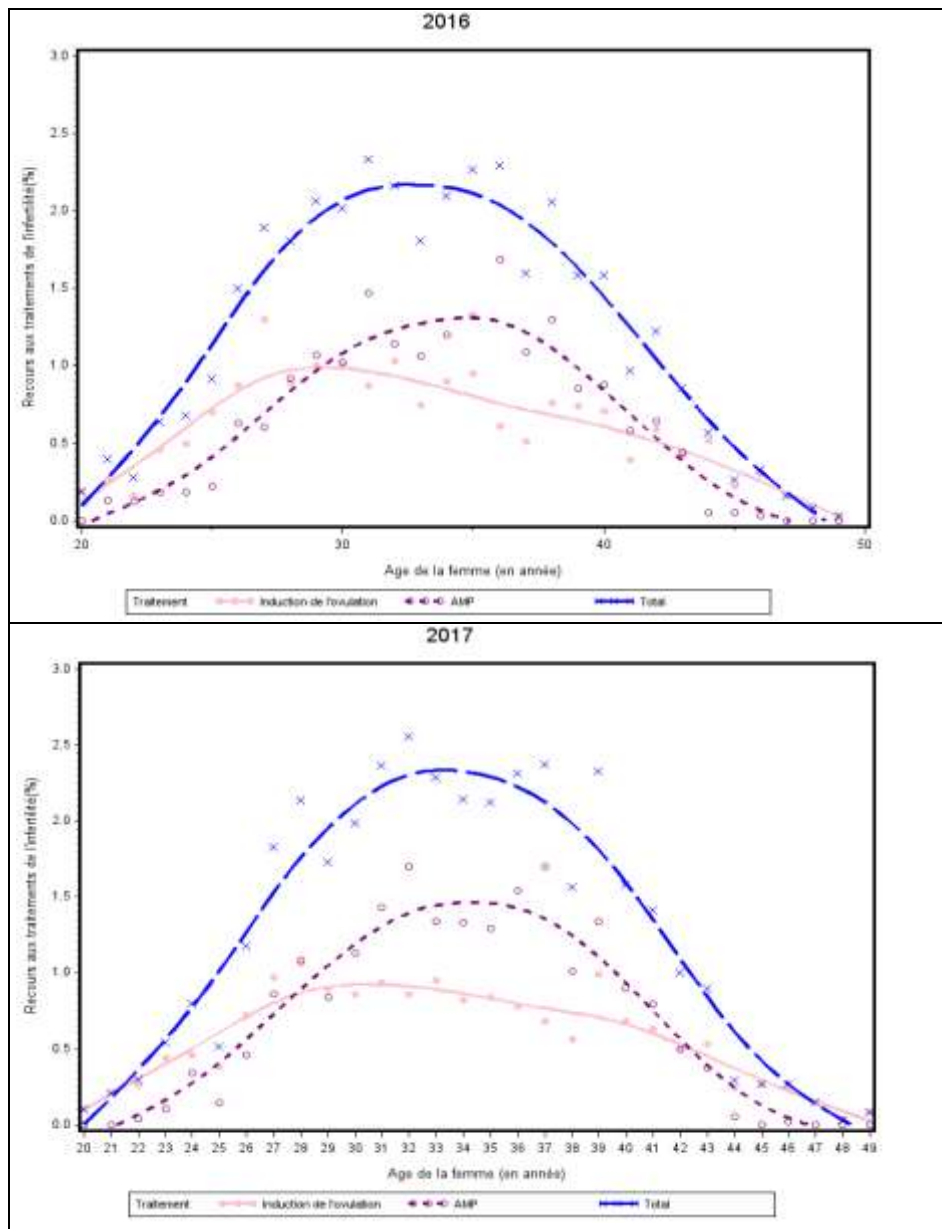
traitements importante aux âges les plus jeunes. On assiste au cours de la décennie, à une forte baisse du recours unique aux traitements d'induction de l'ovulation au profit du traitement d'AMP chez les femmes les plus âgées. Jusqu'en 2014, ce phénomène s'observe essentiellement chez les femmes de 33-43 ans. Par la suite, l'intervalle des âges concernés s'élargit aux 28-43 ans. A l'issue de la période d'étude en 2017, le traitement uniquement par induction de l'ovulation hors AMP reste plus fréquent que l'AMP chez les femmes âgées de moins de 28 ans malgré une différence qui tend à se réduire depuis 2008. Chez les femmes de plus de 43 ans, c'est aussi le recours annuel unique à l'induction de l'ovulation qui est majoritaire face à un recours à l'AMP quasi inexistant sur l'ensemble de la période d'étude.

Figure 22: Taux de recours uniquement aux traitements d'induction de l'ovulation^a, taux de recours à l'AMP^b, et taux de recours à l'ensemble des traitements de l'infertilité^c par an en fonction de l'âge de la femme, France^d, 2008-2017









^a Utilisation uniquement de traitements d'induction de l'ovulation durant l'année

^b Les traitements d'assistance médicale à la procréation (AMP)

^c Utilisation des traitements d'induction de l'ovulation et des traitements d'AMP

^d Femmes incluses dans l'EGB (Echantillon Généraliste des Bénéficiaires) et affiliées au régime général de l'assurance maladie

IV. DISCUSSION

A. Résultats principaux

Chaque année en moyenne 1,25% des femmes en âge reproductif ont recours aux traitements de l'infertilité en France. Pour l'année 2016 par exemple, cela concerne environ 165 000 femmes et donc potentiellement 330 000 personnes lorsqu'on inclut les conjoints. Derrière un très léger freuissement à la hausse du taux de recours annuel sur la décennie se cache une importante augmentation du recours chez les femmes de plus de 34 ans, de 23,90%.

Le recours aux différents traitements en fonction de l'âge a subi une évolution considérable au cours de la décennie. Alors que le traitement uniquement par induction de l'ovulation hors AMP était supérieur à celui de l'AMP chez l'ensemble des femmes en 2008, il est de plus en plus délaissé aux cours des années, au bénéfice de l'AMP. Cette évolution est particulièrement nette chez les femmes de 28 à 43 ans. Le recours uniquement à l'induction de l'ovulation hors AMP reste néanmoins plus important que le recours à l'AMP chez les femmes avec un âge <28 ans et >43 ans.

B. Interprétation et comparaison des résultats

A notre connaissance, dans la littérature internationale, il n'y a pas d'autres estimations du recours annuel global aux traitements de l'infertilité qui soit basées sur une large population. Les estimations du recours global aux traitements de l'infertilité ont principalement été réalisées à partir des données de l'American National Survey of Family Growth (NSFG) mais ce sont des estimations vie-entière (Chandra et al., 2014). Une petite étude incluant 443 femmes âgées de 30-49 ans, a estimé la prévalence de l'infertilité diagnostiquée à 1,26% dans la ville de Huelva en Espagne (Cabrera-León et al., 2015). Cette estimation est cohérente avec ce que nous avons observé dans notre étude, mais le critère

de jugement utilisé est différent de celui que nous avons utilisé (recours aux traitements de l'infertilité versus infertilité diagnostiquée) ainsi que la tranche d'âge de la population étudiée (20-49 ans dans notre étude versus 30-49 ans dans l'étude espagnole).

La chute des traitements uniquement par induction de l'ovulation hors AMP pourrait refléter une prise en charge de l'infertilité réalisée plus souvent par une entrée directement en AMP, sans passer par les traitements d'inducteurs de l'ovulation. Ainsi, il est possible qu'il y ait eu une évolution des pratiques médicales en France depuis une décennie. En particulier, la publication en 2007 du rapport de l'Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé (Afssaps) sur l'utilisation des inducteurs de l'ovulation a pu conduire à une plus grande réticence des médecins généralistes et des gynécologues non spécialistes de l'infertilité à prescrire des inductions de l'ovulation avec une prise de conscience de leur complexité et des risques associés. Le recours aux spécialistes de l'infertilité pourrait alors avoir mené à un recours plus important à l'AMP. Cette hypothèse nécessiterait d'être investiguée.

Cependant, les résultats observés pourraient aussi être le reflet d'autres évolutions dans la prise en charge de l'infertilité. D'une part, il est possible qu'il y ait eu une réduction du temps de passage entre le premier traitement par induction de l'ovulation et l'AMP, conduisant une proportion plus importantes de femmes traitées dès la première année calendaire par AMP. Cette évolution du délai avant passage en AMP pourrait être variable selon l'âge de la femme (ne touchant ainsi pas les femmes jeunes de moins de 28 ans). Par ailleurs, il est possible que la durée des traitements d'AMP ait augmenté sur la décennie. Une telle augmentation de la durée des traitements pourrait être liée à la politique de réduction du nombre d'embryons transférés par cycle (26,1% transferts d'embryons uniques en 2008 contre 42,4% en 2015), conduisant à un nombre plus important de transferts pour compenser la baisse de la probabilité de succès par transfert (De Geyter et al., 2020; Ferraretti et al., 2012; Pandian et al., 2009).

Une étude réalisée au Pays-Bas a exploré l'évolution du recours au citrate de clomifène qui est l'une des substances utilisées lors des traitements d'induction de l'ovulation. L'étude se base sur les données exhaustives d'achats en pharmacie dans le nord du pays entre 1998 et 2007, chez les femmes de 20-44 ans. Le taux de recours au citrate de clomifène est de 4,82‰ en 2006-2007 dans l'étude hollandaise versus 7,29‰ pour l'ensemble des traitements d'induction de l'ovulation en 2008 dans notre étude. Wang et al. soulignent également une importante diminution du recours au citrate de clomifène au cours des années chez les femmes de 30 à 44 ans (Wang et al., 2011).

Au Canada dans la région de British Columbia, un taux de recours au citrate de clomifène de 2,24‰ a été observé chez les femmes de 20-49 ans. Mais contrairement à notre étude (qui porte sur le citrate de clomifène et les gonadotrophines), les auteurs ont mis en évidence un recours au citrate de clomifène en augmentation chez les femmes de 30 à 44 ans (Lisonkova and Joseph, 2012). Cette augmentation peut sans doute être interprétée comme une augmentation du besoin de traitement d'infertilité aux âges les plus avancés, mais aussi comme le résultat d'un repli d'une partie des femmes infertiles sur le traitement au citrate de clomifène à défaut de pouvoir couvrir les coûts du traitement d'AMP qui n'est pas pris en charge au Canada sur la période étudiée.

C. Forces et limites

La population d'étude inclut les femmes affiliées au régime général de l'assurance maladie. Le régime général représente 77% de la population française, et il est considéré comme une source fiable pour étudier la santé des populations (Tuppin et al., 2017). D'autres régimes d'affiliations ont été progressivement inclus dans l'EGB entre 2011 et 2016. L'analyse de sensibilité sur l'année 2017 nous a montré que les taux de recours aux traitements de l'infertilité par âge dans notre population d'étude étaient identiques à ceux de l'ensemble des régimes inclus dans l'EGB.

Le recours aux traitements d'induction de l'ovulation hors AMP a été mesuré à partir des délivrances de médicaments, cependant il est possible que la délivrance ne soit pas suivie de la prise du traitement, par exemple si la femme devient enceinte naturellement avant le début du traitement.

Nous avons défini le fait d'être traité par induction de l'ovulation hors AMP par des remboursements d'induction de l'ovulation sans aucun remboursement lié à un traitement d'AMP la même année. Cette définition « par défaut » résulte de la difficulté de séparer les traitements d'induction de l'ovulation hors AMP des traitements d'hyperstimulation ovarienne contrôlée lors d'une AMP. Cette analyse constitue une première approche de la problématique et montre son intérêt, il serait nécessaire d'avoir une approche plus fine pour séparer les deux types de traitement.

Les données du SNDS n'incluent pas les soins de l'infertilité de la population française qui ont lieu hors des frontières nationales du fait des restrictions réglementaires (Rozée Gomez and de La Rochebrochard, 2013). Ces restrictions concernent probablement un nombre relativement limité d'individus. Plus spécialement, pendant la période étudiée, les femmes âgées de plus de 43 ans, les couples de même sexe ainsi que les femmes seules ne pouvaient pas accéder aux traitements d'AMP en France. Elles concernent également la gestation pour autrui (GPA) qui est interdite en France (Journal officiel de la République française, 2004) et le recours au don d'ovocytes qui est très limité en France en raison d'une pénurie dans les dons.

D'autre part, les bases de données du SNDS n'incluent que très peu de données sociodémographiques concernant les bénéficiaires. Il aurait été par exemple intéressant d'explorer le rôle de la parité, mais cette variable n'est pas disponible et ne peut pas être créée en se basant sur les remboursements précédents liés à une grossesse ou à un accouchement en raison d'un historique des remboursements trop limité. Le projet d'appariement des données de l'Echantillon Démographique Permanent (EDP) et des

données du SNDS ouvre de nouveaux horizons de recherche pour explorer ce genre de questions (Ministère des Solidarités et de la Santé, 2019). L'EDP contient des informations sur les enfants, la situation familiale, les diplômes, la situation professionnelle, les données relatives à l'activité salariée ainsi que des informations sur le revenu et la situation fiscale (Solignac, 2015).

D. Conséquences au niveau de la santé publique

Le recours aux traitements de l'infertilité a augmenté chez les femmes les plus âgées au cours de la décennie. Cette augmentation est cohérente avec le recul de la parentalité à des âges plus tardif qui est décrit depuis 1970 dans les pays les plus riches (Beaujouan et al., 2019). Les responsables des politiques de santé et les cliniciens doivent être conscients de cette tendance, au vu du déclin du succès des traitements de l'infertilité avec l'avancement de l'âge de la femme (Wang et al., 2008). Ce constat pourrait avoir des conséquences importantes sur la prise en charge de l'infertilité.

Par ailleurs, nos résultats soulèvent la question de la place de l'induction de l'ovulation et notamment du citrate de clomifène en tant que traitement de première intention de l'infertilité (Eskew et al., 2019; Homburg, 2005).

Les acteurs de santé publique pourraient mieux orienter les stratégies nationales et internationales de prévention et de prise en charge de l'infertilité, en développant la surveillance du recours aux traitements de l'infertilité en fonction de l'âge, qui est un problème de santé majeur chez les personnes en âge de procréer (Macaluso et al., 2010; Sun et al., 2019).

Chapitre 4 LE NON-ACCES A LA FIV

I. INTRODUCTION

L'assistance médicale à la procréation (AMP) est de plus en plus utilisée dans le monde (Adamson et al., 2018) . Aux États-Unis, au cours de l'année 2016, 3 075 cycles de FIV¹ ont été réalisés pour 1 million de femmes en âge de procréer dans la population américaine (Sunderam et al., 2019). Ce niveau est même deux fois plus important en Europe avec une estimation de 7 795 cycles réalisés pour 1 million de femmes en âge de procréer au cours de l'année 2015. À cet égard, le recours à la FIV en France est représentatif du recours en Europe avec 8 047 cycles de FIV pour 1 million de femmes en âge de procréer (De Geyter et al., 2020).

Bien que la FIV soit largement utilisée, son accès peut être empêché en raison de son coût élevé (Chambers et al., 2009; Collins, 2002). Quelques rares études réalisées au Canada, aux États-Unis et en Australie ont pointé l'importance des barrières économiques dans l'accès à la FIV en montrant un recours plus important à la FIV après la mise en place d'une assurance santé couvrant ses coûts ou après la mise en place d'un programme de traitement par FIV à faible coût (Bissonnette et al., 2019; Chambers et al., 2013; McCarthy-Keith et al., 2010; Vélez et al., 2014). Ainsi, au cours de la première année après la mise en place de la couverture universelle de la FIV au Québec, le nombre de cycles de traitement a augmenté de 192% (Vélez et al., 2014).

L'accès à l'AMP est probablement largement facilité dans des pays comme la France où l'assurance maladie couvre intégralement les traitements d'AMP chez les femmes de la population résidente (française ou non)² jusqu'à leur 43^{ème} anniversaire. Cependant, même

¹ Cycles de FIV avec ou sans ICSI

² Cependant, l'AMP n'est pas prise en charge pour les bénéficiaires de l'aide médicale d'état selon le décret n° 2011-1314 du 17 octobre 2011 relatif à la prise en charge des frais de santé par l'aide médicale de l'Etat

dans un contexte national aussi favorable, des obstacles d'accès à l'AMP peuvent exister, en particulier pour la FIV. A partir de données de centres de soin de l'infertilité aux États-Unis et des données de registres de FIV en Australie un risque plus élevé de nonaccès à la FIV a été montré pour les populations défavorisées (Chambers et al., 2013; Feinberg et al., 2007; Harris et al., 2016). Par ailleurs, des durées plus longues avant l'accès aux traitements pour les populations les plus défavorisées et des risques plus élevés de nonaccès pour les populations vivant dans des zones reculées, éloignées des centres de FIV ont été mis en évidence dans la littérature (Dieke et al., 2017; Jain, 2006; Quinn and Fujimoto, 2016).

Pour explorer le nonaccès à la FIV, il est nécessaire de replacer la FIV dans le parcours de soin de l'infertilité. La plupart des femmes infertiles sont probablement d'abord traitées par le traitement de première intention qui est le traitement d'induction de ovulation (Belgherbi and de La Rochebrochard, 2018; Chandra et al., 2014). Dans l'étude française Fécond, basée en population générale plus de 70% des couples traités pour infertilité ont déclaré que leur premier traitement était une induction de l'ovulation (Belgherbi and de La Rochebrochard, 2018). Les traitements d'AMP, et en particulier la FIV, sont généralement les traitements de deuxième intention, après l'échec du traitement d'induction de l'ovulation. Le chapitre 3 soulève une possible évolution des pratiques avec un accès peut-être plus direct à l'AMP, mais en l'état des connaissances, l'hypothèse d'une première prise en charge par induction de l'ovulation reste privilégiée.

Dans ce chapitre, nous utilisons le terme « nonaccès » généralement utilisé dans la littérature et qui recouvre à la fois la dimension de non-recours au traitement dû à des barrières d'accès mais aussi le non-recours au traitement dû au renoncement au traitement par le couple. Nous ne serons pas ici en mesure de distinguer les deux.

Notre objectif est de mesurer le nonaccès à la FIV après avoir été traité sans succès par induction de l'ovulation et d'évaluer les risques de durées « longues » d'accès à la FIV (12 mois et plus). L'étude vise à la fois à évaluer ces probabilités et à identifier les facteurs

qui leur sont associés.

II. METHODES

A. Source de données

L'ensemble des traitements de l'infertilité y compris l'assistance médicale à la procréation sont remboursés par l'assurance maladie. Ils sont enregistrés au sein du SNDS, et sont donc accessibles au travers du DCIR. Ce dernier couvre 97% de la population résidente en France et fournit également quelques informations sociodémographiques concernant le bénéficiaire comme le sexe, l'âge, la commune de résidence et l'adhésion à la couverture maladie universelle complémentaire pour les patients à faible revenu. Les données du DCIR ont été décrites plus en détail dans le Chapitre 2 et dans l'article suivant (Tuppin et al., 2017).

B. Cohorte étudiée

Nous avons sélectionné toutes les femmes âgées de 18 à 43 ans qui résident en France continentale (c'est-à-dire hors Corse et Dom-Tom), qui ont initié un traitement d'induction d'ovulation entre le 1er janvier 2016 et le 31 août 2016, sans succès (voir section D pour une définition précise de ces notions). Toutes les femmes sélectionnées ont été suivies 24 mois après leur premier traitement d'induction de l'ovulation.

C. Critères de jugements

L'accès à la FIV

L'accès à la FIV¹ est identifié par les actes CCAM de prélèvements d'ovocytes (JJFC011 et JJFJ001) et les actes NBAM de biologie médicale (61 et 62) présentés dans le Tableau 14. Le critère de jugement principal est le non-accès à la FIV mesuré par l'absence d'accès (c'est-à-dire l'absence des 4 codes précédents) au cours des 24 mois de suivi depuis l'initiation du traitement d'induction de l'ovulation.

¹ Dans la catégorie FIV, nous incluons à la fois les traitements de FIV sans ICSI et les traitements FIV avec ICSI

Durée d'accès à la FIV longue

Le critère de jugement secondaire, est un délai de 12 mois ou plus (oui/ non) entre l'initiation de l'induction de l'ovulation et la première FIV définie par la date du premier acte lié à la FIV chez les femmes qui ont été traitées par FIV.

D. Définitions

1. Les traitements d'induction de l'ovulation

Le traitement d'induction de l'ovulation est défini par l'achat d'au moins un médicament utilisé pour le traitement de l'infertilité, sans avoir eu recours à l'AMP dans les 90 jours suivants la date d'achat du médicament.

Les médicaments utilisés pour le traitement de l'infertilité sont identifiés par leur code de produit pharmaceutique (code CIP). La liste des codes des médicaments est présentée dans le Tableau 1 du Chapitre 1. Le traitement d'AMP, qui comprend l'IA (Insémination Artificielle), la FIV et l'ICSI, est identifié par les codes des actes médicaux (CCAM) et codes d'actes biologiques (NABM) listés dans le Tableau 14. Si l'un de ces codes était présent dans les 90 jours suivant l'achat du traitement d'induction de l'ovulation, le cycle était considéré comme un cycle d'AMP.

La limite des 90 jours pour caractériser les cycles a été choisie sur la base d'autres travaux réalisés dans le cadre du projet stimHo par Pierre-Louis Bithorel (Bithorel, 2020). Ces travaux visent à reconstituer les cycles de traitement. Ils montrent que ce délai est un bon seuil pour distinguer les cycles d'induction de l'ovulation des cycles d'AMP. Cette méthode de classification des cycles reste néanmoins une approximation.

Tableau 14: Liste des actes médicaux et des actes de biologie liés aux traitements d'AMP

Code^{a,b}	Actes liés aux traitements de l'AMP
Prélèvement d'ovocytes pour FIV et ICSI^a	
JJFC011	Prélèvement d'ovocytes sur un ou deux ovaires, par coéloscopie
JJFJ001	Prélèvement d'ovocytes sur un ou deux ovaires, par voie trans-vaginale avec guidage échographique
Actes de FIV et ICSI^b	
61	Fécondation in vitro sans micromanipulation (FIV)
62	Fécondation in vitro par micromanipulation (FIV avec ICSI)
Autres actes liés aux traitements de l'infertilité^a	
JSEC001	Transfert intra-tubaire d'embryon, par coéloscopie
JSED001	Transfert intra-utérin d'embryon, par voie vaginale
JSLD001	Insémination artificielle intra-utérine
JSLD002	Insémination artificielle intra-cervicale
YYYY032	Induction de l'ovulation par gonadotrophines suivie d'une insémination artificielle ou d'une fécondation in vitro

^a Code de la Classification Commune des Actes Médicaux, CCAM

^b Code de la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale, NBAM

2. L'initiation de l'induction de l'ovulation

La date de début du traitement d'induction de l'ovulation est la date du premier achat de médicaments utilisés pour le traitement de l'infertilité (Tableau 1) au cours de la période d'étude (du 1er janvier 2016 au 31 août 2016). Cette date a été classée comme une initiation du traitement d'induction de l'ovulation si la femme n'a eu aucun achat de médicament utilisés pour le traitement de l'infertilité (Tableau 1) ni traitement d'AMP (détail dans la partie II.D.1) au cours des 12 mois précédents cette première date d'achat sur la période d'étude.

3. L'échec de l'induction de l'ovulation

Le traitement d'induction de l'ovulation était considéré comme infructueux si la femme n'avait eu ni accouchement ni grossesse. L'absence de grossesse et d'accouchement est mesurée par l'absence d'actes médicaux liés à la grossesse et à l'accouchement dont la liste est présentée dans le Tableau 15.

Parmi les femmes qui ont eu accès à la FIV au cours des 24 mois de suivi, le traitement d'induction de l'ovulation a été classé comme étant en échec si la femme avait eu accès à la FIV sans avoir obtenu de grossesse entre la date d'initiation du traitement par induction de l'ovulation et la date de la première FIV.

Parmi les femmes qui n'ont pas eu accès à la FIV pendant les 24 mois de suivi, le traitement d'induction ovulation a été classé comme étant en échec si la femme n'a pas eu de début de grossesse pendant les 24 mois de suivi. Pour tenir compte du délai entre le début de la grossesse et les premiers remboursements correspondants à cette grossesse (mesurés par l'échographie du premier trimestre), les actes médicaux liés à une grossesse ont été collectés sur une période de 28 mois (24 mois de suivi + 4 mois de décalage pour inclure des grossesses débutées à la fin du suivi de 24 mois et « visibles » dans les données de remboursement avec un trimestre de décalage arrondi au mois supérieur).

Tableau 15: Actes médicaux liés à une grossesse

Code^a	Actes médicaux liés à une grossesse
Echographies du premier trimestre	
JQQM010	Échographie d'une grossesse uni-embryonnaire au 1 ^{er} trimestre
JQQM015	Échographie d'une grossesse multi-embryonnaire au 1 ^{er} trimestre
Echographies du second trimestre	
JQQM018	Échographie d'une grossesse uni-foetale au 2 ^{ème} trimestre
JQQM019	Échographie d'une grossesse multi-foetale au 2 ^{ème} trimestre
Echographies du troisième trimestre	
JQQM016	Échographie d'une grossesse uni-foetale au 3 ^{ème} trimestre
JQQM017	Échographie d'une grossesse multi-foetale au 3 ^{ème} trimestre
Accouchement par césarienne	
JQGA002	Accouchement par césarienne programmée, par laparotomie
JQGA003	Accouchement par césarienne au cours du travail, par laparotomie
JQGA004	Accouchement par césarienne en urgence en dehors du travail, par laparotomie
JQGA005	Accouchement par césarienne, par abord vaginal
Accouchement par voie basse	
JQGD001	Accouchement unique par le siège par voie naturelle, chez une multipare
JQGD002	Accouchement multiple par voie naturelle, chez une primipare
JQGD003	Accouchement unique par le siège par voie naturelle avec petite extraction, chez une primipare
JQGD004	Accouchement unique par le siège par voie naturelle, chez une primipare
JQGD005	Accouchement unique par le siège par voie naturelle avec grande extraction, chez une multipare
JQGD007	Accouchement multiple par voie naturelle, chez une multipare
JQGD008	Accouchement unique par le siège par voie naturelle avec petite extraction, chez une multipare
JQGD010	Accouchement céphalique unique par voie naturelle, chez une primipare
JQGD012	Accouchement céphalique unique par voie naturelle, chez une multipare
JQGD013	Accouchement unique par le siège par voie naturelle avec grande extraction, chez une primipare

^a Code de la Classification Commune des Actes Médicaux, CCAM

E. Variables d'étude

L'âge de la femme était l'âge atteint pendant l'année d'initiation du traitement d'induction de l'ovulation, c'est-à-dire en 2016. Le désavantage social (oui/non) a été mesuré au travers de la couverture maladie universelle complémentaire CMU-C lors de l'initiation du traitement d'induction de l'ovulation. La couverture par la CMU-C indique que le revenu annuel du ménage est inférieur au seuil de pauvreté (c'est-à-dire <50% du revenu médian annuel). La CMU-C est décrite plus en détail dans les publications suivantes (Direction de l'information légale et administrative, 2019; Tuppin et al., 2016). Un deuxième proxy social a été utilisé, il mesure le niveau de défavorisation de la commune de résidence du bénéficiaire : l'indice de défavorisation sociale, le FDep (Rey et al., 2009). Cet indice validé combine quatre indicateurs mesurés au niveau de la commune sur la base des données du recensement de 2013 (pourcentage de chômeurs, pourcentage de travailleurs dans la population active, pourcentage de personnes de 15 ans et plus diplômées du secondaire et le revenu médian par ménage). Le Fdep permet de classer les communes les unes par rapport aux autres, l'analyse étant souvent menée par quintile. Le 1^{er} quintile du Fdep correspond aux 20% des communes françaises les « plus riches » et le 5^{ème} quintile aux 20% les « plus pauvres ».

Le temps de trajet en voiture de la commune de résidence au centre de FIV le plus proche a été calculé à l'aide de l'outil développé par l'Agence de biomédecine en collaboration avec l'Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé (IRDES) (Agence de Biomédecine, 2015). Il se base sur l'ensemble de données routières françaises (Institut National Géographique Français BD TOPO®) et est pondéré par la densité de population et l'utilisation des sols. La méthode consiste à faire la moyenne des temps de trajets à partir de chaque carreau Insee d'une commune (maillage le plus fin développé par l'Insee, représentant des zones carrées de 200 mètres de côté habité) en prenant en compte la limitation de vitesse, la topologie des routes et la fluidité de la circulation en heures pleines et en heures creuses.

F. Analyses

Les deux critères de jugement ont été analysés via des régressions logistiques univariées et multivariées (probabilité de nonaccès à la FIV parmi l'ensemble de la cohorte traitée par induction de l'ovulation et probabilité d'une durée ≥ 12 mois avant l'accès à la FIV parmi les femmes qui ont eu accès à la FIV pendant la période de suivi). Pour tenir compte de la structure hiérarchique des données due aux informations portant à la fois sur l'échelle communale et individuelle, des régressions logistiques multiniveaux ont été réalisées (Austin and Merlo, 2017; Givord and Guillermin, 2016; Goldstein et al., 2002). Les deux modèles sont les suivants :

$$(1) \text{ Logit } P_{\text{Accès}} = \alpha + \beta_{\text{age1}} X_{\text{age1}} + \beta_{\text{age2}} X_{\text{age2}} + \beta_{\text{age3}} X_{\text{age3}} + \beta_{\text{age4}} X_{\text{age4}} + \beta_{\text{CMUC}} X_{\text{CMUC}} + \beta_{\text{Fdep1}} X_{\text{Fdep1}} + \beta_{\text{Fdep2}} X_{\text{Fdep2}} + \beta_{\text{Fdep3}} X_{\text{Fdep3}} + \beta_{\text{Fdep4}} X_{\text{Fdep4}} + \beta_{\text{TAC1}} X_{\text{TAC1}} + \beta_{\text{TAC2}} X_{\text{TAC2}}$$

$$(2) \text{ Logit } P_{\text{Accès} \geq 1\text{an}} = \alpha + \beta_{\text{age1}} X_{\text{age1}} + \beta_{\text{age2}} X_{\text{age2}} + \beta_{\text{age3}} X_{\text{age3}} + \beta_{\text{age4}} X_{\text{age4}} + \beta_{\text{CMUC}} X_{\text{CMUC}} + \beta_{\text{Fdep1}} X_{\text{Fdep1}} + \beta_{\text{Fdep2}} X_{\text{Fdep2}} + \beta_{\text{Fdep3}} X_{\text{Fdep3}} + \beta_{\text{Fdep4}} X_{\text{Fdep4}} + \beta_{\text{TAC1}} X_{\text{TAC1}} + \beta_{\text{TAC2}} X_{\text{TAC2}}$$

Où :

X_{age1} , X_{age2} , X_{age3} , X_{age4} , sont des indicatrices des classes d'âge, respectivement : 18-24 ans, 25-29 ans, 30-34 ans et 35-43 ans, codées 1 si l'individu a un âge inclus dans la classe et 0 sinon. La classe de référence est celle des 30-34 ans.

$X_{\text{CMU-c}}$ est l'indicatrice de la couverture maladie universelle complémentaire CMU-C (oui/ non), indiquant le désavantage social. La classe de référence est le groupe n'ayant pas la CMU-C.

X_{Fdep1} , X_{Fdep2} , X_{Fdep3} , X_{Fdep4} sont les indicatrices des quintiles de l'indice de défavorisation sociale de la commune de résidence, respectivement : quintile 2, quintile 3, quintile 4 et quintile 5 codés 1 si l'individu réside dans une commune avec un indice de défavorisation sociale inclus dans le quintile et 0 sinon. La classe de référence est celle du quintile 1 (celui des communes les plus riches).

X_{TAC1} , X_{TAC2} , sont les indicatrices des temps de trajet en voiture au centre de FIV le plus proche avec X_{TAC1} codé 1 si le temps est dans l'intervalle $[30 ;60[$ min et zéro sinon, X_{TAC2} si le temps est dans l'intervalle ≥ 60 min et zéro sinon. La classe de référence correspond à des temps de trajet <30 min.

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS Enterprise Guide (version 4.3; SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). La procédure GLIMMIX a été utilisée pour estimer les OR et leur intervalle de confiance (IC) à 95%.

III. RESULTATS

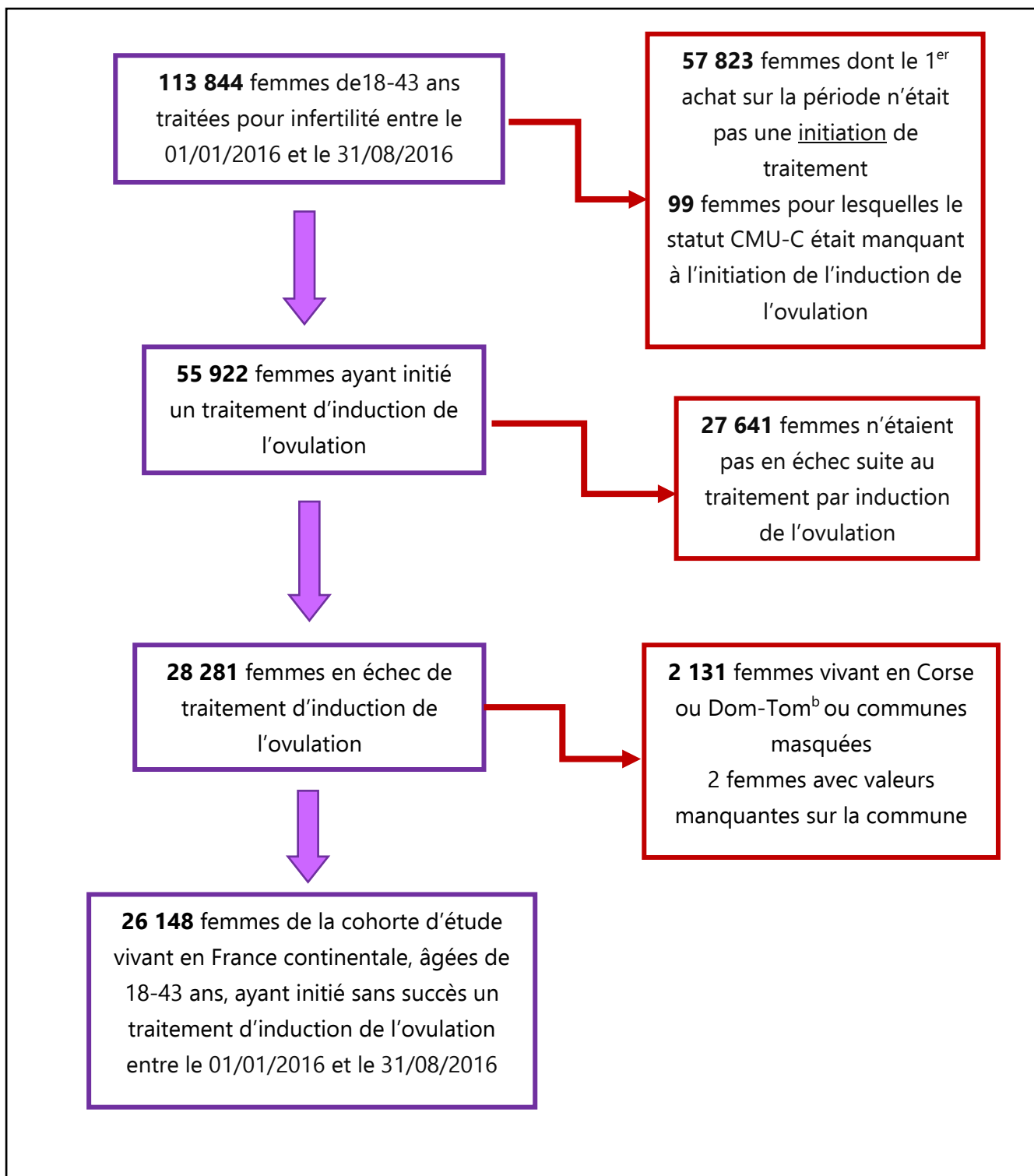
A. Analyse du non-accès à la FIV parmi les femmes ayant suivi sans succès un traitement d'induction de l'ovulation

1. Analyse descriptive

Notre cohorte inclut 26 148 femmes résidentes en France continentale, âgées de 18 à 43 ans en 2016 et ayant initié un traitement d'induction de l'ovulation entre le 1^{er} janvier et le 31 août 2016. La sélection de la population d'étude est détaillée dans la Figure 23.

L'âge médian dans cette cohorte était de 34 ans et 94,5% des femmes étaient âgées de 25 à 43 ans (Tableau 16). Dans notre cohorte d'étude, 15,0% des femmes étaient socialement désavantagées. Les femmes de la cohorte étaient quasi également réparties par quintile de Fdep de la population française. La grande majorité des femmes (88,1%) vivait à moins de 60 minutes en voiture du centre de FIV le plus proche. La proportion de femmes en échec de traitement qui n'ont pas eu accès à la FIV dans les 24 mois suivant le début de traitement par induction de l'ovulation était de 70,9%, soit seulement 29,1% des femmes qui accèdent à la FIV au bout de 24 mois.

Figure 23: Diagramme de sélection de la population d'étude



^a Départements et Territoire d'Outre-Mer

Tableau 16: Caractéristiques de la cohorte d'étude (n=26 148), France continentale, 2016

Caractéristique	n	(%)
Accès à la FIV après l'échec de l'induction de l'ovulation		
Non	18 536	70,89
Oui	7 612	29,11
Age de la femme à l'initiation du traitement d'induction de l'ovulation		
18-24 ans	1 437	5,50
25-29 ans	5 272	20,16
30-34 ans	7 411	28,34
35-39 ans	6 941	26,55
40-43 ans	5 087	19,45
Désavantage social (CMU-C)		
Non	22 228	85,01
Oui	3 920	14,99
Indice de déprivation sociale de la commune de résidence (Fdep)^a		
1 ^{er} quintile (le plus riche)	5 762	22,04
2 ^{ème} quintile	5 110	19,54
3 ^{ème} quintile	4 819	18,43
4 ^{ème} quintile	4 792	18,33
5 ^{ème} quintile (le plus pauvre)	5 665	21,67
Temps de trajet au centre de FIV le plus proche depuis la commune de résidence		
<30 min	15 070	57,63
[30;60[min	7 975	30,50
≥60 min	3 103	11,87

^a Quintiles de la population française

2. Analyses multiniveaux

Les facteurs associés au nonaccès à la FIV étaient très similaires dans les analyses multiniveaux univariées et multivariées (Tableau 17). L'âge de la femme était associé au nonaccès à la FIV selon une courbe en U : le risque de nonaccès était minimum chez les

femmes âgées de 30-34 ans et augmentait chez les femmes plus jeunes et plus âgées (valeur P <0,0001) (Tableau 17). Le non-accès à la FIV était plus élevé chez les femmes socialement défavorisées (P-value <0,0001). Le non-accès à la FIV augmente également avec le niveau de déprivation du lieu de résidence (P-value <0,0001). Le temps de trajet en voiture jusqu'au centre de FIV le plus proche n'était pas significativement associé au non-accès à la FIV (P-value=0,25).

Tableau 17: Non-accès à la FIV dans les 24 mois suivant l'initiation du traitement d'induction de l'ovulation chez 26 148 femmes en France continentale en échec du traitement d'induction de l'ovulation, modèles logistiques multiniveaux univariés et multivarié^a

Caractéristique	Non recours à la FIV (%)	Analyse multiniveau univariée			Analyse multiniveau multivariée		
		OR	95% IC	<i>P-value</i>	OR	95% IC	<i>P-value</i>
Age de la femme à l'initiation du traitement d'induction de l'ovulation				<0,0001			<0,0001
18-24 ans	79,75	2,24	[1,95 ; 2,58]		1,86	[1,61 ; 2,14]	
25-29 ans	66,05	1,13	[1,05 ; 1,22]		1,08	[1,00 ; 1,17]	
30-34 ans	63,12	1			1		
35-39 ans	69,92	1,36	[1,26 ; 1,46]		1,35	[1,26 ; 1,45]	
40-43 ans	86,04	3,57	[3,25 ; 3,92]		3,56	[3,24 ; 3,91]	
Désavantage social (CMU-C)				<0,0001			<0,0001
Non	67,61	1			1		
Oui	89,46	3,90	[3,50 ; 4,34]		3,59	[3,22 ; 4,00]	
Indice déprivation sociale de la commune de résidence (Fdep)							<0,0001
1 ^{er} quintile (le plus riche)	65,88	1		<0,0001	1		
2 ^{ème} quintile	68,38	1,10	[1,00 ; 1,22]		1,17	[1,06 ; 1,28]	
3 ^{ème} quintile	70,97	1,23	[1,11 ; 1,36]		1,31	[1,19 ; 1,45]	
4 ^{ème} quintile	72,16	1,33	[1,21 ; 1,47]		1,41	[1,27 ; 1,56]	
5 ^{ème} quintile (le plus pauvre)	77,11	1,72	[1,56 ; 1,90]		1,63	[1,48 ; 1,80]	
Temps de trajet au centre de FIV le plus proche				0,46			0,25
<30 min	71,60	1			1		
[30;60[min	69,91	0,97	[0,89 ; 1,03]		0,95	[0,85 ; 1,04]	
≥60 min	69,96	0,98	[0,89 ; 1,08]		0,94	[0,88 ; 1,02]	

^a Les deux niveaux pris en compte par le modèle sont : le niveau de la femme et le niveau de la commune de résidence

B. Les durées longues d'accès à la FIV parmi les femmes ayant accédé à la FIV après avoir suivi sans succès un traitement d'induction de l'ovulation

1. Analyse descriptive

Parmi les femmes qui ont eu accès à la FIV (n= 7 612, 29,11% de la cohorte initiale), le délai médian entre le début de l'induction de l'ovulation et l'accès à la FIV était de 12,06 mois. Le délai était ≥ 12 mois pour 50,32% des femmes. La plupart des femmes (plus de 86%) sont âgées de 25 à 39 ans. Parmi les femmes qui ont eu accès à la FIV, seulement 5,43% des femmes étaient bénéficiaires de la CMU-C et 17,04% venait du quintile des communes les plus pauvres alors que 25,83% venait des communes les plus riches. Comme dans l'ensemble de la cohorte, très peu de femmes habitaient à plus de 60 min d'un centre de FIV.

Tableau 18: Caractéristiques des femmes ayant eu accès à la FIV dans les 24 mois suivant l'initiation d'un traitement d'induction de l'ovulation qui échoue, France continentale, 2016

Caractéristique	N (7612)	(%)
Durée entre l'initiation du traitement d'induction de l'ovulation et l'accès à la FIV		
<12 mois	3 782	49,68
≥12 mois	3 830	50,32
Age de la femme à l'initiation du traitement d'induction de l'ovulation		
18-24 ans	291	3,82
25-29 ans	1 790	23,52
30-34 ans	2 733	35,90
35-39 ans	2 088	27,43
40-43 ans	710	9,33
Désavantage social (CMU-C)		
Non	7 199	94,57
Oui	413	5,43
Indice déprivation sociale de la commune de résidence (Fdep)		
1 ^{er} quintile (le plus riche)	1 966	25,83
2 ^{ème} quintile	1 616	21,23
3 ^{ème} quintile	1 399	18,38
4 ^{ème} quintile	1 334	17,52
5 ^{ème} quintile (le plus pauvre)	1 297	17,04
Temps de trajet au centre de FIV le plus proche		
<30 min	4 280	56,23
[30;60[min	2 400	31,53
≥60 min	932	12,24

2. Analyses multiniveaux

Les facteurs associés à un délai ≥12 mois avant d'accéder à la FIV ont été explorés dans un modèle multi-niveaux avec des résultats similaires dans les analyses univariées et multivariées pour l'âge, le désavantage social et l'indice déprivation

sociale de la commune de résidence (Tableau 19). Dans le modèle multivarié, la probabilité d'un délai ≥ 12 mois pour accéder à la FIV avait tendance à diminuer à mesure que l'âge de la femme augmentait (P-value $< 0,0001$). Le désavantage social et la défavorisation de la commune de résidence n'étaient pas significativement associés à un délai ≥ 12 mois avant d'accéder à la FIV. Le temps de trajet en voiture plus long jusqu'au centre de FIV le plus proche était significativement associé à un délai ≥ 12 mois pour accéder à la FIV dans l'analyse univariée (p-value = 0,01), mais cette association n'était plus significative dans le modèle multivarié avec une p-value juste au-dessus du seuil de significativité (p-value = 0,06).

Tableau 19: Accès à la FIV dans un délai ≥ 12 mois suivant l'initiation de l'induction de l'ovulation chez 7 612 femmes en échec du traitement d'induction de l'ovulation et ayant eu accès à la FIV, modèles logistiques multiniveaux univariés et multivarié^a, France continentale 2016

Caractéristique	Délai d'accès à la FIV ≥ 12 mois (%)	Analyse multiniveau univariée			Analyse multiniveau multivariée		
		OR	95% IC	<i>P-value</i>	OR	95% IC	<i>P-value</i>
Age à l'initiation du traitement d'induction de l'ovulation				<0,0001			<0,0001
18-24 ans	56,70	1,20	[0,94 ; 1,53]		1,18	[0,92 ; 1,52]	
25-29 ans	56,42	1,18	[1,05 ; 1,34]		1,18	[1,05 ; 1,34]	
30-34 ans	52,21	1			1		
35-39 ans	47,13	0,82	[0,78 ; 0,92]		0,82	[0,73 ; 0,92]	
40-43 ans	34,37	0,48	[0,40 ; 0,57]		0,48	[0,41 ; 0,57]	
Désavantage social (CMU-C)				0,40			0,46
Non	50,20	1			1		
Oui	52,30	1,09	[0,89 ; 1,33]		1,08	[0,88 ; 1,33]	
Indice de déprivation sociale de la commune de résidence (Fdep)				0,30			0,54
1 ^{er} quintile (le plus riche)	48,42	1			1		
2 ^{ème} quintile	50,87	1,09	[0,95 ; 1,27]		1,02	[0,88 ; 1,18]	
3 ^{ème} quintile	50,54	1,09	[0,94 ; 1,27]		0,98	[0,84 ; 1,15]	
4 ^{ème} quintile	49,93	1,05	[0,91 ; 1,23]		0,91	[0,77 ; 1,07]	
5 ^{ème} quintile (le plus pauvre)	52,66	1,18	[1,01 ; 1,37]		1,03	[0,88 ; 1,22]	
Temps de trajet au centre de FIV le plus proche				0,01			0,06
<30 min	48,60	1			1		
[30;60[min	52,08	1,14	[1,02 ; 1,28]		1,10	[0,98 ; 1,23]	
≥ 60 min	53,65	1,22	[1,04 ; 1,42]		1,20	[1,02 ; 1,42]	

^a Les deux niveaux pris en compte par le modèle sont : le niveau de la femme et le niveau de la commune de résidence

IV. DISCUSSION

A. Principaux résultats

Malgré la couverture complète de l'AMP en France, le nonaccès à la FIV est très fréquent. Après avoir initié sans succès un traitement d'induction de l'ovulation, sept femmes sur dix (70,89%) n'accèdent pas à la FIV dans les 24 mois. Une autre manière de le formuler est de dire que seulement trois femmes sur dix (29,11%) accèdent à la FIV. Parmi les femmes qui accèdent à la FIV, plus de la moitié (50,32%) ont accès la FIV dans un délai ≥ 12 mois après le début du traitement d'induction de l'ovulation. Le fait d'être socialement défavorisée, de résider dans une commune défavorisée, ainsi qu'avoir un âge avancé accroît le risque de nonaccès à la FIV. Concernant le risque d'avoir un délai de recours ≥ 12 mois, seul l'âge de la femme a un impact, avec un risque diminué chez les femmes plus âgées.

B. Comparaison des résultats et interprétation

1. Taux de nonaccès à la FIV

À notre connaissance, il n'y a pas de point de comparaison direct dans la littérature pour discuter le taux de nonaccès à la FIV après l'initiation sans succès d'un traitement d'induction de l'ovulation. Une seule étude néerlandaise a indirectement examiné le nonaccès à la FIV chez les femmes atteintes d'anovulation de type II selon la définition de l'OMS, recrutées dans trois cliniques d'AMP (Braam et al., 2018). Ces femmes néerlandaises ont suivi une stratégie de traitement en trois intentions commençant par le citrate de clomifène et se terminant par la FIV. Parmi les 98 néerlandaises qui n'ont pas accouché après les traitements de première et de deuxième intention, 47% n'ont pas eu accès à la FIV, Cette proportion est bien en deçà des 70,89% observés dans notre étude mais est extrêmement élevée compte tenu du fait que les Néerlandaises ont bénéficié d'un contexte particulièrement favorable pour l'accès à la FIV. En effet, elles ont initié une induction de

l'ovulation directement dans un centre de FIV, contrairement à la plupart des femmes qui sont généralement traitées par leurs gynécologues en ville. Elles n'ont donc pas eu à trouver un centre de FIV pour poursuivre leur traitement et elles étaient engagées dans une logique de traitement pensée directement dans l'optique de la FIV comme étape du parcours. Les auteurs de l'étude néerlandaise ont stipulé que le nonaccès à la FIV pouvait se faire à l'initiative des patients ou des médecins, sans en développer la part et les raisons spécifiques.

Dans notre étude, nous avons exploré le nonaccès à la FIV après l'échec du traitement d'induction d'ovulation, mais d'autres études ont exploré un segment différent du parcours de soins de l'infertilité. Il a été montré par exemple qu'après avoir accédé à un traitement de FIV, 25% à 50% des femmes ne poursuivent pas leur traitement après un ou deux cycles de FIV sans succès (Kreuzer et al., 2018; Troude et al., 2014b).

Très peu d'études ont exploré la période précédant le traitement d'induction de l'ovulation pour évaluer le risque de nonaccès au premier traitement de l'infertilité chez les couples infertiles. Une étude française portant sur 940 femmes âgées de 18 à 44 ans estime qu'après 24 mois de rapports sexuels non protégés sans conception, 43,2% des femmes n'ont pas encore eu de consultation médicale pour infertilité (Duron et al., 2013). De même, une étude américaine a montré un taux de nonaccès aux soins de l'infertilité de 41,4% chez les femmes âgées de 20 à 44 ans qui se sont déclarées infertiles dans le National Health and Nutrition Examination Survey (Kelley et al., 2019b).

En considérant ces différents éléments qui permettent un éclairage sur différentes étapes du parcours de soins de l'infertilité, on constate qu'il y a un niveau élevé de non-recours et d'abandon qui est à la fois cohérent et étonnant à chaque étape du parcours. Les traitements de l'infertilité étant intégralement remboursés en France, le nonaccès à l'AMP pourrait être encore plus élevé dans les pays où la couverture par l'assurance santé est moins favorable.

2. Age de la femme

Dans notre cohorte de femmes ayant initiées sans succès un traitement d'induction de l'ovulation près de la moitié des femmes (46,00%) étaient âgées de 35 ans et plus, et près d'une femme sur cinq (19,45%) était même âgée de 40 ans et plus. Ces femmes qui constituaient une partie importante de notre cohorte d'étude, avaient un risque plus élevé de nonaccès à la FIV. Le risque de nonaccès à la FIV était particulièrement élevé chez les femmes âgées de 40 à 43 ans. Il est bien établi et connu des professionnels de santé que les taux de succès des traitements de FIV diminuent après 35 ans et encore plus fortement après 40 ans (van Loendersloot et al., 2010; Malizia et al., 2009; McLernon et al., 2016). Pour cette raison, les gynécologues et les spécialistes de l'AMP peuvent plus souvent décourager ou refuser de traiter les femmes les plus âgées, en particulier si le bilan d'infécondité a révélé une faible réserve ovarienne (Gizzo et al., 2014; Maheshwari et al., 2008). Dans notre étude, les femmes très jeunes (18-24 ans), qui représentaient une très faible proportion de notre cohorte (5,5%) avaient aussi un risque plus élevé de nonaccès à la FIV. Cette population jeune a fait l'objet de très peu de recherches jusqu'à présent et des études supplémentaires sont nécessaires pour investiguer les caractéristiques de ces jeunes femmes ainsi que la rationalité de leur parcours médical.

Par ailleurs, notre travail a montré que parmi les femmes traitées par FIV, les femmes les plus âgées y accédaient plus rapidement (elles ont moins souvent un délai ≥ 12 mois que les femmes les plus jeunes). Ce résultat est en accord avec les travaux de Laurence Tain sur la durée plus faible pour les femmes âgées entre la première consultation pour infertilité et le début de la FIV en fonction l'âge (Tain and Robertson, 2002).

La combinaison des résultats de nos deux études sur l'accès et la rapidité d'accès illustre probablement une logique d'urgence dans la prise en charge des femmes les plus âgées : si elles doivent accéder en FIV, cela doit être de manière rapide ou la pertinence de la FIV devient plus faible et elles n'y accèdent plus. On trouve ainsi des recommandations dans la

littérature pour que les femmes de 40-41 ans soient très rapidement prise en charge en FIV, en particulier en cas d'infertilité inexpliquée (Tsafrir et al., 2009).

3. Facteurs sociaux

Même si en France les traitements de l'infertilité sont intégralement remboursés, nous avons montré un fort gradient social impactant le risque de nonaccès à la FIV. Les femmes socialement défavorisées ou vivant dans une zone défavorisée ont un risque plus élevé de nonaccès à la FIV que les femmes les plus favorisées. Ces résultats sont en cohérence avec les résultats d'une étude américaine montrant que même dans les États où les femmes bénéficient d'une couverture complète des traitements de FIV, les femmes à faible revenu ont un risque plus élevé de nonaccès à la FIV que les femmes plus riches (Jain, 2006). Concernant le délai d'accès à la FIV parmi les femmes accédant à la FIV, nous n'avons pas mis en évidence d'impact des facteurs sociaux. D'autres études sont nécessaires mais il semblerait qu'en France, les facteurs sociaux jouent essentiellement sous la forme d'une « barrière » (accès oui/non).

Dans la littérature, il existe encore peu d'études pour vraiment comprendre ce gradient social et des recherches seraient nécessaires sur cette thématique qui pose la question de la nécessité de penser une stratégie de lutte contre les inégalités sociales face à l'infertilité. Une étude américaine réalisée dans un centre de FIV de Chicago a souligné que le gradient social pourrait refléter en partie les difficultés à trouver un médecin avec lequel les femmes sont à l'aise et les difficultés à prendre des congés pour les nombreux rendez-vous nécessaires lors du traitement de l'infertilité (Missmer et al., 2011). Plus largement, dans la littérature, les premières recherches ont suggéré de potentielles barrières sociales comme la difficulté à communiquer avec le corps médical, le coût indirect des traitements d'infertilité qui prennent du temps, la complexité et la paperasserie du parcours de FIV, ainsi que la stigmatisation liée à l'infertilité qui pourrait être encore plus forte dans certaines cultures (Jain et Hornstein, 2005; Nachtigall et al., 2009; Quinn et Fujimoto, 2016).

4. Temps de trajet jusqu'au centre de FIV

Dans notre cohorte, presque toutes les femmes (88,13%) vivaient à moins de 60 minutes en voiture du centre de FIV le plus proche, ce qui montre un très bon maillage territorial de la France continentale en centres de FIV (carte en Annexe 6) (Agence de Biomédecine, 2015). Dans un contexte géographique globalement favorable, le temps de trajet n'était pas significativement associé au non-accès à la FIV. Le temps de trajet pourrait avoir un effet sur le délai pour accéder à la FIV, mais l'association était juste au-dessus du seuil de significativité dans notre étude. Nos résultats sur l'impact du temps de trajet sur le non-accès à la FIV sont cohérents avec une étude américaine menée auprès de femmes infertiles dans l'État de Géorgie qui montre aussi qu'il n'y a pas de différence dans l'utilisation des soins de l'infertilité selon le niveau d'urbanisation du comté de résidence, interprété comme un proxy de l'accessibilité à un soignant (Chin et al., 2017). Au contraire, une étude australienne a conclu à un risque plus élevé de 12,3% de non-accès à la FIV pour les femmes vivant dans des zones reculées par rapport à celles des grandes villes (Harris et al., 2016). L'Australie se caractérise par l'une des plus faibles densités de population au monde (trois habitants au kilomètre carré contre 34 aux États-Unis et 124 en France). Une hypothèse à explorer serait que la distance jusqu'au centre de FIV n'a un impact que si l'on considère des distances assez importantes. Pour explorer cette hypothèse, une étude comparative entre pays avec des contextes géographiques contrastés serait nécessaire.

C. Forces et limites

Notre étude présente de nombreuses forces dues au caractère exhaustif des données utilisées. En particulier, nous n'avons pas de femmes perdues de vue contrairement aux études basées sur des centres de soins qui sont susceptibles ne plus avoir d'informations sur des femmes qui ont continué à se soigner dans un autre centre de soin. En France, une femme traitée passe obligatoirement par un professionnel de santé et est donc enregistrée dans nos données, quel que soit le lieu de soin.

Par ailleurs, le contexte français de remboursement des soins de l'infertilité reste une opportunité unique d'étudier le nonaccès à la FIV en s'affranchissant des barrières liées aux coûts du traitement.

Les données du SNDS permettent de capter la population dans son hétérogénéité, *a priori* sans biais de sélection. Pour illustrer cet aspect, nous présentons la répartition de la taille des communes de résidence des femmes incluses dans notre cohorte dans le Tableau 20, ainsi que la répartition de la taille des communes de la population française. Meme si on observe que les femmes traitées habitent un peu plus dans des communes de taille importantes que la population générale, plus de 38% des femmes traitées habitent dans des communes de moins de 10 000 habitants. De la même manière, nous avons aussi regardé la proportion de femmes bénéficiaires de la CMU-C par classe d'âge dans notre cohorte. Nous trouvons (Tableau 21) des pourcentages de bénéficiaires par classe d'âge comparable à ceux des femmes française ayant accouché en 2015 dans l'étude de Piffaretti et al. (Piffaretti et al., 2018).

Tableau 20: Répartition de la taille des communes^a dans la cohorte d'étude et dans la population française^b

Taille de la commune	% dans notre cohorte de femmes traitées pour infertilité	% dans la population française
≤ 200 habitants	0,97%	1,5%
200-9999 habitants	37,33%	48,5%
≥ 10000 habitants	61,70%	50,0%

^aLa commune de résidence des femmes incluses dans la cohorte

^bLes données INSEE de 2016 ont été utilisées

Tableau 21: Proportion de bénéficiaires de la CMU-C lors de l'initiation de l'induction de l'ovulation dans la cohorte et parmi les femmes ayant accouché en 2015

Source : Piffaretti et al. 2018

Age	Cohorte de femmes traitées pour infertilité (%)	Femmes ayant accouché en 2015 (%)
18-24 ans	29,5	35,2
25-29 ans	15,4	13,1
30-34 ans	13,2	9,3
35-39 ans	15,0	10,4
40 et plus	18,0	14,5
Total	16,02	16,7

Néanmoins notre étude peut sous-estimer le nonaccès à la FIV après l'échec du traitement d'induction de l'ovulation car nous n'avons pas inclus dans notre cohorte les femmes qui ont eu une grossesse dans les 24 mois suivant le traitement d'induction de l'ovulation. Or ces femmes ont pu être confrontées à des problèmes d'accès à la FIV avant d'avoir leur grossesse naturelle. Les femmes résidentes des Dom-Tom et de la Corse ont aussi été exclues alors qu'elles ont probablement plus de difficultés à accéder aux infrastructures médicales sachant qu'il n'y pas de centre de FIV en Corse ni en Guyane (Agence de la biomédecine, 2020).

Dans notre étude, nous avons analysé le temps de trajet au centre de FIV le plus proche, mais certaines femmes ne vont pas dans le centre le plus proche de leur résidence. Des facteurs comme la réputation du centre, et les délais d'attente avant d'avoir un rendez-vous peuvent rentrer en jeu dans le choix du centre de FIV et l'accès à la FIV.

Par ailleurs, l'utilisation de la durée du trajet en voiture dans notre étude est probablement peu pertinente pour les femmes habitant les grandes villes où les déplacements se font largement en transport en commun. Cependant des analyses complémentaires excluant de

la cohorte l'ensemble des femmes vivant en Ile-de-France ont montré une stabilité des résultats, y compris pour la durée de trajet en voiture au centre de FIV le plus proche (voir Annexe 7 et Annexe 8)

L'analyse des facteurs associés à l'accès à la FIV et à la durée avant l'accès à la FIV aurait pu être envisagée en utilisant un modèle de survie. Un tel modèle aurait dû considérer la concurrence des risques d'être enceinte et d'accéder à la FIV d'une part, et utiliser des censures informatives après l'accès à la FIV. Nos premières investigations sur ces modèles, nous conduisent à considérer que l'interprétation d'un tel modèle serait compliquée et difficilement transposable à la réalité. Néanmoins, cette piste pourrait être explorée plus finement.

D. Conséquences au niveau de la santé publique

En se basant sur les facteurs associés au non-accès à la FIV dans notre analyse, nous pouvons émettre l'hypothèse que différents éléments interfèrent pour expliquer le niveau très élevé de non-accès à la FIV dans un contexte de couverture complète des soins par l'assurance maladie.

Premièrement, la projection d'une faible probabilité de succès de la FIV (cas en particulier des femmes âgées) est probablement un déterminant important du non-accès à la FIV. Ce non accès peut être lié au refus du médecin de prendre en FIV le couple infertile au regard d'une balance bénéfice-risque trop défavorable, ou peut-être le reflet d'une décision commune patient-médecin de ne pas poursuivre le parcours de soin. Cette question nécessiterait des recherches plus approfondies.

Deuxièmement, l'accès à la FIV semble marqué par de fortes inégalités sociales malgré son remboursement. Les données de l'assurance maladie ne permettent pas d'affiner ces premiers résultats basés sur des proxys du statut social (CMU-C et niveau de déprivation

de la commune de résidence) et il serait essentiel de poursuivre les recherches pour comprendre les mécanismes sociaux sous-jacents. D'abord, il est possible que la FIV soit moins acceptée chez les patients socialement défavorisés et plus difficiles à concilier avec leurs contraintes professionnelles quotidiennes. Par ailleurs, cela pourrait aussi cacher de plus grandes difficultés à interagir avec les spécialistes de la FIV, par exemple si ces spécialistes n'adaptent pas suffisamment leur discours à des patients socialement défavorisés ou s'ils les discriminent inconsciemment (James, 2017). Les patients défavorisés pourraient avoir besoin d'un accompagnement avec des consultations plus longues et une attention marquée à leurs contraintes personnelles et professionnelles. Pour élaborer une politique de santé efficace et équitable dans la prise en charge de l'infertilité, ce champ de recherche devrait absolument être investi.

Chapitre 5 L'ABANDON PRECOCE DE L'INDUCTION DE L'OVULATION

I. INTRODUCTION

Pour plus de 70% des couples traités pour infertilité, l'induction de l'ovulation est le traitement de première intention (Belgherbi and de La Rochebrochard, 2018). En moyenne 3,1 cycles et 2,9 cycles sont respectivement nécessaires pour aboutir à une grossesse par traitement de citrate de clomifène et par traitement de gonadotrophines (Braam et al., 2018). Aucune étude n'explore réellement l'induction de l'ovulation par gonadotrophines, toutefois nous pouvons trouver quelques éléments concernant l'induction de l'ovulation par citrate de clomifène. Le nombre de 6 cycles de traitement par citrate de clomifène a été déterminé comme la limite après laquelle les patientes en échec de traitement devraient passer à une autre alternative thérapeutique (Weiss et al., 2014). Plusieurs autres éléments semblent également être impliqués dans le nombre de cycles de traitement.

Dans une étude néerlandaise basée sur les données de pharmacie de deux grandes régions, le nombre de cycles de citrate de clomifène semble diminuer lorsque l'âge de la femme augmente. Le nombre médian de cycles était de 4 pour les femmes de moins de 30 ans, de 3 cycles pour les 30-39 ans, et 2 cycles pour les 40-44 ans (Wang et al., 2011). Sachant la réduction des chances de succès avec l'augmentation de l'âge, cette évolution du nombre de cycles suggère que les femmes font de moins en moins de cycles avec l'avancement de l'âge, soit parce qu'elles abandonnent, soit parce qu'elles passent plus rapidement à une autre étape du parcours de soin (Tain and Robertson, 2002). Plus généralement l'interprétation des résultats des études qui estiment le nombre de cycles de traitement est très limitée car les analyses ne distinguent pas les arrêts de traitement qui sont des abandons des arrêts liés à la survenue d'une grossesse (Wang et al., 2011).

Par ailleurs, la précarité semble augmenter la probabilité d'avoir un grand nombre de cycles de traitement par citrate de clomifène au Canada. Dans une étude basée sur les données de pharmacie dans la région de British Columbia entre 1997 et 2008, la probabilité de faire plus de 12 cycles de traitement par citrate de clomifène était de 21% supérieure chez les femmes les plus défavorisées par rapport aux femmes les moins défavorisées (Lisonkova and Joseph, 2012). Cette tendance reflète sans doute les barrières financières d'accès aux traitements les plus coûteux au Canada (gonadotrophines et AMP). En effet, le cycle de traitement par citrate de clomifène coûte moins de 10€, alors qu'il faut compter de plusieurs centaines à 3 000 € pour un cycle par gonadotrophines et plusieurs milliers d'euros pour un cycle de FIV. Il est particulièrement intéressant d'évaluer l'effet de la précarité sur la continuité du traitement dans un contexte dépourvu de barrières liées aux coûts directs.

Après un dernier cycle de traitement par induction de l'ovulation sans succès, la patiente peut poursuivre le parcours de soin en entamant un traitement d'AMP, avoir une grossesse naturelle ou arrêter les soins de l'infertilité. Nous définirons cette dernière issue comme l'abandon de traitement. L'abandon désigne donc ici les arrêts de traitement, sans avoir obtenu une grossesse et sans l'initiation d'un nouveau traitement. Cette notion intègre le fait que l'arrêt de traitement peut être conçu comme une « pause » dans le traitement du couple, sans décision tranchée d'arrêter, mais ne conduisant pas à un nouveau traitement. Le changement de prescripteur ne doit pas être considéré comme un abandon puisqu'il y a une poursuite de traitement ailleurs. Cependant, la majorité des études sont menées dans un centre d'infertilité, et considère comme abandon la poursuite de traitement dans un autre centre d'infertilité.

A partir d'études basées sur des données de centres de fertilité aux Etats-Unis, des taux d'abandons importants à différentes étapes du parcours de soin de l'infertilité ont été observés dans la littérature. Ainsi, après le bilan de l'infertilité et avant le premier traitement d'AMP, il y aurait 53% des couples qui abandonneraient, cette proportion

incluant les abandons au cours de l'induction de l'ovulation (Brandes et al., 2009; Gameiro et al., 2012). Néanmoins, à notre connaissance il n'existe aucune estimation précise des abandons au cours du traitement d'induction de l'ovulation. Une revue de la littérature suggère que les arrêts de traitement au cours de l'induction de l'ovulation ou les arrêts avant la FIV sont majoritairement dûs à une décision du patient (Brandes et al., 2009). Toutefois, d'autres éléments indiquent que les caractéristiques de la prise en charge médicale seraient également associées à la fréquence des abandons.

Dans une étude nationale américaine, le taux de réalisation du bilan d'infertilité chez les femmes qui ont continué leur traitement d'infertilité est plus élevé que le taux observé chez celles qui ont abandonné (Farr et al., 2009). Une autre étude, toujours américaine, a estimé que plus de la moitié de celles qui ont arrêté leur traitement d'infertilité, ont mentionné leur médecin parmi les raisons de leur abandon de traitement ou ont changé de clinique pour continuer leur traitement (Christine E. Malcolm and Cumming, 2004). Ces résultats soulèvent l'hypothèse d'une possible implication de la relation patient médecin dans l'abandon de traitement.

Malgré la place majeure de l'induction de l'ovulation dans le traitement de l'infertilité, aucune étude n'a exploré jusqu'à aujourd'hui les abandons de ce traitement de première intention du fait d'un manque de données. Notre objectif était de mesurer l'abandon précoce de l'induction de l'ovulation (dans les 3 mois suivant l'initiation) chez les femmes traitées sans succès et d'identifier les facteurs associés. Nous avons en particulier exploré l'hypothèse d'un effet du professionnel de santé et de la prise en charge dans l'abandon précoce.

II. METHODES

A. Sources de données

Les données utilisées dans ce chapitre ont été décrites dans le Chapitre 4 II.A et plus en détail dans le Chapitre 2.

B. Cohorte étudiée

Notre population d'étude est constituée de femmes âgées de 18 à 43 ans qui ont initié un traitement d'induction d'ovulation par citrate de clomifène ou par gonadotrophines entre le 1er janvier 2016 et le 31 août 2016, sans succès, c'est-à-dire qui n'avaient pas eu d'accouchement ni de grossesse après leurs cycles de traitement d'induction de l'ovulation (Chapitre 4 II.D.3). L'initiation du traitement est définie par le fait que la femme n'a eu aucun achat de médicaments de l'infertilité (Tableau 1) ni traitement d'AMP (Tableau 11) au cours des 12 mois précédents (Chapitre 4 II.D.2). Deux autres critères ont été appliqués. Nous avons exclu les femmes résidant en Corse et dans les Dom-Tom (2 131/28 281 femmes, 7,5%) en raison d'une possible qualité des données altérée et/ou d'un moindre maillage en centres de FIV sur ces territoires, afin de constituer une population d'étude plus homogènes sur ces dimensions. Par ailleurs, nous avons exclu les femmes dont le prescripteur du premier inducteur de l'ovulation n'était ni un médecin généraliste ni un gynécologue ou obstétricien libéral (9 980/26 148 femmes, 38%). Les femmes sélectionnées ont été suivies 24 mois après leur premier traitement d'induction de l'ovulation.

C. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est l'abandon précoce du traitement d'induction de l'ovulation (oui/ non). On considère qu'il y a un abandon précoce si la femme n'a aucun achat de traitement de l'infertilité sur la période allant de la date T3 = date d'initiation du traitement d'induction de l'ovulation +3 mois à la date de fin du suivi T24 = date d'initiation du traitement d'induction de l'ovulation +24 mois.

D. Variables d'étude

Age et désavantage social

Les définitions des variables « âge de la femme » et « désavantage social » ont été détaillées dans le Chapitre 4 II.E.

Type de traitement et son prescripteur

Le traitement d'induction de l'ovulation peut être réalisé soit via l'utilisation du citrate de clomifène prescrit par un médecin généraliste, ou un gynécologue-obstétricien, soit via des injections de gonadotrophines prescrites par un gynécologue-obstétricien. Le type de traitement et son prescripteur ont été croisés pour former une unique variable en trois classes (citrate de clomifène par un généraliste/ citrate de clomifène par un gynécologue-obstétricien/ gonadotrophines par un gynécologue- obstétricien).

Bilan d'infertilité et suivi échographique

La réalisation du bilan sanguin (oui/ non) indique si au moins un dosage sanguin de progestérone ou de LH ou de FSH ou d'estradiol a été remboursé sur une période de 9 mois (allant de 6 mois avant la date d'initiation de l'induction de l'ovulation et jusqu'à 3 mois après cette date). Les dosages hormonaux ont été identifiés par leurs codes d'actes de biologie (NABM) présentés dans le Tableau 22.

La réalisation d'échographies (oui/ non) indique si au moins une échographie de la zone du petit bassin ou au moins une échographie de surveillance de l'ovulation a été réalisée sur une période de 9 mois (allant de 6 mois avant la date d'initiation de l'induction de l'ovulation et jusqu'à 3 mois après cette date). Les échographies ont été identifiées grâce à leurs codes d'actes de biologie (NABM) présentés dans le Tableau 22. L'exploration des données nous a montré qu'il n'était pas possible de distinguer les échographies de la zone du petit bassin des échographies de la surveillance de l'ovulation, car il y avait une non spécificité du codage des échographies. En particulier, les codes d'échographies du petit bassin semblent être utilisés à la place des codes des échographies de surveillance de l'ovulation.

Le test de la glaire cervicale (oui/ non) indique que si au moins un test de la glaire a été réalisé sur une période de 9 mois (allant de 6 mois avant la date d'initiation de l'induction de l'ovulation et jusqu'à 3 mois après cette date). Ce test a été identifié par ses codes d'actes de biologie (NABM) présentés dans le Tableau 22.

Tableau 22: Liste des actes médicaux et des actes de biologie liés au diagnostic d'infertilité

Code^{a,b}	Actes diagnostics de l'infertilité^{a,b}
Bilan sanguin^a	
0330	Estradiol dans le sang (chez la femme)
0334	Progestérone dans le sang
0472	LH dans le sang
0473	FSH dans le sang
Échographies^b	
<i>Echographie de suivi de l'ovulation</i>	
ZCQM007	Échographie du petit bassin féminin pour surveillance de l'ovulation
ZCQM009	Échographie-doppler du petit bassin féminin pour surveillance de l'ovulation
<i>Autres échographies</i>	
ZCQJ001	Échographie-doppler transcutanée et échographie-doppler par voie rectale et/ou vaginale du petit bassin féminin
ZCQJ002	Échographie-doppler du petit bassin féminin, par voie rectale et/ou vaginale
ZCQJ003	Échographie du petit bassin féminin, par voie rectale et/ou vaginale
ZCQJ006	Échographie transcutanée avec échographie par voie rectale et/ou vaginale du petit bassin féminin
ZCQM003	Échographie transcutanée du petit bassin féminin
HPQC001	Exploration du petit bassin féminin, par pélycoscopie
Examen de la glaire^a	
0071	Test post-coïtal ou test de Hühner
0078	Pénétration du mucus cervical : Test croisé

^a Code de la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale, NBAM

^b Code de la Classification Commune des Actes Médicaux, CCAM

E. Analyse

La probabilité d'abandon précoce du traitement d'induction de l'ovulation a été évaluée puis analysé par des régressions logistiques univariées puis multivariée. Nous avons plus

spécifiquement exploré l'hypothèse *a priori* d'un effet structurant de la variable traitement-prescripteur.

Dans un premier temps, nous avons mis en œuvre un modèle multivarié incluant des interactions entre la variable traitement- prescripteur et l'ensemble des autres variables (voir ci-dessous équation **(1)**). Dans un deuxième temps, nous avons conduit une analyse stratifiée sur la variable traitement- prescripteur (voir ci-dessous équation **(2)**).

$$\begin{aligned}
 (1) \text{ Logit } P_{\text{abandon précoce}} = & \alpha + \sum_{i=1}^4 \beta_{\text{age } i} X_{\text{age } i} + \beta_{\text{CMUC}} X_{\text{CMUC}} + \beta_{\text{Bilan sang}} X_{\text{Bilan sang}} + \\
 & \beta_{\text{Echo}} X_{\text{Echo}} + \beta_{\text{glaires}} X_{\text{glaire}} + \beta_{\text{CC med G}} X_{\text{CC med G}} + \beta_{\text{CC Gyn obs}} X_{\text{CC Gyn obs}} + \\
 & \beta_{\text{Gona gyn obs}} X_{\text{Gona gyn obs}} + \sum_{i=1}^4 \gamma_1 \text{age } i X_{\text{CC Gyn obs}} * X_{\text{age } i} + \gamma_2 X_{\text{CC Gyn obs}} * X_{\text{CMUC}} + \\
 & \gamma_3 X_{\text{CC Gyn obs}} * X_{\text{Bilan sang}} + \gamma_4 X_{\text{CC Gyn obs}} * X_{\text{Echo}} + \gamma_5 X_{\text{CC Gyn obs}} * X_{\text{glaire}} + \\
 & \sum_{i=1}^4 \gamma_6 \text{age } i X_{\text{CC med G}} * X_{\text{age } i} + \gamma_7 X_{\text{CC med G}} * X_{\text{CMUC}} + \gamma_8 X_{\text{CC med G}} * X_{\text{Bilan sang}} + \\
 & \gamma_9 X_{\text{CC med G}} * X_{\text{Echo}} + \gamma_{10} X_{\text{CC med G}} * X_{\text{glaire}} + \sum_{i=1}^4 \gamma_{11} \text{age } i X_{\text{Gona gyn obs}} * X_{\text{age } i} + \\
 & \gamma_{12} X_{\text{Gona gyn obs}} * X_{\text{CMUC}} + \gamma_{13} X_{\text{Gona gyn obs}} * X_{\text{Bilan sang}} + \gamma_{14} X_{\text{Gona gyn obs}} * X_{\text{Echo}} + \gamma_{15} * \\
 & X_{\text{Gona gyn obs}} X_{\text{glaire}}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 (2) \text{ Logit } P_{\text{abandon précoce}} = & \alpha + \sum_{i=1}^4 \beta_{\text{age } i} X_{\text{age } i} + \beta_{\text{CMUC}} X_{\text{CMUC}} + \beta_{\text{Bilan sang}} X_{\text{Bilan sang}} + \\
 & \beta_{\text{Echo}} X_{\text{Echo}} + \beta_{\text{glaires}} X_{\text{glaire}}
 \end{aligned}$$

Où :

X_{age1}, X_{age2}, X_{age3}, X_{age4}, sont respectivement les indicatrices des classes d'âge : 18-24 ans, 25-29 ans, 35-39 ans et 40-43 ans, codées 1 si l'individu a un âge inclus dans la classe et 0 sinon. La classe d'âge de référence est celle des 30-34 ans.

X_{CMUC} est la couverture maladie universelle complémentaire CMU-C (oui/ non), indiquant le désavantage social.

X_{Bilan sang} est la réalisation du bilan sanguin (oui/ non),

X_{Echo} est la pratique d'échographie du petit bassin ou de surveillance de l'ovulation

X_{glaire} est l'examen de la glaire cervicale (oui/ non).

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS Enterprise Guide

(version 4.3; SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). La procédure GLIMMIX a été utilisée pour estimer les OR et leur intervalle de confiance (IC) à 95%.

III. RESULTATS

A. Description

1. Population générale

La cohorte d'étude est constituée de 16 168 femmes. Les caractéristiques de la cohorte sont détaillées dans le Tableau 23. Presque un tiers (31,1%) des femmes de la cohorte ont arrêté leur traitement d'induction de l'ovulation dans les 3 mois qui suivent l'initiation de ce traitement. Plus de la moitié de la population était âgée de 30-39 ans, et 16,6% était socialement désavantagée. Dans 54,2% des cas le traitement d'induction de l'ovulation utilisé à l'initiation était du citrate de clomifène contre 45,8% d'utilisation de gonadotrophines. Lorsque le traitement d'initiation était le citrate de clomifène, dans 74,5% des cas le prescripteur était un gynécologue ou un obstétricien contre 25,6% de cas de première prescription par un médecin généraliste. Dans les 9 mois autour de l'initiation (de 6 mois avant à 3 mois après la date de l'initiation), 63,7% des femmes ont réalisé au moins une échographie de suivi de l'ovulation ou une échographie de la zone pelvienne, 65,4% ont réalisé un bilan sanguin mais uniquement 7,9% de la cohorte a réalisé un test de la glaire.

2. Population par traitement et prescripteur

Les caractéristiques de la population par type de traitement à l'initiation et de prescripteur sont présentées dans le Tableau 24. Le taux d'abandons précoces est de 22,1% chez les femmes ayant initié leur induction de l'ovulation par des gonadotrophines prescrites par un gynécologue ou obstétricien, 36,6% lorsque le premier traitement était du citrate de clomifène prescrit par un gynécologue et de 46,9% chez les femmes ayant initié leur induction de l'ovulation par du citrate de clomifène prescrit par un médecin généraliste.

Les femmes ayant initié leur traitement par du citrate de clomifène prescrit par un généraliste présentaient un taux de désavantage social extrêmement élevé, 40,6% contre 17,5% pour les femmes ayant débuté par du citrate de clomifène prescrit par un gynécologue, et 9,9% pour les femmes ayant initié leur traitement par des gonadotrophines. Les bilans sanguins, les échographies et les tests de la glaire sont plus fréquemment réalisés lorsque le premier traitement est des gonadotrophines que lorsque le premier traitement est du citrate de clomifène prescrit par un gynécologue – obstétricien (bilan sanguin : 79,19% versus 58,42%, P-value <0,0001 ; échographie : 69,61% versus 61,95%, P-value <0,0001 ; test de la glaire : 10,43% versus 6,76%, P-value <0,0001). Par ailleurs, lorsque le premier traitement est du citrate de clomifène, les bilans sanguins, les échographies et les tests de la glaire sont plus fréquemment réalisés lorsque le prescripteur est un gynécologue – obstétricien que lorsque le prescripteur est un médecin généraliste (bilan sanguin : 58,42% versus 35,22%, P-value <0,0001 ; échographie : 61,95% versus 46,25%, P-value <0,0001; test de la glaire : 6,76% versus 1,51%, P-value <0,0001).

Tableau 23: Caractéristiques des 16 168 femmes traitées sans succès par induction de l'ovulation, France, 2016

Caractéristique	N (16168)	(%)
Abandon précoce de l'induction de l'ovulation		
Non	11 137	68,88
Oui	5031	31,12
Age de la femme		
18-24 ans	862	5,33
25-29 ans	3 202	19,80
30-34 ans	4 496	27,81
35-39 ans	4 353	26,92
40-43 ans	3 255	20,13
Désavantage social (CMU-C)		
Non	13 486	83,41
Oui	2 682	16,59
Prescripteur et type de traitement		
Gonadotrophines par un Gyn-Obs ^a	7 410	45,83
Citrate de Clomifène par un Gyn-Obs ^b	6 972	43,12
Citrate de Clomifène par un Med-G ^c	1 786	11,05
Echographie^d		
Non	5 865	36,28
Oui	10 303	63,72
Bilan sanguin^d		
Non	5 598	34,62
Oui	10 570	65,38
Test de la glaire^d		
Non	14 897	92,14
Oui	1 271	7,86

^aGonadotrophines prescrit par un gynécologue ou obstétricien

^bCitrate de Clomifène prescrit par un gynécologue ou obstétricien

^cCitrate de Clomifène prescrit par un médecin généraliste

^dRéalisé au moins une fois sur une période de 9 mois (de 6 mois avant la date d'initiation du traitement et jusqu'à 3 mois après la date d'initiation)

Tableau 24: Caractéristiques des 16 168 femmes traitées sans succès par induction de l'ovulation selon le type de traitement et prescripteur lors de l'initiation, France, 2016

Caractéristique	Gona par un Gyn-Obs ^a		CC par un Gyn-Obs ^b		CC par un Med-G ^c	
	N (7 410)	(%)	N (6 972)	(%)	N (1 786)	(%)
Abandon précoce de l'induction de l'ovulation						
Non	5 771	77,88	4 417	63,35	949	53,14
Oui	1 639	22,12	2 555	36,65	837	46,86
Age						
18-24 ans	268	3,62	455	6,53	139	7,78
25-29 ans	1 332	17,98	1 560	22,38	310	17,36
30-34 ans	2 092	28,23	1 992	28,57	412	23,07
35-39 ans	2 106	28,42	1 756	25,19	491	27,49
40-43 ans	1 612	21,75	1 209	17,34	434	24,30
Désavantage social (CMU-C)						
Non	6 674	90,07	5 751	82,49	1 061	59,41
Oui	736	9,93	1 221	17,51	725	40,59
Echographie						
Non	2 252	30,39	2 653	38,05	960	53,75
Oui	5 158	69,61	4 319	61,95	826	46,25
Dosage sanguin						
Non	1 542	20,81	2 899	41,58	1 157	64,78
Oui	5 868	79,19	4 073	58,42	629	35,22
Test de la glaire						
Non	6 637	89,57	6 501	93,24	1 759	98,49
Oui	773	10,43	471	6,76	27	1,51

^aGonadotrophines prescrit par un gynécologue ou obstétricien

^bCitrate de Clomifène prescrit par un médecin généraliste

^cCitrate de Clomifène prescrit par un gynécologue ou obstétricien

B. Analyses statistiques

1. Modèle général

Les facteurs associés à l'abandon précoce du traitement d'induction de l'ovulation dans les analyses univariées sont présentés dans le Tableau 25. L'âge était associé à l'abandon précoce du traitement avec un risque d'abandon minimum chez les femmes âgées de 25-34 ans, il augmentait chez les femmes plus jeunes et plus âgées (P-value <0,0001). Le risque d'abandon précoce de l'induction de l'ovulation était plus élevé (OR : 1,91 [1,75 ;2,08]) chez les femmes socialement défavorisées par rapport à celles qui ne le sont pas. Le risque d'abandon précoce était plus élevé lorsque le premier traitement était du citrate de clomifène prescrit par un médecin généraliste (P-value <0,0001). Les OR de l'abandon étaient de 2,04 [1,89 ;2,19] et 3,10 [2,79 ;3,46] respectivement pour l'induction de l'ovulation par citrate de clomifène prescrit par un gynécologue et par citrate de clomifène prescrit par un médecin généraliste par rapport à l'induction de l'ovulation par gonadotrophines prescrites par un gynécologue (Tableau 25). La réalisation d'échographies, de bilans sanguins ainsi que du test de la glaire est associée à un plus faible risque d'abandon précoce de l'induction de l'ovulation avec des OR respectifs de 0,79 [0,73 ;0,84], de 0,56 [0,52 ;0,60] et de 0,44 [0,38 ;0,51] (Tableau 25).

Tableau 25: Abandon précoce de l'induction de l'ovulation (dans les 3 mois suivants le début du traitement d'induction de l'ovulation) chez 16 168 femmes traitées sans succès, modèle logistique univariée

Caractéristique	Abandon précoce de l'induction de l'ovulation (%)	Analyse univariée		
		OR	95% IC	P-value
Age de la femme				<0,0001
18-24 ans	33,18	1,39	[1,19 ; 1,62]	
25-29 ans	26,45	1,00	[0,91 ; 1,11]	
30-34 ans	26,36	1		
35-39 ans	31,68	1,30	[1,18 ; 1,42]	
40-43 ans	40,98	1,94	[1,76 ; 2,14]	
Désavantage social (CMU-C)				<0,0001
Non	28,67	1		
Oui	43,44	1,91	[1,75 ; 2,08]	
Prescripteur et type de traitement				<0,0001
Gona par un Gyn-Obs ^a	22,12	1		
CC par un Gyn-Obs ^b	36,65	2,04	[1,89 ; 2,19]	
CC par un Med-G ^c	46,86	3,10	[2,79 ; 3,46]	
Echographie				<0,0001
Non	34,42	1		
Oui	29,23	0,79	[0,73 ; 0,84]	
Bilan sanguin				<0,0001
Non	39,48	1		
Oui	26,69	0,56	[0,52 ; 0,60]	
Test de la glaire				<0,0001
Non	32,29	1		
Oui	17,39	0,44	[0,38 ; 0,51]	

^aGonadotrophines prescrit par un gynécologue ou obstétricien

^bCitrate de Clomifène prescrit par un gynécologue ou obstétricien

^cCitrate de Clomifène prescrit par un médecin généraliste

Dans l'analyse multivariée, les interactions entre les variables étudiées et le type de traitement-prescripteur ont été testées. Le résumé des résultats est présenté dans le Tableau 26. Il existe de nombreuses interactions entre le type de traitement et prescripteur et les variables étudiées. Ces résultats nous ont conduit à mener une analyse stratifiée sur le type de traitement - prescripteur.

Tableau 26: Analyse de l'abandon précoce de l'induction de l'ovulation chez 16 168 femmes en échec du traitement, modèle logistique multivarié

Variable	<i>P-value</i>
Age de la femme	<.0001
Traitement - prescripteur	<.0001
Désavantage social	<.0001
Echographie	0.0016
Bilan sanguin	<.0001
Test de la glaire	0.0005
Interactions	
Traitement - prescripteur*Age	<.0001
Traitement - prescripteur * Désavantage social	0.0034
Traitement - prescripteur * Bilan sanguin	0.0021
Traitement - prescripteur * Test de la glaire	0.7540
Traitement - prescripteur * Echographie	0.0016

2. Modèle stratifié sur le traitement -prescripteur

Gonadotrophines prescrites par un gynécologue

Lorsque l'induction de l'ovulation a été débutée par des gonadotrophines prescrites par un gynécologue ou un obstétricien, les facteurs associés à l'abandon précoce étaient similaires dans l'analyse univariée et multivariée (Tableau 27). Les âges avancés étaient associés à un plus grand risque d'abandon précoce, tandis que les âges les plus jeunes étaient associés à des risques plus faibles d'abandon précoce (P-

value <0,0001) (Tableau 27). Le risque d'abandon précoce était plus élevé chez les femmes socialement désavantagées (P-value <0,0001). A contrario, le risque était plus faible chez celles qui avaient réalisé un test de la glaire par rapport à celles qui ne l'avaient pas réalisé (P-value <0,0001) (Tableau 27).

Citrate de clomifène prescrit par un gynécologue

Lorsque l'induction de l'ovulation a été débuté par du citrate de clomifène prescrit par un gynécologue, les facteurs associés à l'abandon précoce étaient identiques dans l'analyse univariée et multivarié (Tableau 28). Les âges élevés (P-value <0,0001), et le désavantage social (P-value <0,0001), étaient associés à un plus grand risque d'abandon de traitement tandis que la réalisation d'échographie (P-value= 0,0006), de bilan sanguin (P-value <0,0001) et du test de la glaire (P-value <0,0001) étaient associés à un plus faible risque d'abandon (Tableau 28).

Citrate de clomifène prescrit par un médecin généraliste

Lorsque l'induction de l'ovulation a été débuté par du citrate de clomifène prescrit par un médecin généraliste, l'abandon précoce était essentiellement associé au désavantage social (P-value <0,0001), à la non réalisation d'échographies (P-value <0,0001), de dosage sanguin (P-value <0,0001) et du test de la glaire (P-value <0,0001) dans l'analyse univariée. Dans l'analyse multivariée, toutes ces associations restaient significatives sauf celle avec la réalisation du test de la glaire qui n'était plus significative (OR : 0,50 [0,20; 1,25]) (Tableau 29).

3. Comparaison des résultats des analyses par strate de traitement - prescripteur

L'âge avancé (35-39 ans et 40-43 ans) est associé à un plus grand risque d'abandon précoce pour les femmes dans les deux strates où le prescripteur est un gynécologue.

Par contre, cette association n'est plus observée lorsque le premier prescripteur est un médecin généraliste.

Les âges jeunes (18-24 ans) sont associés à une diminution du risque d'abandon précoce dans le cas d'un traitement par gonadotrophines, tandis que cette association n'est plus observée en cas de prescription de citrate de clomifène (par un gynécologue ou un généraliste).

Le désavantage social est associé un risque plus élevé d'abandon précoce du traitement d'induction de l'ovulation dans les trois strates d'analyse. Cette association semble particulièrement forte si la première prescription est du citrate de clomifène (OR : 1,77 [1,56 ; 2,01]) si la prescription est faite par un gynécologue et (OR : 1,42 [1,17; 1,72] si la prescription est faite par un généraliste), et plus modérée si la première prescription est des gonadotrophines (OR : 1,22 [1,02; 1,47]).

La réalisation d'échographies et de dosage sanguin sont associés à un plus faible risque d'abandon précoce lorsque l'inducteur est du citrate de clomifène alors qu'ils ne sont pas associés à l'abandon précoce lorsque l'inducteur est une gonadotrophine. Le test de la glaire est associé à un plus faible risque d'abandon précoce lorsque le prescripteur est un gynécologue. Lorsque le prescripteur est un médecin généraliste, l'OR est proche de ceux observés dans les deux strates où le prescripteur est un gynécologue, mais l'association n'est pas significative, sans doute du fait de la plus faible taille de la population dans cette strate.

Tableau 27: Abandon précoce du traitement lorsque le premier traitement est des gonadotrophines prescrites par un gynécologue ou un obstétricien parmi 7 410 femmes en échec du traitement, modèles logistiques univariés et multivarié

Caractéristique	Abandon précoce de l'ovulation (%)	Analyse univariée			Analyse multivariée		
		OR	95% IC	<i>P-value</i>	OR	95% IC	<i>P-value</i>
Age de la femme				<0,0001			<0,0001
18-24 ans	14,18	0,77	[0,54; 1,11]		0,73	[0,50; 1,04]	
25-29 ans	15,02	0,82	[0,68; 0,99]		0,82	[0,68; 0,99]	
30-34 ans	17,64	1			1		
35-39 ans	24,36	1,50	[1,29; 1,75]		1,49	[1,28; 1,73]	
40-43 ans	32,20	2,22	[1,90; 2,58]		2,17	[1,86; 2,53]	
Désavantage social (CMU-C)				0,0237			0,0283
Non	21,76	1			1		
Oui	25,41	1,22	[1,03; 1,46]		1,22	[1,02; 1,47]	
Echographie				0,2210			0,3033
Non	21,23	1			1		
Oui	22,51	1,08	[0,96; 1,22]		1,07	[0,94; 1,21]	
Dosage sanguin				0,0858			0,1744
Non	21,69	1			1		
Oui	23,74	0,89	[0,78; 1,02]		0,91	[0,79; 1,04]	
Test de la glaire				<0,0001			<0,0001
Non	22,98	1			1		
Oui	14,75	0,58	[0,47; 0,71]		0,63	[0,51; 0,77]	

Tableau 28: Abandon précoce du traitement lorsque le premier traitement est du citrate de clomifène prescrit par un gynécologue parmi 6 972 femmes en échec du traitement, modèles logistiques univariés et multivarié

Caractéristique	Abandon précoce de l'induction de l'ovulation (%)	Analyse univariée			Analyse multivariée		
		OR	95% IC	<i>P-value</i>	OR	95% IC	<i>P-value</i>
Age de la femme				<0,0001			<0,0001
18-24 ans	38,02	1,30	[1,06 ; 1,61]		1,16	[0,94 ; 1,44]	
25-29 ans	32,18	1,01	[0,88 ; 1,16]		1,01	[0,87 ; 1,16]	
30-34 ans	24,93	1			1		
35-39 ans	36,67	1,23	[1,08 ; 1,41]		1,17	[1,02 ; 1,35]	
40-43 ans	49,55	2,09	[1,80 ; 2,42]		1,94	[1,67 ; 2,25]	
Désavantage social (CMU-C)				<0,0001			<0,0001
Non	34,05	1			1		
Oui	48,89	1,85	[1,64 ; 2,10]		1,77	[1,56 ; 2,01]	
Echographie				0,0002			0,0006
Non	39,35	1			1		
Oui	34,98	0,83	[0,75 ; 0,92]		0,83	[0,75 ; 0,92]	
Dosage sanguin				<0,0001			<0,0001
Non	42,60	1			1		
Oui	32,41	0,65	[0,58 ; 0,71]		0,73	[0,66 ; 0,81]	
Test de la glaire				<0,0001			<0,0001
Non	37,75	1			1		
Oui	21,44	0,45	[0,36 ; 0,56]		0,57	[0,45 ; 0,71]	

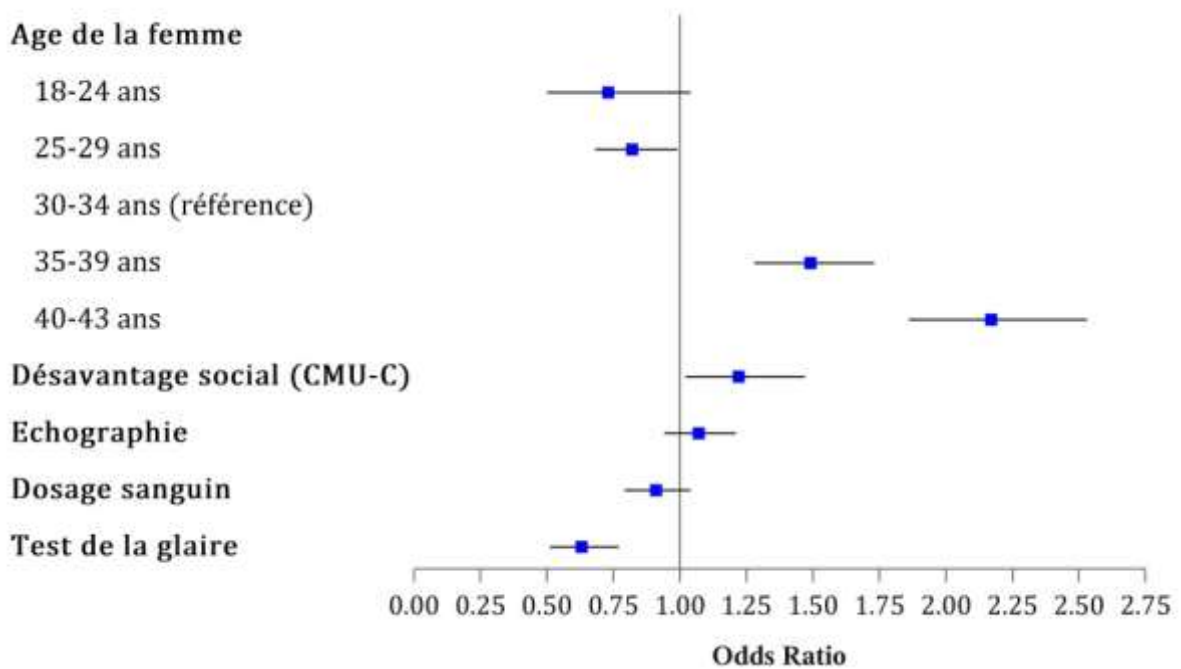
Tableau 29: Abandon précoce du traitement lorsque le premier traitement est du citrate de clomifène prescrit par un médecin généraliste chez 1 786 femmes en échec du traitement, modèles logistiques univariés et multivarié

Caractéristique	Abandon précoce de l'ovulation (%)	Analyse univariée			Analyse multivariée		
		OR	95% IC	<i>P-value</i>	OR	95% IC	<i>P-value</i>
Age de la femme				0,1516			0,1317
18-24 ans	53,96	1,52	[1,04; 2,24]		1,49	[1,01; 2,22]	
25-29 ans	46,77	1,14	[0,85; 1,54]		1,15	[0,85; 1,56]	
30-34 ans	43,45	1			1		
35-39 ans	45,21	1,07	[0,82; 1,40]		1,08	[0,83; 1,42]	
40-43 ans	49,77	1,29	[0,98; 1,69]		1,34	[1,02; 1,77]	
Désavantage social (CMU-C)				<0,0001			0,0005
Non	42,98	1			1		
Oui	52,55	1,47	[1,21; 1,78]		1,42	[1,17; 1,72]	
Echographie				<0,0001			0,0038
Non	41,16	1			1		
Oui	51,77	0,65	[0,54; 0,79]		0,74	[0,61; 0,91]	
Dosage sanguin				<0,0001			<0,0001
Non	52,64	1			1		
Oui	36,25	0,51	[0,42; 0,62]		0,59	[0,48; 0,73]	
Test de la glaire				0,0142			0,1388
Non	47,24	1			1		
Oui	22,22	0,32	[0,13; 0,79]		0,50	[0,20; 1,25]	

4. Résumé des résultats

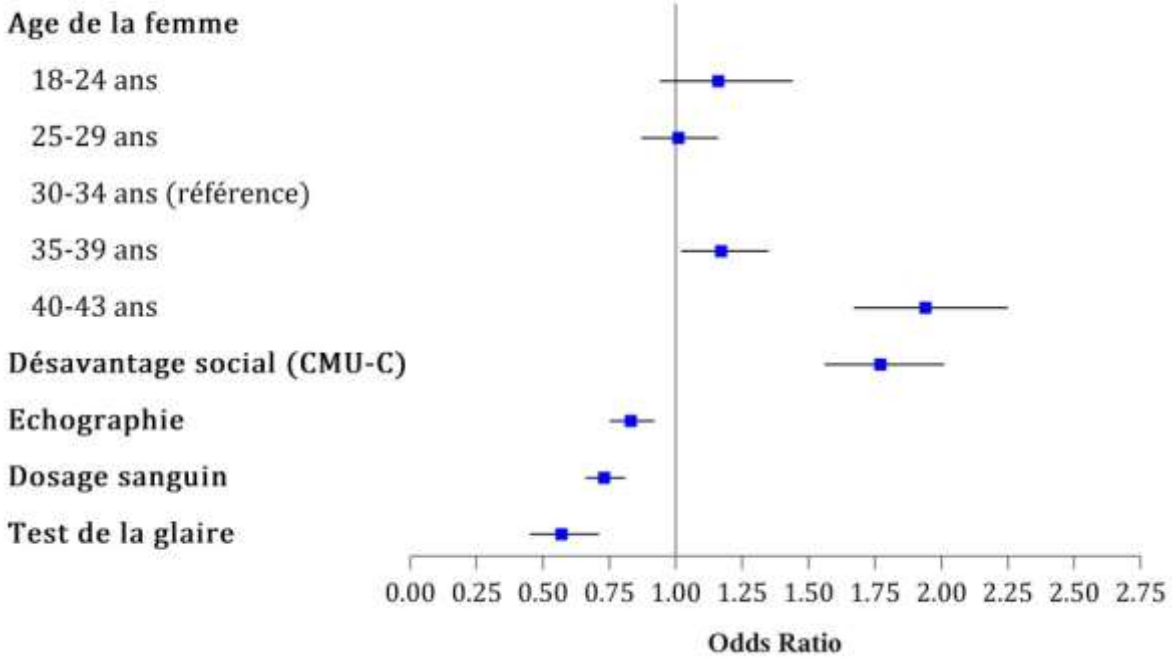
Les résultats de l'analyse stratifiée sont résumés par des graphiques en forêt dans les Figure 24, Figure 25 et Figure 26.

Figure 24: Graphique en forêt des résultats de l'analyse^a dans la strate où le premier traitement est des gonadotrophines prescrites par un gynécologue ou un obstétricien, n=7 410 femmes (Tableau 30)



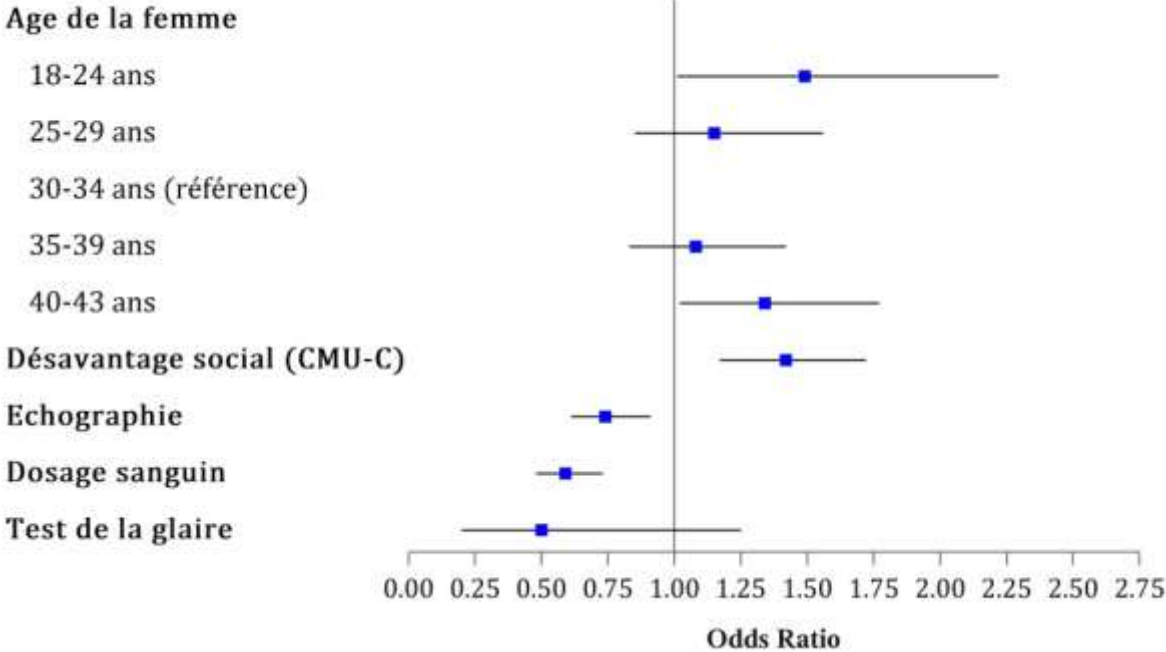
^a Modèle de régression logistique multivarié de la probabilité d'abandon précoce du traitement lorsque le premier traitement est des gonadotrophines prescrites par un gynécologue ou un obstétricien parmi 7 410 femmes en échec du traitement.

Figure 25: Graphique en forêt des résultats de l'analyse^a dans la strate où le premier traitement est du citrate de clomifène prescrit par un gynécologue, n=6 972 femmes (Tableau 31)



^a Modèle de régression logistique multivarié de la probabilité d'abandon précoce du traitement lorsque le premier traitement est du citrate de clomifène prescrit par un gynécologue parmi 6 972 femmes en échec du traitement.

Figure 26: Graphique en forêt des résultats de l'analyse^a dans la strate où le premier traitement est du citrate de clomifène prescrit par un médecin généraliste, n=1 786 femmes (Tableau 32)



^a Modèle de régression logistique multivarié de la probabilité d'abandon précoce du traitement lorsque le premier traitement est du citrate de clomifène prescrit par un médecin généraliste chez 1 786 femmes en échec du traitement.

IV. DISCUSSION

A. Principaux résultats

Pratiquement un tiers des femmes ayant initié sans succès une induction de l'ovulation, abandonne dans les 3 mois suivant l'initiation. Le type de traitement-prescripteur structure les caractéristiques de la population traitées et les caractéristiques de la prise en charge de l'induction de l'ovulation. On observe des taux d'abandons précoces plus importants lorsque le premier inducteur est du citrate de clomifène prescrit par un médecin généraliste (46,86%). Par ailleurs, il y a plus d'abandons précoces chez les femmes âgées, socialement désavantagées, ou qui n'ont pas réalisées de test de la glaire, de bilan sanguin ou d'échographies. L'entrée dans le parcours de soin de l'infertilité semble davantage se faire par l'intermédiaire du médecin généraliste que du gynécologue chez les femmes socialement désavantagées. La Figure 27 résume les associations entre les facteurs étudiés et l'abandon précoce.

A. Interprétation et comparaison des résultats

1. Abandon précoce de l'induction

Nous avons estimé un taux global d'abandons précoces de l'induction de l'ovulation à 31,1%. A partir des données de l'article de Brands et al, basé sur une cohorte de patientes traitées pour infertilité dans un hôpital, on peut estimer à 16,4% le taux d'abandons pendant ou après un traitement d'induction de l'ovulation chez les femmes qui n'ont pas obtenu de grossesse (Brandes et al., 2009). L'initiation de l'induction de l'ovulation dans un hôpital donne sans doute accès plus facilement à la

suite du parcours de soin de l'infertilité. Au contraire, lorsque le traitement de l'infertilité est initié en médecine de ville, comme dans notre étude au travers des prescriptions de médecins généralistes, gynécologues et obstétriciens libéraux, les patientes rencontrent probablement plus d'obstacles car elles doivent entreprendre des démarches avant d'accéder à la suite du parcours. Ceci peut expliquer le taux plus élevé d'abandon dans notre cohorte. Wang et al ont estimé que 55,1% des femmes ayant initié un traitement d'induction de l'ovulation par du citrate de clomifène ne sont plus traitées au bout de 3 cycles de traitement (Wang et al., 2011). Ce taux inclus à la fois les abandons d'induction de l'ovulation mais aussi les arrêts de traitement pour cause de grossesse. Dans les données de cet article, il n'est malheureusement pas possible de distinguer les abandons et les arrêts pour raison de grossesse.

2. Type de traitement et prescripteur

Dans notre étude, 54,2% des femmes ont initiés leur induction de l'ovulation par du citrate de clomifène contre 45,8% d'initiation par des gonadotrophines. Dans l'étude néerlandaise de Wang et al, des taux proches ont été observés. Dans leur étude, parmi les femmes utilisatrices d'induction de l'ovulation en population générale, 50,2% ont initié leur induction de l'ovulation par du citrate de clomifène seul et 49,8% par des gonadotrophines (parfois associées avec du citrate de clomifène) (Wang et al., 2011).

Dans notre population, l'induction de l'ovulation a été initiée par un médecin généraliste pour 11% des femmes et par un gynécologue ou obstétricien dans 88% des cas. Dans l'enquête française Fécond, conduite en 2010 en population générale, 12% des femmes interrogées ont déclaré que leur première consultation était chez un généraliste (Belgherbi and de La Rochebrochard, 2018). C'est deux résultats sont donc particulièrement concordants. Ils mesurent néanmoins deux événements

différents : la première consultation pour infertilité (ne conduisant pas obligatoirement à une prescription d'inducteur de l'ovulation) versus l'initiation du traitement.

Parmi les femmes ayant débuté leur traitement par une prescription de citrate de clomifène, 20% avaient eu une prescription par un médecin généraliste dans notre cohorte. Dans une étude néerlandaise menée en population générale entre 1998 et 2007, 4,3% des traitements par citrate clomifène ont été prescrit par un médecin généraliste (Wang et al., 2011). L'organisation des systèmes de soins en France et au Pays-Bas est certainement différente ce qui ne nous permet pas de comparer directement ces deux proportions. Les populations des deux études ne sont pas non plus comparables. Dans notre étude, on s'intéresse aux femmes ayant initié sans succès un traitement d'induction de l'ovulation alors que dans l'étude néerlandaise, il s'agit de femmes ayant utilisé du citrate de clomifène (Wang et al., 2011). Il est possible que la proportion d'initiation de traitement par citrate de clomifène prescrit par des médecins généralistes soit plus élevée en sélectionnant une cohorte de femmes n'ayant pas eu de succès au traitement. Enfin, l'étude de Wang et al est basée sur une population traitée de 1998 à 2007, or certains auteurs évoquent un possible retrait des médecins généralistes dans la prescription du citrate de clomifène au cours des deux dernières décennies, ces traitements étant désormais plus souvent pris en charge par des spécialistes (Farland et al., 2014; Wang et al., 2011).

Concernant l'induction de l'ovulation par gonadotrophines, nous n'avons pas pu identifier d'études dans la littérature internationale auxquelles nous comparer.

Nous avons montré un risque plus important d'abandons précoces lorsque le prescripteur était un médecin généraliste. La prise en charge par un médecin généraliste, non spécialiste de l'infertilité, pourrait être à l'origine d'une relation

médecin – patient moins satisfaisante ce qui pourrait être une dimension importante pour expliquer les abandons précoces. Ainsi, une étude américaine menée sur 325 couples présentant une infertilité primaire prise en charge dans une clinique spécialisée de l'infertilité, a mis en évidence que plus de la moitié de ceux qui ont arrêté leur traitement ont mentionné le médecin comme la raison de leur arrêt ou ont changé de clinique (Christine E. Malcolm and Cumming, 2004). La relation entre la patiente et le médecin est donc susceptible d'être impliquée dans l'abandon des traitements. Dans la même optique, VanderLaan et al ont montré à partir d'une étude de 96 patients aux États-Unis, qu'il y avait un taux d'arrêt des traitements de l'infertilité de 82% lorsque le gynécologue n'était pas spécialisé dans le traitement de l'infertilité contre 36% lorsque le gynécologue était un spécialiste de l'infertilité, suggérant ainsi l'importance de l'inexpérience du praticien dans l'abandon du traitement (VanderLaan et al., 1998). Cependant, d'autres pistes sont également à explorer. En particulier, le fort taux d'abandon précoce lorsque le prescripteur est un médecin généraliste est à analyser en prenant en compte la population traitée. Les médecins généralistes prennent en effet en charge une population plus fréquemment précaire (dans notre étude, 40,59% de femmes à la CMU-C alors que cette proportion est de 17,53% parmi les femmes prises en charge par citrate de clomifène par un gynécologue et de 9,93% chez celles traitées par gonadotrophines). Les populations précaires présentent plus souvent des multi morbidités et des difficultés d'observance thérapeutique (Pubert et al., 2018). Ces éléments peuvent jouer un rôle dans l'abandon de traitement.

3. Prise en charge de l'infertilité

Dans notre cohorte, plus d'un tiers des femmes (36,28%) n'ont pas réalisé d'échographie de la zone pelvienne ou de suivi de l'ovulation dans les 6 mois précédents ni dans les 3 mois suivants l'initiation du traitement alors que le risque de

développer 3 follicules ou plus s'élève à 14% pour le traitement par citrate de clomifène selon une étude irlandaise et le risque de développement de follicules multiples a été estimé à 27% pour le traitement par gonadotrophines à partir des données d'un centre hospitalier de médecine reproductive chinois (Coughlan et al., 2010; Huang et al., 2018).

L'échographie fait également partie du diagnostic de l'infertilité en complément des dosages hormonaux dans le sang. Dans notre cohorte, une femme sur trois (34,62%) n'a pas réalisé de bilan sanguin. Dans l'enquête Fécond, c'est près de la moitié (49%) des femmes traitées pour infertilité qui déclarent ne pas avoir eu d'examen hormonal (Belgherbi and de La Rochebrochard, 2018). Cette différence est peut-être dû aux différences de nature des données (données de santé sur 9 mois versus déclarations rétrospectives des patientes vie entière), aux périodes des deux études (réalisées avec 6 ans de décalage) ou aux différences entre les populations (ensemble des femmes traitées pour infertilité versus femmes traitées sans succès par induction de l'ovulation). Aux Etats-Unis, Farr et al ont estimé à partir d'une enquête menée en 2002, la National Survey of Family Growth, que 54,3% des couples qui ont eu recours à des services d'infertilité et qui sont en échec de traitement, n'ont pas réalisé un diagnostic d'infertilité. Cette proportion est encore supérieure à la proportion de personne n'ayant pas réalisé de bilan sanguin dans notre cohorte (34,62%), peut-être en raison d'une prise en charge et d'une politique de remboursement différentes d'un pays à l'autre. Malgré ces proportions variables, on note que dans toutes ces sources, il est mis en évidence une proportion importante de femmes infertiles qui sont prises en charge sans réaliser de bilan d'infertilité. Ces résultats suggèrent clairement que le bilan d'infertilité n'est pas systématiquement fait (Farr et al., 2009). Dans notre étude, nous n'avons pas pu explorer la réalisation d'un spermogramme. Pourtant, cet examen essentiel au bilan d'infertilité pourrait également faire fréquemment défaut. Ainsi, une étude de la CNAMTS a conclu que parmi 728 femmes

résidant en Midi-Pyrénées et traitées par citrate de clomifène en 2002, le spermogramme n'avait été fait que dans 37,5% des cas (CNAMTS, 2004).

Dans notre étude, uniquement 7,86% des femmes ont réalisé un test de glaire cervicale. Cette proportion peut sembler faible comparer aux observations faites dans l'enquête française Fécond de 2010 où 34% des femmes traitées déclaraient avoir réalisé le test de la glaire (Belgherbi and de La Rochebrochard, 2018). Cependant, l'enquête Fécond porte sur des déclarations des femmes vie-entière alors que notre taux correspond uniquement à une période de 9 mois. Par ailleurs, il est possible que le recours au test de la glaire ait diminué sensiblement ces dernières années en raison de la controverse autour de l'utilité de ce test dans la communauté scientifique, marquée notamment par l'avis négatif de l'ESHRE (Société Européenne de Reproduction Humaine et d'Embryologie) publié en 2011 (Leushuis et al., 2011). Pour l'instant, en France, ce test reste néanmoins reconnu puisqu'il est remboursé par la sécurité sociale. Son utilisation est recommandée dans le guide des bonnes pratiques de l'utilisation des inducteurs de l'ovulation tout en laissant les professionnels de santé juger de sa pertinence au cas par cas (Afssaps, 2007; Zorn, 2006).

Nous avons montré que plusieurs éléments de la prise en charge étaient associés à l'abandon précoce du traitement par induction de l'ovulation et qu'il existait une interaction entre le type d'induction et prescripteur, et les différents éléments de la prise en charge. La réalisation d'échographies et de dosages sanguins sont associés à un risque moindre d'abandon précoce dans les deux strates de traitement par citrate de clomifène. La réalisation du test de la glaire est quant à elle associée à une diminution du risque d'abandon précoce dans les strates où le prescripteur est un gynécologue. Nous n'avons pas de point de comparaison dans la littérature pour ces résultats pionniers. Cependant l'étude de Farr et al a décrit un taux de réalisation du

bilan d'infertilité de 45,7% chez les femmes de l'étude ayant abandonné leur traitement de l'infertilité versus 62,6% chez celles qui ont continué leur traitement (Farr et al, 2009).

Le mécanisme par lequel la prise en charge est associée à l'abandon reste à explorer plus en détail mais nous pouvons supposer qu'une bonne prise en charge avec la réalisation de dosages, d'échographies et du test de la glaire soit le reflet d'une plus grande expérience du diagnostic et du traitement de l'infertilité. Une pratique expérimentée et spécialisée permet sans doute aux femmes traitées d'avoir un suivi de meilleure qualité, d'être accompagnées vers les prochaines étapes du parcours de soin ainsi que d'avoir plus confiance en leur médecin. Les tests permettent probablement aussi de rassurer les femmes par l'identification de l'origine de l'infertilité ou au contraire de les rassurer sur l'absence de problème, ces éléments de compréhension pourraient aider les patientes à « *y croire* » et donc à continuer leur traitement.

4. Désavantage social

Dans notre cohorte, la proportion de femmes présentant un désavantage social (mesuré par l'adhésion à la complémentaire santé universelle) est de 16,6%. Cette proportion est similaire à la proportion de désavantage social (16,7%) chez les femmes ayant accouché en 2015 en France (Piffaretti et al., 2018). La proportion de désavantage social varie dans les différentes strates de traitement et de prescripteur allant de 40,6% dans la strate des traitements par citrate de clomifène prescrit par un médecin généraliste à 9,93% dans la strate des traitements par gonadotrophines. Ces résultats suggèrent que les femmes les plus défavorisées rencontrant des problèmes d'infertilité, cherchent plus de l'aide vers leur généraliste que les femmes relativement plus favorisées. Cette hypothèse est cohérente avec une étude française analysant les

pratiques médicales en France (De Oliveira et al., 2019). L'étude conclue que les pratiques des généralistes sont plus adaptées aux populations précaires que celles des spécialistes, notamment avec une meilleure communication, une aide sur les tâches administratives et en proposant des consultations sans rendez-vous (De Oliveira et al., 2019). D'autres facteurs pourraient jouer un rôle, en particulier les facteurs géographiques. La répartition des gynécologues est très disparate sur le territoire français avec des déserts géographiques en gynécologues. Les populations précaires pourraient d'une part plus souvent habitées dans ces zones dépourvues de gynécologues. Par ailleurs, pour les femmes défavorisées, une plus grande distance géographique pour accéder à un spécialiste pourrait être un plus grand frein d'accès que pour les femmes défavorisées (Harris et al., 2017; Wu et al., 2013).

Dans notre analyse le désavantage social était associé à une augmentation des risques d'abandon précoce pour tous les types d'inducteurs et de prescripteurs avec des OR allant de 1,77 pour les traitements de citrate de clomifène prescrit par un gynécologue à 1,22 pour les gonadotrophines. Nous n'avons pas trouvé d'étude explorant ce facteur. Quelques rares études américaines explorent les inégalités d'accès aux traitements de l'infertilité, principalement l'AMP, mais s'intéressent au facteur ethnique. Ces études mettent en évidence une augmentation du risque d'abandon ou d'abandon précoce chez couples issus des minorités ethniques. A partir d'une cohorte de 669 femmes traitées dans un centre de FIV et en échec de traitement à Washington entre 2001 et 2010, Bedrick et al ont montré un abandon précoce des traitements plus élevé chez les minorités ethniques (Bedrick et al., 2019). Farr et al ont aussi montré des résultats allant dans ce sens à partir des données du National Survey of Family Growth, de 2002. (Farr et al., 2009).

5. Implication de l'âge

L'âge avancé favorise l'abandon précoce dans les deux strates où le prescripteur est un gynécologue. Les gynécologues sont probablement plus informés sur les faibles chances de succès des traitements avec l'avancement en âge et les risques associés aux traitements. L'abandon précoce aux âges avancés peut être le résultat d'un discours des gynécologues visant à décourager les femmes de poursuivre le traitement, voire d'un refus de leur faire poursuivre le traitement.

Quelques études ont aussi montré une augmentation du taux d'abandon et d'abandon précoce des traitements de l'infertilité notamment la FIV, aux âges avancés (Bedrick et al., 2019; Farr et al., 2009; Soullier et al., 2011; Troude et al., 2014a). Pour les inductions par gonadotrophines, les âges jeunes (18-24 et 25-29 ans) étaient associés à une réduction du risque d'abandon précoce par rapport aux femmes de 30-34 ans. Il n'y a pas d'explication évidente à cette association. Il est nécessaire de produire de nouvelles recherches qui investiguent cette question, afin d'arriver en particulier à préciser le profil de ces femmes et l'origine de leur infertilité. Ces résultats sont néanmoins très cohérents avec ceux observés au chapitre 4 sur le non-accès en FIV. L'ensemble de ces résultats montrent qu'il serait important d'explorer les logiques de parcours de soin de cette population jeune pour lesquelles on ne dispose pas d'études pour l'instant.

B. Forces et limites de l'étude

A notre connaissance, cette étude est la première qui explore les abandons précoces des traitement d'induction de l'ovulation en population générale. L'utilisation des données du SNDS est une force majeure de notre étude. Elle nous permet de

constituer une cohorte en population générale à partir de données exhaustives.

Une difficulté majeure dans l'étude des abandons est de distinguer abandon et arrêt des traitements suite à une grossesse spontanée. Les données basées sur des centres médicaux ne permettent pas en général de faire la différence. Ce problème impacte fortement ces études car la part des grossesses spontanées est très importante à chaque étape du parcours de soin de l'infertilité (Brandes et al., 2009; Troude et al., 2016, 2014a). Avec les données de santé, nous avons été en mesure d'exclure de notre population d'étude les femmes qui ont eu une grossesse spontanée.

Notre étude possède aussi quelques limites comme la restriction de la population d'étude à la population de la France continentale en raison d'une possible qualité des données altérée et/ou d'un moindre maillage en centres de FIV en Corse et dans les Dom-Tom. Il serait nécessaire de réfléchir dans le futur à explorer plus spécifiquement ces territoires qui pourraient être marqués par des situations moins favorables que la France continentale.

Une revue de la littérature réalisée en 2011 sur les raisons d'arrêt aux différentes étapes du parcours de soin de l'infertilité, a estimé que 55,4% des arrêts d'induction de l'ovulation sont dûs au report du traitement. La limite de cette étude est qu'elle n'apport pas vraiment d'éléments sur les reprises de traitement (Gameiro et al., 2012). Dans notre étude, nous avons suivi les femmes pendant 24 mois après l'initiation du premier traitement ce qui nous permet d'avoir un suivi minimum de 21 mois après l'arrêt précoce des traitements. Cela nous permet de ne pas confondre une « pause » de quelques mois avec un abandon. Toutefois, nous n'avons pas pu aller au-delà des 24 mois de suivi avec les données accessibles par l'accès permanent au SNDS de l'Ined et il pourrait être intéressant de reproduire l'étude avec un suivi plus long, par exemple 36 mois.

Au regard de l'importance du prescripteur mis en évidence dans notre étude, il semblerait particulièrement intéressant d'explorer l'impact du profil de ce prescripteur (sexe, âge, etc.). L'âge du prescripteur pourrait être particulièrement important pour comprendre les pratiques de prise en charge et de suivi des traitements de l'infertilité, avec la possibilité d'avoir de forts effets de générations entre médecins. Sur la base des premières hypothèses émergeant suite à nos échanges avec des gynécologues durant ce travail, nous aimerions en particulier tester l'hypothèse que les médecins généralistes prescripteurs de citrate de clomifène ont tendance à appartenir à des générations plus anciennes (avec l'hypothèse d'un désengagement des jeunes générations de généralistes qui ont probablement été plus alertées sur les risques liés à ces traitements et l'importance d'un suivi rapproché). De même, parmi les gynécologues, les prescripteurs du test de la glaire pourraient également appartenir à des générations plus anciennes, formées avant les débats autour de l'utilité de ce test.

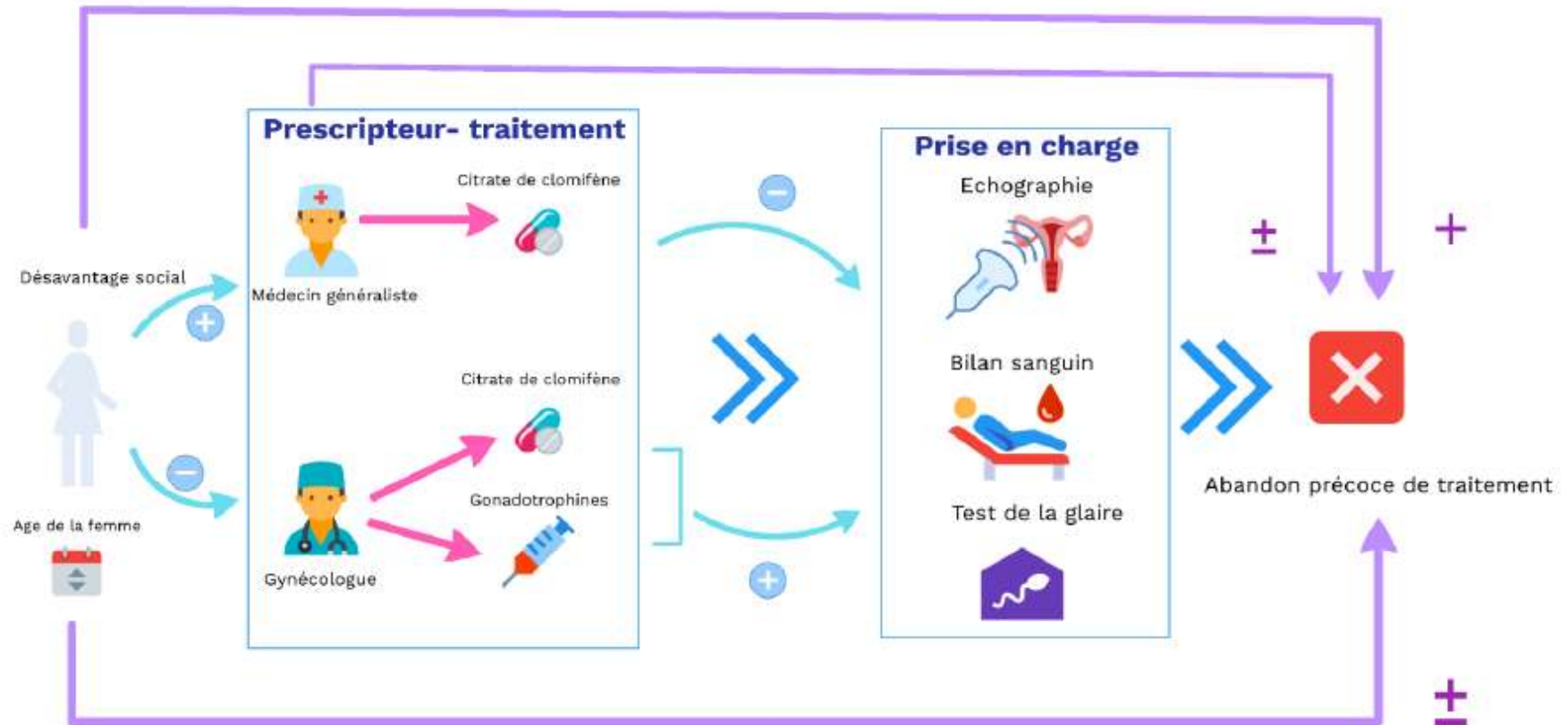
C. Conséquences au niveau de la santé publique

Un tiers des femmes traitées sans succès par induction de l'ovulation abandonne les traitements de l'infertilité dans les 3 mois suivant l'initiation du traitement. Nos résultats ont révélé que le type de traitement-prescripteur jouait un rôle structurant dans le parcours de soin de l'infertilité. Nous avons montré d'autre part qu'une bonne prise en charge, réduisait l'abandon précoce tandis que la désavantage social et l'âge avancé favorisaient l'abandon précoce.

Le niveau social semble également impacter fortement l'orientation de la femme vers un médecin généraliste ou un spécialiste lors d'un problème d'infertilité. Les populations les plus précaires ont probablement tendance à renoncer à la prise en

charge par un gynécologue, en raison de son coût. Cependant, les travaux du défenseur des droits ont montré qu'il existait aussi en gynécologie un refus de soins discriminatoire de l'ordre de 11% pour les bénéficiaires de la complémentaire santé universelle (Chareyron et al., 2019; Dreyfus, 2014). Les gynécologues semblent généralement offrir aux patientes une meilleure prise en charge de leur infertilité avec des bilans et des suivis plus complets ainsi qu'un accompagnement plus expérimenté qui limite sans doute les abandons de traitement. Il serait donc primordial de réfléchir aux conditions d'une meilleure prise en charge de l'infertilité chez les populations socialement moins favorisées. Cette réflexion devra également intégrer l'impact des facteurs spatiaux et des déplacements pour les populations moins favorisées, sachant que les traitements de l'infertilité nécessitent souvent de nombreux rendez-vous.

Figure 27: Résumé des associations dans le modèle d'abandon précoce du traitement d'induction de l'ovulation



Légende

- Alternative
- Répartition
- ⊕ Fréquence plus élevée
- ⊖ Fréquence moins élevée
- ⇒ Implication
- ⊕ Risque plus élevé
- ⊖ Risque moins élevé
- ⊕⊖ Risque plus/ou moins élevé selon la classe
- Effet

Chapitre 6 SYNTHÈSE ET CONCLUSION

I. DISCUSSION GÉNÉRALE DES RÉSULTATS

Les résultats de la thèse sont synthétisés dans la Figure 28.

Le recours annuel moyen aux traitements de l'infertilité a été estimé à 1,25% chez les femmes de 20 à 49 ans entre 2008 et 2017 en France. Derrière une relative stabilité de ce taux, le recours aux traitements s'est décalé vers les âges plus élevés. Une augmentation du recours de 23,9% a été estimée chez les femmes de plus de 34 ans entre 2008 et 2017 alors que la légère tendance à la baisse chez les femmes de 34 ans et moins est statistiquement non significative. Nous avons par ailleurs mis en évidence une évolution importante de la place de l'induction de l'ovulation et de l'AMP dans le traitement de l'infertilité en fonction de l'âge sur la décennie. Alors que l'utilisation de l'induction de l'ovulation prédominait chez l'ensemble des femmes en 2008 avec une utilisation particulièrement importante chez les femmes les plus jeunes, les traitements d'AMP dominent le paysage du traitement de l'infertilité chez les femmes de 27 à 43 ans en 2017 (Chapitre 3). Le report démographique de l'âge de la première naissance s'est accompagné d'une évolution quantitative et qualitative de l'utilisation des traitements de l'infertilité. Plusieurs éléments de la littérature laissaient entrevoir ces évolutions mais à notre connaissance, notre étude est la première à véritablement mesurer et objectiver au niveau d'un pays ce phénomène.

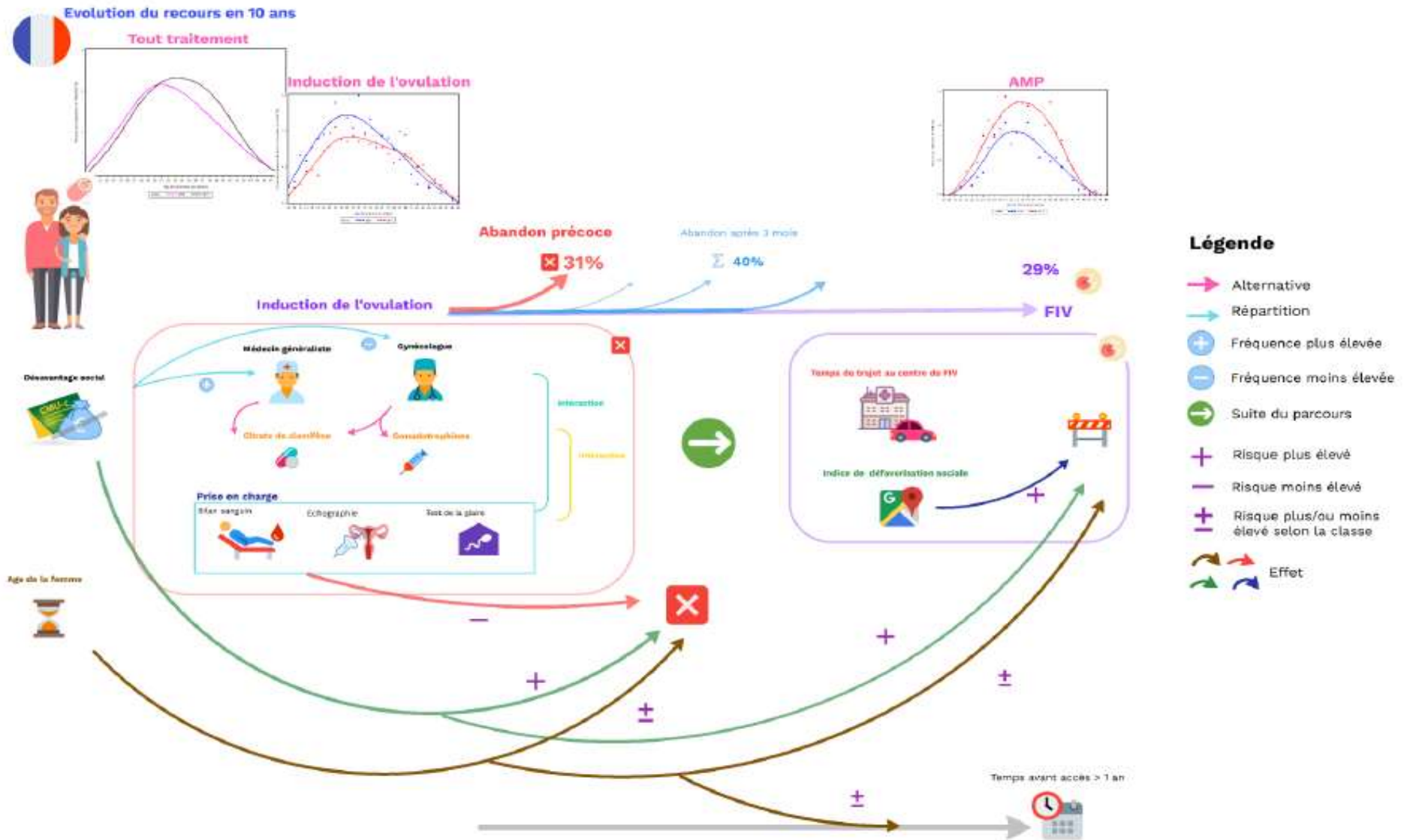
L'utilisation de plus en plus importante des traitements d'AMP occulte le taux important de nonaccès à l'AMP. Plus de 70% des femmes ayant initiées une induction de l'ovulation et en échec de ce traitement n'accèdent pas à la FIV dans les deux ans. Nous avons montré l'existence de fortes inégalités socio-économiques d'accès à la FIV malgré la prise en charge du traitement à 100% par l'assurance maladie, ce qui apporte de nouveaux

éléments pour renforcer les quelques études déjà menées sur le sujet. Le temps de trajet au centre de FIV le plus proche ne semble pas être une barrière d'accès à la FIV en France, peut-être en raison d'un bon maillage du territoire, du moins sur le continent. Les femmes les plus âgées ont le risque de non-accès le plus important, mais lorsqu'elles accèdent aux traitements, le délai de passage en FIV est plus faible que dans les autres classes d'âge (Chapitre 4). Dans la littérature internationale, l'accès à la FIV a été exploré jusqu'à présent en analysant la patientèle d'un centre de FIV. Cette approche présente des taux de non-accès à la FIV que l'on pouvait soupçonner d'être sous-estimés car les couples sont sélectionnés sur le fait d'être déjà pris en charge dans un centre pratiquant la FIV. En surmontant cet obstacle par son approche populationnelle, notre étude a permis de révéler réellement l'importance du non-accès à la FIV, soulevant de nouvelles questions sur ces populations qui ne passent pas en FIV malgré l'échec des traitements par induction de l'ovulation. L'approche populationnelle présente d'autres avantages : elle évite une étude qui soit « centre-spécifique » et offre donc une meilleure généralisation des résultats. Elle permet également d'explorer les facteurs géographiques.

Pour aller plus loin sur cette question de la non poursuite des traitements de l'infertilité, nous avons exploré plus spécifiquement l'abandon précoce des traitements de l'induction de l'ovulation. Chez les femmes traitées sans succès par induction de l'ovulation, presque un tiers abandonne dans les 3 mois qui suivent l'initiation du traitement. Nous avons décrit les caractéristiques de cette population et mis en évidence une prise en charge différentes selon le type d'inducteur de l'ovulation et de prescripteur. Les populations initiant une induction de l'ovulation par citrate de clomifène prescrite par un médecin généraliste semblent particulièrement défavorisées. L'analyse stratifiée selon les trois groupes prescripteur - traitement a montré une augmentation du risque d'abandon précoce de l'induction de l'ovulation chez les femmes socialement défavorisées pour les trois strates traitement - prescripteur. Par ailleurs, le risque d'abandon précoce est associé à la non réalisation des différents examens de la prise en charge. Plus précisément, dans les deux strates où le prescripteur est un gynécologue (que le premier traitement soit du citrate de

clomifène ou des gonadotrophines), la réalisation du test de la glaire est associée à une diminution du risque d'abandon précoce. Dans les deux strates d'induction par citrate de clomifène (que le prescripteur soit un médecin généraliste ou un gynécologue), la réalisation de bilans sanguins et d'échographies est associée à une diminution du risque d'abandon précoce (Chapitre 5). Ces premiers éléments semblent indiquer que l'âge mais également les facteurs sociaux, et la qualité de la prise en charge initiale jouent un rôle important dans l'abandon précoce des traitements de l'infertilité. D'autres études seront nécessaires sur cette question, mais il y a déjà dans la littérature de premiers éléments qui indiquaient également l'importance du praticien et de sa prise en charge dans les abandons de traitement.

Figure 28: Synthèse schématique des résultats de la thèse



II. FORCES ET LIMITES

A. Forces des données de santé

L'ensemble du projet a été conduit en utilisant les données du SNDS, au travers de l'EGB qui est un échantillon représentatif de la population française, et du DCIR incluant l'ensemble des données de consommations en France. Ces grandes bases de données nous ont permis d'inclure pour la première fois les traitements d'induction de l'ovulation dans l'analyse épidémiologique du traitement de l'infertilité et de commencer à explorer le parcours de soin en population générale. Ces données ont un fort potentiel et intérêt pour des analyses à visée de santé publique.

B. Limites des données de santé

Ces données de grandes dimensions n'incluent que très peu de variables socio-économiques : l'âge, le sexe, la couverture maladie universelle complémentaire et l'indice de défavorisation sociale de la commune de résidence ou de la commune de réalisation des soins.

En travaillant à partir de l'accès permanent Ined au SNDS, les données exhaustives (DCIR) sont limitées aux 5 dernières années. La période de suivi de la cohorte d'étude dans les Chapitre 4 et Chapitre 5 a été réduite par cette durée d'accès. Une demande d'accès à une période d'analyses plus longue pourrait être envisagée dans le future pour développer ces analyses.

Par ailleurs, nous avons aussi dû restreindre nos analyses au niveau populationnel. D'une part, dans le Chapitre 3, l'évolution temporelle de la composition de l'EGB, nous a contrainte à nous intéresser uniquement aux affiliés du régime général pour cette étude

portant sur une décennie. D'autre part, dans les Chapitre 4 et Chapitre 5, nous avons dû renoncer à intégrer les populations résidant dans les Départements et Territoires d'Outre-Mer en raison d'un manque de fiabilité des données et d'un décalage dans leur remontée. Les Départements et Territoires d'Outre-Mer ne représentent qu'une très petite part de la population française (2,8%), mais ont des taux de désavantage social bien plus élevés qu'en métropole (29,8% dans les Dom-Tom contre 6,1% en métropole) (Fonds de la Complémentaire santé solidaire, 2017) . Par ailleurs, leur accès à la FIV pourrait être bien plus difficile en raison de distances géographiques plus importantes pour accéder à un centre, voir à l'absence de centre de FIV dans leur zone géographique pour la Guyane, Martinique et Mayotte (Agence de Biomédecine, 2015). Leur exclusion a pu induire une légère sous-estimation du nonaccès à la FIV et de l'abandon précoce de l'induction de l'ovulation au niveau national. Au-delà de leur inclusion dans une future étude nationale, il serait surtout intéressant de mener spécifiquement des études sur ces territoires.

La prise en charge de l'infertilité n'a été explorée qu'à partir des données concernant la femme puisqu'il n'est pas possible d'identifier son conjoint dans les données. Il aurait été particulièrement intéressant de pouvoir explorer la prise en charge de l'homme, et en particulier la réalisation du spermogramme.

III. PERSPECTIVES DE RECHERCHES

Notre travail est le premier à explorer le parcours de soin de l'infertilité en population générale et ouvre plusieurs perspectives de recherche.

A. Exploration de l'abandon de la FIV

Jusqu'à présent le parcours de FIV a été étudié à partir de données de centres de FIV menant ou participant à des études spécifiques, en France comme à l'étranger (Bedrick et al., 2019; Olivius et al., 2004; Rajkhowa et al., 2006; Troude et al., 2014a). Les données d'étude basées sur les patientes de centres de FIV sont limitées pour explorer les dimensions socio-économiques et territoriales du parcours puisque nous sélectionnons indirectement les populations vivant autour de chaque centre. De plus, des études ont souligné la part importante de couples qui changent de centre de soins pour continuer leurs parcours (Farr et al., 2009; Gameiro et al., 2012), ce qui peut induire des biais liés aux perdus de vue dans les études basées sur des centres de FIV. La question de l'abandon des FIV a été abordée dans l'étude française DAIFI, cependant l'implication du désavantage social, de la dimension territoriale et des aspects psychologiques dans l'abandon de la FIV n'ont pas été explorés (Troude et al., 2014b). Dans le futur, il serait nécessaire de tester la possible interaction entre les facteurs d'abandons et le rang de la FIV. Une meilleure compréhension des facteurs d'abandons du traitement aux différentes étapes de ce parcours de soin serait importante pour adapter la prise en charge tout au long des traitements de l'infertilité.

B. Le projet StimHo



Nos résultats suggèrent qu'il y a une association entre la prise en charge et l'abandon précoce du traitement de l'infertilité (Chapitre 5). Pour mieux comprendre cette association qui n'a pas beaucoup été explorée dans la littérature, une analyse sociologique des visions des professionnels de santé et des patientes semble nécessaire. Dans le cadre du projet StimHo, dans lequel s'insère ce projet doctoral, une enquête a été menée auprès de patientes et de professionnels via des entretiens semi-directifs. Au final, 19 entretiens ont été réalisés avec des pharmaciennes, 5 avec des utilisatrices. Aucun médecin n'a accepté d'être interrogé lors de cette enquête. Malgré ses limites, ce volet qualitatif a fait émerger le rôle important des sages femmes dans le suivi des traitements de l'induction de l'ovulation (pour plus d'information, voir billet de blog : <https://stimho.hypotheses.org/371>). Il serait important dans les futures études sur la prise en charge de l'infertilité d'intégrer les dimensions sociologiques.

Le projet StimHo vise par ailleurs à identifier à partir des données de santé chaque cycle de traitement du parcours de soin de l'infertilité, que le traitement soit une induction de l'ovulation ou un traitement d'AMP. Un travail de développement d'un algorithme original permettant de délimiter les cycles est en cours au sein du groupe StimHo par Pierre-Louis Bithorel (Bithorel, 2020). L'identification des cycles de traitement ouvre de nouveaux horizons de recherche notamment pour l'étude des passages d'un traitement à l'autre et des interruptions de traitements, mais surtout pour permettre pour la première fois d'estimer les taux de succès et taux de succès cumulés par cycle de traitement en population générale.

A. L'EDP-Santé

Une des principales limites des données de santé est d'inclure très peu de données socio-économiques. Cependant, cette limite devrait être prochainement surmontée avec la mise en place de L'EDP-Santé par appariement de l'Échantillon Démographique Permanent (EDP) issu des données de recensement et du SNDS. L'accès à cette nouvelle base ouvrira des possibilités nouvelles pour explorer les questions du recours, d'accès et d'abandon sous un angle socio-économique plus riche (Ministère des Solidarités et de la Santé, 2019). Il serait notamment très intéressant d'analyser le parcours de soin en fonction du niveau socio-professionnel. L'hypothèse *a priori* est que la gestion et la poursuite du traitement sont plus difficiles pour les personnes occupant les postes les moins qualifiés car les horaires de travail sont moins flexibles. Par ailleurs, il est parfois avancé l'hypothèse que l'infertilité et ses traitements seraient particulièrement difficiles à affronter pour les couples et pourraient être suivi d'un risque plus élevé de séparation du couple (qui pourrait être par ailleurs une cause d'abandon des traitements) (Ferreira et al., 2016; Kjaer et al., 2014). Il serait intéressant de tester si le traitement de l'infertilité augmente le risque de divorce ou de séparation en utilisant l'EDP-Santé.

L'EDP-Santé pourrait aussi permettre à moyen terme d'évaluer l'accès à l'AMP des couples de femmes et des femmes seules suite à la révision actuelle de la loi de bioéthique. En effet l'information du sexe du partenaire est disponible pour les mariages et pacs dans l'EDP et permettrait d'aborder cette question.

IV. IMPLICATIONS DE SANTE PUBLIQUE

Les problèmes d'infertilité sont une préoccupation de santé publique importante. Ces dernières décennies, nous avons assisté à une hausse globale du fardeau de l'infertilité dans le monde (Sun et al., 2019). Les expositions environnementales et le retard de la parentalité vers des âges plus avancés sont principalement mis en cause dans les pays développés (Beaujouan et al., 2019; Sharma et al., 2013). Au-delà des répercussions sociales, économiques et psychologiques que peuvent avoir les problèmes d'infertilité sur les couples, le traitement même de l'infertilité soulève de vrais enjeux de santé publique. Le CDC (Centers for Disease Control and Prevention) a insisté sur le besoin d'avoir une vision complète de l'utilisation des traitements de l'infertilité (Macaluso et al. 2010). Cependant, l'exploration des traitements de l'infertilité a été très limitée jusqu'à présent du fait de l'absence de données en population pour les traitements d'induction de l'ovulation. Les données du SNDS nous ont permis d'étudier pour la première fois des aspects du traitement de l'infertilité qui étaient méconnus. Nos résultats montrent que la question de la prise en charge des femmes de 34 ans et plus est une problématique de plus en plus importante en France, mais on peut l'imaginer également dans les autres pays développés. Ces femmes représentent une part de plus en plus importante des patientes traitées pour l'infertilité, alors même qu'elles ont les chances de succès plus faibles (Ben Messaoud et al., 2020). Nous montrons par ailleurs qu'elles ont des taux d'abandons précoces et de nonaccès aux traitements plus élevés que les autres femmes. Le devenir de ces femmes à la sortie du parcours et leur état de santé mental sont des questions importantes qu'il est nécessaire d'investiguer. Etonnamment, nous observons également un nonaccès à la FIV plus important chez les femmes jeunes, cette population a fait l'objet de très peu d'études jusqu'à présent et il serait important d'explorer les parcours de soin de ces femmes. Nos résultats soulèvent la question de la prise en charge et la gestion actuelle des traitements de l'infertilité pour les populations les plus précaires. En dépit d'une couverture des coûts des traitements à 100% par l'assurance maladie, des inégalités d'accès aux

traitements complexes persistent. Il est capital de continuer à couvrir les coûts des traitements de l'infertilité afin d'ouvrir la possibilité de traitement à toutes et à tous. Cependant pour un accès équitable aux traitements, il semblerait important de réfléchir aux moyens qui pourraient permettre de réduire les inégalités sociales dans la prise en charge de l'infertilité. Une meilleure prise en compte de la satisfaction et du bien-être de la patiente pourrait être une piste à explorer (Dancet et al. 2011).

Pour finir, il me semble important de mieux informer et vulgariser les recherches sur des sujets et données aussi complexes que l'infertilité et les données de santé. Au-delà de susciter la curiosité, la vulgarisation scientifique apparait comme un élément qui pourrait promouvoir les recherches pluridisciplinaires et favoriser les collaborations, mais aussi qui permet d'ancrer des questions très pointues dans leur dimension sociétale. Les supports vidéos tels que ceux de la compétition « ma thèse en 180 secondes » (Figure 29) ou les « Parisciences » (Figure 30) que j'ai pu expérimenter pour vulgariser ce travail, m'ont semblés des outils intéressants et porteurs dans cette optique.

Figure 29: Finale régionale MT180, 2019.

lien vers la vidéo : <https://youtu.be/U8IYJKOFJTg>



Figure 30 : Un Espoir, des espoirs, Parisciences 2019

lien vers la vidéo : https://www.canal-u.tv/video/pariscience/un_espoir_des_espoirs.55645



BIBLIOGRAPHIE

- Adamson J, de Mouzon J, Chambers J, Zegers-Hochschild F, Mansour R, Ishihara O, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: world report on assisted reproductive technology, 2011. *Fertil Steril* 2018;110:1067–80. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.06.039>.
- Afssaps. Les médicaments inducteurs de l'ovulation: les gonadotrophines. Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé; 2007.
- Agence de Biomédecine. Atlas de l'offre de soins en assistance médicale à la procréation en France : Analyse nationale et régionale de l'offre, des besoins et des flux. Agence de Biomédecine; 2015.
- Agence de la biomédecine. Autorisation des centres - Agence de la biomédecine 2020. <https://www.agence-biomedecine.fr/Autorisation-des-centres>.
- ANSM. Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; 2020a.
- ANSM. Codification et traçabilité des médicaments. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; 2020b.
- ANSM. CLOMID, 50 mg, comprimé. Ansm Agence Nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé; 2013.
- ANSM. GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO 1500 U.I./1 ml, lyophilisat et solution pour usage parentéral intramusculaire. Ansm Agence Nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé; 2012.
- ANSM. LUTRELEF 3,2 mg, poudre et solvant pour solution injectable. Ansm Agence Nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé; 2010.
- Antoine J. Du bilan standard aux examens spécialisés chez la femme infertile. *Gynécologie Obstétrique Fertil* 2010;38:3–5. [https://doi.org/10.1016/S1297-9589\(10\)70002-3](https://doi.org/10.1016/S1297-9589(10)70002-3).
- Assurance Maladie. Feuille de soins papier. Ameli.fr 2019. <https://www.ameli.fr/assure/remboursements/etre-bien-rembourse/feuille-soins-papier>.
- Augood C, Duckitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 1998;13:1532–9. <https://doi.org/10.1093/humrep/13.6.1532>.
- Austin PC, Merlo J. Intermediate and advanced topics in multilevel logistic regression analysis. *Stat Med* 2017;36:3257–77. <https://doi.org/10.1002/sim.7336>.
- Beaujouan É, Reimondos A, Gray E, Evans A, Sobotka T. Declining realisation of reproductive intentions with age. *Hum Reprod* 2019;34:1906–14. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez150>.

- Bedrick BS, Anderson K, Broughton DE, Hamilton B, Jungheim ES. Factors associated with early in vitro fertilization treatment discontinuation. *Fertil Steril* 2019;112:105–11. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.03.007>.
- Belgherbi S, de La Rochebrochard E. Can men be trusted in population-based surveys to report couples' medical care for infertility? *BMC Med Res Methodol* 2018;18:111. <https://doi.org/10.1186/s12874-018-0566-y>.
- Ben Messaoud K, Bouyer J, La Rochebrochard E. Infertility treatment in France, 2008-2017: a challenge of growing treatment needs at older ages. *Am J Public Health* 2020. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2020.305781>.
- Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open* 2018;2018. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoy004>.
- Berg Brigham K, Cadier B, Chevreur K. The diversity of regulation and public financing of IVF in Europe and its impact on utilization. *Hum Reprod* 2013;28:666–75. <https://doi.org/10.1093/humrep/des418>.
- Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26:954–62. <https://doi.org/10.1002/pds.4233>.
- Bissonnette F, Phillips S, Sampalis J, Dahdouh EM, St-Michel P, Buckett W, et al. Impact of government health coverage for ART: The results of a 5-year experience in Quebec. *Reprod Biomed Soc Online* 2019;8:32–7. <https://doi.org/10.1016/j.rbms.2019.01.002>.
- Bithorel P-L. Panel diagnosis et données administratives de santé : quel intérêt ? Aubervilliers, France: Rencontres de statistique appliquée Ined : “Données de santé : enjeux et applications”; 2020.
- Bohler H, Mokshagundam S, Winters SJ. Adipose tissue and reproduction in women. *Fertil Steril* 2010;94:795–825. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.03.079>.
- Boudemaghe T, Belhadj I. Data Resource Profile: The French National Uniform Hospital Discharge Data Set Database (PMSI). *Int J Epidemiol* 2017;46:392–392. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw359>.
- Braam SC, de Bruin JP, Buisman ETIA, Brandes M, Nelen WLDM, Smeenk JMJ, et al. Treatment strategies and cumulative live birth rates in WHO-II ovulation disorders. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;225:84–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.04.006>.
- Brandes M, van der Steen J, Bokdam S, Hamilton B, de Bruin J, Nelen W, 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. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep340>.

- Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril* 2017;107:840–7. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.017>.
- Budani MC, Tiboni GM. Ovotoxicity of cigarette smoke: A systematic review of the literature. *Reprod Toxicol Elmsford N* 2017;72:164–81. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2017.06.184>.
- Bushnik T, Cook JL, Yuzpe AA, Tough S, Collins J. Estimating the prevalence of infertility in Canada. *Hum Reprod* 2012;27:738–46. <https://doi.org/10.1093/humrep/der465>.
- Cabrera-León A, Lopez-Villaverde V, Rueda M, Moya-Garrido MN. Calibrated prevalence of infertility in 30- to 49-year-old women according to different approaches: a cross-sectional population-based study. *Hum Reprod* 2015;30:2677–85. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev226>.
- Cai W, Yang J, Liu Y, Bi Y, Wang H. Association between Phthalate Metabolites and Risk of Endometriosis: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16. <https://doi.org/10.3390/ijerph16193678>.
- Carré J, Gatimel N, Moreau J, Parinaud J, Léandri R. Does air pollution play a role in infertility?: a systematic review. *Environ Health Glob Access Sci Source* 2017;16:82. <https://doi.org/10.1186/s12940-017-0291-8>.
- Caserta D, Di Segni N, Mallozzi M, Giovanale V, Mantovani A, Marci R, et al. Bisphenol a and the female reproductive tract: an overview of recent laboratory evidence and epidemiological studies. *Reprod Biol Endocrinol RBE* 2014;12:37. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-37>.
- Caserta D, Mantovani A, Marci R, Fazi A, Ciardo F, La Rocca C, et al. Environment and women's reproductive health. *Hum Reprod Update* 2011;17:418–33. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq061>.
- Caserta D, Maranghi L, Mantovani A, Marci R, Maranghi F, Moscarini M. Impact of endocrine disruptor chemicals in gynaecology. *Hum Reprod Update* 2008;14:59–72. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmm025>.
- Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament. Thériaque: banque de données sur les médicaments. Thériaque 2018. <http://www.theriaque.org/apps/contenu/journal.php?menu=4> (accessed October 16, 2018).
- Chambers G, Hoang V, Illingworth P. Socioeconomic disparities in access to ART treatment and the differential impact of a policy that increased consumer costs. *Hum Reprod Oxf Engl* 2013;28:3111–7. <https://doi.org/10.1093/humrep/det302>.
- Chambers GM, Sullivan EA, Ishihara O, Chapman MG, Adamson GD. The economic impact of assisted reproductive technology: a review of selected developed countries. *Fertil Steril* 2009;91:2281–94. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.04.029>.
- Chandra A, Copen CE, Stephen EH. Infertility service use in the United States: data from the National Survey of Family Growth, 1982–2010. *Natl Health Stat Rep* 2014;1–21.

- Chareyron S, L'Hoty Y, PETIT P. Les refus de soins discriminatoires : tests dans trois spécialités médicales. Défenseur des droits; 2019.
- Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Protein intake and ovulatory infertility. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:210.e1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.06.057>.
- Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Diet and lifestyle in the prevention of ovulatory disorder infertility. *Obstet Gynecol* 2007;110:1050–8. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000287293.25465.e1>.
- Checa Vizcaíno MA, González-Comadran M, Jacquemin B. Outdoor air pollution and human infertility: a systematic review. *Fertil Steril* 2016;106:897-904.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.07.1110>.
- Chin HB, Kramer MR, Mertens AC, Spencer JB, Howards PP. Differences in Women's Use of Medical Help for Becoming Pregnant by the Level of Urbanization of County of Residence in Georgia. *J Rural Health* 2017;33:41–9. <https://doi.org/10.1111/jrh.12172>.
- Chua SJ, Danhof NA, Mochtar MH, van Wely M, McLernon DJ, Custers I, et al. Age-related natural fertility outcomes in women over 35 years: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Hum Reprod Oxf Engl* 2020. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa129>.
- CNAMTS. Base de données des médicaments et informations tarifaires. AmeliFr 2018. http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index.php?p_site=AMELI.
- CNAMTS. Les inducteurs de l'ovulation sont de plus en plus souvent utilisés. Pour la première fois l'Assurance Maladie analyse leur usage. 2004.
- Collins JA. An international survey of the health economics of IVF and ICSI. *Hum Reprod Update* 2002;8:265–77. <https://doi.org/10.1093/humupd/8.3.265>.
- Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HWG, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update* 2010;16:231–45. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp048>.
- Coughlan C, Fitzgerald J, Milne P, Wingfield M. Is it safe to prescribe clomiphene citrate without ultrasound monitoring facilities? *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol* 2010;30:393–6. <https://doi.org/10.3109/01443611003646280>.
- Cox CL. A Model of Health Behavior to Guide Studies of Childhood Cancer Survivors. *Oncol Nurs Forum* 2007;30:E92–9. <https://doi.org/10.1188/03.ONF.E92-E99>.
- De Angelis C, Nardone A, Garifalos F, Pivonello C, Sansone A, Conforti A, et al. Smoke, alcohol and drug addiction and female fertility. *Reprod Biol Endocrinol RBE* 2020;18:21. <https://doi.org/10.1186/s12958-020-0567-7>.

- De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Smeenk MJ. ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod* 2018;33:1586–601. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey242>.
- De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Wyns C, Mocanu E, Motrenko T, et al. ART in Europe, 2015: results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod Open* 2020;2020:hoz038. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoz038>.
- De La Rochebrochard E. Age at Puberty of Girls and Boys in France: Measurements from a Survey on Adolescent Sexuality. *Popul Engl Sel* 2000;12:51–79.
- De La Rochebrochard E, Thonneau P. Paternal age ≥ 40 years: An important risk factor for infertility. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:901–5. [https://doi.org/10.1067/S0002-9378\(03\)00753-1](https://doi.org/10.1067/S0002-9378(03)00753-1).
- De La Rochebrochard, Thonneau. Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicentre European study. *Hum Reprod* 2002;17:1649–56.
- De Oliveira A, Chavannes B, Steinecker M, Denantes M, Chastang J, Ibanez G. How French general practitioners adapt their care to patients with social difficulties? *Fam Med Community Health* 2019;7:e000044. <https://doi.org/10.1136/fmch-2018-000044>.
- De Roquefeuil L, Studer A, Neumann A, Merlière Y. L'échantillon généraliste de bénéficiaires : représentativité, portée et limites. *Prat Organ Soins* 2009;40:213–23. <https://doi.org/10.3917/pos.403.0213>.
- Dechanet C, Anahory T, Mathieu Daude JC, Quantin X, Reyftmann L, Hamamah S, et al. Effects of cigarette smoking on reproduction. *Hum Reprod Update* 2011;17:76–95. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq033>.
- Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon J-P, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev* 2009;30:293–342. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0002>.
- Dieke AC, Zhang Y, Kissin DM, Barfield WD, Boulet SL. Disparities in assisted reproductive technology utilization by race and ethnicity, United States, 2014: A commentary. *J Womens Health* 2002 2017;26:605–8. <https://doi.org/10.1089/jwh.2017.6467>.
- Direction de l'information légale et administrative. Couverture maladie universelle complémentaire (CMU-C). *Serv-Publiquefr* 2019. <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F10027>.
- Direction générale de l'information publique. Qu'est-ce que le régime général de la Sécurité sociale ? - Les régimes de sécurité sociale Découverte des institutions - Repères - vie-publique.fr 2016. <http://www.vie-publique.fr/decouverte-institutions/protection-sociale/regimes-securite-sociale/qu-est-ce-que-regime-general-securite-sociale.html>.
- Dreyfus B. Les refus de soins opposés aux bénéficiaires de la CMU-C, de l'ACS et de l'AME : les principaux constats et préconisations du Défenseur des droits. *Regards* 2014;46:41–9.

- Duron S, Slama R, Ducot B, Bohet A, Sørensen DN, Keiding N, et al. Cumulative incidence rate of medical consultation for fecundity problems—analysis of a prevalent cohort using competing risks. *Hum Reprod* 2013;28:2872–9. <https://doi.org/10.1093/humrep/det293>.
- Egbe TO, Nana-Njamen T, Elong F, Tchounzou R, Simo AG, Nzeuga GP, et al. Risk factors of tubal infertility in a tertiary hospital in a low-resource setting: a case-control study. *Fertil Res Pract* 2020;6:3. <https://doi.org/10.1186/s40738-020-00073-4>.
- Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:270–84. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.24>.
- Eskew AM, Bedrick BS, Hardi A, Stoll CRT, Colditz GA, Tuuli MG, et al. Letrozole Compared With Clomiphene Citrate for Unexplained Infertility: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2019;133:437–44. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003105>.
- European Medicines Agency. GONAL-f 75 IU (5.5 micrograms) powder and solvent for solution for injection. European Medicines Agency; 2017a.
- European Medicines Agency. LUVERIS. European Medicines Agency; 2017b.
- European Medicines Agency. OVITRELLE 250 micrograms/0.5 mL solution for injection in pre-filled syringe. European Medicines Agency; 2016.
- Fadhlaoui A, Bouquet de la Jolinière J, Feki A. Endometriosis and Infertility: How and When to Treat? *Front Surg* 2014;1. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2014.00024>.
- Farland LV, Missmer SA, Rich-Edwards J, Chavarro JE, Barbieri RL, Grodstein F. Use of fertility treatment modalities in a large United States cohort of professional women. *Fertil Steril* 2014;101:1705–10. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.03.016>.
- Farr SL, Anderson JE, Jamieson DJ, Warner L, Macaluso M. Predictors of pregnancy and discontinuation of infertility services among women who received medical help to become pregnant, National Survey of Family Growth, 2002. *Fertil Steril* 2009;91:988–97. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.01.057>.
- Feinberg EC, Larsen FW, Wah RM, Alvero RJ, Armstrong AY. Economics may not explain Hispanic underutilization of assisted reproductive technology services. *Fertil Steril* 2007;88:1439–41. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.01.031>.
- Ferraretti AP, Goossens V, de Mouzon J, Bhattacharya S, Castilla JA, Korsak V, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2008: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2012;27:2571–84. <https://doi.org/10.1093/humrep/des255>.
- Ferreira M, Sanchez ET, Gatimel N, Fajau C, Lesourd F, Bujan L, et al. Parenthood and separation in couples 6 years after their first infertility consultation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;198:7–11. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.12.027>.

- Fonds de la Complémentaire santé solidaire. Fonds CMU-C -Annuaire statistique 2017. https://www.complementaire-sante-solidaire.gouv.fr/fichier-utilisateur/fichiers/Annuaire_statistique_10-2017.pdf.
- Gambineri A, Laudisio D, Marocco C, Radellini S, Colao A, Savastano S. Female infertility: which role for obesity? *Int J Obes Suppl* 2019;9:65–72. <https://doi.org/10.1038/s41367-019-0009-1>.
- Gameiro S, Boivin J, Peronace L, Verhaak CM. Why do patients discontinue fertility treatment? A systematic review of reasons and predictors of discontinuation in fertility treatment. *Hum Reprod Update* 2012;18:652–69. <https://doi.org/10.1093/humupd/dms031>.
- Gaskins AJ, Mínguez-Alarcón L, Fong KC, Abdelmessih S, Coull BA, Chavarro JE, et al. Exposure to Fine Particulate Matter and Ovarian Reserve Among Women from a Fertility Clinic. *Epidemiol Camb Mass* 2019;30:486–91. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000001029>.
- Ghasemi M, Ashraf H, Koushyar H, Mousavifar N. The cycle characteristics of clomiphene with clomiphene and menotropins in polycystic ovary syndrome and non polycystic ovary syndrome infertile patients. *Minerva Ginecol* 2013;65:311–7.
- Giviziez CR, Sanchez EGM, Approbato MS, Maia MCS, Fleury EAB, Sasaki RSA. Obesity and anovulatory infertility: A review. *JBRA Assist Reprod* 2016;20:240–5. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20160046>.
- Givord P, Guillerm M. Les modèles multiniveaux. Insee; 2016.
- Gizzo S, Andrisani A, Esposito F, Oliva A, Zicchina C, Capuzzo D, et al. Ovarian reserve test: an impartial means to resolve the mismatch between chronological and biological age in the assessment of female reproductive chances. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif* 2014;21:632–9. <https://doi.org/10.1177/1933719113508821>.
- Goldstein H, Browne W, Rasbash J. Multilevel modelling of medical data. *Stat Med* 2002;21:3291–315. <https://doi.org/10.1002/sim.1264>.
- Gourbin C, Wunsch G. Paternal age and infant mortality. *Genus* 1999;55:61–72.
- Hakimi O, Cameron L-C. Effect of Exercise on Ovulation: A Systematic Review. *Sports Med Auckl NZ* 2017;47:1555–67. <https://doi.org/10.1007/s40279-016-0669-8>.
- Harris, Burley, McLachlan, Bowman M, Macaldowie A, Taylor, et al. Socio-economic disparities in access to assisted reproductive technologies in Australia. *Reprod Biomed Online* 2016;33:575–84. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.07.012>.
- Harris J, Menke M, Haefner J, Moniz M, Perumalswami C. Geographic access to assisted reproductive technology health care in the United States: a population-based cross-sectional study. *Fertil Steril* 2017;107:1023–7. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.02.101>.
- HAS. CLOMID 50 mg, comprimé Boîte de 5 comprimés. HAS Direction de l’Evaluation Médicale, Economique et de la Santé Publique; 2009a.

- HAS. GONAL-f. HAS Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de la Santé Publique; 2009b.
- HAS. GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO. HAS Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de la Santé Publique; 2008.
- HAS. LUTRELEF acétate de gonadoreline. HAS Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de la Santé Publique; 2005.
- Homburg R. Clomiphene citrate--end of an era? A mini-review. *Hum Reprod Oxf Engl* 2005;20:2043–51. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei042>.
- Huang S, Du X, Wang R, Li R, Wang H, Luo L, et al. Ovulation induction and intrauterine insemination in infertile women with polycystic ovary syndrome: A comparison of drugs. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;231:117–21. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.08.002>.
- Jacobson MH, Chin HB, Mertens AC, Spencer JB, Fothergill A, Howards PP. “Research on Infertility: Definition Makes a Difference” Revisited. *Am J Epidemiol* 2018;187:337–46. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx240>.
- Jain T. Socioeconomic and racial disparities among infertility patients seeking care. *Fertil Steril* 2006;85:876–81. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.07.1338>.
- Jain T, Hornstein MD. Disparities in access to infertility services in a state with mandated insurance coverage. *Fertil Steril* 2005;84:221–3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.01.118>.
- James SA. The strangest of all encounters: racial and ethnic discrimination in US health care. *Cad Saude Publica* 2017;33Suppl 1:e00104416. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00104416>.
- Joham AE, Teede HJ, Ranasinha S, Zoungas S, Boyle J. Prevalence of infertility and use of fertility treatment in women with polycystic ovary syndrome: data from a large community-based cohort study. *J Womens Health* 2015;24:299–307. <https://doi.org/10.1089/jwh.2014.5000>.
- Journal officiel de la République française. LOI n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique. 2011.
- Journal officiel de la République française. LOI n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique. 2004.
- Kahn LG, Philippat C, Nakayama SF, Slama R, Trasande L. Endocrine-disrupting chemicals: implications for human health. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:703–18. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30129-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30129-7).
- Kaneda C, Kanejima Y, Kitamura M, Izawa KP. Physical Activity and Body Mass Index in Relation to Infertility in Women. *Rev Recent Clin Trials* 2020. <https://doi.org/10.2174/1574887115666200506091936>.

- Kelley AS, Qin Y, Marsh EE, Dupree JM. Disparities in accessing infertility care in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2013-16. *Fertil Steril* 2019a;112:562–8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.04.044>.
- Kelley AS, Qin Y, Marsh EE, Dupree JM. Disparities in accessing infertility care in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2013–16. *Fertil Steril* 2019b;112:562–8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.04.044>.
- Kelly-Weeder S, Cox CL. The impact of lifestyle risk factors on female infertility. *Women Health* 2006;44:1–23. https://doi.org/10.1300/j013v44n04_01.
- Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D’Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:2698–704. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei135>.
- Kim YR, Pacella RE, Harden FA, White N, Toms L-ML. A systematic review: Impact of endocrine disrupting chemicals exposure on fecundity as measured by time to pregnancy. *Environ Res* 2019;171:119–33. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.12.065>.
- Kjaer T, Albieri V, Jensen A, Kjaer SK, Johansen C, Dalton SO. Divorce or end of cohabitation among Danish women evaluated for fertility problems. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93:269–76. <https://doi.org/10.1111/aogs.12317>.
- Knudtson J, McLaughlin JE. Menstrual Cycle. Merck Man 2016. <http://www.merckmanuals.com/professional/gynecology-and-obstetrics/female-reproductive-endocrinology/female-reproductive-endocrinology>.
- Kreuzer VK, Kimmel M, Schiffner J, Czeromin U, Tandler-Schneider A, Krüssel J-S. Possible Reasons for Discontinuation of Therapy: an Analysis of 571 071 Treatment Cycles From the German IVF Registry. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2018;78:984–90. <https://doi.org/10.1055/a-0715-2654>.
- Kumar N, Singh AK. Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: A review of literature. *J Hum Reprod Sci* 2015;8:191–6. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.170370>.
- Larsen U. Research on infertility: which definition should we use? *Fertil Steril* 2005;83:846–52. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.11.033>.
- Lavaud M-C. Le test croisé de pénétration de la glaire cervicale in vitro. *Andrologie* 1995;5:62. <https://doi.org/10.1007/BF03034305>.
- Leridon H. L’espèce humaine a-t-elle un problème de fertilité? *Popul Sociétés* 2010.
- Leridon H. Stérilité et hypofertilité : du silence à l’impatience ? *Population* 1991;46:225–47. <https://doi.org/10.2307/1533235>.
- Leridon H, Spira A, Jouannet P. Fécondité, fertilité, stérilité: problèmes de terminologie. *Facteurs de la fertilité humaine*. Paris: 1981.

- Leushuis E, van der Steeg JW, Steures P, Koks C, Oosterhuis J, Bourdrez P, et al. Prognostic value of the postcoital test for spontaneous pregnancy. *Fertil Steril* 2011;95:2050–5. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.02.038>.
- Lisonkova S, Joseph KS. Temporal trends in clomiphene citrate use: a population-based study. *Fertil Steril* 2012;97:639–44. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.12.034>.
- van Loendersloot LL, van Wely M, Limpens J, Bossuyt PMM, Repping S, van der Veen F. Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010;16:577–89. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq015>.
- Luke B, Brown MB. Elevated risks of pregnancy complications and adverse outcomes with increasing maternal age. *Hum Reprod* 2007;22:1264–72. <https://doi.org/10.1093/humrep/del522>.
- Macaluso M, Wright-Schnapp TJ, Chandra A, Johnson R, Satterwhite CL, Pulver A, et al. A public health focus on infertility prevention, detection, and management. *Fertil Steril* 2010;93:16.e1-10. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.09.046>.
- MacKnight K, MacKenzie LJ. Evaluation of Infertility, Ovulation Induction and Assisted Reproduction. Endotext. De Groot LJ; 2016.
- Mahalingaiah S, Hart JE, Laden F, Farland LV, Hewlett MM, Chavarro J, et al. Adult air pollution exposure and risk of infertility in the Nurses' Health Study II. *Hum Reprod* 2016;31:638–47. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev330>.
- Maheshwari A, Hamilton M, Bhattacharya S. A survey of clinicians' views on age and access to IVF and the use of tests of ovarian reserve prior to IVF in the United Kingdom. *Hum Fertil* 2008;11:23–7. <https://doi.org/10.1080/14647270701541095>.
- Malcolm Christine E, Cumming DC. Follow-up of infertile couples who dropped out of a specialist fertility clinic. *Fertil Steril* 2004;81:269–70. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.03.003>.
- Malcolm Christine E., Cumming DC. Follow-up of infertile couples who dropped out of a specialist fertility clinic. *Fertil Steril* 2004;81:269–70. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.03.003>.
- Malizia BA, Hacker MR, Penzias AS. Cumulative live-birth rates after in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2009;360:236–43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0803072>.
- Marshall M, Corkill M, Whitty M, Thomas A, Turner J. Stratification of fertility potential according to cervical mucus symptoms: achieving pregnancy in fertile and infertile couples. *Hum Fertil* 2019:1–7. <https://doi.org/10.1080/14647273.2019.1671613>.
- Mazur DJ, Lipshultz LI. Infertility in the Aging Male. *Curr Urol Rep* 2018;19:54. <https://doi.org/10.1007/s11934-018-0802-3>.
- McCarthy-Keith DM, Schisterman EF, Robinson RD, O'Leary K, Lucidi RS, Armstrong AY. Will decreasing assisted reproduction technology costs improve utilization and outcomes among minority women? *Fertil Steril* 2010;94:2587–9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.02.021>.

- McLernon DJ, Maheshwari A, Lee AJ, Bhattacharya S. Cumulative live birth rates after one or more complete cycles of IVF: a population-based study of linked cycle data from 178,898 women. *Hum Reprod Oxf Engl* 2016;31:572–81. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev336>.
- Merviel P, Bouée S, Ménard M, Le Martelot M-T, Roche S, Lelièvre C, et al. Quelles stimulations pour quelles femmes : le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie* 2017;45:623–31. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2017.10.001>.
- Ministère des Solidarités et de la Santé. L'EDP-Santé : enrichissement de l'échantillon démographique permanent par les données du système national des données de santé (SNDS) 2019. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/open-data/etat-de-sante-et-recours-aux-soins/article/EDP>.
- Missmer SA, Seifer DB, Jain T. Cultural factors contributing to health care disparities among patients with infertility in Midwestern United States. *Fertil Steril* 2011;95:1943–9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.02.039>.
- Moreau C, Bouyer J, Ducot B, Spira A, Slama R. When do involuntarily infertile couples choose to seek medical help? *Fertil Steril* 2010;93:737–44. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.10.011>.
- Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc J-L, Sailler L. French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Med Interne* 2015;36:411–7. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2014.11.009>.
- Neveu M-E, Sauvan M, Debras E, Bouchghoul H, Vigoureux S, Pourcelot A-G, et al. Chirurgie de la stérilité tubaire distale. *Tech Chir - Gynécologie* 2020. [https://doi.org/Doi : 10.1016/S2211-0666\(20\)65492-5](https://doi.org/Doi : 10.1016/S2211-0666(20)65492-5).
- O'Donnell L, Stanton P, de Kretser DM. *Endocrinology of the Male Reproductive System and Spermatogenesis*. South Dartmouth (MA): Endotext; 2000.
- Olivius B, Friden G, Borg C, Bergh C. Why do couples discontinue in vitro fertilization treatment? A cohort study. *Fertil Steril* 2004;81:258–61. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.06.029>.
- Pandian Z, Bhattacharya S, Ozturk O, Serour G, Templeton A. Number of embryos for transfer following in-vitro fertilisation or intra-cytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD003416. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003416.pub3>.
- Peck JD, Quaas AM, Craig LB, Soules MR, Klein NA, Hansen KR. Lifestyle factors associated with histologically derived human ovarian non-growing follicle count in reproductive age women. *Hum Reprod* 2016;31:150–7. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev271>.
- Pedro J, Vassard D, Mallng GMH, Hougaard CØ, Schmidt L, Martins MV. Infertility-related stress and the risk of antidepressants prescription in women: a 10-year register study. *Hum Reprod* 2019;34:1505–13. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez110>.

- Piffaretti C, Looten V, Rey S, Fresson J, Fagot-Campagna A, Tuppin P. Management of pregnancy based on healthcare consumption of women who delivered in France in 2015: Contribution of the national health data system (SNDS). *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2018;47:299–307. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2018.05.014>.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Smoking and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril* 2018;110:611–8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.06.016>.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013;99:63. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.09.023>.
- Pressat R. *The Dictionary of Demography*. vol. 8. New York: Basil Blackwell; 1988.
- Pubert M, Giraud J, Pisarik J. *Prise en charge des patients en situation de vulnérabilité sociale : opinions et pratiques des médecins généralistes*. Drees; 2018.
- Puech F. EXTRAIT des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique Publié le 10 décembre 2010. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2010;39:S1–342.
- Quaas A, Dokras A. Diagnosis and Treatment of Unexplained Infertility. *Rev Obstet Gynecol* 2008;1:69–76.
- Quinn M, Fujimoto V. Racial and ethnic disparities in assisted reproductive technology access and outcomes. *Fertil Steril* 2016;105:1119–23. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.03.007>.
- Radin RG, Hatch EE, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Sørensen HT, Riis AH, et al. Active and passive smoking and fecundability in Danish pregnancy planners. *Fertil Steril* 2014;102:183-191.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.03.018>.
- Rajkhowa M, McConnell A, Thomas G. Reasons for discontinuation of IVF treatment: a questionnaire study. *Hum Reprod* 2006;21:358–63. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei355>.
- Reinsch CH. Smoothing by spline functions. *Numer Math* 1967;10:177–183. <https://doi.org/10.1007/BF02162161>.
- Rey G, Jouglu E, Fouillet A, Hémon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 – 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health* 2009;9:33. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-33>.
- Rosetta L. *Variability in Human Fertility*. Cambridge University Press (Cambridge Studies in Biological and Evolutionary Anthropology). Cambridge: Great Britain; 1996.
- Rossi BV, Abusief M, Missmer SA. Modifiable Risk Factors and Infertility. *Am J Lifestyle Med* 2016;10:220–31. <https://doi.org/10.1177/1559827614558020>.

- Roux J, Guilleux A, Lefort M, Leray E. Use of healthcare services by patients with multiple sclerosis in France over 2010-2015: a nationwide population-based study using health administrative data. *Mult Scler J - Exp Transl Clin* 2019;5:2055217319896090. <https://doi.org/10.1177/2055217319896090>.
- Rozée Gomez V, de La Rochebrochard E. Cross-border reproductive care among French patients: experiences in Greece, Spain and Belgium. *Hum Reprod* 2013;28:3103–10. <https://doi.org/10.1093/humrep/det326>.
- Rychtaříková J, Gourbin C, Wunsch G. Paternal Age and Child Death: The Stillbirth Case. *Eur J Popul Rev Eur Démographie* 2004;20:23. <https://doi.org/10.1023/B:EUJP.0000014514.52745.54>.
- Sapra KJ, Barr DB, Maisog JM, Sundaram R, Buck Louis GM. Time-to-pregnancy associated with couples' use of tobacco products. *Nicotine Tob Res* 2016;18:2154–61. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntw132>.
- Schulte MMB, Tsai J, Moley KH. Obesity and PCOS. *Reprod Sci* 2015;22:6–14. <https://doi.org/10.1177/1933719114561552>.
- Sécurité sociale. Chiffres clés. Sécurité-Soc 2018. <https://www.securite-sociale.fr/la-secu-cest-quoi/chiffres-cles>.
- Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reprod Biol Endocrinol* 2013;11:1–15. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-11-66>.
- Silvestris E, Lovero D, Palmirotta R. Nutrition and Female Fertility: An Interdependent Correlation. *Front Endocrinol* 2019;10:346. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00346>.
- Skiba MA, Islam RM, Bell RJ, Davis SR. Understanding variation in prevalence estimates of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2018;24:694–709. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy022>.
- Slama R, Hansen OK, Ducot B, Bohet A, Sorensen D, Giorgis Allemand L, et al. Estimation of the frequency of involuntary infertility on a nation-wide basis. *Hum Reprod* 2012;27:1489–98. <https://doi.org/10.1093/humrep/des070>.
- Solignac M. Revue de “La constitution de l'échantillon démographique permanent de 1968 à 2012.” *Population* 2015;70:817–20. <https://doi.org/10.3917/popu.1504.0867>.
- Soullier N, Bouyer J, Pouly J, Guibert J, de La Rochebrochard E. Effect of the woman's age on discontinuation of IVF treatment. *Reprod Biomed Online* 2011;22:496–500. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2011.01.013>.
- Steiner AZ, Jukic AMZ. Impact of female age and nulligravidity on fecundity in an older reproductive age cohort. *Fertil Steril* 2016;105:1584-1588.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.02.028>.

- Sun H, Gong T-T, Jiang Y-T, Zhang S, Zhao Y-H, Wu Q-J. Global, regional, and national prevalence and disability-adjusted life-years for infertility in 195 countries and territories, 1990-2017: results from a global burden of disease study, 2017. *Aging* 2019;11:10952–91. <https://doi.org/10.18632/aging.102497>.
- Sunderam S, Kissin DM, Zhang Y, Folger SG, Boulet SL, Warner L, et al. Assisted Reproductive Technology Surveillance - United States, 2016. *Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ Wash DC* 2002 2019;68:1–23. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6804a1>.
- Tain L, Robertson G. The Hospital, the Woman and the Physician: The Construction of In Vitro Fertilization Trajectories. *Population* 2002;Vol. 57:371–404.
- Talmor A, Dunphy B. Female Obesity and Infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015;29:498–506. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.10.014>.
- The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. *Fertil Steril* 2006;86:S156–60. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.08.014>.
- Toner JP. Age = egg quality, FSH level = egg quantity. *Fertil Steril* 2003;79:491. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)04840-9](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)04840-9).
- Troude P, Guibert J, Bouyer J, de La Rochebrochard E. Medical factors associated with early IVF discontinuation. *Reprod Biomed Online* 2014a;28:321–9. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.10.018>.
- Troude P, Guibert J, Bouyer J, de La Rochebrochard E, DAIFI Group. Medical factors associated with early IVF discontinuation. *Reprod Biomed Online* 2014b;28:321–9. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.10.018>.
- Troude P, Santin G, Guibert J, Bouyer J, de La Rochebrochard E, DAIFI Group. Seven out of 10 couples treated by IVF achieve parenthood following either treatment, natural conception or adoption. *Reprod Biomed Online* 2016;33:560–7. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.08.010>.
- Tsafirir A, Simon A, Margalioth EJ, Laufer N. What should be the first-line treatment for unexplained infertility in women over 40 years of age - ovulation induction and IUI, or IVF? *Reprod Biomed Online* 2009;19 Suppl 4:4334.
- Tuppin, de Roquefeuil, Weill, Ricordeau, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2010;58:286–90. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2010.04.005>.
- Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, Gastaldi-Ménager C, Rachas A, de Roquefeuil L, et al. Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2017;65 Suppl 4:S149–67. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2017.05.004>.

- Tuppin P, Samson S, Colinot N, Gastaldi-Menager C, Fagot-Campagna A, Gissot C. Consommations de soins des bénéficiaires de la couverture maladie universelle complémentaire (CMUC) ou de l'aide pour une complémentaire santé (ACS) en 2012. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique* 2016;64:67–78. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2015.12.015>.
- Ulrich ND, Marsh EE. Ovarian reserve testing: A review of the options, their applications, and their limitations. *Clin Obstet Gynecol* 2019;62:228–37. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000445>.
- Van Der Steeg J, Steures P, Eijkemans M, Habbema J, Bossuyt P, Hompes P, et al. Do clinical prediction models improve concordance of treatment decisions in reproductive medicine? *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2006;113:825–31. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.00992.x>.
- VanderLaan B, Karande V, Krohm C, Morris R, Pratt D, Gleicher N. Cost considerations with infertility therapy: outcome and cost comparison between health maintenance organization and preferred provider organization care based on physician and facility cost. *Hum Reprod* 1998;13:1200–5. <https://doi.org/10.1093/humrep/13.5.1200>.
- Vélez MP, Connolly MP, Kadoch I-J, Phillips S, Bissonnette F. Universal coverage of IVF pays off. *Hum Reprod* 2014;29:1313–9. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu067>.
- VIDAL. VIDAL : Base de données médicamenteuse pour les prescripteurs libéraux. VIDAL 2020a. <https://www.vidal.fr/>.
- VIDAL. EurokaSanté par VIDAL - L'information médicale grand public de référence. EurekaSanté 2020b. <https://eurekasante.vidal.fr/>.
- Waldenström U. Postponing parenthood to advanced age. *Ups J Med Sci* 2016;121:235–43. <https://doi.org/10.1080/03009734.2016.1201553>.
- Wallach EE, Hughes EG, Brennan BG. Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity? *Fertil Steril* 1996;66:679–89. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)58618-X](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)58618-X).
- Wang H, Land JA, Bos HJ, Bakker MK, de Jong-van den Berg LTW. Clomiphene citrate utilization in the Netherlands 1998–2007. *Hum Reprod* 2011;26:1227–31. <https://doi.org/10.1093/humrep/der029>.
- Wang R, Kim BV, van Wely M, Johnson NP, Costello MF, Zhang H, et al. Treatment strategies for women with WHO group II anovulation: systematic review and network meta-analysis. *The BMJ* 2017;356. <https://doi.org/10.1136/bmj.j138>.
- Wang YA, Healy D, Black D, Sullivan EA. Age-specific success rate for women undertaking their first assisted reproduction technology treatment using their own oocytes in Australia, 2002–2005. *Hum Reprod* 2008;23:1633–8. <https://doi.org/10.1093/humrep/den135>.
- Weiss, Braam, König, Hendriks, Hamilton, Smeenk MJJ, et al. How long should we continue clomiphene citrate in anovulatory women? *Hum Reprod* 2014;29:2482–6. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu215>.

- Wesselink AK, Hatch EE, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Aschengrau A, Wise LA. Prospective study of cigarette smoking and fecundability. *Hum Reprod* 2019;34:558–67. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey372>.
- Wesselink AK, Rothman KJ, Hatch EE, Mikkelsen EM, Sørensen HT, Wise LA. Age and fecundability in a North American preconception cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.09.002>.
- Whitcomb BW, Purdue-Smithe AC, Szegda KL, Boutot ME, Hankinson SE, Manson JE, et al. Cigarette Smoking and Risk of Early Natural Menopause. *Am J Epidemiol* 2018;187:696–704. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx292>.
- WHO. ATC/DDD Index 2018. WHO Collab Cent Drug Stat Methodol 2018. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
- Wise LA, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Sørensen HT, Riis A, Hatch EE. An internet-based prospective study of body size and time-to-pregnancy. *Hum Reprod* 2010;25:253–64. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep360>.
- Wu A, Elliott P, Katz P, Smith J. Time costs of fertility care: the hidden hardship of building a family. *Fertil Steril* 2013;99:2025–30. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.01.145>.
- Wunsch G, Gourbin C. Parents' age at birth of their offspring and child survival. *Soc Biol* 2002;49:174–84. <https://doi.org/10.1080/19485565.2002.9989057>.
- Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Hum Reprod* 2017;32:1786–801. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex234>.
- Zorn J-R. Place actuelle du test de Hühner dans l'exploration de la stérilité conjugale. *Gynécologie Obstétrique Fertil* 2006;34:142–6. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2005.11.009>.

ANNEXES

Annexe 1: Présentation des bases de médicaments

La base de données Thériaque agréée par la Haute Autorité de santé a été construite par le Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM) à l'initiative de trois syndicats de pharmacies hospitalières dans le but de donner une information aux professionnels de santé indépendante de l'industrie pharmaceutique (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament, 2018).

Les bases de données Vidal et Eurokasanté.vidal fondées par la société M3 spécialisée dans l'information médicale qui se compose de pharmaciens, pharmacologues, chercheurs, scientifiques et médecins. La première base étant destinée aux professionnels tandis que la dernière cible le grand public (VIDAL, 2020a, 2020b).

La Base de données de l'ANSM qu'on appelle aussi le répertoire des médicaments de l'ANSM est une partie de l'information officielle existant sur les spécialités ayant une AMM, commercialisées ou pas. L'information est essentiellement destinée aux professionnels de santé (ANSM, 2020a).

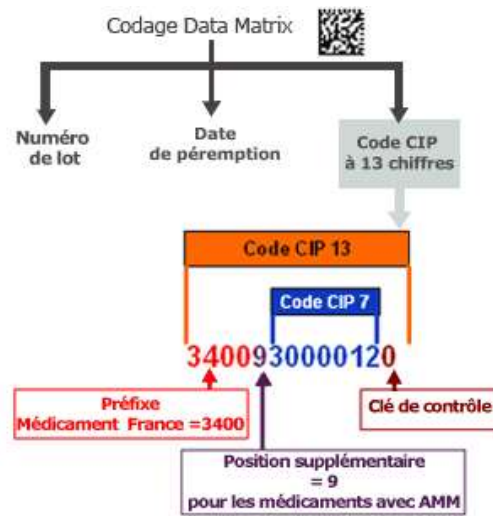
La base de données de l'assurance maladie appelée « base des médicaments et Informations tarifaires » contient les médicaments remboursables et agréés aux collectivités qu'ils soient commercialisés ou non. Ce sont des données officielles mises à jour à une fréquence hebdomadaire (CNAMTS, 2018).

Annexe 2: Liste des substances actives sélectionnées pour l'étude des traitements hormonaux de l'infertilité par classe ATC

G03G Gonadotrophines et autres stimulants de l'ovulation
Gonadotrophines G03GA
Gonadotrophine chorionique G03GA01
Gonadotrophine ménopausique humaine G03GA02
Gonadotrophine sérique G03GA03
Urofollitropine G03GA04
Follitropine alpha G03GA05
Follitropine bêta G03GA06
Lutropine alpha G03GA07
Choriogonadotrophine alpha G03GA08
Corifollitropine alpha G03GA09
Follitropine delta G03GA10
Gonadotrophines, associations G03GA30
Follitropine QG03GA90
Gonadotrophines, associations QG03GA99
Stimulants synthétiques de l'ovulation G03GB
Cyclofénil G03GB01
Clomifène G03GB02
Épimestrol G03GB03
H01CA Hormone entraînant la libération de gonadotrophines
Gonadoréline H01CA01

Annexe 3: Schéma de la codification des identifiants de présentation CIP

Source : graphique reproduit de ANSM (ANSM, 2020b)



Annexe 4 : Catégories d'identifiants potentiels dans le DCIR, le PMSI MCO et l'EGB

Sources : tableaux reproduits de « Document de formation DCIR » version d'avril 2019 ;
« Document de formation EGBs » version de 2016

Catégorie d'identifiants potentiels dans DCIR - DCIRS				
Type de données	Catégorie d'identifiant potentiel	Variable	Libellé variable	De la table
Identifiant potentiel	1 Commune de résidence du bénéficiaire	BEN_RES_COM	Code commune de Résidence du DRG	NS_PR5_F et ER_PR5_F
		BEN_RES_COM	Code commune de Résidence du DRG	IR_IBA_R et IR_BEN_R
		TRS_DEP_CDP	Code postal du lieu de départ du transport	NS_TR5_R et ER_TR5_F
		TRS_ARR_CDP	Code postal du lieu d'arrivée du transport	NS_TR5_R et ER_TR5_F
	2 Date de soins	PRS_HOS_DTD	Date de Début d'Hospitalisation	NS_PR5_F et ER_PR5_F
		EXE_SOI_DTF	Date de Fin de Soins / Date de Fin d'Exécution de la Prestation	NS_PR5_F et ER_PR5_F
		EXE_SOI_DTD	Date de Début des Soins / Date d'Exécution de la Prestation	NS_PR5_F et ER_PR5_F
		PRE_PRE_DTD	Date de Prescription	NS_PR5_F et ER_PR5_F
		TRS_DTD_DTE	Date de Départ du transport	NS_TR5_R et ER_TR5_F
		TRS_DTF_DTE	Date d'arrivée du transport	NS_TR5_R et ER_TR5_F
	3 Date de décès	BEN_DCD_DTE	Date de décès	NS_PR5_F et ER_PR5_F
		BEN_DCD_DTE	Date de décès	IR_IBA_R et IR_BEN_R
	4 Année-mois de naissance	BEN_NAI_MOI	Mois de naissance du bénéficiaire	IR_IBA_R et IR_BEN_R
Données médicales	ETE_GHS_NUM	Numéro de GHS	NS_PR5_R et ER_ETE_F	
	IMB_ALD_NUM	Numéro d'ALD	IR_IMB_R	
	MED_MTF_COD	Code Motif Médical ou Pathologie	IR_IMB_R	
	IMB_MLP_TAB	N° de tableau Malade Professionnelle	IR_IMB_R	

Identifiants potentiels	Variable	Libellé Variable	Tables PMSI MCO
1 Commune de résidence du bénéficiaire	BDI_COD	Code géographique de résidence	T_MCOxxB T_MCOxxFASTC
	DAT_HOS	Date d'hospitalisation	T_MCOxxSTC
2 Date de soins	PRS_HOS_DTD	Date d'hospitalisation	T_MCOxxSTC
	ENT_DAT	Date d'entrée	T_MCOxxC et T_MCOxxCSTC
	EXE_SOI_DTD	Date d'entrée (format date)	T_MCOxxC et T_MCOxxCSTC
	EXE_SOI_DTF	Date de sortie (format date)	T_MCOxxC et T_MCOxxCSTC
	NUM_DAT_AT	Numéro accident du travail ou date d'accident de droit commun	T_MCOxxC, T_MCOxxFA, T_MCOxxFASTC
	SCR_DAT	Date de sortie	T_MCOxxC et T_MCOxxCSTC

Type de données	Catégories de données sensibles	Variable	Libellé variable	De la table
Sensible	Commune de résidence du bénéficiaire ⁽¹⁾	BEN_RES_COM	Code commune de résidence du bénéficiaire	EB_INB_F
		TRS_DEP_CDP	Code postal du lieu de départ du transport	ES_TR5_F
		TRS_ARR_CDP	Code postal du lieu d'arrivée du transport	ES_TR5_F
	Date des soins ⁽²⁾	PRS_HOS_DTD	Date de début d'hospitalisation	ES_PR5_F
		EXE_SOI_DTD	Date de Début des Soins / d'Exécution de la Prestation	Toutes les tables de prestations
		EXE_SOI_DTF	Date de Fin de Soins / d'Exécution de Prestation	Toutes les tables de prestations
		PRE_PRE_DTD	Date de Prescription	ES_PR5_F
		TRS_DTD_DTE	Date de départ du transport	ES_TR5_F
		TRS_DTF_DTF	Date d'arrivée du transport	ES_TR5_F
	Date de décès ⁽³⁾	BEN_DCD_DTD	Date de décès	EB_INB_F
Date de naissance ⁽⁴⁾	BEN_NAI_ANM	Année et mois de naissance du bénéficiaire	EB_INB_F	

Infertility Treatment in France, 2008–2017: A Challenge of Growing Treatment Needs at Older Ages

Khaoula Ben Messaoud, MPH, Jean Bouyer, PhD, and Elise de La Rochebrochard, PhD

Objectives. To measure trends in infertility treatment use between 2008 and 2017 in France using data from the national health insurance system.

Methods. Between 2008 and 2017, we observed a representative national sample of nearly 1% of all women aged 20 to 49 years who were affiliated with the main health insurance scheme in France (more than 100 000 women observed each year). We exhaustively recorded all health care reimbursed to these women.

Results. Among women aged 20 to 49 years, 1.25% were treated for infertility each year. Logistic regression analysis showed a significant interaction between age and year of treatment use ($P < .001$). Over the decade, infertility treatment use increased by 23.9% among women aged 34 years or older, whereas among women younger than 34 years there was a nonsignificant variation.

Conclusions. Women aged 34 years or older were increasingly treated for infertility between 2008 and 2017.

Public Health Implications. Treatment efficiency decreases strongly with a woman's age, presenting a challenge for medical infertility care. (*Am J Public Health*. 2020;110:1418–1420. doi:10.2105/AJPH.2020.305781)

The burden of infertility has been increasing since the 1990s worldwide and has had considerable public health consequences, including psychological distress, social stigmatization, economic strain, and marital discord.¹ In developed countries, the increase in infertility may be attributable to environmental exposure and social changes, including a major trend of delaying parenthood to an age interval marked by higher risk of infertility.^{2,3}

In the United States, more than 1 in 10 women of reproductive age have ever used infertility services.⁴ The Centers for Disease Control and Prevention have emphasized the need for the public health community to produce a more complete picture of infertility treatment use.⁵ The lack of data is largely attributable to the exclusive focus of most research on the most complex infertility care (i.e., assisted reproductive techniques). Developing a surveillance system to guide authorities in elaborating plans for

infertility prevention, detection, and management would be an important benchmark in measuring the global use of infertility treatments.⁵

In the United States, the use of infertility treatments is hindered by access barriers because of significant cost and lack of adequate health insurance among socially vulnerable people.^{4,6} The global use of infertility treatments reflects both demand and access barriers. In France, 98% of residents (French and other nationalities) are covered by the health insurance system, which reimburses 100% of all infertility treatments. The French coverage of infertility treatment thus offers the

opportunity to explore the global use of infertility treatment in a population-based approach and in a context of barrier-free financial access, although it has been shown that insurance coverage does not mean barrier-free access.⁷

Our objective was to assess the use of all infertility treatments in France between 2008 and 2017 using data from the French national health insurance database.

METHODS

In 2007, the French health insurance agency implemented a national sample including one ninety-seventh of the population covered by the main scheme (detailed presentation elsewhere⁸). Our study population was restricted to women aged 20 to 49 years.

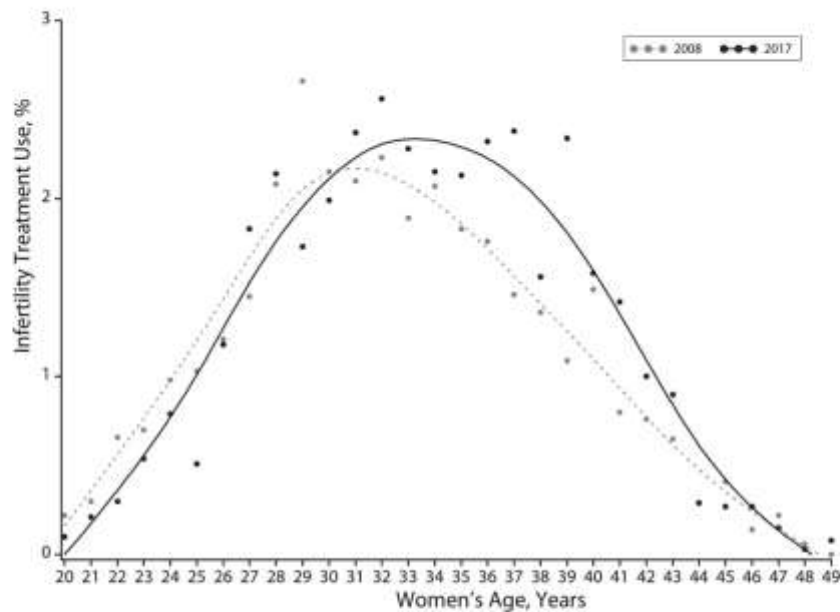
We identified the list of infertility drugs using the Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (Table A, available as a supplement to the online version of this article at <http://www.ajph.org>). We identified procedures related to assisted reproductive technology through the French classification system for medical acts (*Classification commune des actes médicaux*; Table B, available as a supplement to the online version of this article at <http://www.ajph.org>). For each year between 2008 and 2017, we classified a woman as having been treated for infertility during the year if she was reimbursed for at least 1 infertility drug or procedure. We measured the

ABOUT THE AUTHORS

Khaoula Ben Messaoud is a PhD candidate with and Jean Bouyer and Elise de La Rochebrochard are with the Sexual and Reproductive Health and Rights Unit, Institut national d'études démographiques, Arboisvilliers, France, and Institut national de la santé et de la recherche médicale, Université Paris-Saclay, Kremlin-Bicêtre, France.

Correspondence should be sent to Khaoula Ben Messaoud, Institut National d'Études Démographiques (Ined), UR14—Sexual and Reproductive Health and Rights, 9 avers des Hautes-Seines, CS 50004, 93122 Aubervilliers Cedex, France (e-mail: Khaoula.ben-messaoud@ined.fr). Reprints can be ordered at <http://www.ajph.org> by clicking the "Reprints" link.

*This article was accepted May 13, 2020.
doi: 10.2105/AJPH.2020.305781*



Note. All infertility treatments are included (i.e., treatments with assisted reproductive technology [ART] and simple hormonal stimulation without ART). The figure shows women included in the one ninety-seventh sample of the French health insurance and affiliated with the main scheme. We used SAS INTERPOL = SM (for spline method) in PROC GPLOT (smoothing curve).

FIGURE 1—Infertility Treatment Use According to Women's Age: France, 2008–2017

use of infertility treatments as the number of women treated divided by the number of women aged 20 to 49 years.

We modeled the association between infertility treatment use and the woman's age using logistic regression. To test for a possible interaction with calendar year, we dichotomized age (threshold at 34 years) and included an interaction term with year. We carried out analyses using SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

RESULTS

Based on more than 100 000 women aged 20 to 49 years observed each year (Table C, available as a supplement to the online version of this article at <http://www.ajph.org>), 1.25% (95% confidence interval [CI] = 1.23, 1.27) of women were treated for infertility each year (detail by year in Figure A, available as a supplement to the online version of this article at <http://www.ajph.org>, and Table C).

The mean age of treated women was 33.0 years in 2008 and 33.7 years in 2017 ($P < .001$). In 2008 and 2017, infertility treatment use by age followed a bell curve with a shift toward older ages in 2017 (Figure 1).

In logistic regression analysis, interaction between age and year of infertility treatment use was statistically significant ($P < .001$; Figure B, available as a supplement to the online version of this article at <http://www.ajph.org>). Over the decade, infertility treatment use increased by 23.9% (95% CI = 14.66%, 33.74%; $P = .001$) among women aged 34 years or older, whereas, among women younger than 34 years, there was a nonsignificant variation of -5.00% (95% CI = -11.76% , 2.27%; $P = .170$).

DISCUSSION

Over the past decade in France, there has been a major increase in the use of infertility treatments among women aged 34 years and older but not among younger women.

In France, nearly all of the population (including non-French citizens) are fully covered for infertility treatments by the national health insurance scheme. This provides a unique opportunity to develop a strong and reliable population-based approach by considering all infertility treatments. However, potential limitations should be considered.

First, the study population included women covered by the main French health insurance scheme. This includes 76% of the total population and is considered a reliable source to study health in the French population.⁹ Other schemes have been progressively added to the national sample between 2011 and 2016. We carried out sensitivity analysis including all French schemes for the year 2017 (Figure C, available as a supplement to the online version of this article at <http://www.ajph.org>). Results were reassuring, showing that the level of infertility treatment use and trend according to age was identical in our study population and in the population including all schemes.

Second, the French health insurance database does not include infertility treatment for French people who use cross-border reproductive care because of legal restrictions and an oocyte donation shortage in France.¹⁰ These restrictions are likely to affect a limited number of people: specifically, women aged 43 years and older, same-sex couples, single people, women seeking oocyte donation, and people seeking surrogacy.

Third, we measured the use of hormonal stimulation treatments through information on treatment purchasing. It cannot be ruled out that a few women may have purchased the treatment but not used it, for example, because they became pregnant naturally before starting treatment.

Finally, the French health insurance database includes almost no data on the sociodemographic profile of the patients. For example, it would be interesting to explore the role of nulliparous status. However, this variable is not available, and we could not create it based on previous reimbursement for pregnancy or childbirth, as the database was too recent and did not include earlier reimbursements.

To the best of our knowledge, this is the first estimation of annual infertility treatment use in its entirety in a large population-based study. Estimates of global use of infertility treatments are mainly from the American National Survey of Family Growth, but they are lifetime estimates, and the size of the sample does not allow the exploration of annual estimates.⁴ A small Spanish study of 443 women aged 30 to 49 years estimated the prevalence of infertility diagnosis at 1.26%.¹¹ This estimate is consistent with that observed in our study, but the outcome considered was different (infertility treatment use vs infertility diagnosis), and so was the age range of the population (20–49 years in our study vs 30–49 years in the Spanish study). One Canadian study explored change in treatment use over time according to age group and also observed increased use only among older women (30–44 years) and not among younger ones (20–29 years).¹² However, this study considered only treatment by clomiphene citrate.

PUBLIC HEALTH IMPLICATIONS

The increase in infertility treatment use among women aged 34 years and older is

consistent with the social and demographic delay in parenthood until older ages that has been described since 1970 in high-income countries.² As the success rate of infertility treatments declines with women's age, health policymakers and clinicians should be aware of this time trend, as it could have an important impact on infertility medical care. By developing surveillance of infertility treatment use by age, the public health community could better guide national and international strategies to prevent and manage infertility, which emerges as a growing and major health issue among middle-aged people.^{1,5} **AJPH**

CONTRIBUTORS

K. Ben Messaoud managed the data and performed the statistical analyses. K. Ben Messaoud and E. de La Rochebrochard have access to the data. J. Bouyer and E. de La Rochebrochard supervised the data management and statistical analyses. All authors conceptualized and designed the study, interpreted the data, drafted the brief, and read and approved the final version.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by the French Agence Nationale de la Recherche ANR StimHo project (grant ANR-17-CE36-0011-01).

We thank Nina Crowte for language assistance.

The StimHo Group includes the following: Elise de La Rochebrochard (coordinator, Institut national d'études démographiques [Ined]-Institut national de la santé et de la recherche médicale [Inserm]-Université Paris-Saclay [UVSQ]), Elodie Baril (Ined), Khaoula Ben Messaoud (Ined-Inserm-UVSQ), Pierre-Louis Bihorel, Bastien Bourmon (Inserm-UVSQ), Jean Bouyer (Inserm), Amaud Bringé (Ined), Emmanuelle Cadot (Institut de Recherche pour le Développement), Annie Carré (Ined), Pierre Chauvin (Inserm), Mathilde François (Inserm-UVSQ), Elisabeth Morand (Ined), Nathalie Pelletier-Fleury (Inserm), Silvia Pontone (Robert Debré Hospital, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris [AP-HP]), Virginie Rozée (Ined), Jean-Paul Teglas (Inserm), Pénélope Troude (Saint-Louis-Lariboisière-Widal Hospital, AP-HP).

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare no competing interests.

HUMAN PARTICIPANT PROTECTION

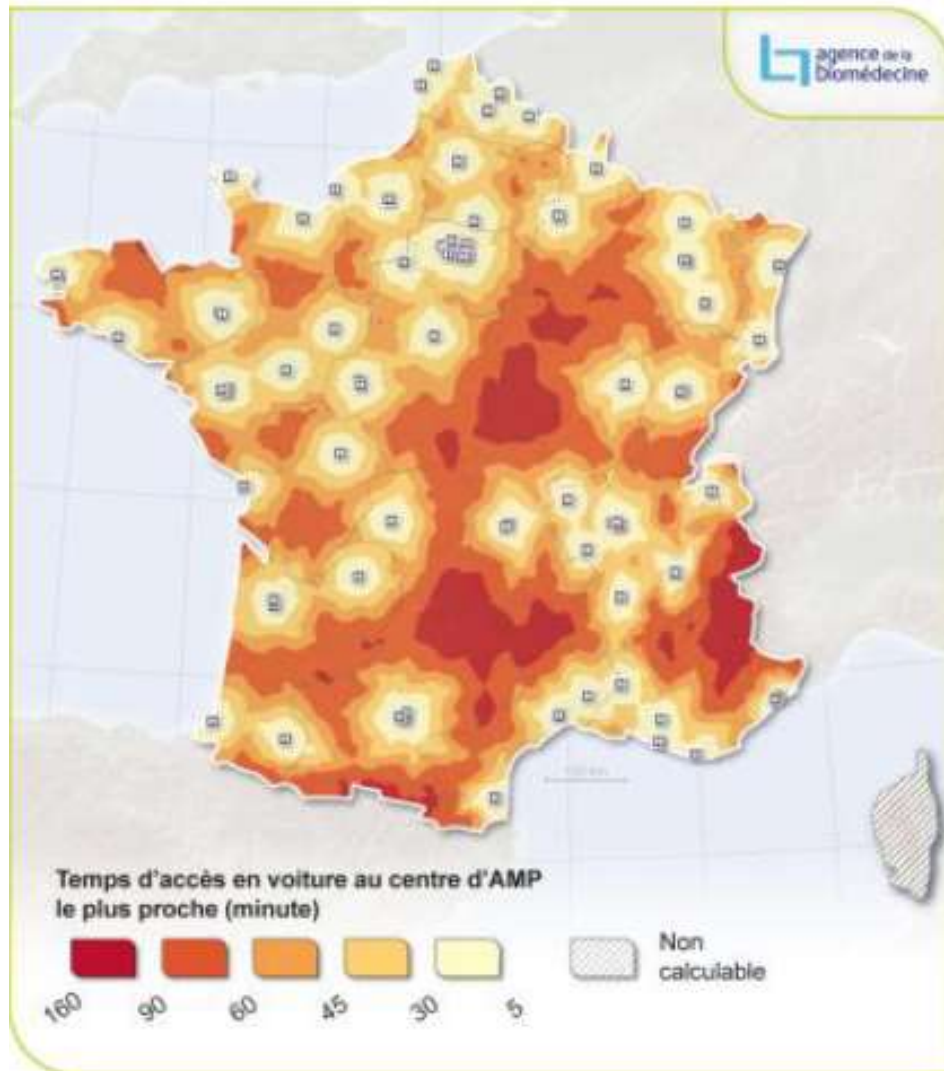
The study was reviewed and approved by the Institut national d'études démographiques ethics committee.

REFERENCES

1. Sun H, Gong T-T, Jiang Y-T, Zhang S, Zhao Y-H, Wu Q-J. Global, regional, and national prevalence and disability-adjusted life-years for infertility in 195 countries and territories, 1990–2017: results from a Global Burden of Disease Study, 2017. *Ageing (Albany NY)*. 2019;11(23):10952–10991.
2. É Beaujouan, Remondos A, Gray E, Evans A, Sobotka T. Declining realisation of reproductive intentions with age. *Hum Reprod*. 2019;34(10):1906–1914.
3. Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013;11:66.
4. Chandra A, Copen CE, Stephen EH. Infertility service use in the United States: data from the National Survey of Family Growth, 1982–2010. *Natl Health Stat Rep*. 2014(73):1–21.
5. Macaluso M, Wright-Schrapp TJ, Chandra A, et al. A public health focus on infertility prevention, detection, and management. *Fertil Steril*. 2010;93(1):16.e1–16.e10.
6. Chambers GM, Hoang V, Illingworth P. Socioeconomic disparities in access to ART treatment and the differential impact of a policy that increased consumer costs. *Hum Reprod*. 2013;28(11):3111–3117.
7. Dieke AC, Zhang Y, Kivim DM, Bartfield WD, Boulet SL. Disparities in assisted reproductive technology utilization by race and ethnicity, United States, 2014: a commentary. *J Women Health (Larchmt)*. 2017;26(6):605–608.
8. Tuppin P, de Rosquefeu L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Epidemiol Santé Publique*. 2010;58(4):286–290.
9. Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, et al. Value of a national administrative database to guide public decisions: from the système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Rev Epidemiol Santé Publique*. 2017;65(suppl 4):S149–S167.
10. Rozée Gomez V, de La Rochebrochard E. Cross-border reproductive care among French patients: experiences in Greece, Spain and Belgium. *Hum Reprod*. 2013;28(11):3103–3110.
11. Cabrera-León A, Lopez-Villavende V, Rueda M, Moya-Garnido MN. Calibrated prevalence of infertility in 30- to 49-year-old women according to different approaches: a cross-sectional population-based study. *Hum Reprod*. 2013;30(11):2677–2685.
12. Lisonkova S, Joseph KS. Temporal trends in clomiphene citrate use: a population-based study. *Fertil Steril*. 2012;97(3):639–644.

Annexe 6: L'accès théorique aux centres d'AMP en 2011

Source : carte reproduite de l'agence de biomédecine (*Agence de Biomédecine, 2015*)



Annexe 7: Non-accès à la FIV dans les 24 mois suivant le début du traitement d'induction de l'ovulation chez 18 057 femmes en France continentale hors Ile de France, en échec du traitement d'induction de l'ovulation, modèle logistique multiniveaux multivarié^a

Caractéristiques	Analyse multiniveau multivariée		
	OR	95% IC	<i>P-value</i>
Age de la femme à l'initiation du traitement d'induction de l'ovulation			<0,0001
18-24 ans	1,82	[1,55 ; 2,13]	
25-29 ans	1,12	[1,02 ; 1,22]	
30-34 ans	1		
35-39 ans	1,32	[1,21 ; 1,44]	
40-43 ans	3,33	[2,96 ; 3,75]	
Désavantage social (CMU-C)			<0,0001
Non	1		
Oui	3,41	[2,99; 3,87]	
Indice déprivation sociale de la commune de résidence (Fdep)			<0,0001
1 ^{er} quintile (le plus riche)	1		
2 ^{ème} quintile	1,16	[1,02 ; 1,31]	
3 ^{ème} quintile	1,38	[1,21 ; 1,56]	
4 ^{ème} quintile	1,43	[1,26 ; 1,63]	
5 ^{ème} quintile (le plus pauvre)	1,68	[1,47 ; 1,90]	
Temps de trajet au centre de FIV le plus proche			0,93
<30 min	1		
[30;60[min	0,98	[0,90 ; 1,11]	
≥60 min	1,00	[0,91 ; 1,07]	

^a Les deux niveaux pris en compte par le modèle sont : le niveau de la femme et le niveau de la commune de résidence

Annexe 8: Accès à la FIV dans un délai ≥ 12 mois suivant l'initiation de l'induction de l'ovulation chez 5 474 femmes en échec du traitement d'induction de l'ovulation et ayant eu accès à la FIV, modèle logistique multiniveaux multivarié^a, France continentale hors Ile de France 2016

Caractéristiques	Analyse multiniveau multivariée		
	OR	95% IC	P-value
Age à l'initiation du traitement d'induction de l'ovulation			<0,0001
18-24 ans	1,13	[0,86 ; 1,49]	
25-29 ans	1,20	[1,05 ; 1,38]	
30-34 ans	1		
35-39 ans	0,84	[0,73 ; 0,97]	
40-43 ans	0,45	[0,36 ; 0,56]	
Désavantage social (CMU-C)			0,42
Non	1		
Oui	1,10	[0,87 ; 1,41]	
Indice de déprivation sociale de la commune de résidence (Fdep)			0,81
1 ^{er} quintile (le plus riche)	1		
2 ^{ème} quintile	0,99	[0,81 ; 1,21]	
3 ^{ème} quintile	0,99	[0,81 ; 1,21]	
4 ^{ème} quintile	0,92	[0,74 ; 1,13]	
5 ^{ème} quintile (le plus pauvre)	1,01	[0,81 ; 1,24]	
Temps de trajet au centre de FIV le plus proche			0,10
<30 min	1		
[30;60[min	1,06	[0,92 ; 1,21]	
≥ 60 min	1,21	[1,01 ; 1,45]	

^a Les deux niveaux pris en compte par le modèle sont : le niveau de la femme et le niveau de la commune de résidence

Titre : Etude du recours, de l'accès et de l'abandon des traitements de l'infertilité à partir des données du Système National des Données de Santé.

Mots clés : Traitement de l'infertilité, Fécondation in Vitro (FIV), induction de l'ovulation, Système National des Données de Santé (SNDS), assistance médicale à la procréation (AMP), inégalités.

Résumé : Plus de 50 millions de couples souffrent d'infertilité dans le monde. Dans les pays développés, la progression de l'infertilité est due principalement au report de l'âge à la parentalité. La prise en charge de l'infertilité se décompose en deux grandes étapes : les traitements d'induction de l'ovulation et les techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP), qui sont respectivement les traitements de première et de seconde intention. Les traitements d'AMP sont relativement bien connus alors que les inductions de l'ovulation restent peu explorées du fait de l'absence de sources de données pour les étudier. L'objectif est d'étudier les traitements de l'infertilité en considérant à la fois les traitements d'induction de l'ovulation et les traitements d'AMP. Pour cela, nous avons utilisé les données de l'assurance maladie française qui sont aujourd'hui accessibles à la recherche, notamment via l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) et le Datamart de Consommation Inter-Régime (DCIR). Notre objectif se décline en trois axes.

Axe 1 : En France un couple 1 sur 4 ne parvient pas à obtenir une grossesse après 12 mois d'essai. Mais quelle est la proportion de femmes traitées pour infertilité ? Le recours global aux traitements de l'infertilité est méconnu en France et dans le monde. Nous avons mesuré le recours annuel aux traitements de l'infertilité. Chaque année, entre 2008 et 2017, 1,25% des femmes de 20-49 ans ont été traitées pour infertilité en France.

Derrière un taux très stable sur la décennie, se cache une augmentation de 24% du recours chez les femmes de 34 ans et plus.

Axe 2 : Les coûts des traitements de l'infertilité sont pris en charge à 100 % par l'assurance maladie en France. Cependant, la littérature internationale suggère l'existence possible d'un nonaccès à l'AMP, même en cas de couverture des coûts. Dans notre étude, nous avons mis en évidence que 70% des femmes en échec d'induction de l'ovulation n'accédaient pas à la FIV. Le désavantage social, la défavorisation de la zone de résidence, les âges jeunes et les âges avancés augmentent le risque de nonaccès à la FIV.

Axe 3 : Le dernier axe aborde l'abandon précoce des traitements d'infertilité (durant le premier trimestre suivant l'initiation de l'induction de l'ovulation). Le taux d'abandon précoce de l'induction de l'ovulation a été estimé à 30%. Une analyse stratifiée sur le type d'inducteur et de prescripteur a mis en évidence qu'une bonne prise en charge ou suivi diminuent les risques d'abandon tandis que l'âge avancé augmente ce risque. Par ailleurs, il existe une forte interaction entre le type d'inducteur et de prescripteur et la prise charge. La question des inégalités sociales est souvent un angle mort de la prise en charge de l'infertilité qu'il apparaît essentiel d'investiguer dans de nouvelles recherches.

Title: Use, access and discontinuation of infertility treatment based on the French National Health Insurance Database.

Keywords: infertility treatment, in vitro fertilization (IVF), ovulation induction, French National Health Insurance Database, assisted reproductive technology (ART), Inequalities.

Abstract: More than 50 million couples suffer from infertility worldwide. The increase of infertility in developed countries is mainly due to postponing the age of parenthood. Two main stages in the infertility care pathway can be identified: ovulation induction treatments and assisted reproductive technology (ART), which are respectively the first and second-line treatments. ART is relatively well-known, while ovulation induction remains unexplored due to the lack of available data sources. This dissertation explores infertility treatments by considering both ovulation induction and ART, using the French National Health Insurance Database, recently opened to research. In particular, we used the general sample of beneficiaries (EGB) and the Inter-Regime Consumption Datamart (DCIR). We achieved our objective by focusing on three axes:

Axis 1: In France, one in four couples fails to achieve pregnancy after 12 months of trying, but what is the proportion of women treated for infertility? The overall use of infertility treatment is unknown in France and around the world. Among women aged 20–49, 1.25% were treated for infertility between 2008 and 2017. The stability of infertility treatment use over the decade conceals an increase of 24% in use among women aged 34 and over.

Axis 2: In France, infertility treatment costs are fully covered by the national health insurance. However, international publications have suggested the existence of barriers to accessing ART, even in context of free treatment. In our study, we estimated that 70% of women for whom ovulation induction treatment was not successful did not have access to IVF. We show that social disadvantage, deprivation in the area of residence, young ages and advanced ages increase the risk of non-access to IVF.

Axis 3: The final axis deals with the early discontinuation of ovulation induction (in the first semester following initiation of ovulation induction). The rate of early discontinuation was estimated to be 30%. A stratified analysis of the type of, the ovulation inductors used and the prescriber showed that good management or monitoring of infertility care reduces the risk of early discontinuation, while advanced age increases this risk. There is also a strong interaction between the type of ovulation inductors and prescriber and management or monitoring of infertility care. The issue of social inequalities is often a blind spot in infertility care that appears essential to investigate in future research.