



HAL
open science

Poids économique de l'infertilité et évolution du recours aux traitements médicamenteux

Bastien Bourrion

► **To cite this version:**

Bastien Bourrion. Poids économique de l'infertilité et évolution du recours aux traitements médicamenteux. Médecine humaine et pathologie. Université Paris-Saclay, 2024. Français. NNT : 2024UP-ASR007 . tel-04620536

HAL Id: tel-04620536

<https://theses.hal.science/tel-04620536>

Submitted on 21 Jun 2024

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.

Poids économique de l'infertilité et évolution du recours aux traitements médicamenteux

The economic burden of infertility and trends in the use of drug treatments

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n° 570, santé publique (EDSP)
Spécialité de doctorat : Santé publique – sciences économiques
Graduate School : Santé publique. Référent Faculté de médecine

Thèse préparée dans l'unité de **recherche Université Paris-Saclay, UVSQ, Inserm, CESP, 94807, Villejuif, France**, sous la direction de **Nathalie PELLETIER-FLEURY**, directrice de recherche, la co-direction de **Mathilde FRANCOIS**, professeure de médecine générale.

Thèse soutenue à Villejuif, le 11 juin 2024, par

Bastien BOURRION

Composition du Jury

Membres du jury avec voix délibérative

Florence BOITRELLE

PU-PH, INRAe, Université Paris-Saclay, UVSQ

Présidente

Jennifer ZEITLIN

DR INSERM, UMR 1153 INSERM, Université de Paris Cité

Rapportrice et examinatrice

Pierre Emmanuel BOUET

PU-PH, UMR 1083 INSERM, Université d'Angers

Rapporteur et examinateur

Patrick BLIN

Docteur, INSERM CIC-P1401, Université de Bordeaux

Examineur

Titre : Poids économique de l'infertilité et évolution du recours aux traitements médicamenteux

Mots clés : coûts et analyse des coûts ; infertilité ; techniques de reproduction assistée ; clomifène ; gonadotrophines ; survivants du cancer

Résumé : La prévalence de l'infertilité ne cesse d'augmenter et constitue un réel enjeu de santé publique, tant par les défis liés au traitement et à la prise en charge qu'elle suppose que par le poids économique qu'elle engendre. Pourtant les données sur la prise en charge de l'infertilité, hors aide médicale à la procréation, sont peu nombreuses. Le recours aux bases de données médico-administratives françaises doit nous permettre de pallier ce manque. Dans cette thèse, nous avons valorisé le poids économique du recours au traitement de l'infertilité d'une cohorte de femmes en population générale et d'une cohorte de femmes ayant eu un cancer pédiatrique (cohorte FCCSS). Nous avons montré que le coût annuel moyen par femme de la prise en charge de l'infertilité dans chacune de ces populations était respectivement de 2 018 euros (IC95% : 1 609 ; 2 428) et 2 924 euros (IC95% : 2 133 ; 3 715). Sur une période de suivi de 3,5 ans, nous avons estimé le poids économique en population générale à 70,0 millions (IC_{95%} : 57,6 ; 82,4) d'euros pour 10 000 femmes âgées de 18 à 50 ans. Contre toute attente, une part importante des dépenses observées est liée au traitement médicamenteux de l'infertilité (citrate de clomifène et gonadotrophines), surtout en début de traitement. Nous avons analysé le recours à ces deux classes de traitement, d'un point de vue pharmaco-épidémiologique, entre 2010 et 2017. Nous avons observé une diminution significative des prescriptions du citrate de clomifène en parallèle d'une augmentation significative des prescriptions des gonadotrophines. Ces tendances étaient influencées par l'âge, l'Accessibilité potentiel localisée et l'Indice de défavorisation sociale. D'autre part, le type de traitement du cancer reçu dans l'enfance avait un impact significatif sur les dépenses associées à l'infertilité. La radiothérapie seule était associée à des coûts plus élevés que l'absence de traitement par radiothérapie ou chimiothérapie. Dans un contexte socio-démographique d'augmentation du recours au traitement de l'infertilité, cette thèse ouvre la voie à de futurs travaux sur l'identification des parcours de soins qui permettraient une analyse plus fine du recours aux traitements de l'infertilité et de ses déterminants.

Title : The economic burden of infertility and trends in the use of infertility treatments

Keywords : Costs and Cost Analysis; infertility; reproductive technique, assisted; clomiphene citrate; gonadotropins, cancer survivors

Abstract : The prevalence of infertility is constantly on the increase and represents a real public health issue, both in terms of the challenges involved in treatment and care, and the economic burden it generates. However, data on infertility treatment, excluding medically assisted reproduction, are scarce. The use of French medico-administrative databases should enable us to fill this gap. In this thesis, we have assessed the economic cost of infertility treatment in a cohort of women in the general population and in a cohort of women who have had pediatric cancer (FCCSS cohort). We showed that the average annual cost per woman of infertility treatment in each of these populations was €2,018 (CI95%: 1,609; 2,428) and €2,924 (CI95%: 2,133; 3,715) respectively. Over a follow-up period of 3.5 years, we estimated the economic burden in the general population at 70.0 million (CI95%: 57.6; 82.4) euros per 10,000 women aged 18 to 50. Unexpectedly, a significant proportion of observed expenditure is related to drug treatment of infertility (clomiphene citrate and gonadotropins), especially at the start of treatment. We analyzed the use of these two treatment classes, from a pharmaco-epidemiological point of view, between 2010 and 2017. We observed a significant decrease in prescriptions for clomiphene citrate alongside a significant increase in prescriptions for gonadotropins. These trends were influenced by age, Local potential accessibility and Scl deprivation index. On the other hand, the type of cancer treatment received in childhood had a significant impact on infertility-related expenses. Radiotherapy alone was associated with higher costs than no treatment with radiotherapy or chemotherapy. In a socio-demographic context of increasing use of infertility treatment, this thesis paves the way for future work on the identification of care pathways that would enable a more detailed analysis of infertility treatment use and its determinants.

« Nos désirs sont les pressentiments des possibilités qui sont en nous. »

Johann Wolfgang von GOETHE

1 REMERCIEMENTS

Aux membres du jury qui ont accepté d'évaluer cette thèse.

A celles et ceux qui m'ont accompagné de près ou de loin dans ce projet.

2 VALORISATION SCIENTIFIQUE

2.1 PUBLICATIONS DANS LES REVUES A COMITES DE LECTURE

- 1 Bourrion B, Panjo H, Bithorel PL, de La Rochebrochard E, François M, Pelletier-Fleury N. The economic burden of infertility treatment and distribution of expenditures overtime in France: a self-controlled pre-post study. BMC Health Services Research. 15 avr 2022;22(1):512
- 2 Bourrion B, Panjo H, Francois M, Pelletier Fleury N. Trends in clomiphene citrate and gonadotropins use in women undergoing infertility between 2010 and 2017: a population-based study in France. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2022

2.2 COMMUNICATIONS

- 1 Bourrion B, Panjo H, Bithorel P-L, De La Rochebrochard E, Francois M, Pelletier Fleury N. Poids économique d'une cohorte de femme françaises traitées pour infertilité : une estimation réalisée à partir de l'EGB. *42ème Journées des Economistes de la Santé Français, 2-4 décembre 2020.*
- 2 Bourrion B, Panjo H, Bithorel P-L, De La Rochebrochard E, Francois M, Pelletier Fleury N. Poids économique d'une cohorte de femme françaises traitées pour infertilité : une estimation réalisée à partir de l'EGB. *Séminaire du Centre de recherche en Épidémiologie & Santé des Populations (CESP), 3 février 2021.*

3 TABLE DES MATIERES

1	REMERCIEMENTS.....	4
2	VALORISATION SCIENTIFIQUE	5
2.1	PUBLICATIONS DANS LES REVUES A COMITES DE LECTURE	5
2.2	COMMUNICATIONS	5
3	TABLE DES MATIERES.....	6
4	LISTE DES TABLEAUX.....	9
5	LISTE DES FIGURES	10
6	TABLE DES ANNEXES	12
7	LISTE DES ABREVIATIONS	13
8	INTRODUCTION GENERALE	14
8.1	DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.....	14
	<i>Définition de l'infertilité</i>	<i>14</i>
	<i>Importance de l'infertilité en tant que problème de santé publique</i>	<i>15</i>
8.2	LES CAUSES DE L'INFERTILITE	16
	<i>Problèmes médicaux.....</i>	<i>16</i>
	<i>Facteurs de risque d'infertilité</i>	<i>16</i>
	<i>Traitements des cancers et préservation de fertilité</i>	<i>17</i>
8.3	LES TRAITEMENTS DE L'INFERTILITE	18
	<i>Les traitements médicamenteux.....</i>	<i>19</i>
	<i>Les techniques d'assistance médicale à la procréation</i>	<i>20</i>
8.4	HISTORIQUE DE L'AMP.....	21
	<i>Découverte de l'axe hypothalamo-hypophysaire</i>	<i>21</i>
	<i>Les techniques d'AMP, repères historiques à l'international</i>	<i>27</i>
	<i>Les techniques d'AMP, repères historiques en France.....</i>	<i>28</i>
8.5	AMP, EVOLUTION DE LA LEGISLATION FRANÇAISE.....	28
	<i>Conservation des gamètes, des tissus germinaux et des embryons.....</i>	<i>30</i>
	<i>Assistance médicale à la procréation avec tiers donneur.....</i>	<i>31</i>
	<i>Don de gamètes</i>	<i>32</i>
	<i>Anonymat du don.....</i>	<i>33</i>
	<i>Gratuité du don</i>	<i>34</i>
	<i>Interdiction du double don de gamètes</i>	<i>35</i>
	<i>Accueil d'embryons</i>	<i>35</i>
	<i>Droit de la filiation</i>	<i>36</i>
8.6	JUSTIFICATION DE LA RECHERCHE.....	37
	<i>Hypothèses de travail</i>	<i>39</i>
	<i>Objectifs de recherche</i>	<i>40</i>

9	CHAPITRE 1 : BASES DE DONNEES ET METHODES D'APPARIEMENT.....	41
9.1	L'ÉCHANTILLON GENERALISTE DE BENEFICIAIRE.....	41
	<i>Données sources et principes d'alimentation</i>	44
	<i>Périodicité de mises à jour</i>	45
	<i>Historique et principe de constitution</i>	45
9.2	LA COHORTE FRENCH CHILDHOOD CANCER SURVIVOR STUDY	49
9.3	APPARIEMENT, GRANDS PRINCIPES.....	53
	<i>Etude interventionnelle versus étude observationnelle</i>	53
	<i>La méthode d'appariement</i>	54
	<i>Les étapes de réalisation dans l'appariement</i>	55
10	CHAPITRE 2 : POIDS ECONOMIQUE DU TRAITEMENT DE L'INFERTILITE ET DISTRIBUTION DES DEPENSES	60
10.1	INTRODUCTION	60
10.2	MATERIELS ET METHODES	62
	<i>Base de données</i>	62
	<i>Population</i>	64
	<i>Conception de l'étude</i>	64
	<i>Méthode d'appariement</i>	65
	<i>Analyse économique</i>	66
10.3	RESULTATS.....	69
	<i>Analyse descriptive des dépenses globales de santé</i>	70
	<i>Estimation des dépenses liées à l'infertilité par la méthode de DiD</i>	74
	<i>Estimation du poids économique du traitement de l'infertilité pour 10 000 femmes âgées de 18 à 50 ans</i>	79
10.4	DISCUSSION	80
	<i>Forces et limites</i>	83
10.5	CONCLUSION.....	85
11	CHAPITRE 3 : EVOLUTION DU RECOURS AU CITRATE DE CLOMIFENES ET AUX GONADOTROPHINES ENTRE 2010 ET 2017	86
11.1	INTRODUCTION	86
11.2	MATERIELS ET METHODES	87
	<i>Base de données</i>	87
	<i>Population d'étude</i>	87
	<i>Analyses</i>	88
11.3	RESULTATS.....	89
	<i>Prévalence</i>	89
	90
	<i>Incidence</i>	90
11.4	DISCUSSION	96
	<i>Forces et limites</i>	100
11.5	CONCLUSION.....	102
12	CHAPITRE 4 : EVALUATION DU POIDS ECONOMIQUE DE LA PRISE EN CHARGE DE L'INFERTILITE A L'AGE ADULTE ET DE SES DETERMINANTS CHEZ DES FEMMES AYANT EU	

UN CANCER SOLIDE DANS L'ENFANCE	103
12.1 INTRODUCTION	103
12.2 MATERIELS ET METHODES	104
<i>Type d'étude</i>	<i>104</i>
<i>Base de données</i>	<i>104</i>
<i>Population.....</i>	<i>104</i>
<i>Méthode d'appariement.....</i>	<i>104</i>
<i>Analyse économique.....</i>	<i>107</i>
<i>Analyse statistique.....</i>	<i>108</i>
12.3 RESULTATS.....	110
<i>Appariement par score de propension.....</i>	<i>110</i>
<i>Résultats descriptifs de la dépense attribuable au traitement de l'infertilité.....</i>	<i>114</i>
<i>Analyse multivariée – déterminants du coût de l'infertilité.....</i>	<i>120</i>
12.4 DISCUSSION	122
<i>Poids économique de la prise en charge de l'infertilité</i>	<i>122</i>
<i>La radiothérapie liée à l'augmentation des coûts</i>	<i>124</i>
<i>Forces et limites</i>	<i>125</i>
12.5 CONCLUSION.....	127
13 CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVE.....	128
13.1 PERSPECTIVES.....	130
<i>Infertilité en population générale</i>	<i>130</i>
<i>Infertilité dans une population ayant eu un cancer pédiatrique.....</i>	<i>132</i>
14 ANNEXES	134
15 REFERENCES	148
16 PUBLICATIONS PENDANT LA THESE	165

4 LISTE DES TABLEAUX

Chapitre 1 : Bases de données et méthodes d'appariement

Tableau 1 : Caractéristiques des survivants inclus dans la cohorte FCCSS	51
--	----

Chapitre 2 : Poids économique du traitement de l'infertilité et distribution des dépenses

Tableau 2 : Caractéristiques des femmes	69
---	----

Chapitre 3 : Evolution du recours au citrate de clomifènes et aux gonadotrophines entre 2010 et 2017

Tableau 3 : Incidence d'utilisation du citrate de clomifène et des gonadotrophines pour 1 000 femmes entre 2010 et 2017	93
---	----

Tableau 4 : Incidence et ratio d'incidence d'utilisation du citrate de clomifène	94
--	----

Tableau 5 : Incidence et ratio d'incidence d'utilisation des gonadotrophines	95
--	----

Chapitre 4 : Evaluation du poids économique de la prise en charge de l'infertilité à l'âge adulte et de ses déterminants chez des femmes ayant eu un cancer solide dans l'enfance

Tableau 6 : Tableau descriptif des cas et des témoins après un appariement par score de propension avec un nombre attendu de 15 témoins par cas et un caliper à 2	111
---	-----

Tableau 7 : Tableau descriptif des cas et des témoins après un appariement par score de propension avec un nombre attendu de 10 témoins par cas et un caliper à 0,4	113
---	-----

Tableau 8 : Association entre classe de tumeur et âge au diagnostic	115
---	-----

Tableau 9 : Association entre âge en 2011 et âge au début du traitement	116
---	-----

Tableau 10 : Association entre âge au début du traitement et année du diagnostique	117
--	-----

Tableau 11 : Tableau descriptif de la dépense annuelle moyenne par femme en euros attribuable à l'infertilité	118
---	-----

Tableau 12 : Résultats de l'analyse multivariée de la dépense annuelle moyenne par femme en euros attribuable à l'infertilité	120
---	-----

5 LISTE DES FIGURES

Introduction générale

Figure 1 : Régulation hormonale en phase folliculaire	23
Figure 2 : Régulation hormonale en période pré ovulatoire	24
Figure 3 : Régulation hormonale en phase lutéale	25
Figure 4 : Concentration des hormones gonadotropes et ovariennes dans le plasma au cours du cycle menstruel	26

Chapitre 1 : Bases de données et méthodes d'appariement

Figure 5 : Frise chronologique d'ajout des différents régimes dans l'EGB	42
Figure 6 : Décrypter votre numéro de sécurité sociale	43
Figure 7 : Principe d'extraction et d'appariement des données de consommation de soins	44
Figure 8 : Modèle en étoile de l'EGBS	47
Figure 9 : Options d'appariement par score de propension	59

Chapitre 2 : Poids économique du traitement de l'infertilité et distribution des dépenses

Figure 10 : Dépenses totales de santé (euros) par femme et par semestre chez les cas (en rouge) et les témoins (en bleu) avant et après le premier achat d'un traitement lié à l'infertilité (ligne pointillée)	70
Figure 11 : Dépenses de pharmacie (euros) par femme et par semestre chez les cas (en rouge) et les témoins (en bleu) avant et après le premier achat d'un traitement lié à l'infertilité (ligne pointillée)	71
Figure 12 : Dépenses d'hospitalisation (euros) par femme et par semestre chez les cas (en rouge) et les témoins (en bleu) avant et après le premier achat d'un traitement lié à l'infertilité (ligne pointillée)	72
Figure 13 : Dépenses de consultation (euros) par femme et par semestre chez les cas (en rouge) et les témoins (en bleu) avant et après le premier achat d'un traitement lié à l'infertilité (ligne pointillée)	72
Figure 14 : Dépenses des actes techniques (euros) par femme et par semestre chez les cas (en rouge) et les témoins (en bleu) avant et après le premier achat d'un traitement lié à l'infertilité (ligne pointillée)	73

Figure 15 : Dépenses de biologie (euros) par femme et par semestre chez les cas (en rouge) et les témoins (en bleu) avant et après le premier achat d'un traitement lié à l'infertilité (ligne pointillée)	73
Figure 16 : Estimation des dépenses liées à l'infertilité par la méthode de la différence des différences	74
Figure 17 : Estimation des dépenses d'hospitalisations liées à l'infertilité par la méthode de la différence des différences	75
Figure 18 : Estimation des dépenses de consultations liées à l'infertilité par la méthode de la différence des différences	75
Figure 19 : Estimation des dépenses des actes techniques liées à l'infertilité par la méthode de la différence des différences	76
Figure 20 : Estimation des dépenses de biologie liées à l'infertilité par la méthode de la différence des différences	76
Figure 21 : Estimation des dépenses de médicaments liées à l'infertilité par la méthode de la différence des différences	77
Figure 22 : Répartition des différents postes de dépenses liés à la prise en charge de l'infertilité selon les semestres, en utilisant la méthode de la différence des différences	78
Chapitre 3 : Evolution du recours au citrate de clomifènes et aux gonadotrophines entre 2010 et 2017	
Figure 23 : Évolution de la prévalence d'utilisation du citrate de clomifène et des gonadotrophines pour 1 000 femmes par groupe d'âge selon l'année	90
Chapitre 4 : Evaluation du poids économique de la prise en charge de l'infertilité à l'âge adulte et de ses déterminants chez des femmes ayant eu un cancer solide dans l'enfance	
Figure 24 : Evolution de la moyenne des différences standardisées des modèles et du nombre d'observations en fonction du caliper, de l'ordre et du nombre de témoins par cas	110

6 TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Liste des traitements pharmaceutiques utilisés pour identifier les femmes traitées pour infertilité	134
Annexe 2 : Détails du modèle utilisé pour calculer les dépenses liées à l'infertilité	135
Annexe 3 : Résumé du modèle permettant le calcul de la différence de différence globale annuelle	138
Annexe 4 : Les 20 actes techniques les plus utilisés entre 2014 et 2018	139
Annexe 5 : Modèles de régression pour l'ensemble des postes de dépenses et par poste de dépenses	140
Annexe 6 : Différence de différence globale (annuelle) selon les postes de dépenses	141
Annexe 7 : Tableau des coûts cumulés calculés par la différence de différence	142
Annexe 8 : Graphique des coûts cumulés	142
Annexe 9 : Fréquence d'utilisation du citrate de clomifène et des gonadotrophines dans la population pour calculer la prévalence annuelle	143
Annexe 10 : Actes utilisés pour repérer les femmes traitées pour infertilité	144
Annexe 11 : Analyse de robustesse du modèle multivarié	145
Annexe 12 : Analyse de robustesse du modèle multivarié (suite)	146
Annexe 13 : Fréquence de recours aux anti-estrogènes et/ou gonadotrophines	147

7 LISTE DES ABREVIATIONS

ALD	: Affection de longue durée
AME	: Aide médicale d'état
AMP	: Assistance médicale à la procréation
ANR	: Agence nationale de la recherche
APL	: Accessibilité potentielle localisée
C2S	: Complémentaire santé solidaire
CCAM	: Classification commune des actes médicaux
CCSS	: Childhood Cancer Survivor Study
CMU	: Couverture maladie universelle
CNAM	: Caisse nationale de l'assurance maladie
CNIL	: Commission nationale de l'informatique et des libertés
DiD	: Différence de différence
DPI	: Le diagnostic pré-implantatoire
EGB	: Echantillon généraliste de bénéficiaires
EGBs	: Echantillon généraliste de bénéficiaires simplifié
FCCSS	: French childhood cancer survivors study
Fdep13	: Indice de défavorisation sociale
FIV	: Fécondation in vitro
FSH	: Hormone folliculo-stimulante
ICSI	: Injection intracytoplasmique de spermatozoïde
IUI	: Insémination intra-utérine
IMC	: Indice de masse corporelle
INED	: Institut national des études démographiques
ISD	: Indice socio-démographique
LH	: Hormone lutéinisante
NIR	: Numéro d'inscription au répertoire
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PMSI	: Programme de médicalisation des systèmes d'information
RI	: Ratio d'incidence
RIA	: Ratio d'incidence ajusté
RNIAM	: Répertoire national interrégimes des bénéficiaires de l'assurance maladie
RP	: Rapport de taux de prévalence
SLM	: Section locale mutualiste
SNDS	: Système national des données de santé
SNIIRAM	: Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie
StimHo	: Stimulation hormonale
TGI	: Tribunal de grande instance

8 INTRODUCTION GENERALE

Cette thèse s'inscrit dans le projet StimHo (pour Stimulation hormonale, big data de santé pour repérer les traitements occultés de l'infertilité), 2017-2022, porté par l'Institut national des études démographiques (INED) et financé par l'Agence nationale de la recherche (ANR). Dans le cadre d'une infertilité, il existe trois types de traitement : le traitement hormonal, le traitement chirurgical et l'Assistance médicale à la procréation (AMP). L'AMP comprend dans ce travail la Fécondation in vitro (FIV), l'Insémination artificielle intra utérine (IIU) et la fécondation assistée (ICSI), soit ce qui concerne les manipulations de gamètes (Cf. paragraphe 8.3).

L'objectif de ce projet ANR était d'explorer les traitements de l'infertilité par stimulation hormonale seule ou dans le cadre d'une AMP en France.

Les données de prise en charge de l'infertilité par AMP sont nombreuses mais ne constituent que la partie émergée de la prise en charge médicale des troubles liés à l'infertilité. Le manque de sources de données sur la partie immergée (la stimulation hormonale seule) de ces traitements a été jusqu'à présent le principal obstacle au développement de la recherche épidémiologique et économique dans ce domaine en France mais également au niveau international. L'accès aux bases de données médico-administratives nous permet désormais de pallier ce manque, nous le verrons tout au long de cette thèse.

8.1 DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

Définition de l'infertilité

L'infertilité involontaire correspond à l'absence de grossesse chez un couple ayant des rapports en l'absence de contraception pour une durée donnée d'au moins 12 mois (1).

Importance de l'infertilité en tant que problème de santé publique

Les estimations de la prévalence de l'infertilité et de la demande de soins peuvent varier en fonction de la manière dont l'infertilité et les soins médicaux sont définis et évalués (2). Dans tous les cas, le fardeau individuel et sociétal de l'infertilité dans le monde est élevé (3). À l'échelle mondiale, le taux de prévalence de l'infertilité standardisé sur l'âge a augmenté de 0,37 % par an chez les femmes entre 1990 et 2017 (3). En Europe, le recours aux traitements d'AMP a augmenté de 2,4 % entre 2016 et 2017, entraînant une hausse de 1,2 % des naissances liées à l'AMP (4). Cette augmentation de la prévalence de l'infertilité chez les femmes touche tous les pays, quel que soit leur Indice socio-démographique (ISD). L'ISD est un indicateur composite fortement corrélé à l'état de santé d'une population. En bref, il est composé d'un indice de fécondité des moins de 25 ans, du niveau d'éducation des personnes âgées de 15 ans et plus et du revenu par habitant (3). Par rapport à la prévalence mondiale, la prévalence de l'infertilité est plus élevée dans les pays à revenus faibles et moyens ; dans ces pays, l'accès au traitement de l'infertilité est limité par un obstacle financier (3,5,6). Bien que la prévalence soit plus faible dans les pays à ISD élevé, c'est dans ces pays qu'elle augmente le plus. Il a récemment été montré que 1,25 % des femmes âgées de 20 à 49 ans en France sont traitées pour infertilité chaque année (7). Entre 2008 et 2017, le recours au traitement de l'infertilité a augmenté de 23,9 % chez les femmes de 34 ans et plus, alors qu'il est resté stable chez les moins de 34 ans. En 2018, en France, près de 150 000 AMP ont été réalisées conduisant à plus de 25 000 naissances, soit plus de 3% des enfants (8,9). Cependant, l'AMP ne concerne qu'un faible nombre de femmes par rapport au recours aux traitements médicamenteux. Une grande majorité de femmes (87%) a recours à la stimulation hormonale contre 31% pour la FIV et 24% pour l'IIU (10).

En France, la loi de bioéthique régit les questions relatives à l'AMP. La dernière révision de la loi en 2021 a élargi l'accès à l'AMP à toutes les femmes, quelle que soit leur orientation sexuelle ou leur situation

maritale. Auparavant, seules les femmes hétérosexuelles en couple avaient accès à la l'AMP.

8.2 LES CAUSES DE L'INFERTILITE

Les causes de l'infertilité peuvent être multiples et variées, allant de problèmes médicaux spécifiques tels que les troubles de l'ovulation chez la femme à des facteurs environnementaux, des maladies sexuellement transmissibles, des facteurs liés à l'âge, ainsi que des facteurs génétiques et hormonaux. Les traitements des cancers sont également source d'infertilité.

Problèmes médicaux

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), la principale cause d'infertilité est liée à des troubles de l'ovulation et concerne 25% des femmes (11). Le syndrome des ovaires polykystiques est retrouvé chez près de 70 % d'entre elles (12). Parmi les autres causes des troubles de l'ovulation, on retrouve l'obésité, les dysthyroïdies et d'autres pathologies de l'axe hypothalamo-hypophysaire (13).

La deuxième cause d'infertilité en terme de prévalence concerne les pathologies tubaires dont les causes peuvent être les infections des voies génitales, notamment les infections sexuellement transmissibles à chlamydiae et au gonocoque mais aussi la chirurgie pelvienne ou abdominale antérieure qui peut entraîner la formation de cicatrices et d'adhérences autour des trompes de Fallope, perturbant leur fonctionnement normal (14).

Parmi les autres causes, nous pouvons également citer l'endométriose, les affections de la muqueuse utérine (polypes, fibromes, synéchies) et du col de l'utérus (sténose, polypes).

Facteurs de risque d'infertilité

L'âge est un facteur de risque majeur d'infertilité. En effet, le vieillissement augmente le risque de ne pas avoir d'enfant que ce soit

en population générale où dans le cadre de l'AMP (15). Il est également associé à un nombre plus grand d'avortements.

L'exposition passive et active au tabac est associée de façon dose dépendante au risque d'infertilité chez la femme (16), de même que la consommation d'alcool, qu'elle soit plus ou moins importante (17–20).

L'obésité, dont la prévalence augmente, est également associée au risque d'infertilité. Les données épidémiologiques suggèrent qu'elle est à l'origine de 6 % des cas d'infertilité primaire (21). Mais ces patientes font face à des difficultés supplémentaires : il a été montré que ces femmes ont jusqu'à 68 % de chances en moins de donner naissance à un enfant vivant après leur premier cycle de traitement par AMP, par rapport aux femmes dont l'indice de masse corporelle (IMC) est inférieur à 30 (22).

L'activité physique, en plus d'avoir des vertus dans la prévention des pathologies cardio-vasculaires, de la dépression et de l'obésité, est associée à une amélioration de la fonction reproductive (23,24).

Paradoxalement, bien que la qualité des données soit faible, les conseils pré-conceptionnels sur le mode de vie semblent ne pas avoir d'impact sur le nombre de naissances vivantes chez les personnes souffrant d'infertilité (24).

Traitements des cancers et préservation de fertilité

Un antécédent de cancer est associé à une diminution du nombre de naissances vivantes. Le ratio du taux d'incidence de naissances vivantes par comparaison avec des femmes du même âge n'ayant pas eu de cancer est de 0.69 (Intervalle de confiance (IC_{95%} : 0,67 ; 0,70) (25). Cette diminution de fertilité est principalement liée aux traitements qui peuvent toucher les gonades et l'axe hypothalamo-hypophysaire qui contrôlent la fertilité.

La chimiothérapie, notamment les agents alkylants, les complexes de platines et les taxanes peuvent être responsables d'insuffisance ovarienne primaire entraînant une diminution des chances d'aboutir à

une naissance vivante (26–28).

La radiothérapie de l'abdomen, du bassin, de la colonne vertébrale, du cerveau ou des régions avoisinantes peut endommager les organes reproducteurs proches et l'hypophyse qui intervient dans la régulation de la fertilité (29). Il a récemment été montré que la radiothérapie dans le traitement d'un cancer pédiatrique est particulièrement associée à l'augmentation des coûts liés à la santé à l'âge adulte (30).

La chirurgie des cancers de l'appareil reproducteur et des cancers de la région du bassin peut endommager les tissus reproducteurs voisins, provoquer des cicatrices et ainsi engendrer des troubles de la fertilité.

Les effets délétères de ces médicaments sont d'autant plus importants que le cancer est survenu dans l'enfance ou l'adolescence (31). Des travaux récents menés aux Etats Unis (32–34) et en France (30,35) ont montré que les survivants de cancer dans l'enfance présentent un risque important de souffrir de séquelles tardives induites par la maladie et le traitement du cancer. Ces séquelles peuvent affecter n'importe quel organe. Les organes génitaux ne sont pas épargnés, ce qui peut conduire à une infertilité à l'âge adulte.

Dans certaines situations de cancer où la fertilité est menacée, des techniques de préservation de la fertilité peuvent être envisagées. Chez les femmes, cela peut inclure la cryoconservation des ovocytes ou des embryons avant un traitement médical tel que la chimiothérapie ou la chirurgie.

Il existe donc un lien important entre traitements des cancers et infertilité. Pourtant, il a été montré que 30% des femmes interrogées deux ans après la prise en charge d'un cancer ne sont pas informées sur le risque d'infertilité et les méthodes de préservation de la fertilité (36).

8.3 LES TRAITEMENTS DE L'INFERTILITE

Il existe trois types de traitement de l'infertilité : le traitement médical, le traitement chirurgical et l'AMP. L'AMP comprend l'IIU, la FIV et l'ICSI.

La première ligne de traitement consiste en une induction hormonale de l'ovulation (traitement médicamenteux) et concerne neuf couples sur dix alors que seulement un couple sur trois est pris en charge par une FIV (37).

Les traitements médicamenteux

Il existe deux grandes classes de traitement médicamenteux dans la prise en charge de l'infertilité : le citrate de clomifène et les gonadotrophines.

Le citrate de clomifène est un anti-œstrogène dont la prise est orale. Il va bloquer le rétrocontrôle négatif de l'œstradiol par inhibition compétitive sur la sécrétion de GnRH par l'hypothalamus ce qui va entraîner une augmentation de la l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH) permettant d'induire une croissance folliculaire et une augmentation des taux d'œstradiol (38).

Il est recommandé dans :

- ✓ Le traitement de la stérilité par anovulation et dysovulation normoprolactinémiques d'origine haute fonctionnelle :
 - stérilité par anovulation
 - stérilité par dysovulation : « corps jaune inadéquat »
 - phase lutéale courte
 - syndrome des ovaires polykystiques.
- ✓ Test à visée à la fois diagnostique et thérapeutique :
 - dans certaines aménorrhées d'origine hypothalamo-hypophysaire
 - dans les aménorrhées durables consécutives à la contraception orale (après avoir vérifié que le taux de prolactine plasmatique est normal).

Les gonadotrophines sont des hormones normalement sécrétées par l'hypophyse. Ces hormones jouent un rôle essentiel dans la régulation de la fonction gonadique. Il existe deux types principaux de gonadotrophines : FSH et LH. La FSH est responsable de la stimulation

de la croissance des follicules dans les ovaires chez la femme, la LH est responsable de la régulation du cycle menstruel chez la femme et joue un rôle clé dans le processus d'ovulation.

Les gonadotrophines sont recommandées dans (39) :

- ✓ l'induction de l'ovulation :
 - en première intention, en cas d'aménorrhée avec un test aux progestatifs négatif
 - en seconde intention, en cas d'échec ou d'intolérance au citrate de clomifène
- ✓ l'induction de l'ovulation en vue d'IUI
- ✓ la stimulation de l'ovulation en vue d'une FIV avec ou sans micro-injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI).

Les techniques d'assistance médicale à la procréation

Les techniques d'AMP comprennent l'IUI, la FIV et l'ICSI.

L'IUI implique l'introduction de sperme traité directement dans l'utérus de la femme, ce qui facilite le rapprochement des spermatozoïdes avec l'ovule pour augmenter les chances de fécondation. Les limites de l'IUI sont mal définies mais elle peut notamment être indiquée dans l'infertilité inexplicée, l'infertilité cervicale, l'infertilité masculine ou l'endométriose (40).

Dans la FIV, les ovules récupérés sont placés dans une boîte de culture spéciale et mis au contact des spermatozoïdes permettant aux spermatozoïdes de pénétrer les ovules pour qu'il y ait une fécondation naturelle. La FIV était au départ une technique visant à suppléer des trompes défectueuses, ses indications se sont depuis étendues aux infertilités inexplicées, aux infertilités masculines et à l'endométriose.

Dans l'ICSI, un spermatozoïde est sélectionné et injecté directement dans l'ovule à l'aide d'une fine aiguille. Cette technique est généralement utilisée en cas d'infertilité chez la femme et/ou que le sperme n'est pas de qualité suffisante. On peut avoir recours à l'ICSI

soit après échec de la FIV, soit d'emblée selon la gravité de l'infertilité masculine (41).

Suite à une FIV/ICISI, un à plusieurs embryons sont transférés dans la cavité utérine. Dans certains cas, ce transfert peut être précédé d'un Diagnostic pré-implantatoire (DPI) dont l'objectif est de dépister une maladie génétique particulièrement grave ou reconnue comme incurable. Si une telle maladie est dépistée, l'embryon n'est pas implanté.

Dans les deux prochains paragraphes, compte tenu de l'engouement pour l'AMP, il nous a semblé utile d'effectuer un « détour de production » en abordant l'historique de l'AMP et de ses usages ainsi que l'évolution de la législation la concernant.

8.4 HISTORIQUE DE L'AMP

L'AMP est une pratique médicale relativement récente dans l'histoire de la médecine. Nous allons revenir dans ce paragraphe sur les différentes étapes historiques de la découverte de l'axe hypothalamo-hypophysaire, des traitements et des techniques utilisées dans le cadre de l'AMP.

Découverte de l'axe hypothalamo-hypophysaire

La découverte de l'axe hypothalamo-hypophysaire et des traitements qui pouvaient y être associés a précédé celle des premières techniques d'AMP.

En 1902, deux chercheurs britanniques en physiologie, Ernest Starling et William Bayliss, ont réalisé une série d'expériences qui les ont conduits à découvrir que l'hypophyse sécrétait une hormone stimulant les ovaires. Il s'agissait en fait de la FSH. Ils ont notamment constaté que cette hormone stimulait le développement des follicules ovariens chez les femelles mammifères. Cette découverte a été importante dans le domaine de la physiologie et de la compréhension des hormones. Elle a posé les bases de la recherche ultérieure sur l'hormone FSH et

sur la régulation des fonctions reproductrices. Starling et Bayliss ont ainsi contribué de manière significative à notre compréhension de la régulation hormonale, de ses implications dans la reproduction et d'autres processus biologiques.

Plus tard, en 1907, Thomas Lauder Brunton a été l'un des premiers à suggérer que l'hypophyse antérieure sécréterait une hormone qui agirait sur les organes reproducteurs. Cependant, il n'a ni isolé ni identifié l'hormone en question.

En 1923, les chercheurs Edward Adelbert Doisy et Edgar Allen, aux États-Unis, ont réussi à extraire et à purifier une hormone provenant de l'ovaire, qu'ils ont appelée "œstrogène". Ils ont isolé et caractérisé plusieurs types d'œstrogènes, dont l'estrone, l'estradiol et l'estriol.

En 1927, Ludwig Haberlandt, un physiologiste autrichien, a été crédité de l'isolement et de la découverte de la LH. Ses travaux ont abouti à l'identification de la LH et à la compréhension de son rôle dans la régulation du cycle menstruel chez les femmes.

En 1930, la progestérone a été découverte par le physiologiste britannique Percy Lavon Julian.

Dans les années 1950, des avancées ont été réalisées dans la purification et l'isolement de ces hormones avec notamment l'utilisation de la chromatographie en phase liquide haute performance (HPLC). L'HPLC est une technique analytique utilisée pour séparer, identifier et quantifier les composants d'un mélange liquide complexe.

A peu près dans le même temps a été découvert le citrate de clomifène par deux chercheurs américains, Frank Palopoli et David Cushman. Ses propriétés à stimuler l'ovulation chez les femmes ont été découvertes fortuitement lors de recherche sur des traitements du cancer du sein.

Dans les années 1960-1970, des méthodes d'analyse plus avancées ont permis de mesurer les niveaux de FSH et de LH dans le sang, ce qui a

amélioré la compréhension de leur rôle dans la régulation de la reproduction.

La connaissance des hormones qui composent l'axe hypothalamo-hypophysaire a permis d'envisager la physiologie du cycle menstruel chez la femme et d'entrevoir les débuts de l'AMP. Rappelons succinctement le rôle de ces hormones aux différents temps du cycle menstruel.

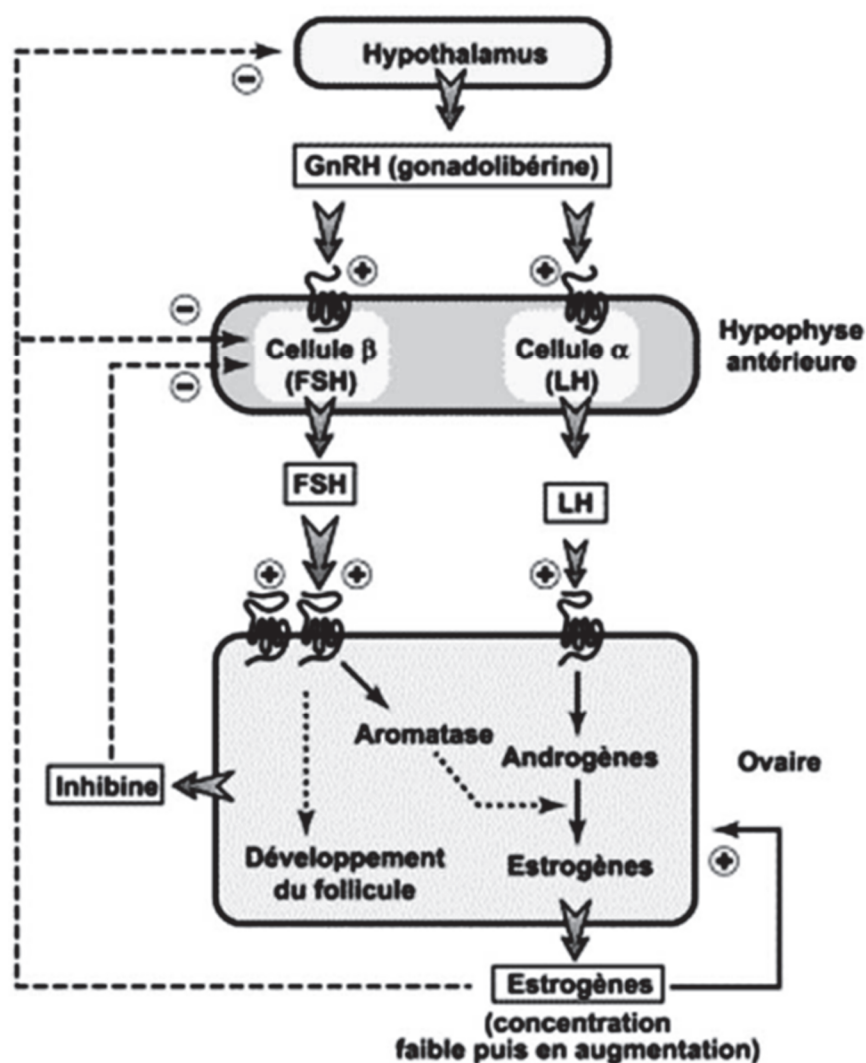


Figure 1 : Régulation hormonale en phase folliculaire

En phase folliculaire, l'hypophyse provoque par l'intermédiaire de la

FSH la croissance folliculaire ovarienne. La croissance folliculaire va entraîner une augmentation des taux d'œstradiol, ce qui va exercer un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de GnRH par l'hypothalamus et de FSH par l'hypophyse (Figure 1) (42).

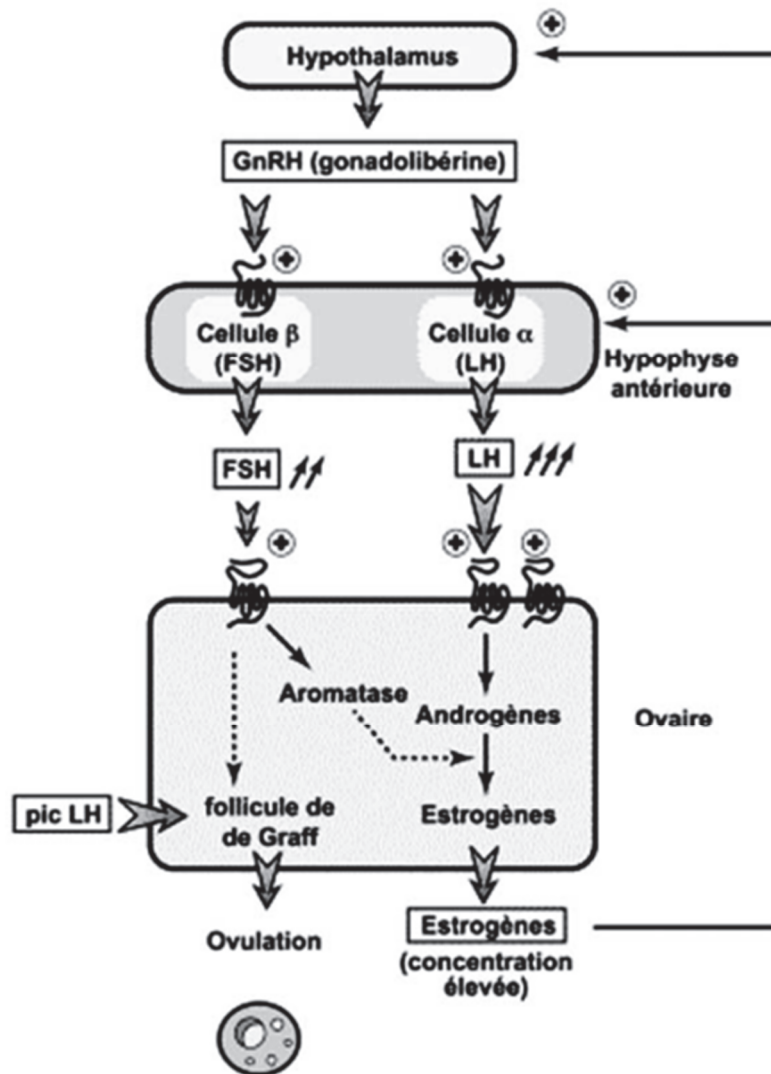


Figure 2 : Régulation hormonale en période pré ovulatoire

En phase pré-ovulatoire, l'augmentation progressive de l'œstradiol au-dessus d'un seuil critique pendant plus de 24 heures déclenche le pic de LH (Figure 2) (42). Ce pic de LH va déclencher l'ovulation.

En phase lutéale, l'estradiol et la progestérone exercent un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire entraînant en milieu de phase lutéale une baisse des taux circulants de gonadotrophines et en fin de phase lutéale, lors de la régression du corps jaune, une hausse du taux de la FSH (Figure 3) (42).

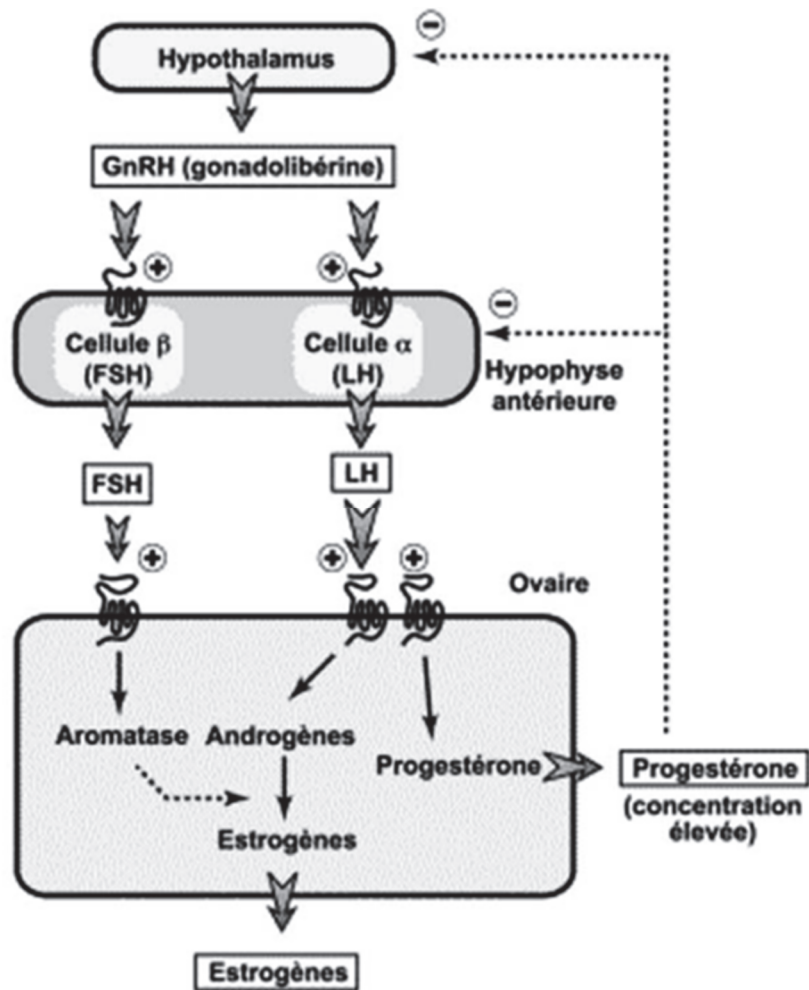


Figure 3 : Régulation hormonale en phase lutéale

L'évolution de la concentration plasmatique des hormones du cycle menstruel est résumée dans la figure 4.

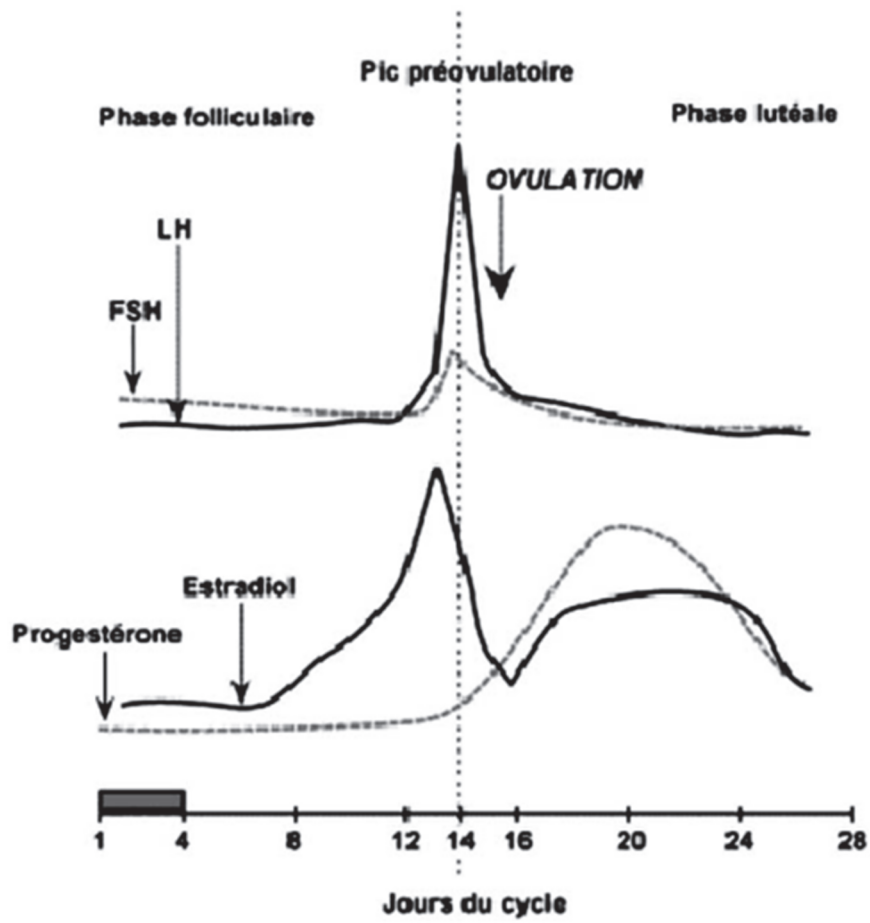


Figure 4 : Concentration des hormones gonadotropes et ovariennes dans le plasma au cours du cycle menstruel

La connaissance plus approfondie de la physiologie du cycle menstruel a permis d'envisager en partie le recours aux techniques d'AMP.

Les techniques d'AMP, repères historiques à l'international

La première expérience d'insémination artificielle a eu lieu dans les années 1790 lorsque le biologiste écossais John Hunter a fécondé une femme avec le sperme de son mari. Cette expérience a donné lieu à une naissance vivante. En 1884, le médecin américain William Pancoast a procédé à une insémination artificielle modifiée en injectant le sperme d'un donneur à une femme dont le mari était infertile.

La première FIV date de 1978 avec la naissance du premier bébé conçu par FIV, Louise Brown, née le 25 juillet 1978 au Royaume-Uni. Cet important pas en avant dans l'histoire de la médecine a été réalisé par le biologiste Robert Edwards (à gauche) et le médecin Patrick Steptoe (à droite). Le docteur Patrick Steptoe était gynécologue et pionnier de la chirurgie par laparoscopie, méthode qu'il a utilisée pour extraire les ovules de la future mère. Pour cette prouesse, Robert Edwards a reçu le prix Nobel de médecine en 2010. Cette première naissance fait suite à plusieurs années de travail difficile pour extraire les gamètes et les maintenir en culture, réaliser la FIV et maintenir les embryons en vie. Ils ont exposé ces premières avancées et difficultés dans un article publié le 15 février 1969 dans la revue Nature (43).



Robert G. Edwards, à droite, et le Dr Patrick Steptoe à gauche, en 1979.

En 1984 a lieu la première congélation embryonnaire, rendue possible grâce la technique de la congélation embryonnaire par vitrification (congélation ultra-rapide). Cette technique permet de congeler rapidement les embryons en évitant la formation de cristaux de glace qui pourraient endommager les cellules embryonnaires. La naissance d'une petite fille nommée Natalie, a eu lieu en novembre 1984 à l'hôpital du Royal Oldham, en Angleterre. Cette réalisation a ouvert la voie à la préservation des embryons pour une utilisation ultérieure dans le cadre de traitements de fertilité, tels que la FIV.

En 1992 a eu lieu la première naissance après une ICSI. Cette technique a été développée par le Dr Palermo, un embryologiste italien, et le Dr Andre Van Steirteghem, un gynécologue belge, à l'Université libre de Bruxelles.

En 1999 a eu lieu la première naissance à la suite de l'utilisation d'ovocytes vitrifiés.

Les techniques d'AMP, repères historiques en France

C'est en 1949 que la première IUI a été réalisée par le professeur Jacques Testart. Plus tard, en 1982, l'équipe de Jacques Testart a travaillé en étroite collaboration avec l'équipe de René Frydman de l'hôpital Antoine Béchère, situé à Clamart en banlieue parisienne, pour réaliser la première FIV. Amandine, le premier « bébé éprouvette » est née le 24 février 1982.

La première ICSI Française a été réalisée en 1992 par le Dr Roger Salzmann à l'hôpital Antoine Béchère de Clamart.

8.5 AMP, EVOLUTION DE LA LEGISLATION FRANÇAISE

L'évolution de l'indication de l'AMP a été marquée par différentes lois de bioéthique en France. Initialement, la loi du 29 juillet 1994 a permis le recours à l'AMP en cas d'infertilité pathologique médicalement diagnostiquée ou lorsque l'enfant risquait d'hériter d'une maladie particulièrement grave. La loi du 6 août 2004 a élargi les indications de

l'AMP en autorisant son recours en cas de risque de transmission à l'un des membres du couple d'une maladie particulièrement grave, telle que le VIH ou les hépatites B et C.

Ces lois de bioéthique ont également défini les conditions de mise en œuvre de l'AMP. Conformément à la loi du 29 juillet 1994, un embryon ne peut être conçu in vitro que dans le cadre et dans le but d'une AMP. À l'origine, seuls les couples mariés ou ayant une vie commune d'au moins deux ans pouvaient avoir recours à l'AMP, et l'AMP post-mortem était interdite. Plus tard, la loi du 7 juillet 2011 a supprimé toute référence au statut juridique du couple (mariage ou PACS) et a abandonné l'exigence de la "preuve d'une vie commune d'au moins deux ans." La loi du 2 août 2021 a permis l'élargissement de l'AMP aux couples de femmes ainsi qu'aux femmes célibataires, mettant ainsi fin à la restriction qui réservait l'AMP aux couples hétérosexuels mariés ou en concubinage, et cela, même en l'absence de motif médical spécifique.

L'âge est également un facteur important dans l'AMP. La loi fixe une limite d'âge de remboursement par la Sécurité sociale du recours à la FIV chez la femme à 43 ans. Il existe des discussions concernant l'établissement d'une limite d'âge pour l'AMP. En juin 2017, le conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine a recommandé une limite d'âge de 43 ans pour les femmes, avec une discussion au cas par cas entre 43 et 45 ans en cas d'utilisation d'ovocytes préalablement conservés ou de donneuse. Pour les hommes, cette limite serait de 60 ans.

En ce qui concerne le DPI, la loi du 29 juillet 1994 autorise son utilisation pour les couples présentant une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique particulièrement grave et reconnue comme incurable au moment du diagnostic. Cette maladie doit avoir été préalablement identifiée chez l'un des parents. La loi du 6 août 2004 a élargi le DPI en permettant son utilisation lorsque l'un des membres du couple a un ascendant immédiat atteint d'une maladie génétique grave et que ce membre du

couple ne souhaite pas se soumettre au dépistage lui-même. En dehors de ces indications spécifiques du DPI, la loi interdit la réalisation de tests génétiques visant à détecter des anomalies du nombre de chromosomes sur un embryon préimplantatoire en vue de sa sélection pour le transférer dans l'utérus.

Conservation des gamètes, des tissus germinaux et des embryons

Concernant la conservation des gamètes, des tissus germinaux et des embryons, la législation française présente plusieurs dispositions importantes. En vertu de la loi du 6 août 2004, toute personne a le droit de prélever et de conserver ses gamètes pour une éventuelle AMP dans deux cas spécifiques : lorsque des traitements médicaux risquent d'altérer sa fertilité, ou lorsque sa fertilité est susceptible d'être prématurément altérée pour raison médicale.

La loi du 7 juillet 2011 a introduit la possibilité de vitrification des ovocytes, ce qui simplifie les procédures de don d'ovocytes et permet également aux femmes soumises à des traitements stérilisants de préserver leur fertilité. De plus, cette loi autorise les donneurs de gamètes qui n'ont pas encore procréé à conserver une partie de leurs gamètes en vue d'une éventuelle AMP ultérieure en leur faveur.

La loi du 29 juillet 1994 autorise, avec le consentement écrit préalable du couple, la fécondation d'un nombre d'ovocytes pouvant nécessiter la conservation d'embryons dans le but de réaliser leur projet parental. Cependant, la loi du 7 juillet 2011 précise que la conception d'embryons surnuméraires doit être limitée à ce qui est strictement nécessaire pour le succès de l'AMP. Chaque année, les deux membres du couple reçoivent une lettre leur demandant s'ils souhaitent maintenir ou non leur projet parental.

En cas d'abandon du projet parental ou de décès, le couple (ou le membre survivant) a trois options concernant le devenir de leurs embryons surnuméraires. Ils peuvent donner leur consentement écrit pour :

1. Le transfert des embryons à un autre couple, conformément à la loi du 29 juillet 1994 ;
2. Autoriser des recherches sur les embryons, comme le prévoit la loi du 6 août 2004 ;
3. Mettre fin à leur conservation, c'est-à-dire les détruire, conformément à la loi du 6 août 2004.

Le consentement doit être confirmé après un délai de réflexion de 3 mois. En cas de défaut de réponse ou de désaccord au sein du couple, la loi prévoit la destruction des embryons.

La loi du 02 août 2021 a également introduit la possibilité d'autoconservation des gamètes, même en l'absence de motif médical, pour les femmes et les hommes qui envisagent une AMP ultérieure. Avant cette loi, les femmes ne pouvaient y avoir recours qu'en cas de nécessité médicale spécifique. Cependant, les frais de conservation de ces gamètes ne sont pas remboursés, contrairement aux coûts liés au recueil ou au prélèvement des gamètes. Cette conservation peut être réalisée dans des établissements de santé publics ou des établissements de santé privés à but non lucratif.

Assistance médicale à la procréation avec tiers donneur

Dans la loi du 29 juillet 1994, l'AMP avec tiers donneur était autorisée en tant « qu'ultime indication », c'est-à-dire qu'elle était réservée comme option de dernier recours lorsque les techniques d'AMP au sein du couple ne pouvaient aboutir.

Cependant, avec l'adoption de la loi du 6 août 2004, l'AMP avec tiers donneur a vu son champ d'application élargi à trois situations distinctes :

1. Risque de transmission d'une maladie grave : l'AMP avec tiers donneur est autorisée lorsque le couple ou l'un des membres du couple présente un risque de transmission à l'enfant ou à l'un des membres du couple d'une maladie particulièrement grave, telle que le VIH ou les hépatites B et C.

2. Échec des techniques d'AMP intraconjugales : lorsque les techniques d'AMP au sein du couple se sont avérées infructueuses malgré des tentatives répétées, l'AMP avec tiers donneur peut être envisagée comme une alternative.
3. Renoncement du couple aux techniques d'AMP intraconjugales : dans cette situation, le couple, après avoir reçu des informations complètes sur les bénéfices et les risques des techniques d'AMP intraconjugales, prend la décision en toute connaissance de cause de renoncer à ces méthodes au profit de l'AMP avec tiers donneur.

Don de gamètes

La législation entourant le don de gamètes en France a connu plusieurs évolutions au fil des années. Initialement, en vertu de la loi du 29 juillet 1994, le donneur devait être un membre d'un couple ayant déjà procréé. Cette exigence a été maintenue par la loi du 6 août 2004, mais la condition de faire partie d'un couple a été supprimée. Cependant, afin d'élargir le vivier des donneurs potentiels et de rajeunir la population des donneurs, la loi du 7 juillet 2011 a ouvert la possibilité du don de gamètes aux personnes majeures qui n'avaient pas encore procréé. Ces donneurs et donneuses peuvent faire prélever et conserver une partie de leurs gamètes ou tissus germinaux, à condition que la quantité prélevée soit suffisante pour une éventuelle utilisation ultérieure, conformément au cadre réglementaire de l'AMP.

Pour prévenir les risques de consanguinité, la loi du 29 juillet 1994 limitait le recours aux gamètes d'un même donneur à la naissance de pas plus de cinq enfants, et cette limite a été étendue à dix enfants par la loi du 6 août 2004. Le consentement du donneur, ainsi que celui de l'autre membre du couple (si le donneur est en couple), est recueilli par écrit et peut être révoqué à tout moment jusqu'à l'utilisation des gamètes. Cependant, la révocabilité du consentement au don n'est pas explicitement traitée pour les donneurs qui n'ont pas encore procréé. Il n'est pas précisé jusqu'à quand le consentement peut être révoqué, ni si la révocation doit entraîner la fin de l'autoconservation des gamètes. La loi du 02 août 2021 a supprimé le consentement du

conjoint du donneur de gamètes, simplifiant ainsi la procédure de don de gamètes.

La loi du 6 août 2004 a exigé un renforcement de l'information fournie aux candidates au don d'ovocytes, avec une description détaillée des conditions de la stimulation ovarienne et du prélèvement des ovocytes, ainsi que des risques et contraintes associés à cette technique.

Cependant, malgré ces dispositions légales, la pénurie d'ovocytes et la situation tendue en ce qui concerne le don de spermatozoïdes en France ne sont pas encore pleinement résolues. Cela entraîne des délais d'attente significatifs, allant de 1 à 3 ans, ce qui pousse certains couples à chercher des solutions à l'étranger, créant ainsi des inégalités d'accès aux soins.

Pour faire face à cette pénurie, la loi du 7 juillet 2011 a introduit des mesures visant à encourager le don de gamètes. Les donneuses d'ovocytes bénéficient ainsi d'une autorisation d'absence de leur employeur pour les examens et les interventions nécessaires à leur don.

Anonymat du don

Le don de gamètes, tout comme le don d'autres éléments ou produits du corps humain, était soumis au principe de l'anonymat. Cela signifie que le donneur ne peut pas connaître l'identité du receveur, et réciproquement, le receveur ne peut pas connaître l'identité du donneur. Aucune information permettant d'identifier à la fois le donneur et le receveur ne peut être révélée. Ce principe strict d'anonymat vise à garantir la confidentialité et la protection de la vie privée de toutes les parties impliquées. La loi du 02/08/2021 a introduit un nouveau droit pour les enfants nés de AMP, connu sous le nom de "droit d'accès aux origines". Ce droit permet aux enfants d'accéder à certaines données du donneur, qu'elles soient identifiantes ou non. Cependant, avant que le donneur ne puisse procéder au don, il est

nécessaire qu'il consente expressément à la communication de ces données, qui peuvent inclure des caractéristiques physiques du donneur et, dans certains cas, son identité.

Le don d'embryons suit également cette règle d'anonymat. Les couples donneur et receveur ne sont pas autorisés à connaître mutuellement leurs identités, et l'enfant né de l'accueil d'embryons ne pourra pas accéder à l'identité du couple donneur. Cette règle d'anonymat est renforcée par une disposition légale qui interdit au couple receveur de désigner nominativement le donneur ou la donneuse. Cette interdiction du don dirigé ou familial, même dans des contextes où il peut y avoir une pénurie d'ovocytes, est fondée sur la prévention des pressions potentielles entre le couple receveur et la donneuse/le donneur, ainsi que sur la protection de la vie privée de toutes les parties impliquées.

Gratuité du don

La législation française interdit toute rémunération du don du vivant, que ce soit pour les gamètes ou les embryons. Le principe fondamental est que le don doit être financièrement neutre pour la personne qui donne. Cela signifie que toutes les dépenses directement liées au don doivent être remboursées intégralement. Cette disposition vise à garantir que les donneurs ne subissent aucune perte financière en raison de leur acte altruiste, tout en préservant l'intégrité du processus de don.

La loi de modernisation du système de santé de 2016 a élargi ce principe de neutralité financière au secteur de l'assurance, ce qui signifie qu'aucune discrimination ne peut être fondée sur le fait qu'une personne ait effectué un don de gamètes ou d'embryons. Cette mesure vise à protéger les droits et l'accès aux soins de santé des donneurs, en garantissant qu'ils ne rencontrent pas de difficultés en matière d'assurance en raison de leur acte de don.

Interdiction du double don de gamètes

La loi du 29 juillet 1994 établit une interdiction stricte de concevoir des embryons à partir d'un double don de gamètes, c'est-à-dire qu'elle stipule qu'un embryon doit être conçu avec des gamètes provenant d'au moins un des membres du couple. Cette disposition a été réaffirmée par la loi du 6 août 2004.

Accueil d'embryons

La loi du 29 juillet 1994 réservait l'accueil d'embryons à des cas exceptionnels, principalement lorsque les techniques d'AMP au sein du couple ne pouvaient aboutir. Cependant, avec l'adoption de la loi du 7 juillet 2011, le caractère exceptionnel de la procédure d'accueil d'embryon a été supprimé. Désormais, cette option est ouverte également lorsque le couple, dûment informé, décide de renoncer aux techniques d'AMP intraconjugales. Toutefois, l'accueil d'embryons reste subordonné à une décision du juge, qui examine le consentement écrit du couple donneur (ou du membre survivant) et du couple demandeur. De plus, le juge s'assure que le couple demandeur satisfait à toutes les conditions énoncées par la législation et évalue les conditions d'accueil que ce couple est en mesure d'offrir à l'enfant à naître.

Pour qu'un couple puisse donner ses embryons, plusieurs étapes sont nécessaires. Tout d'abord, le couple donneur doit exprimer un premier consentement écrit après des entretiens avec l'équipe médicale du centre d'AMP. Ensuite, ce consentement doit être confirmé après un délai de réflexion d'au moins 3 mois. Le document signé est ensuite transmis au président du tribunal de grande instance (TGI), qui peut choisir d'auditionner le couple donneur.

De l'autre côté, pour bénéficier de l'accueil d'embryons, le couple receveur doit suivre un processus spécifique. Ils doivent recevoir une information détaillée de la part de l'équipe médicale, généralement accompagnée par un psychiatre ou psychologue. Ensuite, le couple

doit obtenir une attestation médicale certifiant qu'il remplit les conditions nécessaires pour accéder à l'AMP et qu'il ne présente pas de contre-indications médicales à cet accueil. Une copie de cette attestation est également transmise au président du TGI. Enfin, le couple receveur doit obtenir une autorisation du président du TGI pour procéder à l'accueil d'embryons.

Malgré le nombre d'embryons cédés à l'accueil par des couples une fois leur projet parental réalisé, l'activité d'accueil d'embryon en France peine à se développer. La principale raison de cette difficulté réside dans la complexité des procédures administratives entourant l'accueil d'embryon, ce qui constitue un obstacle majeur à l'expansion de cette pratique dans le pays.

Droit de la filiation

Dans le cadre de l'AMP avec tiers donneur aucun lien de filiation ne peut être établi entre l'auteur du don (le donneur) et l'enfant qui naît de cette procédure. En d'autres termes, l'enfant issu d'une AMP avec tiers donneur n'a pas de filiation légale avec le donneur, et aucune action en responsabilité ne peut être engagée contre le donneur en ce qui concerne la paternité ou la maternité de l'enfant.

La filiation légale entre l'enfant et les deux membres du couple qui ont recours à l'AMP avec tiers donneur est sécurisée par une déclaration solennelle de consentement. Ce consentement doit être fait devant le juge (ou éventuellement le notaire dans le cas du don de gamètes). Cette déclaration solennelle équivaut à une reconnaissance légale de la parenté, établissant ainsi les membres du couple receveur comme les parents légaux de l'enfant à naître.

La loi du 02 août 2021 prévoit une nouvelle modalité pour les enfants nés de AMP au sein de couples de femmes. Avant la naissance de l'enfant, le couple devra établir devant un notaire une "reconnaissance conjointe de l'enfant à naître". Pour les femmes ayant eu recours à une AMP à l'étranger avant que cette loi ne soit publiée, elles auront la

possibilité de reconnaître conjointement leur enfant dans un délai de trois ans à compter de la publication de la loi.

En ce qui concerne l'accueil d'embryons, la décision de l'autorité judiciaire, souvent le juge, est également assimilée à un acte de reconnaissance. En conséquence, les deux membres du couple receveur sont considérés comme les parents légaux des enfants nés à la suite de cette procédure, ce qui garantit leur filiation légale et leurs droits parentaux sur ces enfants.

Après cette présentation de l'épidémiologie de l'infertilité, de ses causes et traitements avec une focale détaillée sur l'AMP, nous allons présenter la justification de nos travaux de thèse, nos hypothèses de travail et nos objectifs de recherche.

8.6 JUSTIFICATION DE LA RECHERCHE

L'infertilité représente un fardeau important pour les individus et la collectivité. La qualité de vie et l'état émotionnel sont affectés par la prise en charge de l'infertilité (44). Le recours aux traitements de l'infertilité, notamment à l'AMP, augmente en raison des changements sociodémographiques et de mode de vie en cours. L'âge à la naissance du premier enfant, reconnu comme un facteur de risque majeur d'infertilité, augmente en raison de l'allongement de la durée des études, des difficultés d'accès à un emploi stable et de la fragilité des unions maritales et non maritales (45,46). Entre 2010 et 2016, la part des naissances chez les femmes françaises âgées de 35 ans ou plus est passée de 19,3 % à 21,3 % (46). Parallèlement, des changements environnementaux tels que l'augmentation de la consommation de tabac et d'alcool et la progression de l'obésité menacent la fertilité (7,47,48). Si la littérature épidémiologique et économique s'intéresse beaucoup à l'AMP (49,50), on ne dispose pas (ou peu) d'information sur les traitements médicamenteux (citrates de clomifène et gonadotrophines), et notamment sur l'évolution de leurs prescriptions dans le temps. Jusqu'à présent, seules deux études (réalisées en 2011 au Canada et en 2012 au Pays-Bas) ont examiné le

recours au traitement médicamenteux de l'infertilité (51,52). De façon inattendue, compte tenu des données épidémiologiques précédemment rappelées, ces études ont montré une diminution (ou une stabilité) de l'utilisation du citrate de clomifène. Aucune ne s'est intéressée aux gonadotrophines. Pourrait-il y avoir un effet de substitution entre ces deux traitements alors même que les recommandations de bonne pratique vont à l'encontre de cela ? Qu'en est-il de l'évolution du recours à ces traitements en France ?

De plus, il existe peu d'articles récents dans la littérature ayant examiné les ressources allouées aux traitements de l'infertilité. Leurs résultats varient d'une étude à l'autre en fonction de l'horizon temporel choisi, de la perspective adoptée et des dépenses prises en compte. La distribution des dépenses du traitement de l'infertilité dans le temps n'est pas abordée dans ces travaux (53–55), et ils sont réalisés dans des pays où les dépenses de soins sont largement supportées par les assurances privées ou les patients eux-mêmes. En France, les actes d'AMP, coûteux de plusieurs centaines à plusieurs milliers d'euros, sont pris en charge à 100 % par l'Assurance Maladie (pour au maximum de 6 IUI ou 4 tentatives de FIV pour obtenir une grossesse). Cette prise en charge est la même pour tous (couple hétérosexuel, couple formé de 2 femmes, femme non mariée). Les traitements médicamenteux sont remboursés à hauteur de 70%. Si le prix du clomifène est faible (de l'ordre de quelques euros par boîte), les gonadotrophines en revanche ont un prix plus élevé (plusieurs centaines d'euros par boîte). L'effet volume pourrait-il créer la surprise ? Il serait utile de disposer de données qui renseignent sur le poids économique de l'infertilité supporté par la collectivité, ce qui n'est pas le cas aujourd'hui en France. Pourtant, depuis quelques années, les chercheurs ont accès aux bases de données de l'assurance maladie comme par exemple l'Echantillon généraliste de bénéficiaires (EGB). Dans un contexte de ressources rares, renseigner les pouvoirs publics pourrait être une justification suffisante. Enfin, si l'incidence du cancer de l'enfant est heureusement faible (56), le risque d'infertilité à l'âge adulte de personnes ayant eu un cancer pédiatrique est 1,48 (IC_{95%} : 1,23 ; 1,78)

fois plus élevé dans cette population qu'en population générale (57). Cette cause d'infertilité n'est pas (ou peu) traitée dans la littérature. Le manque de sources de données a été jusqu'à présent le principal obstacle au développement de la recherche épidémiologique et économique dans ce domaine, tout particulièrement en France. Grâce à l'opportunité qui nous a été donnée de pouvoir accéder aux données de la French childhood cancer survivors study (FCCSS) appariées récemment aux données du Système national des données de santé (SNDS), et dans le prolongement de travaux déjà menés dans ce domaine sur l'excès de dépenses de soins chez les survivants de cancer (30), nous avons fait le choix de nous concentrer, avec une perspective économique, sur cette population des personnes survivantes d'un cancer dans l'enfance. Qu'en est-il du poids économique de l'infertilité chez ces personnes ? De l'influence des comorbidités associées ? Quels traitements du cancer sont-ils vecteurs de dépenses ?

Hypothèses de travail

Du fait d'une littérature pauvre sur la valorisation du poids économique de l'infertilité en population générale, nous n'avons fait aucune hypothèse sur son ampleur. Si l'on s'attend à une part importante des hospitalisations et des actes techniques dans cette dépense, nous nous attendons également à une part importante des traitements médicamenteux.

Compte tenu des changements socio-démographiques et du contexte épidémiologique décrits ci-dessus, nous avons émis l'hypothèse d'une augmentation des volumes de citrate de clomifène et de gonadotrophines utilisés. Sur la base de la littérature, il est toutefois possible qu'il y ait une stabilité ou une diminution de l'utilisation du citrate de clomifène.

Enfin, nous avons fait l'hypothèse que le poids économique de la prise en charge de l'infertilité dans une population de femmes ayant été traitées pour un cancer pédiatrique était plus important que dans la population générale. Nous avons également fait l'hypothèse d'un lien

entre le type de traitement durant l'enfance, notamment la radiothérapie, et le coût de la prise en charge de l'infertilité à l'âge adulte.

Objectifs de recherche

Cette thèse propose de répondre à trois objectifs.

Le premier objectif était d'analyser l'ampleur et la répartition des dépenses liées au traitement de l'infertilité d'une cohorte de femmes suivies sur 3,5 ans, et d'estimer le poids économique du traitement de l'infertilité pour 10 000 femmes âgées de 18 à 50 ans en France.

Le deuxième objectif de cette thèse était de décrire les changements dans l'utilisation des deux principales classes de médicaments utilisés pour traiter l'infertilité. L'objectif secondaire était d'évaluer les facteurs associés à l'initiation du traitement par ces médicaments.

Le troisième objectif de cette thèse était d'estimer le poids économique de l'infertilité chez des femmes survivantes de cancer dans l'enfance et d'étudier ses déterminants.

Pour remplir ces trois objectifs nous avons utilisé l'EGB et la cohorte FCCSS que nous détaillerons dans le chapitre qui suit consacré à la description des bases de données et des méthodes d'appariement que nous avons mobilisées dans les chapitres 2, 3 et 4 de cette thèse.

9 CHAPITRE 1 : BASES DE DONNEES ET METHODES D'APPARIEMENT.

9.1 L'ÉCHANTILLON GENERALISTE DE BÉNÉFICIAIRE.

L'EGB est un échantillon représentatif, permanent et anonyme des personnes protégées par les régimes d'assurance maladie obligatoire et a été constitué par l'arrêté ministériel du 20 juin 2005 relatif à la mise en œuvre du système d'informations inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM). Il prévoit qu'un « un échantillon généraliste [...] représentatif des personnes protégées des régimes soit constitué afin d'assurer le suivi de la consommation de soins et des taux de recours aux soins. Sa durée de conservation est de vingt an au-delà de l'année en cours ».

En France, l'ensemble des bénéficiaires qui ont reçu une prestation de soins hors séjours hospitaliers publics, quel que soit leur régime d'affiliation, sont contenus dans le référentiel des bénéficiaires du SNIIRAM sur une période de 3 ans plus l'année en cours. Pour les régimes infogérés par ce système, les bénéficiaires qui n'ont perçu aucune prestation sont appelés « non consommateurs ». On ne dispose pas d'information sur les non consommateurs.

L'EGB a été créé pour remédier à ces 2 inconvénients (faible durée de suivi et absence des non consommateurs). Il s'agit d'un échantillon de bénéficiaires, consommant ou non, permettant ainsi de caractériser la population des bénéficiaires qui ne consomment pas. L'historique attendu de 20 ans peut permettre de réaliser des études longitudinales sur le parcours de soins. Il existe un autre avantage : les bénéficiaires sont identifiés par leur Numéro d'inscription au répertoire (NIR) crypté, qui reste inchangé de la naissance à la mort d'un individu.

Il contient des informations anonymes sur les caractéristiques sociodémographiques et médicales des bénéficiaires et les prestations

qu'ils ont perçues.

Les finalités de l'EGB sont multiples, il permet :

- La comparaison des pratiques aux référentiels et aux accords de bons usages ;
- L'évaluation des comportements de consommation de soins sur une longue période
- L'analyse des caractéristiques et des déterminants de la qualité de soins et la réalisation d'études épidémiologiques ou économiques.

L'EGB est constitué sur la base de la population des bénéficiaires du régime général, du régime agricole, du régime social des indépendants et de 10 Section locales mutualistes (SLM) (Figure 5). L'échantillon est constitué à partir d'un tirage au 1/97ème des bénéficiaires affiliés au sein des différents régimes participants. Les individus sont sélectionnés pour avoir la même distribution « tranche d'âge / sexe » que celle de la population totale.

Il existe 97 clés de sécurité dont l'objectif est de s'assurer qu'il n'y a pas eu d'erreur lors de l'entrée des 13 chiffres qui composent la carte vitale lors d'une saisie informatique (Figure 6).

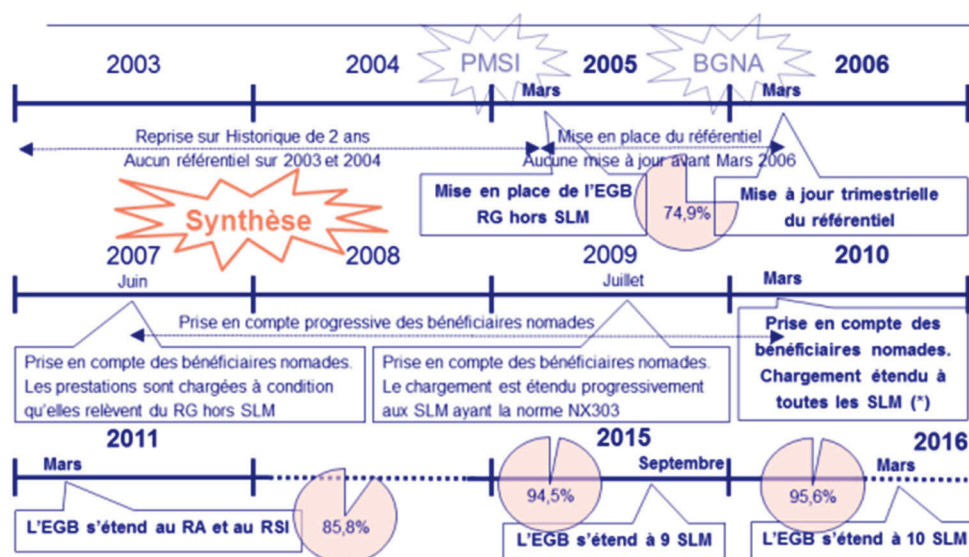


Figure 5 : Frise chronologique d'ajout des différents régimes dans l'EGB

Focus

Décrypter votre numéro de sécurité sociale

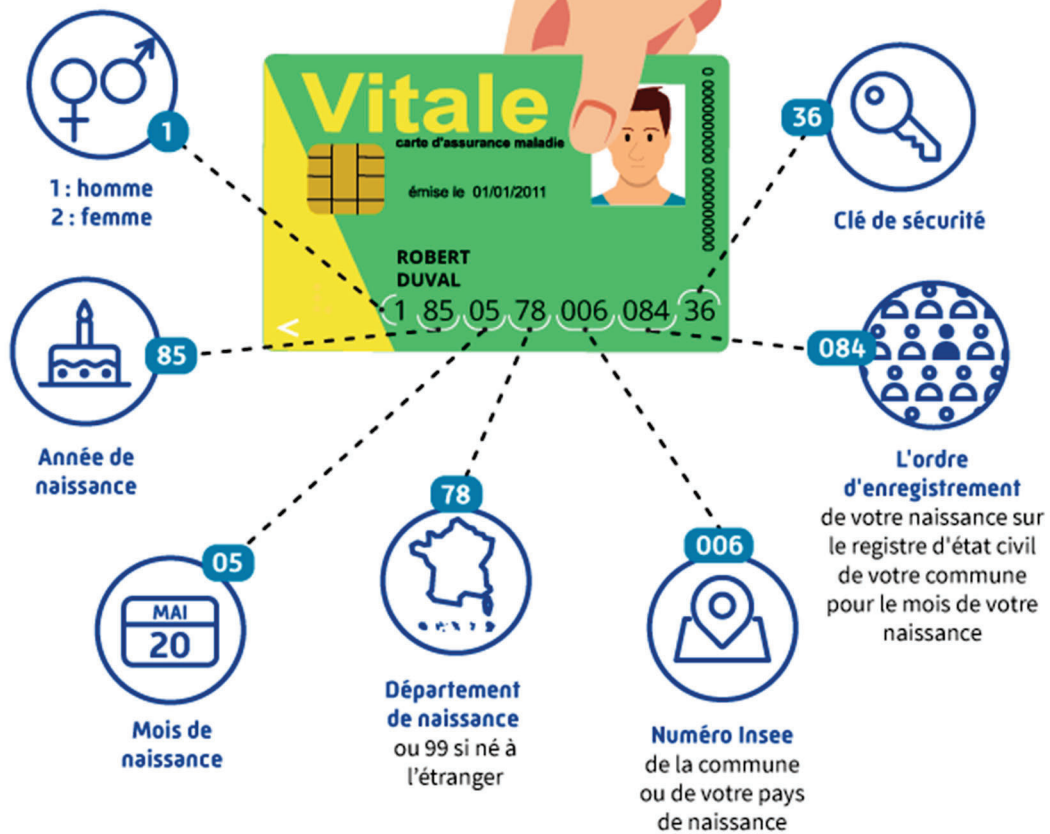


Figure 6 : Décrypter votre numéro de sécurité sociale

Données sources et principes d'alimentation

L'EGB est constitué en deux étapes avec une extraction des bénéficiaires de l'échantillon puis un appariement des consommations de soins issues du SNIIRAM et du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) (Figure 7).

Chaque trimestre, chaque régime sélectionne dans son référentiel administratif de bénéficiaires les individus consommant ou non dont le NIR est certifié au Répertoire national interrégimes des bénéficiaires de l'assurance maladie (RNIAM), organisme qui recense toutes les personnes affiliées à la sécurité sociale en France et permet de connaître le régime, la caisse et le cas échéant la SLM de rattachement de chaque personne à une date donnée et qui répond au critère de sondage de l'EGB.

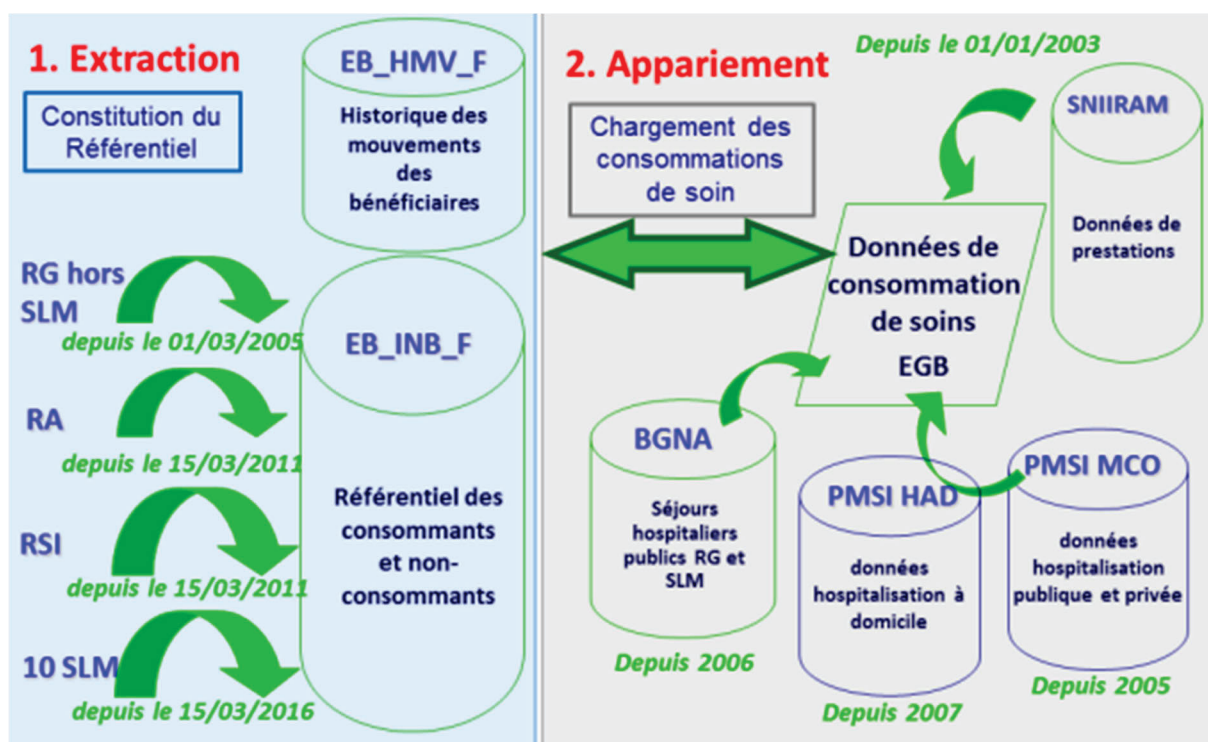


Figure 7 : Principe d'extraction et d'appariement des données de consommation de soins

Sont absents de la sélection :

- Les bénéficiaires de l'Aide médicale d'état (AME)
- Les bénéficiaires des SLM autres que les 10 intégrées en septembre 2015 et mars 2016
- Les migrants et les bénéficiaires ayant un NIR provisoire
- Les bénéficiaires décédés depuis plus de 27 mois.

Pour chaque bénéficiaire de l'EGB, on sélectionne ses identifiants SNIIRAM, complétés de son rang dans les référentiels de bénéficiaires. Dans le SNIIRAM et le PMSI, l'identifiant SNIIRAM ou l'identifiant anonyme du bénéficiaire est composé du triplet suivant :

- Du matricule NIR de l'ouvreur de droit (13 chiffres)
- De la date de naissance du bénéficiaire (8 chiffres)
- Du sexe du bénéficiaire (1 chiffre)

Périodicité de mises à jour

Le référentiel de l'EGB est mis à jour autour du 15 du dernier mois de chaque trimestre calendaire et s'enrichit des nouveau-nés et des individus nouvellement affiliés à l'un des organismes participants. Les sortants sont conservés et les informations administratives sur les bénéficiaires présents sont mises à jour.

Les données de consommation de soins du SNIIRAM pour les bénéficiaires du référentiel sont mises à jour mensuellement à la fin du mois M+1 des consommations remboursées le mois M et reprises trimestriellement pour les nouveaux entrants. Le PMSI est quant à lui chargé annuellement.

Historique et principe de constitution

Depuis 2008, l'EGB est ouvert à des utilisateurs externes à l'assurance maladie, travaillant dans des organismes publics de recherche ou d'études dans le domaine de la santé.

Ces utilisateurs ont souvent fait part à la Direction de la stratégie, des études et des statistiques de la Caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM), de leurs difficultés à exploiter les données de prestations de l'EGB en raison de leur très grande complexité.

Cela a conduit à proposer un modèle simplifié des données de prestations, appelé EGBsimplifié (EGBS).

Les membres du groupe de travail ont souhaité que toutes les informations concernant un même acte médical, une même indemnité journalière, etc. soient retracées sur une seule ligne de la table simplifiée des prestations, quelle que soit leur date de remboursement.

La base de données de l'EGBS n'est pas destinée à recenser les prestations remboursées à une date donnée par les différents régimes d'assurance maladie, comme cela est le cas dans les tables sources de l'EGB. Elle vise au contraire à retracer les actes médicaux et les autres prestations versées par ces régimes à un même bénéficiaire pour un même acte, exécuté par un même professionnel de santé à une même date.

Ainsi le principe d'alimentation de l'EGBS est de créer une unique observation par acte de base associé à un bénéficiaire donné, prescrit par un professionnel ou un établissement donné, exécuté par un professionnel ou établissement donné, à une date donnée.

L'EGBS est donc destiné à faciliter la réalisation d'études statistiques, économiques ou épidémiologiques par les utilisateurs de l'EGB.

La base de données de l'EGBS restructure les données sources. Les données sources (EGB) restent disponibles afin de permettre la recherche des informations qui ne sont pas chargées dans l'EGBS et de retourner aux informations détaillées.

Les données sources, et les données de l'EGBS peuvent être appariées avec toutes les autres sources d'information de l'EGB : le référentiel des bénéficiaires, les informations hospitalières du PMSI et les données d'hospitalisation publique.

L'EGB est constitué d'une table de prestations et de 9 tables d'actes affinés (Figure 8) :

- La table des actes affinés de biologie
- La table des actes affinés de la classification commune des actes médicaux
- La table des actes affinés de transport
- La table des pensions d'invalidité
- La table des actes affinés de pharmacie
- La tables des rentes d'accidents du travail
- La table de la liste des produits et prestations
- La table du détail des transports
- La table du codage en unités communes de dispensation

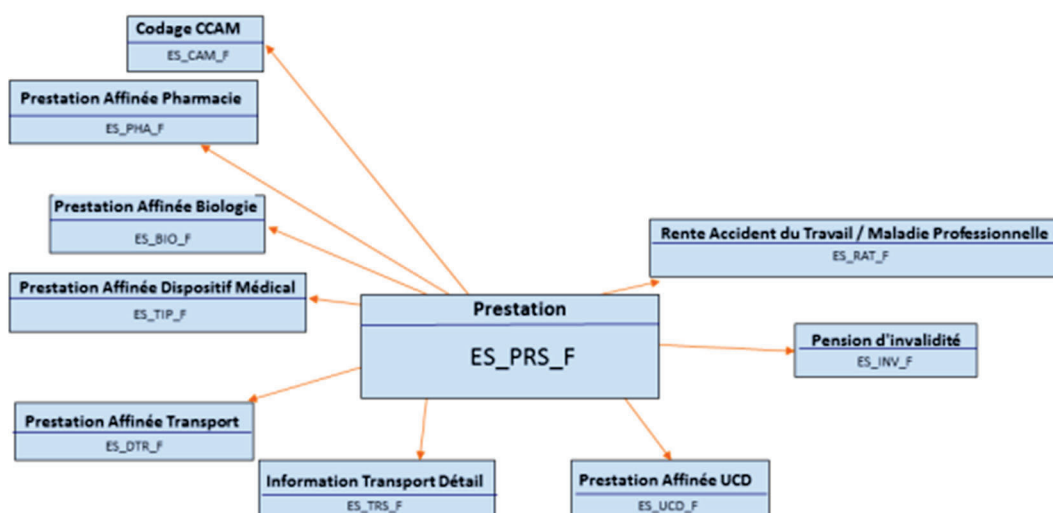


Figure 8 : Modèle en étoile de l'EGBS

Une ligne de la table prestation contient toutes les informations correspondant à un acte de base associé à un bénéficiaire donné, exécuté par un professionnel ou un établissement donné, prescrit par un professionnel ou un établissement donné, exécuté à une date donnée.

A la suite d'un acte de base peuvent survenir :

- Des compléments d'acte ou majorations, des éléments en sus d'un acte de base qui peuvent être pris en charge par l'assurance maladie (majoration de nuit, forfait hospitalier...)
- Une participation forfaitaire, un montant qui vient en déduction du remboursement d'un acte par l'assurance maladie
- Des régularisations d'actes.

Chaque table affinée peut être reliée à la table des prestations au moyen de la clé technique de jointure. Il n'existe pas de relation directe entre deux tables d'actes affinés. Certains actes ne donnent lieu à aucun acte affiné (consultations, visites par exemple). Lorsque l'acte générateur d'un soin donne lieu à des actes affinés, la prestation correspondante de l'EGBS ne peut être reliée qu'à une seule table affinée.

Nous avons mobilisé les données de l'EGB dans les chapitres 2 et 3 de cette thèse.

9.2 LA COHORTE FRENCH CHILDHOOD CANCER SURVIVOR STUDY

La Cohorte French Childhood Cancer Survivor Study (FCCSS) a initialement été constituée entre 1985 et 1995 pour évaluer les effets à long terme du traitement chez des enfants et jeunes adultes de moins de 20 ans ayant survécu au moins 5 ans à un diagnostic initial de cancer pédiatrique survenu après 1945 et avant 1986 (58). A cette époque la cohorte s'appelait Euro2K car elle incluait des survivants traités en France (\approx 3 300 personnes) et au Royaume-Uni (\approx 1 200 personnes).

En 2012, la cohorte s'est élargie à l'ensemble des enfants et jeunes adultes français de moins de 20 ans ayant survécu au moins 5 ans à un cancer pédiatrique avant 2000 et est constituée de 7 670 survivants (tableau 1). Cette cohorte contient des données uniquement de personnes traitées pour une tumeur solide ou un lymphome de cinq centres de cancérologie français. Les centres participant étaient l'Institut Gustave Roussy (région parisienne), l'Institut Curie (région parisienne), l'Institut Jean Godinot (Reims), le Centre de lutte contre le cancer Claudius Regaud (Toulouse) et le Centre de lutte contre le cancer Antoine Lacassagne (Nice).

En 2013, suite à un décret au conseil d'état, la cohorte FCCSS a obtenu l'autorisation d'effectuer un appariement probabiliste au SNIIRAM pour 3 794 des survivants. En 2020 l'appariement probabiliste au SNIIRAM, devenu SNDS, a permis de récupérer l'information pour de nouveaux patients permettant ainsi d'obtenir les données de 5 679 survivants.

Basée sur les dossiers médicaux des hôpitaux, la FCCSS contient des informations détaillées sur les caractéristiques cliniques et histopathologiques des premiers cancers et leur classification selon la troisième édition de la Classification internationale des cancers de l'enfant (ICCC) (96). Les informations sur les traitements administrés initialement ou pour les récurrences du premier cancer ont été recueillies à partir des dossiers médicaux et des dossiers de radiothérapie dans

les centres participants. Les données relatives à la radiothérapie ont été validées par des médecins ou des physiciens hospitaliers.

L'objectif du FCCSS est d'analyser les effets à long terme liés aux cancers de l'enfant et à leurs traitements sous tous leurs aspects - médicaux, sociaux, économiques et psychologiques - afin de tenter d'améliorer leur prise en charge et leur prévention.

Nous avons mobilisé les données de la FCCSS dans le chapitre 4 de cette thèse.

Tableau 1 : Caractéristiques des survivants inclus dans la cohorte FCCSS

Total	N = 7 670	%
Sexe		
Homme	4201	54,8
Femme	3469	45,2
Centres		
Institut Gustave Roussy	5504	71,8
Institut Curie	1917	25
Centre de cancérologie Antoine Lacas- sagne	15	0,2
Institut Jean Godinot	75	0,98
Centre de cancérologie Claudius Regaud	159	2,07
Année du diagnostic principal du cancer		
<1989	4691	61,2
>=1990	2979	38,8
Age au moment du diagnostic du cancer principal		
0-1	1727	22,5
2-4	1783	23,2
5-9	1736	22,6
10-14	1609	21
>14	815	10,6
Type de cancer initial		
Tumeur du rein	1128	14,7
Neuroblastome	1035	13,5
Lymphome	1279	16,7
Sarcome des tissus mous	819	10,7
Sarcome osseux	701	9,14
Tumeur du système nerveux central	1138	14,8
Tumeur des cellules gonadiques/germi- nales	439	5,72
Tumeur de la thyroïde	71	0,93
Rétinoblastome	619	8,07
Autre cancer solide	441	5,75
Traitement		
Ni radiothérapie, ni chimiothérapie	905	11,8
Radiothérapie	1089	14,2
Chimiothérapie	2569	33,5
Radiothérapie et chimiothérapie	3107	40,5
Situation en décembre 2022		
En vie	6167	80,4
Mort	1503	19,6

Nous allons maintenant exposer les grands principes de l'appariement, méthode statistique utilisée dans les chapitres 2 et 4 de ce travail de thèse, afin de pallier les limites des études menées sur les bases de données présentées ici.

9.3 APPARIEMENT, GRANDS PRINCIPES

L'un des principaux enjeux des études épidémiologiques et économiques est la prise en compte des différents biais pour que le résultat du critère de jugement principal soit le plus proche possible de la vraie valeur attendue.

Etude interventionnelle versus étude observationnelle

Un essai clinique randomisé en double aveugle bien conduit peut permettre d'évaluer l'effet causal d'une intervention. En effet, l'attribution de l'intervention est faite de façon aléatoire conduisant à des groupes comparables qui seront similaires en début d'étude en ce qui concerne les facteurs observables et non observés pouvant déterminer les résultats. Dans un contexte de maladie donnée, ces facteurs peuvent être la gravité de la maladie, les comorbidités ou d'autres facteurs pronostiques. Dans un essai contrôlé randomisé en double aveugle, il est considéré que la différence sur le résultat principal entre les deux groupes d'intervention est imputable à l'intervention.

A contrario, dans une étude observationnelle, les chercheurs collectent des données sans que l'intervention soit contrôlée, ce qui signifie que l'intervention n'est pas attribuée de manière aléatoire. Par conséquent, il n'est pas possible de présumer des similitudes entre les groupes d'interventions (59)

Bien que les essais cliniques randomisés permettent d'améliorer la validité interne des études, leurs caractéristiques de conception réduisent probablement la validité externe et donc la généralisation des résultats à la population cible (59)

Dans les études observationnelles, parmi les méthodes utilisées pour améliorer leur validité interne, il existe les méthodes d'appariement.

La méthode d'appariement

Lorsque deux groupes sont comparés a posteriori, l'appariement va permettre de capter une partie des facteurs confondants pouvant être responsable d'un biais et d'une conclusion biaisée. Son objectif est de tendre à égaliser la distribution des variables dans les groupes d'intervention. Il existe des méthodes alternatives aux méthodes d'appariement comme l'ajustement a posteriori dans un modèle de régression permettant la prise en compte de biais de confusion. Les méthodes d'appariement offrent plusieurs avantages significatifs. Premièrement, elles ne sont pas en opposition avec l'ajustement par régression. Les deux méthodes sont complémentaires et leur utilisation conjointe est souvent recommandée (59). Les méthodes d'appariement révèlent les zones de la distribution des covariables où il y a un chevauchement insuffisant entre les groupes de traitement et de contrôle. Dans de telles zones, les estimations de l'effet du traitement dépendraient fortement de l'extrapolation du modèle utilisé, ce qui peut conduire à des conclusions biaisées. Enfin, les méthodes d'appariement sont dotées d'outils simples d'évaluation de leurs performances.

Nous parlerons ici des méthodes d'appariement dans le cas où toutes les données relatives aux résultats sont déjà disponibles. L'objectif de l'appariement est de réduire le biais dans l'estimation de l'effet d'un traitement. Une caractéristique commune des méthodes d'appariement est que les valeurs des résultats ne sont pas utilisées dans le processus d'appariement, même si ces dernières sont disponibles au moment de l'appariement.

Les méthodes d'appariement sont utilisées depuis la première moitié du XXe siècle. Cependant, une base théorique pour ces méthodes n'a été développée que dans les années 1970 (60,61). Althausser et Rubin ont discuté dès les années 70 des questions pratiques associées à l'appariement : quelle doit être la taille du groupe contrôle pour obtenir un bon appariement, comment définir la qualité de l'appariement, comment définir que l'appariement est "suffisamment

proche" (62). Bon nombre des problèmes identifiés dans ce travail font l'objet de débats et de discussions continus.

Les premiers travaux ont montré qu'il était préférable qu'il y ait dans les études plus de sujets contrôles que de sujets traités, une faible différence initiale entre les groupes et une variance plus petite dans le groupe de traitement que dans le groupe contrôle sur les différentes covariables. Le traitement de plusieurs covariables était un défi en raison de problèmes à la fois computationnels et de données. Avec un nombre important de covariables, il devenait très difficile de réaliser un appariement avec des valeurs exactes ou très proches de toutes les covariables. Par exemple, il a été montré qu'avec des groupes initiaux de 671 sujets traités et 523 sujets de contrôle, il n'y avait que 23 paires correspondantes exactement sur six covariables catégorielles (63).

Une avancée importante a été réalisée en 1983 avec l'introduction du score de propension, défini comme la probabilité de recevoir le traitement compte-tenu des covariables observées (64). Le score de propension facilite la construction d'ensembles de correspondance avec des distributions similaires des covariables, sans nécessiter de correspondances exactes ou très proches sur toutes les variables individuelles.

Les étapes de réalisation dans l'appariement

Les méthodes d'appariement comportent quatre étapes clés, les trois premières représentant la "conception" et la quatrième l'"analyse" :

1. Définition de la "proximité" : la mesure de la distance utilisée pour déterminer si un individu est bien apparié à un autre,
2. Mise en œuvre d'une méthode d'appariement, compte tenu de cette mesure de la proximité,
3. Evaluation de la qualité des échantillons appariés résultants, et peut-être itération avec les étapes (1) et (2) jusqu'à l'obtention d'échantillons bien appariés,

4. Analyse du résultat et estimation de l'effet du traitement, compte-tenu de l'appariement effectué à l'étape (3).

La proximité, sélection des covariables

Le concept clé dans la détermination des covariables à inclure dans le processus d'appariement est celui de l'ignorabilité. Les méthodes d'appariement, et en fait la plupart des méthodes d'étude non expérimentales, reposent sur l'ignorabilité, ce qui suppose qu'il n'y a pas de différences non observées entre les groupes de traitement et de contrôle, conditionnellement aux covariables observées. Dans ce but, il est important d'inclure dans la procédure d'appariement toutes les variables connues et qui peuvent être liées à la fois à l'assignation du traitement et au résultat (65–67). Lors de l'appariement à l'aide des scores de propension, il y a peu de coûts à inclure des variables qui sont en réalité sans lien avec l'assignation de traitement, car elles auront peu d'influence sur le modèle de score de propension. Inclure des variables sans lien avec le résultat peut entraîner de légères augmentations de la variance. Cependant, exclure un confondant potentiellement important peut être très coûteux en termes de biais. Dans les petits échantillons, il peut ne pas être possible d'inclure un très grand nombre de variables. Dans ce cas, la priorité devrait être donnée aux variables censées être liées au résultat, car il y a un coût plus élevé en termes d'augmentation de la variance lors de l'inclusion de variables sans lien avec le résultat mais fortement liées à l'assignation de traitement (68). Une autre stratégie efficace consiste à inclure un petit ensemble de covariables connues pour être liées aux résultats d'intérêt, à effectuer l'appariement, puis à vérifier l'équilibre sur toutes les covariables disponibles, y compris les variables supplémentaires qui restent particulièrement déséquilibrées après l'appariement. Il est préférable que le processus de sélection des variables soit effectué sans utiliser les résultats observés et soit basé sur des recherches antérieures et une compréhension scientifique.

Il existe plusieurs types de distances telle que la distance exacte, la distance de Mahalanobis, le score de propension, etc. Dans cette thèse

nous avons utilisé la distance exacte et le score de propension. Nous ne détaillerons pas toutes ces mesures de distance.

Méthode d'appariement

Une fois qu'une mesure de distance a été sélectionnée, l'étape suivante consiste à utiliser cette distance pour effectuer l'appariement.

La figure 9, issue de l'aide SAS, illustre différentes possibilités. Par exemple :

- ✓ Dans un appariement exact, les variables de classification doivent être exactement appariées. En d'autres termes, les observations de chaque ensemble apparié doivent avoir les mêmes valeurs pour ces variables.
- ✓ Dans un appariement complet optimal (FULL), chaque cas est apparié avec un ou plusieurs témoins, et chaque témoin (s'il est apparié) est apparié avec un ou plusieurs cas.
- ✓ Dans un appariement dit du plus proche voisin (GREEDY), chaque témoin est apparié séquentiellement avec les k témoins les plus proches.
 - Dans sa forme la plus simple, l'appariement du plus proche voisin 1:1 sélectionne, pour chaque individu traité i, l'individu témoin ayant la plus petite distance par rapport à l'individu i. Une critique courante à l'égard de l'appariement 1:1 est qu'il peut écarter un grand nombre d'observations, ce qui semblerait réduire la puissance de l'étude. Cependant, la réduction de la puissance est souvent minimale, pour deux raisons principales. Premièrement, dans une comparaison de moyennes entre deux échantillons, la précision dépend largement de la taille du groupe le plus petit (69). Ainsi, si le groupe de traitement reste de même taille et que seul le groupe témoin diminue en taille, la puissance globale peut ne pas être réduite de manière significative (70). Deuxièmement, la puissance augmente lorsque les groupes se ressemblent plus en raison de la

réduction de l'extrapolation et de la plus grande précision obtenue lors de la comparaison de groupes similaires par rapport à des groupes très différents. C'est également ce qui explique l'augmentation de la puissance lors de l'utilisation de paires appariées dans les expériences randomisées.

- Une autre forme consiste à appairer selon le même principe un individu traité à k témoins. C'est cette méthode que nous avons utilisée dans le chapitre 4.

Evaluation de la qualité des échantillons appariés dans les scores de propension

L'évaluation de la qualité des échantillons appariés repose sur plusieurs critères. Le plus courant est la différence entre les moyennes de chaque covariable, divisée par l'écart-type dans le groupe traité complet. Cette mesure, parfois appelée "biais standardisé" ou "différence standardisée des moyennes", est similaire à une taille d'effet et est comparée avant et après l'appariement (71). La différence standardisée des moyennes doit être calculée pour chaque covariable. Pour les covariables binaires, on peut soit utiliser cette même formule (en les traitant comme si elles étaient continues), soit calculer une simple différence de proportions. Rubin a présenté trois mesures d'équilibre basées sur la théorie de Rubin et Thomas (67) qui fournissent une vue d'ensemble de l'équilibre des covariables :

- ✓ La différence standardisée des moyennes du score de propension
- ✓ Le rapport des variances du score de propension dans le groupe traité et le groupe contrôle
- ✓ Pour chaque covariable, le rapport de la variance des résidus orthogonaux au score de propension dans le groupe traité et le groupe témoin.

Dans nos différents travaux, nous avons opté pour des méthodes d'appariement exacte et par score de propension dont nous reparlerons dans les chapitres concernés.

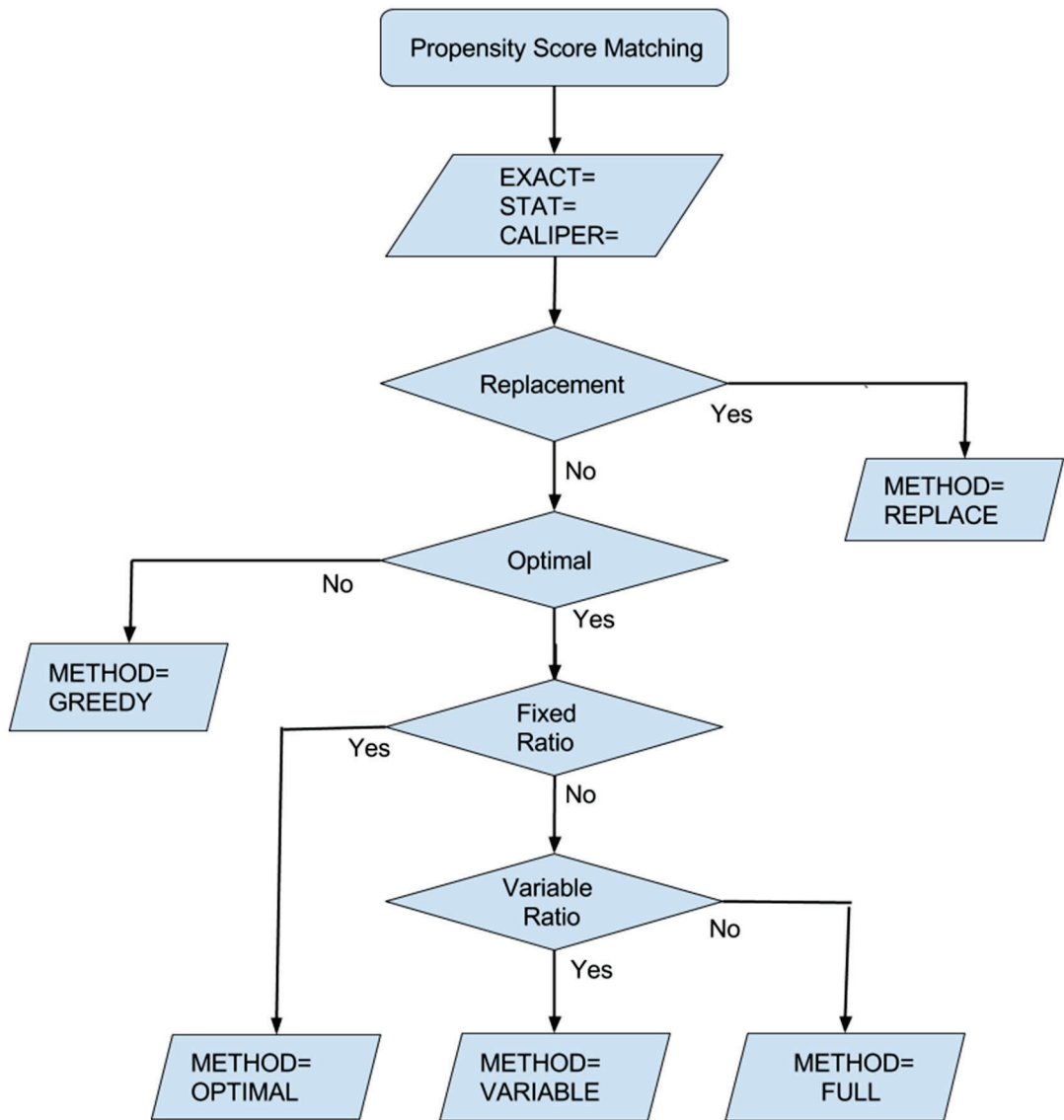


Figure 9 : Options d'appariement par score de propension (72)#

10 CHAPITRE 2 : POIDS ECONOMIQUE DU TRAITEMENT DE L'INFERTILITE ET DISTRIBUTION DES DEPENSES

Ce chapitre a fait l'objet d'une publication dans la revue BMC Health Services Research :

Bourrion B, Panjo H, Bithorel PL, de La Rochebrochard E, François M, Pelletier-Fleury N. The economic burden of infertility treatment and distribution of expenditures overtime in France: a self-controlled pre-post study. BMC Health Services Research. 15 avr 2022;22(1):512

10.1 INTRODUCTION

Dans la majorité des pays, le coût est un facteur important dans l'accès au traitement de l'infertilité, y compris dans certains pays développés où l'assurance privée prévaut (73). Il ne semble pas que ce soit le cas en France, où le traitement de l'infertilité est pris en charge à 100 % par l'assurance maladie, sous réserve de la validation d'un protocole de soins en ALD pour les femmes jusqu'à l'âge de 43 ans. Cette prise en charge est basée sur le tarif conventionnel de l'assurance maladie. Pour celles qui préfèrent s'adresser à des hôpitaux privés ou à des gynécologues pratiquant des dépassements d'honoraires, les assurances complémentaires auxquelles les patientes ont souscrit peuvent prendre en charge le coût des soins. Les taux de prise en charge sont très variables d'une assurance à l'autre. Cependant, si la santé n'a pas de prix, elle a un coût qu'il est important d'objectiver pour éclairer les décideurs publics. C'est ce que nous faisons dans cet axe de thèse. En effet, dans un contexte de ressources rares, qui n'est pas spécifique à la France, la question du coût d'opportunité est importante à considérer. Le coût d'opportunité désigne la perte de bénéfice qu'il y aurait à s'engager dans le financement d'un traitement, en l'occurrence celui de l'infertilité, par rapport à l'engagement dans un traitement alternatif offrant un meilleur rendement, dans le même

secteur de soins ou dans un autre.

L'objectif de ce premier axe était d'analyser l'ampleur et la répartition des dépenses liées au traitement de l'infertilité d'une cohorte de femmes suivies sur 3,5 ans, et d'estimer le poids économique du traitement de l'infertilité pour 10 000 femmes âgées de 18 à 50 ans en France.

10.2 MATERIELS ET METHODES

Base de données

L'EGB a été décrit dans un chapitre dédié. Nous revenons ici sur les éléments essentiels à la compréhension de ce chapitre.

L'EGB est une base de données française créée et maintenue par la CNAM. Il s'agit d'un échantillon représentatif en termes d'âge et de sexe au 1/97e du Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM) couvrant 98 % de la population française (74). Dans cette thèse, nous avons utilisé les données concernant les individus affiliés au régime général d'assurance maladie qui couvre 76 % de la population française. L'EGB est une base de données médico-administrative qui comprend plus de 660 000 individus, qu'ils consomment ou non des soins de santé. Il s'agit d'une cohorte ouverte qui est continuellement mise à jour avec l'entrée de nouveaux bénéficiaires et des nouveau-nés. L'EGB contient des informations exhaustives sur tous les soins ambulatoires effectués et remboursés par l'assurance maladie. Il contient également des informations sur les données administratives spécifiques aux patients, telles que la date de naissance, le sexe, le lieu de résidence et les conditions de remboursement des soins (couverture totale ou partielle des assurés). L'EGB est relié au Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) qui constitue la base de données des hôpitaux privés et publics. Le PMSI est une base de données médico-administrative sur les séjours hospitaliers qui, à visée recherche, permet d'évaluer les coûts des séjours. Il fournit des informations exhaustives sur les soins hospitaliers publics et privés en France, telles que les diagnostics codés par les médecins, en utilisant la Classification internationale des maladies, 10e version (CIM-10), les comorbidités associées, les dates et les durées des séjours. Le PMSI contient également des informations sur les consultations externes réalisées à l'hôpital.

Dans cet axe de thèse, nous avons utilisé plusieurs variables qui ont

servi de proxy d'offre et de demande de soins :

- ✓ L'Affection de longue durée (ALD). Il s'agit d'affections dont la gravité et/ou le caractère chronique nécessitent un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse. Elle implique une prise en charge à 100% sur la base du tarif de remboursement de l'Assurance maladie. Elle est utilisée comme proxy individuel de recours et de consommation de soins.
- ✓ La Couverture maladie universelle (CMU, actuelle Complémentaire santé solidaire (C2S)). Une personne pouvait bénéficier de la CMU en 2013 si elle résidait légalement en France depuis plus de 3 mois et si ses ressources étaient inférieures à un plafond fixé en fonction de la composition du foyer. La CMU dispense les patients de l'avance des frais. Elle est utilisée comme proxy du statut socio-économique individuel.
- ✓ L'indice de défavorisation sociale (FDep13). Le FDep13 est une mesure écologique qui caractérise le statut socio-économique d'un individu en fonction de son code postal de résidence (75). Il est défini au niveau du code postal comme la première composante d'une analyse en composantes principales des quatre variables suivantes : le revenu médian des ménages, le pourcentage de diplômés dans la population de plus de 15 ans, le pourcentage de travailleurs dans la population active et le taux de chômage. Il est utilisé comme proxy du statut socio-économique individuel.
- ✓ L'Accessibilité potentielle localisée (APL) mesure l'adéquation spatiale entre l'offre et la demande de soins de santé à l'échelle de la ville en considérant également l'offre de médecins et la demande des communes environnantes (76). Cet indicateur met en évidence les disparités dans l'offre de soins, qu'un indicateur de densité classique, calculé à une échelle beaucoup plus large, tend à masquer (exemple, la densité médicale). L'APL prend en compte le niveau d'activité des professionnels en exercice ainsi que la structure par âge de la population de chaque commune, qui influent sur les besoins en soins de santé. L'APL existe notamment pour les médecins généralistes et les gynécologues. Le calcul de

L'APL aux gynécologues prend en compte : les cabinets de gynécologues libéraux, y compris les cabinets secondaires ; leur activité comptabilisée en équivalents temps plein estimée à partir du nombre d'actes réalisés dans l'année ; et une estimation du temps de recours en fonction de la distance à parcourir pour y accéder (comprise entre 0 et 45 minutes avec des seuils à 15 min, 30 min et 45 min). Il est défini en équivalent temps plein pour 100 000 habitants. L'APL est utilisé comme proxy de l'offre de soins dans la ville d'habitation.

Ethique

L'accès à l'EGB (données pseudonymisées) est soumis à une formation et à une autorisation préalables. L'EGB a été approuvé par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

Population

Toutes les femmes ayant acheté au moins un traitement médicamenteux de l'infertilité (Annexe 1) en 2014 et qui n'ont reçu aucun de ces traitements au cours des trois années précédentes ont été incluses dans l'étude, à la date de leur premier achat (année glissante entre 2011 et 2014). La date d'inclusion dans l'étude était la date d'achat du premier traitement de l'infertilité en 2014. La population de l'étude était limitée aux femmes âgées de 18 à 50 ans en 2014, résidant en France métropolitaine, affiliées au régime général, et ne présentant pas d'ALD, pendant la période de suivi de 3 ans après le début de l'inclusion (année glissante entre 2014 et 2017). Lorsqu'une femme accouchait, son suivi était censuré au moment du début de la grossesse, mesuré par la date estimée du premier jour de la grossesse.

Conception de l'étude

Nous avons réalisé une étude autocontrôlée avant-après pour évaluer le poids économique de l'infertilité. La différence de dépense des ressources de santé a été calculée pour chaque femme, par semestre. Les ressources de santé prises en compte étaient les hospitalisations

(publiques et privées), les actes de pharmacie, les consultations, les actes techniques, la biologie. Une catégorie autre comprenait les soins infirmiers, les actes de sage-femme, les actes de kinésithérapie, les soins dentaires, la prise en charge des transports, les dispositifs et services médicaux et les indemnités journalières. Les dépenses ont été considérées au cours des 2 semestres précédant la date d'inclusion (prétraitement) et des 6 semestres suivants (post-traitement) (année glissante entre 2013 et 2017), soit 3,5 ans de suivi car le 1^{er} semestre nous sert de référence. Pour contrôler tout changement dans le temps de l'utilisation des ressources de santé indépendamment de l'infertilité, nous avons sélectionné un groupe de témoins appariés et effectué la même évaluation des dépenses 2 semestres avant et 6 semestres après selon la date index des cas auxquels ils étaient appariés. Les dépenses associées à l'infertilité ont été calculées comme une différence de différence (DiD), dans laquelle la différence entre les dépenses des patients traités pour infertilité (cas) et des témoins a été considérée comme attribuable à l'infertilité.

Méthode d'appariement

Comme évoqué dans le chapitre 1, pour analyser l'effet causal d'un traitement en limitant l'influence de biais de confusion non mesurés, le gold standard est de réaliser une randomisation sur la variable explicative. Ici, nous étions dans le cadre d'une étude observationnelle, il n'était donc pas possible de réaliser une randomisation. Nous avons utilisé la méthode d'appariement exact pour sélectionner le groupe de témoins. La méthode d'appariement exact est une méthode qui associe aux cas (le groupe de traitement) un ou plusieurs témoins présentant des caractéristiques d'appariement identiques (77). Le groupe de témoins a été constitué en plusieurs phases. Dans un premier temps, nous avons sélectionné toutes les femmes âgées de 18 à 50 ans en 2014, n'ayant pas reçu de traitement de l'infertilité entre 2011 et 2017, résidant en France métropolitaine et affiliées au régime général. Tout comme les femmes traitées pour infertilité, nous avons limité la population des témoins aux femmes n'ayant pas d'ALD ou

n'ayant pas été traitées pour un cancer au cours de la période de suivi. Deuxièmement, pour chaque cas du groupe traité, des témoins ont été tirés au sort sur chacune de ces quatre variables recueillies en 2013 : l'âge (en six catégories), la CMU comme variable binaire, le quintile du FDep13, le quintile de l'APL.

Les témoins appariés à un cas ayant accouché au cours du suivi ont été censurés au moment du début de la grossesse du cas. Les témoins appariés qui ont eux-mêmes accouché pendant le suivi n'ont pas été censurés.

Analyse économique

Nous avons réalisé une régression linéaire pour estimer la DiD (78–80) en partant de l'hypothèse que la différence entre les groupes (cas et témoins) serait restée constante en l'absence de traitement. La DiD a été estimée à partir du terme d'interaction entre le temps et le groupe de traitement dans un modèle de régression linéaire, comme suit (Annexe 2 et 3) :

$$y_{ij} = \alpha + \beta l_i + \sum_{j \neq -1} \lambda_j S_{ji} + \sum_{j \neq -1} \delta_j S_{ji} \times l_i + \varepsilon_{ij}$$

où y_{ij} est la dépense totale de la i^e femme au j^e semestre ;

l_i est l'indicateur du groupe de traitement, du groupe de cas ($l_i=1$) ou du groupe de témoins ($l_i=0$) ;

S_{ji} représente le j^e semestre de la i^e femme pour $j=1, \dots, 8$:

$$\left\{ \begin{array}{l} S_{-1i} = \mathbb{1}_{(t \in [1 \dots 6])} \Rightarrow 1 \text{ to } 6 \\ S_{0i} = \mathbb{1}_{(t \in [7 \dots 12])} \Rightarrow 7 \text{ to } 12 \\ S_{1i} = \mathbb{1}_{(t \in [13 \dots 18])} \Rightarrow 13 \text{ to } 18 \\ S_{2i} = \mathbb{1}_{(t \in [19 \dots 24])} \Rightarrow 19 \text{ to } 24 \\ S_{3i} = \mathbb{1}_{(t \in [25 \dots 30])} \Rightarrow 25 \text{ to } 30 \\ S_{4i} = \mathbb{1}_{(t \in [31 \dots 36])} \Rightarrow 31 \text{ to } 36 \\ S_{5i} = \mathbb{1}_{(t \in [37 \dots 42])} \Rightarrow 37 \text{ to } 42 \\ S_{6i} = \mathbb{1}_{(t \in [43 \dots 48])} \Rightarrow 43 \text{ to } 48 \end{array} \right.$$

où $t=1, \dots, 48$ est le nombre de mois écoulés depuis janvier 2013 ;

Nous avons choisi le semestre -1 (S_{-1i} , 1 à 6) comme référence.

α est la dépense moyenne dans le groupe de témoins au semestre -1;

β est le différentiel des dépenses moyennes (toutes dépenses confondues) entre les cas et les témoins au semestre -1 ;

λ_j est le différentiel de dépenses moyennes (toutes dépenses confondues) entre le semestre j et le semestre -1, dans le groupe de témoins ;

δ_j est la différence de différence entre les cas et les témoins entre le semestre j et le semestre -1, c'est-à-dire les dépenses liées à l'infertilité.

Ce modèle a permis de calculer les dépenses associées à l'infertilité au cours du semestre précédant le début du traitement (semestre 0) et ceux des 6 semestres suivants, ainsi que les dépenses associées à l'infertilité par femme et pour 10 000 femmes sur la période de suivi de 3,5 ans. En utilisant la méthode de DiD, nous avons également examiné séparément les différents postes de dépenses : hospitalisation (publique et privée), pharmacie, consultations, actes techniques, biologie, autres (soins infirmiers, sage-femme, kinésithérapie, soins dentaires, transports, indemnités journalières), ainsi que leur répartition dans le temps.

En incluant le semestre 0 dans la période de traitement, nous avons

supposé qu'il s'agissait d'une période pendant laquelle les femmes étaient plus susceptibles que d'habitude de recourir aux soins en raison de leurs troubles de la fertilité (malaise, anxiété, bilan étiologique, etc.).

Nous avons utilisé la procédure MIXED de SAS 9.4. Dans l'analyse des profils de réponse, aucune tendance temporelle spécifique n'est supposée. Au lieu de cela, les moments de mesure sont considérés comme des niveaux de facteur discret. Afin de prendre en compte les données répétées relatives aux mêmes femmes, nous avons calculé l'estimateur empirique ("sandwich") de la covariance pour corriger toute erreur de spécification de la covariance (81,82). Les données ont été supposées gaussiennes et leur vraisemblance a été maximisée pour estimer les paramètres du modèle.

Une perspective sociétale a été adoptée. Les dépenses (intervalle de confiance à 95 %) ont été converties en euros de 2020, aucun taux d'actualisation n'a été appliqué.

10.3 RESULTATS

Parmi les 615 805 personnes figurant dans la base de données en 2014, un total de 10 459 participantes ont été incluses dans l'étude : 556 femmes incidentes traitées pour infertilité et répondant aux critères d'inclusion ont été appariées à 9 903 témoins (1:18). Plus de 60 % des cas étaient âgés de 25 à 35 ans (tableau 2).

Variables d'appariement		Cas (N = 556)	Témoins appariés (N = 9 903)	
		%(n)	%(n)	
AGE	18-24	10,61 (59)	10,72 (1 062)	NS ^a
	25-30	36,69 (204)	36,57 (3 622)	
	31-35	25,72 (143)	25,47 (2 522)	
	36-40	17,99 (100)	18,18 (1 800)	
	41-42	5,58 (31)	5,60 (555)	
	43-50	3,42 (19)	3,45 (342)	
APL (quintile)	1st (moins défavorisés)	19,96 (111)	20,03 (1 984)	NS
	2nd	19,96 (111)	19,80 (1 961)	
	3rd	20,32 (113)	20,45 (2 025)	
	4th	19,78 (110)	19,54 (1 935)	
	5th (plus défavorisés)	19,96 (111)	20,18 (1 998)	
FDep13 (quintile)	1st (moins défavorisés)	19,96 (111)	20,20 (2 000)	NS
	2nd	19,96 (111)	19,83 (1 964)	
	3rd	20,14 (112)	20,23 (2 003)	
	4th	19,96 (111)	19,72 (1 953)	
	5th (plus défavorisés)	19,96 (111)	20,02 (1 983)	
CMU	Non	88,31 (491)	88,93 (8 807)	NS
	Oui	11,69 (65)	11,07 (1 096)	

APL : quintile de l'Accessibilité potentielle localisée au gynécologue (mesure l'adéquation spatiale entre l'offre et la demande de soins au niveau de la ville)

FDep13 : Indice de désavantage social (mesure écologique qui caractérise l'environnement socio-économique dans lequel vivent les individus d'une zone géographique donnée à un moment donné, sur la base du pourcentage de travailleurs dans la population active, du pourcentage de diplômés de l'enseignement secondaire âgés de 15 ans et plus, du pourcentage de chômeurs dans la population active et du revenu médian des ménages)

CMU : Couverture Maladie Universelle (permet une dispense d'avance de frais). Elle est utilisée ici comme proxy du statut socio-économique individuel)

Tableau 2 : Caractéristiques des femmes

Trois cent deux (54%) femmes traitées pour infertilité ont accouché pendant la période de suivi (voir le nombre de femmes restant dans l'étude à la fin de chaque semestre dans la figure 10).

Analyse descriptive des dépenses globales de santé

Par rapport aux témoins, on observe que les dépenses de santé globales des femmes traitées pour infertilité ont fortement augmenté au cours des six premiers mois de la prise en charge de l'infertilité (Figure 10), passant de 1 120 (IC_{95%} : 986 ; 1 254) euros au semestre 0, c'est-à-dire avant le traitement, à 2 536 (IC_{95%} : 2 291 ; 2 782) euros au semestre 1, pour atteindre un plateau les deux semestres suivants (semestre 2 et 3), et diminuer ensuite jusqu'au semestre 6 à 1 521 (IC_{95%} : 1 237 ; 1 806) euros. On peut également noter que les dépenses de santé des femmes traitées pour infertilité (907 (IC_{95%} : 760 ; 1 054) euros) étaient déjà supérieures à celles des témoins (431 (IC_{95%} : 392 ;

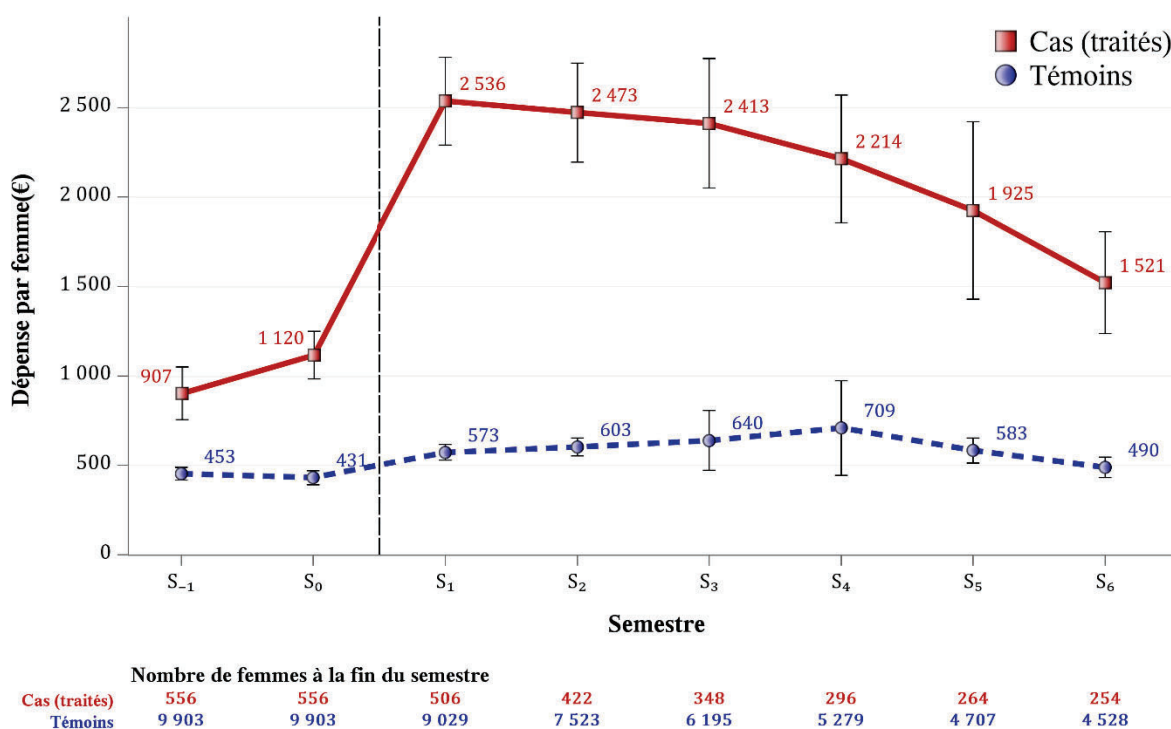


Figure 10 : Dépenses totales de santé (euros) par femme et par semestre chez les cas (en rouge) et les témoins (en bleu) avant et après le premier achat d'un traitement lié à l'infertilité (ligne pointillée)

471) euros) au semestre -1, et qu'elles étaient sur une pente ascendante avant le premier achat de traitement de fertilité (semestre 0).

Les dépenses de pharmacie ont augmenté de façon importante de 112 (IC_{95%} 85 ; 138) euros au semestre 0 à 808 (IC_{95%} 707 ; 898) euros au semestre 1 et diminué de façon rapidement progressive jusqu'au 6^{ème} semestre mais sans rejoindre le niveau de départ (266 (IC_{95%} : 193 ; 340) euros) (Figure 11). Les figure 12, 13, 14 et 15 représentent respectivement l'évolution des dépenses d'hospitalisation, de consultation, d'actes techniques et de biologie par femme et par semestre chez les cas et les témoins avant et après le premier achat d'un traitement lié à l'infertilité.

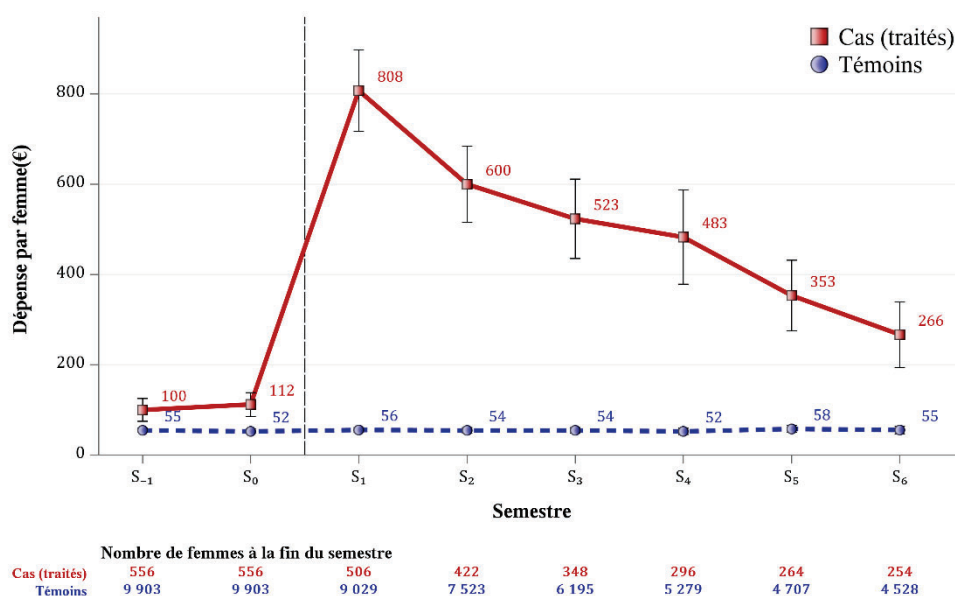
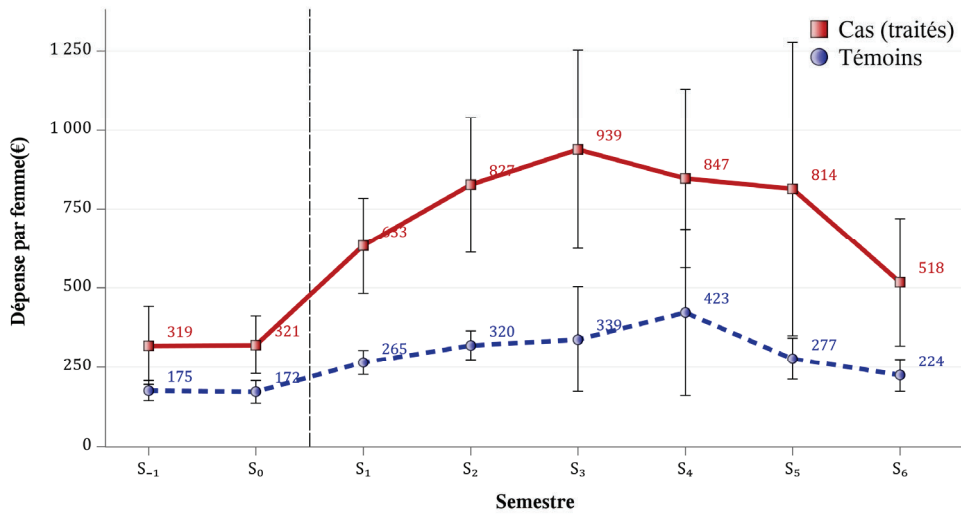
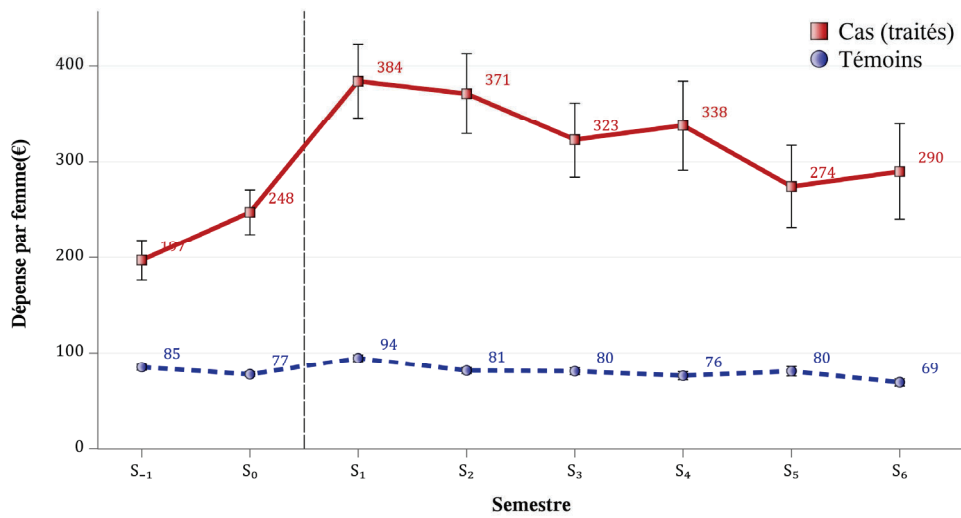


Figure 11 : Dépenses de pharmacie (euros) par femme et par semestre chez les cas (en rouge) et les témoins (en bleu) avant et après le premier achat d'un traitement lié à l'infertilité (ligne pointillée)



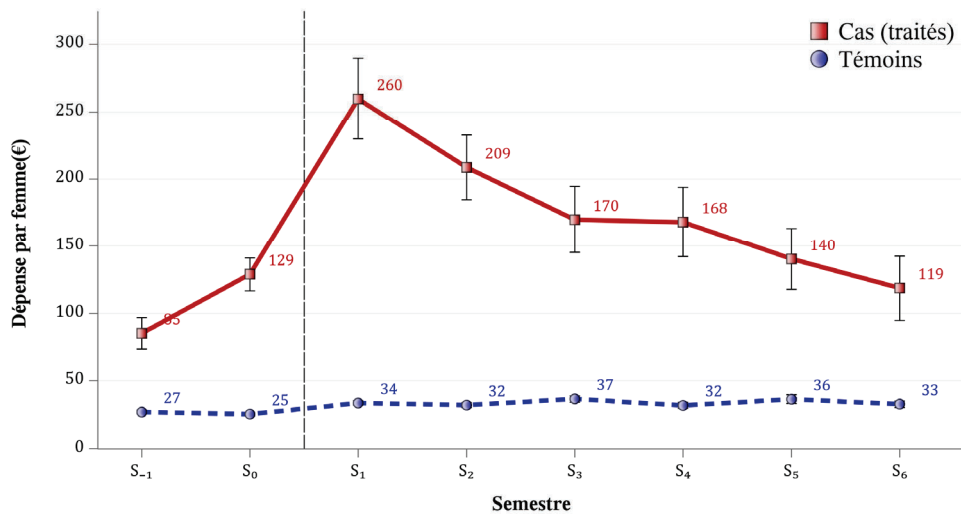
Nombre de femmes à la fin du semestre	
Cas (traités)	556
Témoins	9 903
Cas (traités)	556
Témoins	9 903
Cas (traités)	506
Témoins	9 029
Cas (traités)	422
Témoins	7 523
Cas (traités)	348
Témoins	6 195
Cas (traités)	296
Témoins	5 279
Cas (traités)	264
Témoins	4 707
Cas (traités)	254
Témoins	4 528

Figure 12 : Dépenses d'hospitalisation (euros) par femme et par semestre chez les cas (en rouge) et les témoins (en bleu) avant et après le premier achat d'un traitement lié à l'infertilité (ligne pointillée)



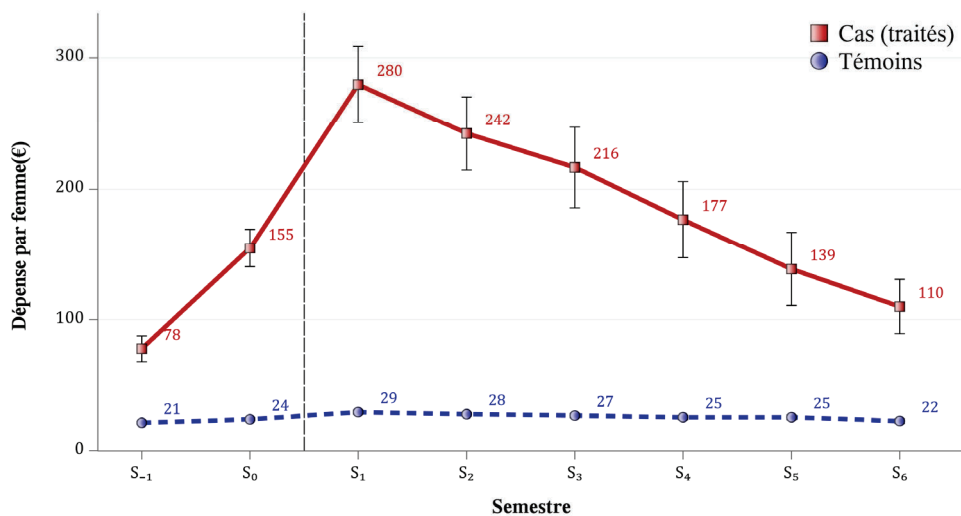
Nombre de femmes à la fin du semestre	
Cas (traités)	556
Témoins	9 903
Cas (traités)	556
Témoins	9 903
Cas (traités)	506
Témoins	9 029
Cas (traités)	422
Témoins	7 523
Cas (traités)	348
Témoins	6 195
Cas (traités)	296
Témoins	5 279
Cas (traités)	264
Témoins	4 707
Cas (traités)	254
Témoins	4 528

Figure 13 : Dépenses de consultation (euros) par femme et par semestre chez les cas (en rouge) et les témoins (en bleu) avant et après le premier achat d'un traitement lié à l'infertilité (ligne pointillée)



Nombre de femmes à la fin du semestre	
Cas (traités)	556 556 506 422 348 296 264 254
Témoins	9 903 9 903 9 029 7 523 6 195 5 279 4 707 4 528

Figure 14 : Dépenses des actes techniques (euros) par femme et par semestre chez les cas (en rouge) et les témoins (en bleu) avant et après le premier achat d'un traitement lié à l'infertilité (ligne pointillée)

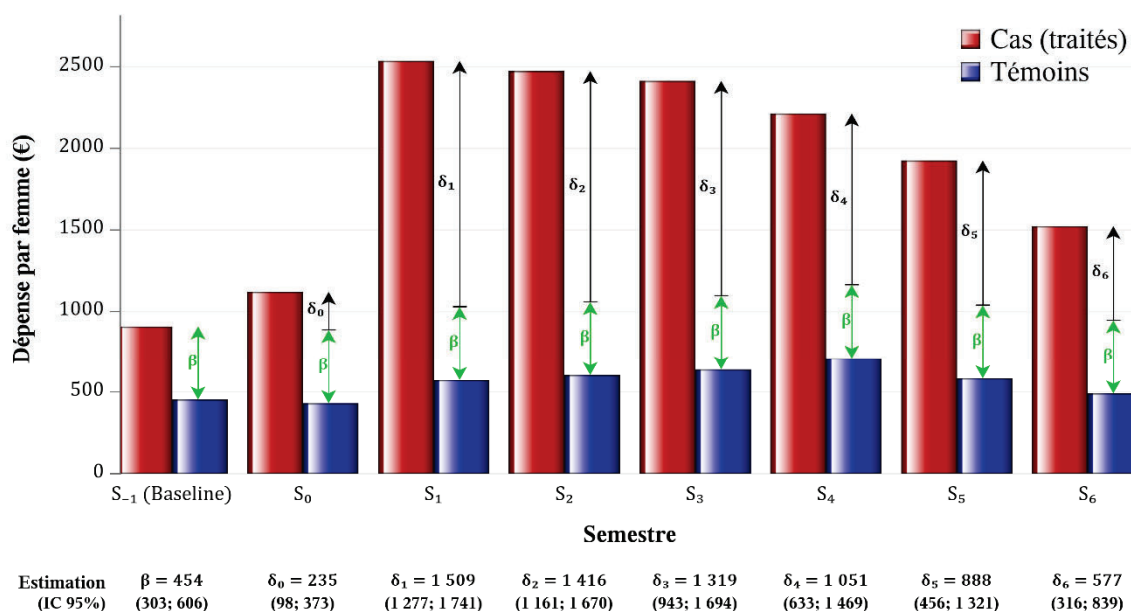


Nombre de femmes à la fin du semestre	
Cas (traités)	556 556 506 422 348 296 264 254
Témoins	9 903 9 903 9 029 7 523 6 195 5 279 4 707 4 528

Figure 15 : Dépenses de biologie (euros) par femme et par semestre chez les cas (en rouge) et les témoins (en bleu) avant et après le premier achat d'un traitement lié à l'infertilité (ligne pointillée)

Estimation des dépenses liées à l'infertilité par la méthode de DiD

Les dépenses de santé spécifiquement liées aux traitements de l'infertilité et la répartition des différents postes de dépenses variaient d'un semestre à l'autre. Les dépenses liées à l'infertilité (mesurées par le δ_j présenté dans la Figure 16) ont augmenté au cours du premier semestre, passant de 235 (IC_{95%} : 98 ; 373) euros au semestre 0, c'est-à-dire avant traitement, à 1 509 (IC_{95%} : 1 277 ; 1 741) euros au semestre 1, avec un plateau aux semestres 2 (1 416 (IC_{95%} : 1 161 ; 1 670) euros) et 3 (1 319 (IC_{95%} : 943 ; 1 694) euros), puis diminuant jusqu'au semestre 6 (577 (IC_{95%} : 316 ; 839) euros) (Figure 16). Les figure 17, 18, 19 et 20 représentent respectivement l'estimation des dépenses d'hospitalisation, de consultation, d'actes techniques et de biologie liée à l'infertilité par la méthode de la différence de différence.

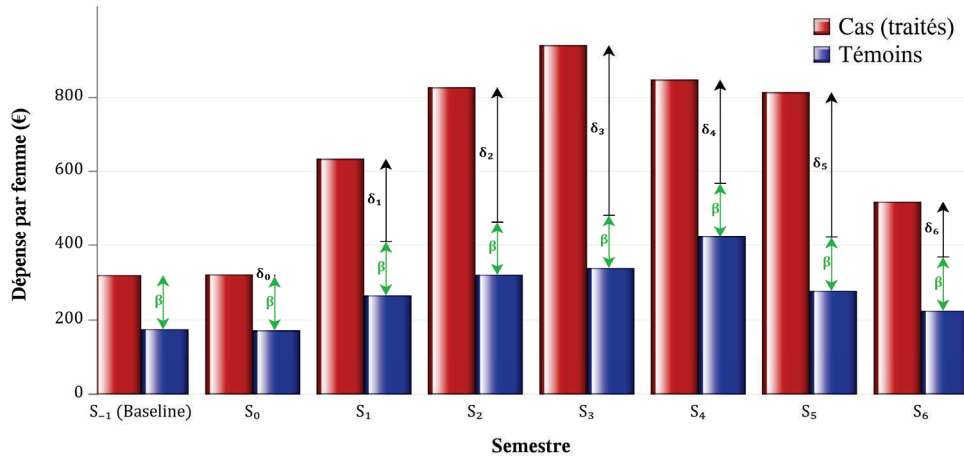


Note:

β est une estimation du différentiel des dépenses moyennes entre le groupe des cas et le groupe des témoins pour le semestre -1

δ_j est une estimation de la moyenne des dépenses liées à l'infertilité pour le semestre j

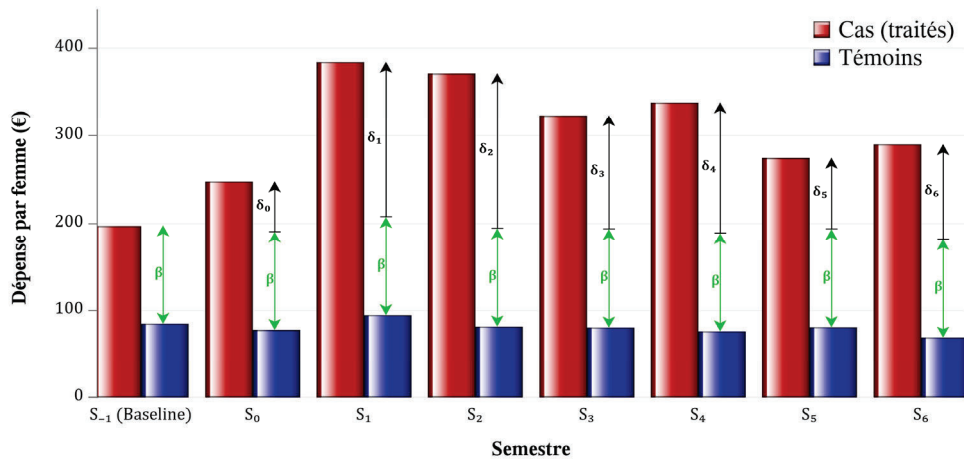
Figure 16 : Estimation des dépenses liées à l'infertilité par la méthode de la différence des différences



Estimation (IC 95%)	$\beta = 143$ (15; 271)	$\delta_0 = 6$ (-103; 115)	$\delta_1 = 226$ (79; 373)	$\delta_2 = 365$ (175; 554)	$\delta_3 = 457$ (132; 783)	$\delta_4 = 281$ (-70; 631)	$\delta_5 = 394$ (-3; 790)	$\delta_6 = 151$ (-16; 319)
---------------------	----------------------------	-------------------------------	-------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	-------------------------------	--------------------------------

Note:
 β est une estimation du différentiel des dépenses moyennes entre le groupe des cas et le groupe des témoins pour le semestre -1
 δ_j est une estimation de la moyenne des dépenses liées à l'infertilité pour le semestre j

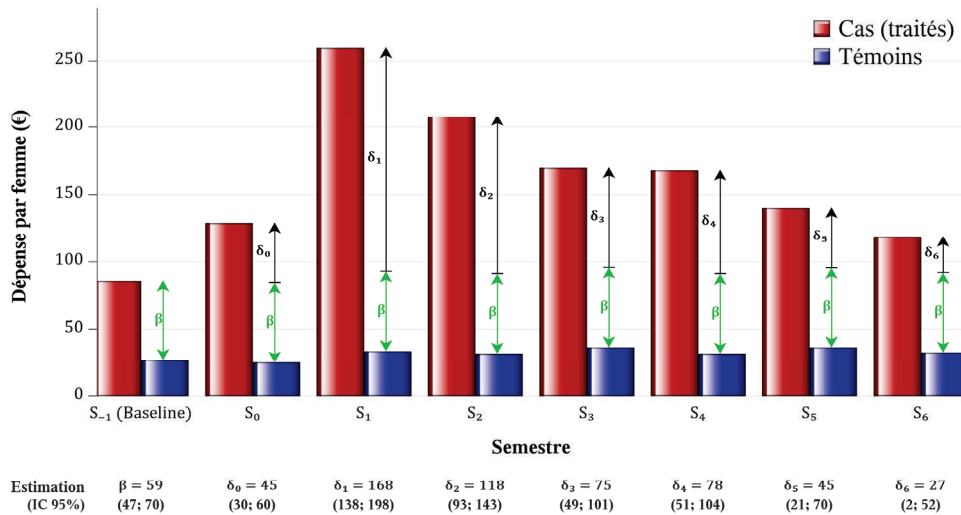
Figure 17 : Estimation des dépenses d'hospitalisations liées à l'infertilité par la méthode de la différence des différences



Estimation (IC 95%)	$\beta = 113$ (91; 134)	$\delta_0 = 58$ (31; 84)	$\delta_1 = 177$ (138; 217)	$\delta_2 = 177$ (133; 222)	$\delta_3 = 130$ (90; 170)	$\delta_4 = 150$ (100; 199)	$\delta_5 = 81$ (35; 128)	$\delta_6 = 109$ (57; 161)
---------------------	----------------------------	-----------------------------	--------------------------------	--------------------------------	-------------------------------	--------------------------------	------------------------------	-------------------------------

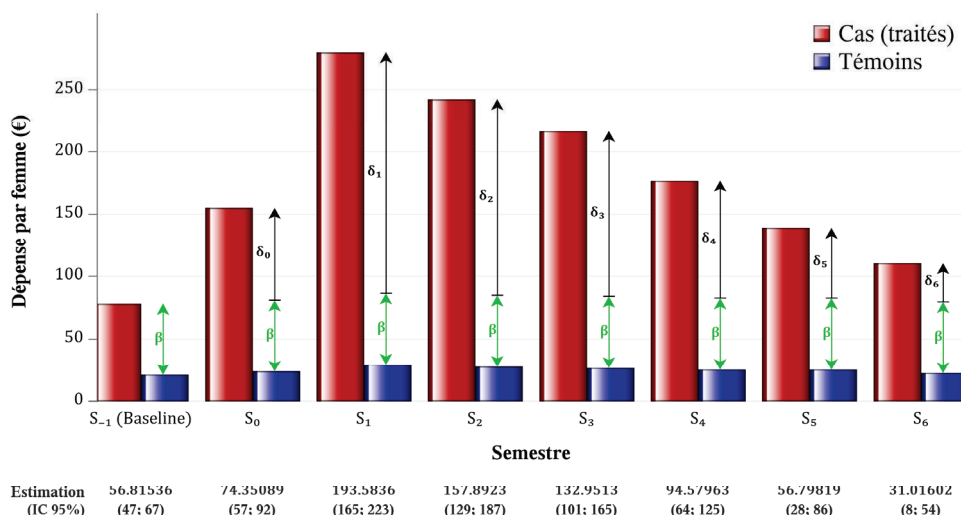
Note:
 β est une estimation du différentiel des dépenses moyennes entre le groupe des cas et le groupe des témoins pour le semestre -1
 δ_j est une estimation de la moyenne des dépenses liées à l'infertilité pour le semestre j

Figure 18 : Estimation des dépenses de consultations liées à l'infertilité par la méthode de la différence des différences



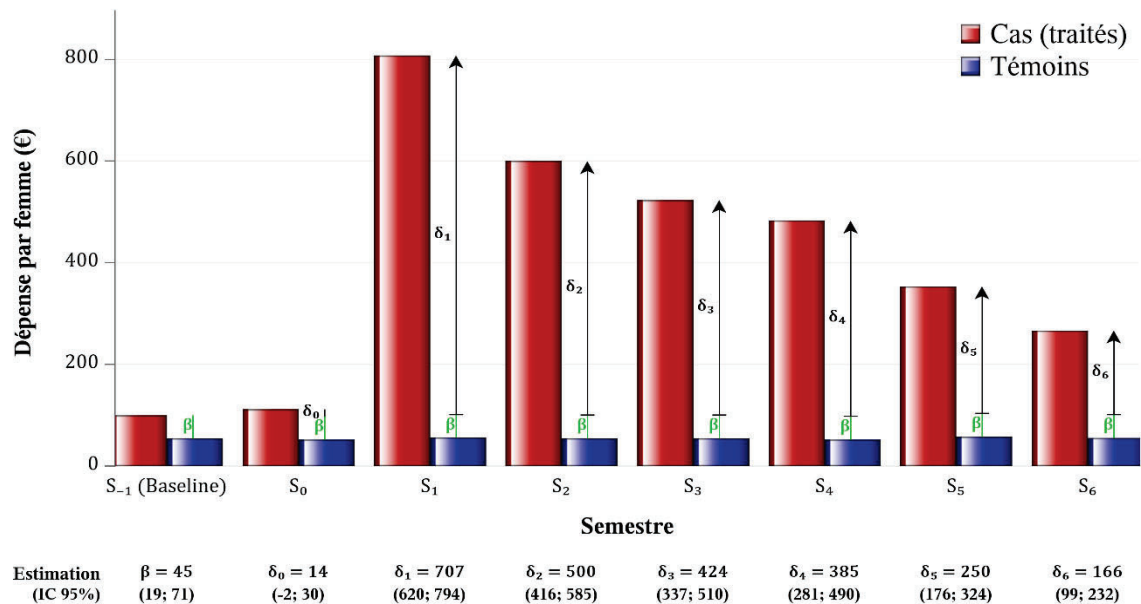
Note:
 β est une estimation du différentiel des dépenses moyennes entre le groupe des cas et le groupe des témoins pour le semestre -1
 δ_j est une estimation de la moyenne des dépenses liées à l'infertilité pour le semestre j

Figure 19 : Estimation des dépenses des actes techniques liées à l'infertilité par la méthode de la différence des différences



Note:
 β est une estimation du différentiel des dépenses moyennes entre le groupe des cas et le groupe des témoins pour le semestre -1
 δ_j est une estimation de la moyenne des dépenses liées à l'infertilité pour le semestre j

Figure 20 : Estimation des dépenses de biologie liées à l'infertilité par la méthode de la différence des différences



Note:
 β est une estimation du différentiel des dépenses moyennes entre le groupe des cas et le groupe des témoins pour le semestre -1
 δ_j est une estimation de la moyenne des dépenses liées à l'infertilité pour le semestre j

Figure 21 : Estimation des dépenses de médicaments liées à l'infertilité par la méthode de la différence des différences

Les dépenses de médicaments spécifiquement liées à l'infertilité ont augmenté de manière significative au semestre 1 de 707 (IC_{95%} : 620 ; 794) euros et diminué progressivement jusqu'au semestre 6 à 166 (IC_{95%} : 99 ; 232) euros sans rejoindre le niveau de départ (Figure 21).

Alors que les dépenses concernaient principalement les actes techniques, les consultations et la biologie au semestre 0, c'est-à-dire avant le traitement, le semestre 1 était dominé par les dépenses de médicaments achetés en pharmacie (voir Annexe 4, pour les 20 actes techniques les plus utilisés entre 2014 et 2018). Au cours des semestres suivants, la part des dépenses de médicaments a diminué de 47 % au semestre 1 à 29 % au semestre 6, tandis que la part des dépenses d'hospitalisation a augmenté de 15 % au semestre 1 à 44 % au semestre 5 (Figure 22 et Annexe 5).

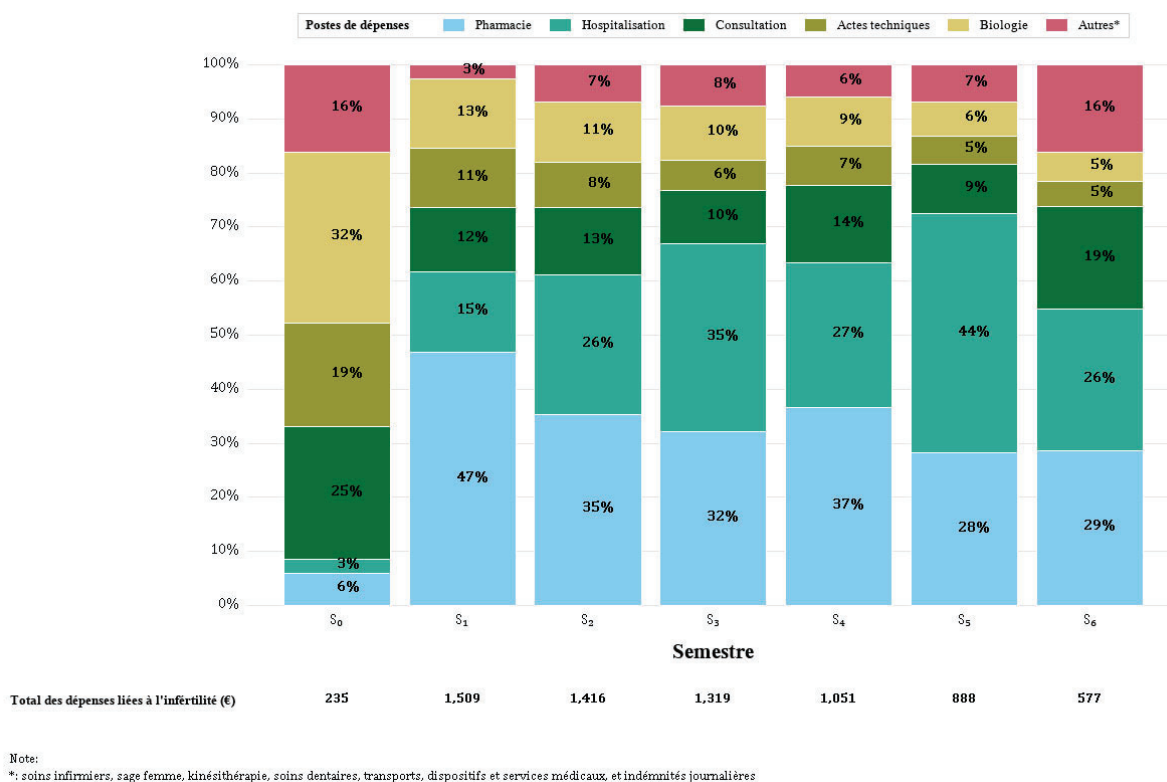


Figure 22 : Répartition des différents postes de dépenses liés à la prise en charge de l'infertilité selon les semestres, en utilisant la méthode de la différence des différences

Estimation du poids économique du traitement de l'infertilité pour 10 000 femmes âgées de 18 à 50 ans

Les dépenses moyennes liées à l'infertilité par femme sur 3,5 ans ont été estimées à 6 996 (IC_{95%} : 5 755 ; 8 237) euros. Nous avons extrapolé les dépenses liées à l'infertilité selon l'équation du modèle linéaire (1) : 70,0 millions (IC_{95%} : 57,6 ; 82,4) d'euros pour 10 000 femmes observées sur 3,5 ans (Annexes 6, 7 et 8).

10.4 DISCUSSION

Dans cet axe, nous avons estimé le poids économique d'une cohorte de 10 000 femmes âgées de 18 à 50 ans observées pendant 3,5 ans (ou moins en cas de grossesse aboutissant à un accouchement pour les femmes traitées pour infertilité). La dépense moyenne par femme a été estimée à 6 996 (IC_{95%}: 5 755 ; 8 237) euros ; le poids économique pour 10 000 femmes a été estimé à 70,0 millions (IC_{95%} : 57,6 ; 82,4) d'euros. La consommation de soins de santé chez les femmes infertiles a augmenté 6 mois avant le début du traitement et a atteint son maximum 6 mois après le début du traitement, avec une phase de plateau pendant les semestres 2 et 3, puis a diminué. Au cours des 6 premiers mois suivant le début du traitement, les dépenses ont été principalement consacrées au traitement médicamenteux, laissant une part croissante aux dépenses d'hospitalisation au cours des semestres suivants.

L'évolution de l'importance et de la répartition des dépenses dans le temps reflète probablement les traitements de première ligne puis de deuxième ligne dans le domaine de l'infertilité. En effet, en cas de suspicion d'infertilité, les médecins réalisent un bilan initial conduisant, la plupart du temps, à un traitement de stimulation de l'ovulation sans AMP. Si le coût du Clomid® n'est pas élevé, autour de 3 à 7 euros par cycle, l'effet volume est important. Et si l'on considère le coût d'un cycle de gonadotrophines, qui est d'environ 214 à 3 706 euros pour le Gonal-F® et de 183 à 8 920 euros pour le Fostimonkit®, il n'est pas surprenant que la part des dépenses attribuées aux médicaments soit élevée à ce stade du traitement (83). Cependant, nous avons été surpris par son ampleur. Il serait intéressant d'identifier précisément les parcours de soins des femmes afin de comprendre le contexte dans lequel ces médicaments ont été prescrits. Les couples ont-ils été conseillés sur l'infertilité ? Les traitements médicamenteux seuls ont-ils été efficaces ? Ont-ils précédé le recours à l'AMP ?

Dans un second temps, si un traitement hormonal est indiqué et

échoue ou si une technique d'AMP est indiquée d'emblée, les femmes peuvent bénéficier d'actes techniques tels que le prélèvement d'ovocytes, par exemple, dont la prise en charge s'élève à environ 1 188 euros (84). Il existe peu d'études dans la littérature internationale qui détaillent les postes de dépenses liés au traitement de l'infertilité. Elles sont encore moins nombreuses, voire inexistantes, à avoir examiné leur évolution dans le temps au sein d'une cohorte de femmes traitées. En effet, selon une revue systématique de la littérature publiée en 2002, l'une des principales limites des études économiques mentionnées par les auteurs était l'absence d'informations détaillées et désagrégées sur les dépenses déclarées pour le traitement de l'infertilité.

Plus récemment, plusieurs études ont analysé de manière plus approfondie le poids économique du traitement de l'infertilité (53–55). Par exemple, Katz et al. se sont concentrés sur les femmes traitées pour infertilité, qu'elles aient bénéficié d'une FIV ou de traitements d'infertilité de moindre intensité (53). Il s'agit d'une étude de cohorte prospective de 18 mois portant sur 312 femmes ayant consulté pour infertilité dans 8 cabinets d'endocrinologie de la reproduction en Californie. Dans une perspective sociétale, les auteurs ont estimé le coût médian par femme à environ 15 000 euros (19 690 USD). Dans une autre étude de cohorte prospective de cinq ans, portant sur 739 femmes danoises ayant entamé un traitement de fertilité entre 2000 et 2001, dans quatre grandes cliniques publiques, Christiansen et al. ont cherché à estimer les coûts de la AMP. Cette étude a évalué le transfert d'embryons congelés/décongelés, l'ICSI, la FIV et l'IIU (54). L'étude a été menée du point de vue de l'assurance maladie. Les données relatives au traitement ont été extraites des dossiers médicaux (et évaluées dans un deuxième temps). Les dépenses totales par femme traitée, que le traitement ait réussi ou non, ont été estimées à 6 607 euros. Enfin, Peeraer et al. ont réalisé une analyse rétrospective des coûts, d'un point de vue sociétal, de 213 femmes qui ont débuté une grossesse et ont donné naissance à un enfant vivant. En se basant sur le système d'information d'un hôpital universitaire belge, les auteurs

ont estimé le coût moyen d'une grossesse unique, depuis le début du traitement de l'infertilité jusqu'à la naissance, à 4 553 euros, 2 883 euros et 4 713 euros, respectivement pour le traitement par AMP (FIV/ICSI), les consultations et l'hospitalisation (55). Quelques autres études étaient des évaluations économiques, telles que des analyses coût-efficacité comparant le traitement par AMP à la prise en charge de la stérilité inexplicée (85), la congélation seule au transfert d'embryons frais (86), et le traitement par gonadotrophine au citrate de clomifène (87). L'étude publiée par Katz et al. est probablement la plus proche de la nôtre. Contrairement à notre étude, les ressources médicales utilisées, et évaluées dans un deuxième temps, ont été collectées à la fois à partir des dossiers médicaux et des entretiens menés avec les femmes, lorsque la consommation de soins de santé a eu lieu en dehors d'une clinique. Cela peut, comme le soulignent les auteurs eux-mêmes, avoir conduit à un certain biais que nous n'avons pas dans notre étude. Cela n'explique évidemment pas l'écart de coût qui semble exister entre nos deux études, sachant que Katz et al. ont exprimé les résultats en médiane alors que nous les avons exprimés en moyenne. Une explication plausible de ce différentiel de dépenses, outre le fait que les dépenses des soins d'infertilité aux Etats-Unis sont généralement rapportées comme étant élevées (88), est probablement liée à la question de la prise en compte des dépenses afférentes à la grossesse et à l'accouchement. Contrairement à cette étude, nous n'avons pas inclus la période entre le début de la grossesse et l'accouchement, que nous avons supposé être le résultat d'un traitement "réussi" plutôt qu'une partie du traitement de l'infertilité (85). En particulier, il a été démontré que le coût d'une grossesse gémellaire qui survient plus souvent dans le cas de l'AMP est 3 à 5 fois supérieur à celui d'une grossesse unique (89). Dans notre étude, nous avons pris en compte les grossesses qui n'ont pas abouti à un accouchement (c'est-à-dire les fausses couches et les interruptions médicales de grossesse), considérant qu'elles faisaient partie du traitement de l'infertilité.

Bien que les résultats publiés par Christiansen et al. semblent similaires

aux nôtres, ils portent sur des dépenses différentes. En effet, ils n'incluent pas les dépenses de stimulation hormonale (pour les femmes qui n'ont pas eu besoin d'un traitement par AMP) ou les coûts de la visite initiale des couples chez leur médecin généraliste avant d'entamer un traitement dans une clinique publique spécialisée. Il est donc difficile de comparer nos résultats. L'étude de Peeraer et al. (55) présente une difficulté similaire. L'étude a été menée sur la base de données hospitalières et n'a donc pas inclus les dépenses ambulatoires ; l'horizon temporel de l'étude était différent, puisque les femmes ont été observées jusqu'à ce qu'elles débutent une grossesse, et, enfin, les calculs effectués incluaient les dépenses liées à la gestion de la grossesse et de l'accouchement, dont on sait qu'elles sont élevées (89).

Forces et limites

La principale force de cet axe est liée à la base de données, qui fournit des données détaillées et complètes sur les dépenses, limitant ainsi le biais de déclaration inhérent à certaines études (53). En revanche, l'EGB ne contient pas de données cliniques, ce qui ne nous a pas permis d'attribuer directement le coût d'un acte médical (consultations, échographie, autres actes techniques, etc.) au traitement de l'infertilité. Mais nous avons utilisé une analyse assez innovante, la méthode de différence de différence, qui a déjà montré son efficacité dans la détermination des dépenses de santé des diabétiques à partir de la même base de données (90). La première différence de la DiD a été déterminée pour les dépenses de chaque individu avant et après le début du traitement afin d'éliminer l'hétérogénéité individuelle dans le temps. La deuxième différence a été utilisée pour contrôler les effets temporels non observés. En outre, la méthode d'appariement exact des variables de l'offre et de la demande nous a permis de contrôler certains facteurs de confusion liés aux dépenses de santé, évitant ainsi une éventuelle surestimation des dépenses. Une autre force importante de l'étude est que nous avons capturé toutes les dépenses liées au traitement de l'infertilité (par exemple, la consultation d'un

médecin généraliste), sans qu'ils soient liés à une pratique locale, dans une population représentative de la population des femmes traitées pour infertilité en France.

Cet axe présente également quelques limites. Tout d'abord, il est possible que quelques femmes aient bénéficié d'un bilan d'infertilité sans jamais commencer de traitement et qu'elles n'aient donc pas été détectées. Une deuxième limite de ce travail est la limitation dans le temps à 3 ans après le début du traitement : les dépenses de traitement de l'infertilité étaient encore estimées à 577 euros au cours du dernier semestre observé (S6), ce qui suggère qu'il pourrait encore y avoir des dépenses d'infertilité après 3,5 ans. Une troisième limite est liée à la possibilité qu'il y ait déjà des coûts liés à l'infertilité chez les cas au semestre S-1. Il est alors possible que le bêta (β) soit légèrement surestimé, ce qui aurait pour effet de sous-estimer la DiD. Enfin, comme il est impossible d'apparier les données des dépenses des partenaires, nous n'avons pas pu prendre en compte les dépenses du bilan d'infertilité réalisé chez les hommes.

10.5 CONCLUSION

Ce premier axe informe les politiques publiques sur le poids économique de l'infertilité, du point de vue de la société, estimé à 70,0 millions (IC_{95%} : 57,6 ; 82,4) d'euros pour 10 000 femmes âgées de 18 à 50 ans. Il souligne également l'importance de la part des médicaments dans les dépenses liées au traitement de l'infertilité. Compte tenu des données démographiques et épidémiologiques décrites dans l'introduction de cette thèse, on peut s'attendre à une augmentation de ces dépenses dans les années à venir. Dans un contexte de ressources limitées, comme dans tous pays dotés d'un système de santé socialisé, les décideurs politiques sont amenés à faire des choix en matière d'allocation des ressources. Investir 10 000 euros dans un secteur de la santé peut empêcher l'investissement de ces 10 000 euros dans un autre secteur de la santé (ou dans tout autre secteur). On parle de coût d'opportunité. C'est ainsi que rationaliser les dépenses, c'est-à-dire produire mieux ou aussi bien (i.e. des soins de qualité) à moindre coût, prend tout son sens. Des campagnes de prévention contre les causes évitables de l'infertilité pourraient, par exemple, être encouragées pour limiter le recours aux traitements de l'infertilité et contenir les dépenses afférentes.

Nous reviendrons un peu plus tard à ces dépenses de santé liées à l'infertilité dans une population très particulière de femmes ayant eu un cancer dans l'enfance (chapitre 4), mais avant cela nous allons, dans le chapitre suivant, nous concentrer, d'un point de vue pharmaco-épidémiologique, sur la question des traitements médicamenteux.

11 CHAPITRE 3 : EVOLUTION DU RECOURS AU CITRATE DE CLOMIFENES ET AUX GONADOTROPHINES ENTRE 2010 ET 2017

Ce chapitre a fait l'objet d'une publication dans la revue Pharmacoeconomics and Drug Safety :

Bourrion B, Panjo H, Francois M, Pelletier Fleury N. Trends in clomiphene citrate and gonadotropins use in women undergoing infertility between 2010 and 2017: a population-based study in France. 2022

11.1 INTRODUCTION

Si les résultats du chapitre précédent font la démonstration de la part importante des dépenses de médicaments dans les dépenses de soins liées à l'infertilité, et qu'ils fournissent de l'information cruciale aux décideurs, ils ne disent rien de l'aspect pharmaco-épidémiologique, dont on a déjà justifié l'intérêt dans le chapitre introductif, à savoir celui de l'évolution du recours à ces traitements dans le temps et de l'effet de substitution éventuel entre le citrate de clomifène et les gonadotrophines.

L'objectif de cet axe était de décrire les changements dans l'utilisation des deux principales classes de médicaments utilisées pour traiter l'infertilité. L'objectif secondaire était d'évaluer les facteurs associés à l'initiation du traitement par ces médicaments.

11.2 MATERIELS ET METHODES

Base de données

La base de données utilisée pour réaliser ce travail était l'EGB (décrite dans les chapitres précédents).

Population d'étude

Cas prévalents

Les cas prévalents de France métropolitaine, âgés de 18 à 50 ans, affiliés au régime général, ont été identifiés chaque année entre 2010 et 2017, dès qu'ils avaient au moins un achat de citrate de clomifène ou de gonadotrophines (Annexe 1). Comme certains médicaments de la prise en charge de l'infertilité peuvent être utilisés dans la prise en charge de certains cancers et de la préservation de la fertilité, les femmes avec une ALD cancer ou hospitalisées pour un diagnostic de cancer ont été exclues l'année de la déclaration de l'ALD ou de l'hospitalisation.

Cas incidents

Les cas incidents de France métropolitaine, âgés de 18 à 50 ans, affiliés au régime général, ont été identifiés entre 2010 et 2017, s'ils avaient effectué au moins un achat de citrate de clomifène ou de gonadotrophines dans l'année d'inclusion, à condition qu'ils n'aient pas utilisé ces médicaments dans les trois années précédant leur inclusion (Annexe 1). Les médicaments contre l'infertilité pouvant être utilisés dans le cadre de la prise en charge du cancer et de la préservation de la fertilité, les femmes avec une ALD cancer ou hospitalisées pour un diagnostic de cancer ont été exclues l'année de la déclaration ou de l'hospitalisation.

Variables

Les variables d'intérêt étaient l'âge en six catégories, l'année (de 2010 à 2017), les terciles du FDep13 et le terciles de l'APL aux gynécologues,

calculés en 2013 (75,76). Le FDep13 et l'APL aux gynécologues sont des indicateurs décrits dans le chapitre précédent.

Analyses

Analyse de la prévalence

Nous avons effectué une analyse descriptive de la prévalence pour 1 000 femmes (taux de prévalence) par groupe d'âge en fonction de l'année pour chaque classe de traitement (citrates de clomifène et gonadotrophines). Nous avons effectué un test de tendance de Cochran-Armitage pour analyser l'évolution de la prévalence dans le temps, et avons calculé le ratio de prévalence (rapport de taux de prévalence) (RP) et son intervalle de confiance à 95 % entre 2010 et 2017.

Analyse de l'incidence

Tout d'abord, pour chaque classe de traitement (citrates de clomifène et gonadotrophines), nous avons effectué une analyse descriptive de l'incidence pour 1 000 femmes par année (taux d'incidence), par groupe d'âge et par groupe d'âge en fonction de l'année. Nous avons effectué un test de tendance de Cochran-Armitage et calculé le ratio d'incidence (RI) (rapport de taux d'incidence) et son intervalle de confiance à 95 % entre l'année 2010 et l'année 2017, afin d'analyser l'évolution de l'incidence au cours du temps.

Une régression de Poisson a ensuite été utilisée pour chaque classe de traitement afin d'obtenir les ratios d'incidence ajustés (RIA) sur l'âge en six catégories (25-30, 31-35, 36-40, 41-42, et 43-50, versus 18-24), l'APL en trois catégories (faible, moyen, et élevé), le FDep13 en trois catégories (favorisé, intermédiaire et défavorisé) correspondant aux terciles, et l'année d'inclusion (de 2010 à 2017). Nous avons utilisé la procédure GENMOD SAS 9.4. Les tests ont été réalisés avec un risque alpha bilatéral de 5%.

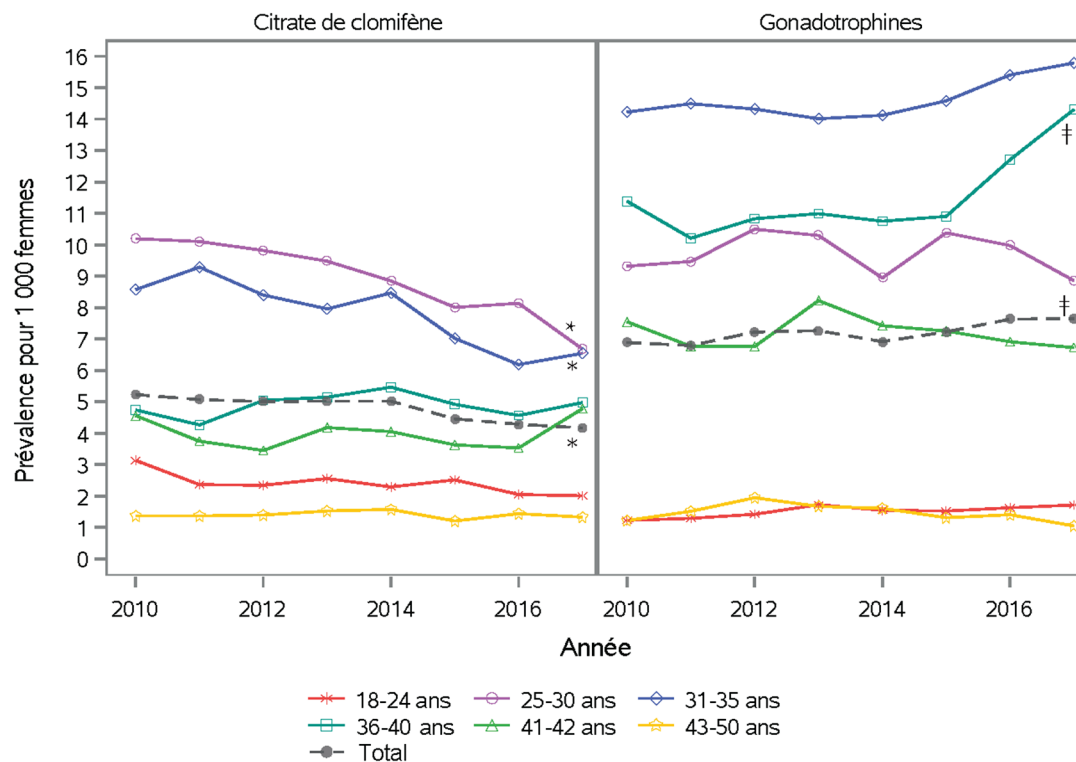
11.3 RESULTATS

Prévalence

Nous avons identifié un total de 6 321 femmes âgées de 18 à 50 ans entre 2010 et 2017, dont 3 212 avaient acheté au moins une fois du citrate de clomifène et 3 922 au moins une fois des gonadotrophines. Parmi ces femmes, 813 avaient acheté les deux classes de médicament.

La prévalence sur un an d'utilisation du citrate de clomifène a diminué de manière significative, passant de 5,23 utilisatrices pour 1 000 femmes en 2010 à 4,16 utilisatrices pour 1 000 femmes en 2017 (RP : 0,80, IC_{95%} : 0,71 ; 0,90, $p < 0,0001$) (Annexe 9). Cette évolution est liée à une diminution de la prévalence d'utilisation du citrate de clomifène de 34 % ($p < 0,0001$) et de 23 % ($p < 0,0001$) dans les groupes d'âge 25-30 et 31-35 ans respectivement (Figure 23).

La prévalence sur un an de l'utilisation des gonadotrophines a augmenté de manière significative, passant de 6,89 utilisatrices pour 1 000 femmes en 2010 à 7,65 utilisatrices pour 1 000 femmes en 2017 (RP : 1,11, IC_{95%} : 1,01 ; 1,22, $p < 0,006$) (Annexe 9). Cette évolution est liée à une augmentation de 25 % de la prévalence d'utilisation des gonadotrophines ($p < 0,0015$) dans le groupe d'âge 36-40 (Figure 23).



* Montre une diminution statistiquement significative, † montre une augmentation statistiquement significative selon le test de tendance de Cochran-Armitage.

Figure 23 : Évolution de la prévalence d'utilisation du citrate de clomifène et des gonadotrophines pour 1 000 femmes par groupe d'âge selon l'année

Incidence

Le traitement par citrate de clomifène a été initié par 2 818 femmes entre 2010 et 2017. L'incidence d'utilisation du citrate de clomifène était plus élevée dans les groupes d'âge 25-30 (6,63 pour 1 000 femmes) et 31-35 (5,18 pour 1 000 femmes). L'incidence d'utilisation du citrate de clomifène a diminué de manière significative dans tous les groupes d'âge entre 2010 et 2017, passant de 3,56 à 2,73 pour 1 000 femmes (RI : 0,77, IC_{95%} 0,66 ; 0,89, $p < 0,0001$) (Tableau 3). Cette diminution pourrait être liée à la baisse de l'incidence d'utilisation du citrate de clomifène dans les groupes d'âge 18-24 (RI : 0,55, IC_{95%} : 0,33 ; 0,91, $p = 0,045$) et 25-35 (RI : 0,62, IC_{95%} : 0,49 ; 0,8, $p < 0,0001$), de 2,39 à 1,30 pour 1 000 femmes et de 7,56 à 4,72 pour 1 000 femmes,

respectivement. Une baisse non linéaire mais significative a été observée dans le groupe d'âge 31-35 (RI : 0,78 ; IC_{95%} : 0,59 ; 1,05 ; p = 0,004).

Un traitement par gonadotrophines a été initié par 2 599 femmes entre 2010 et 2017. L'incidence d'utilisation des gonadotrophines a augmenté de manière significative entre 2010 et 2017 (RI : 1,33, IC_{95%} : 1,14 ; 1,55, p = 0,0001). L'augmentation d'incidence pourrait être liée à une forte augmentation de l'utilisation des gonadotrophines dans les groupes d'âge 31-35 (RI : 1,47, IC_{95%} : 1,13 ; 1,92, p = 0,0004) et 36-40 (RI : 1,67, IC_{95%} : 1,22 ; 2,28, p = 0,0007), de 5,48 à 8,07 pour 1 000 femmes et de 3,49 à 5,81 pour 1 000 femmes, respectivement.

En analyse multivariée, toutes choses égales par ailleurs, l'initiation du citrate de clomifène était la plus élevée dans la tranche d'âge 25-30 (référence 18-24 ans) (Ratio d'incidence ajusté (RIA) : 3,26, IC_{95%} : 2,85 ; 3,72, p < 0,001), bien que plus élevée dans toutes les tranches d'âge par rapport à la référence, avec un gradient vers le bas et lorsque la densité de gynécologues était plus élevée (référence faible densité) (RIA : 1,15, IC_{95%} : 1,04 ; 1,27, p = 0,01). L'initiation du citrate de clomifène a diminué à partir de 2015 (RIA : 0,84, IC_{95%} : 0,72 ; 0,98, p = 0,02), par rapport à 2010 (référence), et davantage en 2017 (RIA : 0,79, IC_{95%} : 0,68 ; 0,92 ; p = 0,003), bien que 2016 ait été à la limite de la signification statistique. Par rapport au tercile intermédiaire du FDep13 (référence), l'initiation du citrate de clomifène était plus élevée dans le tercile défavorisé (RIA : 1,20, IC_{95%} : 1,08 ; 1,32, p < 0,0001) et plus faible dans le tercile favorisé (RIA : 0,90, IC_{95%} : 0,82 ; 0,99, p = 0,02) (Tableau 4).

Dans l'analyse multivariée, l'initiation des gonadotrophines était plus élevée dans le groupe d'âge 31-35 (référence 18-24 ans) (RIA : 5,98, IC_{95%} : 4,95 ; 7,23, p < 0,001), mais également plus élevée dans les groupes d'âge 25-30 ans (RIA : 4,40, IC_{95%} : 3,64 ; 5,33, p < 0,001) et 36-40 ans (RIA : 4,25, IC_{95%} : 3,50 ; 5,17, p < 0,001) à un niveau similaire. L'initiation des gonadotrophines était plus élevée lorsque la densité de gynécologues était plus importante (RIA du dernier tercile 1,15, IC_{95%} :

1,03 ; 1,28, $p = 0,01$). L'initiation des gonadotrophines a augmenté à partir de 2012 (RIA : 1,24, IC_{95%} : 1,06 ; 1,46, $p = 0,01$), par rapport à 2010 (référence), et plus encore en 2017 (RIA : 1,33, IC_{95%} : 1,13 ; 1,56, $p = 0,001$), bien que l'année 2014 n'ait pas été significative. Contrairement au citrate de clomifène, l'instauration de gonadotrophines n'a pas été associée au Fdep13 (Tableau 5).

Tableau 3 : Incidence d'utilisation du citrate de clomifène et des gonadotrophines pour 1 000 femmes entre 2010 et 2017

	18–24	25–30	31–35	36–40	41–42	43–50	Tout	
Citrate de clomifène	2010	2,39	7,56	5,95	2,83	2,42	0,66	3,56
	2011	1,88	7,92	6,40	2,93	2,46	0,66	3,63
	2012	2,29	7,80	4,87	3,08	2,50	1,10	3,58
	2013	2,06	6,94	5,08	3,58	2,60	0,88	3,45
	2014	2,18	6,85	5,72	3,67	2,07	0,94	3,56
	2015	2,05	5,26	4,75	3,27	2,73	0,32	2,90
	2016	1,75	6,10	4,02	2,92	1,98	0,64	2,89
	2017	1,30	4,72	4,67	2,79	3,28	0,71	2,73
	2010-2017	2,00	6,63	5,18	3,13	2,50	0,74	3,29
	RI ^a	0,55	0,62	0,78	0,98	1,36	1,07	0,77
IC _{95%}	(0,33;0,91)	(0,49;0,80)	(0,59;1,05)	(0,66;1,46)	(0,72;2,57)	(0,57;2,03)	(0,66;0,89)	
p value ^b	0,045	< 0,0001	0,004	0,93	0,652	0,328	< 0,0001	
Gonadotrophines	2010	0,64	4,00	5,48	3,49	2,56	0,41	2,57
	2011	0,65	4,58	5,56	4,00	2,89	0,44	2,80
	2012	1,04	5,48	5,64	4,12	3,06	0,55	3,12
	2013	1,11	4,48	6,29	4,30	3,28	0,44	3,06
	2014	0,75	4,18	5,04	4,84	2,48	0,61	2,82
	2015	0,94	4,93	7,04	4,13	2,58	0,43	3,18
	2016	0,91	5,06	6,84	5,10	2,28	0,43	3,31
	2017	1,07	3,83	8,07	5,81	2,97	0,29	3,41
	2010-2017	0,88	4,56	6,25	4,46	2,77	0,45	3,03
	RI ^a	1,67	0,96	1,47	1,67	1,16	0,70	1,33
IC _{95%}	(0,81;3,47)	(0,71;1,30)	(1,13;1,92)	(1,22;2,28)	(0,61;2,21)	(0,28;1,75)	(1,14;1,55)	
p value ^b	0,199	0,899	0,0004	0,0007	0,761	0,493	0,0001	

a: Ratio d'incidence 2017 versus 2010; IC_{95%} : intervalle de confiance à 95%

b: test de tendance linéaire de Cochran-Armitage

Grille de lecture : En 2013, l'incidence d'utilisation du citrate de clomifène (tous âges confondus) était de 3,45 pour 1 000 femmes, et l'incidence la plus élevée d'utilisation du citrate de clomifène se situait dans le groupe d'âge 25-30 (6,94 pour 1 000 femmes). Pour l'ensemble des années, l'incidence d'utilisation du citrate de clomifène dans le groupe d'âge 25-30 était de 6,63 pour 1 000 femmes. Entre 2010 et 2017, dans le groupe d'âge 25-30, l'incidence d'utilisation du citrate de clomifène a diminué de manière statistiquement linéaire et significative de 38 % (RI : 0,62, p < 0,0001).

Tableau 4 : Incidence et ratio d'incidence d'utilisation du citrate de clomifène

Variables	Nombre d'utilisateurs (n)	Incidence pour 1 000 femmes (IC _{95%})	Ratio d'incidence (IC _{95%})	Ratio d'incidence ajusté ^a (IC _{95%})	p-value
18-24	278	2,06 (1,83;2,32)	Réf. ^b	Réf.	
25-30	1 087	6,59 (6,21;6,99)	3,20 (2,81;3,65)	3,26 (2,85;3,72)	<,0001
31-35	697	5,17 (4,80;5,57)	2,51 (2,19;2,89)	2,55 (2,22;2,93)	<,0001
36-40	413	3,1 (2,82;3,41)	1,51 (1,29;1,75)	1,52 (1,31;1,77)	<,0001
41-42	136	3,03 (2,57;3,59)	1,47 (1,20;1,81)	1,47 (1,20;1,80)	0,0002
43-50	158	0,89 (0,76;1,04)	0,43 (0,35;0,52)	0,43 (0,36;0,53)	<,0001
Faible densité	490	3,44 (3,15;3,76)	Réf.	Réf.	
APL					
Densité moyenne	673	3,27 (3,04;3,53)	0,95 (0,85;1,07)	1,01 (0,90;1,13)	0,90
Haute densité	1 606	3,63 (3,45;3,81)	1,05 (0,95;1,17)	1,15 (1,04;1,27)	0,01
2010	370	3,61 (3,26;4,00)	Réf.	Réf.	
2011	382	4,04 (3,65;4,46)	1,12 (0,97;1,29)	1,05 (0,91;1,22)	0,48
2012	377	3,61 (3,26;4,00)	1,00 (0,87;1,15)	1,02 (0,89;1,18)	0,76
2013	364	3,62 (3,26;4,01)	1,00 (0,87;1,16)	0,99 (0,86;1,14)	0,87
2014	376	3,64 (3,29;4,02)	1,01 (0,87;1,16)	1,01 (0,87;1,16)	0,90
2015	305	3,22 (2,88;3,60)	0,89 (0,77;1,04)	0,84 (0,72;0,98)	0,02
2016	304	3,29 (2,94;3,68)	0,91 (0,78;1,06)	0,87 (0,75;1,01)	0,07
2017	291	2,97 (2,64;3,33)	0,82 (0,70;0,96)	0,79 (0,68;0,92)	0,003
Avantagé	1 151	3,16 (2,98;3,35)	0,89 (0,81;0,98)	0,90 (0,82;0,99)	0,02
FDep13					
Intermédiaire	718	3,54 (3,29;3,81)	Réf.	Réf.	
Désavantagé	900	4,02 (3,76;4,29)	1,13 (1,03;1,25)	1,20 (1,08;1,32)	<,0001

Note : quarante-neuf femmes ayant utilisé du citrate de clomifène (1,7 %) et dont le code postal était manquant ont été exclues.

^aRatio d'incidence basé sur un modèle de régression de Poisson incluant le groupe d'âge, l'accessibilité potentielle locale aux gynécologues (APL), l'année et l'indice de défavorisation sociale (FDep13).

^bRef. : catégorie de référence

APL : l'Accessibilité potentielle localisée au gynécologue mesure l'adéquation spatiale entre l'offre et la demande de soins au niveau de la ville.

FDep13 : l'Indice de Désavantage Social (Social Deprivation Index) est une mesure écologique qui caractérise l'environnement socio-économique dans lequel vivent les individus d'une zone géographique donnée à un moment donné, sur la base du pourcentage de travailleurs dans la population active, du pourcentage de diplômés de l'enseignement secondaire âgés de 15 ans et plus, du pourcentage de chômeurs dans la population active et du revenu médian des ménages.

Tableau 5 : Incidence et ratio d'incidence d'utilisation des gonadotrophines

Variables	Nombre d'utilisateurs (n)	Incidence pour 1 000 femmes (IC _{95%})	Ratio d'incidence (IC _{95%})	Ratio d'incidence ajusté ^a (IC _{95%})	p-value
18-24	123	1,04 (0,87;1,24)	Ref. ^b	Ref.	
25-30	751	4,55 (4,24;4,89)	4,38 (3,62;5,30)	4,40 (3,64;5,33)	<,0001
31-35	848	6,18 (5,78;6,61)	5,95 (4,92;7,18)	5,98 (4,95;7,23)	<,0001
36-40	593	4,37 (4,04;4,74)	4,21 (3,47;5,11)	4,25 (3,5;5,17)	<,0001
41-42	152	3,44 (2,94;4,04)	3,31 (2,61;4,20)	3,30 (2,6;4,19)	<,0001
43-50	94	0,68 (0,55;0,83)	0,65 (0,50;0,85)	0,64 (0,49;0,84)	0,001
Faible densité	449	3,49 (3,18;3,83)	Ref.	Ref.	
Densité moyenne	601	3,29 (3,03;3,56)	0,94 (0,83;1,06)	0,99 (0,87;1,11)	0,83
Haute densité	1 511	3,53 (3,36;3,72)	1,01 (0,91;1,12)	1,15 (1,03;1,28)	0,01
2010	267	3,07 (2,72;3,46)	Ref.	Ref.	
2011	292	3,13 (2,79;3,51)	1,02 (0,86;1,20)	1,10 (0,93;1,29)	0,28
2012	331	3,65 (3,28;4,06)	1,19 (1,01;1,40)	1,24 (1,06;1,46)	0,01
2013	326	3,47 (3,12;3,87)	1,13 (0,96;1,33)	1,21 (1,03;1,43)	0,02
2014	296	3,07 (2,74;3,44)	1,00 (0,85;1,18)	1,09 (0,92;1,28)	0,32
2015	335	3,91 (3,52;4,36)	1,28 (1,09;1,50)	1,27 (1,08;1,49)	0,004
2016	352	3,59 (3,24;3,99)	1,17 (1,00;1,37)	1,30 (1,1;1,52)	0,001
2017	362	3,85 (3,47;4,27)	1,25 (1,07;1,47)	1,33 (1,13;1,56)	0,0004
Avantagé	1 245	3,52 (3,33;3,72)	1,05 (0,96;1,16)	1,05 (0,96;1,16)	0,31
FDep1313 Intermédiaire	656	3,35 (3,10;3,61)	Ref.	Ref.	
Désavantagé	660	3,49 (3,23;3,77)	1,04 (0,94;1,16)	1,00 (0,9;1,12)	0,95

Note : trente-huit femmes ayant eu recours à la gonadotrophine (1,5 %) et dont le code postal était manquant ont été exclues.

^aRatio d'incidence ajusté basé sur un modèle de régression de Poisson incluant le groupe d'âge, l'accessibilité potentielle locale aux gynécologues (APL), l'année et l'indice de défavorisation sociale (FDep13).

^bRef. : catégorie de référence

APL : l'Accessibilité potentielle localisée au gynécologue mesure l'adéquation spatiale entre l'offre et la demande de soins au niveau de la ville.

FDep13 : l'Indice de Désavantage Social (Social Deprivation Index) est une mesure écologique qui caractérise l'environnement socio-économique dans lequel vivent les individus d'une zone géographique donnée à un moment donné, sur la base du pourcentage de travailleurs dans la population active, du pourcentage de diplômés de l'enseignement secondaire âgés de 15 ans et plus, du pourcentage de chômeurs dans la population active et du revenu médian des ménages.

11.4 DISCUSSION

Cette étude, basée sur un large échantillon représentatif du SNIIRAM, a montré des variations significatives dans les médicaments prescrits pour l'infertilité au cours des dix dernières années. Si des études antérieures se sont déjà intéressées à la prescription du citrate de clomifène et à son évolution dans le temps, aucune n'a jamais abordé la question des gonadotrophines. Nous avons montré dans cette étude que la prévalence et l'incidence d'utilisation du citrate de clomifène ont significativement diminué entre 2010 et 2017 de 20% (RP = 0,80, IC_{95%} : 0,71 ; 0,90) et 23% (RI = 0,77, IC_{95%} : 0,66 ; 0,89) respectivement, tandis que la prévalence et l'incidence d'utilisation des gonadotrophines ont augmenté de 11% (RP = 1,11, IC_{95%} : 1,01 ; 1,22) et 33% (RI = 1,33, IC_{95%} : 1,14 ; 1,55) respectivement. L'âge des femmes et les facteurs environnementaux (densité de gynécologues et déprivation sociale) ont influencé ces tendances.

À notre connaissance, aucun article récent n'a examiné de manière concomitante les évolutions dans le temps de l'utilisation du citrate de clomifène et des gonadotrophines. Une étude, publiée en 2011, a été réalisée aux Pays-Bas sur 1 854 femmes âgées de 20 à 44 ans, sélectionnées à partir d'une base de données de prescriptions pharmaceutiques représentatives de la population néerlandaise (51). La prévalence sur deux ans de l'utilisation du citrate de clomifène a augmenté entre 1998/99 (6,66 pour 1 000 femmes) et 2002/03 (7,24 pour 1 000 femmes), et a diminué entre 2004/05 (5,68 pour 1 000 femmes) et 2006/07 (4,82 pour 1 000 femmes). Ce résultat s'explique en partie par une diminution de la durée d'utilisation du citrate de clomifène chez les femmes âgées de 30-39 ans qui ont de plus en plus recours à l'IUI ou à la FIV, qui nécessite l'utilisation de gonadotrophines. Une autre étude, publiée en 2012, a évalué l'évolution de l'utilisation du citrate de clomifène dans le temps chez 26 993 femmes de Colombie-Britannique (Canada) âgées de 20-49 ans entre 1997 et 2008, sur la base de dispensations hospitalières et ambulatoires (52). Cette étude a montré une diminution de la

prévalence de 4,1 à 3,7 pour 1 000 femmes, tandis que l'incidence est restée stable.

Il est probable que la diminution de la prévalence d'utilisation du citrate de clomifène observée dans notre étude reflète une tendance à la baisse amorcée au début des années 2000, comme le rapportent les études précitées. L'augmentation de l'incidence d'utilisation des gonadotrophines est conforme à ce que nous avons anticipé compte tenu des changements socio-démographiques et du contexte épidémiologique. Cependant, la période d'observation de huit ans est trop courte pour nous permettre d'attribuer ce résultat à la seule augmentation de l'âge reproductif des femmes. En effet, il aurait fallu pour cela disposer d'une cohorte à plus long terme. En revanche, on ne peut s'empêcher de penser que le vieillissement des femmes en âge de procréer dans notre cohorte contribue en partie à expliquer ce résultat. Deux facteurs peuvent en être responsables : le changement du type d'infertilité et l'augmentation du nombre de cycles nécessaires pour obtenir une naissance vivante. En effet, le type d'infertilité est différent selon l'âge avec une augmentation de l'infertilité tubaire avec le vieillissement. La prise en charge de l'infertilité tubaire passe par le recours à la AMP et donc aux gonadotrophines (13). Il a également été démontré que la probabilité d'une naissance vivante à la suite d'une FIV diminue avec l'âge de la femme, ce qui peut conduire à une augmentation du nombre de tentatives et donc à l'utilisation de gonadotrophines (91). Parallèlement au vieillissement des femmes, le vieillissement des hommes au moment de la conception affecte également la fertilité, ce qui entraîne une augmentation du recours à la procréation médicalement assistée et donc aux gonadotrophines (92).

Bien que l'incidence d'utilisation du citrate de clomifène ait diminué avec le temps, l'âge est resté un critère important pour l'initiation du traitement selon l'analyse multivariée (RIA de 3,26 et 2,55 pour les groupes d'âge 25-30 et 31-35 ans, respectivement). Ceci pourrait être rassurant (pour la qualité des pratiques médicales et pour les

patientes) quand on sait que les causes de l'infertilité sont différentes selon l'âge. L'anovulation de type II (anovulation normogonadotrope normoprolactinémique et syndrome des ovaires polykystique) est une cause importante d'infertilité chez les jeunes femmes et le citrate de clomifène est le traitement de choix dans ce cas (93,94). En effet, dans cette indication, les chances d'obtenir une naissance vivante avec un traitement de première intention au citrate de clomifène sont d'environ 40 % (95). De même, il est recommandé aux couples présentant une infertilité inexplicée de commencer par une IIU + citrate de clomifène, de ne pas utiliser d'IIU + gonadotrophines et de ne recourir à la FIV en cas d'échec (96,97). De plus, pour les femmes qui ont recours à une IIU après stimulation ovarienne, l'augmentation du risque de gestation multiple est identique que la stimulation ait été faite par citrate de clomifène ou gonadotrophines (97,98).

Nous avons également observé que la tranche d'âge 25-30 ans était aussi fortement associée à l'initiation d'un traitement par gonadotrophines que la tranche d'âge 36-40 ans, même si le type d'infertilité le plus susceptible de se produire dans la tranche d'âge 25-30 ans nécessiterait l'utilisation du citrate de clomifène en premier lieu. Cela soulève la question de savoir si les cliniciens s'écartent des recommandations de bonne pratique (99). Il serait utile d'identifier les parcours de soins des femmes et leurs déterminants afin d'analyser plus finement ce phénomène.

L'initiation au citrate de clomifène était plus élevée lorsque le FDep13 était plus élevé (c'est-à-dire dans les zones défavorisées). Le FDep13, rappelons-le, reflète le statut socio-économique d'un individu sur la base du code postal de sa résidence. Plus il est élevé, plus le statut socio-économique est faible. Ce résultat a déjà été rapporté dans la littérature (52) et peut s'expliquer par les facteurs de risque d'infertilité plus importants dans cette population (obésité, tabagisme et alcool) (100–103). En effet, il est reconnu que le statut socio-économique est associé à un risque d'obésité, de consommation d'alcool et de tabac et que ces facteurs, bien que débattus pour

l'alcool, sont associés à un impact préjudiciable sur la fertilité chez les femmes qui tentent de concevoir. Par exemple, un IMC $\geq 35,0$ kg/m² par rapport à un IMC < 25 kg/m² a été associé à un délai plus long avant la grossesse. Ce résultat a été observé dans une population de 501 couples du Michigan et du Texas sans diagnostic d'infertilité, sur une période de 12 mois par le biais d'un modèle de Cox (100). En même temps, les femmes au statut socio-économique défavorisé sont généralement plus jeunes au moment de leur première grossesse (104), raison pour laquelle leur problème d'infertilité nécessite le plus souvent un traitement par citrate de clomifène (93,94). A première vue, les conséquences peuvent sembler faibles compte tenu de son faible coût, environ 3 à 7 euros par cycle, remboursé à 65% par l'assurance maladie, soit un reste à charge de 2 à 4,5 euros si la patiente n'a pas d'assurance complémentaire. Cependant, si le nombre de cycles est élevé et que les revenus de la patiente sont très modestes (sans assurance complémentaire), cela peut constituer un obstacle à son recours (105).

Une association positive a été observée entre une densité plus élevée de gynécologues et un plus grand nombre de traitements au citrate de clomifène et aux gonadotrophines. Cette association était prévisible puisqu'il est connu que la densité de médecins est associée à la consommation de soins de santé, probablement en relation avec de la demande induite (106,107). Cette association pourrait également refléter un meilleur accès aux gynécologues dans les zones où leur densité répond aux besoins de la population.

Il a été démontré que si les soins liés à l'infertilité ne sont pas entièrement couverts, un quart des femmes qui terminent un cycle de FIV interrompent le traitement parce qu'elles ne peuvent pas en assumer les coûts (105). On aurait donc pu s'attendre à une association entre la FDep13 et l'utilisation des gonadotrophines. Or, en France, les gonadotrophines sont presque toujours prises en charge à 100% et il a été démontré qu'une prise en charge complète réduit le nombre de personnes renonçant aux soins, ce qui peut expliquer l'absence

d'association entre la FDep13 et l'utilisation des gonadotrophines dans notre étude (108).

Nous pouvons nous demander quelles sont les implications pour les patients, les cliniciens et les gouvernements des résultats de cette étude longitudinale, qui montre une diminution de l'utilisation du citrate de clomifène et une augmentation de l'utilisation des gonadotrophines chez les femmes traitées pour infertilité. Si nous voulons disposer de leviers d'action, nous devons identifier les raisons de ces tendances. Si les raisons sont liées au vieillissement des femmes en âge de procréer, nous ne pouvons que constater les faits. Si des écarts par rapport aux bonnes pratiques peuvent être à l'origine de ces tendances, il faut le démontrer, notamment en examinant plus en détail les parcours de soins. Comme cela a déjà été largement discuté dans la littérature, la variabilité des pratiques se traduit par des soins de moindre qualité, et des coûts de santé plus élevés qui sont supportés (en France) par la collectivité (109,110).

Forces et limites

Le premier point fort de cette étude est lié à la base de données utilisée, qui nous a permis d'accéder à un échantillon représentatif de femmes ayant bénéficié d'un traitement de l'infertilité sur une période de sept ans. Nos résultats peuvent donc être extrapolés à la population française. Deuxièmement, cette base de données nous a permis de décrire le taux d'incidence avec précision, puisque nous avons pu utiliser une large période d'exclusion de trois ans. Troisièmement, du fait de la prise en charge des traitements de l'infertilité par les assurances, il est peu probable que nous ayons manqué des femmes qui ont renoncé à des soins pour des raisons financières (105). Cette étude est donc, a priori, exempte de biais de sélection.

Les faiblesses de cette étude sont également liées à la base de données. Des tendances plus nuancées auraient probablement pu être observées si nous avions pu prendre en compte les facteurs de risque du couple et les étiologies de l'infertilité. Mais ces données n'étaient

pas disponibles. Cependant, cela n'a pas eu d'influence sur les tendances des prescriptions médicamenteuses que nous avons trouvées, ce qui reste en soi un résultat inédit. Enfin, le FDep13 n'est pas une mesure individuelle, mais plutôt une mesure à l'échelle d'une municipalité dans laquelle il peut y avoir une disparité de statut socio-économique qui pourrait conduire à un biais de classification.

11.5 CONCLUSION

Nos résultats montrent une augmentation de l'utilisation des gonadotrophines pour le traitement de l'infertilité en France au cours de la période 2010-2017 et une diminution de l'utilisation du citrate de clomifène, particulièrement observée chez les femmes les plus jeunes. Afin d'identifier les facteurs associés à ces changements, des travaux supplémentaires pourraient être entrepris pour analyser l'utilisation de ces médicaments en relation avec les parcours de soins des femmes.

12 CHAPITRE 4 : ÉVALUATION DU POIDS ECONOMIQUE DE LA PRISE EN CHARGE DE L'INFERTILITE A L'AGE ADULTE ET DE SES DETERMINANTS CHEZ DES FEMMES AYANT EU UN CANCER SOLIDE DANS L'ENFANCE

12.1 INTRODUCTION

Dans cet axe, nous revenons au poids économique de l'infertilité, mais cette fois-ci dans une population très particulière de femmes ayant eu un cancer dans l'enfance, habituellement peu étudiée. Il a été montré que ces personnes ayant eu un cancer dans l'enfance avaient un excès de dépenses de santé par rapport à la population générale (toutes causes confondues), chiffré en France, à partir des données de la FCCSS, à 3 920 euros (IC_{95%} : 3 539 ; 4 301) par an (30). Connaissant le risque accru d'infertilité dans cette population et le délai plus important pour obtenir une grossesse (57), examiner la question du poids économique de l'infertilité et de ses principaux vecteurs, nous a paru pertinent, ainsi que nous l'avons justifié dans le chapitre introductif de cette thèse, d'autant que nous disposons, comme élément de comparaison, des résultats de l'étude que nous avons menée en population générale dans le cadre de l'axe 1.

L'objectif de cet axe était d'estimer le poids économique de l'infertilité chez des femmes survivantes de cancer dans l'enfance et d'étudier ses déterminants.

12.2 MATERIELS ET METHODES

Type d'étude

Nous avons réalisé une étude de cohorte historique.

Base de données

Dans ce chapitre, nous avons utilisé la Cohorte FCCSS qui a été décrite dans le chapitre 1. Pour rappel, cette base est constituée de données concernant des enfants et de jeunes adultes de moins de 20 ans ayant survécu au moins 5 ans à un diagnostic initial de cancer pédiatrique survenu après 1945. En 2020 un appariement probabiliste aux données du SNIIRAM, devenu SNDS, a permis d'obtenir les données de 5 679 (88%) survivants.

Population

Les données du SNDS sont disponibles pour 2 578 femmes de la cohorte FCCSS. Les cas (femmes traitées pour infertilité) ont été repérées à partir de la première date de consommation d'un traitement médicamenteux (annexe 1) et/ou d'un acte de biologie FIV/ICSI (annexe 10) et/ou d'un acte technique de AMP (annexe 10) entre 2011 et 2018. Seules les femmes âgées de 18 à 42 ans à la date de la première consommation et vivant en métropole ont été incluses. Les témoins étaient définis comme l'ensemble des femmes de la cohorte FCCSS n'ayant pas eu recours à une prise en charge de l'infertilité dans la période de l'étude.

Méthode d'appariement

Choix de la méthode

Ici, la variable explicative correspond au traitement de l'infertilité. Puisque nous étions dans le cadre d'une étude observationnelle, il n'était pas possible de réaliser une randomisation sur le type de traitement (traité ou non pour infertilité). Une possibilité aurait été

d'utiliser un appariement exact. Du fait de la petite taille de l'échantillon et du nombre de variables d'appariement, un appariement exact n'était pas possible. Nous avons donc décidé d'utiliser une méthode alternative par score de propension dans laquelle nous avons utilisé deux variables d'appariement exact (111).

Score de propension

Pour rappel, les scores de propension contribuent à produire de meilleures estimations des effets causaux dans les études non expérimentales en garantissant que les groupes de cas et de témoins sont similaires en ce qui concerne les variables observées. Le score de propension est défini comme la probabilité de recevoir le traitement compte tenu d'un ensemble de variables observées (112). Il est utilisé pour "équilibrer" les variables entre le groupe de cas et le groupe de témoins par le biais, entre autres, de l'appariement.

Les variables utilisées dans le modèle du score de propension ont été choisies a priori et mesurées avant le traitement. Elles devaient être prédictives du traitement et/ou associées à la variable de résultat (la dépense attribuable au traitement de l'infertilité). Le choix de ces variables repose sur un article dont l'objectif était d'estimer à partir de la cohorte FCCSS l'excès de dépenses à long terme par rapport à la population générale et d'étudier les facteurs associés (30).

Ces variables étaient :

- le type de tumeur
- l'année de diagnostic du cancer en deux classes (1989 et moins, 1990 et plus)
- l'âge au diagnostic du cancer en cinq classes (0-1, 2-4, 5-9, 10-14 et > 14 ans)
- le type de traitement du cancer en quatre classes (radiothérapie, chimiothérapie, radiothérapie et chimiothérapie, ni radiothérapie ni chimiothérapie)

- l'âge en 2011 catégorisé en douze classes (19-20, 21-22, 23-24, 25-26, 27-28, 29-30, 31-32, 33-34, 35-36, 37-38, 39-40, 41-42)
- le quintile du FDep13.

Le score de propension a été réalisé sur SAS® et ces variables ont été utilisées dans la Proc Psmatch pour calculer le score de propension (probabilité d'être traitée) chez les cas et les témoins à partir d'une régression logistique. Dans le score de propension, un appariement exact a été fait sur le type de tumeur et la catégorie d'âge en 2011 car le type de tumeur permet de capter une partie des autres variables (exemple du type de traitement) et l'âge permet de capter l'effet du temps. Nous avons choisi d'utiliser une méthode sans remplacement, non optimal, de type « greedy », dans laquelle chaque cas est apparié séquentiellement avec un nombre maximum fixé a priori (k) de témoins les plus proches. Ainsi, l'appariement de 1 à k témoins à leurs cas les plus proches s'est fait par groupe de type de tumeur initiale et d'âge en 2011.

Pour le choix de l'échantillon final, deux options de la Proc Psmatch avaient une influence sur le nombre de cas et de témoins retenus : le nombre maximum de témoins (k) par cas et le caliper. Le caliper est un paramètre qui permet de fixer la distance maximale (ou proximité) à laquelle un témoin peut se trouver d'un cas pour qu'il y ait appariement. Autrement dit, la différence entre les scores de propension pour les paires d'individus des deux groupes devait être inférieure ou égale au caliper fois l'estimation groupée de l'écart-type commun des scores de propension. Par défaut, le caliper est fixé dans la Proc Psmatch à 0,25 bien qu'un caliper à 0,20 semble idéal dans la plupart des situations (113,114). Dans notre étude les patients étant déjà similaires du fait de leur histoire clinique et des variables d'appariement exact incluses dans le modèle, nous avons fait le choix de faire varier le caliper entre 0,25 ; 0,4 et 2, et nous avons fait varier le nombre maximum de témoins par cas entre 3 et 20.

Pour chaque couple k-caliper, la moyenne des différences standardisées et le nombre d'observations (en personnes années) que

le modèle permettait d'inclure ont été reportés sur un graphique. Ce graphique a permis de choisir le nombre idéal de témoins par cas en fonction du caliper. La moyenne des différences standardisées était définie comme la différence absolue du score de propension moyen pour chaque groupe divisée par une estimation groupée de la variance des scores de propension (115). Pour chaque modèle, nous avons considéré qu'une moyenne des différences standardisées inférieure à 0,10 était acceptable (8–10).

Une fois le nombre de témoins par cas idéal repéré pour chacun des trois calipers (0,25 ; 0,4 et 2), nous avons analysé spécifiquement chacune des variables des trois modèles repérés permettant ainsi d'évaluer la qualité des modèles et de garder le modèle le plus approprié. Ainsi, pour chaque variable dans chacun des trois modèles, nous avons analysé les différences standardisées pondérées dont la limite supérieure est recommandée à 0,25 par certains auteurs (111,115), tandis qu'elle est recommandée à 0,10 par d'autres auteurs (116–118). Nous avons également analysé le ratio pondéré des variances dont l'objectif est de tendre vers 1.

La date de début de suivi des témoins était identique à la date de début de traitement de l'infertilité du cas auquel ils étaient appariés. Les cas et les témoins ont été censurés en cas de décès et à la date de début d'une grossesse menée à terme.

Analyse économique

Pour chaque cas ($i = 1, \dots, n_i$) et témoins ($j = 1, \dots, n_j$), nous avons recueilli entre la date de début de suivi et la date de point l'ensemble des dépenses de prestations de santé (pharmacie, consultations, biologie, soins infirmiers, actes de sage-femme, kinésithérapie, soins dentaires, transport, indemnités journalières), d'actes et consultations externes et d'hospitalisations publiques et privées.

Pour chaque cas et témoins, nous avons calculé la somme des dépenses par année ($t = 2011, \dots, 2018$). Cette somme a été appelée

$HE_{FCCSS_i,t}$ pour les cas et $HE_{FCCSS_j,t}$ pour les témoins. Puis nous avons calculé la différence entre les dépenses des cas et la moyenne des dépenses de leurs témoins pour chaque année ($EHE_{FCCSS_i,t}$). Nous avons considéré que cette différence correspondait à la dépense attribuable au traitement de l'infertilité. Celle-ci a été présentée en dépense moyenne en euros, par an et par cas (intervalle de confiance à 95%), sur la durée de suivi. La dépense annuelle attribuable au traitement de l'infertilité pour une femme i de la cohorte FCCSS peut être représentée par le vecteur suivant :

$$EHE_{FCCSS_i} = \begin{bmatrix} EHE_{FCCSS_i,2011} \\ \vdots \\ EHE_{FCCSS_i,2018} \end{bmatrix}$$

$$= \begin{bmatrix} HE_{FCCSS_i,2011} - \text{moyenne}(HE_{FCCSS_{1,2011}}; \dots; HE_{FCCSS_{nj,2011}}) \\ \vdots \\ HE_{FCCSS_i,2018} - \text{moyenne}(HE_{FCCSS_{1,2018}}; \dots; HE_{FCCSS_{nj,2018}}) \end{bmatrix}$$

Au cours de l'exploration des données, nous nous sommes aperçus de l'impact négatif sur la robustesse des données que pouvaient avoir les valeurs extrêmes. Nous avons décidé de supprimer chez les cas d'une part, et chez les témoins d'autre part, les valeurs de dépenses supérieures au 95^{ème} percentile.

Analyse statistique

Nous avons tout d'abord réalisé une analyse descriptive de la dépense moyenne par an et par femme attribuable au traitement de l'infertilité. Nous avons ensuite décrit cette dépense en fonction des caractéristiques suivantes des femmes :

- le type de tumeur
- l'année du diagnostic du cancer en deux classes (1989 et moins, 1990 et plus)
- l'âge au diagnostic du cancer en cinq classes (0-1, 2-4, 5-9, 10-14 et > 14 ans)

- le type de traitement du cancer en quatre classes (radiothérapie, chimiothérapie, radiothérapie et chimiothérapie, ni radiothérapie ni chimiothérapie)
- l'âge en 2011 catégorisé en classes (19-20, 21- 24, 25-28, 29-32, 33-36, 37-40, 41-42)
- l'âge au début du traitement de l'infertilité
- le temps depuis le début du traitement de l'infertilité
- la présence d'une ALD
- le quintile du FDep13.

Comme nous suspicions une forte multi-colinéarité (associations) entre certaines de ces variables, nous avons réalisé une analyse descriptive par couple de variables. Cette analyse descriptive nous a permis d'exclure les variables les moins pertinentes.

Nous avons choisi de calculer la dépense attribuable au traitement de l'infertilité sur une durée de suivi de 4 ans, en se basant sur les résultats du travail de l'axe 1 (119).

Enfin, compte tenu de la présence de données répétées, un modèle mixte a été utilisé pour analyser les facteurs influençant la dépense attribuable à l'infertilité.

Pour vérifier la robustesse des résultats de l'analyse multivariée, nous avons fait varier le nombre de témoins par cas pour vérifier si ce choix avait un impact important sur les résultats.

12.3 RESULTATS

L'appariement par score de propension nous a permis d'apparier 633 témoins à 199 cas. Nous détaillons ici les différentes étapes.

Appariement par score de propension

Comme nous pouvons le voir dans la figure 24, pour un caliper à 2, il ne semble pas y avoir de gain en termes de nombre d'observations (en personnes années) au-delà de 15 témoins par cas. De même, pour un caliper à 0,4, il ne semble pas y avoir de gain sur le nombre d'observations au-delà de 10 témoins par cas. Dans les deux cas, la moyenne des différences standardisées reste inférieure au standard reconnu de 0,10. A l'aide du graphique nous avons directement exclu les modèles avec un caliper à 0,25 car à nombres d'observations équivalents, les moyennes des différences standardisées des modèles

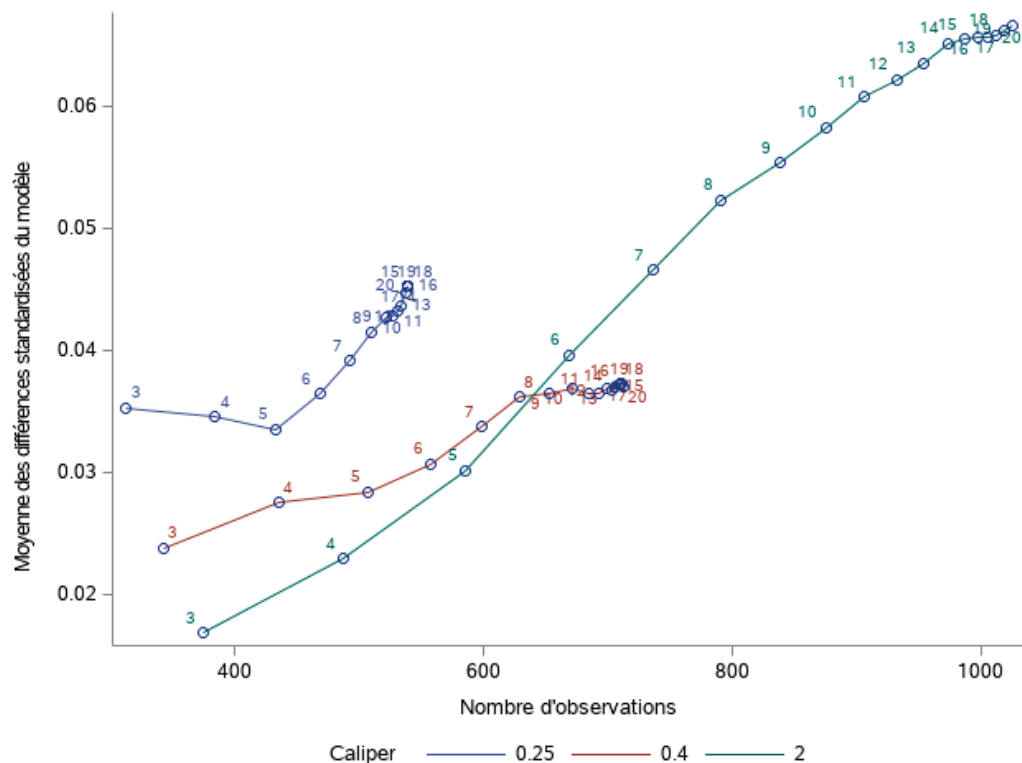


Figure 24 : Evolution de la moyenne des différences standardisées des modèles et du nombre d'observations en fonction du caliper, de l'ordre et du nombre de témoins par cas

étaient supérieures au modèle avec un caliper à 0,4.

Cependant lorsqu'on analyse de plus près les distributions des variables de la population sélectionnée pour un couple k-caliper à 15-2, on s'aperçoit notamment pour l'âge par classe en 2011 et le type de traitement, qu'elles ne sont pas identiques entre les cas et les témoins (tableau 6).

Tableau 6 : Tableau descriptif des cas et des témoins après un appariement par score de propension avec un nombre attendu de 15 témoins par cas et un caliper à 2

Variable	Témoins	Cas	p-value
Logit du score de propension			<0,001
N	936	126	
Moyenne (SD)	-2,5 (0,6)	-2,3 (0,6)	
Médiane (Q1; Q3)	-2,5 (-3,0 ; -2,0)	-2,2 (-2,7 ; -1,9)	
(Min; Max)	(-4,1 ; -0,9)	(-3,9 ; -0,9)	
Type de tumeur %(n)			0,947
Sarcome osseux	10,0 (94)	11,1 (14)	
Tumeur du système nerveux central	9,9 (93)	9,5 (12)	
Tumeur des gonades	6,4 (60)	7,9 (10)	
Tumeur du rein	19,1 (179)	15,1 (19)	
Lymphome	16,3 (153)	18,3 (23)	
Neuroblastome	17,3 (162)	15,1 (19)	
Autre cancer solide	6,6 (62)	7,1 (9)	
Rétinoblastome	5,1 (48)	6,3 (8)	
Sarcome des tissus mous	8,3 (78)	7,9 (10)	
Tumeur de la thyroïde	0,7 (7)	1,6 (2)	
Année du diagnostic du cancer %(n)			0,212
1989 et moins	53,5 (501)	47,6 (60)	
1990 et plus	46,5 (435)	52,4 (66)	
Age au diagnostic du cancer %(n)			0,439
0-1	26,3 (246)	19,0 (24)	
2-4	20,4 (191)	22,2 (28)	
5-9	23,5 (220)	23,0 (29)	
10-14	20,8 (195)	24,6 (31)	
> 14	9,0 (84)	11,1 (14)	

Variable	Témoins	Cas	p-value
Type de traitement du cancer %(n)			0,238
Ni radiothérapie, ni chimiothérapie	13,2 (124)	9,5 (12)	
Radiothérapie et chimiothérapie	37,4 (350)	40,5 (51)	
Radiothérapie	7,1 (66)	11,1 (14)	
Chimiothérapie	42,3 (396)	38,9 (49)	
Age en 2011			0,703
Moyenne (SD)	29,3 (5,7)	29,1 (5,1)	
Médiane (Q1 ; Q3)	29,0 (25,0 ; 33,0)	29,0 (25,0 ; 33,0)	
(Min ; Max)	(19,0 ; 42,0)	(19,0 ; 42,0)	
Age en 2011 %(n)			0,709
19-20	5,2 (49)	3,2 (4)	
21-24	18,7 (175)	17,5 (22)	
25-28	19,8 (185)	24,6 (31)	
29-32	28,1 (263)	29,4 (37)	
33-36	15,7 (147)	16,7 (21)	
37-40	10,0 (94)	7,1 (9)	
41-42	2,5 (23)	1,6 (2)	
ALD %(n)			0,669
Absence ALD	52,0 (487)	50,0 (63)	
Présence ALD	48,0 (449)	50,0 (63)	
Quintile FDep13 %(n)			0,852
1 (moins défavorisé)	20,9 (196)	20,6 (26)	
2	18,3 (171)	20,6 (26)	
3	20,8 (195)	20,6 (26)	
4	17,8 (167)	19,8 (25)	
5 (plus défavorisé)	22,1 (207)	18,3 (23)	

ALD : Affection de longue durée ; FDep13 : Indice de défavorisation sociale

Lorsqu'on regarde les résultats de la population sélectionnée pour un couple k-caliper à 10-0,4, on s'aperçoit qu'il y a une meilleure distribution des variables (tableau 7). Nous avons donc décidé d'apparier les témoins aux cas avec un nombre de témoins par cas attendu de 10 et un caliper de 0,4. Ainsi 633 témoins ont été appariés à 119 cas représentant une moyenne de 5,6 (IC_{95%} : 4,8 – 5,6) témoins par cas.

Tableau 7 : Tableau descriptif des cas et des témoins après un appariement par score de propension avec un nombre attendu de 10 témoins par cas et un caliper à 0,4

Variable	Témoins	Cas	p-value	Std-D (All)	V-Ratio (All)	Std-D (W)	V-Ratio (W)	Std-D W<0.1
Logit du score de propension			0,048	0,1945	1,1092	0,0426	1,0386	*
N	633	119						
Moyenne (SD)	-2,5 (0,6)	-2,3 (0,6)						
Médiane (Q1 ; Q3)	-2,3 (-2,8 ; -2,0)	-2,2 (-2,8 ; -1,9)						
(Min ; Max)	(-4,0 ; -0,9)	(-3,9 ; -0,9)						
Classe de tumeur			0,999					
Sarcome osseux	12,0 (76)	11,8 (14)		0,0075	0,9826	0	1	*
Tumeur du système nerveux central	10,7 (68)	10,1 (12)		0,0216	0,9456	0	1	*
Tumeur des gonades	6,0 (38)	7,6 (9)		0,042	0,9278	0	1	*
Tumeur du rein	17,5 (111)	16,0 (19)		0,0256	1,0418	0	1	*
Lymphome	18,3 (116)	19,3 (23)		0,0186	0,9651	0	1	*
Neuroblastome	15,8 (100)	15,1 (18)		0,0016	1,006	0	1	*
Autre cancer solide	5,8 (37)	5,9 (7)		0,0291	1,1325	0	1	*
Rétinoblastome	4,4 (28)	5,0 (6)		0,0158	0,9545	0	1	*
Sarcome des tissus mous	8,8 (56)	8,4 (10)		0,0454	1,7666	0	1	*
Tumeur de la thyroïde	0,5 (3)	0,8 (1)		0,0454	1,7666	0	1	*
Année du diagnostic du cancer			0,733					
1989 et moins	49,6 (314)	47,9 (57)		0,0341	0,9983	0,016	0,9989	*
1990 et plus	50,4 (319)	52,1 (62)		0,0341	0,9983	0,016	0,9989	*
Age au diagnostic du cancer			0,927					
0-1	19,9 (126)	19,3 (23)		0,0145	0,978	0,0023	0,9964	*
2-4	21,6 (137)	20,2 (24)		0,0363	0,9494	0,0152	0,9779	*
5-9	25,8 (163)	23,5 (28)		0,0516	0,9411	0,0431	0,9499	*
10-14	22,0 (139)	25,2 (30)		0,0766	1,1002	0,0535	1,0666	*
> 14	10,7 (68)	11,8 (14)		0,0324	1,0826	0,0093	1,0222	*
Type de traitement du cancer			0,789					
Ni radiothérapie, ni chimiothérapie	9,8 (62)	8,4 (10)		0,0484	0,8712	0,0076	0,9769	*
Radiothérapie et chimiothérapie	38,9 (246)	41,2 (49)		0,0472	1,0194	0,0475	1,0196	*
Radiothérapie	7,3 (46)	9,2 (11)		0,0719	1,2449	0,0635	1,2096	*
Chimiothérapie	44,1 (279)	41,2 (49)		0,0587	0,9827	0,078	0,9785	*

Variable	Témoins	Cas	p-value	Std-D (All)	V-Ratio (All)	Std-D (W)	V-Ratio (W)	Std-D W<0.1
Age en 2011			0,894	0,0137	0,8574	0,008	0,9707	*
Moyenne (SD)	29,4 (5,5)	29,3 (5,1)						
Médiane (Q1 ; Q3)	29,0 (25,0 ; 33,0)	30,0 (25,0 ; 33,0)						
(Min; Max)	(19,0 ; 42,0)	(19,0 ; 42,0)						
Age en 2011			0,99					
19-20	3,9 (25)	3,4 (4)		0,0313	0,8563	0	1	*
21-24	18,0 (114)	16,8 (20)		0,0317	0,9469	0	1	*
25-28	20,9 (132)	22,7 (27)		0,0445	1,0628	0	1	*
29-32	29,2 (185)	30,3 (36)		0,0225	1,0201	0	1	*
33-36	16,6 (105)	17,6 (21)		0,0281	1,0504	0	1	*
37-40	9,0 (57)	7,6 (9)		0,0523	0,8532	0	1	*
41-42	2,4 (15)	1,7 (2)		0,0489	0,7142	0	1	*
ALD			0,946					
Absence ALD	49,9 (316)	49,6 (59)		0,0068	0,9999	0,0505	1,0017	*
Présence ALD	50,1 (317)	50,4 (60)		0,0068	0,9999	0,0505	1,0017	*
Quintile FDep13			0,95					
1 (moins défavorisé)	22,3 (141)	20,2 (24)		0,0515	0,93	0,0491	0,9329	*
2	18,3 (116)	21,0 (25)		0,0675	1,1087	0,0715	1,1162	*
3	22,4 (142)	21,0 (25)		0,0346	0,9537	0,0142	0,9802	*
4	17,7 (112)	18,5 (22)		0,0206	1,0348	0,0019	1,0031	*
5 (plus défavorisé)	19,3 (122)	19,3 (23)		0,0014	1,0021	0,0082	0,9875	*

ALD : Affection de longue durée ; FDep13 : Indice de défavorisation sociale

Std-D : différence standardisée

V-ratio : ratio de la variance

Std-D (W) : différence standardisée pondérée

V-ratio (W) : ratio de la variance pondéré

Résultats descriptifs de la dépense attribuable au traitement de l'infertilité

Du fait d'une importante colinéarité (association) entre l'âge en 2011 et l'âge au début du traitement, entre le type de tumeur et l'âge au diagnostic, entre l'âge au début du traitement et l'année au diagnostic ; l'âge en 2011, l'année de début du traitement et l'âge au diagnostic du cancer n'ont pas été retenues dans les analyses (Tableau 8, 9 et 10).

Tableau 8 : Association entre classe de tumeur et âge au diagnostic

	0-1	2-4	5-9	10-14	>14	Total	p-val
	% (N)	% (N)	% (N)	% (N)	% (N)	% (N)	
Total (%ligne)	19,0 (64)	20,8 (70)	23,7 (80)	24,6 (83)	11,9 (40)	100,0 (337)	
Classe de tumeur							<0,001
Sarcome osseux	0,0 (0)	0,0 (0)	3,8 (3)	34,9 (29)	27,5 (11)	12,8 (43)	
Tumeur du système nerveux central	0,0 (0)	12,9 (9)	18,8 (15)	4,8 (4)	10,0 (4)	9,5 (32)	
Tumeur des gonades	0,0 (0)	0,0 (0)	5,0 (4)	13,3 (11)	22,5 (9)	7,1 (24)	
Tumeur du rein	9,4 (6)	44,3 (31)	17,5 (14)	1,2 (1)	0,0 (0)	15,4 (52)	
Lymphome	1,6 (1)	5,7 (4)	26,2 (21)	36,1 (30)	20,0 (8)	19,0 (64)	
Neuroblastome	54,7 (35)	11,4 (8)	10,0 (8)	0,0 (0)	0,0 (0)	15,1 (51)	
Autre cancer solide	6,2 (4)	10,0 (7)	1,2 (1)	4,8 (4)	10,0 (4)	5,9 (20)	
Rétinoblastome	20,3 (13)	1,4 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	4,2 (14)	
Sarcome des tissus mous	7,8 (5)	14,3 (10)	17,5 (14)	4,8 (4)	0,0 (0)	9,8 (33)	
Tumeur de la thyroïde	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	10,0 (4)	1,2 (4)	
Total	100,0 (64)	100,0 (70)	100,0 (80)	100,0 (83)	100,0 (40)	100,0 (337)	

Tableau 9 : Association entre âge en 2011 et âge au début du traitement

	18-24	25-30	31-35	36-42	Total	p-val
	% (N)	% (N)	% (N)	% (N)	% (N)	
Total	5,3	38,6	37,4	18,7	100,0	
(%ligne)	(18)	(130)	(126)	(63)	(337)	
Age en 2011						<0,001
19-20	33,3 (6)	1,5 (2)	0,0 (0)	0,0 (0)	2,4 (8)	
21-24	66,7 (12)	30,8 (40)	0,0 (0)	0,0 (0)	15,4 (52)	
25-28	0,0 (0)	40,8 (53)	7,1 (9)	0,0 (0)	18,4 (62)	
29-32	0,0 (0)	26,9 (35)	58,7 (74)	3,2 (2)	32,9 (111)	
33-36	0,0 (0)	0,0 (0)	34,1 (43)	36,5 (23)	19,6 (66)	
37-40	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	52,4 (33)	9,8 (33)	
41-42	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	7,9 (5)	1,5 (5)	
Total	100,0 (18)	100,0 (130)	100,0 (126)	100,0 (63)	100,0 (337)	

Tableau 10 : Association entre âge au début du traitement et année du diagnostique

	1989 et moins	1990 et plus	Total	p-val
	% (N)	% (N)	% (N)	
Total (ligne %)	50.7 (171)	49.3 (166)	100.0 (337)	
Age au début du traitement de l'infertilité				<0.001
18-24	0,0 (0)	10,8 (18)	5,3 (18)	
25-30	25,7 (44)	51,8 (86)	38,6 (130)	
31-35	42,1 (72)	32,5 (54)	37,4 (126)	
36-42	32,2 (55)	4,8 (8)	18,7 (63)	
Total	100,0 (171)	100,0 (166)	100,0 (337)	

Tableau 11 : Tableau descriptif de la dépense annuelle moyenne par femme en euros attribuable à l'infertilité

Variable	N_{Personnes} (%)	N_{Personnes} années (%)	Dépense moyenne annuelle (IC_{95%}) en euros
Total	119	337	2 924 (2 133 ; 3 715)
Type de tumeur			
Sarcome osseux	14 (12)	43 (13)	3 104 (591 ; 5 616)
Tumeur du système nerveux central	12 (10)	32 (9)	19 (-1 975 ; 2 013)
Tumeur des gonades	9 (8)	24 (7)	3 579 (1 746 ; 5 412)
Tumeur du rein	19 (16)	52 (15)	3 554 (1 563 ; 5 544)
Lymphome	23 (19)	64 (19)	2 585 (1 280 ; 3 890)
Neuroblastome	18 (15)	51 (15)	2 695 (896 ; 4 495)
Autre cancer solide	7 (6)	20 (6)	3 897 (1 566 ; 6 228)
Rétinoblastome	6 (5)	14 (4)	5 160 (642 ; 9 678)
Sarcome des tissus mous	10 (8)	33 (10)	3 286 (-482 ; 7 054)
Tumeur de la thyroïde	1 (1)	4 (1)	4 775 (4 775 ; 4 775)
Type de traitement du cancer			
Ni radiothérapie, ni chimiothérapie	10 (8)	18 (5)	1 445 (-35 ; 2 926)
Radiothérapie et chimiothérapie	49 (41)	141 (42)	2 696 (1 302 ; 4 089)
Radiothérapie	11 (9)	29 (9)	4 663 (2 166 ; 7 159)
Chimiothérapie	49 (41)	149 (44)	2 980 (1 915 ; 4 046)
Age au début du traitement			
18-24	5 (4)	18 (5)	3 357 (2 14 ; 6 500)
25-30	51 (43)	130 (39)	3 147 (2 093 ; 4 201)
31-35	42 (35)	126 (37)	3 370 (1 934 ; 4 805)
36-42	21 (18)	63 (19)	1 448 (-427 ; 3 324)
Durée de suivi depuis inclusion			
Année 1	119 (100)	119 (35)	3 985 (3 083 ; 4 887)
Année 2	87 (26)	87 (26)	3 598 (2 450 ; 4 746)
Année 3	73 (22)	73 (22)	1 808 (743 ; 2 873)
Année 4	58 (17)	58 (17)	1 140 (-25 ; 2 304)

Variable	N_{Personnes} (%)	N_{Personnes} années (%)	Dépense moyenne annuelle (IC_{95%}) en euros
ALD			
Absence ALD	59 (50)	162 (48)	3 128 (1 953 ; 4 303)
Présence ALD	60 (50)	175 (52)	2 735 (1 676 ; 3 794)
Quintile FDep13			
Quintile 1-2 (plus favorisés)	49 (41)	132 (39)	2 306 (1 015 ; 3 598)
Quintile 3	25 (21)	72 (21)	3 326 (1 403 ; 5 250)
Quintile 4-5 (moins favorisés)	45 (38)	133 (39)	3 319 (2 216 ; 4 422)

ALD : Affection de longue durée ; FDep13 : indice de défavorisation sociale

La dépense annuelle moyenne attribuable au traitement de l'infertilité par patiente ayant eu un cancer pendant l'enfance est de 2 924 euros (IC_{95%} : 2 133 ; 3 715)(Tableau 11). La dépense annuelle attribuable à l'infertilité par femme ayant eu des tumeurs du système nerveux central, de la thyroïde ou un rétinoblastome s'éloigne de la moyenne. En ce qui concerne le traitement du cancer, la radiothérapie est associée à une dépense annuelle moyenne par femme attribuable au traitement de l'infertilité plus importante avec 4 663 euros (IC_{95%} : 2 166 ; 7 159). Un traitement par chimiothérapie seule, ou associée à la radiothérapie est associé à une dépense liée à l'infertilité de même ordre de grandeur que la dépense moyenne annuelle. Les femmes de cette cohorte ont majoritairement recours à la prise en charge de l'infertilité entre 25 et 35 ans (25-30 (n = 51 (43%) : 3 147€ (IC_{95%} : 2 093 ; 4 201) ; 31-35 (n = 42 (35%) : 3 370€ (IC_{95%} : 1 934 ; 4 805)) avec une dépense annuelle moyenne par femme moins importante quand le traitement est initié entre 36 et 42 ans (1 448€ (IC_{95%} : -427 ; 3 324)). Cette dépense intervient essentiellement la première année avec une décroissance progressive aux cours des quatre années de suivi. La dépense annuelle moyenne ne semble pas varier en fonction de la présence ou non d'une ALD. La présence d'une ALD est majoritairement liée à une ALD cancer qui rend son interprétation difficile. Enfin, la dépense annuelle moyenne semble moins importante chez les femmes les plus favorisées.

Analyse multivariée – déterminants du coût de l'infertilité

Tableau 12 : Résultats de l'analyse multivariée de la dépense annuelle moyenne par femme en euros attribuable à l'infertilité

Caractéristiques	Coef (IC95%)	p-val
Type de traitement du cancer		0,047
Ni radiothérapie, ni chimiothérapie	Réf	
Radiothérapie et chimiothérapie	1 878,2 (-231,5 ; 3 988,0)	0,081
Radiothérapie	3 939,1 (830,0 ; 7 048,1)	0,013
Chimiothérapie	1 961,0 (86,1 ; 3 835,9)	0,041
Age au début du traitement de l'infertilité		0,426
18-24	Réf	
25-30	421,3 (-2 952,1 ; 3 794,7)	0,805
31-35	498,7 (-2 971,9 ; 3 969,3)	0,777
36-42	-1 072,1 (-4 650,1 ; 2 505,9)	0,554
Durée de suivi depuis l'inclusion		<0,001
Année 1	2 706,7 (1 432,2 ; 3 981,2)	<0,001
Année 2	2 235,2 (948,4 ; 3 521,9)	<0,001
Année 3	442,2 (-601,4 ; 1 485,9)	0,403
Année 4	Réf	
Quintile FDep13		0,547
Quintile 1-2	Réf	
Quintile 3	512,2 (-1 568,8 ; 2 593,3)	0,627
Quintile 4-5	850,6 (-684,9 ; 2 386,0)	0,275

FDep13 : Indice de défavorisation sociale

Grille de lecture : les femmes qui débutent le traitement à 31-35 ans ont une dépense annuelle moyenne de 421,3 euros de plus que les femmes qui débutent le traitement à 18-24 ans.

Dans l'analyse multivariée, l'ALD n'a pas été retenue car difficilement interprétable et le type de tumeur non plus du fait de petits échantillons par classe.

Le type de traitement est significativement associé à une dépense plus importante de prise en charge de l'infertilité (Tableau 12). La

radiothérapie seule et la chimiothérapie seule augmentent de respectivement 3 939 euros (IC_{95%} : 830,0 ; 7 048,1) et 1 961 euros (IC_{95%} : 86,1 ; 3 835,9) la dépense annuelle par rapport à une patiente qui n'aurait pas eu de radiothérapie ou de chimiothérapie durant l'enfance. L'association radiothérapie et chimiothérapie n'augmente pas de façon significative la dépense liée à l'infertilité (1 878,2€ (IC_{95%} : -231,5 ; 3988,0), p : 0,081) par rapport à une patiente qui n'aurait pas eu de radiothérapie ou de chimiothérapie durant l'enfance.

Les deux premières années de traitement sont significativement associées à une dépense en lien avec l'infertilité plus élevée (référence : Année 4) alors que l'âge de début du traitement ne l'est pas.

L'analyse de sensibilité réalisée pour vérifier la robustesse des résultats du modèle multivarié n'a pas mis en évidence de variation des résultats en fonction du nombre de témoins pour un caliper à 0,4 (Annexe 14 et 15).

12.4 DISCUSSION

Cette étude a été réalisée à partir de la cohorte FCCSS. Elle a inclus 119 cas ayant eu recours à un traitement de l'infertilité entre 2011 et 2018. Ces cas ont été appariés à 633 témoins. Deux éléments importants sont ressortis de cette étude. Premièrement, l'ampleur, l'évolution des coûts et l'âge de recours de la prise en charge de l'infertilité chez des femmes ayant eu un cancer pédiatrique restent comparables à ceux de la population générale. Deuxièmement, nous avons mis en évidence une association entre un traitement par radiothérapie pendant l'enfance et l'augmentation du coût de prise en charge de l'infertilité à l'âge adulte.

Poids économique de la prise en charge de l'infertilité

Il s'agit de la première étude qui s'intéresse au poids économique de la prise en charge de l'infertilité au sein d'une population ayant eu un cancer pédiatrique. A titre de comparaison, il a récemment été montré dans l'étude réalisée dans le cadre de l'axe 1 de cette thèse que le coût moyen annuel par femme de la prise en charge de l'infertilité dans une population de 556 femmes suivies sur 3,5 ans était de 2 018 euros (IC95% : 1 609 ; 2 428) (119). Il n'est pas surprenant que le coût de la prise en charge de l'infertilité dans une population de femmes ayant eu un cancer dans l'enfance soit supérieur (906 euros) à celui de la population générale mais les deux intervalles de confiances se chevauchent. En effet, l'infertilité dans cette population de femmes nécessite principalement un recours aux techniques d'AMP, ce qui a pour effet de tirer les coûts moyens vers le haut. De plus, dans cette population, la probabilité d'être enceinte est plus faible que dans la population générale, comme déjà montré dans la cohorte américaine *Childhood Cancer Survivor Study* (CCSS). La cohorte CCSS a été mise en œuvre dans 26 centres de recherche clinique participants aux États-Unis et au Canada ; elle est constituée de survivants d'un cancer de l'enfant diagnostiqué avant l'âge de 21 ans entre 1970 et 1986. Elle est également constituée d'un sous-ensemble de frères et sœurs de survivants sélectionnés au hasard qui servent de groupe contrôle. Elle

regroupe 5 149 femmes âgées de 15 à 44 ans. La probabilité d'être enceinte chez les femmes ayant eu un cancer pédiatrique est plus faible que celle de leur sœur ((RR) de 0,81 (IC_{95%} : 0,73 ; 0,90 ; P < 0,001))(120). Cette difficulté conduit à une prise en charge plus spécialisée avec des coûts plus importants.

En ce qui concerne l'évolution des dépenses en fonction du temps depuis le début du traitement (Année 1 : 3 985 (IC_{95%} : 3 083 ; 4 887), Année 2 : 3 598 (IC_{95%} : 2 450 ; 4 746), Année 3 : 1 808 (IC_{95%} : 743 ; 2 873), Année 4 : 1 140 (IC_{95%} : -25 ; 2 304)), nos résultats sont cohérents avec ce que nous avons déjà montré dans l'axe 1 de la thèse. Il y a une forte augmentation du coût moyen lors de la première année de suivi avec une diminution progressive par la suite. L'évolution des coûts de prise en charge de ces femmes reste comparable à la population générale des femmes en situation d'infertilité (119).

De même, l'âge de recours au traitement semble être principalement entre 25 et 35 ans avec un âge moyen de 31,8 ans (IC_{95%} : 31,0 ; 32,6), ce qui est cohérent avec une étude française réalisée en 2020 à partir de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires. Cette étude a inclus chaque année plus de 100 000 femmes prévalentes et a retrouvé un âge moyen de recours au traitement de l'infertilité de 33 ans (7). Ces résultats sont également cohérents avec l'âge de recours au traitement médicamenteux de l'infertilité retrouvé dans l'axe 2 de cette thèse. Pour rappel, le recours au citrate de clomifène se fait principalement chez les patientes de 25-30 et 31-35 ans avec une incidence pour 1 000 femmes de respectivement 6,59 (IC_{95%} : 6,21 ; 6,99) et 5,17 (IC_{95%} : 4,80 ; 5,57). Le recours aux gonadotrophines se fait principalement chez les femmes de 31-35 ans avec une incidence pour 1 000 femmes de 6,18 (IC_{95%} : 5,78 ; 6,61).

Il n'a pas été mis en évidence d'association entre l'Indice de défavorisation sociale et le coût moyen annuel de recours au traitement de l'infertilité. Ces résultats sont cohérents avec ce que nous avons mis en évidence en population générale dans l'axe 2 de cette thèse (121). Parmi les femmes de cette cohorte 83% (Annexe 16) ont

eu recours aux gonadotrophines et nous avons montré l'absence d'association entre la prise de gonadotrophines et le FDep13 du fait probablement d'une prise en charge à 100 %.

La radiothérapie liée à l'augmentation des coûts

Le résultat principal de l'analyse multivariée est l'association entre le type de traitement au moment du cancer dans l'enfance et les coûts associés à la prise en charge de l'infertilité à l'âge adulte. L'hypothèse que nous avons formulée au départ est donc vérifiée. La radiothérapie, la chimiothérapie et l'association radio-chimiothérapie par rapport à l'absence de radio-chimiothérapie pendant l'enfance augmentent les coûts de prise en charge de l'infertilité à l'âge adulte de respectivement 3 939,1 euros (IC_{95%} : 830,0 ; 7 048,1 ; p = 0,013), 1 961,0 euros (IC_{95%} : 86,1 ; 3 835,9 ; p = 0,041) et de 1 878,2 euros (-231,5 ; 3 988,0 ; p = 0,081). L'association radio-chimiothérapie par rapport à l'absence de radio-chimiothérapie n'est pas significative mais elle est probablement liée à la petite taille de l'échantillon. Il a été montré dans la littérature qu'il existe une association forte entre la radiothérapie, la chimiothérapie et le risque d'insuffisance ovarienne prématurée augmentant les chances de recours à la prise en charge de l'infertilité (31). En effet, la prévalence de l'insuffisance ovarienne prématurée (définie par la survenue chez toute femme adulte âgée de moins de 40 ans par l'absence de cycles menstruels pendant au moins 4 mois et de deux taux sériques élevés d'hormone folliculo-stimulante) est de 10,9% dans la cohorte CCSS alors qu'elle est estimée à environ 1% dans la population générale (122,123). Pour la chimiothérapie les dommages dépendent du médicament administré, de la dose reçue, de l'âge et du sexe du patient. Pour la radiothérapie les dommages dépendent du champ de traitement, de la dose totale et du calendrier de fractionnement. Il a également été montré dans le cas du lymphome d'Hodgkin qu'il y avait une augmentation du risque d'infertilité indépendamment de l'exposition à la chimiothérapie seule ou à la chimiothérapie associée à la radiothérapie mais que le risque était plus important en cas de radiothérapie par rapport à la

chimiothérapie (124).

Ces résultats sont également cohérents avec une récente étude dont l'objectif était d'évaluer l'excès des dépenses de santé à long terme des personnes de la cohorte FCCSS. Cette étude a inclus 5 353 personnes de la cohorte FCCSS appariées à 382 757 contrôles issus de l'EGB sur l'âge, le sexe et la région de résidence et a montré un excès de dépenses annuelles de 1 910 euros des personnes traitées par radiothérapie par rapport à celles n'ayant pas eu de chimiothérapie ni de radiothérapie ($p = 0,01$) (30,125).

Forces et limites

La principale force de cette étude est liée à sa base de données. En effet, il existe peu de cohortes prospectives de patients ayant eu un cancer dans l'enfance avec suffisamment de recul pour pouvoir analyser le recours au traitement de l'infertilité. Le caractère prospectif de cette cohorte limite les biais de classement sur les caractéristiques initiales des patientes.

La principale limite de cette étude est liée à la taille de l'échantillon qui ne nous a pas permis, notamment, d'ajouter le type de tumeur dans le modèle multivarié. Pourtant cette variable était susceptible d'être associée au coût de prise en charge de l'infertilité. En effet, il existe une gradation du risque d'infertilité en faible, moyen et haut risque en fonction du type de cancer (31). Toutefois, ce risque est sans doute en partie médié par le type de traitement, variable que nous avons introduite dans le modèle et dont l'influence était significative.

Une deuxième faiblesse est l'absence de prise en compte de la préservation de fertilité. En effet, le risque de second cancer à 30 ans après le premier cancer est estimé à un peu plus de 10% (126). Nous n'étions pas en mesure de savoir si la prise en charge de l'infertilité était liée à une préservation de fertilité dans le cadre d'un second cancer ou à la prise en charge de l'infertilité liée au cancer dans l'enfance. Cela a probablement conduit à sous-estimer, sans doute

modestement compte tenu du faible nombre de personnes concernées, le coût de la prise en charge de l'infertilité liée au cancer dans l'enfance, mais n'a probablement rien changé à ses déterminants.

Enfin, le groupe de témoins était un groupe de femmes potentiellement hétérogène au regard de leur désir de grossesse /recours à l'AMP comprenant des femmes pouvant avoir eu une grossesse en dehors de la période d'observation, des femmes qui ne désiraient pas de grossesse, des femmes désireuses de grossesse mais sans recours possible à l'AMP du fait de leur pathologie et des femmes désireuses de grossesse sans souhait de recours à l'AMP. Toutefois, compte tenu des variables utilisées dans le modèle du score de propension, il nous a semblé que l'hétérogénéité apparente de ce groupe ne serait pas de nature à impacter la dépense attribuable au traitement de l'infertilité.

12.5 CONCLUSION

Nous avons montré dans ce chapitre que la prise en charge de l'infertilité des femmes ayant eu un cancer dans l'enfance reste comparable à celle de la population générale. Nous montrons ici qu'il existe un levier potentiel pour réduire ces dépenses puisque l'un de ses principaux déterminants est le recours à la radiothérapie pour le traitement du cancer dans l'enfance. L'ajout de ces nouvelles données aux connaissances actuelles devrait encourager les pouvoirs publics à investir dans des techniques de radiothérapie plus ciblées.

13 CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVE

L'infertilité est un enjeu de santé publique important en raison de son impact sur la santé physique et mentale des individus, des coûts économiques associés, de l'évolution démographique, des enjeux sociaux et éthiques qu'elle soulève, ainsi que des défis liés à son traitement et à sa prise en charge. Chacun de ces axes aurait pu faire l'objet d'une recherche dédiée.

Dans cette thèse, 1) nous avons analysé l'ampleur et la répartition des dépenses liées au traitement de l'infertilité dans une cohorte de femmes françaises ; 2) nous avons décrit les changements dans l'utilisation des deux principaux traitements médicamenteux de l'infertilité et nous avons évalué les facteurs associés à leur initiation ; 3) nous avons enfin estimé le poids économique de l'infertilité chez les femmes survivantes de cancer dans l'enfance et nous avons étudié ses déterminants.

Voici les principaux résultats retrouvés :

- ✓ Nous avons mis en évidence l'importance des dépenses de santé liées à l'infertilité chez les femmes traitées, en particulier pendant les premiers mois de prise en charge. La dépense moyenne par femme sur un suivi de 3,5 ans a été estimée à 6 996 (IC_{95%} : 5 755 ; 8 237) euros, représentant un coût moyen par an et par femme de 2 018 euros (IC_{95%} : 1 609 ; 2 428). Nous avons observé des variations importantes dans l'ampleur et la distribution des dépenses de traitement de l'infertilité, reflétant en partie les différentes étapes de traitement. Même si nous avons fait l'hypothèse d'une part importante des dépenses liées aux traitements médicamenteux, nous ne nous attendions pas à une telle ampleur. Au cours des 6 premiers mois suivant le début du traitement, les dépenses étaient principalement consacrées au traitement médicamenteux (47 %), laissant une part croissante aux dépenses d'hospitalisation au cours des semestres suivants.

Cette étude informe les pouvoirs publics sur le poids économique de l'infertilité, estimé à 70,0 millions (IC95% : 57,6-82,4) d'euros pour 10 000 femmes traitées, âgées de 18 à 50 ans.

- ✓ Concernant le recours aux deux principales classes médicamenteuses du traitement de l'infertilité, alors que nous nous attendions à une augmentation du recours au citrate de clomifène, nous avons montré une diminution significative de son utilisation passant de 5,23 utilisatrices pour 1 000 femmes en 2010 à 4,16 utilisatrices pour 1 000 femmes en 2017. Cependant, comme nous l'avions anticipé, nous avons mis en évidence une augmentation de l'utilisation des gonadotrophines passant de 6,89 à 7,65 utilisatrices pour 1 000 femmes entre 2010 et 2017. De manière attendue, l'initiation du citrate de clomifène se faisait principalement entre 25 et 35 ans. De façon plus surprenante, nous avons observé que la tranche d'âge 25-30 ans était aussi fortement associée à l'initiation d'un traitement par gonadotrophines que la tranche d'âge 36-40 ans. Cela soulève la question de savoir si les cliniciens s'écartent des recommandations de bonne pratique. L'initiation du citrate de clomifène était plus élevée dans les zones défavorisées. Ce résultat a déjà été rapporté dans la littérature et peut s'expliquer par les facteurs de risque d'infertilité plus importants dans cette population. En revanche, la défavorisation sociale n'avait pas d'influence sur l'initiation des gonadotrophines probablement du fait d'une prise en charge à 100%. Enfin, une association positive a été observée entre une densité plus élevée de gynécologues et un plus grand nombre de traitements au citrate de clomifène et aux gonadotrophines. Nous avons fait l'hypothèse que ce lien était en relation avec la demande induite ou qu'il reflétait un meilleur accès aux gynécologues dans les zones où leur densité répondait aux besoins de la population.
- ✓ En se focalisant sur les femmes ayant eu un cancer pédiatrique et nécessitant une prise en charge de l'infertilité, nous avons montré que celles-ci présentaient un coût annuel moyen par femme de 2 924 euros (IC_{95%} : 2 133 ; 3 715), superposable à celui de la population générale (2 018 euros (IC95% : 1 609 ; 2 428)), compte

tenu du chevauchement des deux intervalles de confiance. Ce résultat va malgré tout dans le sens que nous attendions d'un coût du traitement de l'infertilité plus élevé dans cette population particulière, même si la question de la différence économiquement significative reste posée (127). Nous avons également montré que le recours au traitement de l'infertilité chez les patientes ayant eu un cancer pédiatrique était semblable à celui de la population générale en termes d'évolution (majoritairement sur les premiers semestres) et d'âge. Le type de traitement du cancer avait un impact significatif sur les dépenses associées à l'infertilité chez ces femmes. Comme nous en avons fait l'hypothèse, la radiothérapie seule était associée à des coûts plus élevés que l'absence de traitement par radiothérapie ou chimiothérapie. Cette association était également retrouvée dans une moindre mesure pour la chimiothérapie seule.

13.1 PERSPECTIVES

Infertilité en population générale

Ces premiers travaux pharmaco-épidémiologique et économique ont permis d'apporter une vision macro sur les traitements de l'infertilité. Leurs résultats montrent de la variabilité et incitent à des analyses plus fines au niveau individuel, en se penchant notamment sur les parcours de soins des femmes. En effet, les parcours de soins des femmes ayant recours aux traitements de l'infertilité, leurs déterminants, l'efficacité et le poids économique qu'ils représentent sont méconnus. Une hypothèse serait que ces parcours de soins sont hétérogènes du fait d'une demande de prise en charge variée en fonction des caractéristiques des femmes et de leurs parcours antérieurs, de la variabilité des pratiques professionnelles et d'une offre de services disparate en fonction des territoires. Une deuxième hypothèse serait que des écarts aux parcours de soins « idéaux » sont sources de dépenses évitables.

L'existence d'une base de données qui associerait des données

administratives (telles que celles mobilisées dans cette thèse) à des données d'historique médical, d'antécédents familiaux, de symptômes, etc., grâce à la constitution / existence d'une cohorte de femmes ayant des problèmes d'infertilité, en population générale, autoriserait à travailler dans de bonnes conditions sur ces parcours de soins. Ces données appariées permettraient d'identifier des déterminants plus spécifiques contribuant ainsi à réduire les coûts de santé en évitant les interventions inutiles et en optimisant l'utilisation des ressources médicales. Elles permettraient également de constituer des groupes de femmes homogènes afin de comparer leurs parcours de soins du point de vue de leur efficacité et de leurs coûts, dans le cadre d'analyses coût efficacité ou coût utilité. Charge aux décideurs d'optimiser l'utilisation des ressources en incitant les professionnels de santé à privilégier les traitements les plus efficaces et d'allouer les ressources adéquates pour soutenir ces traitements.

Avant que ces travaux ne soient rendus possibles (même si, à partir des données médico-administratives, nous pourrions construire des parcours de soins, même de façon grossière), nos résultats permettent déjà de sensibiliser les pouvoirs publics à l'importance des dépenses liées à l'infertilité et au poids des médicaments dans ces dépenses. Diffuser nos résultats auprès des professionnels de santé pourrait permettre également de sensibiliser les médecins à la cause économique. Cela pourrait les inciter à repenser leur prescription : à efficacité identique (basée sur leur expérience), choisir le traitement le moins onéreux. Les médecins pourraient collaborer avec les autorités de santé pour promouvoir l'accès à des traitements abordables et adaptés à chaque cas, en réactualisant par exemple les recommandations de bonne pratique. Enfin, les patientes pourraient bénéficier d'information sur le traitement de l'AMP en remaniant la présentation des résultats de notre travail et en les associant à des données d'efficacité. Celles-ci pourraient ainsi avoir une connaissance approfondie des options disponibles, ce qui leur permettrait de prendre des décisions éclairées, dans le cadre par exemple d'une décision médicale partagée (128), en fonction de leurs besoins

médicaux et de leurs ressources financières. Même si, en France, l'infertilité est couverte par l'assurance maladie, les patientes peuvent dans certains cas être confrontées à un reste à charge élevé, en particulier pour les traitements médicamenteux et les hospitalisations. La bonne gestion des ressources permettra aux patientes de garder un accès à des soins abordables pour l'infertilité, afin de ne pas compromettre leur santé financière tout en cherchant à fonder une famille.

Infertilité dans une population ayant eu un cancer pédiatrique

En France métropolitaine, en 2017, le nombre estimé de nouveaux cas de cancers était de 399 500 dont environ 185 cas chez des enfants (56,129). Le taux d'incidence mondial standardisé sur l'âge des cancers enregistrés chez les enfants âgés de 0 à 14 ans est passé de 124,0 (IC_{95%} : 123,3 ; 124,7) à 140,6 (IC_{95%} : 140,1 ; 141,1) par million de personnes années entre 1980 et 2010 (130). Entre 1991 et 2010, l'incidence annuelle moyenne standardisée sur l'âge chez les enfants européens de 0 à 14 ans était de 137,65 (IC_{95%} : 136,7 ; 138,3) par million de personnes années et a augmenté de 0,54 % dans le même temps (131). Dans le même temps, la survie chez les enfants atteints d'un cancer s'est améliorée pour atteindre un taux de survie globale à 5 ans de plus de 80% (132,133). L'association d'une augmentation du nombre de cancers pédiatriques à l'amélioration de la survie devrait tendre à une augmentation du nombre de personnes atteintes d'infertilité à l'âge adulte dans cette population. Ainsi, l'innovation dans la prise en charge des traitements pédiatriques notamment à travers la radiothérapie, en diminuant les effets secondaires liés à l'irradiation, devrait permettre de limiter le fardeau individuel de l'infertilité et les coûts de prise en charge pour la collectivité. Dans un système de santé où les ressources sont limitées, ces coûts évités pourrait être investis dans des stratégies de prévention des complications et de suivi médical précoce (125,35).

Sur cette thématique, des travaux sont en cours, à l'Inserm (UMR 1018), avec pour objectif de modéliser l'excès de dépenses de santé des

personnes ayant eu un cancer dans l'enfance par rapport aux personnes de la population générale, en fonction du volume irradié et de la dose reçue pendant la radiothérapie. Les résultats de nos travaux incitent à se concentrer sur la « sous-population » des personnes atteintes d'infertilité.

Au total, les résultats de cette thèse mettent en évidence l'importance des coûts liés à la prise en charge de l'infertilité chez les femmes traitées. Cela permet d'informer les pouvoirs publics et les médecins sur ces coûts et ouvre des portes pour essayer d'optimiser l'allocation des ressources et offrir des soins de santé d'aide à la reproduction efficaces et abordables. Pour faire face à ce défi complexe qu'est l'infertilité, il est essentiel de développer des politiques de santé adaptées en matière de prévention, de renforcer l'accessibilité aux soins, d'investir dans la recherche, et de promouvoir une approche globale de la santé reproductive. Une action concertée entre le gouvernement, les professionnels de la santé et la société civile sont nécessaires pour soutenir les individus et les couples confrontés à l'infertilité et pour relever les défis de cette problématique de santé individuelle et collective.

14 ANNEXES

Annexe 1 : Liste des traitements pharmaceutiques utilisés pour identifier les femmes traitées pour infertilité

Inclusion	Exclusion
3400930238004 CLOMID	3400935177902 CETROTIDE 0.25 MG (ACETATE DE CETRORELI X)
3400932623389 CLOMID* 50 mg Cpr Plq/5	3400935178152 CETROTIDE 3 MG (ACETATE DE CETRORELI X)
3400932800988 PERGOTIME* 50 mg Cpr séc 1Plq/5	3400932850266 DECAPEPTYL 0,1 MG (TRIPTORELINE)
3400927939150 BEMFOLA* 150 UI/0,25 ml sol inj en stylo prérempli	3400932850327 DECAPEPTYL 100 MICROGRAMMES (DETRYPTOR ELINE)
3400927939211 BEMFOLA* 225 UI/0,375 ml sol inj en stylo prérempli	3400932849956 DECAPEPTYL 3,75 MG (DETRYPTORELINE)
3400927939389 BEMFOLA* 300 UI/0,50 ml sol inj en stylo prérempli	3400932850037 DECAPEPTYL 3,75 MG (TRYPTORELINE)
3400927939440 BEMFOLA* 450 UI/0,75 ml sol inj en stylo prérempli	3400933943769 DECAPEPTYL L.P. 3 MG (PAMOATE DE TRIPT ORELINE)
3400927939099 BEMFOLA* 75 UI/0,125 ml sol inj en stylo prérempli	3400934125652 DECAPEPTYL LP 11,25 MG (PAMOATE DE TRI PTORÉLINE)
3400935777348 FOSTIMON 150 UI/ 2 ML (UROFOLLITROPINE)	3400949002634 DECAPEPTYL LP 11,25 MG (TRIPTORÉLINE)
3400935777409 FOSTIMON 150 UI/ 2 ML (UROFOLLITROPINE)	3400939890173 DECAPEPTYL LP 22,5 MG (TRIPTORÉLINE)
3400935777287 FOSTIMON 75 UI/2 ML(UROFOLLITROPINE)	3400935530189 ORGALUTRAN 0,25 MG/0,5 ML (GANIRELIX)
3400935777119 FOSTIMON 75 UI/2 ML(UROFOLLITROPINE)	3400935530240 ORGALUTRAN 0,25 MG/0,5 ML (GANIRELIX)
3400958514418 FOSTIMONKIT 225 UI, poudre et solvant pour solution injectable (Boîte de 10)	3400932850556 SUPREFACT 1 MG/ML (ACETATE DE BUSERELINE)
3400958514586 FOSTIMONKIT 300 UI, poudre et solvant pour solution injectable (Boîte de 10)	3400932850617 SUPREFACT 100 MICROGRAMMES (1 MG/ML) (ACETATE DE BUSERELINE)
3400937609708 FOSTIMONKIT* 150 UI/ml Pdr & solv inj 5Fl pdre+5Ser solv/1ml	3400932879243 SUPREFACT 100 MICROGRAMMES (1 MG/ML) (ACETATE DE BUSERELINE)
3400937609647 FOSTIMONKIT* 150 UI/ml Pdre/solv p sol inj Fl pdre+Ser/1ml	3400933285630 SYNAREL 0,2 MG/DOSE (ACETATE DE NAFARE LINE)
3400927436048 FOSTIMONKIT* 225 UI Pdr & solv inj 5Fl pdre+5Ser/1ml slv	3400935352101 SYNAREL 0,2 MG/DOSE (ACETATE DE NAFARE LINE)
3400927435966 FOSTIMONKIT* 225 UI Pdr & solv inj Fl pdre+Ser/1ml slv	3400932843862 LUTRELEF 0,8 mg, poudre et solvant pour solution injectable
3400927436277 FOSTIMONKIT* 300 UI Pdr & solv inj 5Fl pdre+5Ser/1ml slv (Boîte de 5)	3400932843633 LUTRELEF* 3,2 mg pdre/solv p sol inj
3400927436109 FOSTIMONKIT* 300 UI Pdr & solv inj Fl pdre+Ser/1ml slv (Boîte de 1)	3400935177902 CETROTIDE 0,25 MG PDR ET SOL INJ 1
3400937609418 FOSTIMONKIT* 75 UI/ml Pdr & solv inj 5Fl pdre+5Ser solv/1ml	3400930124628 GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO 1500 UI/1 ml Pdre/solv p sol inj B/3
3400937609357 FOSTIMONKIT* 75 UI/ml Pdre/solv p sol inj Fl pdre+Ser/1ml slv	3400930124611 GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO 5000 UI/1 ml Pdre/solv p sol inj B/1
3400934037504 GONAL-F 150 U.I. (FOLLITROPINE ALFA)	3400930458426 GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO* 1500 UI/1 ml Pdre/solv p sol inj 3Amp+3Amp solv/1ml
3400934037733 GONAL-F 150 U.I. (FOLLITROPINE ALFA)	3400930458594 GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO* 1500 UI/1 ml Pdre/solv p sol inj 6Amp+6Amp solv/1ml
3400935779649 GONAL-F 150 UI (11 MICROGRAMMES) (FOLL ITROPINE ALFA)	3400930458075 GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO* 5000 UI/1 ml Pdr & solv inj Amp+solv
3400935213952 GONAL-F 37,5 UI (FOLLITROPINE ALFA)	3400935525796 OVITRELLE 250 MICROGRAMMES (CHORIOGONA DOTROPINE ALFA)
3400935214263 GONAL-F 37,5 UI (FOLLITROPINE ALFA)	3400956213337 OVITRELLE 250 MICROGRAMMES (CHORIOGONA DOTROPINE ALFA)
3400935779069 GONAL-F 37,5 UI(2.8 MICROGRAMMES)(FOLL ITROPINE ALFA)	3400921709476 OVITRELLE* 250 µg S inj en stylo prérempli 1Stylo/0,5ml+1Aig
340093525338 GONAL-F 600 UI/ML (FOLLITROPINE ALFA)	3400936224520 OVITRELLE* 250 µg/0,5 ml sol injectable en ser pré-remplie
3400934036903 GONAL-F 75 U.I (FOLLITROPINE ALFA)	3400934666506 PROVAMES 1 MG (ESTRADIOL HEMIHYDRATE)
3400934036781 GONAL-F 75 U.I. (FOLLITROPINE ALFA)	3400934666674 PROVAMES 1 MG (ESTRADIOL HEMIHYDRATE)
3400935780188 GONAL-F* 1050 UI/1,75 ml Pdre/solv p sol inj Fl+Ser pré+15Ser	3400934666445 PROVAMES 1 MG (ESTRADIOL HEMIHYDRATE)
3400935779588 GONAL-F* 150 UI , pdre/solv p sol inj	3400935479341 PROVAMES 2 MG (ESTRADIOL MICRONISE)
3400936347809 GONAL-F* 300 UI/0,50 ml , pdre/solv p sol inj	3400933734114 PROVAMES 2 MG (ESTRADIOL MICRONISE)
3400935778987 GONAL-F* 37,5 UI , poudre et solvant pour solution injectable	3400932192946 DUPHASTON
3400935779878 GONAL-F* 450 UI/0,75 ml pdre/solv p sol inj	3400936208841 PROGESTAN 100 MG (PROGESTERONE)
3400936348059 GONAL-F* 450 UI/0,75 ml) S inj en stylo prérempli 1Cart/0,75ml	3400935811387 PROGESTAN 100 MG (PROGESTÉRONE)
3400935779298 GONAL-F* 75 UI Pdre/solv p sol inj Fl+Ser pré/1ml	3400936208490 PROGESTAN 200 MG (PROGESTÉRONE)
3400935779359 GONAL-F* 75 UI, pdre/solv p sol inj 5Flc/ 5 serg	3400935876324 PROGESTAN 200 MG (PROGESTÉRONE)
3400936348110 GONAL-F* 900 UI/1,5 ml S inj en stylo prérempli 1Cart/1,5ml	3400927643972 PROGIRON = progesterone retard
3400936347977 GONAL-F*300 UI/0,50 ml S inj en stylo prérempli 1Cart/0,5ml	3400935876782 UTROGESTAN 100 MG (PROGESTERONE)
3400935496669 LUVERIS 75 UI (LUTROPINE ALFA)	3400932327515 UTROGESTAN 100 MG (PROGESTERONE)
3400935496720 LUVERIS 75 UI (LUTROPINE ALFA)	3400935876843 UTROGESTAN 200 MG (PROGESTERONE)
3400921632033 LUVERIS* 450 UI, sol inj en stylo prérempli	3400934839962 UTROGESTAN 200 MG (PROGESTERONE)
3400935496430 LUVERIS* 75 UI Pdre/solv p sol inj SC 1Fl/1ml	
3400935496669 LUVERIS* 75 UI Pdre/solv p sol inj SC 3Fl+3Fl/2ml	
3400927390630 MENOPUR 150 UI, poudre et solvant pour solution injectable (Boîte de 10)	
3400927390869 MENOPUR 150 UI, poudre et solvant pour solution injectable (Boîte de 5)	
3400927390920 MENOPUR* 600 UI/ml pdre/solv p sol inj	
3400935681614 MENOPUR* 75 UI/ml pdre/solv p sol inj	
3400927903021 OVALEAP* 300 UI/0,5 ml sol inj	
3400927903199 OVALEAP* 450 UI/0,75 ml sol inj	
3400927903250 OVALEAP* 900 UI/1,5 ml sol inj	
3400934141621 PUREGON 100 U.I. (FOLLITROPINE BETA)	
3400934141850 PUREGON 100 U.I. (FOLLITROPINE BETA)	
3400935140531 PUREGON 100 UI/0,5 ML (FOLLITROPINE BE TA)	
3400935140760 PUREGON 100 UI/0,5 ML (FOLLITROPINE BE TA)	
3400934142161 PUREGON 150 U.I. (FOLLITROPINE BETA)	
3400934142390 PUREGON 150 U.I. (FOLLITROPINE BETA)	
3400936514072 PUREGON 150 UI/0,18 ML (FOLLITROPINE B ETA)	
3400935140999 PUREGON 150 UI/0,5 ML (FOLLITROPINE BE TA)	
3400935165435 PUREGON 200 UI/0,5 ML (FOLLITROPINE BE TA)	
3400935165664 PUREGON 200 UI/0,5 ML (FOLLITROPINE BE TA)	
3400934140679 PUREGON 50 U.I. (FOLLITROPINE BETA)	
3400934140969 PUREGON 50 U.I. (FOLLITROPINE BETA)	
3400935139931 PUREGON 50 UI/0,5 ML (FOLLITROPINE BET A)	
3400934141102 PUREGON 75 U.I. (FOLLITROPINE BETA)	
3400934141331 PUREGON 75 U.I. (FOLLITROPINE BETA)	
3400935140241 PUREGON 75 UI/0,5 ML (FOLLITROPINE BET A)	
3400935141071 PUREGON* 150 UI/0,5 ml S inj 5Fl/0,5ml	
3400935309747 PUREGON* 300 UI/0,36 ml sol inj	
3400935140012 PUREGON* 50 UI/0,5 ml sol inj	
3400935309808 PUREGON* 600 UI/0,72 ml sol inj	
3400935140302 PUREGON* 75 UI/0,5 ml sol inj	
3400936514133 PUREGON* 900 UI/1,08 ml sol inj	

Annexe 2 : Détails du modèle utilisé pour calculer les dépenses liées à l'infertilité

Définissons la variable indicatrice

$$I_i = \mathbb{1}_{(\text{la } i^{\text{e}} \text{ femme est un cas})} = \begin{cases} 1 & \text{la } i^{\text{e}} \text{ femme est un cas} \\ 0 & \text{autrement} \end{cases}$$

où $i = 1, 2, \dots, 10\,459$ (556 cas et 9 903 témoins).

Pour chaque femme, 48 mois de dépenses ont été observés.

Nous avons défini un ensemble de variables indicatrices qui représentent les 8 semestres de l'étude.

$$\begin{cases} S_{-1i} = \mathbb{1}_{(t \in [1 \dots 6])} & \Rightarrow & 1 \text{ to } 6 \\ S_{0i} = \mathbb{1}_{(t \in [7 \dots 12])} & \Rightarrow & 7 \text{ to } 12 \\ S_{1i} = \mathbb{1}_{(t \in [13 \dots 18])} & \Rightarrow & 13 \text{ to } 18 \\ S_{2i} = \mathbb{1}_{(t \in [19 \dots 24])} & \Rightarrow & 19 \text{ to } 24 \\ S_{3i} = \mathbb{1}_{(t \in [25 \dots 30])} & \Rightarrow & 25 \text{ to } 30 \\ S_{4i} = \mathbb{1}_{(t \in [31 \dots 36])} & \Rightarrow & 31 \text{ to } 36 \\ S_{5i} = \mathbb{1}_{(t \in [37 \dots 42])} & \Rightarrow & 37 \text{ to } 42 \\ S_{6i} = \mathbb{1}_{(t \in [43 \dots 48])} & \Rightarrow & 43 \text{ to } 48 \end{cases}$$

où $t = 1, \dots, 48$ est le nombre de mois depuis janvier 2013.

Nous avons choisi le semestre -1 (S_{-1i} , 1 à 6) comme référence.

Ensuite, pour chaque femme, nous avons calculé les dépenses totales pour chaque semestre. Par conséquent, nous obtenons 8 mesures par femme avec une taille d'échantillon totale de $n = 83\,672$ observations (8×10459).

Nous avons choisi le semestre -1 (S_{-1i} , 1 to 6) comme référence et nous avons ajusté le modèle de régression linéaire suivant.

$$y_{ij} = \alpha + \beta I_i + \lambda_0 S_{0i} + \lambda_1 S_{1i} + \dots + \lambda_8 S_{8i} + \delta_0 S_{0i} \times I_i + \delta_1 S_{1i} \times I_i + \dots + \delta_8 S_{8i} \times I_i + \varepsilon_{ij}$$

$$y_{ij} = \alpha + \beta I_i + \sum_{j \neq -1} \lambda_j S_{ji} + \sum_{j \neq -1} \delta_j S_{ji} \times I_i + \varepsilon_{ij}$$

où,

y_{ij} est la dépense totale de la i^e femme au j^e semestre

α est la dépense moyenne au semestre -1, pour les témoins (1)

$\alpha + \beta$ est la dépense moyenne au semestre -1, pour les cas (2)

β est l'écart des dépenses moyennes entre les cas et les témoins au semestre -1 (3) = (2) - (1)

$\alpha + \lambda_0$ est la dépense moyenne au semestre 0, pour les témoins (4)

λ_0 est le différentiel des dépenses moyennes entre le semestre 0 et le semestre -1, pour les témoins (5) = (4) - (1)

$\alpha + \beta + \lambda_0 + \delta_0$ est la dépense moyenne au semestre 0, pour les cas (6)

$\lambda_0 + \delta_0$ est le différentiel des dépenses moyennes entre le semestre 0 et le semestre -1, pour les cas (7) = (6) - (2)

$\beta + \delta_0$ est l'écart des dépenses moyennes entre les cas et les témoins au semestre 0 (8) = (6) - (4)

δ_0 est le DID entre les cas et les témoins, entre le semestre 0 et le semestre -1

$$(9) = (7) - (5) = ((6) - (2)) - ((4) - (1))$$

$$(9) = (8) - (3) = ((6) - (4)) - ((2) - (1))$$

ε_{ij} sont les erreurs aléatoires non observées, de moyenne nulle, représentant les écarts des réponses par rapport aux moyennes prédites correspondantes.

Nous pouvons montrer que :

$\alpha + \lambda_j$ est la dépense moyenne au semestre j , pour les témoins

λ_j : est l'écart des dépenses moyennes entre les semestres j et le

semestre -1, pour les témoins

$\alpha + \beta + \lambda_j + \delta_j$ est la dépense moyenne au semestre j , pour les cas

$\lambda_j + \delta_j$ est l'écart des dépenses moyennes entre les semestres j et le semestre -1, pour les cas

$\beta + \delta_j$ est l'écart des dépenses moyennes entre les cas et les témoins au semestre j

δ_j est le DID entre les cas et les témoins, entre le semestre j et le semestre -1

Annexe 3 : Résumé du modèle permettant le calcul de la différence de différence globale annuelle

Période	Calcul avec paramètres
Avant	
Cas	$2\alpha + 2\beta + \lambda_0 + \delta_0$
Témoins	$2\alpha + \lambda_0$
Diff	$2\beta + \delta_0$
Après	
Cas	$2\alpha + 2\beta + \frac{1}{3} \sum_{j \geq 1} \lambda_j + \frac{1}{3} \sum_{j \geq 1} \delta_j$
Témoins	$2\alpha + \frac{1}{3} \sum_{j \geq 1} \lambda_j$
Diff	$2\beta + \frac{1}{3} \sum_{j \geq 1} \delta_j$
Diff-de-Diff (DiD)	$\frac{1}{3} \sum_{j \geq 1} \delta_j - \delta_0$

Annexe 4 : Les 20 actes techniques les plus utilisés entre 2014 et 2018

Nombre	(%) ^a	Actes techniques ^b
1 506	10,29%	Échographie du bassin féminin pour la surveillance de l'ovulation
1 669	11,40%	Échographie du bassin féminin, par voie rectale et/ou vaginale
522	3,57%	Induction de l'ovulation par gonadotrophines suivie d'une insémination artificielle ou d'une fécondation in vitro
395	2,70%	Échographie non morphologique de la grossesse avant 11 semaines d'aménorrhée
366	2,50%	Échographie-doppler du bassin féminin pour la surveillance de l'ovulation
333	2,28%	Examen cytopathologique de dépistage en milieu liquide pour l'échantillonnage du col de l'utérus
333	2,28%	Echographie biométrique et morphologique d'une grossesse unique du 2ème trimestre
331	2,26%	Echographie biométrique et morphologique d'une grossesse uni embryonnaire au 1er trimestre
330	2,25%	Supplément pour l'archivage numérique d'une mammographie, d'un scanner ou d'un examen remnographique
309	2,11%	Prélèvement cervico vaginal
301	2,06%	Prélèvement d'ovocytes sur un ou deux ovaires, par voie trans vaginale sous guidage échographique
293	2,00%	Echographie biométrique et morphologique d'une grossesse unique du 3ème trimestre
232	1,59%	Hystérosalpingographie
228	1,56%	Mesure de la longueur du canal cervical du col de l'utérus, par échographie vaginale
213	1,46%	Supplément pour injection intra-utérine d'un produit de contraste radiologique ou d'une substance médicamenteuse
212	1,45%	Transfert intra-utérin d'embryons, par voie vaginale
168	1,15%	Échographie unilatérale ou bilatérale du sein
165	1,13%	Insémination artificielle intra-utérine
143	0,98%	Echographie et/ou échographie Doppler pour contrôler ou surveiller la pathologie d'un ou deux organes intra-abdominaux et/ou intra-pelviens ou de vaisseaux périphériques.

^a proportion du total des 14 637 actes techniques réalisés entre 2014 et 2018

^b selon la Classification commune des actes médicaux (CCAM) en France

Annexe 5 : Modèles de régression pour l'ensemble des postes de dépenses et par poste de dépenses

Paramètres	Items		Tous		Pharmacie		Hospitalisation		Consultation		Actes techniques		Biologie		Autres				
	Coef	[IC _{95%}]	Pr >	t	Coef	[IC _{95%}]	Pr >	t	Coef	[IC _{95%}]	Pr >	t	Coef	[IC _{95%}]	Pr >	t			
α	453 (417 ; 489)		<,0001		55 (50 ; 59)		<,0001		85 (82 ; 88)		<,0001		27 (26 ; 28)		<,0001		90 (80 ; 100)		<,0001
β	454 (303 ; 606)		<,0001		45 (19 ; 71)		0,0006		143 (15 ; 271)		0,028		59 (47 ; 70)		<,0001		38 (6 ; 70)		0,019
λ_0	-22 (-53 ; 10)		0,176		-2 (-5 ; 1)		0,166		-3 (-32 ; 25)		0,812		-2 (-3 ; -0)		0,039		-10 (-17 ; -2)		0,018
λ_1	120 (83 ; 157)		<,0001		1 (-2 ; 4)		0,527		89 (57 ; 122)		<,0001		7 (5 ; 9)		<,0001		5 (-4 ; 14)		0,263
λ_2	150 (105 ; 195)		<,0001		-0 (-5 ; 5)		0,972		144 (105 ; 183)		<,0001		5 (3 ; 7)		<,0001		-2 (-12 ; 9)		0,737
λ_3	187 (21 ; 353)		0,027		-0 (-6 ; 6)		0,956		163 (-1 ; 327)		0,052		10 (7 ; 12)		<,0001		13 (0 ; 26)		0,047
λ_4	256 (-7 ; 519)		0,057		-2 (-8 ; 3)		0,414		248 (-14 ; 509)		0,063		5 (3 ; 7)		<,0001		10 (-4 ; 24)		0,147
λ_5	130 (66 ; 194)		<,0001		3 (-3 ; 10)		0,349		102 (44 ; 159)		0,0005		9 (6 ; 13)		<,0001		16 (2 ; 30)		0,029
λ_6	37 (-17 ; 91)		0,175		1 (-6 ; 8)		0,785		49 (2 ; 95)		0,0405		6 (3 ; 8)		<,0001		-4 (-16 ; 9)		0,574
δ_0	235 (98 ; 373)		0,0008		14 (-2 ; 30)		0,085		6 (-103 ; 115)		0,915		45 (30 ; 60)		<,0001		38 (-3 ; 79)		0,072
δ_1	1509 (1277 ; 1741)		<,0001		707 (620 ; 794)		<,0001		226 (79 ; 373)		0,003		168 (138 ; 198)		<,0001		38 (-2 ; 79)		0,061
δ_2	1416 (1161 ; 1670)		<,0001		500 (416 ; 585)		<,0001		365 (175 ; 554)		0,0002		118 (93 ; 143)		<,0001		97 (52 ; 142)		<,0001
δ_3	1319 (943 ; 1694)		<,0001		424 (337 ; 510)		<,0001		457 (132 ; 783)		0,006		75 (49 ; 101)		<,0001		100 (39 ; 161)		0,001
δ_4	1051 (633 ; 1469)		<,0001		385 (281 ; 490)		<,0001		281 (-70 ; 631)		0,116		78 (51 ; 104)		<,0001		63 (-5 ; 132)		0,069
δ_5	888 (456 ; 1321)		<,0001		250 (176 ; 324)		<,0001		394 (-3 ; 790)		0,052		45 (21 ; 70)		0,0003		61 (8 ; 113)		0,023
δ_6	577 (316 ; 839)		<,0001		166 (99 ; 232)		<,0001		151 (-16 ; 319)		0,077		27 (2 ; 52)		0,031		93 (30 ; 157)		0,004

Annexe 6 : Différence de différence globale (annuelle) selon les postes de dépenses

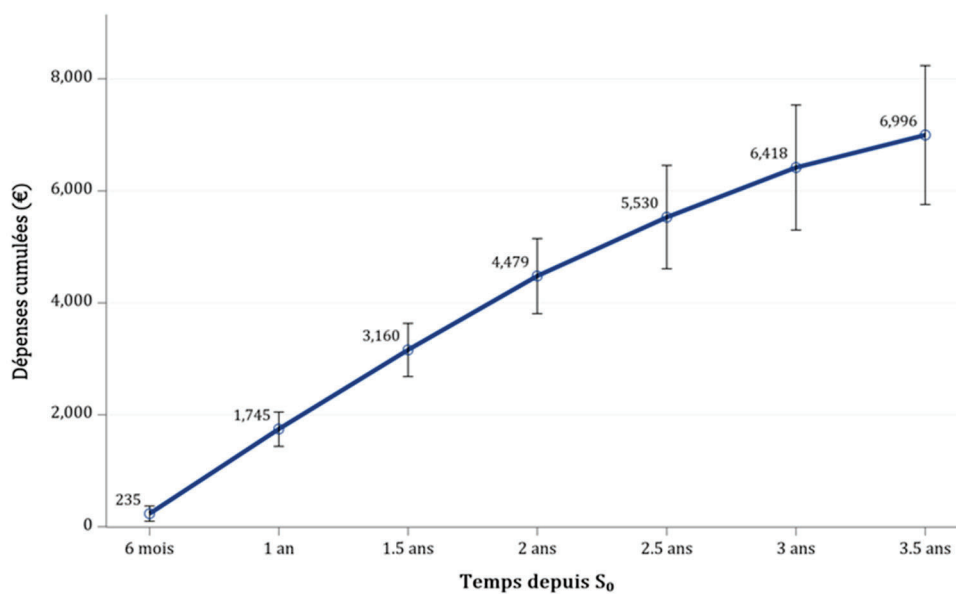
Items	Tous		Pharmacie		Hospitalisation		Consultation		Actes techniques		Biologie		Autres	
	Période	Estimation (IC _{95%})	Estimation (IC _{95%})	Estimation (IC _{95%})	Estimation (IC _{95%})	Estimation (IC _{95%})	Estimation (IC _{95%})	Estimation (IC _{95%})	Estimation (IC _{95%})	Estimation (IC _{95%})	Estimation (IC _{95%})	Estimation (IC _{95%})	Estimation (IC _{95%})	
Avant														
Cas		2 027 (1780 ; 2275)	211 (162 ; 261)	640 (449 ; 830)	445 (409 ; 480)	214 (196 ; 233)	233 (215 ; 250)	285 (223 ; 346)						
Témoins		884 (815 ; 953)	107 (98 ; 116)	348 (287 ; 409)	162 (157 ; 167)	52 (50 ; 54)	45 (43 ; 47)	171 (153 ; 188)						
Diff		1 143 (886 ; 1400)	105 (55 ; 155)	292 (92 ; 492)	283 (247 ; 319)	162 (143 ; 181)	188 (170 ; 206)	114 (50 ; 178)						
Après														
Cas		4 361 (3882 ; 4840)	1 011 (910 ; 1112)	1 526 (1123 ; 1930)	660 (604 ; 716)	355 (321 ; 389)	388 (355 ; 421)	420 (374 ; 466)						
Témoins		1 199 (1027 ; 1371)	110 (98 ; 122)	616 (447 ; 784)	160 (155 ; 166)	68 (65 ; 70)	52 (50 ; 54)	193 (183 ; 203)						
Diff		3 162 (2652 ; 3671)	901 (799 ; 1003)	911 (473 ; 1348)	500 (444 ; 556)	287 (253 ; 321)	336 (303 ; 369)	227 (180 ; 274)						
Diff-de-Diff (DiD)		2 018 (1609 ; 2428)	797 (706 ; 887)	619 (287 ; 950)	217 (158 ; 276)	125 (93 ; 158)	148 (115 ; 181)	113 (41 ; 185)						

Annexe 7 : Tableau des coûts cumulés calculés par la différence de différence

Temps écoulé depuis le début du suivi ^a	Dépenses cumulées (euros) (IC _{95%})
6 mois	235 (98 ; 373)
1 an	1 745 (1 440 ; 2 049)
1,5 ans	3 160 (2 683 ; 3 637)
2 ans	4 479 (3 810 ; 5 148)
2,5 ans	5 530 (4 609 ; 6 451)
3 ans	6 418 (5 301 ; 7 536)
3,5 ans	6 996 (5 755 ; 8 237)

^a dépenses cumulées calculées en utilisant la DiD (référence = semestre -1)

Annexe 8 : Graphique des coûts cumulés



Annexe 9 : Fréquence d'utilisation du citrate de clomifène et des gonadotrophines dans la population pour calculer la prévalence annuelle

Année	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
n _{citrate de clomifène}	568	547	542	546	547	487	469	461
n _{gonadotrophines}	748	733	782	790	754	790	835	847
N _{total}	109 186	108 475	108 836	109 274	109 606	109 782	109 926	111 155

Annexe 10 : Actes utilisés pour repérer les femmes traitées pour infertilité

Type d'acte	Code	Dénomination
Biologie	60	FIV
	61	ICSI
Actes techniques	JJFC011	Prélèvement d'ovocytes sur un ou deux ovaires, par coelioscopie
	JJFJ001	Prélèvement d'ovocytes sur un ou deux ovaires, par voie transvaginale avec guidage échographique
	JKHD002	Prélèvement et examen de la glaire cervicale, sans examen de la mobilité des spermatozoïdes
	JSEC001	Transfert intratubaire d'embryon, par coelioscopie
	JSED001	Transfert intra-utérin d'embryon, par voie vaginale
	JSLD001	Insémination artificielle intra-utérine
	JSLD002	Insémination artificielle intracervicale
	JSLD002	Insémination artificielle intracervicale

Annexe 11 : Analyse de robustesse du modèle multivarié

Caractéristiques	Coef (IC _{95%})	p-val	Coef (IC _{95%})	p-val	Coef (IC _{95%})	p-val	Coef (IC _{95%})	p-val
Type de traitement du cancer		0,047		0,09		0,074		0,062
Ni radiothérapie, ni chimiothérapie	Réf		Réf		Réf		Réf	
Radiothérapie et chimiothérapie	1 878,2 (-231,5 ; 3 988,0)	0,081	1 830,2 (-290,7 ; 3 951,2)	0,09	1 855,5 (-249,9 ; 3 960,9)	0,084	1 737,9 (-466,1 ; 3 941,8)	0,121
Radiothérapie	3 939,1 (830,0 ; 7 048,1)	0,013	3 419,4 (298,2 ; 6 540,5)	0,032	3 458,0 (371,0 ; 6 545,1)	0,028	4 030,8 (860,4 ; 7 201,3)	0,013
Chimiothérapie	1 961,0 (86,1 ; 3 835,9)	0,041	1 889,5 (-7,2 ; 3 786,2)	0,051	1 949,9 (76,9 ; 3 822,9)	0,041	1 797,0 (-158,7 ; 3 752,7)	0,071
Age au début du traitement de l'infertilité		0,426		0,453		0,464		0,307
18-24	Réf		Réf		Réf		Réf	
25-30	421,3 (-2 952,1 ; 3 794,7)	0,805	2 03,6 (-3 143,6 ; 3 550,9)	0,904	363,2 (-3 120,7 ; 3 847,0)	0,837	518,3 (-2 705,8 ; 3742,4)	0,751
31-35	498,7 (-2 971,9 ; 3 969,3)	0,777	375,7 (-3076,4 ; 3 827,8)	0,83	556,9 (-3 006,5 ; 41 20,3)	0,758	134,2 (-3 239,3 ; 3 507,7)	0,937
36-42	-1 072,1 (-4 650,1 ; 2 505,9)	0,554	-1 210,3 (-4 776,9 ; 2 356,4)	0,503	-1 021,5 (-4 719,6 ; 2 676,6)	0,586	-1 525,2 (-5 058,4 ; 2 008,0)	0,395
Durée de suivi depuis l'inclusion		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001
Année 1	2 706,7 (1 432,2 ; 3 981,2)	<0,001	2 499,1 (1 229,2 ; 3 768,9)	<0,001	2 697,4 (1 433,4 ; 3 961,4)	<0,001	2 519,9 (1 303,2 ; 3 736,6)	<0,001
Année 2	2 235,2 (948,4 ; 3 521,9)	<0,001	2 187,3 (917,7 ; 3 456,8)	<0,001	2 256,9 (977,1 ; 3 536,6)	<0,001	2 017,2 (715,4 ; 3 319,1)	0,003
Année 3	442,2 (-601,4 ; 1 485,9)	0,403	402,4 (-621,8 ; 1 426,7)	0,438	444,5 (-588,1 ; 1477,1)	0,396	220,5 (-896,0 ; 1 337,0)	0,697
Année 4	Réf		Réf		Réf		Réf	
Quantile FDep13		0,547		0,655		0,586		0,587
Quantile 1-2	Réf		Réf		Réf		Réf	
Quantile 3	512,2 (-1 568,8 ; 2 593,3)	0,627	531,6 (-1 558,1 ; 2 621,3)	0,616	5 40,2 (-1 553,2 ; 2 633,6)	0,611	762,6 (-1 398,9 ; 2 924,0)	0,486
Quantile 4-5	850,6 (-684,9 ; 2 386,0)	0,275	701,8 (-833,8 ; 2 237,4)	0,368	799,3 (-740,1 ; 2 338,8)	0,306	798,6 (-850,3 ; 2 447,5)	0,34
Statistiques du modèle		0	0	0	0	0	0	
Nombre de sujets	119		118		118		119	
Nombre d'observations	337		336		336		334	
PSMATCH Infos	K=10, Caliper=0,4		K=9, Caliper=0,4		K=11, Caliper=0,4		K=3, Caliper=0,4	

Annexe 12 : Analyse de robustesse du modèle multivarié (suite)

Caractéristiques	Coef (IC _{95%})	p-val	Coef (IC _{95%})	p-val	Coef (IC _{95%})	p-val
Type de traitement du cancer		0,054		0,045		0,046
Ni radiothérapie, ni chimiothérapie	Réf		Réf		Réf	
Radiothérapie et chimiothérapie	1 541,7 (-531,8 ; 3 615,2)	0,144	1 897,0 (-211,0 ; 4 005,0)	0,077	1 907,5 (-199,3 ; 4 014,2)	0,076
Radiothérapie	3 989,1 (892,0 ; 7 086,2)	0,012	3 861,7 (781,7 ; 6 941,8)	0,014	3 859,7 (776,6 ; 6 942,7)	0,015
Chimiothérapie	1 647,5 (-165,5 ; 3 460,6)	0,075	2 036,0 (164,4 ; 3 907,5)	0,033	2 023,6 (151,5 ; 3 895,8)	0,034
Age au début du traitement de l'infertilité		0,515		0,407		0,397
18-24	Réf		Réf		Réf	
25-30	748,9 (-2 584,8 ; 4 082,6)	0,657	568,6 (-2 907,4 ; 4 044,6)	0,747	567,7 (-2 895,6 ; 4 031,1)	0,746
31-35	396,9 (-3 048,1 ; 3 841,8)	0,82	605,5 (-2 954,6 ; 4 165,6)	0,737	627,8 (-2 920,0 ; 4 175,7)	0,727
36-42	-803,2 (-4 440,5 ; 2 834,0)	0,663	-909,2 (-4 557,0 ; 2 738,5)	0,623	-918,1 (-4 555,3 ; 2 719,2)	0,618
Durée de suivi depuis l'inclusion		<0,001		<0,001		<0,001
Année 1	2 716,9 (1 513,9 ; 3919,9)	<0,001	2 733,1 (1 472,6 ; 3 993,6)	<0,001	2 742,8 (1 483,5 ; 4 002,1)	<0,001
Année 2	2 169,3 (940,0 ; 3 398,6)	<0,001	2 199,2 (930,8 ; 3 467,7)	<0,001	2 206,4 (938,0 ; 3 474,7)	<0,001
Année 3	466,2 (-579,3 ; 1 511,7)	0,379	412,0 (-601,5 ; 1 425,4)	0,423	468,4 (-536,8 ; 1 473,5)	0,358
Année 4	Réf		Réf		Réf	
Quintile FDep13		0,567		0,537		0,547
Quintile 1-2	Réf		Réf		Réf	
Quintile 3	849,4 (-1 290,2 ; 2 989,0)	0,434	498,7 (-1 584,9 ; 2 582,3)	0,637	543,0 (-1 519,8 ; 2 605,7)	0,603
Quintile 4-5	834,0 (-838,2 ; 2 506,2)	0,326	859,5 (-666,9 ; 2 385,9)	0,267	842,9 (-681,5 ; 2 367,2)	0,276
Statistiques du modèle	0		0		0	
Nombre de sujets	119		119		119	
Nombre d'observations	337		337		337	
PSMATCH Infos	K=4, Caliper=0,4		K=15, Caliper=0,4		K=16, Caliper=0,4	

Annexe 13 : Fréquence de recours aux anti-estrogènes et/ou gonadotrophines

Type de traitement	Nombre de classes	
	1 (N=87)	2 (N=32)
Anti-estrogène	21 (24.14)	32
Gonadotrophines	66 (75.86)	

15 REFERENCES

1. Fertility problems: assessment and treatment | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [cité 19 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156>
2. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod.* 2007;22(6):1506-12.
3. Sun H, Gong TT, Jiang YT, Zhang S, Zhao YH, Wu QJ. 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 (Albany NY).* 2019;11(23):10952-91.
4. The European IVF-Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Wyns C, De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Motrenko T, et al. ART in Europe, 2017: results generated from European registries by ESHRE†. *Human Reproduction Open.* 1 juin 2021;2021(3):hoab026.
5. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. *PLOS Medicine.* 18 déc 2012;9(12):e1001356.
6. Chiware TM, Vermeulen N, Blondeel K, Farquharson R, Kiarie J, Lundin K, et al. IVF and other ART in low- and middle-income countries: a systematic landscape analysis. *Hum Reprod Update.* 19 févr 2021;27(2):213-28.
7. Ben Messaoud K, Bouyer J, de La Rochebrochard E. Infertility Treatment in France, 2008–2017: A Challenge of Growing Treatment Needs at Older Ages. *Am J Public Health.*

2020;110(9):1418-20.

8. The Biomedicine Agency (Agence de la Biomédecine, (ABM)). 2019 annual report. [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://rams.agence-biomedecine.fr/>
9. Rochebrochard É de L. One in thirty children in France conceived through assisted reproductive technology. *Population Societies*. 2018;No 556(6):1-4.
10. Belgherbi S, de La Rochebrochard E. Can men be trusted in population-based surveys to report couples' medical care for infertility? *BMC Medical Research Methodology* [Internet]. 2018;18(1). Disponible sur: <https://bmcmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12874-018-0566-y>
11. Recent advances in medically assisted conception. Report of a WHO Scientific Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1992;820:1-111.
12. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol*. 18 déc 2013;6:1-13.
13. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA*. 6 juill 2021;326(1):65-76.
14. Yazbeck C, Fauconnier A, Pouly JL. La chirurgie de la reproduction. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 1 déc 2010;39(8, Supplement 2):S75-87.
15. Aging and infertility in women. *Fertility and Sterility*. 1 nov 2006;86(5):S248-52.
16. Dechanet C, Belaisch-Allart J, Hédon B. [Prognosis criteria for the management of the infertile couple]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. déc 2010;39(8 Suppl 2):S9-26.

17. Klonoff-Cohen H, Lam-Kruglick P, Gonzalez C. Effects of maternal and paternal alcohol consumption on the success rates of in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer. *Fertil Steril.* févr 2003;79(2):330-9.
18. Hassan MAM, Killick SR. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. *Fertil Steril.* févr 2004;81(2):384-92.
19. Anwar MY, Marcus M, Taylor KC. The association between alcohol intake and fecundability during menstrual cycle phases. *Human Reproduction.* 1 sept 2021;36(9):2538-48.
20. Juhl M, Nyboe Andersen AM, Grønbæk M, Olsen J. Moderate alcohol consumption and waiting time to pregnancy. *Human Reproduction.* 1 déc 2001;16(12):2705-9.
21. Rooney KL, Domar AD. The impact of lifestyle behaviors on infertility treatment outcome. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology.* juin 2014;26(3):181.
22. Moragianni VA, Jones SML, Ryley DA. The effect of body mass index on the outcomes of first assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril.* juill 2012;98(1):102-8.
23. McKinnon CJ, Hatch EE, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Wesselink AK, Hahn KA, et al. Body mass index, physical activity and fecundability in a North American preconception cohort study. *Fertil Steril.* août 2016;106(2):451-9.
24. Boedt T, Vanhove AC, Vercoe MA, Matthys C, Dancet E, Fong SL. Preconception lifestyle advice for people with infertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2021 [cité 12 juill 2023];(4). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008189.pub3/full>

25. Garg D, Meeks HD, Johnstone E, Berga SL, Smith KR, Hotaling J, et al. Cancer treatment is associated with a measurable decrease in live births in a large, population-based study. *F&S Reports*. 1 déc 2021;2(4):462-7.
26. van Dorp W, Haupt R, Anderson RA, Mulder RL, van den Heuvel-Eibrink MM, van Dulmen-den Broeder E, et al. Reproductive Function and Outcomes in Female Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer: A Review. *J Clin Oncol*. 20 juill 2018;36(21):2169-80.
27. Spears N, Lopes F, Stefansdottir A, Rossi V, De Felici M, Anderson RA, et al. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. *Human Reproduction Update*. 5 nov 2019;25(6):673-93.
28. Thomas-Teinturier C, Allodji RS, Svetlova E, Frey MA, Oberlin O, Millischer AE, et al. Ovarian reserve after treatment with alkylating agents during childhood. *Hum Reprod*. juin 2015;30(6):1437-46.
29. Marci R, Mallozzi M, Di Benedetto L, Schimberni M, Mossa S, Soave I, et al. Radiations and female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 16 déc 2018;16:112.
30. Bejarano-Quisoboni D, Panjo H, Fresneau B, El-Fayech C, Doz F, Surun A, et al. Excess healthcare expenditure in adults treated for solid cancer in childhood: a cohort study in France. *The European Journal of Health Economics* [Internet]. 2023 [cité 24 juin 2023]; Disponible sur: <https://link.springer.com/epdf/10.1007/s10198-023-01606-6>
31. Wallace WHB, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *The Lancet Oncology*. 1 avr 2005;6(4):209-18.
32. Ghosh T, Chen Y, Dietz AC, Armstrong GT, Howell RM, Smith SA, et al. Lung Cancer as a Subsequent Malignant Neoplasm in Survivors

- of Childhood Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* déc 2021;30(12):2235-43.
33. Phillips NS, Stratton KL, Williams AM, Ahles T, Ness KK, Cohen HJ, et al. Late-onset Cognitive Impairment and Modifiable Risk Factors in Adult Childhood Cancer Survivors. *JAMA Netw Open.* 1 mai 2023;6(5):e2316077.
34. Bates JE, Shrestha S, Liu Q, Smith SA, Mulrooney DA, Leisenring W, et al. Cardiac Substructure Radiation Dose and Risk of Late Cardiac Disease in Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 12 juin 2023;JCO2202320.
35. Bejarano-Quisoboni D, Pelletier-Fleury N, Allodji RS, Fresneau B, Boussac M, Pacquement H, et al. Long-term hospitalisations in survivors of paediatric solid tumours in France. *Sci Rep.* 27 oct 2022;12(1):18068.
36. Mancini J, Rey D, Préau M, Malavolti L, Moatti JP. Infertility induced by cancer treatment: inappropriate or no information provided to majority of French survivors of cancer. *Fertility and Sterility.* 1 nov 2008;90(5):1616-25.
37. BELGHERBI S, LA ROCHEBROCHARD (DE) E. Can men be trusted to report couples' medical care for infertility? *BMC Medical Research Methodology.*
38. Jacquesson L, Belaisch-Allart J, Ayel JP. [Induction of ovulation]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* déc 2010;39(8 Suppl 2):S67-74.
39. Masson E. EM-Consulte. [cité 4 juill 2023]. Recommandations de bonne pratique: les médicaments inducteurs de l'ovulation (avril 2004). Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/260912/figures/recommandations-de-bonne-pratique-les-medicaments->

40. Amar-Hoffet A, Hédon B, Belaisch-Allart J. Place des techniques d'assistance médicale à la procréation. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 1 déc 2010;39(8, Supplement 2):S88-99.
41. [Evaluation of in vitro fertilization through micromanipulation (intracytoplasmic sperm injection (ICSI)). Indications, cost-efficiency and risks for the offspring (May 2007)]. *Gynecol Obstet Fertil*. nov 2007;35(11):1173-9.
42. Nhuan TQ. À propos de l'exploration de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 1 févr 2003;18(1):35-40.
43. Edwards RG, Bavister BD, Steptoe PC. Early Stages of Fertilization in vitro of Human Oocytes Matured in vitro. *Nature*. févr 1969;221(5181):632-5.
44. Huppelschoten AG, van Dongen AJCM, Verhaak CM, Smeenk MJM, Kremer J a. M, Nelen WLD. Differences in quality of life and emotional status between infertile women and their partners. *Hum Reprod*. août 2013;28(8):2168-76.
45. Leridon H. A new estimate of permanent sterility by age: sterility defined as the inability to conceive. *Popul Stud (Camb)*. 2008;62(1):15-24.
46. Inserm, Drees. National perinatal survey. 2016 report. [Internet]. 2019 [cité 11 mars 2021]. Disponible sur: http://www.xn--epop-inserm-ebb.fr/wp-content/uploads/2017/10/ENP2016_rapport_complet.pdf
47. Hassan MAM, Killick SR. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. *Fertil Steril*. 2004;81(2):384-92.
48. Ferraretti AP, Nygren K, Andersen AN, de Mouzon J, Kupka M, Calhaz-Jorge C, et al. Trends over 15 years in ART in Europe: an

analysis of 6 million cycles. *Hum Reprod Open*. 2017;2017(2).

49. Farquhar C, Marjoribanks J. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2018 [cité 18 juill 2023];(8). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010537.pub5/full?highlightAbstract=infertility%7Cinfertil>
50. Fenwick E, Eze A, D'Hooghe T, Pandey S, Chaudhari VS, Ostawal A, et al. The value of treatment for infertility: A systematic literature review of willingness-to-pay thresholds and approaches for determining the cost effectiveness of fertility therapies. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 1 juill 2023;89:102340.
51. Wang H, Land JA, Bos HJ, Bakker MK, de Jong-van den Berg LTW. Clomiphene citrate utilization in the Netherlands 1998-2007. *Hum Reprod*. mai 2011;26(5):1227-31.
52. Lisonkova S, Joseph KS. Temporal trends in clomiphene citrate use: a population-based study. *Fertil Steril*. mars 2012;97(3):639-44.
53. Katz P, Showstack J, Smith JF, Nachtigall RD, Millstein SG, Wing H, et al. Costs of infertility treatment: results from an 18-month prospective cohort study. *Fertil Steril*. 2011;95(3):915-21.
54. Christiansen T, Erb K, Rizvanovic A, Ziebe S, Englund ALM, Hald F, et al. Costs of medically assisted reproduction treatment at specialized fertility clinics in the Danish public health care system: results from a 5-year follow-up cohort study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2014;93(1):64-72.
55. Peeraer K, D'Hooghe TM, Vandoren C, Trybou J, Spiessens C, Debrock S, et al. A 50% reduction in multiple live birth rate is associated with a 13% cost saving: a real-life retrospective cost analysis. *Reproductive BioMedicine Online*. 2017;35(3):279-86.

56. Desandes E, Faure L, Guissou S, Goujon S, Berger C, Minard-Colin V, et al. Infant cancers in France: Incidence and survival (2000-2014). *Cancer Epidemiol.* avr 2020;65:101697.
57. Barton SE, Najita JS, Ginsburg ES, Leisenring WM, Stovall M, Weathers RE, et al. Infertility, infertility treatment, and achievement of pregnancy in female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol.* août 2013;14(9):873-81.
58. Winther JF, Kenborg L, Byrne J, Hjorth L, Kaatsch P, Kremer LCM, et al. Childhood cancer survivor cohorts in Europe. *Acta Oncologica.* 28 mai 2015;54(5):655-68.
59. Real World Health Care Data Analysis de Douglas Faries, Xiang Zhang, Zbigniew Kadziola - Livre électronique | Everand [Internet]. [cité 7 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.everand.com/book/443069330/Real-World-Health-Care-Data-Analysis-Causal-Methods-and-Implementation-Using-SAS>
60. Rubin DB. The Use of Matched Sampling and Regression Adjustment to Remove Bias in Observational Studies. *Biometrics.* 1973;29(1):185-203.
61. Cochran WG, Rubin DB. Controlling Bias in Observational Studies: A Review. *Sankhyā: The Indian Journal of Statistics, Series A* (1961-2002). 1973;35(4):417-46.
62. Althausen RP, Rubin D. The Computerized Construction of a Matched Sample. *Amer J Sociol.* 1970;
63. Chapin FS. Experimental Designs in Sociological Research. *Journal of the American Statistical Association.* 1949;44(247):460-2.
64. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects.

65. Hill JL, Reiter JP, Zanutto EL. A Comparison of Experimental and Observational Data Analyses. In: Applied Bayesian Modeling and Causal Inference from Incomplete-Data Perspectives [Internet]. Wiley-Blackwell; 2005 [cité 17 oct 2023]. p. 49-60. Disponible sur: <http://www.scopus.com/inward/record.url?scp=84987704828&partnerID=8YFLogxK>
66. Heckman JJ, Ichimura H, Todd P. Matching as an Econometric Evaluation Estimator. *The Review of Economic Studies*. 1998;65(2):261-94.
67. Rubin DB, Thomas N. Matching Using Estimated Propensity Scores: Relating Theory to Practice. *Biometrics*. 1996;52(1):249-64.
68. Brookhart MA, Schneeweiss S, Rothman KJ, Glynn RJ, Avorn J, Stürmer T. Variable selection for propensity score models. *Am J Epidemiol*. 15 juin 2006;163(12):1149-56.
69. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum Associates; 1988. 567 p.
70. Ho DE, Imai K, King G, Stuart EA. Matching as Nonparametric Preprocessing for Reducing Model Dependence in Parametric Causal Inference. *Polit anal*. 2007;15(3):199-236.
71. Rosenbaum PR, Rubin DB. Constructing a Control Group Using Multivariate Matched Sampling Methods That Incorporate the Propensity Score. *The American Statistician*. 1985;39(1):33-8.
72. SAS Help Center: MATCH Statement [Internet]. [cité 7 nov 2023]. Disponible sur: https://documentation.sas.com/doc/en/statcdc/14.2/statug/statug_psmatch_syntax06.htm
73. Nachtigall RD. International disparities in access to infertility services. *Fertility and Sterility*. 1 avr 2006;85(4):871-5.

74. Tuppin P, Rivière S, Rigault A, Tala S, Drouin J, Pestel L, et al. Prevalence and economic burden of cardiovascular diseases in France in 2013 according to the national health insurance scheme database. *Arch Cardiovasc Dis.* juill 2016;109(6-7):399-411.
75. Rey G, Rican S, Jouglu E. Measuring inequalities in mortality by cause of death. An ecological approach using an index of social disadvantage. *Bull Epidemiol Hebd.* 2011;(8-9):87-90.
76. Barlet M, Coldefy M, Collin C, Lucas-Gabrielli V. Localized potential accessibility: a new measure of accessibility to private GPs. *Quest Déconomie Santé.* 2012;(795):1-8.
77. Stuart EA. Matching methods for causal inference: A review and a look forward. *Stat Sci.* 2010;25(1):1-21.
78. Akobundu E, Ju J, Blatt L, Mullins CD. Cost-of-illness studies: a review of current methods. *Pharmacoeconomics.* 2006;24(9):869-90.
79. Zhou H, Taber C, Arcona S, Li Y. Difference-in-Differences Method in Comparative Effectiveness Research: Utility with Unbalanced Groups. *Appl Health Econ Health Policy.* 2016;14:419-29.
80. Dimick JB, Ryan AM. Methods for evaluating changes in health care policy: the difference-in-differences approach. *JAMA.* 2014;312(22):2401-2.
81. White H. A Heteroskedasticity-Consistent Covariance Matrix Estimator and a Direct Test for Heteroskedasticity. *Econometrica.* 1980;48(4):817-38.
82. Huber PJ. The behavior of maximum likelihood estimates under nonstandard conditions. *Proceedings of the Fifth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability.* 1967;(1):221-33.

83. Public drug database [Internet]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result>
84. The Biomedicine Agency (Agence de la Biomédecine, (ABM)). 2016 Funding Terms and Conditions for ART [Internet]. 2016. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/plaquette_financement_t2a_2016_peg.pdf
85. van Eekelen R, Eijkemans MJ, Mochtar M, Mol F, Mol BW, Groen H, et al. Cost-effectiveness of medically assisted reproduction or expectant management for unexplained subfertility: when to start treatment? *Hum Reprod.* 2020;35(9):2037-2046.
86. Le KD, Vuong LN, Ho TM, Dang VQ, Pham TD, Pham CT, et al. A cost-effectiveness analysis of freeze-only or fresh embryo transfer in IVF of non-PCOS women. *Hum Reprod.* 01 2018;33(10):1907-14.
87. Bordewijk EM, Weiss NS, Nahuis MJ, Bayram N, van Hooff MHA, Boks DES, et al. Gonadotrophins versus clomiphene citrate with or without IUI in women with normogonadotropic anovulation and clomiphene failure: a cost-effectiveness analysis. *Hum Reprod.* 2019;34(2):276-84.
88. Connolly MP, Hoorens S, Chambers GM, ESHRE Reproduction and Society Task Force. The costs and consequences of assisted reproductive technology: an economic perspective. *Hum Reprod Update.* 2010;16(6):603-13.
89. Lukassen HGM, Schönbeck Y, Adang EMM, Braat DDM, Zielhuis GA, Kremer JAM. Cost analysis of singleton versus twin pregnancies after in vitro fertilization. *Fertility and Sterility.* 2004;81(5):1240-6.
90. Baudot FO, Agué AS, Barnay T, Gastaldi-Ménager C, Fagot-Campagna A. Impact of type 2 diabetes on health expenditure: estimation based on individual administrative data. *Eur J Health Econ.* 2019;20(5):657-68.

91. Recommendations | Fertility problems: assessment and treatment | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [cité 9 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156/chapter/Recommendations>
92. Paasch U, Grunewald S, Kratzsch J, Glander HJ. Obesity and age affect male fertility potential. *Fertility and Sterility*. 1 déc 2010;94(7):2898-901.
93. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of clomiphene citrate in infertile women: a committee opinion. *Fertil Steril*. août 2013;100(2):341-8.
94. 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. *BMJ*. 31 janv 2017;356:j138.
95. Braam SC, de Bruin JP, Buisman ETIA, Brandes M, Nelen WLDM, Smeenk MJ, et al. Treatment strategies and cumulative live birth rates in WHO-II ovulation disorders. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. juin 2018;225:84-9.
96. Penzias A, Bendikson K, Falcone T, Hansen K, Hill M, Jindal S, et al. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertility and Sterility*. 1 févr 2020;113(2):305-22.
97. Danhof NA, van Wely M, Repping S, van der Ham DP, Klijn N, Janssen ICAH, et al. Gonadotrophins or clomiphene citrate in couples with unexplained infertility undergoing intrauterine insemination: a cost-effectiveness analysis. *Reprod Biomed Online*. janv 2020;40(1):99-104.
98. Zolton JR, Lindner PG, Terry N, DeCherney AH, Hill MJ. Gonadotropins versus oral ovarian stimulation agents for unexplained infertility: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. févr 2020;113(2):417-425.e1.

99. Cutler D, Skinner JS, Stern AD, Wennberg D. Physician Beliefs and Patient Preferences: A New Look at Regional Variation in Health Care Spending. *American Economic Journal: Economic Policy*. févr 2019;11(1):192-221.
100. Sundaram R, Mumford SL, Buck Louis GM. Couples' body composition and time-to-pregnancy. *Hum Reprod*. 1 mars 2017;32(3):662-8.
101. Hiscock R, Bauld L, Amos A, Fidler JA, Munafò M. Socioeconomic status and smoking: a review. *Ann N Y Acad Sci*. févr 2012;1248:107-23.
102. Jones L, Bates G, McCoy E, Bellis MA. Relationship between alcohol-attributable disease and socioeconomic status, and the role of alcohol consumption in this relationship: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 18 avr 2015;15:400.
103. Mínguez-Alarcón L, Chavarro JE, Gaskins AJ. Caffeine, alcohol, smoking, and reproductive outcomes among couples undergoing assisted reproductive technology treatments. *Fertility and Sterility*. 1 sept 2018;110(4):587-92.
104. van Roode T, Sharples K, Dickson N, Paul C. Life-Course Relationship between Socioeconomic Circumstances and Timing of First Birth in a Birth Cohort. *PLoS One*. 13 janv 2017;12(1):e0170170.
105. Domar AD, Rooney K, Hacker MR, Sakkas D, Dodge LE. Burden of care is the primary reason why insured women terminate in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril*. 2018;109(6):1121-6.
106. Léonard C, Stordeur S, Roberfroid D. Association between physician density and health care consumption: a systematic review of the evidence. *Health Policy*. juill 2009;91(2):121-34.
107. Delattre E, Dormont B. Fixed fees and physician-induced demand: a panel data study on French physicians. *Health Econ*.

sept 2003;12(9):741-54.

108. ER1200.pdf [Internet]. [cité 24 nov 2021]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-07/ER1200.pdf>
109. Fisher ES, Wennberg DE, Stukel TA, Gottlieb DJ, Lucas FL, Pinder EL. The implications of regional variations in Medicare spending. Part 1: the content, quality, and accessibility of care. *Ann Intern Med.* 18 févr 2003;138(4):273-87.
110. Fisher ES, Wennberg DE, Stukel TA, Gottlieb DJ, Lucas FL, Pinder EL. The implications of regional variations in Medicare spending. Part 2: health outcomes and satisfaction with care. *Ann Intern Med.* 18 févr 2003;138(4):288-98.
111. Stuart EA. Matching methods for causal inference: A review and a look forward. *Stat Sci.* 1 févr 2010;25(1):1-21.
112. ROSENBAUM PR, RUBIN DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika.* 1 avr 1983;70(1):41-55.
113. Rosenbaum PR, Rubin DB. Constructing a Control Group Using Multivariate Matched Sampling Methods That Incorporate the Propensity Score. *The American Statistician.* 1985;39(1):33-8.
114. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res.* mai 2011;46(3):399-424.
115. Rubin DB. Using Propensity Scores to Help Design Observational Studies: Application to the Tobacco Litigation. *Health Services & Outcomes Research Methodology.* 1 déc 2001;2(3):169-88.
116. Normand ST, Landrum MB, Guadagnoli E, Ayanian JZ, Ryan TJ,

- Cleary PD, et al. Validating recommendations for coronary angiography following acute myocardial infarction in the elderly: a matched analysis using propensity scores. *J Clin Epidemiol.* avr 2001;54(4):387-98.
117. Mamdani M, Sykora K, Li P, Normand SLT, Streiner DL, Austin PC, et al. Reader's guide to critical appraisal of cohort studies: 2. Assessing potential for confounding. *BMJ.* 23 avr 2005;330(7497):960-2.
118. Austin PC. Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. *Stat Med.* 10 nov 2009;28(25):3083-107.
119. Bourrion B, Panjo H, Bithorel PL, de La Rochebrochard E, François M, Pelletier-Fleury N. The economic burden of infertility treatment and distribution of expenditures overtime in France: a self-controlled pre-post study. *BMC Health Services Research.* 15 avr 2022;22(1):512.
120. Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, et al. Fertility of Female Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 1 juin 2009;27(16):2677-85.
121. Bourrion B, Panjo H, François M, Pelletier-Fleury N. Trends in clomiphene citrate and gonadotropins use in women with infertility between 2010 and 2017: A population-based study in France. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* [Internet]. [cité 27 mars 2023];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pds.5616>
122. Chemaitilly W, Li Z, Krasin MJ, Brooke RJ, Wilson CL, Green DM, et al. Premature Ovarian Insufficiency in Childhood Cancer Survivors: A Report From the St. Jude Lifetime Cohort. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1 juill 2017;102(7):2242-50.

123. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* avr 1986;67(4):604-6.
124. Luong S, Mockler C, Pudwell J, Li W, Dudebout J, Velez MP. Chemotherapy alone vs. chemotherapy plus radiotherapy in female adolescent and young adults with Hodgkin's lymphoma: reproductive health outcomes. *J Cancer Surviv* [Internet]. 6 mai 2023 [cité 6 juin 2023]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s11764-023-01388-z>
125. Bejarano-Quisoboni D, Pelletier-Fleury N, Allodji RS, Lacour B, GrosClaude P, FRANCIM Group, et al. Health care expenditures among long-term survivors of pediatric solid tumors: Results from the French Childhood Cancer Survivor Study (FCCSS) and the French network of cancer registries (FRANCIM). *PLoS One.* 2022;17(5):e0267317.
126. de Vathaire F, Schweisguth O, Rodary C, François P, Sarrazin D, Oberlin O, et al. Long-term risk of second malignant neoplasm after a cancer in childhood. *Br J Cancer.* mars 1989;59(3):448-52.
127. O'Brien BJ, Drummond MF. Statistical Versus Quantitative Significance in the Socioeconomic Evaluation of Medicines. *Pharmacoeconomics.* 1 mai 1994;5(5):389-98.
128. Charles C, Gafni A, Whelan T. Shared decision-making in the medical encounter: what does it mean? (or it takes at least two to tango). *Soc Sci Med.* mars 1997;44(5):681-92.
129. Cowppli-Bony A, Colonna M, Ligier K, Jooste V, Defossez G, Monnereau A, et al. [Descriptive epidemiology of cancer in metropolitan France: Incidence, survival and prevalence]. *Bull Cancer.* 2019;106(7-8):617-34.
130. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol.* juin

2017;18(6):719-31.

131. Steliarova-Foucher E, Fidler MM, Colombet M, Lacour B, Kaatsch P, Piñeros M, et al. Changing geographical patterns and trends in cancer incidence in children and adolescents in Europe, 1991–2010 (Automated Childhood Cancer Information System): a population-based study. *The Lancet Oncology*. 1 sept 2018;19(9):1159-69.
132. ACCUEIL - RNCE [Internet]. [cité 7 juin 2023]. Disponible sur: <https://rnce.inserm.fr/index.php/fr/>
133. Williams AM, Liu Q, Bhakta N, Krull KR, Hudson MM, Robison LL, et al. Rethinking Success in Pediatric Oncology: Beyond 5-Year Survival. *JCO*. 10 juill 2021;39(20):2227-31.

16 PUBLICATIONS PENDANT LA THESE

RESEARCH ARTICLE

Open Access



The economic burden of infertility treatment and distribution of expenditures overtime in France: a self-controlled pre-post study

B. Bourrion^{1,2*}, H. Panjo¹, P.-L. Bithorel³, E. de La Rochebrochard^{1,3}, M. François^{1,2} and N. Pelletier-Fleury¹

Abstract

Background: Recent cost studies related to infertility treatment have focused on assisted reproductive technologies. None has examined lower-intensity infertility treatments or analyzed the distribution of infertility treatment expenditures over time.

The Purpose of the study was to analyse the size and distribution of infertility treatment expenditures over time, and estimate the economic burden of infertility treatment per 10,000 women aged 18 – 50 in France from a societal perspective.

Methods: We used French National individual medico-administrative database to conduct a self-controlled before-after analytic cohort analysis with 556 incidental women treated for infertility in 2014 matched with 9,903 controls using the exact matching method. Infertility-associated expenditures per woman and per 10,000 women over the 3.5-year follow-up period derived as a difference-in-differences.

Results: The average infertility related expenditure per woman is estimated at 6,996 (95% CI: 5,755–8,237) euros, the economic burden for 10,000 women at 70.0 million (IC95%: 57.6–82.4) euros. The infertility related expenditures increased from 235 (IC95%: 98–373) euros in semester 0, i.e. before treatment, to 1,509 (IC95%: 1,277–1,741) euros in semester 1, mainly due to ovulation stimulation treatment (47% of expenditure), to reach a plateau in semesters 2 (1,416 (IC95%: 1,161–1,670)) and 3 (1,319 (IC95%: 943–1,694)), where the share of expenses is mainly related to hospitalizations for assisted reproductive technologies (44% of expenditure), and then decrease until semester 6 (577 (IC95%: 316–839) euros).

Conclusion: This study informs public policy about the economic burden of infertility estimated at 70.0 million (IC95%: 57.6–82.4) euros for 10,000 women aged between 18 and 50. It also highlights the importance of the share of drugs in infertility treatment expenditures. If nothing is done, the increasing use of infertility treatment will lead to increased expenditure. Prevention campaigns against the preventable causes of infertility should be promoted to limit the use of infertility treatments and related costs.

Keywords: Costs and Cost Analysis, Infertility, Reproductive technique, assisted, Ovarian stimulation

Background

Estimates of infertility prevalence and treatment seeking can vary according to the way infertility and medical care for infertility are defined and assessed [1], but in all cases the individual and societal burden of infertility worldwide is high [2]. This increase in the prevalence

*Correspondence: bastien.bourrion@gmail.com

² Département de Médecine Générale, Faculté Des Sciences de La Santé Simone Veil, UVSQ, 2 Avenue de la Source de la Bièvre, 78180 Montigny le Bretonneux, France

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



© The Author(s) 2022. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

of infertility in women affects all countries regardless of their socio-demographic index (SDI). Compared to global prevalence, prevalence is higher in low- and middle-income countries where access to infertility treatment is limited by a cost barrier [2–4]. Although the prevalence is lower in countries with a high SDI, they are experiencing the greatest increase. In a prevalent representative cohort of women who were selected from the general population in France, it was estimated that 9% of women of childbearing age consult for fertility troubles after 12 months of unprotected sexual intercourse and 12% after 24 months [5]. Moreover, the use of infertility treatments is expected to increase due to ongoing socio-demographic and lifestyle changes. The age of birth of the first child, recognised as a major risk factor for infertility, continues to rise because of longer education, difficulties in accessing stable employment, and the fragility of marital and non-marital unions [6, 7]. Between 2010 and 2016, the share of births among women aged 35 years or older increased from 19.3% to 21.3% [7]. In parallel, environmental changes such as increased tobacco and alcohol consumption and rising obesity threaten fertility [8–10]. Very recently, Messaoud et al. estimated that 1.25% (IC95%: 1.23 – 1.27) of French women aged 20 to 49 years were treated for infertility each year [9]. In this longitudinal study, the mean age of treated women was 33.0 years in 2008 and 33.7 years in 2017. Over the decade, infertility treatment use increased by 23.9% (IC95%: 14.66% – 33.74%) among women aged 34 years or older.

In Europe in recent years, the use of assisted reproductive technologies (ART) has steadily increased [10]. ART refers to all the clinical and biological practices that enable In-Vitro-Fertilization (IVF), the conservation of eggs and sperm, germinal tissue and embryos, and the transfer of embryos and artificial insemination. In 2018, in France, nearly 150,000 ARTs have been performed leading to more than 25,000 births, representing more than 3% of the children [11, 12]. However, ART represents a small part, in terms of volume, of infertility management. A vast majority of women (87%) uses hormonal stimulation compared to 31% for IVF and 24% for artificial insemination [13].

Given this context of demographic changes, and to inform public policies, it seemed relevant to study the economic burden of infertility treatments and the distribution of expenditures. There are few recent articles in the literature that looked at the expenditures per woman treated for infertility. Their results vary from one study to another depending on the time horizon chosen, the perspective adopted, and the expenditures taken into account. In addition, the analysis of the distribution of infertility treatment expenditures over time is not addressed in these papers [14–16]. For example, Katz

et al. focused on women treated for infertility, whether they received IVF or lower-intensity infertility treatments [14]. This was an 18-month prospective cohort study involving 312 women who consulted for infertility in 8 reproductive endocrinology practices in California. Following a societal perspective, the authors estimated the median cost per woman to be approximately 15,000 euros (19,690 USD). In another five-year prospective cohort study, involving 739 Danish women initiating fertility treatment in 2000–2001, in four large public clinics, Christiansen et al. aimed to estimate the costs of ART. This study evaluated frozen/thawed embryo transfer, intracytoplasmic sperm injection, IVF and intrauterine insemination [15]. The study was conducted from the public healthcare sector perspective. Treatment data were abstracted from medical records (and valued in a second step). The total expenditure per treated woman, irrespective of whether the treatment was successful, was estimated to be 6,607 euros. Finally, Peeraer et al. conducted a retrospective cost analysis, from a societal perspective, of 213 women who became pregnant and had a live birth after one or more ART treatment cycles. Based on a university hospital's information system in Belgium the authors estimated the average cost of a single pregnancy from the start of infertility treatment until birth to be €4,553, €2,883, and €4,713 for ART (IVF/intracytoplasmic sperm injection), consultations, and hospitalisation respectively [16]. A few other studies were economic evaluations, such as cost-effectiveness analyses comparing ART with expectant management for unexplained subfertility [17], freeze-only with fresh embryo transfer [18], and gonadotrophin therapy with clomiphene citrate [19].

The objective of this study was to analyse the size and distribution of infertility treatment expenditures over time, and estimate the economic burden of infertility treatment per 10,000 women aged 18–50 in France, based on a medico-administrative database, using a difference-in-difference method.

Methods

Database

We investigated a 1/97th random sample of the National Inter-Scheme Information System on Health Insurance (Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie, SNIIRAM) covering 98% of the French population, called the Echantillon Généraliste de Bénéficiaires (EGB) [20]. The EGB is a medico-administrative database which constitutes a representative sample of the French population in terms of age and gender. It comprises more than 660,000 individuals, whether they receive healthcare or not [20]. The EGB is an open cohort that is continuously updated with new beneficiaries and

newborn infants. The EGB contains exhaustive information on all outpatient care performed (volumes) and reimbursed (values) by the national health insurance. It also contains information on patient-specific administrative data, such as date of birth, gender, place of residence, and conditions for reimbursement of care (total or partial coverage of insured persons). The EGB is linked to the private and public hospital discharge database (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information, PMSI). The PMSI is a medico-administrative hospital discharge database set up to evaluate the costs of hospital stays according to different Diagnosis Related Groups (DRGs). The PMSI provides exhaustive information on public and private hospital care in France, such as diagnoses (coded by physicians, using the International Classification of Diseases, 10th version (ICD-10)), underlying comorbidities, dates and lengths of stay. The PMSI also contains information on outpatient visits and technical medical acts performed in hospitals, available since 2013.

Study population

All women who purchased a pharmaceutical treatment used in infertility (see Additional file 1) in 2014 and did not receive any of these treatments in the previous three years (rolling year between 2011 and 2014) were included in the study, at the date of their first purchase. The date of inclusion in the study was the date of purchase of the first infertility treatment in 2014. The study population was limited to women aged 18 to 50 in 2014, who were living in mainland France and were affiliated to the general scheme, and who did not have a long-term disease (defined as a disease in which the severity and/or the chronicity require a long-term and particularly costly treatment), including cancer, during the 3-year follow-up period after the beginning of inclusion (rolling year between 2014 and 2017). When a woman gave birth, her follow-up was censored at the time of early pregnancy measured by the estimated date of the first day of pregnancy.

Study design

A self-controlled before-after analytic design was used to evaluate the economic burden of infertility. The difference of expenditure in overall healthcare resource utilisation was calculated for each patient, by semester. The healthcare resources considered were hospitalisation (private and public), pharmacy, consultations, technical acts, biology, others (including nursing care, midwifery, physiotherapy, dental care, transportation, medical devices and services, and cash benefits). They were considered during the 2 semesters preceding the date of inclusion (pre-treatment) and the following 6 semesters (post-treatment) (rolling year between 2013 and

2017). To control for any changes over time in healthcare resource utilisation independent of infertility, we selected a group of matched controls and conducted the same expenditure assessment 2 semesters before and 6 semesters after a matched index date. Infertility-associated expenditure was derived as a difference-in-difference (DiD), in which the difference between expenditures for patients treated for infertility and non-treated controls were regarded to be associated with the infertility event.

The matching method

We used the exact matching method to select the control group. The exact matching method is a method that associates one or more controls with identical matching characteristics with the cases (the treatment group) [21]. The control group was constituted in several phases. Firstly, we selected all women aged between 18 and 50 in 2014, who did not receive any fertility treatment between 2011 and 2017, and who were living in mainland France and affiliated to the general scheme. Just like the women treated for infertility, we limited the control population to women who did not have a long-term disease or were not treated for cancer during the follow-up period. Secondly, for each case in the treatment group, controls were selected at random on each of these four variables collected in 2013: age (in six categories), Universal Health Coverage (Couverture Maladie Universelle, CMU) as a dummy variable, the quintile of social deprivation index (Indice de désavantage social, FDep13), the quintile of the Local Potential Accessibility to gynaecologists (Accessibilité potentielle localisée, APL). An individual could benefit from CMU in 2013 if he/she was legally resident in France for more than 3 months and if he/she had resources below a ceiling based on the composition of the household. CMU exempts patients from advance payment of expenses. It is used here as a proxy for individual socio-economic status. FDep13 is an ecological measure that characterises the socio-economic commune in which individuals live [22]. APL measures the spatial adequacy between the supply and the demand for healthcare at the city level [23]. This indicator takes into account access to practitioners based on distance, practitioners' volume of activity, and service use rates differentiated by population age structure. APL is expressed in terms of full-time equivalent per 100,000 inhabitants.

Controls matched to a case—a woman who gave birth during follow-up—were censored at the time of the case's early pregnancy. Controls matched who themselves gave birth during the follow-up were not censored.

Economic analysis

We carried out a DiD regression estimation [24–26] under the assumption that the differences between the

groups (cases and controls) would have remained constant without treatment. DiD was implemented as an interaction term between time and treatment group dummy variables in a linear regression model, as follows (see Additional file 2):

$$y_{ij} = \alpha + \beta I_i + \sum_{j \neq -1} \lambda_j S_{ji} + \sum_{j \neq -1} \delta_j S_{ji} \times I_i + \varepsilon_{ij} \tag{1}$$

where y_{ij} is the total expenditure of i^{th} woman at the j^{th} semester;

I_i is an indicator of treatment group, case group ($I_i = 1$), or control group ($I_i = 0$);

S_{ji} represents the j^{th} semester of the i^{th} woman for $j = 1, \dots, 8$:

$$\begin{cases} S_{-1i} = \mathbb{1}(t \in \{1 \dots 6\}) \Rightarrow & 1 \text{ to } 6 \\ S_{0i} = \mathbb{1}(t \in \{7 \dots 12\}) \Rightarrow & 7 \text{ to } 12 \\ S_{1i} = \mathbb{1}(t \in \{13 \dots 18\}) \Rightarrow & 13 \text{ to } 18 \\ S_{2i} = \mathbb{1}(t \in \{19 \dots 24\}) \Rightarrow & 19 \text{ to } 24 \\ S_{3i} = \mathbb{1}(t \in \{25 \dots 30\}) \Rightarrow & 25 \text{ to } 30 \\ S_{4i} = \mathbb{1}(t \in \{31 \dots 36\}) \Rightarrow & 31 \text{ to } 36 \\ S_{5i} = \mathbb{1}(t \in \{37 \dots 42\}) \Rightarrow & 37 \text{ to } 42 \\ S_{6i} = \mathbb{1}(t \in \{43 \dots 48\}) \Rightarrow & 43 \text{ to } 48 \end{cases}$$

where $t = 1, \dots, 48$ is the number of months since January 2013;

We chose the -1 semester (S_{-1i} , 1 to 6) as the baseline.

α is the average expenditure in the control group at semester -1;

β is the average expenditure (all expenditures combined) differential between cases and controls at semester -1;

λ_j is the average expenditure (all expenditures combined) differential between semester j and semester -1, in the control group;

δ_j is the DiD between cases and controls between semester j and semester -1, i.e. the infertility-associated expenditures.

This model made it possible to calculate the infertility-associated costs in the semester preceding the beginning of treatment (Semester 0) and those in the following 6 semesters, and also the infertility-associated expenditures per woman and per 10,000 women over the 3.5-year follow-up period. Using the DiD method, we also examined the different expenditure items separately: hospitalisation (private and public), pharmacy, consultations, technical acts, biology, others (including nursing care, midwifery, physiotherapy, dental care, transportation, medical devices and services, and cash benefits), and their distribution over time.

By including semester 0 as part of the treatment period, we assumed that this is a period during which women were more likely than usual to seek care

because of their fertility disorders (discomfort, anxiety, etiological assessment, etc.).

We used the MIXED procedure in SAS 9.4. In the analysis of response profiles, no specific time trend is assumed. Instead, the times of measurement are regarded as levels of the discrete factor. In order to take into account repeated data related to the same women, we computed the empirical ('sandwich') estimator of the covariance to correct for any misspecification of the covariance [27, 28]. The data were assumed to be Gaussian, and their likelihood was maximised to estimate the model parameters.

A societal perspective was adopted. The expenditures (95% confidence interval) were converted into 2020 euros, no discount rate was applied.

Ethics

Access to the EGB (pseudonymous data) is subject to prior training and authorisation. The EGB was approved by the French National Commission for Data Protection and Liberties (Commission nationale de l'informatique et des libertés, CNIL).

Results

Among the 615,805 people in the database in 2014, a total of 10,459 participants were included in the study: 556 incident women treated for infertility and following the inclusion criteria were matched with 9903 controls (1:18). More than 60% of the cases were between 25 and 35 years of age (Table 1).

Three hundred and two (54%) women treated for infertility gave birth during the follow-up period (see the number of women remaining in the study at the end of each semester in Fig. 1).

Descriptive analysis of overall healthcare expenditures

Compared to controls, it can be observed that the overall healthcare expenditures of women treated for infertility increased sharply in the first six months of infertility management (Fig. 1), from 1,120 (IC_{95%}: 986 – 1,254) euros in semester 0, i.e. before treatment, to 2,536 (IC_{95%}: 2,291 – 2,782) euros in semester 1, reaching a plateau in the two following six months (semesters 2 and 3) and decreasing thereafter until semester 6 to 1,521 (IC_{95%}: 1,237 – 1,806) euros. It can also be noted that the healthcare expenditures of women treated for infertility (907 (IC_{95%}: 760 – 1,054) euros were already above those of the controls (431 (IC_{95%}: 392 – 471) euros), and were on an upward slope before the first purchase of fertility treatment (semester 0).

Table 1 Characteristics of women

		Cases (N = 556)		Matched Controls (N = 9,903)		
		% (n)		% (n)		
Matching variables						
AGE	18–24	10.61	(59)	10.72	(1,062)	NS ^a
	25–30	36.69	(204)	36.57	(3,622)	
	31–35	25.72	(143)	25.47	(2,522)	
	36–40	17.99	(100)	18.18	(1,800)	
	41–42	5.58	(31)	5.60	(555)	
	43–50	3.42	(19)	3.45	(342)	
APL (quintile)	1st (less disadvantaged)	19.96	(111)	20.03	(1,984)	NS
	2nd	19.96	(111)	19.80	(1,961)	
	3rd	20.32	(113)	20.45	(2,025)	
	4th	19.78	(110)	19.54	(1,935)	
	5th (most disadvantaged)	19.96	(111)	20.18	(1,998)	
FDEP (quintile)	1st (less disadvantaged)	19.96	(111)	20.20	(2,000)	NS
	2nd	19.96	(111)	19.83	(1,964)	
	3rd	20.14	(112)	20.23	(2,003)	
	4th	19.96	(111)	19.72	(1,953)	
	5th (most disadvantaged)	19.96	(111)	20.02	(1,983)	
CMU	No	88.31	(491)	88.93	(8,807)	NS
	Yes	11.69	(65)	11.07	(1,096)	

^a Chi-2 test, NS Not significant

APL: quintile of the Local Potential Accessibility (Accessibilité potentielle localisée) to gynaecologist (measures the spatial adequacy between supply and demand for care at the city level)

FDEP: quintile of social deprivation index (Indice de désavantage social) (ecological measure that characterizes the socio-economic environment in which individuals in a given geographic area live at a given time based on the percentage of workers in the labour force, the percentage of high school graduates aged 15 and over, the percentage of unemployed in the labour force and median household income)

CMU: Universal Health Coverage (Couverture Maladie Universelle) (allows an exemption from advance payment of expenses. It is used here as a proxy for individual socioeconomic status)

Estimation of the infertility-related expenditures using the DiD method

The health expenditure specifically related to infertility treatments, and the breakdown of the various expenditure items varied from one semester to another. The infertility-related expenditures (measured by the δ_j presented in Fig. 2) increased during the first semester, from 235 (IC_{95%}: 98 – 373) euros in semester 0, i.e. before treatment, to 1,509 (IC_{95%}: 1,277 – 1,741) euros in semester 1, reaching a plateau in semesters 2 (1,416 (IC_{95%}: 1,161 – 1,670) euros) and 3 (1,319 (IC_{95%}: 943 – 1,694) euros), and then decreased until semester 6 (577 (IC_{95%}: 316 – 839) euros) (Fig. 2).

While the expenditure related mainly to technical acts, consultations, and biology in semester 0, i.e. before treatment, semester 1 was dominated by expenditure on medicines bought in pharmacy (see Additional file 3) for the 20 most used technical acts between 2014 and 2018). In the subsequent semesters, the share of expenditure on medicines decreased from 47% in semester 1 to 29% in semester 6, while the share of expenditure on

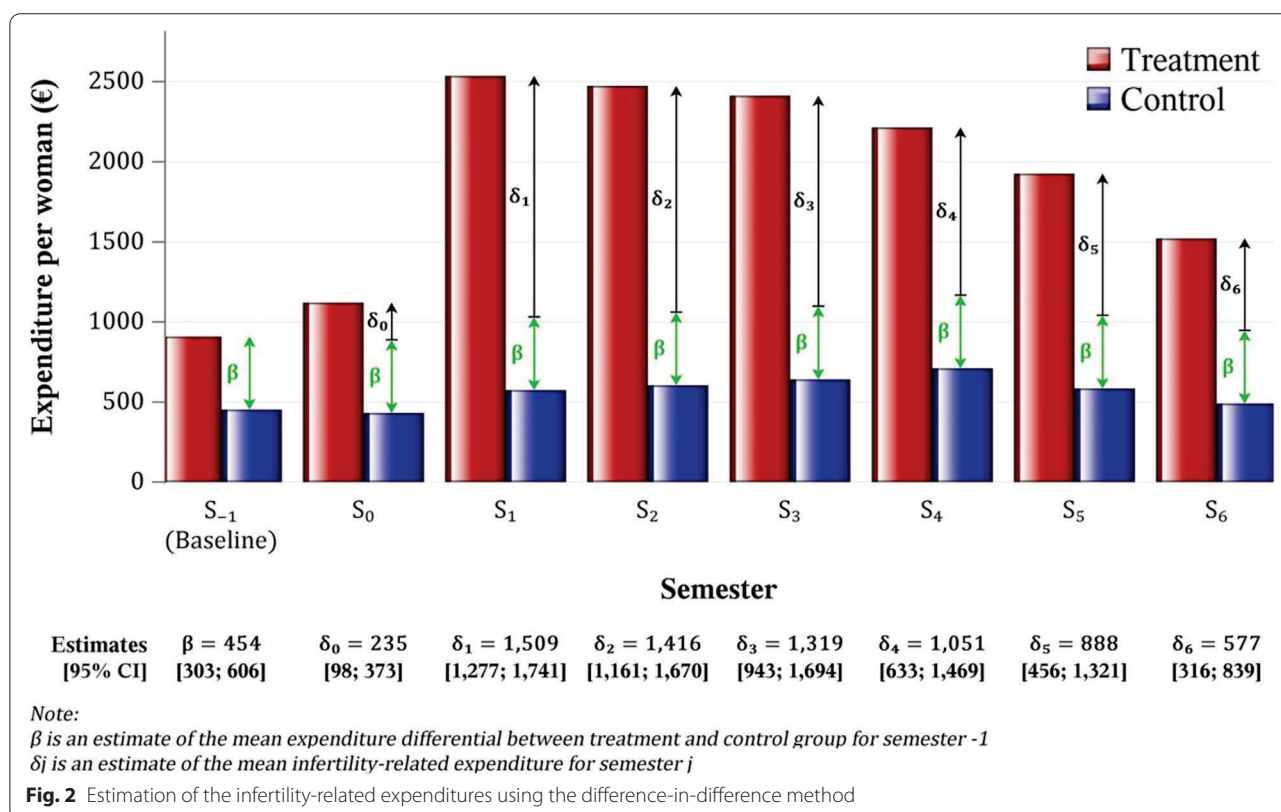
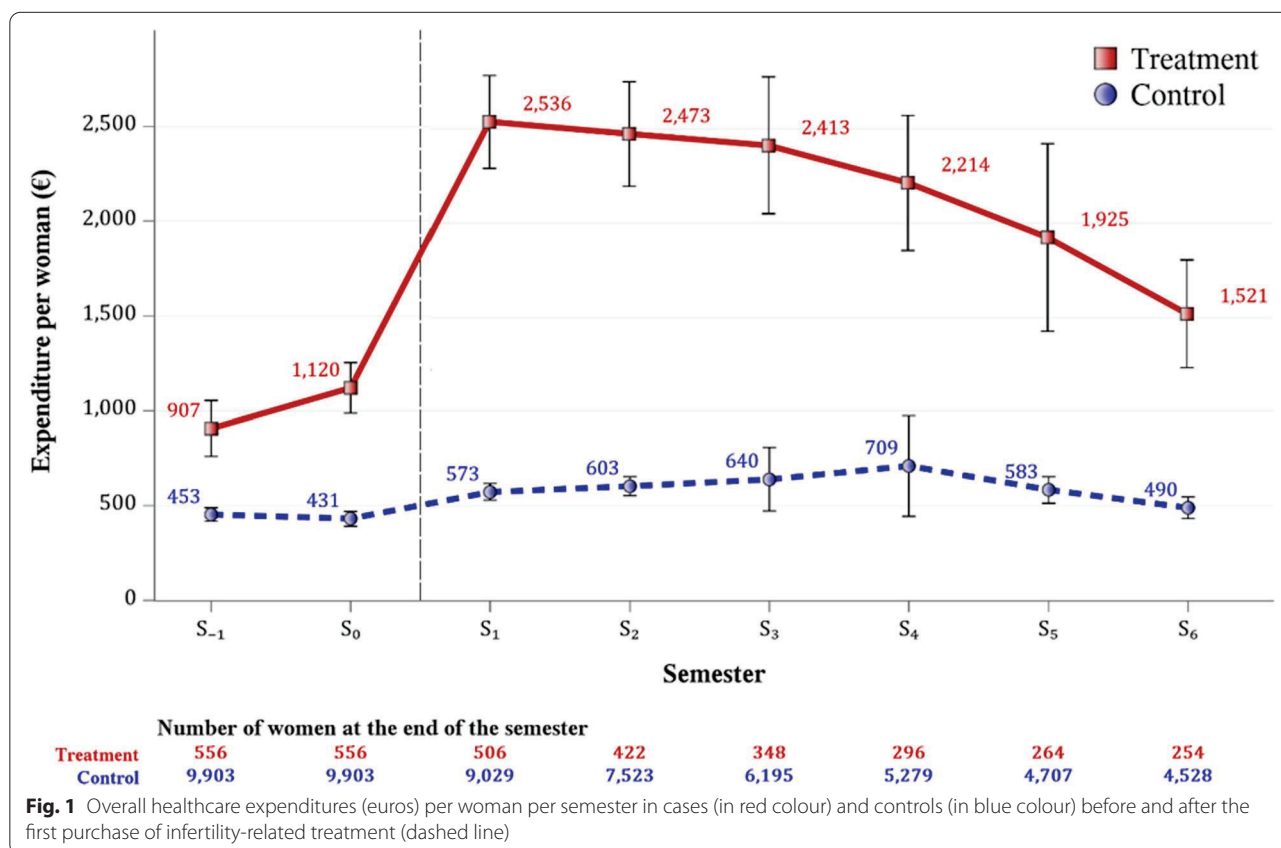
hospitalisation rose from 15% in semester 1 to 44% in semester 5 (Fig. 3).

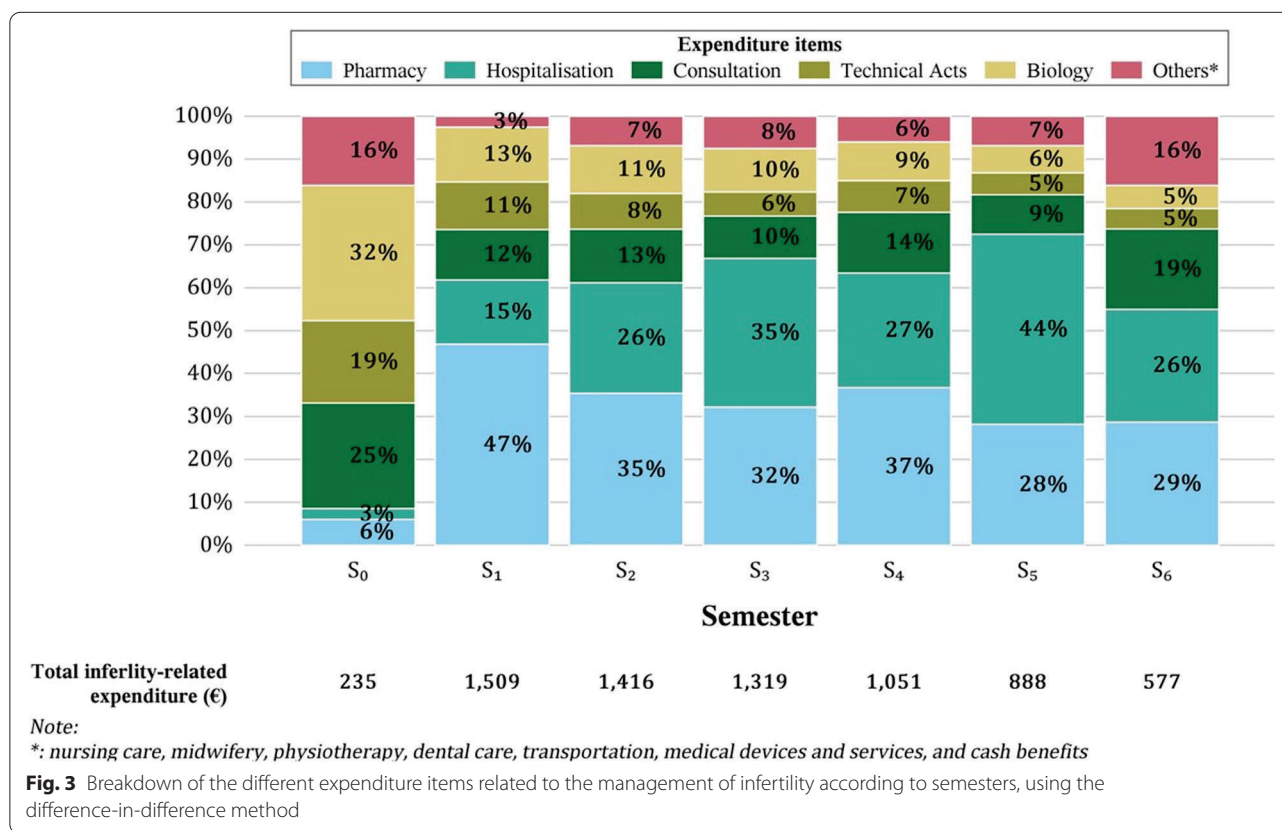
Estimation of the economic burden of infertility treatment per 10,000 women aged 18 – 50

The average infertility-related expenditure per woman over 3.5 years was estimated to be 6,996 (IC_{95%}: 5,755–8,237) euros. We extrapolated the infertility-related expenditures according to the linear model Eq. (1): 70.0 million (IC_{95%}: 57.6–82.4) euros for 10,000 women observed over 3.5 years (see Additional file 4).

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study to analyse the size and distribution of infertility treatment expenditures over time, and estimate the economic burden of a cohort of 10,000 women aged 18 to 50 observed over 3.5 years (or less in the event of pregnancy leading to childbirth for women treated for infertility). The average expenditure per woman was estimated to be 6,996 (IC_{95%}: 5,755–8,237) euros; the economic burden for





10,000 women was estimated to be 70.0 million (IC_{95%}: 57.6 – 82.4) million euros. Healthcare consumption in infertile women increased 6 months before the start of treatment and reached its maximum 6 months after the start of treatment, with a plateau phase during semesters 2 and 3, and then decreased. In the first 6 months after the start of treatment, expenditures were mainly devoted to pharmacological treatment, leaving an increasing share to hospitalisation expenditures during the subsequent semesters.

In all but a handful of countries, cost is an important factor in access to infertility services, including in some developed countries where private insurance prevails [29]. It does not seem that this is the case in France, where infertility treatment is covered at 100% by health insurance, subject to validation of the treatment protocol and only for women up to the age of 43. This coverage is based on the conventional health insurance rate. For those who prefer to go to private hospitals or to gynecologists who charge extra fees, the complementary insurance policies to which the patients have subscribed may cover the cost of care. The rates of coverage vary greatly from one insurance to another. However, although health has no price, it does have a cost that it is important to objectify in order to inform public decision-makers. This

is what we are doing in this work. Indeed, in a context of scarce resources, which is not specific to France, the issue of opportunity cost is important to consider. Opportunity cost refers to the loss of benefit that there would be in committing to the financing of a treatment, in this case that of infertility, compared to committing to an alternative treatment offering a better return, in the same or another sector of care.

The changes in the size and distribution of expenditures over time probably reflect first-line and then second line treatments in infertility. Indeed, in case of suspicion of infertility, doctors carry out an initial check-up leading, most of the time, to an ovulation stimulation treatment such as clomiphene citrate or follitropin alpha. Although the cost of Clomid® is not high—around 3 to 7 euros per cycle—, the volume effect is significant. And when one considers the cost of a gonadotropin cycle, which is about 214 to 3,706 euros for Gonal-F® and 183 to 8,920 euros for Fostimonkit®, it is not surprising that the share of expenditures attributed to drugs was high at this stage of the treatment [30]. However, we were surprised by its magnitude. At this stage, it would be interesting to identify precisely the women’s care pathways in order to understand the context in which these drugs were prescribed. Were couples counseled about infertility?

Were drug treatments alone effective? Did they precede the use of ART? Our study did not aim to answer these questions. However, this result leads us to propose levers for potential action, already widely promoted in the literature. Indeed, after having carried out an assessment of the couple's reduced fertility, in the absence of abnormalities, it is necessary to reassure the couple and to promote a better lifestyle: stop smoking and taking medication, achieve or maintain a satisfactory weight, adopt a healthy diet, have sexual intercourse at an appropriate frequency. This step is sometimes neglected [8].

In a second step, if hormonal treatment is indicated and fails or if assisted reproductive technology (ART) is indicated from the outset, women can benefit from technical procedures such as egg retrieval, for example, which may require hospitalisation costing approximately 1,188 euros [31]. There are few studies in the international literature that have detailed the expenditure items relating to infertility treatment. Even fewer, if any, have looked at their evolution over time in a cohort of treated women. Indeed, according to a systematic literature review published in 2002, a key limitation of the economic studies mentioned by the authors was the failure to provide detailed and disaggregated information on reported expenditures of infertility treatment.

More recently, several studies described in the background have analysed the economic burden of infertility treatment in greater depth [14–16]. The study published by Katz et al. is probably the closest to ours. Unlike our study, the medical resources used, and valued in a second step, were collected both from medical records and interviews conducted with women, when health-care consumption took place outside a clinic. This may, as the authors themselves point out, have led to some bias in reporting that would make the difference with our study. This does not, of course, explain the cost differential that seems to exist between our two studies, bearing in mind that Katz et al. expressed the results as median while we expressed them as mean (CI). A plausible explanation for this expenditure differential, apart from the fact that the costs of infertility care in the US are usually reported to be high [32], probably has to do with the issue of accounting for expenditures related to pregnancy and childbirth. In contrast with this study, we did not include the period between the beginning of pregnancy and childbirth, which we assumed were a result of a 'successful' treatment rather than part of infertility treatment [17]. In particular, it has been shown that the cost of twin pregnancies—more frequent in the case of ART—can be 3 to 5 times that of a singleton pregnancy [33]. In our study, we took into account pregnancies that did not result in childbirth (i.e., miscarriage and medical termination of pregnancy), considering it to be

part of infertility treatment. The two other studies cited above focused on ART [15, 16]. Although the results published by Christiansen et al. looks similar to ours, it relates to different forms of expenditure. Indeed, it does not include the costs of hormonal stimulation (for those women who did not need ART), the costs of the couples' initial visit to their general practitioner before initiating treatment at a specialised public fertility clinic, or the costs for ART treatment prior to the initial treatment at a public fertility clinic. This makes it difficult to compare our results. There is a similar difficulty with the study by Peeraer et al. [16]. The study was conducted on the basis of hospital data and therefore did not include outpatient expenses; the time horizon of the study was different, as women were observed until they became pregnant, and, lastly, the calculations performed included expenditures related to the management of pregnancy and childbirth, which are known to be high [33].

Strengths and limitations

The main strength of this study is related to the database, which provides detailed and comprehensive cost data, thus limiting the reporting bias inherent in some studies [14]. On the other hand, the EGB does not contain clinical data, which did not enable us to directly attribute the cost of a medical procedure (consultations, ultrasound imaging, other technical acts, etc.) to infertility treatment. But we employed an innovative method—the DiD method—, used for the first time in the study of infertility costs, which has already shown its effectiveness in determining diabetic health expenditure from the same database, for example [34]. The first difference in the DiD was determined for each individual's expenditures before and after the start of treatment to eliminate individual heterogeneity over time. The second difference was used to control for unobserved temporal effects. In addition, the exact matching method on supply and demand variables enabled us to control some of the confounding factors related to health expenditure, thus avoiding a possible overestimation of expenditures. Another important strength of the study is that we have captured all the costs related to infertility treatment (e.g. consultation with a general practitioner), without them being linked to a local practice, in a population representative of the population of women treated for infertility in France.

This study also has some limitations. First, it is possible that a few women may have had an infertility check-up without ever starting treatment and therefore went undetected. A second limitation of this work is the time-limitation to 3 years after the beginning of the treatment: infertility treatment expenditures were still estimated at 577 euros during the last observed semester (S6) suggesting that there could still be some infertility expenditures

after 3.5 years. A third limitation is related to the time interval before the purchase of the infertility treatment which is limited to 2 semesters. Indeed, it is possible that the beta (β) may be slightly overestimated, which would have the effect of overestimating the DiD. Finally, as it is impossible to link the data from two partners, we could not take into account expenditures of the infertility assessment carried out in men.

Conclusion

This study informs public policy on the economic burden of infertility, from the society perspective, estimated at 70.0 million (IC95%: 57.6–82.4) euros per 10,000 women aged 18 to 50. It also points out the importance of the share of drugs in the expenditure related to infertility treatment. If nothing is done, the increasing use of infertility treatment will naturally lead to increased expenditure. Prevention campaigns against the preventable causes of infertility should be promoted to limit the use of infertility treatments and to contain the related costs. In a context of limited resources, such as in countries with socialized health systems, policymakers must make choices about resource allocation. Investing 10,000 euros in one health sector may prevent the investment of those 10,000 euros in another sector. This study paves the way for future work on the identification of specific care pathways and their valuation, in particular to assess cost effectiveness. This would help guide recommendations on the most efficient management modalities, thus allowing the rationalization of the use of infertility treatments.

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s12913-022-07725-9>.

Additional file 1.

Additional file 2.

Additional file 3.

Additional file 4.

Acknowledgements

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 Bithorel, Bastien Bourrion (Inserm–UVSQ), Jean Bouyer (Inserm), Arnaud 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).

Authors' contributions

BB, HP, MF, NPF contributed to the study conception. Material preparation, data collection were performed by BB, HP, MF, NPF. Data analysis were performed by BB, HP, PLB, ELR, MF, NPF. The first draft of the manuscript

was written by BB and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript. This work was supervised by NPF, MF.

Funding

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

Availability of data and materials

EGB data is not available (See Ethical approval information and data sharing) however the aggregated data on which the statistical analysis was performed is available upon request.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

Access to the Echantillon Généraliste de Bénéficiaire (anonymous data) is subject to prior training and authorization and has received approval from the French independent data protection administrative authority (CNIL). EGB is a 1/97 sample of the French SNDS.

Analysed data included in the French SNDS (Système national des données de santé) database that was created by National Decree (no. 2016–316, 13 October 2016 [1]). French law (Deliberation no. 2016–263, 21 July 2016 [2]) allows the use of personal data from the SNDS for health research without requiring the express or written consent of individual subjects. The French National Consultative Ethics Committee (CCNE) analysed ethical issues of big data and approved use of personal data without requiring the individual's consent, considering that their use for public health research corresponds to an ethical principle of solidarity and fraternity (committee's opinion n°130 in open access [3]). All data of the SNDS are pseudonymised.

Open access to French legislative texts:

- [1.https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033704169&fastPos=1&fastReqId=1623803831&categorieLien=id&oldAction=rechTexte](https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033704169&fastPos=1&fastReqId=1623803831&categorieLien=id&oldAction=rechTexte)
- [2.https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033028290](https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033028290)
- [3.https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/avis_130.pdf](https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/avis_130.pdf)
- [4.https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033702840&fastPos=14&fastReqId=129473540&categorieLien=id&oldAction=rechTexte](https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033702840&fastPos=14&fastReqId=129473540&categorieLien=id&oldAction=rechTexte)

Consent for publication

Not Applicable.

Competing interests

Bastien Bourrion, Henri Panjo, Pierre-Louis Bithorel, Elise de La Rochebrochard, Mathilde François, Nathalie Pelletier-Fleury declare that they have no conflict of interest.

Author details

¹INSERM, Université Paris-Saclay, UVSQ, CESP, Bâtiment 15/16 Inserm, Hôpital Paul Brousse, 16 Avenue Paul Vaillant Couturier, 94807 Villejuif Cedex, France.

²Département de Médecine Générale, Faculté Des Sciences de La Santé Simone Veil, UVSQ, 2 Avenue de la Source de la Bièvre, 78180 Montigny le Bretonneux, France. ³INED, 9 Cours des Humanités, 50004, 93322 Aubervilliers Cedex, CS, France.

Received: 13 July 2021 Accepted: 4 March 2022

Published online: 15 April 2022

References

- Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod.* 2007;22(6):1506–12.
- 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 (Albany NY).* 2019;11(23):10952–91.

3. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med*. 2012;9(12):e1001356.
4. Chiware TM, Vermeulen N, Blondeel K, Farquharson R, Kiarie J, Lundin K, et al. IVF and other ART in low- and middle-income countries: a systematic landscape analysis. *Hum Reprod Update*. 2021;27(2):213–28.
5. 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(10):2872–9.
6. Leridon H. A new estimate of permanent sterility by age: sterility defined as the inability to conceive. *Popul Stud (Camb)*. 2008;62(1):15–24.
7. Insem, Drees. National perinatal survey. 2016 report. 2019. Available from: http://www.xn--epop-insem-ebb.fr/wp-content/uploads/2017/10/ENP2016_rapport_complet.pdf
8. Hassan MAM, Killick SR. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. *Fertil Steril*. 2004;81(2):384–92.
9. Ben Messaoud K, Bouyer J, de La Rochebrochard E. Infertility treatment in France, 2008–2017: a challenge of growing treatment needs at older ages. *Am J Public Health*. 2020;110(9):1418–20.
10. Ferraretti AP, Nygren K, Andersen AN, de Mouzon J, Kupka M, Calhaz-Jorge C, et al. Trends over 15 years in ART in Europe: an analysis of 6 million cycles. *Hum Reprod Open*. 2017;2017(2):1–10.
11. The Biomedicine Agency (Agence de la Biomédecine, (ABM)). 2019 annual report. 2018. Available from: <https://rams.agence-biomedecine.fr/>
12. Rochebrochard É de L. One in thirty children in France conceived through assisted reproductive technology. *Population Societies*. 2018;No 556(6):1–4.
13. 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(1). Available from: <https://bmcmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/>, <https://doi.org/10.1186/s12874-018-0566-y>
14. Katz P, Showstack J, Smith JF, Nachtigall RD, Millstein SG, Wing H, et al. Costs of infertility treatment: results from an 18-month prospective cohort study. *Fertil Steril*. 2011;95(3):915–21.
15. Christiansen T, Erb K, Rizvanovic A, Ziebe S, Englund ALM, Hald F, et al. Costs of medically assisted reproduction treatment at specialized fertility clinics in the Danish public health care system: results from a 5-year follow-up cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014;93(1):64–72.
16. Peeraer K, D'Hooghe TM, Vandoren C, Trybou J, Spiessens C, Debrock S, et al. A 50% reduction in multiple live birth rate is associated with a 13% cost saving: a real-life retrospective cost analysis. *Reprod Biomed Online*. 2017;35(3):279–86.
17. van Eekelen R, Eijkemans MJ, Mochtar M, Mol F, Mol BW, Groen H, et al. Cost-effectiveness of medically assisted reproduction or expectant management for unexplained subfertility: when to start treatment? *Hum Reprod*. 2020;35(9):2037–46.
18. Le KD, Vuong LN, Ho TM, Dang VQ, Pham TD, Pham CT, et al. A cost-effectiveness analysis of freeze-only or fresh embryo transfer in IVF of non-PCOS women. *Hum Reprod*. 2018;33(10):1907–14.
19. Bordewijk EM, Weiss NS, Nahuis MJ, Bayram N, van Hooff MHA, Boks DES, et al. Gonadotrophins versus clomiphene citrate with or without IUI in women with normogonadotropic anovulation and clomiphene failure: a cost-effectiveness analysis. *Hum Reprod*. 2019;34(2):276–84.
20. 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.
21. Stuart EA. Matching methods for causal inference: a review and a look forward. *Stat Sci*. 2010;25(1):1–21.
22. Rey G, Rican S, Jouglé E. Measuring inequalities in mortality by cause of death. An ecological approach using an index of social disadvantage. *Bull Epidemiol Hebd*. 2011;8–9:87–90.
23. Barlet M, Coldefy M, Collin C, Lucas-Gabrielli V. Localized potential accessibility: a new measure of accessibility to private GPs. *Quest Déconomie Santé*. 2012;795:1–8.
24. Akobundu E, Ju J, Blatt L, Mullins CD. Cost-of-illness studies: a review of current methods. *Pharmacoeconomics*. 2006;24(9):869–90.
25. Zhou H, Taber C, Arcona S, Li Y. Difference-in-differences method in comparative effectiveness research: utility with unbalanced groups. *Appl Health Econ Health Policy*. 2016;14:419–29.
26. Dimick JB, Ryan AM. Methods for evaluating changes in health care policy: the difference-in-differences approach. *JAMA*. 2014;312(22):2401–2.
27. White H. A Heteroskedasticity-consistent covariance matrix estimator and a direct test for heteroskedasticity. *Econometrica*. 1980;48(4):817–38.
28. Huber PJ. The behavior of maximum likelihood estimates under non-standard conditions. *Proceedings of the Fifth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability*. 1967;(1):221–33.
29. Nachtigall RD. International disparities in access to infertility services. *Fertil Steril*. 2006;85(4):871–5.
30. Public drug database. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result>
31. The Biomedicine Agency (Agence de la Biomédecine, (ABM)). 2016 Funding Terms and Conditions for ART. 2016. Available from: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/plaquette_financement_t2a_2016_peg.pdf
32. Connolly MP, Hoorens S, Chambers GM, ESHRE Reproduction and Society Task Force. The costs and consequences of assisted reproductive technology: an economic perspective. *Hum Reprod Update*. 2010;16(6):603–13.
33. Lukassen HGM, Schönbeck Y, Adang EMM, Braat DDM, Zielhuis GA, Kremer JAM. Cost analysis of singleton versus twin pregnancies after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2004;81(5):1240–6.
34. Baudot F-O, Aguadé A-S, Barnay T, Gastaldi-Ménager C, Fagot-Campagna A. Impact of type 2 diabetes on health expenditure: estimation based on individual administrative data. *Eur J Health Econ*. 2019;20(5):657–68.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



Trends in clomiphene citrate and gonadotropins use in women with infertility between 2010 and 2017: A population-based study in France

Bastien Bourrion^{1,2}  | Henri Panjo¹ | Mathilde François^{1,2} | Nathalie Pelletier-Fleury¹

¹INSERM, Université Paris-Saclay, UVSQ, CESP, bâtiment 15/16 Inserm, Hôpital Paul Brousse, 16 Avenue Paul Vaillant Couturier, 94807 Villejuif Cedex, France

²Département de Médecine Générale, UVSQ, Faculté des Sciences de la Santé Simone Veil, Montigny le Bretonneux, France

Correspondence

Bastien Bourrion, Département de Médecine Générale, 2 Avenue de la Source de la Bièvre, 78180 Montigny le Bretonneux, France.
Email: bastien.bourrion@inserm.fr

Funding information

Agence Nationale de la Recherche, Grant/Award Number: ANR-17-CE36-0011-01

Abstract

Purpose: To describe temporal trends and assess factors associated with changes in the prescription of clomiphene citrate and gonadotropins between 2010 and 2017 in women with infertility aged 18–50 from metropolitan France.

Methods: 6321 prevalent women from a representative sample of the national medico-administrative database were identified. We performed a Cochran-Armitage trend test and calculated the rate ratios. A Poisson regression was used to derive the incidence rate ratios, for each treatment class.

Results: The prevalence rate and incidence rate of clomiphene citrate use significantly decreased by 20% (RR 0.80: 95% CI 0.71–0.90) and 23% (RR 0.77: 95% CI 0.66–0.89), respectively. Its initiation was higher in all age groups compared to the reference (18–24 years), with a downward gradient. It was also higher when the density of gynaecologists was higher and in disadvantaged areas. The prevalence rate and incidence rate of gonadotropin use increased by 11% (RR 1.11: 95% CI 1.01–1.22) and 33% (RR 1.33: 95% CI 1.14–1.55) respectively. Gonadotropin initiation was highest in the 31–35 age group, but it was also higher in the 25–30 and 36–40 age groups at a similar level (reference 18–24 years). Its initiation was higher when the density of gynaecologists was higher, but not associated with social deprivation.

Conclusion: Our results showed an increase in gonadotropin use for infertility treatment in France during the 2010–2017 period and a decrease in clomiphene citrate use. Further work should be undertaken to analyse the use of these drugs in relation to women's care pathways.

KEYWORDS

clomiphene citrate, gonadotropins, infertility, pharmacoepidemiology

Key Points

- The prevalence and incidence rates of clomiphene citrate use decreased significantly by 20% (RR 0.80: 95% CI 0.71–0.90) and 23% (RR 0.77: 95% CI 0.66–0.89) respectively. This decrease in incidence rate could be related to the decrease in clomiphene citrate use in 18–24 and 25–35 age groups.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2023 The Authors. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* published by John Wiley & Sons Ltd.

- The prevalence and incidence rates of gonadotropin use increased by 11% (RR 1.11: 95% CI 1.01–1.22) and 33% (RR 1.33: 95% CI 1.14–1.55) respectively. This increase in incidence rate was related to a large increase in gonadotropin use in 31–35 and 36–40 age groups.
- A high density of gynaecologists is associated with higher initiation.
- Gonadotropin initiation was the highest in the 31–35 age group (reference 18–24 years), but it was also higher in the 25–30 and 36–40 age groups at similar level.
- The initiation of clomiphene citrate was associated with disadvantaged areas.

Plain Language Summary

The objective of this study was to describe temporal trends and factors associated with changes in the prescription of the two main infertility treatments, clomiphene citrate and gonadotropins. This study was conducted between 2010 and 2017 on a representative sample of 1/97th of French women aged 18–50. 6321 prevalent women were identified of whom 3212 had at least one clomiphene citrate dispensation, and 3922 women had at least one gonadotropin dispensation. Clomiphene citrate and gonadotropins treatments were initiated by 2818 and 2599 women, respectively. The prevalence rate and the number of new women using clomiphene citrate decreased significantly by 20% and 23%, respectively, especially among women aged 18–35 years. The prevalence rate and the number of new women using gonadotropins increased significantly by 11% and 33%, respectively, especially among women aged 31–40. Regardless of the type of drug, the probability of prescription increased with the number of gynaecologists. Social disadvantage was associated with increased clomiphene citrate initiation. Further studies should be carried out to analyse the evolution of these different prescriptions according to the type of care pathway.

1 | INTRODUCTION

Globally, the age-standardised prevalence rate of infertility increased by 0.37% per year in females between 1990 and 2017.¹ In Europe, the use of assisted reproductive technology (ART) treatment increased by 2.4% between 2016 and 2017, leading to a 1.2% increase in ART-related births.² Social-demographic changes (longer periods of study, difficulties in obtaining stable employment, children from a second union, etc.) and a high exposure to risk factors (tobacco, obesity, alcohol, etc.) are the cause of this.³ It has recently been shown that 1.25% of women aged 20–49 in France are treated for infertility each year.⁴ The use of infertility treatment increased by 23.9% amongst women aged 34 and over, although it remained stable amongst those under 34.

Infertility places a significant burden on individuals and communities. Quality of life and emotional status are affected by infertility care.⁵ The economic burden is also high, largely due to ART techniques.⁶ A study in France recently analysed the size and distribution of expenditure related to infertility treatment over time, and estimated the economic burden of infertility treatment in France.⁷ One of the main results, in addition to quantifying the economic burden of infertility management (estimated at 6996 [95% CI: 5755–8237] euros over a 3.5-year follow-up period), was demonstrating the significant share of health care expenses related to drugs, especially in the first two semesters of infertility management (47% and 35% of expenses, respectively).

Two main classes of molecules were involved in the treatment of infertility: clomiphene citrate and gonadotropins. Clomiphene citrate

is indicated for the treatment of infertility due to anovulation and normogonadotropic, normoprolactinemic anovulation.⁸ Gonadotropins are indicated in cases of amenorrhoea not responding to progestin testing; failure of, or intolerance to, clomiphene citrate; and for ovulation stimulation and insemination, and in vitro fertilisation (IVF).

Until now, two studies have examined the use of drug treatment for infertility.^{9,10} These studies showed a decrease in the prevalence rate of clomiphene citrate use. The rate remained stable in one of the studies.¹⁰ To our knowledge, no one has yet analysed the evolution of clomiphene citrate and gonadotropin prescriptions in terms of volume over time, according to socio-demographics and supply characteristics.

Given the social-demographic changes and the epidemiological context described above, we hypothesised an increase in the volume of clomiphene citrate and gonadotropins used. Based on the literature, there may be a decrease in the use of clomiphene citrate.

The primary objective of this study was, therefore, to describe changes in the use of the two main classes of drugs used to treat infertility. The secondary objective was to assess the factors associated with the initiation of treatment with these drugs.

2 | METHODS

2.1 | Database

The study was based on the Permanent Beneficiaries Sample (Echantillon Généraliste de Bénéficiaires, EGB), which is a French

medico-administrative database containing a 1/97 representative sample of the National Health Insurance Inter-Scheme Information System (Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie, SNIRAM), covering 98% of the French population.¹¹ The EGB is representative of the French population in terms of age and gender, and contains data for more than 660 000 people, whether they use healthcare or not. We used data for individuals affiliated to the main French health insurance scheme (general scheme, covering 76% of the French population), which has been stored since 2006. It contains information on the socio-demographic characteristics and healthcare use of the beneficiaries. The socio-demographic variables available are date of birth, gender, and postal code of residence. The EGB contains information relating to consultations, technical acts, and drugs dispensation with the date of completion, the amount reimbursed, and the healthcare professional who performed the procedure. Drugs can be identified by their Presentation Identification Code (Code Identifiant de Présentation—CIP) and their corresponding Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) code. The CIP is a unique number for a given drug according to its packaging. It also contains information about the chronic conditions (Affection de Longue Durée—ALD) of beneficiaries. The ALDs are particularly costly and/or serious illnesses which entitle the beneficiaries to 100% reimbursement, for at least 5 years after their registration in the case of cancer. The EGB is linked to the private and public hospital discharge database (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information—PMSI), which is a medico-administrative database of public and private hospital stays. The PMSI contains, in particular, information on the main and associated diagnoses recorded during hospitalisation, and the date of admission and discharge.

ALDs and reasons for hospitalisations can be identified using the tenth version of the International Classification of Diseases (ICD-10).

2.2 | Population

2.2.1 | Prevalent cases

Prevalent cases in mainland France—women aged 18–50 affiliated to the general scheme—were identified each year between 2010 and 2017, according to whether they had at least one purchase of clomiphene citrate or gonadotropins (see Supplemental Table 1 for the list of drugs). Because drugs for infertility can also be used in the management of cancer and fertility preservation, women who had a chronic condition (cancer), or were hospitalised with a cancer diagnosis were excluded in the year of declaration and/or hospitalisation.

2.2.2 | Incidental cases

Incidental cases in mainland France—women aged 18–50 affiliated to the general scheme—were identified between 2010 and 2017, if they had at least one purchase of clomiphene citrate or gonadotropins in the year of inclusion, on the condition that they had not used these

drugs in the 3 years prior to their inclusion (see Supplemental Table 1). Because drugs for infertility can be used in the management of cancer and fertility preservation, women who had a chronic condition (cancer) or were hospitalised with a cancer diagnosis were excluded in the year of declaration and/or hospitalisation.

2.3 | Variables

The variables of interest were age in six categories, year (from 2010 to 2017), Social Deprivation Index terciles (Indice de Désavantage Social—FDEP13), and the terciles of the Local Potential Accessibility to gynaecologists (Accessibilité Potentielle Localisée—APL), calculated in 2013.^{12,13} The French Deprivation Index (Fep13) is an ecological measure that characterises the socio-economic status of an individual based on their postcode of residence. It is defined at the postcode level as the first component of a principal component analysis of the following four variables: median household income, the percentage of graduates in the population over 15 years old, the percentage of workers in the active population, and the unemployment rate. The APL is a local indicator calculated in 2013, available at the postcode level, which takes into account supply and demand from surrounding municipalities. It highlights disparities in health care supply, which a conventional density indicator, calculated on a much wider scale, tends to mask. The APL takes into account the level of activity of practicing professionals as well as the age structure of the population in each municipality, which affect health care needs. The calculation of the APL takes into account: private gynaecologists' practices, including secondary practices; their activity recorded in full time equivalents estimated from the number of procedures performed during the year; and an estimation of the declining use of gynaecological care at a distance between 0 and 45 min (thresholds at 15, 30, and 45 min) from the practices. It is defined in full-time equivalent per 100 000 inhabitants.

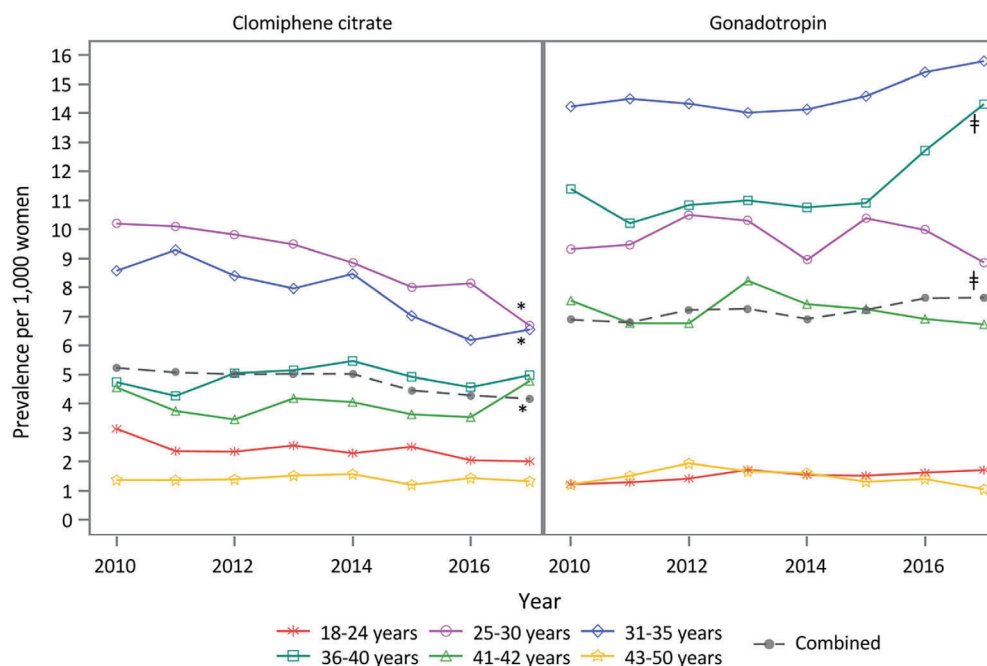
2.4 | Analyses

2.4.1 | Prevalence rate analyses

We performed a descriptive analysis of the prevalence rate per 1000 women by age group according to the year for each treatment class (clomiphene citrate and gonadotropins). We performed a Cochran-Armitage trend test to analyse the evolution of the prevalence rate over time, and calculated the rate ratio, and the 95% confidence interval between 2010 and 2017.

2.4.2 | Incidence rate analyses

First, for each treatment class (clomiphene citrate and gonadotropins), we performed a descriptive analysis of the incidence rate per 1000 women by year, age group, and by age group according to the year. We performed a Cochran-Armitage trend test and calculated the rate



* Denotes a statistically significant decrease and ‡ denotes a statistically significant increase according to the Cochran-Armitage test for linear trend.

FIGURE 1 Evolution of the prevalence rate of clomiphene citrate and gonadotropin use per 1000 women by age group according to the year.

ratio, and the 95% confidence interval between the year 2010 and the year 2017, to analyse the evolution of the incidence rate over time.

A Poisson regression was then used for each treatment class to derive the incidence rate ratios adjusted for age in six categories (25–30, 31–35, 36–40, 41–42, and 43–50, vs. 18–24), APL in three categories (low, middle, and high), FDEP13 in three categories (advantaged, intermediate, and disadvantaged) corresponding to the terciles, and for the year of inclusion (from 2010 to 2017). We used the GENMOD SAS 9.4 procedure. Tests were performed with a two-sided alpha risk of 5%.

2.5 | Ethics

Access to the EGB (pseudonymous data) is subject to prior training and authorisation. The EGB was approved by the French National Commission for Data Protection and Liberties (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés, CNIL).

3 | RESULTS

3.1 | Prevalence rate

We identified a total of 6321 women between 2010 and 2017 aged 18–50, of whom 3212 had at least one clomiphene citrate purchase; 3922 women had at least one gonadotropin purchase. Amongst these women, 813 had purchased both classes.

The 1-year prevalence rate for clomiphene citrate use decreased significantly from 5.23 users per 1000 women in 2010 to 4.16 users per 1000 women in 2017 (rate ratio [RR] 0.80, 95% CI 0.71–0.90, $p < 0.0001$) (see Supplemental Table 2). This was related to a decrease in the prevalence rate of clomiphene citrate use by 34% ($p < 0.0001$) and 23% ($p < 0.0001$) in the 25–30 and 31–35 age groups respectively (see Figure 1).

The 1-year prevalence rate for gonadotropin use increased significantly from 6.89 users per 1000 women in 2010 to 7.65 users per 1000 women in 2017 (RR 1.11, 95% CI 1.01–1.22, $p < 0.006$) (see Supplemental Table 2). This was related to a 25% increase in the prevalence rate of gonadotropin use ($p < 0.0015$) in the 36–40 age group (see Figure 1).

3.2 | Incidence

Clomiphene citrate treatment was initiated by 2818 women between 2010 and 2017. The incidence rate of clomiphene citrate use was higher in the 25–30 (6.63 per 1000 women) and 31–35 age groups (5.18 per 1000 women). The incidence rate of clomiphene citrate use decreased significantly across all ages between 2010 and 2017, from 3.56 to 2.73 per 1000 women (RR 0.77, 95% CI 0.66–0.89, $p < 0.0001$) (see Table 1). This decrease could be related to the decrease in incidence rate of clomiphene citrate use in the 18–24 (RR 0.55, 95% CI 0.33–0.91, $p = 0.045$) and 25–35 age groups (RR 0.62, 95% CI 0.49–0.8, $p < 0.0001$), from 2.39 to 1.30 per 1000 women and from 7.56 to 4.72 per 1000 women, respectively. A non-linear significant downward trend was observed in the 31–35 (RR 0.78: 95% CI 0.59–1.05; $p = 0.0041$) age group.

TABLE 1 Incidence rate of clomiphene citrate and gonadotrophin use per 1000 women between 2010 and 2017.

		18–24	25–30	31–35	36–40	41–42	43–50	All
Clomiphene citrate	2010	2.39	7.56	5.95	2.83	2.42	0.66	3.56
	2011	1.88	7.92	6.40	2.93	2.46	0.66	3.63
	2012	2.29	7.80	4.87	3.08	2.50	1.10	3.58
	2013	2.06	6.94	5.08	3.58	2.60	0.88	3.45
	2014	2.18	6.85	5.72	3.67	2.07	0.94	3.56
	2015	2.05	5.26	4.75	3.27	2.73	0.32	2.90
	2016	1.75	6.10	4.02	2.92	1.98	0.64	2.89
	2017	1.30	4.72	4.67	2.79	3.28	0.71	2.73
	2010–2017	2.00	6.63	5.18	3.13	2.50	0.74	3.29
	RR ^a	0.55	0.62	0.78	0.98	1.36	1.07	0.77
95% CI	(0.33–0.91)	(0.49–0.80)	(0.59–1.05)	(0.66–1.46)	(0.72–2.57)	(0.57–2.03)	(0.66–0.89)	
<i>p</i> value ^b	0.045	<0.0001	0.0041	0.9295	0.6515	0.3276	<0.0001	
Gonadotropin	2010	0.64	4.00	5.48	3.49	2.56	0.41	2.57
	2011	0.65	4.58	5.56	4.00	2.89	0.44	2.80
	2012	1.04	5.48	5.64	4.12	3.06	0.55	3.12
	2013	1.11	4.48	6.29	4.30	3.28	0.44	3.06
	2014	0.75	4.18	5.04	4.84	2.48	0.61	2.82
	2015	0.94	4.93	7.04	4.13	2.58	0.43	3.18
	2016	0.91	5.06	6.84	5.10	2.28	0.43	3.31
	2017	1.07	3.83	8.07	5.81	2.97	0.29	3.41
	2010–2017	0.88	4.56	6.25	4.46	2.77	0.45	3.03
	RR	1.67	0.96	1.47	1.67	1.16	0.70	1.33
95% CI	(0.81–3.47)	(0.71–1.30)	(1.13–1.92)	(1.22–2.28)	(0.61–2.21)	(0.28–1.75)	(1.14–1.55)	
<i>p</i> value ^b	0.1991	0.8992	0.0004	0.0007	0.7613	0.4932	0.0001	

Note: Reading grid: In 2013, the incidence rate of clomiphene citrate use (all ages) was 3.45 per 1000 women, and the highest incidence rate of clomiphene citrate use was in the 25–30 age group (6.94 per 1000 women). For all years the incidence rate of clomiphene citrate use in the 25–30 age group was 6.63 per 1000 women. Between 2010 and 2017, in the 25–30 age group, the incidence rate of clomiphene citrate use decreased in a significant statistically linear way by 38% (RR 0.62, $p < 0.0001$).

^aRate ratio 2017 versus 2010; 95% CI = 95% confidence interval.

^bThe Cochran-Armitage test for linear trend.

Gonadotropin treatment was initiated by 2599 women between 2010 and 2017. The incidence rate of gonadotropin use increased significantly between 2010 and 2017 (RR 1.33; 95% CI 1.14–1.55, $p = 0.0001$). The increase in the incidence rate could be related to a large increase in gonadotropin use in the 31–35 (RR 1.47, 95% CI 1.13–1.92, $p = 0.0004$) and 36–40 age groups (RR 1.67, 95% CI 1.22–2.28, $p = 0.0007$), from 5.48 to 8.07 per 1000 women and from 3.49 to 5.81 per 1000 women, respectively.

In multivariate analysis, all things being equal, clomiphene citrate initiation was the highest in the 25–30 age group (reference 18–24 years) (adjusted rate ratio [ARR] 3.26, 95% CI 2.85–3.72, $p < 0.001$), although higher in all age groups compared to the reference, with a downward gradient and when the density of gynaecologists was higher (reference low density) (ARR 1.15, 95% CI 1.04–1.27, $p = 0.01$). It decreased from year 2015 (ARR 0.84, 95% CI 0.72–0.98, $p = 0.02$), compared to 2010 (reference), and more so in 2017 (ARR 0.79, 95% CI 0.68–0.92; $p = 0.003$), although 2016 was at the limit of statistical significance.

Compared to the intermediate advantaged tercile of the FDEP (reference), clomiphene citrate initiation was higher in the disadvantaged tercile (ARR 1.20, 95% CI 1.08–1.32, $p < 0.0001$) and lower in the advantaged tercile (ARR 0.90, 95% CI 0.82–0.99, $p = 0.02$) (see Table 2).

In multivariate analysis, the gonadotropin initiation was the highest in the 31–35 age group (reference 18–24 years) (adjusted rate ratio [ARR] 5.98, 95% CI 4.95–7.23, $p < 0.001$), but it was also higher in the 25–30 (adjusted rate ratio [ARR] 4.40, 95% CI 3.64–5.33, $p < 0.001$) and 36–40 age groups (adjusted rate ratio [ARR] 4.25, 95% CI 3.50–5.17, $p < 0.001$) at a similar level. Gonadotropin initiation was higher when the density of gynaecologists was higher (ARR of the last tercile 1.15, 95% CI 1.03–1.28, $p = 0.01$). It increased from 2012 (ARR 1.24, 95% CI 1.06–1.46, $p = 0.01$), compared to 2010 (reference), and more so in 2017 (adjusted rate ratio [ARR] 1.33, 95% CI 1.13–1.56, $p = 0.001$), although 2014 was not significant. Unlike clomiphene citrate, the initiation of gonadotrophins was not associated with FDEP (see Table 3).

TABLE 2 Rate ratio and 95% confidence intervals of the incidence rate of clomiphene citrate use.

Variables	Number of clomiphene citrate users (n)	Incidence rate per 1000 women (95% CI)	Unadjusted rate ratio (95% CI)	Adjusted rate ratio ^a (95% CI)	p-value
Age group					
18-24	278	2.06 (1.83-2.32)	Ref. ^b	Ref.	
25-30	1087	6.59 (6.21-6.99)	3.20 (2.81-3.65)	3.26 (2.85-3.72)	<0.0001
31-35	697	5.17 (4.80-5.57)	2.51 (2.19-2.89)	2.55 (2.22-2.93)	<0.0001
36-40	413	3.1 (2.82-3.41)	1.51 (1.29-1.75)	1.52 (1.31-1.77)	<0.0001
41-42	136	3.03 (2.57-3.59)	1.47 (1.20-1.81)	1.47 (1.20-1.80)	0.0002
43-50	158	0.89 (0.76-1.04)	0.43 (0.35-0.52)	0.43 (0.36-0.53)	<0.0001
APL					
Low density	490	3.44 (3.15-3.76)	Ref.	Ref.	
Middle density	673	3.27 (3.04-3.53)	0.95 (0.85-1.07)	1.01 (0.90-1.13)	0.90
High density	1606	3.63 (3.45-3.81)	1.05 (0.95-1.17)	1.15 (1.04-1.27)	0.01
Year					
2010	370	3.61 (3.26-4.00)	Ref.	Ref.	
2011	382	4.04 (3.65-4.46)	1.12 (0.97-1.29)	1.05 (0.91-1.22)	0.48
2012	377	3.61 (3.26-4.00)	1.00 (0.87-1.15)	1.02 (0.89-1.18)	0.76
2013	364	3.62 (3.26-4.01)	1.00 (0.87-1.16)	0.99 (0.86-1.14)	0.87
2014	376	3.64 (3.29-4.02)	1.01 (0.87-1.16)	1.01 (0.87-1.16)	0.90
2015	305	3.22 (2.88-3.60)	0.89 (0.77-1.04)	0.84 (0.72-0.98)	0.02
2016	304	3.29 (2.94-3.68)	0.91 (0.78-1.06)	0.87 (0.75-1.01)	0.07
2017	291	2.97 (2.64-3.33)	0.82 (0.70-0.96)	0.79 (0.68-0.92)	0.003
FDEP					
Advantaged	1151	3.16 (2.98-3.35)	0.89 (0.81-0.98)	0.90 (0.82-0.99)	0.02
Intermediate	718	3.54 (3.29-3.81)	Ref.	Ref.	
Disadvantaged	900	4.02 (3.76-4.29)	1.13 (1.03-1.25)	1.20 (1.08-1.32)	<0.0001

Note: Forty-nine women who had used clomiphene citrate (1.7%) with a missing postcode were excluded. APL: tercile of the Local Potential Accessibility (Accessibilité potentielle localisée) to gynaecologist measures the spatial adequacy between supply and demand for care at the city level. FDEP: tercile of Social Deprivation Index (Indice de Désavantage Social) is an ecological measure that characterises the socio-economic environment in which individuals in a given geographic area live at a given time, based on the percentage of workers in the labour force, the percentage of high school graduates aged 15 and over, the percentage of unemployed in the labour force, and median household income.

^aAdjusted rate ratio based on Poisson regression model including age group, Local Potential Accessibility to gynaecologists (APL), year, and Social Deprivation Index (FDEP).

^bRef. = reference category.

TABLE 3 Rate ratio and 95% confidence intervals of the incidence rate of gonadotropin use.

Variables	Number of gonadotropin users (n)	Incidence rate rate per 1000 women (95% CI)	Unadjusted rate ratio (95% CI)	Adjusted rate ratio ^a (95% CI)	p-value
Age group					
18–24	123	1.04 (0.87–1.24)	Ref. ^b	Ref.	
25–30	751	4.55 (4.24–4.89)	4.38 (3.62–5.30)	4.40 (3.64–5.33)	<0.0001
31–35	848	6.18 (5.78–6.61)	5.95 (4.92–7.18)	5.98 (4.95–7.23)	<0.0001
36–40	593	4.37 (4.04–4.74)	4.21 (3.47–5.11)	4.25 (3.5–5.17)	<0.0001
41–42	152	3.44 (2.94–4.04)	3.31 (2.61–4.20)	3.30 (2.6–4.19)	<0.0001
43–50	94	0.68 (0.55–0.83)	0.65 (0.50–0.85)	0.64 (0.49–0.84)	0.001
APL					
Low density	449	3.49 (3.18–3.83)	Ref.	Ref.	
Middle density	601	3.29 (3.03–3.56)	0.94 (0.83–1.06)	0.99 (0.87–1.11)	0.83
High density	1511	3.53 (3.36–3.72)	1.01 (0.91–1.12)	1.15 (1.03–1.28)	0.01
Year					
2010	267	3.07 (2.72–3.46)	Ref.	Ref.	
2011	292	3.13 (2.79–3.51)	1.02 (0.86–1.20)	1.10 (0.93–1.29)	0.28
2012	331	3.65 (3.28–4.06)	1.19 (1.01–1.40)	1.24 (1.06–1.46)	0.01
2013	326	3.47 (3.12–3.87)	1.13 (0.96–1.33)	1.21 (1.03–1.43)	0.02
2014	296	3.07 (2.74–3.44)	1.00 (0.85–1.18)	1.09 (0.92–1.28)	0.32
2015	335	3.91 (3.52–4.36)	1.28 (1.09–1.50)	1.27 (1.08–1.49)	0.004
2016	352	3.59 (3.24–3.99)	1.17 (1.00–1.37)	1.30 (1.1–1.52)	0.001
2017	362	3.85 (3.47–4.27)	1.25 (1.07–1.47)	1.33 (1.13–1.56)	0.0004
FDEP					
Advantaged	1245	3.52 (3.33–3.72)	1.05 (0.96–1.16)	1.05 (0.96–1.16)	0.31
Intermediate	656	3.35 (3.10–3.61)	Ref.	Ref.	
Disadvantaged	660	3.49 (3.23–3.77)	1.04 (0.94–1.16)	1.00 (0.9–1.12)	0.95

Note: Thirty-eight women who had used gonadotropin (1.5%) with a missing postcode were excluded. APL: tercile of the Local Potential Accessibility (Accessibilité Potentielle Localisée) to gynaecologist measures the spatial adequacy between supply and demand for care at the city level. FDEP: tercile of Social Deprivation Index (Indice de Désavantage Social) is an ecological measure that characterises the socio-economic environment in which individuals in a given geographic area live at a given time, based on the percentage of workers in the labour force, the percentage of high school graduates aged 15 and over, the percentage of unemployed in the labour force, and median household income.

^aAdjusted rate ratio based on Poisson regression model including age group, Local Potential Accessibility to gynaecologists (APL), year, and Social Deprivation Index (FDEP).

^bRef. = reference category.

4 | DISCUSSION

This study, based on a large representative sample of the National Health Insurance Inter-Scheme Information System (SNIIRAM), showed significant variations in the drugs prescribed for infertility over the last 10 years. Although previous studies have already looked at the prescription of clomiphene citrate and its evolution over time, none has ever dealt with gonadotropins. We showed in this study that the prevalence rate and incidence rate of clomiphene citrate use significantly decreased between 2010 and 2017 by 20% (RR 0.80: 95% CI 0.71–0.90) and 23% (RR 0.77: 95% CI 0.66–0.89), respectively, while the prevalence rate and incidence rate of gonadotropin use increased by 11% (RR 1.11: 95% CI 1.01–1.22) and 33% (RR 1.33: 95% CI 1.14–1.55), respectively. Women's age and environmental factors (density of gynaecologists and social deprivation) affected these trends.

To our knowledge, no recent article has concomitantly examined the temporal trends in clomiphene citrate and gonadotropin use. One study, published in 2011, was carried out in the Netherlands on 1854 women aged 20–44, selected from a database of pharmaceutical prescriptions representative of the Dutch population.⁹ The 2-year prevalence rate of clomiphene citrate use increased between 1998/99 (6.66 per 1000 women) and 2002/03 (7.24 per 1000 women), and decreased between 2004/05 (5.68 per 1000 women) and 2006/07 (4.82 per 1000 women). This result was partly explained by a decrease in the duration of clomiphene citrate use in women aged 30–39 who are increasingly using intrauterine insemination (IUI) or IVF, which requires the use of gonadotropins. Another study, published in 2012, evaluated the evolution of clomiphene citrate use over time in 26 993 women aged 20–49 from British Columbia (Canada) between 1997 and 2008, based on hospital and outpatient dispensations.¹⁰ This study showed a decrease in the prevalence rate from 4.1 to 3.7 per 1000 women, while the incidence rate remained stable.

It is likely that the decrease in the prevalence rate of clomiphene citrate use observed in our study reflects a downward trend that began in the early 2000s, as reported in the above studies. The increase in the incidence rate of gonadotropins use is in line with what we anticipated given the social-demographic changes and the epidemiological context, however, the 8-year observation period is too short to allow us to attribute this finding to the increase in women's reproductive age alone. Indeed, this would have required a longer-term cohort. On the other hand, one cannot help thinking that the ageing of women of childbearing age in our cohort contributes in part to explaining this result. Two factors may be responsible for this: the change in the type of infertility and the increase in the number of cycles required to achieve a live birth. Indeed, as we have already mentioned, the type of infertility is different according to age with an increase in tubal infertility with ageing. The management of tubal infertility involves using ART and therefore gonadotropins.¹⁴ It has also been shown that the probability of a live birth following IVF decreases with increasing female age, which may lead to an increase in the number of cycles and thus the use of gonadotropins.¹⁵ In parallel with the ageing of women, the ageing of men at the time of

conception also affects fertility, leading to an increase in the use of ART and therefore of gonadotropins.¹⁶

Although the incidence rate of clomiphene citrate use declined over time, age remained an important criterion for treatment initiation according to the multivariate analysis (ARR of 3.26 and 2.55 for the 25–30 and 31–35 age groups, respectively). This could be reassuring (for the quality of medical practices and patients) when we know that the causes of infertility are different according to age. Type II anovulation (normogonadotropic normoprolactinemic anovulation and polymicrocystic ovary syndrome) is an important cause of infertility in young women and clomiphene citrate is the treatment of choice in this case.^{17,18} Indeed, in this indication the chances of obtaining a live birth with a first-line treatment of clomiphene citrate are about 40%.¹⁹ Similarly, it is recommended that couples with unexplained infertility start with IUI + clomiphene citrate, do not use IUI + gonadotropins, and use IVF in the event of failure.^{20,21} Moreover, for women undergoing IUI after ovarian stimulation, for every birth gained with the use of gonadotropins—a treatment that is more expensive—there is a similar increase in the risk of multiple gestation.^{21,22}

We also observed that the 25–30 age group was as strongly associated with the initiation of gonadotropin treatment as the 36–40 age group, even though the type of infertility most likely to occur in the former would require the use of clomiphene citrate in the first instance. This raises the question of whether clinicians are deviating from the recommendations of good practice.²³ It would be useful to identify the patients' care pathways and their determinants in order to analyse this phenomenon in more detail.

Clomiphene citrate initiation was higher when FDEP was higher (i.e., in disadvantaged areas). FDEP, it should be remembered, reflects the socio-economic status of an individual on the basis of the postal code of their residence. The higher it is, the lower their socio-economic status. This result has already been reported in the literature¹⁰ and may be explained by the greater risk factors for infertility in this population (obesity, smoking, and alcohol).^{24–27} Indeed, it is recognised that socio-economic status is associated with a risk of obesity, alcohol consumption, and tobacco use and that these factors, although debated for alcohol, are associated with a detrimental impact on fertility amongst women attempting to conceive. For example, a BMI ≥ 35.0 kg/m² compared to a BMI < 25 kg/m² was associated with a longer time to pregnancy in a population of 501 couples from Michigan and Texas without a diagnosis of infertility, and was observed for 12 months through a Cox model for discrete-time survival analysis.²⁴ At the same time, women with poor socio-economic status are usually younger at the time of their first pregnancy,²⁸ and such their infertility problem most often requires treatment with clomiphene citrate.^{17,18} At first glance, the consequences may seem low given its low cost, around 3–7 euros per cycle, reimbursed at 65% by the health insurance, which is an out of pocket expense of 2–4.5 euros if the patient does not have complementary insurance. However, if the number of cycles is high and the patient is poor (without any complementary insurance), this can be a barrier to using the service.²⁹

There was a positive association between a higher density of gynaecologists and higher treatment initiation for clomiphene citrate and gonadotropins. This association might be expected since it is known that physician density is associated with healthcare consumption, probably in relation to supplier-induced demand.^{30,31} This association could also reflect a better access to gynaecologists in areas where their density meets the needs of the population.

It has been shown that if infertility care is not fully covered, a quarter of women who complete an IVF cycle stop treatment because they cannot afford the costs.²⁹ We might thus have expected an association between FDEP and gonadotropin use. In France, however, gonadotropins are almost always 100% covered and full coverage has been shown to reduce the number of people who do not seek care, which may explain the lack of association between FDEP and gonadotropin use in our study.³²

One might ask what implications the results of this longitudinal study, which shows a decrease in the use of clomiphene citrate and an increase in the use of gonadotropins in women treated for infertility, have for patients, clinicians and governments. If we are to have levers for action, we must identify the reasons for these trends. If the reasons are related to the aging of women of childbearing age, then we can only observe the facts. If deviations from good practice may be involved in these trends, then this needs to be demonstrated, particularly by looking at care pathways in more detail. As has already been widely discussed in the literature, variability in practice results in lower quality care, and higher health costs which are borne (in France) by the community.^{33,34}

4.1 | Strengths and limitations

The first strength of this study is linked to the database used, which enabled us to access a representative sample of women who had undergone infertility treatment over a 7-year period. Our results can thus be extrapolated to the French population. Second, this database gave us an opportunity to describe the incidence rate accurately, since we were able to use a large exclusion period of 3 years. Third, because of the insurance coverage of infertility treatment, it is unlikely that we have missed women who have foregone care for financial reasons.²⁹ This study is thus, a priori, free of selection bias.

The weaknesses of this study are also related to the database. More nuanced trends could probably have been observed if we could have taken into account couple risk factors and infertility etiologies. But, these data were not available. However, this had no influence on the trends in drug prescriptions we found, which in itself remains a novel result. Finally, the FDEP is not an individual measure, but rather a municipality-wide measure in which there may be a disparity in socio-economic status that could lead to a classification bias. It is therefore possible that there were fewer poor women in the municipalities in which we found a higher clomiphene citrate initiation when FDEP was high, reducing our chance of concluding that there was a difference, which strengthens our results.

5 | CONCLUSION

Our results showed an increase in gonadotropin use for infertility treatment in France during the period 2010–2017 period, and a decrease in clomiphene citrate use, which was particularly observed in particular amongst the youngest women. In order to identify the factors associated with these changes, further work should be undertaken to analyse the use of these drugs in relation to women's care pathways.

FUNDING INFORMATION

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

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare no conflict of interest.

ORCID

Bastien Bourrion  <https://orcid.org/0000-0002-5271-8677>

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. *Aging*. 2019;11:10952–10991. doi:10.18632/aging.102497
2. European IVF-Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Wyns C, De Geyter C, et al. ART in Europe, 2017: results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod Open*. 2021;2021:hoab026. doi:10.1093/hropen/hoab026
3. 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;217(667):e1–667.e8. doi:10.1016/j.ajog.2017.09.002
4. Ben Messaoud K, Bouyer J, de La Rochebrochard E. Infertility treatment in France, 2008–2017: a challenge of growing treatment needs at older ages. *Am J Public Health*. 2020;110:1418–1420. doi:10.2105/AJPH.2020.305781
5. Huppelschoten AG, van Dongen AJCM, Verhaak CM, Smeenk MJM, Kremer J a M, Nelen WLDM. Differences in quality of life and emotional status between infertile women and their partners. *Hum Reprod*. 2013;28:2168–2176. doi:10.1093/humrep/det239
6. Bahadur G, Homburg R, Bosmans JE, et al. Observational retrospective study of UK national success, risks and costs for 319,105 IVF/ICSI and 30,669 IUI treatment cycles. *BMJ Open*. 2020;10:e034566. doi:10.1136/bmjopen-2019-034566
7. Bourrion B, Panjo H, Bithorel P-L, de La Rochebrochard E, François M, Pelletier-Fleury N. The economic burden of infertility treatment and distribution of expenditures overtime in France: a self-controlled pre-post study. *BMC Health Serv Res*. 2022;22:512. doi:10.1186/s12913-022-07725-9
8. Jacquesson L, Belaisch-Allart J, Ayel J-P. Induction of ovulation. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2010;39:S67–S74. doi:10.1016/S0368-2315(10)70032-6
9. 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;26:1227–1231. doi:10.1093/humrep/der029
10. Lisonkova S, Joseph KS. Temporal trends in clomiphene citrate use: a population-based study. *Fertil Steril*. 2012;97:639–644. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.12.034

11. 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 Sante Publique*. 2017;65(Suppl 4):S149-S167. doi:10.1016/j.respe.2017.05.004
12. Rey G, Rican S, Jouglu E. Measuring inequalities in mortality by cause of death. An ecological approach using an index of social disadvantage. *Bull Epidemiol Hebd*. 2011;8-9:87-90.
13. Barlet M, Coldefy M, Collin C, Lucas-Gabrielli V. Localized potential accessibility: a new measure of accessibility to private GPs. *Quest Déconomie Santé*. 2012;174:1-8.
14. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and management of infertility: a review. *JAMA*. 2021;326:65-76. doi:10.1001/jama.2021.4788
15. Recommendations | Fertility problems: assessment and treatment | Guidance | NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156/chapter/Recommendations>
16. Paasch U, Grunewald S, Kratzsch J, Glander H-J. Obesity and age affect male fertility potential. *Fertil Steril*. 2010;94:2898-2901. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.06.047
17. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of clomiphene citrate in infertile women: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013;100:341-348. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.05.033
18. Wang R, Kim BV, van Wely M, et al. Treatment strategies for women with WHO group II anovulation: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2017;356:j138. doi:10.1136/bmj.j138
19. Braam SC, de Bruin JP, Buisman ETIA, et al. Treatment strategies and cumulative live birth rates in WHO-II ovulation disorders. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;225:84-89. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.04.006
20. Penzias A, Bendikson K, Falcone T, et al. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertil Steril*. 2020;113:305-322. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.10.014
21. Danhof NA, van Wely M, Repping S, et al. Gonadotrophins or clomiphene citrate in couples with unexplained infertility undergoing intrauterine insemination: a cost-effectiveness analysis. *Reprod Biomed Online*. 2020;40:99-104. doi:10.1016/j.rbmo.2019.09.004
22. Zolton JR, Lindner PG, Terry N, DeCherney AH, Hill MJ. Gonadotropins versus oral ovarian stimulation agents for unexplained infertility: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2020;113:417-425.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.09.042
23. Cutler D, Skinner JS, Stern AD, Wennberg D. Physician beliefs and patient preferences: a new look at regional variation in health care spending. *Am Econ J: Econ Policy*. 2019;11:192-221. doi:10.1257/pol.20150421
24. Sundaram R, Mumford SL, Buck Louis GM. Couples' body composition and time-to-pregnancy. *Hum Reprod*. 2017;32:662-668. doi:10.1093/humrep/dex001
25. Hiscock R, Bauld L, Amos A, Fidler JA, Munafò M. Socioeconomic status and smoking: a review. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1248:107-123. doi:10.1111/j.1749-6632.2011.06202.x
26. Jones L, Bates G, McCoy E, Bellis MA. Relationship between alcohol-attributable disease and socioeconomic status, and the role of alcohol consumption in this relationship: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2015;15:400. doi:10.1186/s12889-015-1720-7
27. Mínguez-Alarcón L, Chavarro JE, Gaskins AJ. Caffeine, alcohol, smoking, and reproductive outcomes among couples undergoing assisted reproductive technology treatments. *Fertil Steril*. 2018;110:587-592. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.05.026
28. van Roode T, Sharples K, Dickson N, Paul C. Life-course relationship between socioeconomic circumstances and timing of first birth in a birth cohort. *PLoS One*. 2017;12:e0170170. doi:10.1371/journal.pone.0170170
29. Domar AD, Rooney K, Hacker MR, Sakkas D, Dodge LE. Burden of care is the primary reason why insured women terminate in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril*. 2018;109:1121-1126. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.02.130
30. Léonard C, Stordeur S, Roberfroid D. Association between physician density and health care consumption: a systematic review of the evidence. *Health Policy*. 2009;91:121-134. doi:10.1016/j.healthpol.2008.11.013
31. Delattre E, Dormont B. Fixed fees and physician-induced demand: a panel data study on French physicians. *Health Econ*. 2003;12:741-754. doi:10.1002/hec.823
32. ER1200.pdf. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-07/ER1200.pdf>
33. Fisher ES, Wennberg DE, Stukel TA, Gottlieb DJ, Lucas FL, Pinder EL. The implications of regional variations in Medicare spending. Part 1: the content, quality, and accessibility of care. *Ann Intern Med*. 2003;138:273-287. doi:10.7326/0003-4819-138-4-200302180-00006
34. Fisher ES, Wennberg DE, Stukel TA, Gottlieb DJ, Lucas FL, Pinder EL. The implications of regional variations in Medicare spending. Part 2: health outcomes and satisfaction with care. *Ann Intern Med*. 2003;138:288-298. doi:10.7326/0003-4819-138-4-200302180-00007

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Bourrion B, Panjo H, François M, Pelletier-Fleury N. Trends in clomiphene citrate and gonadotropins use in women with infertility between 2010 and 2017: A population-based study in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2023;32(8):845-854. doi:10.1002/pds.5616