

OBSERVER LA FERTILITÉ FÉMININE ÉTUDE DE FAISABILITÉ

DÉCEMBRE 2014



Ce travail a été réalisé par l'**Observatoire Régional de la Santé Rhône-Alpes**

Claire Marant Micallef, chargée d'études

Elodie Munier et Camille Cellier, internes de santé publique

Lucie Anzivino, chargée d'études

Martine Dreneau, directrice adjointe

Avec le soutien financier de la région Rhône-Alpes

Ce rapport est disponible sur le site Internet de l'ORS Rhône-Alpes : www.ors-rhone-alpes.org

REMERCIEMENTS

Nous remercions vivement les personnes qui nous ont aidés à réaliser ce travail :

- Pr Pascale Hoffmann, (PU-PH) au CHU de Grenoble : pour ses conseils de clinicienne et sa précieuse relecture
- Dr Fabienne Pessionne, médecin épidémiologiste à l'Agence de la Biomédecine, en charge du registre national des FIV, pour les informations fournies à propos de ce registre.

SOMMAIRE

1. Introduction.....	1
1.1. Contexte.....	1
1.2. Les troubles de la fertilité.....	2
1.2.1. Physiologie de la fertilité.....	2
1.2.2. Causes féminines d'infertilité.....	2
1.2.3. Causes masculines d'infertilité.....	3
1.3. Le bilan d'infertilité.....	3
1.4. L'assistance médicale à la procréation.....	4
2. OBJECTIFS DU PROJET.....	6
2.1. Objectif principal.....	6
2.2. Objectif secondaire.....	6
2.3. Finalité du projet.....	6
3. METHODOLOGIE.....	7
3.1. Identification et disponibilité des indicateurs de la fertilité féminine.....	7
3.2. Identification des indicateurs d'expositions environnementales en lien avec la fertilité féminine.....	7
4. INDICATEURS DE LA FERTILITE FEMININE.....	9
4.1. L'âge.....	9
4.1.1. Pertinence.....	9
4.1.2. Accessibilité.....	9
4.2. L'hormone anti-mullérienne (ou AMH).....	9
4.2.1. Pertinence.....	9
4.2.2. Accessibilité.....	9
4.3. Le nombre de follicules pré-antraux et le volume des ovaires.....	10
4.3.1. Pertinence.....	10
4.3.2. Accessibilité.....	10
4.4. Pathologies du système reproducteur féminin.....	10
4.4.1. Pertinence.....	10
4.4.2. Accessibilité des indicateurs relatifs à la puberté précoce.....	11
4.4.3. Accessibilité des indicateurs relatifs à la ménopause précoce.....	11
4.4.4. Accessibilité des indicateurs relatifs au syndrome des ovaires polykystiques.....	11
4.4.5. Accessibilité des indicateurs relatifs à l'endométriose.....	12
4.5. Les données de l'Agence de la Biomédecine.....	12
4.5.1. Le registre national des FIV.....	12
4.5.2. Les rapports annuels d'activité des centres régionaux d'AMP.....	13
4.6. Le Programme Médicalisé des Systèmes d'Information (PMSI).....	13
4.7. Données de l'Assurance Maladie (remboursements).....	14
4.8. Conclusions sur les indicateurs de la fertilité féminine.....	15

4.8.1. Indicateurs de la fertilité féminine non pertinents	15
4.8.2. Indicateurs de la fertilité féminine pertinents	16
5. INDICATEURS D'EXPOSITIONS ENVIRONNEMENTALES EN LIEN AVEC LA FERTILITE FEMININE	18
5.1. Facteurs de risque environnementaux et troubles de la fertilité féminine	18
5.2. Sources d'indicateurs environnementaux.....	19
5.2.1. Dans l'alimentation.....	19
5.2.2. Dans l'eau : la base de données SISE-EAUX.....	20
5.2.3. Dans l'air	20
5.2.4. Dans les sols	21
5.2.5. Les études de biosurveillance	21
6. CONCLUSIONS SUR LA FAISABILITE D'UN OBSERVATOIRE DE LA FERTILITE FEMININE	23
6.1. Conclusions sur les indicateurs de suivi de la fertilité féminine.....	23
6.1.1. Le suivi du remboursement de médicaments spécifiques	23
6.1.2. Le dosage de l'hormone antimüllérienne.....	24
6.2. Conclusions sur les indicateurs d'expositions environnementales	24
6.3. Conclusion générale	24
7. DISCUSSION	26
7.1. Difficultés liées à l'étude de la fertilité féminine.....	26
7.2. Le syndrome de dysgénésie ovarienne	26
7.3. L'étude des expositions environnementales.....	26
7.4. Exemples d'études à mener	27
7.5. Perspectives / préconisations	28

1. INTRODUCTION

1.1. Contexte

La fertilité est l'aptitude à se reproduire ; elle se définit comme la capacité, pour un homme, une femme ou un couple, d'obtenir une naissance vivante. La fertilité se distingue de la fécondité, qui est un indicateur démographique quantitatif, et qui correspond au nombre d'enfants par femme dans une population donnée. En pratique, la définition médicale de l'infertilité la plus utilisée est le fait de ne pas avoir obtenu de conception après 12 ou 24 mois de tentative, selon les définitions (1).

En France, les données épidémiologiques sur la fertilité sont partielles et incertaines (1). Deux grandes études ont tenté de mesurer le taux d'infertilité involontaire en France : elle variait de 18% à 24% après 12 mois sans contraception, et de 8% à 11% après 24 mois. Un couple sur 4 à 6 serait donc concerné par une infécondité involontaire d'un an, ce qui constitue un problème de santé non négligeable (2).

Les principales causes d'infertilité au sein d'un couple sont l'âge avancé de la femme, des anomalies hormonales ou anatomiques chez l'homme et/ou chez la femme, une baisse de la qualité et/ou de la quantité de sperme, des maladies chroniques (obésité, diabète, par exemple). L'infertilité peut donc avoir une origine masculine, féminine, ou mixte. Certaines maladies infectieuses, souvent sexuellement transmissibles, peuvent également être cause d'infertilité chez la femme ou chez l'homme (salpingite et endométrite chez la femme, infections et inflammation des testicules, de l'épididyme et des glandes annexes chez l'homme). L'infertilité peut aussi être la conséquence d'anomalies physiologiques (chez la femme : malformations utérines, obstructions tubaires, endométriose, syndrome des ovaires polykystiques, etc...). Parfois, la cause de l'infertilité peut rester inconnue.

Les indicateurs de l'infertilité masculine sont nombreux et relativement faciles à mesurer via la quantité et la qualité du sperme (nombre, concentration, mobilité et forme des spermatozoïdes).

En revanche, les indicateurs de la fertilité féminine sont plus rares et plus complexes à mesurer : en effet, la fertilité féminine dépend principalement de la capacité et de la quantité de la réserve ovarienne (nombre de follicules présents dans l'ovaire), de divers paramètres hormonaux, et de la régularité des cycles. Tous ces paramètres sont difficilement mesurables.

Ces dernières années, de nombreux travaux scientifiques ont émis l'hypothèse forte d'une relation entre les effets des perturbateurs endocriniens et certains troubles de la reproduction (3). En parallèle, les professionnels de santé constatent une augmentation du nombre de femmes consultant pour des problèmes de fertilité, mais très peu d'études s'intéressent spécifiquement à la fertilité féminine seule.

C'est dans ce contexte que l'Observatoire Régional de la Santé Rhône-Alpes (ORS) a entrepris, avec le soutien de la région Rhône-Alpes, une étude de faisabilité d'un observatoire de la fertilité féminine.

1.2. Les troubles de la fertilité

Le parcours de soins associé à une infertilité pouvant potentiellement fournir des indicateurs sur celle-ci, cette section présente une vue d'ensemble des troubles potentiels de la fertilité et des soins/actes qui peuvent y être associés.

1.2.1. Physiologie de la fertilité

La fécondation résulte de la rencontre dans l'ampoule tubaire des gamètes féminin et masculin : fusion entre un ovocyte et un spermatozoïde, qui donne un embryon. L'embryon migre ensuite dans la cavité utérine pour s'implanter dans la paroi utérine (endomètre).

La fertilité féminine dépend de plusieurs facteurs :

- une ovulation régulière, de qualité correcte
- une bonne perméabilité des trompes, pour permettre la migration de l'embryon de l'ampoule tubaire à la cavité utérine
- une glaire cervicale de bonne qualité, favorable à la migration des spermatozoïdes
- un appareil génital permettant des rapports sexuels complets (contact spermatozoïdes-glaire)
- une muqueuse utérine réceptive, propre à la nidation

1.2.2. Causes féminines d'infertilité

- **L'âge**

C'est une des causes principales d'infertilité. Plus l'âge de la femme augmente, plus sa réserve folliculaire ovarienne diminue : la fertilité féminine diminue ainsi dès 25-30 ans, puis très nettement après l'âge de 35 ans. Après 45 ans, la fertilité est quasi nulle. Il s'agit cependant d'un phénomène physiologique, et non pathologique.

- **Les troubles de l'ovulation**, qui peuvent résulter d'un :

- dysfonctionnement ovarien : insuffisance ovarienne débutante ou prématurée (avant 40 ans), ovaires absents ou atrophiés (anomalie chromosomique, chimiothérapie, radiothérapie, résection chirurgicale), pathologie générale (hypothyroïdie, diabète), syndrome des ovaires micro-polykystiques (SOPK)
- dysfonctionnement central hypothalamo-hypophysaire : maladie congénitale, causes générales (amaigrissement extrême ou anorexie, exercices intensifs), hyperprolactinémie ou tumeurs hypothalamo-hypophysaires

- **L'endométriose**

Il s'agit d'une maladie qui se caractérise par des localisations anormales de la muqueuse utérine (ovaires, trompes, cavité péritonéale). Elle est souvent responsable d'une diminution de la fertilité féminine.

- **Des obstacles mécaniques :**

- Obstacle tubaire secondaire à une salpingite, un traumatisme chirurgical ou une endométriose
- Obstacle utérin : malformations utérines avec cloisonnement, synéchies infectieuses ou secondaires à des manœuvres endo-utérines du post-partum ou après interruption de grossesse, polypes/fibromes, hyperplasie endométriale
- Anomalies du col utérin et insuffisance de glaire cervicale : des sténoses cervicales suite à une conisation, un curetage

D'autres facteurs ont également été identifiés comme réduisant la fertilité féminine : le tabac, l'alcool, la prise de drogues, le surpoids/obésité.

1.2.3. Causes masculines d'infertilité

Les causes d'infertilité chez l'homme sont majoritairement liées à des anomalies du sperme (la qualité du sperme est en relation directe avec la fécondité) ou à des facteurs généraux (tabagisme, alcoolisme, drogue, chaleur et toxiques...).

1.3. Le bilan d'infertilité

Devant un couple présentant une infertilité, un examen clinique approfondi de chacun des partenaires est réalisé, puis un bilan de première intention comportant des examens simples et peu invasifs est prescrit, avant d'envisager des examens plus sophistiqués si nécessaire. Ces examens concernent la femme et l'homme.

Le bilan de première intention **chez la femme** comprend :

- une courbe de température permettant d'analyser la durée et la régularité des cycles menstruels
- une prise de sang pour mesurer les taux hormonaux (œstradiol, progestérone, FSH et LH)
- une échographie pelvienne pour visualiser les ovaires et l'utérus
- une hystérosalpingographie pour rechercher des anomalies de l'utérus et tester la perméabilité des trompes

En seconde intention, une IRM, une hystérocopie ou une coelioscopie peuvent être réalisées.

Chez l'homme, les examens de première intention sont le spermogramme et le spermocytogramme, afin d'évaluer entre autres le nombre, la mobilité et la vitalité de spermatozoïdes.

Le test de Hühner (ou test post-coïtal) fait également partie du bilan de première intention pour le couple. Ce test, réalisé 8 à 12h après un rapport sexuel, permet d'analyser, après un prélèvement, la qualité de la glaire cervicale et le comportement des spermatozoïdes dans celle-ci.

On estime que les causes féminines représentent environ 30% des infertilités, les causes masculines 20%, les causes mixtes 40%. Et dans 10% des cas, l'infertilité reste inexpliquée malgré un bilan complet (4).

1.4. L'assistance médicale à la procréation

Une fois le bilan d'infertilité réalisé, il est analysé et discuté par une équipe pluridisciplinaire qui proposera un parcours d'assistance médicale à la procréation (AMP) adapté à la situation de chaque couple.

L'AMP comprend l'ensemble des techniques médicales et biologiques basée sur la manipulation des gamètes, dont des traitements de l'ovulation en cas de dysovulation.

Les bilans et actes de procréation médicalement assistés sont pris en charge à 100% par l'Assurance Maladie jusqu'au 43e anniversaire de la femme, sous réserve d'accord préalable. Six inséminations artificielles et quatre fécondations *in vitro* (FIV) peuvent être prises en charge.

L'AMP dite intraconjugale utilise les gamètes du couple, contrairement aux techniques avec don de gamètes (spermatozoïdes ou ovocytes) ou accueil d'embryons, qui utilisent des gamètes provenant d'un homme et/ou d'une femme extérieurs du couple.

On distingue 4 types d'AMP (de la plus simple à la plus complexe) :

- L'induction « simple » de l'ovulation : il s'agit de l'utilisation de médicaments inducteurs de l'ovulation
- L'insémination intra-utérine : il s'agit de l'injection d'une préparation de sperme dans la cavité utérine au moment de l'ovulation. Ce sperme peut provenir du conjoint (insémination intra-utérine avec sperme du conjoint ou IAC) ou d'un donneur (insémination intra-utérine avec sperme d'un donneur ou IAD).

L'insémination est programmée, en ambulatoire, le plus souvent après un traitement de stimulation de l'ovulation (monitorage échographique et hormonal). Les spermatozoïdes sont déposés à l'intérieur de l'utérus (sperme recueilli et préparé le jour de l'insémination). La fécondation se fait selon le processus naturel « *in vivo* ».

Le taux de grossesse par insémination est de 12% par cycle (1).

- La fécondation *in vitro* (FIV) « conventionnelle » : elle reproduit en laboratoire les premières étapes du développement de l'embryon : de la fécondation aux premières divisions embryonnaires.

Ses indications sont l'infertilité féminine d'origine tubaire (obstruction des trompes), l'infertilité masculine, l'infertilité inexpliquée ou après échec des stimulations et inséminations.

Une stimulation puis un déclenchement de l'ovulation précèdent la réalisation d'une ponction folliculaire par voie vaginale sous anesthésie locale ou générale. Les gamètes sont ensuite préparés au laboratoire.

Les spermatozoïdes sont alors déposés au contact des ovocytes dans une boîte de culture. La fécondation se fait ainsi « *in vitro* ». Les embryons se développent 2 à 3 jours dans la majorité des cas avant d'être transférés dans l'utérus par voie vaginale au moyen d'un cathéter.

Le taux de grossesse par FIV est d'environ 24% (1).

- La FIV ICSI (Intra Cytoplasmic Spermatozoid Injection) : cette technique consiste en l'injection d'un seul spermatozoïde dans l'ovocyte après préparation spéciale des gamètes.

La FIV ICSI est indiquée en cas d'infertilité masculine avec anomalies majeures du sperme, mais est aussi parfois réalisée après échec de fécondation de FIV classique.

2. OBJECTIFS DU PROJET

Le présent projet est une étude de faisabilité d'un observatoire de la fertilité féminine en Rhône-Alpes. Par « observatoire », on entend un système opérationnel permettant de suivre l'état de la fertilité féminine à l'aide d'indicateurs pertinents et disponibles, ainsi que les facteurs environnementaux qui peuvent y être relatifs.

Le résultat de cette étude sera fourni à la région Rhône-Alpes.

2.1. Objectif principal

L'objectif principal est, à l'issue de ce projet, de disposer d'éléments pour estimer la possibilité ou non de répondre à la question suivante : est-il possible de suivre la fertilité féminine en Rhône-Alpes ? Les données existantes permettent-elles de disposer d'éléments (indicateurs) pour suivre la fertilité féminine au niveau régional ?

L'objectif opérationnel correspondant est de recenser les indicateurs et sources de données existants sur la fertilité féminine en identifiant :

- Leur accessibilité
- Leur pertinence par rapport à l'étude de la fertilité féminine
- Leurs limites

2.2. Objectif secondaire

L'objectif secondaire de ce projet est d'estimer la possibilité ou non de suivre, en parallèle de la fertilité féminine, l'évolution de l'exposition à certains facteurs environnementaux connus pour avoir un lien avec la fertilité féminine.

L'objectif opérationnel correspondant est d'identifier les indicateurs d'expositions environnementales et les bases de données existantes permettant d'y avoir accès.

2.3. Finalité du projet

La pertinence et les limites des indicateurs de la fertilité féminine d'une part, et des indicateurs d'expositions environnementales en lien avec la fertilité d'autre part, seront discutées en regard de la mise en place d'un observatoire de la fertilité féminine. La faisabilité de celle-ci sera également discutée.

Le montage éventuel d'un observatoire de la fertilité, si celui-ci s'avérait possible, n'entre pas dans le cadre de ce projet.

3. METHODOLOGIE

3.1. Identification et disponibilité des indicateurs de la fertilité féminine

Les indicateurs de la fertilité féminine ont été explorés grâce à une recherche bibliographique dans les bases de données et les documents suivants :

- Institut de veille sanitaire, notamment le dossier thématique « reproduction humaine et environnement », dont le dossier « Reproduction féminine : données de surveillance » (5)
- Agence de la biomédecine, partie Assistance Médicale à la Procréation (6)
- Les recommandations de l'organisation mondiale de la santé sur les indicateurs de santé reproductive (7)
- La base de données de références bibliographiques biomédicales Pubmed

Pour chacun des indicateurs identifiés, plusieurs paramètres ont été évalués :

- Leur pertinence par rapport à l'observation de la fertilité féminine : l'indicateur est-il un bon reflet de la fertilité féminine ?
 - Quelles sont ses limites ?
 - Comment doit-il être interprété ?
 - Serait-il utilisable dans le cadre d'un observatoire de la fertilité ?

Pour cela, plusieurs documents en ligne (cours, conférences, articles, etc) ont été consultés, et une réunion avec le Professeur Pascale Hoffmann, PU-PH au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, s'est tenue en juillet 2014 afin de valider les informations recueillies.

- Leur accessibilité : l'indicateur est-il disponible ?
 - Si oui, par quel moyen et à quel coût ?
 - Si non, pour quelles raisons ?

Pour cela, les bases de données du PMSI (Programme Médicalisé des Systèmes d'Information), du Sniiram (Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie), et les rapports des agences sanitaires ont été examinés. Le cas échéant, des contacts directs (par mail ou par téléphone), ont été pris avec les agences (InVS et Agence de la Biomédecine) afin d'obtenir des compléments d'information.

3.2. Identification des indicateurs d'expositions environnementales en lien avec la fertilité féminine

Les facteurs environnementaux connus comme étant associés avec la fertilité féminine ont été explorés principalement à l'aide d'une recherche bibliographique. Les bases de données et documents suivants ont été explorés :

- Expertise collective Inserm Reproduction et Environnement (8)
- Expertise collective Inserm Pesticides et effets sur la santé (9)
- Les troubles de la fertilité, état des connaissances et pistes pour la recherche (1)
- La base de données de références bibliographiques biomédicales Pubmed

Pour chacun des facteurs environnementaux retenus, les sources de données existantes ont été explorées afin d'identifier l'accessibilité de données d'exposition environnementales relatives à ces facteurs en Rhône-Alpes.

4. INDICATEURS DE LA FERTILITE FEMININE

Il existe deux types d'indicateurs : ceux qui sont le reflet direct de la fertilité féminine, et ceux qui constituent des troubles de la fonction de reproduction, qui ne sont pas des reflets directs de la fertilité, mais qui peuvent en être de bons indicateurs indirects.

4.1. L'âge

4.1.1. Pertinence

L'âge de la femme est l'indicateur le plus simple et le plus représentatif de la réserve ovarienne, directement liée à la fertilité féminine. Il est très bien établi que plus l'âge de la femme augmente, plus sa réserve ovarienne diminue, et plus la qualité de ses ovocytes diminue, altérant ainsi les chances de grossesse (6). L'âge de la femme est donc un indicateur qualitatif et quantitatif particulièrement pertinent, voire indispensable, dans l'étude de la fertilité féminine. La baisse de la fertilité avec l'âge correspond cependant à un phénomène physiologique normal, et non à une anomalie de la fonction de reproduction.

4.1.2. Accessibilité

Aucune contrainte d'accessibilité n'existe pour recenser l'âge des femmes au sein d'une région. Il est accessible par exemple via le recensement de la population effectué par l'Insee.

4.2. L'hormone anti-mullérienne (ou AMH)

4.2.1. Pertinence

Cette hormone est produite exclusivement par les cellules de la granulosa des follicules ovariens lors de leurs premières étapes de développement. Elle reflète ainsi indirectement le stock restant de follicules primordiaux, et donc la taille de la réserve ovarienne, directement liée à la fertilité féminine.

L'AMH peut être dosée dans le sérum. C'est un marqueur quantitatif de la fertilité féminine (10). L'AMH décroît progressivement avec l'âge jusqu'à devenir indétectable quelques années avant la ménopause. Cependant, l'AMH n'est pas un bon facteur prédictif du taux de grossesse car il ne reflète pas la qualité de la réserve ovarienne. Les chances de grossesse dépendent surtout de l'âge de la patiente : avant 37 ans, un taux bas d'AMH ne diminue que faiblement les chances de grossesse et après 37 ans, un taux normal n'augmente que faiblement les chances de grossesse.

4.2.2. Accessibilité

Le dosage de l'AMH n'est pas prescrit dans le cadre du suivi gynécologique en routine des femmes. Il l'est en général dans le cas d'un protocole d'AMP, car il est prédictif de la réponse à la stimulation ovarienne.

Le dosage de l'AMH n'est pas remboursé par la sécurité sociale ; il est donc non traçable dans les bases de remboursement de l'Assurance Maladie. Son coût est d'environ 40 euros.

Note méthodologique

Etudier un paramètre qui n'est mesuré que dans le cadre d'un bilan d'infertilité représente un risque de biais important : la mesure ne décrirait que l'état des femmes consultant pour infertilité, sans prendre en compte celles ne consultant pas et pouvant également présenter des altérations de la fertilité.

4.3. Le nombre de follicules pré-antraux et le volume des ovaires

4.3.1. Pertinence

Il s'agit du décompte du nombre de follicules ovariens en début de cycle ; ce sont donc également des marqueurs quantitatifs de la réserve folliculaire ovarienne. Ces paramètres ne sont pas mesurés en routine, mais sont évalués en première intention dans le cas d'un bilan d'infertilité par échographie pelvienne au 3^e jour du cycle (donc risque de biais, voir note méthodologique précédente).

4.3.2. Accessibilité

Il n'existe pas de codage spécifique pour cet acte dans les bases de données de l'Assurance Maladie (codé « échographie pelvienne », comme toute autre échographie à autre visée).

4.4. Pathologies du système reproducteur féminin

4.4.1. Pertinence

Les pathologies suivantes sont le reflet d'une fonction de reproduction modifiée ou altérée, et peuvent donc être considérés comme des facteurs de risque d'infertilité, ou des indicateurs indirects de la fertilité féminine. Il s'agit de :

- la puberté précoce¹
- la ménopause précoce²
- l'endométriose
- le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) : induction de troubles de l'ovulation

Note sur les pathologies du système reproducteur féminin

Ces pathologies sont des facteurs de risque de l'infertilité féminine, mais elles n'entraînent pas systématiquement une infertilité.

¹ La puberté précoce est définie par le développement de caractéristiques sexuelles secondaires avant l'âge de 8 ans chez la fille, et avant l'âge de 9 ans chez le garçon.

² La ménopause précoce se définit par un arrêt des règles de plus de quatre mois, associé à une augmentation d'un taux d'hormones anormal chez une femme de moins de 40 ans.

4.4.2. Accessibilité des indicateurs relatifs à la puberté précoce

Les indicateurs relatifs à la puberté précoce ont fait l'objet, en 2013, d'une étude de faisabilité par l'InVS (11).

Les indicateurs permettant de suivre la puberté précoce sont les suivants :

- Hospitalisations pour suspicion de puberté précoce : pendant ces hospitalisations (un jour), le test au GnRH est réalisé pour établir le diagnostic. Les codes PMSI relatifs à cette pathologie sont : E30.1 (puberté précoce) ou E22.8 (autre hypersécrétion de l'hypophyse).
- Remboursements de médicaments utilisés dans le traitement de la puberté précoce : les agonistes GnRH, notamment DECAPEPTYL, GONAPEPTYL et ENANTONE, chez les fillettes de moins de 9 ans.
- Affection de longue durée (ALD) : la puberté précoce peut faire l'objet, si accepté par la sécurité sociale, d'une prise en charge en ALD 30. Dans ce cas, les codes PMSI associés sont les codes E30.1 ou E22.8.

En pratique, seuls les remboursements par l'Assurance Maladie sont accessibles et pertinents : le diagnostic de puberté précoce ne fait pas systématiquement l'objet d'une hospitalisation, et n'est donc pas forcément repérable dans le PMSI ; la mise en ALD n'est pas non plus systématique pour cette pathologie, et donc également difficilement repérable et représentative .

4.4.3. Accessibilité des indicateurs relatifs à la ménopause précoce

La ménopause précoce peut être suivie via le remboursement de médicaments de type Traitements Hormonaux Substitutifs (THS) avant l'âge de 40 ans. Les médicaments correspondants sont présentés en Annexe.

Ces médicaments sont remboursés par l'Assurance Maladie, et donc traçables dans la base de données du Sniiram.

4.4.4. Accessibilité des indicateurs relatifs au syndrome des ovaires polykystiques

Lors d'un SOPK, les troubles de l'ovulation responsables de troubles de la fertilité sont traités par les médicaments CLOMID ou PERGOTIME.

Bien que ces médicaments ne soient pas uniquement indiqués dans le SOPK, il n'est en pratique pas recommandé de les utiliser dans un autre cas qu'une dysovulation. Celle-ci, même ayant une cause autre que le SOPK étant susceptible d'entraîner des troubles de la fertilité, le suivi du remboursement de ces médicaments pourrait donc être pertinent.

Il existe également un code PMSI correspondant au SOPK : E28.2. Cependant, cette pathologie ne donne pas systématiquement lieu à des séjours hospitaliers ; cet indicateur ne paraît donc pas pertinent pour un suivi de la pathologie.

4.4.5. Accessibilité des indicateurs relatifs à l'endométriose

Il n'existe pas de médicaments strictement spécifiques de l'endométriose. Cet indicateur ne peut donc pas être suivi de manière « brute ». Pour obtenir un suivi plus spécifique, la prescription d'analogues du GnRH (DECAPETPYL, ENANTONE, GONAPETPTYL) chez des femmes jeunes, en dehors d'une prise en charge en FIV (ALD 31), pourrait éventuellement être suivie.

Pour la même raison que pour le SOPK, le code PSMI (N80) correspondant à l'endométriose ne s'avère pas être un bon indicateur.

4.5. Les données de l'Agence de la Biomédecine

La loi de bioéthique confie à l'Agence de la biomédecine la mission de suivre et d'évaluer qualitativement et quantitativement les activités cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation (AMP). Dans ce cadre, l'Agence gère :

4.5.1. Le registre national des FIV

Chaque centre d'AMP est tenu de transmettre à l'agence les informations relatives à chaque tentative de FIV. C'est la continuité du registre anciennement tenu par l'association FIVNAT.

Le recueil des données par les centres est obligatoire depuis le 1^{er} janvier 2010, ce qui sous-entend que le contenu des données tend vers l'exhaustivité. Le registre comprend des données détaillées sur chaque couple entreprenant une FIV, dont un bilan de fertilité de la femme et le cas échéant, le détail de l'origine de son infertilité (pathologie utérine, cervicale, anovulation/dysovulation, anomalie des trompes, de la réserve ovarienne, endométriose, etc).

Les limites de ce registre dans le cadre d'un observatoire de la fertilité sont les suivantes :

- Seules les tentatives de FIV sont recueillies, et donc pas les inséminations ni les stimulations ovariennes, qui sont très fréquentes et en général réalisées hors centres AMP. Cela exclut donc un nombre non négligeable d'infertilités qui ne nécessitent ou ne donnent pas lieu à une tentative de FIV.
- L'exhaustivité du recueil est d'environ 70% : certains « petits » centres ne possèdent pas les ressources matérielles ou humaines pour l'effectuer
- Le logiciel utilisé pour le recueil s'avère non adapté à l'exploitation épidémiologique, puisqu'il a été initialement développé dans l'objectif de gérer des dossiers cliniques. Celui-ci est en cours d'amélioration, mais les premières années de recueil restent à ce jour inexploitable. A ce stade, les données saisies en 2013 devraient être disponibles en 2015.
- Seules dix variables seraient exploitables, et il s'agirait plutôt de variables d'activités, et non de variables concernant les caractéristiques individuelles des couples.
- Les données du registre ne sont accessibles qu'à l'Agence de la Biomédecine. Une convention serait donc nécessaire pour y avoir accès.

Remarque sur l'étude de la fertilité via les FIV

En cas de diminution de la réserve ovarienne, les FIV ICSI ne sont généralement pas pratiquées. La plupart des femmes infertiles ne sont donc pas incluses dans la population des couples entreprenant une FIV ICSI. La FIV « classique » est théoriquement indiquée en cas d'infertilité féminine et pourrait donc constituer une porte d'entrée intéressante. En pratique, elle est cependant également réalisée en cas d'infertilité masculine.

4.5.2. Les rapports annuels d'activité des centres régionaux d'AMP

A partir des données des centres AMP, l'agence de la biomédecine produit annuellement un rapport d'activité régional indiquant le nombre de tentatives par centre (16 en Rhône-Alpes), le nombre de tentatives par nombre de femmes en âge de procréer par technique, le nombre de tentatives et d'enfants nés vivants, et la part de FIV par tranche d'âge des femmes.

Cependant, ces données sont agrégées au niveau régional et le rapport ne contient aucune donnée individuelle. Il représente donc plutôt le reflet de l'activité des centres AMP, mais n'est pas adapté pour être utilisé dans le cadre d'un observatoire de la fertilité féminine.

Remarque sur les données d'activité des centres AMP

Les données recueillies par l'Agence de la Biomédecine sont dépendantes de l'offre de soins : les femmes ou couples ciblés peuvent différer selon les années, selon si les indications de FIV pour infertilité sont plus ou moins restreintes. Des modifications pourront alors être observées dans les données recueillies, alors que la fertilité elle-même n'est pas modifiée.

4.6. Le Programme Médicalisé des Systèmes d'Information (PMSI)

La stérilité de la femme est codée dans le PMSI par les codes de la catégorie N97 (N97.0 à N97.9) :

- N97.0 : Stérilité associée à une anovulation
- N97.1 : Stérilité d'origine tubaire
- N97.2 : Stérilité d'origine utérine
- N97.3 : Stérilité d'origine cervicale
- N97.4 : Stérilité de la femme associée à des facteurs relevant de l'homme
- N97.8 : Stérilité de la femme d'autres origines
- N97.9 : Stérilité de la femme, sans précision

Cependant, il est peu probable que ces codes soient utilisés en pratique, car les patientes concernées sont hospitalisées pour des causes plus spécifiques, comme des actes chirurgicaux par exemple. Dans le cas contraire, elles rentrent en ambulatoire, et ne sont donc pas codées dans le PMSI.

Pertinence : les codes PMSI correspondant à la stérilité féminine ne paraissent donc pas pertinents pour étudier l'infertilité féminine.

4.7. Données de l'Assurance Maladie (remboursements)

- Consultations pour infertilité

Elles ne présentent pas de tarification particulière, et ne peuvent donc pas être quantifiées.

- Actes de biologie dans le cadre d'un bilan d'infertilité

Un bilan comportant des dosages hormonaux est réalisé chez la femme en cas de difficultés du couple à concevoir : FSH, LH et œstradiol en première intention, bilan thyroïdien et prolactine en deuxième intention.

Pertinence : d'une part, bien qu'en rapport avec la réserve ovarienne, la réalisation de ces tests hormonaux sont le reflet de la fertilité du couple, et non à celle de la femme ; d'autre part, ils ne sont pas spécifiques d'un bilan d'infertilité. Ils sont demandés dans de nombreuses pathologies endocriniennes et ne constituent donc pas un bon indicateur pour évaluer la fertilité féminine.

- Actes d'imagerie dans le cadre d'un bilan d'infertilité

Une hystérosalpingographie est demandée dans le bilan féminin en première intention. Elle permet d'évaluer l'intégrité de la cavité et la perméabilité des trompes, et ainsi d'évaluer la capacité de migration des spermatozoïdes ou de l'embryon. Elle n'est donc pas le reflet direct de la fertilité.). Cet examen a par ailleurs été peu à peu remplacé par l'IRM, l'échographie ou encore l'hystérocopie.

Pertinence : ces examens ne sont pas spécifiques de l'infertilité, ils peuvent être prescrits dans plusieurs autres indications (fibrome utérin ou tumeur par exemple).

- Affections Longue Durée (ALD)

L'infertilité féminine n'entre pas dans la liste des ALD30, mais peut faire partie des affections dites « hors liste », ou ALD 31, car il s'agit d'une maladie nécessitant un traitement prolongé d'une durée prévisible supérieure à six mois, et une thérapeutique particulièrement coûteuse. Les ALD pour infertilité féminines seraient alors repérables par la liaison entre un code ALD31 et le code de la classification internationale des maladies ayant justifié la mise en ALD : N97 (stérilité de la femme).

Pertinence : quantifier le nombre d'ALD liées à une infertilité ne paraît pas pertinent dans le cadre de la mise en place d'un observatoire de la fertilité féminine, car celles-ci sont dépendantes de l'évolution des consultations et des demandes d'ALD, qui elles-mêmes dépendent du praticien. Ce chiffre pourrait donc être davantage le reflet de l'évolution des pratiques que de la fertilité elle-même.

4.8. Conclusions sur les indicateurs de la fertilité féminine

4.8.1. Indicateurs de la fertilité féminine non pertinents

Le tableau 1 ci-dessous présente l'ensemble des indicateurs jugés non pertinents pour effectuer un suivi de la fertilité féminine dans le cadre d'un observatoire, et les raisons ayant conduit à cette conclusion.

Tableau 1 : Indicateurs identifiés comme non pertinents pour le suivi de la fertilité féminine et rationnel associé

Indicateurs identifiés	Rationnel de rejet
Comptage des follicules pré-antraux	Pas de tarification spécifique à l'Assurance Maladie (« échographie pelvienne », pouvant avoir de multiples indications autres)
Codes PMSI stérilité féminine (N97)	Non représentatifs de la population de femmes présentant des troubles de la fertilité féminine Codes peu utilisés en pratique (la stérilité n'est pas la cause principale des séjours enregistrés)
Codes PSMI SOPK, endométriose, puberté et ménopause précoce	Pathologies rarement à l'origine de séjours hospitaliers susceptibles d'être codés comme tels
Consultations pour infertilité	Pas de tarification spécifique à l'Assurance Maladie
Actes de biologie et d'imagerie dans le cadre d'un bilan d'infertilité	Dosages hormonaux et actes d'imagerie non spécifiques des bilans d'infertilité
ALD31 pour infertilité ou puberté précoce	Demande d'ALD31 praticien-dépendante et peu réalisée en pratique
Registre national des FIV	Population restreinte aux tentatives de FIV : non pertinent du fait de la population ainsi ciblée, qui n'est pas représentative des femmes susceptibles de présenter une infertilité Données individuelles non accessibles (convention nécessaire)
Rapport annuel régional de l'activité des centres AMP (Agence de la Biomédecine)	Pas de données individuelles disponibles

4.8.2. Indicateurs de la fertilité féminine pertinents

Certains indicateurs ont été identifiés comme intéressants pour effectuer un suivi de la fertilité. Ils sont présentés dans le tableau 2 ci-dessous ainsi que leur pertinence et leurs limites dans l'objectif de la mise en place d'un observatoire de la fertilité féminine.

Tableau 2 : Indicateurs intéressants pour le suivi de la fertilité féminine et rationnel associé

Indicateurs identifiés	Pertinence	Limites /Remarques
Age de la femme	Excellent reflet quantitatif ET qualitatif de la réserve ovarienne Facile à décrire, accessible	Baisse de la fertilité avec l'âge : phénomène physiologique normal. Ne prend pas en compte les troubles physiologiques possibles
Dosage de l'AMH	Bon reflet quantitatif de la réserve ovarienne	Ne reflète pas la qualité de la réserve ovarienne N'est pas dosé en routine dans le suivi gynécologique des femmes
Médicaments de la ménopause précoce	Médicaments THS prescrits avant l'âge de 40 ans : bon marqueur du vieillissement prématuré des ovaires Croisement prescription et âge des patientes possible dans la base Sniiram	Reflet indirect de la fertilité
Médicaments de la puberté précoce	Médicaments analogues GnRH (DECAPEPTYL, GONAPEPTYL, ENANTONE) prescrits avant l'âge de 12 ans : reflet indirect d'un trouble de la fonction de reproduction pouvant entraîner des troubles de la fertilité Croisement prescription et âge des patientes possible dans la base Sniiram	Trouble de la fonction de reproduction n'entraînant pas systématiquement de troubles de la fertilité
Médicaments du SOPK	CLOMID et PERGOTIME indiqués dans le traitement du SOPK et dans les troubles de l'ovulation : reflet indirect d'un trouble de la fonction de reproduction pouvant entraîner des troubles de la fertilité	Médicaments non spécifiques du SOPK Trouble de la fonction de reproduction n'entraînant pas systématiquement de troubles de la fertilité

Médicaments de l'endométriose	Médicaments analogues GnRH (DECAPEPTYL, GONAPEPTYL, ENANTONE) prescrits à des femmes jeunes et sans ALD31 pour FIV : reflet indirect d'un trouble de la fonction de reproduction pouvant entraîner des troubles de la fertilité Croisement prescription et âge des patientes possible dans la base Sniiram	Médicaments non spécifiques de l'endométriose Croisement complexe avec ALD31 Trouble de la fonction de reproduction n'entraînant pas systématiquement de troubles de la fertilité
-------------------------------	---	---

5. INDICATEURS D'EXPOSITIONS ENVIRONNEMENTALES EN LIEN AVEC LA FERTILITE FEMININE

5.1. Facteurs de risque environnementaux et troubles de la fertilité féminine

Les facteurs de risques environnementaux identifiés dans la littérature comme ayant un lien avéré ou suspecté avec la fertilité féminine sont les suivants :

- Le cadmium

Le cadmium agit comme un perturbateur endocrinien, et est ainsi susceptible d'influencer la fertilité des femmes par action sur le système reproducteur (1).

- Les pesticides

Le lien entre l'exposition (principalement professionnelle) à certains pesticides anciennement utilisés et une baisse de la fertilité masculine a été établi. Il persiste encore des incertitudes sur les liens entre ces anciens pesticides et la fertilité féminine (9).

- Les polluants organiques persistants (POP) : dioxines, PCB...

Une association entre les niveaux de polychlorobiphényles (PCB) dosés dans le sang du cordon ombilical et un allongement du délai nécessaire pour concevoir a été mise en évidence au sein de plusieurs cohortes (12). Il est donc suggéré que l'exposition aux PCB diminue la probabilité de grossesse.

Quelques études suggèrent qu'une exposition aux dioxines aurait pour conséquence une diminution de la fertilité et de la concentration spermatique.

- Les solvants

L'exposition, notamment professionnelle, à certains éthers de glycol, provoque une baisse des fertilités masculine et féminine. Bien qu'ils soient potentiellement réversibles, les effets de ces substances peuvent perdurer plusieurs années (1).

5.2. Sources d'indicateurs environnementaux

L'exposition aux solvants étant principalement de nature professionnelle, nous ne décrivons pas les sources d'indicateurs correspondants. Pour le cadmium, les pesticides et les PCBs/dioxines, cette section décrit les données par milieu disponibles à ce jour :

5.2.1. Dans l'alimentation

L'alimentation représente la source principale d'exposition aux pesticides, aux dioxines et au cadmium.

L'Etude Alimentation Totale française coordonnée par l'Anses en 2011 (EAT2) décrit la contamination des aliments et de l'eau de consommation par différents contaminants, dont le cadmium, les dioxines et PCB et des résidus de pesticides. Elle dresse aussi une estimation de l'exposition des Français (de 3 à 79 ans) à ces composés via l'alimentation et l'eau de boisson, sur la base des habitudes alimentaires décrites dans une étude précédente (13).

Pour chaque famille de contaminants, les différences inter-régionales ont été testées selon un découpage en 8 inter-régions. Pour les familles de contaminants qui présentaient des différences inter-régionales, des analyses régionales plus précises ont été réalisées afin de déterminer l'origine de ces différences (14).

Cadmium :

Selon EAT2, l'exposition moyenne de la population française au cadmium est estimée à 0,16 µg/kg pc/jour³ chez les adultes et 0,24 µg/kg pc/jour chez les enfants. Ces expositions sont 4 fois plus élevées que celles relevées dans l'EAT1, du fait des contaminations plus élevées des aliments.

Compte tenu de cette moyenne d'exposition au cadmium via l'alimentation, un risque ne peut être écarté pour les adultes.

Dioxines/PCB

Au total, 29 congénères de dioxines et PCB-DL (dioxine-like) ont été analysés. L'exposition moyenne journalière de la population française aux PCB est estimée à 0,47 pg TEQ⁴ /kg pc/jour chez les adultes et 0,76 pg TEQ /kg pc/jour chez les enfants. Pour les adultes et enfants les plus exposés, un risque ne peut être écarté.

Résidus de pesticides

Le niveau d'exposition moyenne est disponible en µg/kg pc/jour pour chacune des substances détectées dans les échantillons (soit 73 substances). Pour une substance, le diméthoate, le risque ne peut être écarté pour certains groupes de consommateurs.

³ Microgrammes par kilogramme de poids corporel par jour

⁴ Picogrammes d'équivalent toxique

Données régionales

En 2013, l'Anses a rendu disponible les résultats de l'étude sur les différences inter-régionales d'exposition pour les substances pour lesquels le risque ne pouvait être écarté (14).

Les 8 inter-régions n'ont pas été comparées deux à deux, mais un test de disparité a été effectué pour déterminer si une ou plusieurs inter-régions se distinguaient de l'ensemble des inter-régions. L'inter-région Centre Est se compose des régions Franche-Comté et Rhône-Alpes, incluant les villes Besançon, Lyon, Saint-Etienne et Grenoble.

Sont donc présentées, pour chaque inter-région, dont la région Centre Est, les données moyennes d'exposition au cadmium (pas de différence significative entre les régions), et aux dioxines/PCB (exposition significativement plus basse en région Centre Est).

Pertinence et limites de l'étude EAT2

Cette étude permet d'obtenir un taux d'exposition moyen de la population française à certaines substances via l'alimentation. Elle fournit aussi quelques données régionales pour certains contaminants. Il s'agit cependant d'une échelle géographique très large (régions Rhône-Alpes et Franche-Comté), et d'une étude transversale, réalisée sur la base des habitudes alimentaires des Français identifiées dans des études antérieures (2006-2007).

Aucune autre base de données n'existe actuellement pour déterminer le niveau d'exposition individuel au cadmium, aux pesticides et aux POP via l'alimentation.

5.2.2. Dans l'eau : la base de données SISE-EAUX

L'ensemble des résultats des analyses réalisées dans le cadre du contrôle sanitaire de l'eau du robinet mis en œuvre par les ARS alimente la base de données nationale « SISE-Eaux d'alimentation » du Ministère chargé de la santé depuis 1994. La base de données contient également la modélisation des 33 500 captages, 16 300 stations de traitement et 25 300 unités de distribution d'eau potable. Les données peuvent être exploitées à l'échelle départementale, régionale ou nationale.

Les concentrations en pesticides et en cadmium font partie des paramètres analysés en routine sur l'eau potable. Des indicateurs sur ces paramètres existent donc dans la base de données SISE-Eaux. Celle-ci est accessible à l'ARS, à l'Anses, et à l'InVS.

D'autres sources de données sont disponibles sur les PCB et pesticides en Rhône-Alpes, à des échelles géographiques larges (bassins), et sur les eaux superficielles ou souterraines (état des lieux de la DREAL 2009-2012 sur les pesticides, par exemple), mais pas sur les eaux de consommation.

5.2.3. Dans l'air

Air Rhône-Alpes peut fournir, sur demande, le cadastre des émissions de cadmium, et de dioxines/furanes, sous forme cartographique à l'échelle du kilomètre. Un travail est actuellement en cours sur un cadastre des émissions des pesticides. Ces cadastres correspondent à la quantité de substances émises par les différents secteurs d'activité (agriculture, résidentiel, tertiaire, industriel, transports,...). Ces valeurs ne prennent pas en compte la dispersion des substances selon les

phénomènes météorologiques, physiques et les différentes barrières naturelles existantes. Elles ne correspondent donc pas directement à l'exposition de la population.

L'Observatoire de la qualité de l'air réalise également des mesures de ces composés sur 7 sites (7 typologies différentes : urbain, industriel, etc). Celles-ci sont disponibles directement via le site Internet d'Air Rhône-Alpes, les premières mesures remontant à l'année 2007.

5.2.4. Dans les sols

La base de données BASOL liste les sites et sols pollués (ou potentiellement pollués), appelant une action des pouvoirs publics, à titre préventif ou curatif. Les polluants recensés dans cette base pour chacun des sites comprennent le cadmium, les PCB, et les pesticides.

La base de données INDIQUASOL propose la cartographie de paramètres des sols pour un territoire donné (région ou département). La cartographie du cadmium est disponible via cette base.

En 2008, le BRGM a établi un état des lieux des dioxines et furannes dans les sols français (15). Celui-ci présente, pour 342 sols répartis sur le territoire national, les niveaux d'imprégnation médians des sols de 17 congénères, en ng TEQ/Kg MS⁵. Les résultats sont présentés par types de sols (ruraux, urbains, industriels, etc...), mais ne sont pas présentés au niveau régional. En revanche, la mesure 1 de l'action 1 du PRSE2 Rhône-Alpes prévoit la caractérisation du bruit de fond dans les sols en dioxines/furannes, en PCBs et en métaux lourds dans les 8 départements de la région et la mise à disposition des résultats au public. Les résultats devraient être rendus publics prochainement.

La plate forme PLAINE (Plateforme intégrée pour l'Analyse des Inégalités d'Expositions), développée par l'Ineris, met à disposition une cartographie régionale de l'exposition de la population à quatre éléments traces, dont le cadmium. Cette cartographie prend en compte l'exposition par l'alimentation, l'eau, l'air, et les sols (16).

L'ensemble de ces outils permet une estimation de l'imprégnation des sols par certains polluants, mais pas une estimation de l'exposition de la population via les sols.

5.2.5. Les études de biosurveillance

Les études de biosurveillance menées par l'Institut de veille sanitaire (InVS) permettent de surveiller l'exposition et la santé de la population générale à différentes substances chimiques de l'environnement, pour suivre les évolutions dans le temps et les variations géographiques. Elles mesurent pour cela des biomarqueurs d'exposition dans le sang ou les urines des participants à l'étude, qui sont le reflet d'expositions récentes ou passées à certaines substances de l'environnement ou de l'alimentation. Cette

⁵ Nanogramme par kilogramme de matière sèche

méthode présente l'avantage de prendre ainsi en compte les différentes voies d'exposition aux polluants (aérienne, alimentaire, cutanée, etc).

La première étude de biosurveillance réalisée en 2006-007 était l'Etude Nationale Nutrition Santé (ENNS). Elle a permis de décrire les niveaux d'imprégnation de la population française au cadmium, aux pesticides, et aux PCB (42 biomarqueurs d'exposition au total) (17). Ces résultats ne sont en revanche pas disponibles au niveau régional. ENNS est suivie de l'étude Esteban, actuellement en cours, qui mesurera une centaine de biomarqueurs, dont notamment des perturbateurs endocriniens, suspectés d'affecter la fertilité. Enfin, la cohorte mère-enfant Elfe se concentrera notamment sur l'exposition aux polluants reprotoxiques de l'environnement (dont PCB, phtalates, bisphénol A...) afin d'étudier le niveau d'imprégnation de la population par ces contaminants, ainsi que leurs effets sur le développement des enfants (suivi jusqu'à leurs 20 ans).

A noter que les enquêtes menées par l'InVS sont des enquêtes nationales, et on ignore aujourd'hui si elles fourniront des résultats au niveau régional.

En Rhône-Alpes, la cohorte SEPAGES, menée par l'équipe d'épidémiologie environnementale de l'Institut Albert Bonniot de Grenoble, va suivre environ 700 couples mère-enfant pour étudier l'exposition pendant la grossesse à la pollution atmosphérique et aux perturbateurs endocriniens et leur impact sur le développement du fœtus et du nouveau-né (18).

6. CONCLUSIONS SUR LA FAISABILITE D'UN OBSERVATOIRE DE LA FERTILITE FEMININE

6.1. Conclusions sur les indicateurs de suivi de la fertilité féminine

Le suivi de quatre indicateurs plus ou moins directs de la fertilité féminine semble être réalisable afin d'observer la fertilité féminine :

- Le suivi de remboursement des médicaments de la puberté précoce chez les filles de moins de 12 ans
- Le suivi de remboursement des médicaments de la ménopause chez les femmes de moins de 40 ans
- Le suivi de remboursement des médicaments du SOPK
- Le dosage de l'AMH

6.1.1. Le suivi du remboursement de médicaments spécifiques

Le suivi de remboursements de médicaments spécifiques via la base de données du Sniiram constitue une démarche pertinente et réalisable en pratique.

Concernant la puberté et la ménopause précoces, il s'agit bien de médicaments remboursés, spécifiques de ces pathologies lorsque délivrés aux âges identifiés, et on peut facilement croiser le remboursement de ces médicaments avec l'âge des bénéficiaires. Ces deux indicateurs seraient donc un bon reflet du nombre de filles traitées pour une puberté précoce, et du nombre de femmes traitées pour une ménopause précoce sur un territoire donné. Concernant les médicaments du SOPK, les médicaments utilisés ne sont pas en théorie spécifiques de cette pathologie, mais en pratique ils sont utilisés surtout en cas de troubles de l'ovulation, et donc en situation potentielle de troubles de la fertilité.

La puberté précoce et le SOPK sont des troubles de la reproduction féminine qui peuvent entraîner une diminution de la fertilité, mais ceci de manière non systématique. Autrement dit, les femmes repérées par les remboursements de médicaments correspondants pourraient ne pas présenter de troubles de la fertilité. A l'inverse, comme l'infertilité féminine peut avoir des origines très variées, une partie des femmes présentant des troubles de la fertilité ne seraient pas incluses dans la population traitée pour une puberté précoce ou un SOPK. En particulier, la cause principale des troubles de la fertilité féminine étant la diminution de la réserve ovarienne, les femmes ne présentant que ce trouble ne seraient pas identifiées par le suivi de remboursement des médicaments de la puberté précoce et du SOPK. Elles pourraient en revanche l'être par le suivi des remboursements de médicaments de la ménopause précoce, qui correspond bien à une diminution de la réserve ovarienne.

Le suivi de l'ensemble des remboursements de ces trois familles médicamenteuses semble être une piste intéressante pour le suivi de la fertilité féminine, bien qu'indirecte et partielle.

6.1.2. Le dosage de l'hormone antimüllérienne

Le dosage de l'AMH est un bon indicateur quantitatif de la réserve ovarienne des femmes et est facilement réalisable en pratique, par un simple dosage sanguin.

Il n'est cependant d'une part pas réalisé en routine dans le cadre du suivi gynécologique des femmes, et d'autre part, il est non remboursé par la Sécurité sociale, et donc non traçable dans les bases de données médico-administratives. Enfin et surtout, il ne reflète pas la qualité de la réserve ovarienne, qui est un paramètre indispensable à l'évaluation de celle-ci, et qui dépend surtout de l'âge de la femme.

A ce jour, il n'existe aucun indicateur permettant de mesurer avec précision le nombre de femmes présentant des troubles de la fertilité. Seuls des indicateurs indirects existent, tels que les remboursements de médicaments du SOPK, de la puberté ou de la ménopause précoces. Le suivi de la puberté précoce via les bases de données médico-administratives a d'ailleurs récemment fait l'objet d'une étude de faisabilité par l'InVS, dans l'objectif de surveiller la fonction de reproduction féminine (11).

6.2. Conclusions sur les indicateurs d'expositions environnementales

Il n'existe aujourd'hui aucun outil permettant de connaître l'exposition individuelle au cadmium, aux pesticides, et aux PCB, facteurs environnementaux fortement suspectés d'être associés à une diminution de la fertilité féminine. Des études d'imprégnation de certains milieux existent pour l'alimentation, l'air, l'eau ou les sols, mais rarement au niveau régional, et celles-ci vont rarement jusqu'à extrapoler les données d'imprégnation des milieux à l'exposition humaine.

Seules les études de biosurveillance actuellement en cours pourront éventuellement apporter des données d'exposition humaine à ce type de polluants, par le dosage de biomarqueurs d'exposition. La première de ce type, réalisée en 2007 (ENNS), permet de connaître le niveau d'imprégnation d'une population d'adultes au cadmium, aux pesticides, et aux PCB, mais les résultats ne sont disponibles à ce jour qu'au niveau national.

6.3. Conclusion générale

Compte tenu de l'absence d'indicateurs pertinents et disponibles de la fertilité féminine d'une part, et du manque d'informations sur les expositions environnementales à un niveau individuel ou régional, la mise en place opérationnelle d'un observatoire de la fertilité féminine mettant à disposition une information chiffrée précise et fiable ne semble pas réalisable à ce jour. Un suivi des remboursements des médicaments du SOPK, de la puberté précoce et de la ménopause précoce pourrait cependant être envisagé, avec les limites discutées plus haut (indicateurs indirects et partiels de l'infertilité féminine).

Par ailleurs, des travaux sur le sujet sont actuellement en cours aux niveaux national et international. L'InVS a initié fin 2013 un travail collaboratif international entre épidémiologistes et spécialistes de la santé reproductive et environnementale : son objectif était d'identifier des indicateurs communs de santé reproductive masculine et féminine dans le but de construire un réseau de surveillance international. Ce travail a abouti à la création du réseau HURGENT (HUMAN Reproductive health and General Environment Network), qui travaillera sur quatre thématiques, dont une concerne les indicateurs de la fertilité.

Ces travaux de grande ampleur seront donc à suivre de près dans les années à venir, afin d'en connaître les conclusions quant aux indicateurs de la fertilité féminine sélectionnés, leurs modalités de suivi, et la faisabilité de la déclinaison d'un tel système au niveau régional.

7. DISCUSSION

7.1. Difficultés liées à l'étude de la fertilité féminine

Les indicateurs couramment utilisés pour étudier la fertilité sont le délai nécessaire pour concevoir (DNC), qui est une mesure de la fertilité du couple, et le spermogramme, qui permet de mesurer la fertilité masculine à un niveau individuel (19).

Il n'existe pas à ce jour de paramètre de suivi de la fertilité féminine, au même titre que le spermogramme chez l'homme. Cela peut s'expliquer par certaines caractéristiques propres à la fertilité féminine. L'étude de ce phénomène est en effet rendue complexe par son origine multifactorielle et le fait que dans de nombreux cas, la cause de l'infertilité reste inconnue, ce qui la rend difficilement mesurable. Quelques paramètres seraient intéressants à mesurer, notamment des dosages hormonaux (dosage de l'AMH, par exemple) ou un suivi des remboursements de médicaments spécifiques, mais ils ne sont que des reflets partiels de la fertilité féminine ou ne sont pas réalisés à ce jour de manière systématique.

La question de la population à étudier pour observer la fertilité féminine se pose également : dans l'idéal, la population étudiée devrait se rapprocher de la population générale. En pratique, les paramètres mesurables (dosages hormonaux, consommation de médicaments) sont réalisés chez les femmes ou les couples consultant pour infertilité. Le fait de se restreindre à cette population introduit un biais non négligeable dans l'étude de la fertilité, puisque les femmes ne consultant pas et présentant des troubles de la fertilité n'en font pas partie. La même difficulté se pose lorsque l'on s'intéresse aux couples entreprenant une procédure d'AMP (2). Par ailleurs, par l'étude de ces populations restreintes, on ne mesure que l'infertilité, et non la fertilité.

7.2. Le syndrome de dysgénésie ovarienne

Depuis quelques années, l'hypothèse de l'existence d'un syndrome de dysgénésie ovarienne se pose : il s'agirait, comme le syndrome de dysgénésie testiculaire chez le garçon, d'un trouble du développement qui aurait pour origine une exposition fœtale à des perturbateurs endocriniens. Ce syndrome inclurait chez la femme les anomalies suivantes : puberté et ménopause précoces, endométriose et syndrome des ovaires polykystiques. Etudier l'évolution de ces pathologies, en tant que troubles de la fonction de reproduction, et de facteurs de risque d'infertilité pouvant résulter d'expositions environnementales aux perturbateurs endocriniens, permettrait de savoir si la reproduction humaine s'altère, et s'il existe des disparités géographiques entre régions/pays.

Le suivi de la puberté précoce par des indicateurs disponibles dans les bases de données administratives (Sniiram, PMSI) a été initié en 2013 par l'InVS (11).

7.3. L'étude des expositions environnementales

Les facteurs environnementaux suspectés à ce jour d'être en lien avec la fertilité féminine sont l'exposition aux PCB, aux pesticides, et au cadmium. Aujourd'hui, quelques bases de données existent sur les niveaux d'imprégnation de certains milieux (eau, air, sols) par ces polluants, mais on ne dispose pas d'indicateurs d'exposition au niveau individuel pour ces trois contaminants. En revanche, des études de biosurveillance sont actuellement en cours au niveau national (Elfe, Esteban, par exemple) et régional, et

apporteront dans les années à venir des éléments plus précis sur le niveau d'imprégnation de la population à ces contaminants. Ces niveaux d'imprégnation présentent l'avantage de prendre en compte l'ensemble des voies d'exposition de l'être humain aux polluants. Si de tels résultats pouvaient être déclinés au niveau régional, ils apporteraient des informations précieuses sur les expositions environnementales aux polluants, et pourraient servir de base pour être mis en relation avec des indicateurs de santé (comme des indicateurs de fertilité, par exemple).

A noter également que concernant les effets de l'environnement sur la fertilité, les substances à effet perturbateur endocrinien sont particulièrement suspectées. Celles-ci sont connues pour avoir plus d'effets lorsque l'exposition survient à certaines périodes de la vie, et notamment pendant la période *in utero* et dans la petite enfance. Dans l'idéal, il faudrait donc disposer de l'exposition aux polluants identifiés pendant ces périodes pour étudier leur impact sur la fertilité.

L'étude Esteban actuellement en cours recueillera d'ailleurs, en plus de mesurer des biomarqueurs d'exposition à des perturbateurs endocriniens, des informations recueillies par questionnaire sur les troubles de la fertilité et l'état gynécologique et l'âge de la puberté et de la ménopause.

7.4. Exemples d'études à mener

Si la mise en place d'un observatoire semble difficilement réalisable « en routine » à ce jour, quelques études seraient intéressantes à mener afin d'obtenir des précisions sur l'état de la fertilité féminine en Rhône-Alpes :

- **Etudier l'état quantitatif de la réserve ovarienne par le dosage de l'AMH**

Observer l'état de la réserve ovarienne des femmes serait réalisable par la mise en place d'une étude proposant le dosage de l'AMH, par exemple chez des femmes venant consulter pour une première contraception ou pour un suivi gynécologique. Le dosage pourrait ensuite être proposé quelques années plus tard aux mêmes femmes, afin d'évaluer l'évolution de la réserve ovarienne. Il s'agit d'un dosage simple à réaliser, par prélèvement sanguin. Son coût est d'environ 40 euros.

Des questions éthiques se posent néanmoins pour ce type d'étude : le dosage de l'AMH étant un indicateur uniquement quantitatif de la réserve ovarienne, un résultat indiquant une bonne réserve ovarienne pourrait être rassurant à tort (si la qualité de la réserve ovarienne n'est pas satisfaisante) ; à l'inverse, un résultat indiquant une réserve ovarienne faible pourrait inquiéter la patiente à tort, étant donné que ce résultat est à mettre en relation avec l'âge de la patiente pour évaluer les chances de grossesse de celle-ci.

- **Evolution du rendement des techniques AMP dans le temps**

Les techniques d'AMP ont peu évolué depuis les années 90. Un moins bon rendement de ces techniques pourrait indiquer une altération de la fertilité. Les indicateurs du rendement des techniques de PMA qui pourraient être explorés sont les suivants :

- Nombre d'unités de gonadotrophines nécessaires pour un ovocyte aujourd'hui ? Evolution de ce nombre depuis 10 ans ? depuis 20 ans ?
- Nombre d'ovocytes nécessaires pour obtenir x embryons en AMP et évolution dans le temps

- **Influence de la prise de contraceptifs hormonaux sur la fertilité**

L'influence des contraceptifs hormonaux de type œstroprogestatif sur la fertilité future est mal connue. Les études scientifiques, même si elles sont plutôt en faveur de l'hypothèse que la prise de contraceptifs oraux de type œstroprogestatifs n'entraîne pas de diminution de la fertilité après l'arrêt (20), sont encore contradictoires (21). De plus, la contraception n'est utilisée que depuis le début des années 60, et un usage large n'est en place que depuis le début des années 90, avec des populations exposées dans leur jeune âge qui n'ont pas encore toutes exprimé de désir de grossesse.

Il serait donc intéressant de pouvoir comparer les périodes de prise de contraceptifs chez des couples présentant des difficultés à concevoir, à celles de couples fertiles : ont-elles été plus prolongées ou plus précoces chez les couples ayant des difficultés à concevoir que chez les couples fertiles ? De même, il serait intéressant de comparer l'âge de début et la durée d'utilisation des contraceptifs œstroprogestatifs chez des patientes ayant des marqueurs quantitatifs de réserve ovarienne normaux ou diminués.

7.5. Perspectives / préconisations

Cette étude de faisabilité met en avant l'importance de suivre les travaux entrepris par l'Institut de veille sanitaire au niveau international par la mise en place du réseau HURGENT : celui-ci devrait en effet permettre d'identifier les indicateurs les plus pertinents pour la surveillance de la fertilité, de manière harmonisée entre différents pays. Une fois ces indicateurs identifiés aux niveaux international et national, il conviendra d'étudier leur utilisation et leur pertinence au niveau régional.

Concernant les facteurs environnementaux susceptibles d'être en lien avec la fertilité féminine, il est important de souligner que les études de biosurveillance actuellement en cours incluent le dosage de biomarqueurs relatifs à ces substances. Il conviendra donc, à la publication de leurs résultats, de s'intéresser à leur disponibilité et à leur pertinence au niveau régional, et d'étudier, le cas échéant, la faisabilité de leur mise en parallèle avec les indicateurs de la fertilité féminine identifiés par le réseau HURGENT.

BIBLIOGRAPHIE

1. Les troubles de la fertilité. Etat des connaissances et pistes pour la recherche. Agence de la biomédecine, Inserm; 2012 déc.
2. Slama R, Ducot B, Keiding N, Blondel B, Bouyer J. La fertilité des couples en France. Bull Epidémiologique Hebd. 21 févr 2012;(7-8-9):87-91.
3. Numéro thématique - Enjeux environnementaux pour la fertilité humaine. Bull Epidémiologique Hebd. févr 2012 [cité 9 déc 2014];(7-8-9). Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/content/download/30507/155609/version/7/file/beh_7_8_9_2012.pdf
4. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial M-L, Ducot B, Lansac J, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1 850 000) of three French regions (1988–1989)*. Hum Reprod. 1991;6(6):811-6.
5. InVS. Dossier InVS en ligne : Reproduction humaine et environnement [Internet]. 2013 [cité 19 nov 2014]. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Environnement-et-sante/Reproduction-humaine-et-environnement/Point-sur-les-connaissances>
6. Site Internet de l'Agence de la Biomédecine. Assistance Médicale à la Procréation [Internet]. [cité 19 nov 2014]. Disponible sur: <http://www.agence-biomedecine.fr/AMP>
7. World Health Organization., Reproductive Health and Research. Reproductive health indicators guidelines for their generation, interpretation and analysis for global monitoring [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2006 [cité 19 nov 2014]. Disponible sur: <http://public.eblib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=284661>
8. Inserm. Reproduction et environnement. Expertise collective. Les éditions Inserm; 2011.
9. Inserm. Pesticides, effets sur la santé. Expertise collective. Les éditions Inserm; 2013.
10. Broer SL, Broekmans FJM, Laven JSE, Fauser BCJM. Anti-Mullerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. Hum Reprod Update. 1 sept 2014;20(5):688-701.
11. Rigou A, Carel J, Léger J, Le Tertre A, De Crouy Chanel P, Le Moal J. Temporal and spatial trends of precocious puberty in France: a feasibility study. International Society of Environmental Epidemiology (ISEE); 2013 août; Basel.
12. Chevrier C, Warembourg C, Gaudreau E, Monfort C, Le Blanc A, Guldner L, et al. Organochlorine Pesticides, Polychlorinated Biphenyls, Seafood Consumption, and Time-to-Pregnancy: Epidemiology. mars 2013;24(2):251-60.
13. Anses. Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2). Avis de l'Anses [Internet]. 2011 juin [cité 25 nov 2014]. Disponible sur: <http://www.anses.fr/fr/documents/PASER2006sa0361Ra2.pdf>

14. Anses. Anses-Note d'appui scientifique et technique EAT2 [Internet]. 2013 déc [cité 25 nov 2014]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/documents/PASER2006sa0361-An01.pdf>
15. BRGM. Dioxines/furannes dans les sols français : second état des lieux, analyses 1998-2007 [Internet]. 2008 mars [cité 8 déc 2014]. Disponible sur: http://www.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/BRGM_2_RP-56132-FR.pdf
16. INERIS. Inégalités environnementales: PLAINE [Internet]. [cité 8 déc 2014]. Disponible sur: <http://www.ineris.fr/dossiers-thematiques-ineris/143912>
17. InVS. Etudes nationales multipolluants / Biosurveillance: volet environnemental de l'étude ENNS [Internet]. [cité 9 déc 2014]. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Environnement-et-sante/Biosurveillance/Etudes-nationales-multipolluants>
18. Institut Albert Bonniot - Epidémiologie environnementale appliquée à la reproduction et la santé respiratoire [Internet]. [cité 10 déc 2014]. Disponible sur: http://www-iab.ujf-grenoble.fr/equ_d.php?b=2&c=22&i=39
19. Inserm, InVS. Surveillance dans le domaine de la reproduction et de la périnatalité. 2005.
20. Mansour D, Gemzell-Danielsson K, Inki P, Jensen JT. Fertility after discontinuation of contraception: a comprehensive review of the literature. *Contraception*. nov 2011;84(5):465-77.
21. Bentzen JG, Forman JL, Pinborg A, Lidegaard Ø, Larsen EC, Friis-Hansen L, et al. Ovarian reserve parameters: a comparison between users and non-users of hormonal contraception. *Reprod Biomed Online*. déc 2012;25(6):612-9.

ANNEXE : MEDICAMENTS UTILISES COMME TRAITEMENTS HORMONAUX SUBSTITUTIFS DE LA MENOPAUSE

ACTIVELLE
ANGELIQ
AVADENE
CHLORMADINONE
CLIMARA
CLIMASTON
CLIMENE
CLIMODIENE
COLPRONE
DELIDOSE
DERMESTRIL
DIVINA
DUOVA
DUPHASTON
ESTIMA
ESTRADERM
ESTRAPATCH
ESTREVA
ESTROFEM
FEMSEPT
FEMSEPTIVO
GYDRELLE
KLIOGEST
LIVIAL

LUTENYL
LUTERAN
MENAELLE
NAEMIS
NOMEGESTROL
NOVOFEMME
OESCLIM
OESTRODOSE 0
OESTROGEL
OROMONE
PHYSIOGINE 0
PROGESTAN
PROGESTERONE
PROGESTERONE BIOGARAN
PROGESTERONE
PROGESTERONE SANDOZ
PROGESTERONE
PROGYNOVA
PROVAMES
SURGESTONE 0
THAIS
TRISEQUENS
TROPHICREME
VIVELLEDOT