



HAL
open science

Modélisation de la baisse de la fertilité avec l'âge de la femme et l'âge de l'homme

Elise de La Rochebrochard

► **To cite this version:**

Elise de La Rochebrochard. Modélisation de la baisse de la fertilité avec l'âge de la femme et l'âge de l'homme. Santé publique et épidémiologie. Université Pierre et Marie Curie (Paris 6), 2000. Français. NNT : 2000PA066265 . tel-02532558

HAL Id: tel-02532558

<https://hal.science/tel-02532558>

Submitted on 5 Apr 2020

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.

THESE de DOCTORAT de l'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE

U.F.R. DES SCIENCES DE LA VIE ET SANTE

Spécialité : **BIOMATHEMATIQUES**

présentée par

Elise DE LA ROCHEBROCHARD

pour obtenir le grade de Docteur de l'Université Pierre et Marie Curie

Modélisation de la baisse de la fertilité avec l'âge de la femme et l'âge de l'homme

soutenue le 19 juin 2000 devant le jury composé de :

Monsieur Pierre JOUANNET, professeur (CHU Cochin Port Royal), rapporteur

Monsieur Henri LERIDON, directeur de recherches (INED), directeur de thèse

Monsieur Alfred SPIRA, professeur (CHU Bicêtre), rapporteur

Monsieur Patrick THONNEAU, chargé de recherches (INSERM)

Monsieur Alain-Jacques VALLERON, professeur (CHU Saint-Antoine)

Remerciements

Depuis cinq années, j'ai été accueillie à l'Institut National d'Etudes Démographiques (INED, Paris), d'abord en stage de DEA puis en thèse. Cet institut m'a permis de poursuivre ma formation, et m'a donné les moyens de mener cette recherche. En arrivant, j'ai trouvé au service des enquêtes un accueil chaleureux. Au service informatique, j'ai obtenu une aide technique aussi bien pour me dépanner lorsque "plus rien ne marchait", que pour me former à de nouveaux logiciels ou pour me guider dans leur utilisation. Le service de documentation m'a procuré la bibliographie dont j'avais besoin, aussi bien en me fournissant les ouvrages de la bibliothèque de l'INED qu'en me permettant d'avoir accès aux services de prêts inter-bibliothèques. Je glisse également un mot pour le service de reprographie qui a relié ce travail. Insérée dans deux unités de recherche, « Fécondité, famille, sexualité » et « Mortalité, santé, épidémiologie », j'ai pu profiter de ces lieux d'échanges. Les nombreux séminaires de l'INED m'ont permis non seulement de découvrir et de m'informer sur les recherches en cours mais encore de présenter mes propres travaux. Le service d'édition de l'INED m'a donné accès à ses publications en tant qu'auteur. Chacune de ces phrases m'évoque des personnes qui ont pris sur leur temps pour permettre la réalisation de ce travail ; qu'elles soient remerciées et me pardonnent de ne pas les citer nominativement.

Je remercie Henri Leridon de m'avoir guidée durant ces années, tout en me laissant libre dans le choix des orientations à donner à mes recherches. Malgré ses fonctions, il a pris le temps de me rencontrer régulièrement afin de discuter chaque étape de ce travail. Mes remerciements à Patrick Thonneau (INSERM) qui m'a donné accès à l'enquête *European Studies of Infertility and Subfecundity* et qui m'a guidée dans son analyse. Un mot particulier pour Françoise Schmitt qui a assuré mon secrétariat dans la bonne humeur durant ces années.

Enfin, comment terminer sans un merci très affectueux à mes proches pour leur soutien : moral à toute occasion et pratique pour le travail ingrat de relecture orthographique qu'ils ont effectué.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION (générale) 9

PARTIE 1 : Elaboration de la problématique à partir d'une revue générale

INTRODUCTION (1^e partie) 13

CHAPITRE 1 : CADRE POUR L'ÉTUDE DE LA FERTILITÉ 15

1. DÉFINITION DE LA FERTILITÉ
2. MESURE DE LA FERTILITÉ
3. ANALYSE DE LA FERTILITÉ À PARTIR DES INTERVALLES REPRODUCTIFS
 - 3.1. *Taux de fécondité en régime de fécondité naturelle*
 - 3.2. *Délais de conception et fausses couches*
4. ANALYSE DE LA FERTILITÉ À PARTIR D'UN MODÈLE BIOLOGIQUE
5. P.M.A. : UN CADRE QUASI EXPÉRIMENTAL POUR L'ÉTUDE DE LA FERTILITÉ

CHAPITRE 2 : D'UNE ÉTUDE "ASEXUÉE" DE LA FERTILITÉ 47

1. OÙ SONT LES HOMMES ? CONSTAT ET EXPLICATIONS
2. ALTÉRATION DE LA FERTILITÉ AVEC L'ÂGE : UN PHÉNOMÈNE UNIVERSEL
3. HYPOFERTILITÉ POST-PUBERTAIRE
4. AGE D'ACQUISITION DE LA STÉRILITÉ DÉFINITIVE
5. BAISSSE DES CAPACITÉS REPRODUCTIVES DURANT LA VIE FERTILE
 - 5.1. *Variations de la fécondabilité effective avec l'âge*
 - 5.2. *Variations de la capacité à concevoir avec l'âge*
 - 5.3. *Variations du risque de décès du conceptus avec l'âge*

CHAPITRE 3 : VERS UNE ÉTUDE “SEXUÉE” DE LA FERTILITÉ 91

1. EMERGENCE DE LA PROBLÉMATIQUE MASCULINE
2. PREMIERS ÉLÉMENTS DU MODÈLE “SEXUÉ” DE LA FERTILITÉ
 - 2.1. *Variations de la fécondabilité effective avec l’âge*
 - 2.2. *Variations de la capacité à concevoir avec l’âge*
 - 2.3. *Variations du risque de décès du conceptus avec l’âge*
3. DISSOCIATION DES EFFETS DE L’ÂGE DE LA FEMME ET DE L’ÂGE DE L’HOMME SUR LA FERTILITÉ
 - 3.1. *Le modèle des P.M.A. pour étudier l’âge de la femme*
 - 3.2. *Le modèle des P.M.A. pour étudier l’âge de l’homme*

CONCLUSION (1^e partie) 129

PARTIE 2 : Modélisation de la fertilité à partir d’une enquête européenne

INTRODUCTION (2^e partie) 133

CHAPITRE 4 : RISQUE D’HYPOFERTILITÉ 135

1. POPULATION D’ÉTUDE
 - 1.1. *Sélection de la population d’étude*
 - 1.2. *Description de la population d’étude*
2. ÉTUDE DES EFFETS DE L’ÂGE DE LA FEMME ET DE L’ÂGE DE L’HOMME DANS UN MODÈLE LOGISTIQUE
 - 2.1. *Des âges de la femme et de l’homme à l’âge du couple*
 - 2.2. *Résultats du modèle logistique*
3. DISCUSSION
 - 3.1. *Variables explicatives du risque d’hypofertilité*
 - 3.2. *Biais et limites de l’étude*

CHAPITRE 5 : RISQUE DE FAUSSE COUCHE 175

1. POPULATION D'ÉTUDE

1.1. Sélection de la population d'étude

1.2. Description de la population d'étude

2. ETUDE DES EFFETS DE L'ÂGE DE LA FEMME ET DE L'ÂGE DE L'HOMME
DANS UN MODÈLE LOGISTIQUE

3. DISCUSSION

3.1. Variables explicatives du risque de fausse couche

3.2. Biais et limites de l'étude

CHAPITRE 6 : BAISSÉ DE LA FERTILITÉ AVEC L'ÂGE ... DU COUPLE 209

1. EFFET DE L'ÂGE : RISQUE D'HYPOFERTILITÉ ET RISQUE DE FAUSSE COUCHE

2. EFFET DE L'ÂGE : UNE HISTOIRE DE COUPLE

CONCLUSION (2^e partie) 213

PARTIE 3 : Modélisation de la fertilité à partir des paramètres biologiques

INTRODUCTION (3^e partie) 217

CHAPITRE 7 : PROBABILITÉ QU'UN OVULE SOIT ÉMIS 219

1. LIMITES DES ESTIMATIONS DE LA PROBABILITÉ D'OVULATION

2. AGE A LA MÉNARCHE

3. AGE A LA MÉNOPAUSE

4. DURÉE DES CYCLES MENSTRUELS

5. MODÉLISATION DE LA PROBABILITÉ D'OVULATION

CHAPITRE 8 : PROBABILITÉ QU'UN SPERMATOZOÏDE FÉCONDE UN OVULE 261

1. MODÉLISATION DE LA PROBABILITÉ DE FÉCONDATION
2. PARAMÈTRES SPERMATIQUES DE LA FÉCONDATION
 - 2.1. Une « débauche » de paramètres spermatiques
 - 2.2. Quels paramètres spermatiques pour prédire la probabilité de fécondation ?
 - 2.3. Estimation du paramètre du modèle de Poisson
 - 2.4. Un effet de l'âge sur les paramètres spermatiques ?
3. RÉSULTATS ET DISCUSSION DU MODÈLE
 - 3.1. Résultats du modèle
 - 3.2. Discussion du modèle

CHAPITRE 9 : FÉCONDABILITÉS (totale / reconnaissable / effective) 307

1. FÉCONDABILITÉ TOTALE
 - 1.1. Paramètres féminins et masculins de variation de la fécondabilité totale
 - 1.2. Quels effets de l'âge sur l'activité sexuelle ?
2. FÉCONDABILITÉ RECONNAISSABLE
 - 2.1. Fécondabilité reconnaissable par cycle
 - 2.2. Survenue d'une grossesse reconnaissable en 1, 3, 6, 9, 12 mois
3. FÉCONDABILITÉ EFFECTIVE
 - 3.1. Estimations de la fécondabilité effective
 - 3.2. Quel est le rôle de l'homme sur la mortalité du conceptus ?

CONCLUSION (3^e partie) 349

CONCLUSION (générale) 351

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES 357

ANNEXE A : MODÈLE BIOLOGIQUE DE WOOD ET WEINSTEIN (1988) 407

1. ECRITURE DU MODÈLE
2. ESTIMATION DES PARAMÈTRES DU MODÈLE
3. RÉSULTATS DU MODÈLE
4. DISCUSSION

**ANNEXE B : PRÉSENTATION DE L'ENQUÊTE
« EUROPEAN STUDIES OF INFERTILITY AND SUBFECUNDITY » 431**

ANNEXE C : NOTIONS DE GENÉTIQUE 435

Introduction (générale)

Avec le développement des méthodes contraceptives, les couples peuvent désormais repousser leur maternité et paternité tant qu'ils jugent "ne pas être prêts". Mais une fois la venue de l'enfant souhaitée et décidée, le couple perd la maîtrise des événements : certains concevront dès les premiers mois, d'autres mettront plus de temps, et quelques-uns n'y parviendront jamais ; la majorité des grossesses mènera à la naissance de l'enfant désiré mais certaines se termineront par une fausse couche. En reproduction, les couples semblent donc soumis à une loterie : il n'existe pas de moyen de prédire *a priori* les couples qui auront des difficultés pour mettre au monde l'enfant qu'ils désirent, et ceux qui y parviendront rapidement. Un facteur pourrait néanmoins jouer un rôle primordial dans la compréhension de cette loterie : l'âge. Les couples âgés pourraient voir leur risque d'échec à la reproduction augmenter (risque de mettre plus de temps pour obtenir une grossesse, risque de ne pas obtenir de grossesse et risque de fausse couche). A l'heure où les démographes observent un retard du calendrier des naissances dans les pays développés, nous sommes amenés à nous interroger sur l'importance de ce facteur âge sur la fertilité des couples (c'est-à-dire leur aptitude à procréer).

L'objectif de ce travail est d'étudier les variations de la fertilité des couples en fonction de leur âge. Dans la première partie, nous avons analysé les travaux menés sur la fertilité en fonction de l'âge afin de préciser notre problématique. Les effets de l'âge de la femme y sont largement envisagés. Par contre, des effets de l'âge de l'homme, il n'en est pas question (ou presque). L'objectif initial a donc été précisé : quelles sont les variations de la fertilité des couples en fonction de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme ? Pour traiter cette question, deux études ont été menées.

D'une part, nous avons analysé les effets de l'âge de la femme et de l'homme sur la fertilité à partir des données d'une enquête européenne multicentrique (deuxième partie). A partir de modèles logistiques, nous avons analysé le risque d'hypofertilité (c'est-à-dire le risque de ne pas avoir conçu après une année d'exposition à la

reproduction) et le risque de fausse couche. Dans de cette étude, nous avons analysé l'effet de l'âge de la femme et de l'homme en envisageant un possible effet d'interaction entre ces deux âges. Nous verrons que cette analyse nous conduit à proposer une nouvelle notion : celle d'âge du couple.

D'autre part, nous avons construit un modèle biologique de la fertilité prenant en compte les paramètres féminins et masculins (troisième partie). Ce type de modèle a déjà été présenté, mais sans que le rôle de l'homme y soit envisagé. Nous verrons comment le modèle de base peut-être développé afin de mettre en évidence la place des hommes dans le processus reproductif. Puis, les effets de l'âge (de la femme et de l'homme) sur les paramètres du modèle seront analysés. Nous verrons que, dans ce modèle, la notion d'âge ne permet pas de rendre compte de l'évolution des paramètres féminins de la fertilité et qu'une nouvelle notion doit être envisagée : celle d'âge gynécologique.

PARTIE 1 :

Elaboration de la problématique
à partir d'une revue générale

**« The inattentive reader from Mars might still have to conclude that human
reproduce asexually. Such is not the case. » (Wood 1994b : 483)**

Introduction (1^e partie)

Dans cette première partie, nous analysons les travaux menés sur l'évolution de la fertilité avec l'âge. Cette revue générale a pour but de discuter des résultats démographiques, épidémiologiques et médicaux, qui se complètent ou se contredisent afin de préciser notre problématique. Dans un premier chapitre, la notion de fertilité est présentée : définition, indices de mesure et méthodes d'étude. Puis, la problématique de l'âge est développée dans les chapitres n°2 et n°3. Nous verrons dans le deuxième chapitre que de nombreuses recherches ont été menées sur l'effet de l'âge de la femme. Dans le troisième chapitre, nous aborderons l'étude conjointe de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme : nous constaterons que les recherches sont rares dans ce domaine. Cette absence d'études sur les facteurs masculins amenait James Wood à conclure en forme de boutade : « The inattentive reader from Mars might still conclude that human reproduce asexually. Such is not the case. » (Wood 1994b : 483). Notre démarche ira donc « *D'une étude "asexuée" de la fertilité ...* » (chapitre 2), « *Vers une étude "sexuée" de la fertilité* » (chapitre 3). A partir de ce cadre d'étude où les outils (chapitre 1) et les questions (chapitres 2 et 3) sur l'évolution de la fertilité avec l'âge auront été analysés, le choix d'une démarche d'étude pourra être précisée et présentée en conclusion de cette première partie.

Chapitre 1 :

Cadre pour l'étude de la fertilité

Définitions - Indices de mesure - Données d'étude

Le cadre d'étude de la fertilité est présenté en cinq étapes. La première étape est de définir le terme de fertilité ainsi que le vocabulaire annexe. Nous aurons, en particulier, à discuter les difficultés liées à la notion de fertilité. Dans un deuxième temps, les indices de mesure de la fertilité seront abordés. Cette présentation nous permettra d'élaborer le cadre théorique pour l'étude de la fertilité avec l'âge. Nous en déduirons que la fertilité peut être analysée soit en observant les événements de la reproduction (naissances, conceptions, fausses couches) soit en modélisant les paramètres qui déterminent la survenue de ces événements. Dans la troisième et la quatrième partie, ces deux approches seront exposées (présentation des sources et discussion de leurs limites). Enfin, dans une cinquième partie, nous traiterons des données issues des procréations médicalement assistées (P.M.A.) ; nous verrons ce que ce modèle, quasiment expérimental, peut apporter dans l'étude de la fertilité.

1. Définition de la fertilité

Le terme *fertilité* désigne l'aptitude à procréer. Par extension, être fertile signifie posséder une 'certaine aptitude' à se reproduire par opposition à l'idée d'*infertilité* qui désigne un état d'incapacité reproductive totale. Lorsque cet état d'incapacité est jugé irrémédiable, on parle de *stérilité*¹. L'état de fertilité recouvre un ensemble de situations très diverses qui vont d'une aptitude reproductive faible (état d'*hypofertilité*), à une

¹ Les méthodes de procréations médicalement assistées rendent la notion de stérilité moins nette. Pour être précis, il faut donc ajouter : incapacité à procréer restant définitive en l'absence de traitement efficace (Leridon 1992). De même, la fertilité est définie en dehors du recours à une aide médicale : elle peut alors être qualifiée de fertilité "naturelle".

capacité normale (état de *nomofertilité*²) jusqu'à une aptitude élevée (état d'*hyperfertilité*).

L'état de fertilité est passager durant la vie. Pour définir l'entrée et la sortie de la *vie fertile*, on parle d'*âge d'acquisition de la fertilité* et d'*âge d'acquisition de la stérilité* (définitive)³. Entre ces deux bornes, le niveau de fertilité est susceptible de varier en fonction de l'âge.

Ainsi définie, la notion de fertilité semble simple. Cependant, le propos se complique rapidement dès lors que l'on développe cette définition rudimentaire. Dans un article paru en 1982, Henri Leridon (1982b) développe et discute les subtilités du langage dans le domaine de la reproduction, il constate en introduction que : « Dans les études sur la reproduction humaine, la confusion du langage a atteint un seuil qui rend la communication réellement difficile, d'une part entre médecins et démographes, d'autre part entre les spécialistes de langue anglaise et ceux utilisant une langue d'origine latine. (...) Il semblerait, *a priori*, assez facile de remédier à tout ceci, si les ambiguïtés du langage ne cachaient pas aussi les incertitudes de la pensée et la multitude des cas particuliers. En fait, on finit par ne plus savoir très bien de quoi chacun parle, et si un effort de réflexion sur les mots s'impose, c'est parce qu'il s'agit de préciser les concepts. » (Leridon 1982b : 17-18)⁴.

√ Fertilité de qui ?

La première étape consiste à préciser de qui on parle. S'agit-il de la fertilité d'une femme ? de la fertilité d'un homme ? de la fertilité d'un couple ? Chacun conviendra qu'une femme seule est dans l'incapacité totale de se reproduire, et de même

² Pour désigner les états de fertilité basse et élevée, les termes employés sont "hypofertilité" et "hyperfertilité" construits sur les racines grecques "hypo" et "hyper". Pour désigner l'état de fertilité normale, le terme de 'normofertilité' est souvent employé, mot construit sur la racine latine "normo". Par souci d'unification des termes, nous lui avons préféré le terme de "nomofertilité" (bâti sur le mot grecque "nomos").

³ Le terme de stérilité est parfois employé comme synonyme d'infertilité. Dans ce cas, il est généralement précisé s'il s'agit d'une stérilité temporaire ou d'une stérilité définitive. Pour notre part, nous avons considéré que la stérilité était un état définitif. Nous pouvons donc parler d'âge d'acquisition de la stérilité, néanmoins le terme généralement employé est celui d'âge d'acquisition de la stérilité définitive.

⁴ Dans une première partie, Henri Leridon (1982b) discute les ambiguïtés du langage qui reposent sur : (i) une « confusion permanente entre un concept d'état ou d'aptitude et une mesure de résultat », (ii) une approche différente du médecin et du démographe, (iii) un niveau d'observation mal défini : le couple ou l'un des conjoints, (iv) une confusion entre l'aptitude à concevoir et l'aptitude à procréer qui suppose

pour un homme⁵. C'est uniquement en présence d'un couple que la notion d'aptitude à la reproduction prend sens. Notons, immédiatement que s'il faut une femme et un homme pour être apte à se reproduire, chaque membre du couple (la femme et l'homme) peut à lui seul déterminer l'état de stérilité : une femme, un homme peut être infertile ou stérile (entraînant de fait, l'infertilité ou la stérilité du couple). Certains facteurs propres à la femme (par exemple sa probabilité d'ovuler durant un cycle menstruel) et certains facteurs propres à l'homme (par exemple la quantité journalière de spermatozoïdes qu'il produit) interviennent sur le niveau de fertilité du couple (Spira 1986). L'action de ces facteurs amène certains à parler de la fertilité de la femme et de la fertilité de l'homme. L'effet de cette fertilité féminine et de cette fertilité masculine sur la fertilité du couple est difficile à déterminer : cette dernière n'est pas la somme des deux premières. Daniel Schwartz résume ainsi la situation : « Le couple apporte sa mise par les fertilités de l'homme et de la femme étroitement, quantitativement intriquées, l'hypofertilité d'un des partenaires pouvant être compensée par la bonne fertilité de l'autre. En fertilité-stérilité, l'unité de base est le couple » (Schwartz 1985 : 24)⁶. Dans des cas extrêmes, la femme est fertile, l'homme est fertile (entendez par là que l'un et l'autre sont aptes à avoir un enfant avec un autre partenaire), mais le couple est stérile (cas d'incompatibilité). Patrick Thonneau (1992 ; 1993b) propose de modéliser l'aptitude à la reproduction (notée P) comme le produit de l'aptitude de la femme (notée P_f),

également de mener à terme la grossesse. Dans une seconde partie, Henri Leridon (1982b) précise la terminologie utilisée en démographie.

⁵ Depuis la naissance de Dolly, brebis née par clonage d'une cellule somatique de sa mère (naissance annoncée par l'article de Wilmut *et al.* dans la revue *Nature* datée du 27 février 1997), le débat autour d'une possible reproduction asexuée de l'homme, ou plus exactement de la femme (puisque'il faut néanmoins une femme pour les neuf mois de gestation) est ouvert (Nau 1998 ; OMS 1997 ; Kahn 1997). Les vellétés de Richard G. Seed, physicien et généticien américain, à se lancer dans cette aventure enflamment les discussions. Mais nous n'en sommes pas encore là ...

⁶ Les études de couples ayant recours aux P.M.A. permet de mettre clairement en évidence cette notion de fertilité féminine et masculine « étroitement, quantitativement intriquées » : « Cependant, il est extrêmement difficile d'étudier l'influence de ces paramètres strictement masculins sans prendre en compte leur interaction probable avec des facteurs féminins. Ainsi en I.A.D., le taux moyen de succès par cycle est de 5% lorsque le mari est oligozoosperme alors qu'il est de 12% lorsque le mari est azoosperme, bien que dans les deux cas ce soit du sperme de donneurs présentant en moyenne les mêmes caractéristiques qui est utilisé. La seule explication possible est que les femmes de mari oligozoosperme auraient pu procréer si elles avaient une fertilité convenable et que celles qui sollicitent une I.A.D. représentent un échantillon de femmes hypofertiles, ce qui est moins souvent le cas des femmes de mari azoosperme. Le problème a pu être abordé lors de l'étude menée en collaboration avec 11 Centres d'Insémination et de Conservation du Sperme (C.E.C.O.S.) français. » (Spira 1981 : 84).

l'aptitude de l'homme (notée P_h) et l'aptitude du couple (notée P_c)⁷ :

$$P = P_f P_h P_c$$

√ Fertilité “naturelle” et fertilité “médicalisée”

En cas de difficultés reproductives, l'homme peut intervenir et donner un “coup de pouce” à la nature pour augmenter la fertilité du couple. Ce coup de pouce peut être une simple aide pour favoriser la conception ou un palliatif à une situation de stérilité (par exemple, les inséminations avec sperme de donneurs pour les couples dont l'homme est azoospermique). Il est difficile de définir à partir de quel “coup de pouce”, la notion de fertilité ne peut plus être appliquée à un couple (fertilité naturelle du couple) mais à un couple assisté médicalement (fertilité médicalisée du couple). Nous verrons par la suite que le modèle de la fertilité médicalement assistée n'est pas sans intérêt pour l'étude de la fertilité naturelle.

√ Fertilité et fécondité

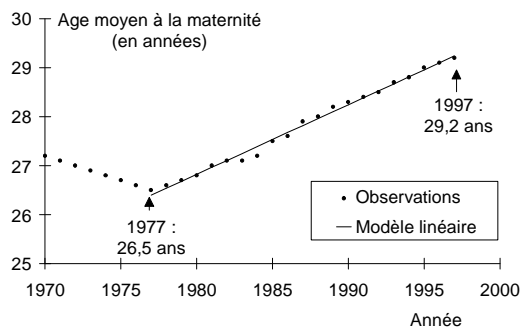
La notion de fertilité est souvent confondue avec celle de fécondité : la fertilité est l'*aptitude* à procréer alors que la fécondité est la procréation *effective* (c'est-à-dire le nombre d'enfants nés vivants). Pour éclairer ces définitions, Alfred Sauvy avait recours à un exemple tiré du monde agricole : « Il faut bien distinguer la fécondité physiologique ou fertilité de la fécondité effective ou fécondité. Une terre est fertile lorsqu'elle peut donner d'importantes récoltes ; elle est féconde lorsqu'elle en donne effectivement. » (Sauvy 1963 : 25).

La confusion entre fertilité et fécondité est renforcée d'un côté par le passage entre langue française et anglaise où les définitions sont inversées : '*fecundity*' pour fertilité et '*fertility*' pour fécondité ; et d'un autre côté par une approche médicale qui utilise souvent indifféremment les deux termes : « [Dans l'étude de la fertilité], la terminologie est cruellement fantaisiste : beaucoup de médecins utilisent indifféremment les deux termes [fertilité et fécondité] » (Schwartz 1985 : 24). Elle est également renforcée par les liens étroits qui unissent ces deux notions : la fécondité

⁷ « [Cette formulation] rend compte de réalités cliniques telles les causes d'infécondité strictement féminines comme les occlusions tubaires bilatérales ou spécifiquement masculines comme les azoospermies ou bien des causes dites “mixtes” comme les anomalies immunologiques ou les troubles des rapports sexuels. » (Thonneau 1993b : 937).

dépend de la fertilité (et de la constitution de couples ayant des relations sexuelles non protégées) et nous verrons que la fertilité est étudiée à partir de l'observation de la fécondité.

A) Age moyen à la maternité entre 1970 et 1997 (observations tirées de INED 1997 : 8, tableau 5 et INED 1999 : 20, tableau 4)



Modèle linéaire : $\text{âge} = 0,14 \text{ année} - 254$

B) Taux de fécondité par âge dans quelques générations (reproduit de INED 1998 : 3, figure 1)

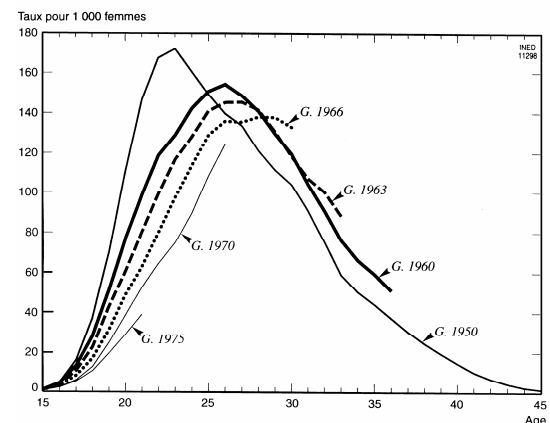


Figure 1.1 : Evolution du calendrier des naissances en France

Les démographes ont essentiellement développé les études sur la fécondité (à partir d'indices tels que le taux de fécondité par âge, la probabilité d'agrandissement, la descendance finale)⁸, mais certains (pour l'INED, citons les noms de Louis Henry, Henri Leridon, Paul Vincent) ont largement abordé les questions de fertilité⁹. Depuis quelques années, les retard dans la calendrier de fécondité observé dans les pays développés a conduit à s'interroger sur la fertilité des couples. En France, l'âge moyen à la maternité a augmenté linéairement (selon une pente de +0,14 ans/année) depuis 1977 (Figure 1.1a). Cette hausse traduit un retard dans le calendrier des naissances des jeunes générations (Figure 1.1b)¹⁰.

⁸ De nombreux ouvrages démographiques abordent les méthodes de mesure de la fécondité, en outre celui de Bourgeois-Pichat (1950) « Mesure de la fécondité des populations », l'article de Henri Leridon et Laurent Toulemon (1993) « La fécondité », consacrés à cette question.

⁹ « Il est de fait que la mesure précise des capacités reproductives de l'espèce humaine a été essentiellement réalisée par des démographes, dans un contexte où la médecine avait pourtant un besoin de plus en plus évident de données fiables en la matière. » (Leridon 1990 : 3).

¹⁰ « Pour les femmes nées de 1950 à 1960, ce déplacement des courbes traduit essentiellement une modification du calendrier de la fécondité : on peut en effet estimer que ces deux générations auront la même descendance finale (211 enfants pour 100 femmes), mais les femmes nées en 1960 ont eu leurs enfants en moyenne 1,1 an plus tard que celles nées en 1950 (...). Ainsi, il s'est opéré [pour ces générations] une compensation quasi parfaite entre la baisse des taux aux jeunes âges et leur relèvement aux âges plus élevés. Mais pour les femmes nées après 1960, ce mécanisme de compensation ne sera peut-être pas assuré totalement, et de moins en moins au fil des générations. (...) Ainsi l'évolution de la fécondité après 30 ans dans les quelques années qui viennent sera déterminante pour que la descendance

Cette fécondité plus tardive amène les démographes et les médecins à s'interroger sur l'évolution de la fertilité avec l'âge :

- « Demographers are interested in fecundability [la mesure de la fertilité] because it is one of the major determinants of fertility. Recently there are been substantial public interest in information not only about the general level of fecundability, but also about the age trajectory. Successful contraceptive users need to know how late they can postpone childbearing and still be fairly certain that they will be able to reproduce. » (Larsen 1993 : 82).
- « Certes l'éducation, le développement de la formation, la contraception font que les grossesses sont désormais programmées par les couples et cela est incontestablement une bonne chose. Avoir un enfant quand on le souhaite est un progrès, et comme le proclamait un slogan soixante-huitard, "c'est bien plus chouette de naître quand on est désiré !". Il n'est donc pas question de revenir sur ces progrès indiscutables. La question qui se pose cependant aux médecins est de réfléchir à l'information que l'on doit donner aux couples concernant l'évolution de leur fécondité [entendez fertilité, l'auteur est un médecin] au fil de l'âge afin qu'en toute connaissance de cause, ils puissent prendre les décisions nécessaires pour le développement de leur famille. Il nous semble qu'actuellement beaucoup de couples se posent la question de décider d'avoir un enfant très tard, et qu'ils sont surpris d'apprendre qu'il est difficile d'avoir des enfants passé 35 ou 40 ans. Il est peut-être de la responsabilité des médecins de donner des informations plus claires à nos contemporains dans ce domaine. Ne risque-t-on pas sans cela de nous reprocher de ne pas avoir suffisamment informé les couples, comme on nous reproche de ne pas avoir informé les patients de certains risques thérapeutiques liés à l'utilisation du sang, des hormones de croissance ? » (Lansac¹¹ 1994 : 3).

√ Evolution de la fertilité avec l'âge ... du couple

L'objet de cette thèse est d'étudier l'évolution du niveau de fertilité en fonction de l'âge. La notion de fertilité étant désormais définie au niveau du couple, c'est l'âge

des générations nées à partir du milieu des années 1960 puisse dépasser deux enfants par femme. » (INED 1998 : 3-5).

du couple qu'il apparaît nécessaire d'aborder. Cet âge du couple (noté a_c) est une variable à deux dimensions qui s'écrit : $a_c = (a_f; a_h)$ où a_f est l'âge de la femme et a_h est l'âge de l'homme.

2. Mesure de la fertilité

√ Une approche probabiliste

Il n'existe pas d'indicateur biologique pour mesurer le niveau de fertilité d'un couple (Jouannet 1985)¹². Même l'état de stérilité est difficile à diagnostiquer : « En dehors de l'anovulation complète et de l'absence de perméabilité des trompes chez la femme, de l'azoospermie chez l'homme [qui sont des signes indubitables de stérilité], on est, à l'heure actuelle, complètement incapable de prévoir quelle sera la fertilité d'un couple. » (Spira 1981 : 86). Pour mesurer le niveau de fertilité, on a recours à des probabilités de succès à la reproduction parmi une population d'individus (ici l'unité d'observation est le couple) qui "essayent" de se reproduire (en épidémiologie, on parlera plutôt d'individus "exposés" à la reproduction) : « Dans la majorité des cas, ni la stérilité ni la fertilité d'un couple ne peuvent être prouvées autrement qu'en passant à l'acte, c'est-à-dire en cherchant à concevoir. Du coup, la stérilité (comme, d'ailleurs, la fécondabilité) devient un concept purement statistique. » (Leridon 1990 : 5).

√ Se reproduire : concevoir et gester

La procréation est un processus à deux étapes : la conception et la gestation. Le succès reproductif dépend de l'aptitude du couple à mener à bien ces deux étapes durant leur vie fertile, c'est-à-dire avant qu'il ne devienne stérile¹³.

Le succès à la conception est mesuré par la probabilité de fécondation d'un ovule par un spermatozoïde durant une unité de temps. Dans l'obtention d'une conception,

¹¹ Le professeur Jacques Lansac est chef de service du Département de Gynécologie Obstétrique, Reproduction et Médecine Foetale au Centre Hospitalier Universitaire de Tours.

¹² Dans un article intitulé « Comment apprécier en 1984 la fertilité de l'homme ? », Pierre Jouannet explique : « Il n'est pas possible d'apprécier la fertilité de l'homme par un diagnostic biologique ; le seul diagnostic de fertilité masculine, c'est la grossesse. Mais la biologie peut apporter des arguments pour évoquer la fertilité plus ou moins probable de l'homme ; le spermogramme est maintenant l'examen le plus classique. » (Jouannet 1985 : 779).

l'unité de temps est le cycle menstruel de la femme. L'indice ainsi construit est nommé *fécondabilité* (noté F) (Spira 1980b) et il est défini comme la probabilité de conception par cycle. Cette notion de fécondabilité a été posée pour la première fois en 1924 par Corrado Gini (1924)¹⁴ et le cadre théorique de l'étude de la fécondabilité a, par la suite, largement été développé par les démographes¹⁵ (Golden 1993 ; Leridon 1977b ; Sheps 1973).

Le succès à l'étape de gestation est mesuré par l'issue de la grossesse : naissance d'un enfant vivant ou décès du produit de conception (qui prend tour à tour, durant la gestation, les noms de zygote, oeuf, embryon, foetus, enfant mais qui peut être nommé de manière globale par le terme *conceptus*¹⁶). L'aptitude à mener à bien l'étape de gestation est donc mesurée par la probabilité de survie du conceptus durant la grossesse. Les travaux portent généralement sur la probabilité de l'événement contraire nommée risque de décès du conceptus durant la gestation (noté R).

√ **Une probabilité de succès estimée à 20-30% mais soumise à une forte variabilité, entre autre liée à l'âge**

Le produit de la fécondabilité (F) et du complément à un du risque de décès du conceptus ($1-R$) donne une mesure de l'aptitude (P) du couple à obtenir une naissance vivante suite à un cycle menstruel d'exposition :

$$P = F (1-R)$$

Pour donner un ordre de grandeur, la probabilité de survenue d'une conception donnant lieu à la naissance d'un enfant vivant suite à un cycle d'exposition (P) est de l'ordre de 0,20-0,30 (Leridon 1977b : 36). Cependant, cette probabilité, P , varie

¹³ Avant qu'il n'atteigne l'âge d'acquisition de la stérilité définitive.

¹⁴ Corrado Gini débute son article par la définition suivante : « J'appelle *fécondabilité de la femme* la probabilité que la femme mariée soit fécondée dans le mois, abstraction faite de toute pratique malthusienne ou néo-malthusienne destinée à limiter la procréation » (Gini 1924 : 889).

¹⁵ L'information sur la durée des cycles menstruels n'étant généralement pas disponible dans les bases démographiques, la notion de fécondabilité a souvent été redéfinie comme la probabilité mensuelle de procréer en supposant que la durée du cycle menstruel pouvait être approchée par la durée d'un mois calendaire. Cette approximation rejoint l'origine du terme "menstruel" bâti sur le latin '*menstrualis*' (mensuel).

¹⁶ En réalité, il n'y a pas de consensus sur le vocabulaire, ainsi si certains utilisent le terme "conceptus" pour définir le produit de la conception entre la date de la fécondation et la naissance, d'autres (Holman 1996 : 7) l'utilisent pour nommer le produit de conception durant les tous premiers temps de la gestation.

fortement d'un couple à l'autre (Gini 1926 ; Leridon 1973¹⁷). Daniel Schwartz (1985) précise qu'autour d'une moyenne de 25%, la probabilité par cycle d'obtenir une conception menant à la naissance d'un enfant vivant varie de 0% à 50% selon les couples : « résultat impressionnant, mais non surprenant : les individus sont plus ou moins grands, plus ou moins intelligents ; pourquoi les couples ne seraient-ils pas plus ou moins fertiles ? D'autant plus qu'ils cumulent les variabilités de deux partenaires ... » (Schwartz 1985 : 25-26). Pour modéliser cette variabilité, Louis Henry (1961, 1964) a proposé d'utiliser une loi de Pearson I dite également loi Bêta¹⁸ (voir exemple de la Figure 1.2) et par la suite : « following the suggestion of Henry, most analyses assume that fecundability varies according to a beta distribution » (Wood 1994b : 286)¹⁹. Les estimations des paramètres de la loi bêta menées sur des populations différentes donnent des résultats assez hétérogènes (Leridon 1977b : 33-36), par contre le coefficient de variation²⁰ est très stable sur l'ensemble des populations (proche de 0,5). Près de 40 ans après le premier article de Louis Henry, le choix d'une loi bêta est discuté (Wood 1990)²¹ mais aucune autre proposition satisfaisante n'a été faite : « Nor is

¹⁷ Henri Leridon (1973 : 25-26) calcule des quotients mensuels de conception menant à la naissance d'un enfant vivant (proportion de femmes qui chaque mois entament une grossesse menant à la naissance d'un enfant vivant parmi les femmes qui n'ont pas encore conçu). Dans un premier temps, l'hypothèse d'homogénéité est posée : toutes les femmes sont supposées avoir une même probabilité d'obtenir une conception menant à la naissance d'un enfant vivant. Sous cette hypothèse d'homogénéité, les quotients mensuels de conception devraient être constants. Or Leridon observe une diminution rapide de ces derniers. D'où sa conclusion « comme il est assez facile d'admettre que la fécondabilité et la mortalité intra-utérine évoluent trop lentement avec l'âge ou la durée de mariage pour être responsables de cette évolution [des quotients de conception], c'est l'hypothèse d'homogénéité du groupe qui ne peut plus être tenue. Gini était déjà arrivé à la conclusion qu'il était nécessaire de tenir compte de la dispersion des fécondabilités, et il avait décrit le processus de sélection progressive qui en résulte : les femmes les plus fertiles conçoivent le plus vite, si bien que la fécondabilité moyenne de celles qui n'ont pas encore conçu aux durées successives $x, x+1, x+2$, etc. est de plus en plus faible. C'est ce phénomène qui est mis en évidence par l'évolution du quotient de conception. » (Leridon 1973 : 26-27). Pour une présentation des modèles de la fécondabilité sous l'hypothèse d'homogénéité et sous l'hypothèse d'hétérogénéité, lire Sheps et Menken, 1973, chapitre 3.

¹⁸ La loi bêta est définie par la fonction de densité : $f(p) = \frac{p^{\alpha-1}(1-p)^{\beta-1}}{\int_0^1 y^{\alpha-1}(1-y)^{\beta-1} dy}$ avec $\alpha, \beta > 0$. Pour

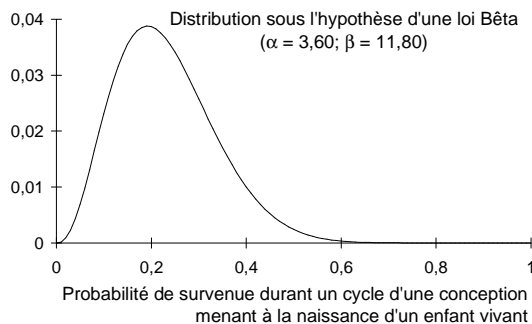
une présentation détaillée de la loi bêta, des méthodes pour estimer ses paramètres et pour une présentation de quelques résultats de base, cf. Leridon 1977b : 30-36.

¹⁹ Wood (1994b : 287) présente les développements du modèle bêta : estimation des paramètres du maximum de vraisemblance de la fonction bêta à partir d'observations de délais de conception par Majumdar et Sheps (1970), prise en compte des données censurées par Suchindran et Lachenbruch (1975), incorporation de covariables dans l'analyse par Weinberg et Gladen (1986).

²⁰ Le coefficient de variation est égal à l'écart type divisé par la moyenne.

²¹ Wood (1990) remarque que pour des variances élevées, la distribution bêta prend la forme d'un U , ce qui a peu de sens biologiquement. D'autres distributions ont donc été utilisées : une loi gamma (Larsen 1993) qui présente l'avantage d'une bonne flexibilité, une loi log-normale (Wood 1994) qui permet de

there any profound theoretical reason for choosing the beta density function for fecundability over any other ; the choice does not arise from a consideration of the processes underlying variation in fecundability, but is largely a matter of statistical convenience. (...) To date, however no better distribution has been proposed. » (Wood 1994b : 288-289).



Estimation réalisée par Henri Leridon (1977b : 35) à partir d'une population de 6 552 femems ayant eu au moins 9 naissance vivantes (population étudiée par Vincent 1961).

Sous cette loi :

- La probabilité de conception menant à la naissance d'un enfant vivant est de 22,8% en moyenne ($\pm 0,011$).
- Le délai de conception menant à la naissance d'un enfant vivant est de 5,54 mois en moyenne ($\pm 56,6$).

Figure 1.2 : Distribution de la probabilité de succès reproductif parmi les couples

L'aptitude à la reproduction, P , est le produit de deux probabilités F et $(1-R)$. L'hétérogénéité observée sur P amène à conclure que F et/ou R varient selon les couples²².

La variabilité de l'aptitude à la reproduction peut être décomposée en une variabilité inter-couples et une variabilité intra-couple. La variabilité intra-couple est déterminée par des variables environnementales et par l'âge (Spira 1988), ce dernier ayant un rôle prépondérant : « The role of age in the intra-individual variability in human fertility is certainly the most important source of variability, in both women and men. » (Rosetta 1996 : 92). L'objet de ce travail est d'étudier les effets de l'âge du couple ($a_c = (a_f ; a_h)$) sur la fertilité, le modèle d'aptitude à la reproduction est donc réexplicité :

$$P(a_c) = F(a_c) (1-R(a_c))$$

tester un modèle avec homogénéité et sans homogénéité (contrairement au modèle gamma pour lequel une variance nulle entraîne une fécondabilité moyenne nulle).

²² En 1996, Darryl Holman (1996 : 2) indique que l'on ignore si l'hétérogénéité de la fécondabilité effective est liée à la fécondabilité (F) ou au risque de décès (R).

√ **Se reproduire avant d'être stérile**

Lorsque la fécondabilité ($F(a_c)$) ou la probabilité de mener à terme une grossesse ($1-R(a_c)$) deviennent complètement et définitivement nulle, le couple devient stérile.

L'existence d'une borne à la vie fertile complique la mesure de l'aptitude à la reproduction puisqu'elle implique la prise en compte de deux dimensions :

- *L'intervalle d'exposition* dont le couple dispose pour "tenter sa chance" (déterminé par l'âge auquel le couple s'expose à la reproduction et l'âge d'acquisition de la stérilité)
- *Les chances de procréation durant chaque cycle de l'intervalle d'exposition* ($P(a_c)$), une sorte de "loterie" pour reprendre une image souvent utilisée : « Pour un couple de fécondabilité P , l'aventure de la procréation est une loterie renouvelée à chaque cycle avec une probabilité P de gagner. » (Schwartz 1985 : 24)

L'action de l'âge sur la fertilité est donc double : (i) un effet de troncature (par l'âge d'acquisition de la stérilité), (ii) un effet de variation de $P(a_c)$ entre l'âge d'exposition et l'âge d'acquisition de la stérilité.

√ **Deux approches pour mesurer la fertilité**

Pour estimer la fertilité, deux options sont envisageables :

- Estimer la fertilité à partir de l'observation des naissances (estimer $P(a_c)$) ou à partir de l'observation des conceptions et des issues de grossesse (estimer $F(a_c)$ et $R(a_c)$), c'est-à-dire analyser la fertilité à partir des *intervalles reproductifs*.
- Modéliser $F(a_c)$ et $R(a_c)$ à partir des paramètres qui déterminent ces deux probabilités, c'est-à-dire analyser la fertilité en construisant un *modèle biologique* de la fertilité.

Ces deux approches vont être discutées (données et limites) dans les deux sections qui suivent. Cette discussion va nous amener à deux constats. Premièrement, l'approche par les intervalles reproductifs a donné lieu à de nombreuses recherches, alors que l'approche par la modélisation biologique en est à ses débuts. Deuxièmement, l'étude de la fertilité a été abordée sous des angles très différents : démographique, épidémiologique, biomédicale. Les données utilisées pour analyser la fertilité sont donc disparates : (i) l'hétérogénéité de l'observation se traduit par des données très variables qui vont du paramètre biologique (par exemple la qualité spermatique) à l'observation

des naissances, (ii) l'hétérogénéité de l'observation se traduit par des populations d'étude très différentes (par exemple, pour mesurer les intervalles reproductifs, on a recours à des populations historiques et à des cohortes de couples modernes suivis à partir de tests hormonaux). Dans cette première partie, nous avons adopté une démarche pluridisciplinaire qui permet de jouer sur la complémentarité des différentes sources pour analyser la fertilité. Dans l'étude de la fertilité, cette idée de complémentarité s'impose peu à peu (Hobcraft 1994) : « une étroite collaboration avec les démographes d'une part, depuis fort longtemps confrontés aux problèmes de la mesure des aptitudes procréatrices de la population, avec les biologistes et les cliniciens d'autre part, producteurs du cadre physiopathologique et des données cliniques, permet de progresser rapidement » (Spira 1996 : 589).

3. Analyse de la fertilité à partir des intervalles reproductifs

La première approche pour étudier la fertilité consiste à observer les événements reproductifs et à estimer leur probabilité de survenue.

Pour la conception, le problème revient à une analyse type données de survie (Cox 1984). La probabilité de survenue d'une conception est estimée à partir de la durée nécessaire à une conception, c'est-à-dire l'intervalle entre le début de l'exposition à la procréation et la survenue d'une conception. Cet intervalle prend le nom de délai de conception, il est noté TRC (Temps Requis pour Concevoir)²³.

Pour la gestation, le problème revient à l'estimation d'une proportion : proportion de conceptions menant à un décès du conceptus parmi l'ensemble des conceptions. Mais, la question de l'issue de la gestation pourrait également être abordée par une analyse de survie des conceptus durant la grossesse.

²³ On trouve également les abréviations TRP (Temps Requis pour Procréer), DNC (Délai Nécessaire pour Concevoir). L'abréviation anglaise est TTP (Time To Pregnancy).

√ Mesure des capacités reproductives totales, reconnaissables, apparentes ou effectives

L'étude de la survenue des événements reproductifs (grossesses, issues de grossesse et naissances) se heurte à des problèmes d'observation de ces événements. La fécondation est un événement non observable dont la survenue ne peut être mesurée qu'*a posteriori*, par déduction, à partir de l'observation d'une grossesse. Selon la date où la grossesse est découverte, certaines conceptions passent inaperçues (en cas de décès précoce du conceptus) et ne peuvent pas être comptabilisées, ce qui diminue d'autant la fécondabilité (la probabilité de conception par cycle). En contre partie, le risque de décès du conceptus apparaît plus faible. Selon le type de données sur lesquelles la fertilité est mesurée, la date de détection de la grossesse peut être très variable.

L'hétérogénéité des sources utilisées (approche démographique ou épidémiologique, populations d'étude de type ancien ou moderne) entraîne une large variabilité de la date de détection de la grossesse, et donc, du type de mesures effectuées. Trois grands types de données peuvent être distingués : les données portant sur les naissances vivantes, les données portant sur la survenue de grossesses et leurs issues basées sur des déclarations de femmes, les données sur la survenue de grossesses basées sur un suivi médical (utilisation de tests de grossesse). Les estimations de la fécondabilité et du risque de mortalité du conceptus recouvrent donc des réalités différentes selon la source utilisée. Afin de préciser le type d'indices mesurés, on qualifie la fécondabilité et le risque de décès du conceptus de *total* (F_t , R_t), *reconnaisable* (F_r , R_r), *apparent* (F_a , R_a) ou *effectif* (P). Ces quatre notions²⁴ sont présentées dans le Tableau 1.1.

Ces différentes mesures rendent compte néanmoins d'un même niveau global de fertilité (mesuré par la fécondabilité effective) :

$$P = F_t \cdot (1 - R_t) = F_r \cdot (1 - R_r) = F_a \cdot (1 - R_a)$$

Un niveau donné de fécondabilité effective peut résulter de niveaux très variables de la fécondabilité totale : ainsi un niveau de fécondabilité effective de 25,0% peut être lié, par exemple, à une fécondabilité totale de 30,0% et un risque total de décès

²⁴ Les adjectifs "total", "reconnaisable" et "effectif" ont été définis pour la première fois par John Bongaarts en 1975 (Bongaarts 1975 : 646). Pour Bongaarts, la fécondabilité reconnaissable était la « probability of a conception which is recognizable at the end of the conception cycle by the nonoccurrence of the menstruation » (Bongaarts 1975 : 646). Désormais, la fécondabilité reconnaissable

du conceptus de 16,7%, ou bien encore, à une fécondabilité totale de 80,0% et un risque total de décès du conceptus de 68,7%.

Tableau 1.1 : Approche totale, reconnaissable, apparente et effective de la fertilité

	<i>Données</i>	<i>Sources</i>
<u><i>Total :</i></u>		
Fécondabilité totale (notée F_t)	Les données rendent compte de l'ensemble des conceptions et de l'ensemble des décès.	Actuellement aucune donnée de ce type n'existe et les notions de fécondabilité totale et de risque total de décès du conceptus ne peuvent être abordées qu'à l'aide de modélisations des paramètres de la fertilité.
Risque total de décès du conceptus (noté R_t)		
<u><i>Reconnaissable :</i></u>		
Fécondabilité reconnaissable (notée F_r)	Les données rendent compte des conceptions menant à des grossesses détectables par des tests de grossesses (la notion de reconnaissable dépend de la performance du test utilisé).	Temps requis pour concevoir et fausses couches collectées dans des études cliniques de cohortes de femmes exposées à la procréation et subissant régulièrement des tests hormonaux de grossesse.
Risque reconnaissable de décès du conceptus (noté R_r)		
<u><i>Apparent :</i></u>		
Fécondabilité apparente (notée F_a)	Les données rendent compte des conceptions menant à une grossesse apparente pour la femme. La notion d'"apparent" varie d'une femme à l'autre, ce qui peut rendre l'interprétation des données difficile (en particulier si l'on soupçonne des effets de génération).	Temps requis pour concevoir et fausses couches basés sur des déclarations de femmes dans des enquêtes (souvent rétrospectives).
Risque apparent de décès du conceptus (noté R_a)		
<u><i>Effectif :</i></u>		
Fécondabilité effective (notée P)	Les données rendent compte uniquement des conceptions menant à la naissance d'un enfant vivant. Autrement dit, la fécondabilité effective est la probabilité de survenue, durant un cycle, d'une conception donnant lieu à la naissance d'un enfant vivant. Dans ce dernier cas, la notion de risque de décès du conceptus n'a plus lieu d'être.	Naissances vivantes (délai pour obtenir une naissance vivante auquel on retire les neuf mois de gestation pour obtenir le délai de conception menant à la naissance d'un enfant vivant).

recouvre une réalité légèrement différente (cf. Tableau 1.1) et une distinction supplémentaire a émergé avec la notion d'"apparent".

Le type de données utilisées pour étudier la fertilité (données reconnaissables, apparentes ou effectives de la fertilité) dépend du type de population sur laquelle l'étude est menée : pour les populations de type moderne, les naissances vivantes saisies par les taux de fécondité maritale ne sont pas informatives sur le niveau de fertilité (du fait en particulier de l'utilisation de méthodes contraceptives), et des données plus fines sont nécessaires ; par contre, pour les populations de type traditionnel, les taux de fécondité maritale permettent d'aborder la notion de fertilité. Dans les deux parties qui suivent, nous allons examiner plus en détail les sources permettant l'étude de la fertilité, la discussion est menée en fonction du type de population (traditionnelle ou moderne) sur laquelle l'étude est menée.

3.1 Taux de fécondité en régime de fécondité naturelle

L'espèce humaine n'utilise pas au maximum ses capacités reproductives : la fertilité est bridée par des variables socioculturelles. Dans la limitation de la fécondité, deux variables ont une action prédominante :

- La vie en couple est dissociée de la vie reproductive : la formation des couples est retardée par rapport à la survenue de la puberté²⁵ et le couple peut se séparer avant la fin de sa vie reproductive.
- Le recours aux méthodes contraceptives (prises au sens large : méthodes de limitation et d'espacement des naissances).

²⁵ « Dans le champs de la démographie l'étude de la nuptialité est souvent considérée essentiellement comme une partie de l'étude de la fécondité, les conditions de la formation des couples dans une société ayant des conséquences évidentes sur la reproduction. Le retard dans l'entrée en union des femmes, voire l'exclusion d'une partie des adultes du marché matrimonial pourrait constituer la première forme de contrôle des naissances, ce que l'on a appelé la "transition malthusienne" en référence à Malthus qui en appelait à la "contrainte morale" pour maîtriser la croissance de la population. » (Locoh 1996 : 50).

Dans un ouvrage intitulé « La fécondité des pays occidentaux de 1870 à 1970 », Patrick Festy (1979) observe l'existence d'une forte variabilité des taux de natalité dans les pays occidentaux en régime de fécondité naturelle vers 1870 : de 45 pour 1 000 au Canada à 30 pour 1 000 en Suisse. Deux facteurs ont un rôle prépondérant pour expliquer ces variations, la fécondité légitime et l'âge au mariage : « En l'absence de limitation des naissances, l'âge au mariage détermine en effet très directement la durée d'exposition au risque de fécondité : l'écart est par exemple de trois ans entre les âges moyens au premier mariage pour les femmes des pays méridionaux (Espagne et Italie : 24 à 25 ans) et celles des pays scandinaves (27 à 28 ans), soit au moins un enfant par mariage pour des descendance finales de l'ordre de cinq enfants. » (Festy 1979 :175)

Etudier la fertilité (l'aptitude à la reproduction) à partir de la fécondité (la reproduction effective) suppose de travailler sur une population non soumise à l'effet de ces variables socioculturelles, autrement dit de travailler sur une population d'individus vivant en couple et n'ayant pas recours aux méthodes contraceptives.

Dans les populations de type moderne (populations industrialisées), constituer un tel échantillon nécessite d'avoir recours à des enquêtes où les individus indiquent s'ils remplissent les conditions nécessaires (être en couple et ne pas utiliser de méthodes contraceptives). Les données collectées pour estimer la fertilité sont le temps requis pour concevoir et l'issue des grossesses. Nous verrons dans une autre partie comment ce type de données est exploité pour analyser la fertilité.

Les populations "traditionnelles" sont caractérisées d'une part par une entrée et une sortie du système d'union (respectivement le mariage et le décès de l'un des conjoints) marquées par un acte enregistré dans des registres (civils ou paroissiaux selon les époques et les lieux), et d'autre part par une absence de méthodes contraceptives²⁶ (définissant un régime de fécondité naturelle²⁷) : « Dans les sociétés traditionnelles, les couples ne planifient pas leurs naissances, soit parce que l'idée d'une telle maîtrise est totalement étrangère aux modes de pensée dominants, soit parce qu'ils ne voient pas l'utilité d'une réduction de la dimension de leur famille. » (Leridon 1994 : 41). La population de couples exposés à la procréation peut donc être définie à partir des registres. L'utilisation de registres d'entrée et de sortie d'union vont de pair avec la tenue de registres de naissances. A partir de ces sources officielles (religieuses ou civiles), une étude de la fertilité peut être menée à partir des taux de fécondité estimés sur la population mariée.

²⁶ L'existence de pratiques contraceptives ne peut sans doute jamais être complètement exclue. Cependant, cette pratique est supposée marginale et négligeable quant à ces effets sur la fécondité.

²⁷ Le terme de fécondité naturelle a été défini par Louis Henry (1953) comme « la fécondité qu'aurait telle population si elle ne faisait aucun effort conscient pour limiter les naissances » (Henry 1953 : 135). Par la suite, Henry précisera cette notion en fonction de la parité : « control can be said to exist when the behavior of the couple is bound to the number of children already born » (Henry 1961b : 81). Il découle de cette définition que l'existence de comportements socioculturels limitant la fécondité (par exemple l'allaitement prolongé ou l'abstinence sexuelle post-partum) est compatible avec la notion de régime de fécondité naturelle pour autant que ces comportements soient indépendants du nombre d'enfants déjà nés. Les termes de 'fécondité physiologique' ou 'fécondité biologique' sont parfois employés comme synonymes de celui de 'fécondité naturelle', mais l'action modulante de variables socioculturelles rend préférable le terme de fécondité naturelle (Henry 1961b : 81). Au régime de fécondité naturelle s'oppose le régime de fécondité contrôlée (populations ayant recours à des méthodes de limitation ou d'espacement des naissances). Entre les populations en régime de fécondité naturelle et les populations en régime de fécondité contrôlée, il existe de nombreux cas ambigus (discutés par Knodel 1983 : 62-65).

√ Les sources

Ce type d'approche nécessite donc de travailler sur des populations très spécifiques (définies par un régime de fécondité naturelle et par la présence de sources). Trois grands types de populations sont utilisés :

- Les populations des pays modernes avant leur transition démographique²⁸ : « Most populations are at or near their natural level of fertility before the onset of the fertility transition. » (Bongaarts 1983 : 21) ; par exemple, la population française des XVII^e-XVIII^e siècles pour laquelle Louis Henry a créé une base de données à partir des registres paroissiaux (Henry 1978)²⁹.
- Les populations du XX^e siècle avec une culture spécifique forte : Hutterite³⁰, Amish³¹, Mormon³², étudiées par exemple par Larsen (1993)³³, Heckman (1987), Tietze (1957), Sheps (1965) ou Eaton (1953).

²⁸ La transition démographique se définit comme le « passage d'un régime démographique traditionnel, où la fécondité et la mortalité sont élevées, à un régime moderne de fécondité et mortalité beaucoup plus faibles. L'évolution d'un régime de fécondité dite "naturelle" (non dirigée par les couples) vers un régime de fécondité "dirigée" peut être aussi qualifiée de transition de la fécondité. La période de baisse de la mortalité est qualifiée de transition épidémiologique ou de transition sanitaire. Elle s'accompagne d'une amélioration de l'hygiène, de l'alimentation et de l'organisation des services de santé et d'une transformation des causes de décès, les maladies infectieuses disparaissant progressivement au profit des maladies chroniques et dégénératives et des accidents. » (définition tirée du serveur INED, www.ined.fr/populati/lexique/lexique.htm). Pour une présentation de la transition démographique, voir « La transition démographique : étapes, formes, implications économiques. Etude de séries temporelles (1720-1984) relatives à 67 pays » (Chesnais 1986, traduit en anglais : Chesnais 1992) et « Transformation of the French demographic landscape 1806-1906 » (Bonneuil 1997).

²⁹ Cette base de données historiques dénommée « enquête Henry » reste une source de données originale et exploitée à l'INED (Renard 1997 ; Séguy 1997, 1999, 1999b ; Rozental 1996 ; Le Mée 1995 ; Charbonneau 1995 ; INED 1977).

³⁰ Les Hutterites forment une secte anabaptiste. D'origine suisse (langue allemande), le mouvement est né en 1520 et fût unifié par Jakob Hutter en 1529. Après deux siècles d'errance, ils émigrèrent aux Etats-Unis entre 1874 et 1879 dans le Nord-Dakota. La communauté Hutterite est désormais présente dans le Dakota, le Minnesota et le Canada. Basée sur un principe de biens communs, la population Hutterites est caractérisée par une grande homogénéité socio-économique de ses membres. Pour une présentation des Hutterites, cf. Larsen (1993 : 84-85) qui aborde les questions historiques, culturelles et socio-économiques ; Stevenson 1989 et la page internet de Capp (<http://www.arkham.be/photo/CurExp/capp.htm>).

³¹ Les Amishs sont les descendants de suisses anabaptistes. Le groupe émerge à la fin du XVII^{ème} siècle sous la direction de Jakob Ammann. En 1727, la communauté Amish émigra en Pennsylvanie. Pour une présentation des Amish, cf. Hewner 1997, Wasao 1996, Stevenson 1989, Houdaille 1971 et la page internet de Allan J. Sim de l'Université Robert Gordon (<http://web.rgu.ac.uk/subj/ass/amish.htm>).

³² Les Mormon forment une secte religieuse : « The Church of Jesus Christ of Latter-Day Saints ». Fondée aux Etats-Unis en 1838 par Joseph Smith, la communauté s'établit en 1846 en Utah (Salt Lake City). Pour une présentation des Mormons, cf. Jarvis 1992 (page internet : <http://www.mormons.org>), Brigham 1990.

³³ Larsen et Vaupel expliquent ainsi leur choix : « We chose this populations [Hutterites de l'Amérique du Nord] for the same reasons many other demographers have chosen to analyze it. Most important, the population appears to be a natural-fertility population with no evidence of use of contraception. In

- Les populations polygames, par exemple la noblesse chinoise étudiée entre 1644 et 1911 (Lee 1995), des populations africaines (Johnson 1989) ou encore la population Mormon du XIX^e siècle (Bean 1986)³⁴. Ce type de population a un intérêt tout particulier pour l'étude de l'effet de l'âge de l'homme ainsi que nous le verrons par la suite.

L'étude de la fécondité des populations en régime de fécondité naturelle a été menée : (i) à partir d'histoires reproductives complètes (femme de plus de 45 ans), (ii) à partir des intervalles protogénésiques (intervalle entre le mariage et la première naissance vivante) et intergénéésiques (intervalles entre deux naissances vivantes successives).

√ **Limites et difficultés des études en régime de fécondité naturelle**

Plusieurs difficultés entravent l'étude de la fertilité à partir des taux de fécondité naturelle :

- Les taux de fécondité naturelle sont la résultante du niveau de fertilité mais également de l'*action de variables socioculturelles* (l'allaitement, l'abstinence post-partum ...) qui rendent difficile l'interprétation des résultats en terme de fertilité. Ces difficultés sont moins importantes lorsqu'on travaille sur l'intervalle protogénéésique : « Le problème de la détermination du degré de fertilité des couples encore fertiles, à partir d'observation de la fécondité naturelle, a fait l'objet de travaux relativement nombreux. Cependant nos connaissances en la matière demeurent rudimentaires, sauf pour la période qui succède immédiatement au mariage. Ceci provient de ce qu'il est relativement facile, ainsi que nous le verrons, de déterminer la fertilité moyenne d'un groupe de nouveaux mariés. Celle de couples mariés depuis plusieurs années est, par contre, beaucoup plus difficile à saisir. » (Vincent 1961 : 167).
- *Les sources de données ne sont pas toujours de bonne qualité* : « Reliable data on populations in a state of natural fertility are difficult to obtain : often, by the time a society has developed a statistical system capable of providing high-quality data, family-

addition, the data are readily available and appear to be reliable and there is relatively little missing information about women's reproductive histories. » (Larsen 1993 : 82).

³⁴ L'église L.D.S. (The Church of Jesus Christ of Latter-Day Saints) a reconnu comme légitime les unions multiples des hommes entre 1842 et 1890. Bean (1986) travaille sur une population de 2 534 hommes polygames comptant pour 7 378 mariages.

size limitation practices have also spread. Thus much of the work of natural fertility has been done within the framework of historical demography though analysis of genealogies or, more commonly, of data assembled from parish registers through family reconstitution. » (Knodel 1983 : 65).

- *L'hypothèse de régime de fécondité naturelle est difficile à valider* : « Populations have to be found where birth control is not practiced, or populations where control is so limited that it does not effectively modify fertility. The latter condition would appear to be less restrictive but actually it is very difficult to be certain that a given population fulfills these requirements. In the great majority of cases, one simply forms a hypothesis based on considerations of time, place, thought, culture, type of society, etc. » (Henry 1961b : 81).

- *Les estimations doivent être redressées des conceptions pré-nuptiales*. Ces dernières ne peuvent être exclues de l'analyse si elles sont nombreuses car les couples avec des conceptions pré-nuptiales représentent un sous-échantillon sélectionné sur sa bonne fertilité. De plus, si les conceptions pré-nuptiales sont nombreuses et constituent une cause de mariage, l'âge au mariage des couples est lié à leur niveau de fertilité, d'où un biais de sélection sur l'âge d'entrée en exposition à la procréation. James Wood (1994) remarque que « Ideally we would like to work with data from a population with a very wide spread in the age at marriage [pour pouvoir étudier l'effet de l'âge sur l'intervalle protogénésique] but little, if any, premarital conception at any age. Such data are difficult to find, however » (Wood 1994 : 407).

- *Il est difficile d'extrapoler les résultats trouvés sur une population de type moderne* : des nombreux facteurs de risque sont susceptibles d'introduire une hétérogénéité inter-populations : l'hygiène de vie et en particulier les maladies sexuellement transmissibles (Biraben 1996), la nutrition, les effets de la durée de mise en union, les comportements sexuels.

- *Dans l'étude des populations polygames, des problèmes particuliers surgissent*. Il a été posé l'hypothèse d'une fécondité plus faible dans les unions polygames que dans les unions monogames (cette hypothèse est dite *polygyny-fertility hypothesis*). Cette variabilité pourrait s'expliquer par des facteurs très divers (Bean 1986)³⁵ : durée des

³⁵ A partir de données sur des unions polygames mormons du XIX^e siècle, Bean (1986) étudie l'effet de cinq facteurs de variation sur la fécondité des unions polygames : l'âge au mariage de la femme, le nombre de co-épouses, le comportement de séparation des époux, la durée d'union au 45^e anniversaire de

unions, âge de la femme au mariage, âge de l'homme au mariage, nombre de co-épouses, rang de l'union, comportement de séparation des époux selon le nombre d'épouses (mari "partageant" son temps entre différentes épouses, en particulier s'il existe des demeures séparées pour chaque femme), fréquence de l'activité sexuelle par union. James Wood (1990b : 235) estime qu'il serait nécessaire de développer des modèles multivariés avec covariables afin d'étudier la part de ces différents facteurs de variabilité pour pouvoir expliquer la variabilité de la fécondité des populations polygames. L'étude des populations polygames est d'autant plus difficile que l'un des motifs pour prendre une nouvelle épouse est l'incapacité du mari à avoir un (nouvel) enfant avec les épouses précédentes : « The results [sur une population d'hommes Camerounais] indicate that men's desire for more children drives their desire for additional wives and not the contrary » (Speizer 1995 : 199).

3.2 Délais de conception et fausses couches

Les populations de type moderne (par exemple la France de cette fin de XX^e siècle) sont caractérisées par :

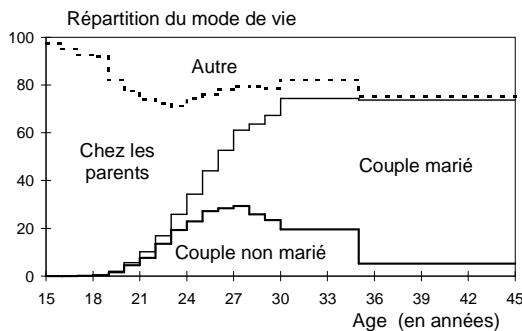
- *L'existence de couples "non légitimes"* (entendez par là que la mise en union n'a donné lieu à aucun acte enregistré) (Leridon 1994b). En fait, il s'est développé des modalités de mise en union très hétérogènes qui rendent difficile la définition même du concept de couple : « La diversité des modes de vie en couple est telle qu'il devient de plus en plus difficile de cerner ce qu'est une union. » (Locoh 1996 : 54) (Leridon 1988)³⁶. Escaffit (1997 : 22-23) estime que le couple est devenu une

la femme et l'âge de l'homme au mariage. La prise en compte de chacun de ces facteurs permet de réduire la variabilité de la fécondité des unions polygames. Dans un premier temps, Bean conclut que la plus faible fécondité des unions polygames est liée à une diminution de la fécondité dans les unions de rang supérieur, par contre cette baisse n'existe pas dans les unions de rang un. Dans un deuxième temps, Bean conclut que la descendance finale présente toujours une variabilité par rang d'union après contrôle de l'âge de la femme au mariage, l'âge de l'homme au mariage et la durée de l'union au 45^e anniversaire de la femme.

³⁶ « Lorsqu'un réalité sociale est en plein changement, les mots employés pour la décrire peuvent comporter des pièges. Nous avons utilisés jusqu'ici indifféremment les mots "cohabitation", "concubinage", "union libre", ou "couple non marié". Etymologiquement, ils ne sont pourtant pas synonymes. La cohabitation implique simplement que l'on réside dans le même logement (ou dans le même ménage, puisque la définition statistique du ménage coïncide exactement avec celle de la résidence principale) ; un "couple cohabitant" pourrait donc aussi bien être marié que non mariés, et c'est seulement par pure convention de langage qu'on désigne habituellement ainsi un couple non marié. Le *concupin* est celui qui "couche avec" ou, si l'on préfère, qui "partage la couche de" la concubine ; on admet que ce

« notion floue et malléable ». La répartition des modes de vie par âge en France est rapportée sur la Figure 1.3a. Ces couples non mariés ne peuvent être négligés dans les études sur la reproduction puisqu'ils comptent désormais en France pour 50% des naissances de rang un et pour 27% des naissances de rang supérieur à un (Toulemon 1996, 1994).

A) Modes de vie par âge en France en 1996 (données issues de l'enquête Emplois de l'INSEE de 1996 : 118-119)³⁷



B) Utilisation des méthodes contraceptives parmi les femmes âgées de 20-44 ans en France en 1994 (données issues de l'enquête Fécondité de l'INED de 1994)³⁸

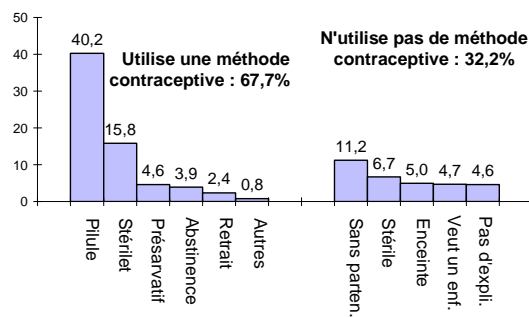


Figure 1.3 : Vie en couple et recours aux méthodes contraceptives en France

– *Un recours massif aux méthodes contraceptives* (Leridon 1998, 1997b, 1987c ; Toulemon 1991). La Figure 1.3b rapporte la distribution des méthodes contraceptives utilisées en France. Parmi 100 femmes en vie fertiles, 85,6 ne sont pas exposées à la reproduction car elles utilisent des méthodes contraceptives, sont stériles ou n'ont pas de partenaire sexuel.

Ces deux caractéristiques rendent les sources statistiques classiques (enregistrement des mariages, des décès et des naissances) impropres à l'étude de la fertilité, la population de couples exposés à la procréation ne pouvant plus être déterminée à partir de ces données. L'utilisation de données d'enquêtes est donc devenue nécessaire à l'étude de la fertilité dans les populations en régime de fécondité contrôlée.

partage vaut cohabitation et vie en couple. Enfin, une union libre désigne une forme de vie en couple sans mariage, mais rien n'indique qu'elle implique forcément cohabitation. » (Leridon 1988 : 335).

³⁷ Les résultats de cette enquête ont été publiés sous la direction de Champsaur 1996. La dernière classe d'âge est ouverte (35 ans et plus). Sur la figure, elle est fixée arbitrairement à 45 ans.

³⁸ Les résultats de cette enquête sont présentés par Laurent Toulemon (1996b).

√ Les sources

Les enquêtes démographiques sont généralement rétrospectives, basées sur les déclarations des femmes, elles permettent de mesurer la fécondabilité apparente (à partir du délai de conception) et le risque apparent de décès du conceptus (à partir des issues de grossesse). L'INED a mené plusieurs études de ce type, la dernière en date étant l'enquête sur les « Situations Familiales et l'Emplois » de 1994 (Toulemon 1996b). Les épidémiologistes ont également mené des études de ce type. Mais contrairement aux démographes qui constituent des échantillons représentatifs de la population générale, les épidémiologistes ont souvent étudié des populations de femmes enceintes ou ayant récemment accouché. Comme exemple, citons l'enquête française menée auprès de 3 398 parisiennes enceintes entre 1980 et 1982 (Job-Spira 1985).

Des enquêtes par suivi de cohortes ont été menées par les épidémiologistes. Lorsque ce suivi est accompagné d'un protocole de tests réguliers de grossesses, l'enquête permet d'estimer la fécondabilité reconnaissable et le risque reconnaissable de décès du conceptus. Ce type de données a été collectées par Wilcox (1988) sur une cohorte de 221 femmes.

√ Limites et difficultés des données d'enquêtes

Les données d'enquêtes, et plus particulièrement les données d'enquêtes rétrospectives, sont soumises à différents biais³⁹ :

- *Des biais de mémoire* (Riandey 1994, 1995 ; Auriat 1996). Selon le type d'information demandée, le biais de mémoire est plus ou moins important (Tableau 1.2).

³⁹ Les biais liés aux données sur le temps requis pour concevoir ont largement été discutés par les épidémiologistes dans le cadre de la recherche de facteurs de risque (études comparant le TNC d'une population exposée et d'une population non-exposée à un facteur de risque). Dans ce cadre, voir : Baird 1994 ; Weinberg 1994c ; Spira 1997, 1998b.

Tableau 1.2 : Biais de mémoire en fonction de l'information demandée

Déclarations portant sur :	Qualité de l'information
Les naissances vivantes	Ainsi que le remarque Auriat : « Il est presque certain qu'une personne qui ne souffre pas d'une maladie affectant la mémoire telle que l'amnésie ou la maladie d'Alzheimer, ne peut pas oublier qu'elle s'est mariée ou qu'elle a eu un enfant. Le problème majeur des données rétrospectives sur les événements démographiques est alors l'exactitude du souvenir des dates. » (Auriat 1996 : 145). Olson (1997 : 62, tableau 4) trouve une concordance parfaite (100%) entre les déclarations des femmes et une source sûre (les dossiers médicaux) sur le nombre de naissances vivantes. Becker (1996, 1996b) et Leridon (1987b) ont étudié la concordance entre conjoints sur le nombre de naissances vivantes, elle est respectivement de 90% aux Etats Unis ⁴⁰ et de 98% en France. Enfin Auriat estime que le taux d'erreur sur la datation serait inférieure à 2% chez les femmes et supérieure à 6% chez les hommes (Auriat 1996 : 145, tableau 1).
Les fausses couches	Les déclarations sur les grossesses qui ne se sont pas terminées par une naissance vivante sont de moins bonnes qualités : Leridon (1987b) trouve une concordance entre les déclarations des conjoints sur le nombre 'd'autres grossesses' de 87%. Olson (1997 : 62, tableau 4) trouve une concordance de 89% entre les déclarations des femmes et une source sûre (les dossiers médicaux) sur le nombre de fausses couches ; Becker (1996, 1996b) rapporte une concordance entre conjoints de 71% sur le nombre de fausses couches vécues par le couple ; Wilcox et Horney (1984) ⁴¹ estiment que 25% des femmes oublient de rapporter un événement de décès du conceptus lors d'un interview rétrospectif, ce pourcentage tombe à 18% si l'on ne considère que les événements datant de moins de 10 ans et il monte à 27% si l'on ne considère que les événements datant de plus de 20 ans.
Les délais de conception	L'information sur les délais de conception est sans doute encore plus sensible aux biais de mémoire. Néanmoins, Joffe (1993, 1995, 1997, 1997b) estime que les données collectées rétrospectivement (à l'aide d'un auto-questionnaire court) sont concordantes au niveau du groupe avec celles collectées dans d'autres sources de données (interviews détaillés et données prospectives) ; il conclut : « Valid data [on Time-To-Pregnancy] at a group level can be derived retrospectively, with a long duration of recall, using a short questionnaire and without the necessity of very large populations. Potential biases have been identified that can be minimised by careful design and analysis. » (Joffe 1997 : 13).

⁴⁰ Becker (1996, 1996b) rapporte des niveaux de concordance sur le nombre de naissances vivantes de 93% en Afrique (Nigeria) et de 76% en Asie (Inde).

⁴¹ L'objectif de cette étude est de tester la qualité des données sur les fausses couches dans les études rétrospectives. Wilcox et Horney (1984) étudient la validité des déclarations rétrospectives de 384 femmes dont l'histoire génésique a été recueillie par ailleurs de manière prospective dans l'étude « Menstrual and Reproductive Health Study ».

- *Des biais de sélection.* Premièrement, les couples à haut risque de décès du conceptus vont avoir des épisodes reproductifs plus nombreux afin de mettre au monde un enfant vivant, les grossesses des couples à risque sont donc surreprésentées. Ce problème est particulièrement sensible dans les études analysant les dernières grossesses (Weinberg 1994 ; Wilcox 1982⁴²). Deuxièmement, dans les études du temps requis pour concevoir, deux types de sélection peuvent intervenir. D'une part, les grossesses non planifiées sont exclues des analyses, or ces grossesses non planifiées surviennent majoritairement chez des couples hyperfertiles. En les excluant de l'analyse, on sous-estime la fécondabilité (Baird 1994)⁴³. D'autre part, les couples n'ayant pas atteint le nombre d'enfants désirés aux âges élevés, et s'exposant encore à la reproduction, sont susceptibles d'être des couples ayant des difficultés reproductives (puisque'il leur faut un intervalle plus important pour obtenir le nombre d'enfants qu'ils désirent).
- *Des données censurées.* Les délais de conception des couples à faible fécondabilité sont soumis à des effets de censure, d'autant plus que les délais de conception longs (plus de 2 ans par exemple) sont parfois exclus des études (Baird 1994 : 162). Du fait de ces problèmes de censure, il est difficile de séparer les cas d'hypofertilité des cas de stérilité.
- *Existence de risques concurrents.* Dans l'étude de la fertilité, deux issues de grossesse sont considérées : les naissances et les décès spontanés du conceptus. Cependant, la survenue d'une interruption volontaire de grossesse (I.V.G.) constitue un risque concurrent. Les I.V.G. sont souvent exclues des analyses : on considère que la grossesse est un échec de contraception. Le traitement des interruptions thérapeutiques de grossesses est plus difficile : il s'agit généralement de grossesses à haut risque de décès spontané du conceptus, et leur exclusion entraîne une sous-estimation du risque de décès.

⁴² Wilcox et Gladen (1982) testent l'hypothèse d'une augmentation du risque de fausse couche avec la parité. Après avoir fait un point sur les travaux montrant un tel effet, ils construisent un modèle basé sur trois variables : (i) un risque de fausse couche hétérogène parmi les femmes, (ii) un effet de sélection (les couples subissant une fausse couche essaient à nouveau de procréer pour obtenir une naissance vivante), (iii) une augmentation du risque de fausse couche avec l'âge de la femme. Wilcox et Gladen concluent à partir de simulations que ces trois effets provoquent une augmentation du risque de fausse couche avec la parité.

⁴³ Baird *et al.* (1994) discutent les biais de sélection des études prospectives et rétrospectives recueillant des informations sur le temps requis pour concevoir dans le cadre de l'étude de facteurs de risques (comme la pilule ou le tabac).

- *Biais liés à la variabilité de la date de découverte de la grossesse.* Selon la date de découverte de la grossesse, on n'estime pas la même fécondabilité ni le même risque de décès du conceptus. Dans des études sans protocole de test de grossesse, la date de découverte de la grossesse varie d'une femme à l'autre (selon son empressement à faire un test de grossesse). De plus, si les données portent sur des époques différentes, il peut exister une certaine variabilité sur les performances des tests de grossesse entraînant une autre source d'hétérogénéité.
- *Des biais de déclaration.* Dans les enquêtes rétrospectives, certains avortements provoqués sont « dissimulés en avortements spontanés » (Leridon 1987 : 426).
- *Des biais de génération.* Dans les enquêtes rétrospectives, les données peuvent porter sur des grossesses survenues à des dates très différentes, ce qui introduit une hétérogénéité sur le contexte de la grossesse. Plusieurs variables peuvent avoir une influence : les techniques médicales, le protocole de suivi des grossesses, les tests de grossesses.

Le mesure de la fertilité à partir de l'observation d'intervalles reproductifs (qu'il s'agisse des intervalles intergénésiques, protogénésiques ou des délais de conception) pose donc différents problèmes, au point que « because of such difficulties, at least one author has concluded that fecundability cannot be estimated reliably from the survey data normally available to demographers (Menken 1975) » (Wood 1988 : 86). Dans ce contexte, la recherche de méthodes d'estimations indirectes de la fertilité (c'est-à-dire sans utiliser les observations d'intervalles reproductifs) est apparue, et plus particulièrement l'idée de développer des modèles biologiques de la fertilité.

4. Analyse de la fertilité à partir d'un modèle biologique

Une deuxième approche pour étudier la fertilité consiste à construire un modèle biologique à partir des paramètres de la reproduction. La fécondabilité ($F(a_c)$) et le risque de décès du conceptus ($R(a_c)$) dépendent de paramètres féminins, de paramètres masculins et de paramètres liés au couple (Thonneau 1992, 1993b). Pour éclairer ce modèle théorique, nous avons envisagé dans le Tableau 1.3 le type de paramètres pouvant être impliqués.

Tableau 1.3 : Exemples de paramètres du modèle biologique de la fertilité

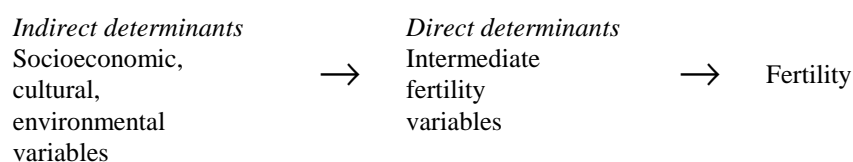
	<i>Fécondabilité</i>	<i>Risque de décès</i>
<i>Femme</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Probabilité d'ovulation – Perméabilité des trompes – Qualité du mucus vaginal 	<ul style="list-style-type: none"> – Qualité chromosomique de l'ovule – Aptitude de l'utérus à mener à terme une grossesse
<i>Homme</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Production spermatique – Capacité à éjaculer 	<ul style="list-style-type: none"> – Qualité chromosomique du spermatozoïde
<i>Couple</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Fréquence des relations sexuelles 	

√ Les étapes de la construction d'un modèle biologique de la fertilité

La construction d'un modèle biologique de la fertilité est une démarche en trois étapes : (i) décomposer le processus reproductif pour déterminer les paramètres de la procréation (ii) estimer les paramètres de la reproduction, (iii) construire un modèle de la fertilité à partir des paramètres retenus.

Pour étudier les paramètres de la fertilité, les démographes ont été amenés à décomposer le processus reproductif en 'variables intermédiaires' (en anglais : *proximate determinants*) : c'est-à-dire en « factors which reduce fertility directly through the reduction of the probability of conception or fetal loss » (Hobcraft 1984 : 21). Cette approche a été développée par Bongaarts (1978, 1978b, 1983, 1983b)⁴⁴. En une vingtaine d'années, l'approche par les 'variables intermédiaires' s'est affinée

⁴⁴ John Bongaarts définit ainsi la notion de *proximate determinants* ou *intermediate fertility variables* : « In general, the biological and behavioral factors through which socioeconomic, cultural, and environmental variables affect fertility are called intermediate fertility variables. The primary characteristics of an intermediate fertility variable is its direct influence on fertility. If an intermediate fertility variable, such as the prevalence of contraception, changes, then fertility necessarily change also (assuming the other intermediate fertility variable remain constant), while this is not necessarily the case for an indirect determinant such as income or education. Consequently, fertility differences among populations and trends in fertility over time can always be traced to variations in one or more of the intermediate fertility variables. The following simple diagram summarizes the relationships among the determinants of fertility :



» (Bongaarts 1978b : 105-106).

Bien que les travaux de Bongaarts soient à l'origine du développement des études par les 'variables intermédiaires', cette notion avait déjà été introduite par Davis et Blake (1956) ainsi que le souligne Bongaarts (1978b : 106).

(Stover 1998)⁴⁵ : le nombre de paramètres cités (cf. Tableau 1.4) par Wood (1994b : 69) est double de celui de Bongaarts (1978). Ces développements sont liés à une prise en compte de plus en plus importante des phénomènes biologiques déterminant la fertilité.

Tableau 1.4 : Liste des variables intermédiaires identifiées par Bongaarts (1978b) et Wood (1994b : 71, tableau 3.4)

Liste des variables intermédiaires par :	
Bongaarts (1978b : 106-107) ⁴⁶	Wood (1994b : 71)
<p><i>I. Facteurs d'exposition</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Proportion d'individus mariés 	<p><i>I. Facteurs d'exposition</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Age au mariage ou à l'entrée en union sexuelle • Age à la ménarche • Age à la ménopause • Age à la survenue d'une stérilité pathologique
<p><i>II. Facteurs de la fécondité naturelle</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Infertilité faisant suite à une grossesse (fonction de la durée d'allaitement) • Fréquence des relations sexuelles • Durée de la période féconde • Décès intra-utérin du conceptus • Stérilité avant la ménarche et après la ménopause au plus tard 	<p><i>II. Facteurs de susceptibilités</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Infertilité faisant suite à une grossesse (fonction de la durée d'allaitement) • Délai de conception déterminé par : <ul style="list-style-type: none"> * Fréquence des inséminations (sexuelles) * Durée des cycles ovariens * Proportion de cycles anovulatoires * Durée de la période féconde dans le cycle sachant qu'il y a eu insémination * Probabilité de conception suite à une unique insémination durant la période féconde • Probabilité de décès du conceptus • Durée de la période d'infertilité liée à une grossesse se terminant par un décès du conceptus (= durée de la gestation + période d'infertilité faisant suite à une fausse couche) • Durée de la période de gestation donnant lieu à une naissance vivante
<p><i>III. Facteurs de la fécondité contrôlée</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Contraception • Avortements provoqués 	

⁴⁵ John Stover fait un bilan des développements apportés à l'approche des variables intermédiaires dans un article intitulé « Revising the proximate determinants of fertility framework : what have we learned in the past 20 years ? ». Il conclut son analyse ainsi : « The Bongaarts model of the proximate determinants of fertility is one of the most widely used tools in fertility analysis. Since it was first published, it has been applied in hundreds of analyses and has influenced the collection and reporting of fertility data. » (Stover 1998 : 265).

⁴⁶ Ces 8 variables ont été identifiées par Bongaarts à partir des 11 variables intermédiaires proposées par Davis (1956) en effectuant des regroupements. Chaque facteur est discuté par Bongaarts (1978b : 107).

La deuxième étape pour construire un modèle biologique est d'estimer la valeur de ces paramètres de la fertilité. L'estimation de chacun d'eux constitue un domaine de recherche. Pour obtenir des estimations de l'ensemble des paramètres, il est nécessaire de s'appuyer sur les résultats de nombreuses recherches, certaines dans le domaine démographique (par exemple pour l'estimation de la durée d'infertilité liée à l'allaitement), d'autres dans le domaine épidémiologique (par exemple les estimations de la probabilité d'ovulation par cycle).

Dans un troisième temps, les paramètres ainsi définis et estimés, sont utilisés pour construire un modèle de la fertilité. Depuis vingt ans, la liste des variables intermédiaires s'est allongée, entraînant la construction de modèles plus complexes. Depuis le modèle de Henri Leridon (1977b)⁴⁷ basé sur la fécondabilité, le risque de fausse couche et l'incidence de la stérilité, de nombreux paramètres sont venus enrichir les modélisations de la fertilité. Le modèle « de base »⁴⁸ est désormais :

$$P = P_o \times P_f \times P_v$$

où : P : fécondabilité effective
 P_o : probabilité que l'ovule soit émis
 P_f : probabilité que l'ovule soit fécondé
 P_v : probabilité que l'oeuf soit viable (c'est-à-dire le complément à un du risque total de décès du conceptus)

√ Le modèle de Wood et Weinstein (1988)

Cette voie de recherche pour l'étude de la fertilité n'a été que peu développée. Le modèle de Wood et Weinstein (1988) apparaît dans ce domaine comme une référence à peu près unique. Ce modèle est détaillé dans l'annexe A, nous allons donc le présenter

⁴⁷ Ce modèle dit SIMULA a pour objectif de simuler la vie reproductive d'une cohorte de femmes âgées de 15 à 49 ans à partir d'une méthode Monte Carlo. Les événements simulés dans ce modèle peuvent être classés en deux catégories : les événements d'exposition à la reproduction (ne pas décéder, être mariée) et les événements de susceptibilité à la reproduction mesurés par la fertilité. La fertilité est simulée à l'aide de trois indicateurs : la fécondabilité, le risque de décès du conceptus durant la grossesse et l'âge d'acquisition de la stérilité définitive. La fécondabilité et le risque de décès du conceptus varient avec l'âge de la femme. De plus, la fécondabilité varie d'une femme à l'autre selon l'âge auquel elle atteint le stade de stérilité.

⁴⁸ Ce modèle a été présenté par différents auteurs, en particulier par James (1979), Spira (1981), Schwartz (1981b), Goldman (1989 : 147).

de manière succincte⁴⁹. La fécondabilité effective, P , est fonction de la fécondabilité totale, P_t , et du risque total de mortalité du conceptus, R_t :

$$P = \frac{P_t(1 - R_t)}{1 + P_t d R_t}$$

avec d : espérance de la période de non-potentialité associée à un décès intra-utérin (temps de gestation de la grossesse qui se termine par un décès, et temps post-partum d'infécondité)

Le risque de décès du conceptus, R_t , est estimé à partir des estimations réalisées dans neuf études. La fécondabilité totale, P_t , est la moyenne pondérée de la probabilité de conception par cycle, sachant le nombre de relations sexuelles survenues durant un cycle menstruel (n), par la probabilité de survenue de n relations sexuelles durant le cycle menstruel :

$$P_t = Pr(c) = \sum_{n=0}^{\infty} Pr(c/N=n) Pr(N=n)$$

La probabilité de conception, sachant le nombre de relations sexuelles, est ensuite décomposée comme une fonction de la probabilité d'ovulation et du nombre de relations sexuelles survenant durant la période féconde du cycle de la femme :

$$Pr(c/N=n) = \sum_{i=1}^n Pr(c/I=i) Pr(I=i/N=n,o) Pr(o)$$

avec c : survenue d'une conception durant un cycle ovarien
 N : nombre de relations sexuelles survenues durant un cycle
 I : nombre de relations sexuelles survenues durant la période féconde
 o : survenue d'une ovulation durant un cycle ovarien

√ Limites et difficultés de la modélisation biologique de la fertilité

Les limites liées à ce type de modélisation sont :

- Les difficultés pour obtenir de bonnes estimations de l'ensemble des paramètres du modèle. Pour certains paramètres, il peut ne pas exister d'estimation.
- Des sources multiples puisque les estimations sont issues de différents travaux.
- Les difficultés pour valider les résultats du modèle.

⁴⁹ L'objectif du modèle de Wood et Weinstein (1988) est d'étudier les effets de l'âge de la femme. Dans cette première présentation, nous n'abordons pas ce point et présentons le modèle sans effet d'âge.

5. P.M.A. : un cadre quasi expérimental pour l'étude de la fertilité

Avec le développement des méthodes de procréations médicalement assistées (P.M.A.), des bases de données ont été constituées afin d'évaluer les taux de réussite de ces méthodes (Mouzon 1993 ; Alnot 1995). Ces données ne renseignent pas sur le niveau de fertilité naturelle des couples, mais elles permettent d'étudier l'action de certains facteurs. En effet, les procréations en P.M.A. fournissent un cadre quasiment expérimental pour étudier la reproduction⁵⁰, puisque certains paramètres (comme l'activité sexuelle) sont contrôlés : « Studies in apparently normal women undergoing donor insemination represent a near ideal model for evaluating the changes in reproductive potential » (Scott 1995 : 2). On a pu ainsi étudier le jour du cycle le plus propice à l'insémination pour obtenir une conception, les paramètres prédictifs de la fertilité comme la qualité de la glaire cervicale de la femme ou la qualité du sperme de l'homme (Parinaud 1997 ; Lansac 1990 ; Paulson 1990), les conditions physiologiques de la fusion entre le spermatozoïde et l'ovocyte humain (Wolf 1997).

√ **Limites et difficultés des données de P.M.A.**

Cependant, ces données de P.M.A. présentent plusieurs limites :

– Les procréations ont lieu dans des conditions très particulières (optimisation du jour d'insémination, stimulation hormonale de la femme, sélection des spermatozoïdes, manipulation des gamètes ...) qui rendent difficiles les extrapolations au cas naturel : « It is difficult to know to what extent the results of the C.E.C.O.S. studies approximate to those of natural reproduction. However, AID with frozen donor semen now appears to provide to the best means of minimizing the influence of associated variables and other sources of bias » (CECOS Fédération 1993 : 241). Ces différences se traduisent par une fécondabilité effective beaucoup plus faible en P.M.A. qu'en reproduction naturelle : 10-15% de naissances vivantes par cycle d'insémination en I.A.D. et en F.I.V (Spira 1984 : 12 ; Templeton 1996), contre 20-30% de naissances par cycle naturel. D'autre part, des résultats contradictoires ont été mis en évidence entre les fécondations naturelles et les fécondations médicalement assistées, par exemple sur le niveau du

⁵⁰ « [L'I.A.D. a permis] de faire progresser les connaissances en matière de reproduction humaine et sert actuellement de laboratoire biologique » (Lansac 1990 : 505).

risque de fausse couche en fonction du jour d'insémination ou sur le sex-ratio en fonction du jour d'insémination (Spira 1993 : 282).

- La population étudiée (les couples sélectionnés pour une P.M.A.) constitue une population très particulière, sélectionnée sur son infécondité.
- L'estimation des taux de réussite en P.M.A. est difficile car les couples hypofertiles ont une probabilité non nulle de concevoir naturellement (Leridon 1984 ; Spira 1987). Les couples ayant recours aux P.M.A. sont sélectionnés sur leur durée d'infécondité (généralement une ou deux années). Cette méthode de sélection amène à trouver en P.M.A. des couples fertiles qui ont une chance non nulle de procréer sans assistance médicale. Ainsi, dans une population de couples sélectionnés à partir d'une durée d'infécondité d'un an, la probabilité de concevoir est de 41% parmi les couples ayant recours à une aide médicale, et de 35% parmi les couples n'ayant pas recours à cette aide (Collins 1983). La différence entre les deux groupes reste donc modeste (notons, néanmoins, que le fait d'appartenir au groupe des traités ou des non traités est corrélé au type de diagnostic posé et donc aux chances du couple de procréer naturellement). Ces observations amènent à conclure qu'une partie des conceptions obtenues dans les programmes de P.M.A. ne sont pas attribuables au traitement médical et ne devraient pas être comptabilisées dans les taux de réussite en P.M.A..

Conclusion

La notion de fertilité prend sens au niveau du couple. L'étude de son évolution avec l'âge doit donc être envisagée en terme d'âge de la femme et d'âge de l'homme. La mesure de la fertilité repose sur une évaluation de l'aptitude à concevoir, à partir d'un indice nommé fécondabilité, et de l'aptitude à mener à terme une grossesse, à partir du risque de décès du conceptus. Une mesure globale de la fertilité peut être établie à partir de la fécondabilité effective (qui repose sur la mesure des naissances vivantes). La fertilité a été étudiée à la fois par les démographes et par les épidémiologistes. Selon l'approche utilisée, les données peuvent être très différentes : de l'étude des registres de naissances dans des populations historiques à l'étude des paramètres physiologiques des couples ayant recours aux P.M.A., le panel est large.

Chapitre 2 :

D’une étude “asexuée” de la fertilité ...

Dans notre revue des travaux menés sur l’évolution de la fertilité avec l’âge, le premier constat qui s’impose est une absence pratiquement totale des hommes : le couple est ramené à la femme, si bien que la reproduction humaine semble être “asexuée” ! Cet état de la recherche nous a conduit à découper notre analyse en deux chapitres : un premier où les études “asexuées” (ne prenant en compte que la femme) sont analysées et un second où l’on aborde les quelques études “sexuées” (prenant en compte à la fois la femme et l’homme). Ce chapitre est consacré aux études “asexuées”.

Dans un premier temps, nous allons justifier notre affirmation d’une approche globalement “asexuée” dans l’étude de la fertilité : après avoir constaté l’absence des hommes nous en expliquerons les raisons. Puis, nous verrons comment les démographes ont mis en évidence l’existence d’un effet de l’âge “universel”, c’est à dire commun à toutes les populations, sur la fertilité. Cet effet universel sera ensuite analysé dans trois sections où seront abordées successivement l’entrée dans la vie fertile, la sortie de la vie fertile et l’évolution de la fertilité entre ces deux bornes.

1. Où sont les hommes ? Constat et explications

√ Le constat d’une absence

La reproduction est une affaire de couples. Mais, dans son étude, les hommes sont généralement “négligés” : le couple est défini uniquement par les caractéristiques de la femme (en particulier son âge). Les publications établissant un bilan sur l’étude de l’homme en reproduction, qu’il s’agisse de la fertilité ou de la fécondité, sont un constat d’échec :

– L’ouvrage « Dynamics of Human reproduction » (Wood 1994b) fait un bilan des études en reproduction humaine. Sur douze chapitres, seule la moitié d’un chapitre traite

de la contribution masculine au processus reproductif (chapitre 11 : « Marriage and the male contribution »). James Wood débute sa présentation par une boutade : après avoir lu les 482 premières pages de son ouvrage, un lecteur inattentif venu de Mars pourrait conclure que la reproduction humaine est "asexuée" : « The inattentive reader from Mars might still conclude that human reproduce asexually. Such is not the case. » (Wood 1994b : 483). Après avoir effectué une analyse de la possible contribution masculine (en particulier en discutant les caractéristiques spermatiques), James Wood conclut : « The studies reviewed in this chapter suggest two general conclusions about the male contribution to variation in natural fertility. First, not much is known about it. Second, what little is known suggests that it is probably much smaller than the female contribution. It is unclear whether this second conclusion reflects reality or ignorance. And it would be unfortunate if the second conclusion reinforced the first. It seems premature, given our current lack of knowledge, to dismiss any important male contribution simply because our limited studies have not yet detected it. Further research on male factors is essential. » (Wood 1994b : 497-498).

– Dans l'ouvrage « Fertility and the male life-cycle in the era of fertility decline », Coleman (2000) fait un bilan des travaux traitant de la fécondité des hommes. Voici sa conclusion : « When it comes to modern human societies, especially those of the industrial world, this paper can do little more than to add to the complaints of demographers, extending over at least 60 years, that the phenomena of male 'fertility' and reproduction are unreasonably ignored in demography. » (Coleman 2000 : 55)

√ **Les explications**

Plusieurs raisons sont avancées pour expliquer cette absence masculine : (i) des explications biologiques (prépondérance du rôle de la femme dans la reproduction), (ii) des difficultés liées aux données (absence et limites des données), (iii) des difficultés méthodologiques (forte corrélation entre l'âge de la femme et l'âge de l'homme, problème pour traiter une unité statistique tridimensionnelle comme celle du couple).

Voyons, de plus près chacune de ces explications :

- *Prépondérance du rôle de la femme sur celui de l'homme dans le processus reproductif :*

- La femme n'est fertile que quelques heures par mois (au moment de l'ovulation qui se produit au milieu du cycle menstruel de la femme), alors que l'homme est fertile de manière continue. Les moments de fertilité du couple sont donc déterminés par le fonctionnement cyclique de l'appareil reproducteur féminin.
- La majorité des étapes de la reproduction se déroulent dans le corps féminin : conception, gestation, accouchement, lactation. Ainsi, l'approche par les intervalles reproductifs repose sur le "découpage" (plus ou moins fin) de la vie fertile de la femme en une suite d'intervalles. La Figure 2.1 rapporte la représentation proposée par J. Bongaarts (1983).

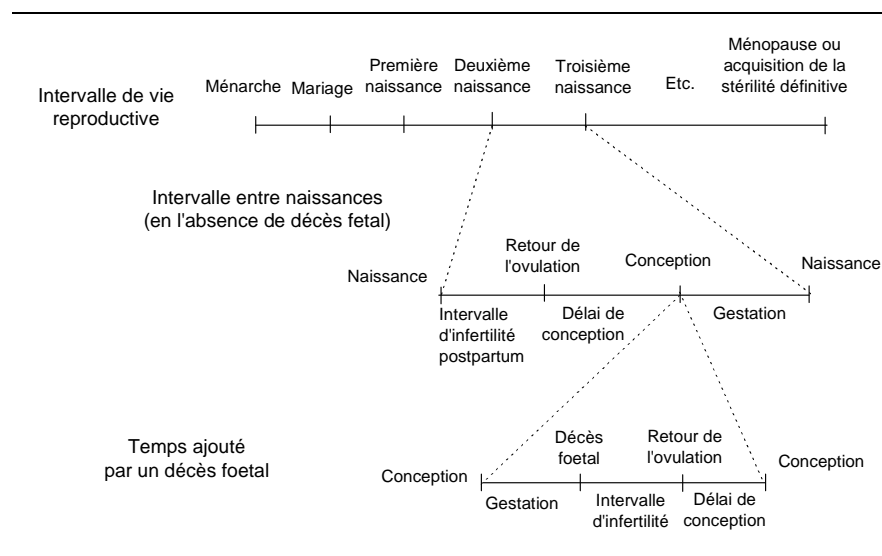


Figure 2.1 : Cycle de vie reproductif de la femme représenté comme une série d'intervalles de temps (reproduit de Bongaarts 1983 : 4, figure 1.1)

- La vie reproductive de la femme est bornée par la survenue de la ménopause (vers 50 ans) alors qu'il n'existe pas de phénomène de "cassure" aussi nette chez l'homme. Certains hommes peuvent rester féconds très tard, ainsi il a été rapporté dans le *Journal of American Medical Association*, le cas d'un homme devenu père à 94 ans (Seymour 1935 : « A case of authenticated

fertility in a man of 94 »)¹ et des paternités tardives d'hommes publics (François Mitterand, Serge Gainsbourg, Yves Montand, Yasser Arafat, Charlin Chaplin) sont régulièrement rapportées dans la presse (Gouslan 1995). La borne supérieure de la vie fertile du couple serait donc déterminée par la ménopause de la femme.

- Un dernier argument parfois avancé est une altération des capacités reproductives plus précoce chez la femme que chez l'homme, si bien que la baisse de la fertilité masculine serait censurée par celle de la femme. Cependant, un tel effet reste à démontrer, trop peu d'études ont été entreprises sur l'évolution des capacités reproductives des hommes avec l'âge pour pouvoir affirmer quoi que ce soit : « It is widely accepted that although the female gradually becomes less fertile with age, the male retains his fertility well into old age. Scientific support to this assumption is, however, lacking. » (Gallardo 1996 : 262).
- *Absence et limites des données sur les hommes.* Un argument souvent avancé pour ne pas prendre en compte les hommes dans l'analyse de la reproduction est l'absence de données :
 - *Dans les sources administratives sur la fécondité.* Seul l'âge de la femme est relevé automatiquement. Pour les naissances hors mariage, l'âge de l'homme ne figure pas toujours sur l'acte de naissance. Laurent Toulemon nous en explique les raisons : « From an anthropological point of view, motherhood is a direct link between the mother and the child, whereas fatherhood is defined from the link between the man and a woman (the child's mother). » (Toulemon 1995 : 1).
 - *Dans les enquêtes de fécondité.* Elles sont généralement menées auprès des femmes (Ünalán 1998).
 - *Dans les études cliniques de la reproduction.* Chez la femme, on dispose d'un indicateur clinique aisément observable en première approche du fonctionnement de l'appareil reproducteur : la survenue cyclique des menstrues. Cet indicateur permet de mesurer : l'entrée en vie fertile (la

¹ L'homme est né en 1840. Après un premier mariage duquel il a eu 16 enfants (sa femme décède en 1925), il se remarie avec une femme de 27 ans qui lui donne un 17^e enfant en 1934 alors qu'il est âgé d'un peu plus de 94 ans. L'homme est jugé en bonne santé au moment des faits.

puberté), la sortie de la vie fertile (la ménopause), l'arrêt de fonctionnement des ovaires (aménorrhée), le mauvais fonctionnement de l'appareil reproducteur (cycles irréguliers). Chez l'homme, aucun signe clinique n'est évident. L'analyse de l'entrée en vie fertile, de la sortie de vie fertile et du fonctionnement de l'appareil reproducteur est beaucoup plus difficile à appréhender.

Outre ce simple constat d'absence de données, on peut avancer plusieurs "raisons" rendant plus difficile la collecte de données auprès des hommes :

- Les hommes fourniraient des réponses de moins bonne qualité que les femmes sur les variables reproductives (cet argument est généralement celui avancé pour justifier les enquêtes de fécondité auprès de populations de femmes). Fikree *et al.* (1993) ont testé la qualité des déclarations des hommes dans un article titré « Can men be trusted ? A comparison of pregnancy histories reported by husbands and wives » et concluent que les hommes rapportent correctement les naissances (nombre et calendrier) mais que leurs déclarations sur les fausses couches et les I.V.G. sont peu fiables. Néanmoins, dans certains pays, les déclarations des hommes peuvent être de meilleure qualité que celles des femmes, même sur les fausses couches ainsi que le montre une étude menée au Mali (Hertrich 1997).
- Les données reproductives propres aux hommes sont troublées par les "fausses paternités" : « The biological mother of a child is scarcely ever in doubt, but with illegitimate births, even the mother may not know the identity of the father. » (Coleman 2000 : 45). Coleman fait une revue des études cherchant à estimer les fausses paternités au sein des mariages à l'aide de tests biologiques. Il conclut qu'il pourrait y avoir entre 10 et 15% de naissances non attribuables au mari au sein des mariages, mais les estimations dans ce domaine sont très hétérogènes avec un intervalle de variation allant de 1,4% à 30%.
- *Difficultés méthodologiques pour introduire à la fois l'homme et la femme dans l'étude de la reproduction.* La dernière raison pouvant expliquer l'absence des hommes dans l'étude de la reproduction tient à une raison pratique : il est difficile de mettre en oeuvre des méthodes statistiques adéquates.

- Conduire une analyse sur la fertilité en fonction du couple suppose de définir une unité d'observation tridimensionnelle : « L'application de méthode épidémiologique au domaine de la Fertilité Humaine soulève un certain nombre de difficultés. La première raison, en est que l'unité statistique de base est ici composée, par définition, de deux individus, l'homme et la femme. Ils sont en réalité même presque trois, puisqu'il convient d'y ajouter le couple, qui peut d'ailleurs parfois représenter plus que la simple conjugaison des deux facteurs précédents. » (Spira 1984 : 4).
- Le critère d'âge est prédominant dans la formation des couples : « Un coefficient homogamique important est en effet celui de l'âge au mariage et une forte corrélation entre les âges des époux a été observée dans tous les pays de civilisation occidentale. » (Girard 1974 : 22). Dans un article intitulé « Les femmes et l'écart d'âge entre conjoints : une domination consentie », Michel Bozon (1990) étudie la stabilité de cet écart d'âge en France : un peu plus de 2 ans sur l'ensemble de la période 1968-1987². La grande homogénéité dans l'écart d'âge entre conjoints rend difficile l'étude du couple : du fait de la forte corrélation entre l'âge de la femme et l'âge de l'homme, les effets propres à chacun sont difficilement discernables et leur introduction conjointe dans les modèles pose des problèmes de colinéarité.

Pour conclure, les travaux en reproduction humaine portent essentiellement sur les facteurs féminins, notamment l'âge de la femme, avec une absence quasi générale des facteurs masculins, en particulier l'âge de l'homme. Cette absence des hommes se justifie par le rôle prépondérant des femmes dans le processus reproductif et elle s'explique par des difficultés de collecte des données et des difficultés méthodologiques. Dans les quatre prochains paragraphes, les principaux résultats sur l'effet de l'âge de la femme sont analysés afin de mettre en évidence les problématiques qui demeurent sur ce sujet.

² Malgré cette apparente stabilité, Michel Bozon met en évidence des variations selon le type d'union (cohabitation ou mariage), l'âge à l'entrée en union, le rang de l'union.

2. Altération de la fertilité avec l'âge : un phénomène universel

A partir de l'étude de populations en régime naturel, les démographes ont mis en évidence un phénomène "universel" d'altération de la fertilité avec l'âge : ils ont montré l'existence d'une courbe de variation de la fécondité avec l'âge commune à l'ensemble des populations. Ce résultat repose sur l'existence d'un modèle à deux dimensions que nous allons présenter.

√ Un modèle à deux dimensions : un effet de niveau et un effet d'âge

La comparaison des taux de fécondité par âge de la femme de différentes populations en régime naturel a permis de dégager le modèle suivant (Henry 1961b)³ :

- Le niveau de fécondité est variable d'une population à l'autre⁴.
- Les taux de fécondité standardisés par âge de la femme (c'est-à-dire les taux de fécondité par âge divisés par le taux observé à 20-24 ans) présentent une grande stabilité dans l'ensemble des populations (Figure 2.2a)⁵ : « Regardless of the overall

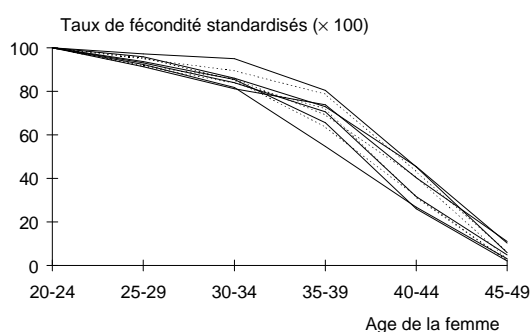
³ Louis Henry (1961b) est à l'origine de ce modèle de la fécondité naturelle à deux éléments (un paramètre de niveau et une courbe de l'âge). Par la suite, Coale et Trussell (1974) ont repris ce modèle à partir des données de Henry (1961b) afin d'estimer la courbe de la fécondité universelle en fonction de l'âge. D'autres recherches ont confirmé ce modèle à deux éléments de la fécondité naturelle : « Evidence accumulated in succeeding years has only confirmed both of Henry's observations (Howell 1979 ; Bongaarts 1983 ; Breckenridge 1983 ; Knodel 1983 ; Menken 1986b ; Campbell 1988 ; Wilson 1988 ; Wood 1989 ; Wood 1990b). » (Ellison 1996 : 70).

⁴ Louis Henry (1961b) observe des différences inter-populations dans le niveau de fécondité naturelle. Après avoir envisagé que cette variabilité soit due à des problèmes de biais dans les données, Henry rejette cette hypothèse et conclut : « The differences observed, therefore, must be allowed to exist in fact, with the conclusion that there are very marked variation in fertility among populations even in the absence of birth control. » (Henry 1961b : 88-89). Cette variabilité inter-populations est très large. Ainsi, Henri Leridon (1977b : 106-110) observe les taux de fécondité de 23 populations en régime de fécondité naturelle (5 populations non-européennes, 3 populations originaires d'Europe, 8 populations européennes, 7 populations de villages français) et remarque : « When considering only the fertility of married women, the most striking fact of table 7.1 is the wide dispersion of results : the size of completed families may actually vary by 100%, and the same is true for each age-specific rate » (Leridon 1977b : 110). Pour expliquer cette variabilité, Louis Henry avait discuté l'action de l'allaitement et de l'abstinence sexuelle post-partum. Cette approche a été corroborée par les travaux de Bongaarts (1979) qui explique les différences inter-populations par des variables comportementales (en particulier l'allaitement) et rejette les explications par des variables biologiques. De plus, James Wood (1990b), qui examine l'apport des travaux de modélisation des données de survie, conclut que si ces travaux n'en sont qu'à leur premiers développements et ne permettent pas encore d'établir un modèle général, les premiers résultats montrent que le niveau variable de la fécondité en régime de fécondité naturelle serait dû principalement à l'âge au mariage et aux modalités de l'allaitement (Wood 1990b : 23).

⁵ Knodel (1983 : 67, figure 1) présente un graphique similaire bâti sur cinq populations en régime de fécondité naturelle (choisies pour représenter un large panel du niveau de fécondité) et un graphique bâti

level, age-specific natural marital rates show a very similar decline with age.»
(Bongaarts 1983 : 22).

A) Taux de fécondité standardisés par âge dans 10 populations en régime de fécondité naturelle (× 100) (données tirées de Henry 1961b : 84, tableau 1)⁶



B) Taux de fécondité standardisés par âge (× 100) (données tirées de Coale 1974 : 188)

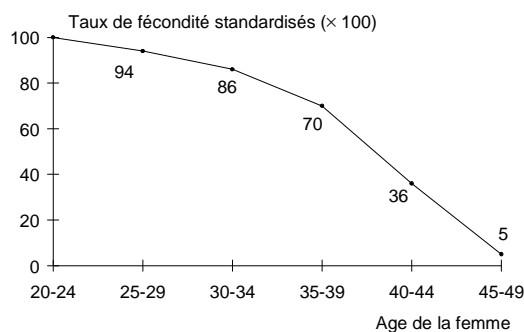


Figure 2.2 : Taux de fécondité standardisés par âge de la femme en régime de fécondité naturelle

Ce modèle a été formalisé par Coale et Trussell (1974)⁷ qui ont estimé à partir de dix populations en régime de fécondité naturelle (observées par Henry 1961b)

sur trois populations en régime de fécondité contrôlée, afin de comparer les deux types de populations. Knodel conclut que la courbe de fécondité par âge évolue selon une courbe convexe en fécondité naturelle et selon une courbe concave en fécondité contrôlée. Il remarque également que si les courbes des taux de fécondité standardisés des populations en régime de fécondité naturelle sont très similaires, il n'en va pas de même pour les courbes standardisées en fécondité contrôlée, où il existe une certaine hétérogénéité.

⁶ Henry (1961b : 84, tableau 1) rapporte les taux de fécondité par âge de treize populations en régime de fécondité naturelle. Ces données seront reprises en 1974 par Coale et Trussell qui ne garderont que dix populations, rejetant trois populations dont ils soupçonnaient que les données étaient de mauvaises qualités. Sur ce graphique, nous n'avons gardé que les dix populations retenues par Coale et Trussell (1974) : (1) Hutterites, mariages de 1921-1930, (2) Canada, mariage de 1700-1730, (3) Hutterites, mariages avant 1921, (4) Bourgeoisie de Genève, femmes de maris nés entre 1600 et 1649, (5) Européens de Tunis, mariages de 1840-1859, (6) Village de Normandie (Sotteville-lès-Rouen), mariages et naissances de 1760-1790, (7) Village de Normandie (Crula), mariage de 1674-1742, (8) Norvège, mariages de 1874-1876, (9) Bourgeoisie de Genève, femmes de maris nés avant 1600, (10) Taïwan (région rurale de Yunlin), femmes nées vers 1900.

⁷ L'objectif du travail de Coale et Trussell (1974) était de trouver une famille de modèles permettant de représenter l'ensemble des expressions de la fécondité dans les différentes populations humaines (en régime de fécondité naturelle et en régime de fécondité contrôlée). Leur modèle est basé sur : (i) une courbe pré-définie de l'évolution de la fécondité légitime en régime de fécondité naturelle en fonction de l'âge, notée $n(a)$, (ii) un niveau de fécondité variable en régime de fécondité naturelle, noté M , (iii) une courbe de transition d'un mode de fécondité naturelle à un mode de fécondité contrôlée en fonction de l'âge, notée $v(a)$, (iv) un niveau de contrôle de la fécondité, noté m . Le taux de fécondité par classe d'âge (noté $r(a)$) est alors : $r(a) = n(a) M \exp [m v(a)]$. La courbe de fécondité naturelle par âge, commune à toutes les populations, $n(a)$ est modulée par un facteur de niveau de la fécondité naturelle, M . La courbe $n(a)$ est estimée à partir de 10 des 13 populations présentées par Henry (1961b), Coale et Trussell ayant rejeté les trois autres populations car ils avaient des incertitudes sur la qualité des données. Ce modèle de Coale et Trussell a été très largement utilisé par les démographes. Néanmoins, il est l'objet de critiques

l'évolution de la fécondité standardisée en fonction de l'âge (Figure 2.2b). Entre 20-24 ans et 25-29 ans d'une part et entre 25-29 ans et 30-34 ans d'autre part, la fécondité diminue très légèrement (de 6-8 points). Entre 30-34 ans et 35-39 ans, la baisse s'accélère avec une perte de 16 points. Enfin entre 35-39 ans et 40-44 ans d'une part et entre 40-44 ans et 45-49 ans d'autre part, la diminution est considérable : 31-34 points.

√ **Interprétation du modèle : un effet d'âge universel**

La stabilité du phénomène d'altération de la fécondité avec l'âge de la femme dans des populations en régime de fécondité naturelle très diverses amène à conclure à l'existence d'un phénomène biologique, commun à toutes les populations, qui détermine cette courbe : « If the age pattern of natural fertility does indeed reflect age-related changes in fecundity, it is of great interest that the pattern varies so little across populations. This implies that there is negligible variation in reproductive physiology among widely differing human populations, both past and present. » (Wood 1989 : 66).

Cette baisse de la fécondité par âge de la femme, universelle à l'ensemble des populations, est interprétée comme un phénomène biologique d'altération des capacités reproductives avec l'âge. Cette altération peut être le reflet de deux phénomènes : (i) une baisse de la fécondabilité et/ou une augmentation du risque de décès du conceptus avec l'âge parmi les couples fertiles, (ii) une augmentation de la proportion de couples ayant atteint le stade de stérilité définitive avec l'âge. Ces deux points vont être discutés dans les sections qui suivent. Nous dirons également un mot sur la période post-pubertaire (entre la puberté et 19 ans) qui n'a pas été abordée dans le modèle précédent. Mais avant d'aller plus loin, nous allons discuter ce modèle d'un effet de l'âge universel.

√ **Discussion du modèle "universel"**

Bien que la courbe standardisée de la fécondité par âge soit généralement admise comme un phénomène universel, certaines études ont mis en évidence l'existence de populations "déviante" de ce modèle. Knodel (1983 : 89, tableau 4) rapporte les taux de

(pour une revue détaillée, cf. Wood 1994b : 39-46). D'une part, Blake (1985) estime que ce modèle donne trop de poids à une simple mesure de la fécondité naturelle : « To judge such finely tuned degrees of intent from age-specific marital fertility rates has seemed to be a supreme act of faith » (Blake, 1985: 394). D'autre part, Wilson (1988) discute le choix des 10 populations en régime de fécondité naturelle pour calculer $n(a)$, critiquant plus particulièrement le fait que pour deux des dix populations, il ne s'agit pas de données brutes mais de données retravaillées par Louis Henry (1961b).

fécondité standardisés de 9 populations (dont 3 populations népalaises et 3 populations pakistanaises) présentant des écarts par rapport à l'effet d'âge standard estimé par Coale et Trussell (rapporté Figure 2.2b) :

- Pour cinq populations, le taux de fécondité observé à 25-29 ans est plus élevé que celui observé à 20-24 ans.
- Pour trois populations, les taux de fécondité après 30 ans déclinent beaucoup plus rapidement que dans le standard de Coale et Trussell 1974.
- Pour cinq populations, les taux de fécondité à 45-49 ans sont plus élevés que ceux du standard.

Ces écarts au standard ont amené Wilson *et al.* (1988) à rejeter l'idée d'un phénomène universel de l'âge : « In other words, there is no single universal pattern of natural fertility since, even in the absence of deliberate stopping behaviour, the age pattern does vary somewhat between populations. » (Wilson 1988 : 12). Pour leur part, Knodel *et al.* concluent de ces observations que les taux de fécondité standardisés peuvent être modifiés par des variables socioculturelles, bien qu'ils soient principalement déterminés par des caractéristiques biologiques communes à toutes les populations. Après avoir envisagé l'action de différentes variables (allaitement, abstinence post-partum, abstinence des femmes âgées, déclin de l'infertilité pathologique avec les générations profitant de meilleures conditions sanitaires, différence d'âge entre les conjoints, âge au mariage, conceptions pré-nuptiales), Knodel *et al.* concluent que d'une part la durée d'union⁸ et que d'autre part l'âge de l'homme (donc la différence d'âge entre conjoints) pourraient expliquer les déviations par rapport au standard de Coale et Trussell (1974). Néanmoins, Knodel *et al.* n'excluent pas que ces variations soient liées à des problèmes de qualité des données (Knodel 1983 : 68)⁹.

3. Hypofertilité post-pubertaire

Le modèle "universel" d'évolution de la fertilité (Figure 2.2) analyse les effets de l'âge de la femme entre 20 et 49 ans. Cependant, la vie fertile débute au moment de la

⁸ L'effet de la durée d'union a également été mis en évidence par H. Page (1977).

⁹ « These deviations may represent genuine departures from the usual pattern of natural fertility ; however, it is unfortunately impossible to rule out problems of data quality as the source of most of these

puberté, plusieurs années avant le commencement de la troisième décennie. Ce sont ces premières années de la vie fertile qui vont être étudiées dans cette section. Après nous être interrogé sur les raisons motivant l'exclusion des premières années de la vie fertile de la courbe standardisée de la fécondité, nous décrivons les principales caractéristiques de cette période.

√ **Pas d'effet de l'âge "universel" avant 20 ans**

Il n'y a pas d'effet de l'âge universel sur les taux de fécondité en régime naturel avant 20 ans. Les premières années de la vie fertile sont marquées par de fortes variations inter-populations de la fécondité. Trois facteurs peuvent être évoqués pour expliquer ces variations : l'âge à la puberté, l'hypofertilité post-pubertaire et les conceptions prénuptiales. Knodel *et al.*, qui envisagent l'action des deux dernières variables, estiment que ces deux paramètres « have a large and irregular impact on teenage marital fertility in a number of populations » (Knodel 1983 : 66). Pour notre part, nous rappelons également l'importante hétérogénéité de l'âge à la puberté chez les filles : parmi 92 estimations rapportées par Wood (1994b : 418-419, tableau 9.5) portant sur des populations issues des cinq continents, l'âge médian aux premières règles varie de 12,3 ans à 18,6 ans, soit plus de 6 années de différences. On peut donc conclure qu'il n'existe pas d'effet de l'âge "universel" avant 20 ans.

Les premières années de la vie fertile sont donc marquées par une variabilité inter-populations. Cependant, cette période post-pubertaire (entre la puberté et 19 ans) est caractérisée, dans toutes les populations, par une aptitude à la reproduction faible (par rapport à celle observée durant la troisième décennie) : on parle d'hypofertilité post-pubertaire.

√ **Une fertilité post-pubertaire faible et variable**

Pour étudier l'aptitude à la reproduction durant les premières années de la vie fertile, les démographes se sont appuyés sur des populations où on peut observer des mariages précoces, par exemple dans l'Inde rurale où la consommation du mariage coïncide avec la survenue des premières règles chez la filles (Talawar 1965 ; Nair 1983).

differences. Such problems make it particularly difficult to study age patterns of natural fertility in

Sur la Figure 2.3, nous rapportons les délais protogénésiques (moyenne et écart type) observés aux âges jeunes en Inde (données tirées de Talawar 1965) et à Taïwan (données tirées de Jain 1969). Entre 9 et 15 ans, la moyenne et l'écart type du délai de conception diminuent. La moyenne passe de plus de 67 mois à 9 ans à 11 mois à 15 ans (données sur l'Inde), soit une diminution moyenne de 56 mois en 6 ans. L'écart type du délai de conception (Figure 2.3b) diminue de manière moins importante que la moyenne, et de manière plus continue entre 9 et 19 ans. Les longs délais à la procréation aux âges très jeunes, traduisent une aptitude à la reproduction (mesurée par le délai de conception) faible à l'origine, qui augmente très rapidement entre 9 et 14 ans, puis selon une courbe moins marquée entre 14 ans et 19 ans.

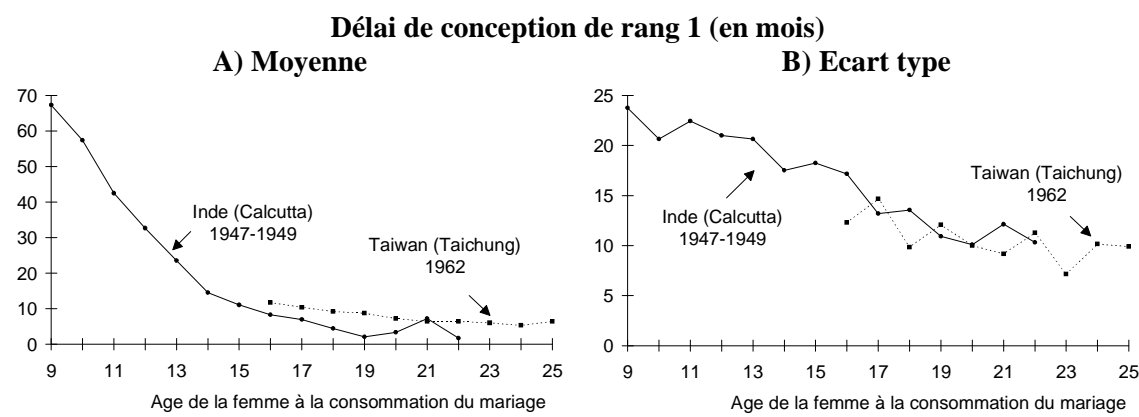


Figure 2.3 : Délais de conception durant les premières années de la vie fertile (données extraites de Talawar 1965 et Jain 1969)

D'autres études ont montré des phénomènes analogues sur diverses populations. Par exemple, Paul Vincent (1961) a analysé les quotients de conception bimestriels à 10 mois sur une population de familles nombreuses françaises (candidates au prix Cognacq-Jay entre 1919 et 1949), et conclut que « La fertilité est effectivement environ deux fois moindre entre 15 et 16 ans que vers 25 ans, et que la croissance de la fertilité avec l'âge, rapide au début de l'adolescence, tend à devenir insensible à l'approche de la maturité (...). La fertilité atteint, dès "19 ans", un niveau assez voisin de celui qui caractérise la maturité. » (Vincent 1961 : 213-214).

Ces observations traduisent une période de "maturation reproductive" durant les premières années de la vie fertile (jusqu'à 19 ans) pendant lesquelles la fertilité passe

developing countries. » (Knodel 1983 : 68).

d'un niveau faible (état d'hypofertilité) à un niveau "normal" (état de nomofertilité). Les premières années de la vie fertile sont donc caractérisées par une variabilité inter-populations des effets de l'âge sur l'aptitude à la procréation, mais également par un phénomène universel de maturation reproductive. Cette phase d'acquisition de la fertilité s'étend au moins jusqu'à l'âge de 19-20 ans (Becker 1993 ; Nair 1983 ; Talawar 1965).

4. Age d'acquisition de la stérilité définitive

La baisse des taux de fécondité standardisés entre 20-24 ans et 44-45 ans (Figure 2.2) peut traduire deux phénomènes : (i) une baisse de la fertilité avec l'âge qui sera étudiée dans la prochaine section et/ou, (ii) une augmentation de la proportion de couples stériles par classe d'âge. C'est ce dernier point qui est traité dans cette section.

L'acquisition d'un état de fertilité définitivement et complètement nul, la stérilité, marque la fin de la vie fertile. L'âge auquel survient cette stérilité est susceptible de varier selon les couples : certains deviennent stériles alors que la femme est âgée de 24 ans (évoquons les cas de ménopauses précoces), tandis que pour d'autres, la stérilité ne survient qu'après le 50^e anniversaire de la femme.

√ L'hypothèse d'une acquisition de la stérilité précoce (en moyenne à 40 ans)

Pour mesurer la distribution de l'âge d'acquisition de la stérilité, les démographes ont proposé d'estimer le pourcentage d'infécondité en fonction de l'âge de la femme dans les populations en régime de fécondité naturelle (Vincent 1950)¹⁰. Une union est dite inféconde à partir de l'âge a de la femme si le couple n'a pas eu d'enfant entre a et le 50^e anniversaire de la femme (ou entre a et le 45^e anniversaire, sous l'hypothèse d'une fécondité négligeable après 45 ans). Ce type d'approche a été développée sur des unions infécondes et fécondes :

– *Populations d'unions infécondes* : la proportion de couples stériles à l'âge a est mesurée par le pourcentage de couples dont l'union est inféconde parmi les couples contractant une union alors que la femme est âgée de a années. Menken et Larsen (1986)

¹⁰ « Nous définirons donc la stérilité des couples en fonction de leur incapacité de procréer un enfant vivant [incapacité effective mesurée par l'infécondité] » (Vincent 1950 : 46).

comparent la proportion d'unions infécondes par âge au mariage dans sept populations en régime de fécondité naturelle, et concluent à la stabilité des proportions sur l'ensemble des populations étudiées : les estimations de Menken (1986) et de Vincent (1950) de la proportion d'infécondité en fonction de l'âge au mariage sont rapportées dans le Tableau 2.1 (colonnes 1 et 2). Ces pourcentages peuvent être interprétés comme suit : parmi 100 couples s'exposant pour la première fois à la procréation alors que la femme est âgée de 20-24 ans, 6 n'arriveront pas à mettre au monde un enfant ; à 35-39 ans, le nombre de couples restant sans enfant est déjà d'une trentaine ; et à 40-44 ans, la majorité (64-69 couples sur 100) verront leur désir d'enfant insatisfait. Des estimations plus basses de la stérilité ont été proposées à partir du pourcentage d'unions infécondes après 5 ans de mariage (Tableau 2.1, colonne 3). Ce type d'approche pose différents problèmes : (i) une partie des couples contractant une union inféconde à a années sont fertiles et n'acquerront le stade de stérilité que quelque temps après a (voire plusieurs années) sans avoir eu le temps de procréer (sans doute du fait d'un état d'hypofertilité), (ii) il faut choisir des populations où les mariages tardifs sont relativement communs, où ils ne sont pas le fruit d'un effet de sélection sur la fertilité (cas des populations où les conceptions prénuptiales sont une cause importante de mariage) et où les mariages tardifs ne sont pas en grande majorité des remariages (Menken 1986 : 1390). Pour Menken et Larsen (1986), les proportions d'unions infécondes par âge de la femme « may be viewed as *an upper bound to the risk of involuntary childlessness due to biological aging* » (Menken 1986 : 160).

Tableau 2.1 : Pourcentage d'unions infécondes selon l'âge de la femme au mariage

Age de la femme au mariage	Pourcentage d'unions infécondes (%)		
	A la fin de la vie reproductive (Menken 1986)	(Vincent 1950)	Après 5 ans de mariage (Bongaarts 1982) ¹¹
< 20 ans		4	
20-24 ans	6	6	4,1
25-29 ans	9	10	5,5
30-34 ans	15	16	9,4
35-39 ans	30	33	19,7
40-44 ans	64	69	
45-49 ans		90	

¹¹ Cette estimation du pourcentage d'unions infécondes après 5 ans de mariage a été obtenue en faisant la moyenne de deux estimations calculées sur des populations très différentes : (i) 25 collectivités françaises des XVII^e-XVIII^e siècles (Dupâquier 1979), et (ii) des Hutterites observées au début du XX^e siècle (Tietze 1957). Sur ces estimations, John Bongaarts conclut : « The proportions infertile from these two studies are very similar, and the average values (...) are probably good estimates for present-day women in the United States and other industrialized countries. » (Bongaarts 1982 : 77).

– *Population d'unions fécondes* : l'acquisition de la stérilité est mesurée à l'âge a par le pourcentage de couples ultérieurement inféconds parmi les couples ayant eu une naissance à a années (Vincent 1950 ; Henry 1953b, 1961b, 1965). A partir de l'observation de femmes ultérieurement infécondes dans cinq populations européennes des XVII^e-XIX^e siècles¹², Louis Henry a proposé une estimation de la proportion de couples stériles selon l'âge (Tableau 2.2). Avec ce type d'approche la fertilité de la femme est prouvée à a années ; mais tout comme dans l'approche précédente, on ne peut être sûr que l'infécondité ultérieure à a n'est pas liée à un stade d'hypofertilité plutôt qu'à un stade de stérilité. De plus, l'acquisition de la stérilité parmi les couples féconds reflète un double mécanisme : (i) un phénomène de vieillissement (un effet de l'âge) menant à la stérilité, (ii) les risques de stérilité suite à une naissance. Paul Vincent (1950) a essayé de séparer ces deux effets, il conclut que « jusqu'à 30 ans et même un peu au-delà », l'acquisition de la stérilité est principalement liée aux risques post-partum ; c'est uniquement « à partir de 35 ans, et même un peu avant », que les effets du vieillissement prennent le pas sur ceux des risques post-partum dans l'acquisition de la stérilité (Vincent 1950 : 54-55). Les estimations du risque d'infécondité doivent donc être interprétées avec précaution, d'autant plus que les risques de stérilité post-partum sont fortement dépendants des conditions sanitaires de la population étudiée.

Tableau 2.2 : Pourcentage d'unions ultérieurement infécondes en fonction de l'âge de la femme (Henry 1961b : 85, tableau 3)

Age de la femme	Pourcentage d'unions infécondes (%)
20 ans	3
25 ans	6
30 ans	10
35 ans	16
40 ans	31

Que les estimations soient construites sur une population de femmes fécondes ou de femmes infécondes, la principale difficulté tient à ce que la stérilité survient certainement après l'infécondité. Les estimations proposées surestiment donc sans doute la stérilité. Pour redresser les estimations de la stérilité, plusieurs méthodes ont été

¹² Cinq populations européennes étudiées par Louis Henry (1961b) : anglais du milieu du XIX^e siècle, québécois du XVIII^e siècle, bourgeois de Genève au XVII^e siècle, européens de Tunis au XIX^e siècle et les villageois de Crulai (France) au XVII^e-XVIII^e.

proposées : les premières consistaient à ajouter un terme à l'âge a auquel est observé l'infécondité (Henry 1965 ; Leridon 1977) ; les méthodes les plus récentes sont basées sur des microsimulations (Trussell 1985 ; Barret 1986 ; Larsen 1989). Dans le Tableau 2.3 est rapportée l'estimation de Trussell et Wilson (1985)¹³ de l'âge d'acquisition de la stérilité en contrôlant les stérilités post-partum.

**Tableau 2.3 : Proportion de couples stériles par âge
(estimation de Trussell et Wilson 1985)**

Age de la femme (en années)	Proportion de couples stériles (pour 100 couples)
20-24 ans	4,6
25-29 ans	9,1
30-34 ans	16,6
35-39 ans	25,4
40-44 ans	62,2
45-49 ans	92,9

Cependant, les méthodes de redressement restent discutées et le choix d'une courbe d'acquisition de la stérilité demeure problématique : dans son modèle reproductif, Henri Leridon (1977b : 169 ; table b.6) envisage ainsi trois hypothèses différentes d'acquisition de la stérilité.

Ces différentes études amènent à conclure à une acquisition de la stérilité plusieurs années avant la ménopause de la femme. Pour donner un ordre d'idée, l'âge moyen à la dernière naissance en régime de fécondité naturelle est de 37,7-41,7 ans (Desjardins 1994) : « The mean age at last childbirth in a number of historical European populations experiencing 'natural fertility' is estimated to be around 40 years, and it is remarkable how consistently this observation has been reported (Henry 1961b ; Knodel 1978). There are few data available from 20th century populations, but it is noteworthy that among the Hutterites of North America, who have one of the highest levels of fertility ever recorded, the mean age at last confinement is 40.9 years (Tietze 1957). In contrast, among poorly nourished women in New Guinea the mean age at last confinement has been estimated to be between 36.3 and 37.3 years (Scragg 1973). » (Gray 1979b : 98-99). Sur la Figure 2.4, nous comparons la distribution cumulée de

¹³ Trussell et Wilson (1985 : 285) estiment que la « age-induced sterility curve rises slowly until age 40, after which the proportion sterile increases rapidly with age ». Néanmoins, la stérilité ne peut être

l'âge à la dernière maternité et de l'âge à la ménopause : un intervalle de près de 10 ans sépare les deux distributions. En observant ce décalage, les démographes ont posé l'hypothèse d'une acquisition massive de la stérilité plusieurs années avant la ménopause (Henry 1961b ; Leridon 1973 : 97 ; Trussell 1985 ; Wilson 1988 ; Frank 1994 : 350-352 ; Rahman 1993 : 67) : « permanent sterility (...) generally precedes the menopause proper » (Leridon 1985 : 157). C'est l'hypothèse d'acquisition de la stérilité pré-ménopausique.

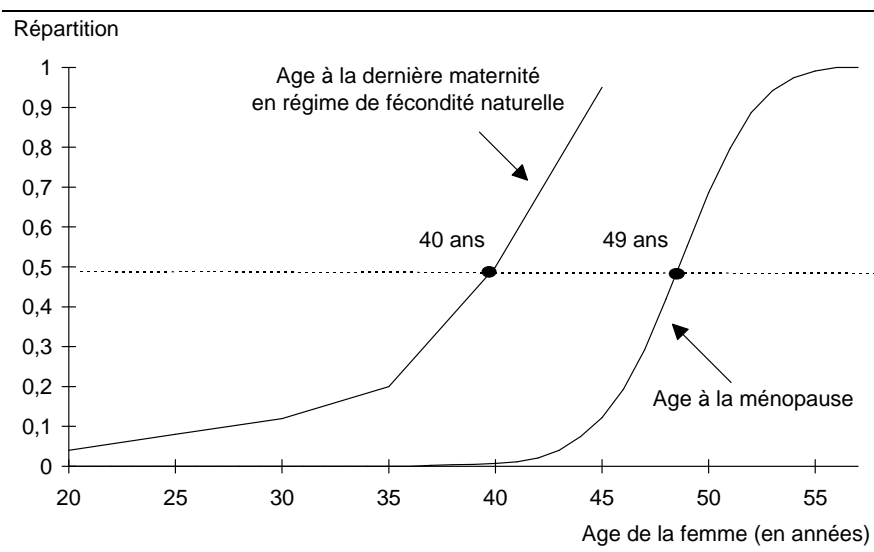


Figure 2.4 : Répartition de l'âge à la ménopause (Tréolar 1974) et répartition de l'âge à la dernière maternité (Henry 1961b)¹⁴

√ **L'hypothèse d'une acquisition de la stérilité tardive (négligeable jusqu'à 40 ans)**

Les travaux de Wood *et al.* (1994) apportent un éclairage différent. A partir d'intervalles protogénésiques observés sur des populations en régime de fécondité naturelle, Wood *et al.* (1994) construisent un modèle permettant d'estimer simultanément : (i) la proportion de couples stériles au moment du mariage, (ii) la proportion de couples devenant stériles durant le mariage, (iii) la fécondabilité effective des couples fertiles. Les estimations sont réalisées sur quatre populations différentes parmi des femmes âgées de 20 à 39 ans. Dans ce modèle, la proportion de couples

considérée comme négligeable avant 40 ans sur la base des estimations de Trussell (1985) puisque 1 couple sur 4 est stérile à 35-39 ans d'après leurs estimations.

¹⁴ Dans un article de 1961, Louis Henry (1961b) rapporte uniquement l'estimation de la proportion de couples stériles. La proportion de couples inféconds par âge correspondant est fournie par Henri Leridon (1973 : 97).

stériles au mariage n'est que de 3% à 30-34 ans et 16% à 35-39 ans, soient des estimations beaucoup plus faibles que celles proposées précédemment, de plus l'acquisition de la stérilité se fait à un rythme très lent à tous les âges. Au vu de ces résultats, Wood conclut : « Perhaps the most notable results of our analyses is that we found no strong evidence that sterility is important in the aggregate at any of the ages examined. The prevalence of preexisting sterility is almost never differs significantly from 0, and the incidence of new sterility is always negligibly small. Admittedly the estimates at higher ages have large standard errors ; for those ages we simply lack the statistical power to reject a reduced model with no sterility. (...) *Therefore we conclude that sterility is probably not an important determinant of natural fertility, at least before age 40, except perhaps in regions where sexually transmitted diseases are widespread.* Its importance after age 40 can be clarified only by further analysis. » (Wood 1994 : 422).

√ **La problématique de l'âge d'acquisition de la stérilité : l'impossible distinction entre hypofertilité et stérilité**

En régime de fécondité contrôlée, la stérilité ne peut être évaluée¹⁵, car la grande majorité des couples ont terminé leur vie reproductive (ils ont recours à des méthodes contraceptives pour éviter une nouvelle naissance), et ceux qui sont encore exposés à la reproduction sont susceptibles d'être sélectionnés sur leur mauvaise fertilité (raison pour laquelle ils n'ont pas encore obtenu le nombre d'enfants qu'ils souhaitaient). Par conséquent, la stérilité est évaluée à partir de l'infécondité par âge observée en fécondité naturelle, et l'estimation de la stérilité bute sur des problèmes de données « insuffisamment précises » ou « trop peu nombreuses » en fécondité naturelle (Leridon 1977 : 244). Du coup, les résultats restent discutés : « Il est donc difficile d'avancer, à partir d'un matériau incertain, des conclusions précises » (Leridon 1977 : 244).

Les estimations "classiques" de la stérilité à partir de l'infécondité indiquent une hausse importante de la stérilité après 35 ans et un niveau non négligeable dès 30 ans. Ces estimations amènent à poser l'*hypothèse d'une acquisition de la stérilité pré-ménopausique* : sous cette hypothèse, la femme deviendrait stérile plusieurs années (une

¹⁵ « Les estimations de l'avancement avec l'âge de la stérilité sont devenues presque impossibles pour les populations contemporaines à basse fécondité. On s'est donc tourné vers des populations où la limitation des naissances était absente ou peu répandue. » (Leridon 1982 : 476).

dizaine ?) avant la ménopause. A l'opposé, la modélisation conjointe de la fertilité et de la stérilité dans un modèle multi-états amène à conclure à un effet de la stérilité négligeable au moins jusqu'à 40 ans. Ce modèle ne permet pas d'estimer l'âge d'acquisition de la stérilité, mais il ouvre la voie à l'hypothèse d'une acquisition de la stérilité lors de la ménopause.

Dans l'étude de l'âge d'acquisition de la stérilité définitive, la principale difficulté est de séparer l'état de stérilité de celui d'hypofertilité. Cet objectif est impossible à réaliser à partir de l'observation des intervalles reproductifs : « As Henry (1965) has pointed out, it is impossible to differentiate those women who are physiologically sterile from those women who may be potentially fertile but have a reduced fecundability » (Gray 1979 : 230). Pour contourner cette difficulté, James Wood a proposé de redéfinir la notion de stérilité : « I will further argue that 'onset of permanent sterility' is nothing more than a state in which the expected time to next fertile conception (i.e. a conception which produces a live birth) is so long that menopause is likely to occur first. » (Wood 1989 : 66).

5. Baisse des capacités reproductives durant la vie fertile

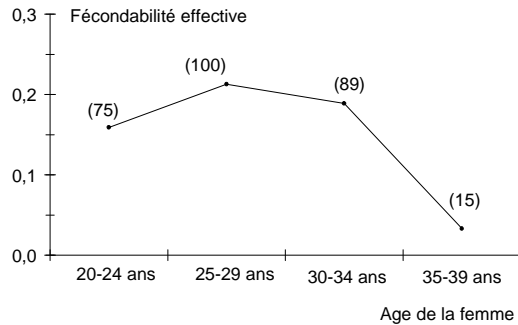
Pour expliquer la baisse "universelle" de la fécondité naturelle avec l'âge (Figure 2.2), un deuxième facteur (en dehors de l'acquisition de la stérilité définitive) doit être analysé : la probabilité de mettre au monde un enfant vivant suite à un cycle menstruel d'exposition (la fécondabilité effective) parmi les couples fertiles. Dans un premier temps, nous analyserons l'évolution de la fécondabilité effective. Puis, dans un deuxième et troisième temps, nous affinerons l'analyse en étudiant la probabilité de concevoir et le risque de décès du conceptus, ce qui nous permettra de discuter la part de ces deux éléments dans l'évolution globale de la fécondabilité effective.

5.1 Variations de la fécondabilité effective avec l'âge

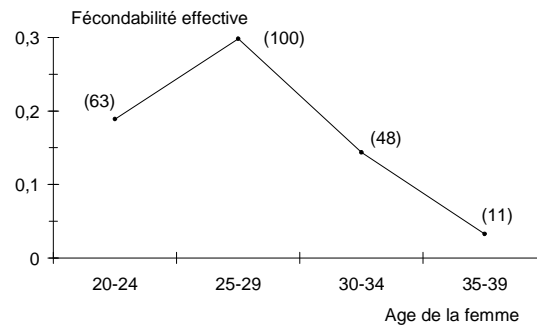
Pour discuter l'évolution de la fécondabilité effective avec l'âge, nous allons confronter les résultats de différents travaux. Dans un premier temps, ces travaux sont présentés, puis ils sont analysés par portion d'âge (20-30 ans, 30-40 ans, 40 ans et plus).

√ Estimations de la fécondabilité effective en fonction de l'âge de la femme

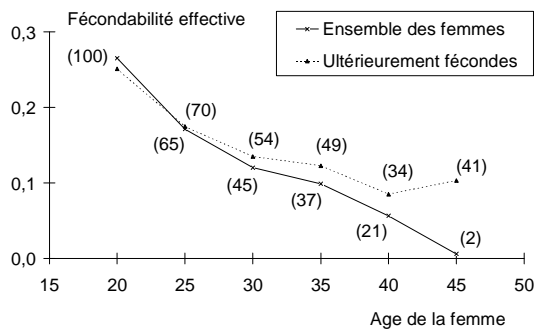
A) En régime de fécondité naturelle (population de Taiwan 1967) - modèle multi-états de Wood *et al.* (1994)



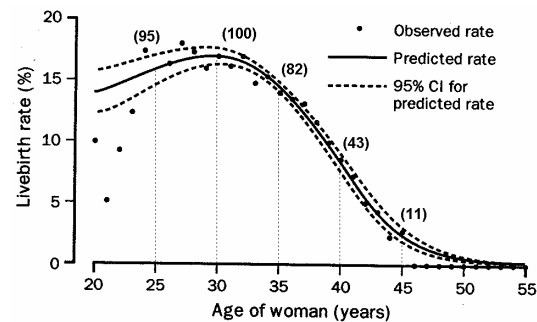
B) En régime de fécondité naturelle (population de Taiwan 1973) - modèle multi-états de Wood *et al.* (1994)



C) En régime de fécondité naturelle (population Hutterites) - modèle de Larsen et Vaupel (1993)



D) En F.I.V. (par cycle initié) - Templeton (1996 : 1403, figure 1)



E) Parmi des femmes en vie fertiles - modèle biologique de Wood et Weinstein (1988)

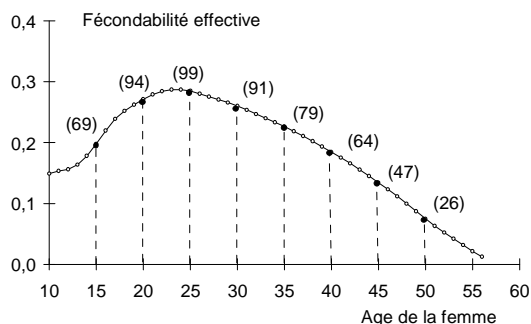


Figure 2.5 : Fécondabilité effective (moyenne) en fonction de l'âge de la femme (entre parenthèses : niveau standardisé par rapport au niveau maximum)

Pour analyser l'évolution de la fertilité indépendamment de la stérilité, les démographes ont étudié les intervalles entre naissances en régime de fécondité naturelle : l'observation se termine par la dernière naissance, preuve de la fertilité de la femme jusqu'à la fin de la période considérée. Des travaux de modélisation ont été développés récemment qui permettent de compléter ces analyses, nous présentons celui de Wood *et al.* (1994) et celui de Larsen et Vaupel (1993).

Le modèle de Wood *et al.* (1994) a pour objectif d'estimer simultanément la fertilité et la stérilité. A partir de ce modèle, les effets de l'âge sur la fécondabilité effective ont été analysés sur deux populations : Taïwan 1967 et Taïwan 1973¹⁶. L'évolution de la fécondabilité effective (moyenne) est rapportée sur la Figure 2.5a et sur la Figure 2.5b. A partir de ces estimations, nous avons calculé l'évolution standardisée de la fécondabilité effective, elle est indiquée entre parenthèses sur les figures : les deux populations présentent des évolutions standardisées différentes.

Le modèle de Larsen et Vaupel (1993) a pour objectif d'étudier les variations de la fécondabilité effective dans la population Hutterite, en fonction de l'âge de la femme, de la parité et de l'hétérogénéité inter-femmes. La survenue de la i^{e} naissance chez la femme j âgée de x années est modélisée par la fonction de hasard : $h_{ij}(x) = z_{ij} f(x)$. Trois hypothèses sont envisagées pour le paramètre 'de la femme', z_{ij} : une loi homogène, une loi gamma de moyenne 1 et de variance σ^2 et une loi "two-points"¹⁷ de moyenne 1. La fonction de l'âge, $f(x)$, est supposée linéaire par morceaux entre 20, 25, 30, 35, 40 et 45 ans. Les effets de l'âge sur la fécondabilité effective sont similaires en terme d'évolution standardisée (qui permet de contrôler les variations de niveaux) pour les trois lois du paramètres 'de la femme', et nous présenterons uniquement les résultats sous une loi gamma. Trois modèles sont présentés : (i) un modèle général, (ii) un modèle où seules les femmes ultérieurement fécondes sont étudiées afin de neutraliser les effets de la stérilité, (iii) un modèle où seules les femmes ultérieurement fécondes sont étudiées et où les effets de l'âge et de la parité sont étudiés simultanément. Les

¹⁶ Dans l'article de Wood *et al.* (1994), les effets de l'âge sont étudiés sur trois populations. Outre les deux populations taiwanaises, Wood *et al.* (1994 : 421, tableau 5) rapportent l'évolution de la fécondabilité effective sur une population de femmes observées au Sri Lanka en 1987. Les résultats de cette population vont à l'opposé de ceux observés dans l'ensemble des autres travaux : la fécondabilité effective est maximum à 35-39 ans (elle est alors de 22,4%). Cette fécondabilité moyenne est néanmoins difficile à interpréter car sa variance est très élevée : 160,6%. Wood *et al.* (1994) commentent rapidement ce résultat en estimant que : « mean effective fecundability shows no clear age trend » (Wood 1994 : 419).

¹⁷ Larsen et Vaupel ne précisent pas la définition de cette distribution.

variations de la fécondabilité effective avec l'âge sont présentées sur la Figure 2.5c pour l'ensemble de la population et pour la population de femmes ultérieurement fécondes. La fécondabilité effective de la population de couples fertiles se situe entre les deux courbes de la Figure 2.5c : elle est sous-estimée dans l'ensemble de la population par la présence de couples stériles et elle est sur-estimée dans la population des couples ultérieurement féconds qui sélectionne les couples les plus fertiles. A 20 et 25 ans, les deux courbes peuvent être considérées comme similaires. A partir de 30 ans, elles commencent à s'écarter et elles divergent nettement à partir de 40 ans. L'évolution standardisée de la fécondabilité effective est indiquée entre parenthèses.

Outre ces travaux démographiques, nous présentons un modèle de P.M.A. (Templeton 1996). A partir des informations collectées par la Human Fertilization and Embryology Authority (H.F.E.A.) sur les F.I.V. réalisées aux Etats-Unis entre août 1991 et avril 1994, Templeton *et al.* ont modélisé à l'aide de régressions logistiques les variations du taux de naissance vivante par cycle initié en fonction de l'âge de la femme (Figure 2.5d). Nous avons calculé l'évolution standardisée correspondante : elle est indiquée entre parenthèses. Le modèle logistique permet une bonne prédiction de la fécondabilité effective en F.I.V. après 25 ans, par contre : « The model does not fit well for women under age 25 ; the observed points below this age are based on smaller numbers (one, four , and 12 livebirths, respectively, for the first three points on figure 1 [reproduite Figure 2.5d]). More data are needed for younger women, and care must be taken in predicting the success rates for younger women. » (Templeton 1996 : 1404).

Enfin, nous rapportons les résultats du modèle biologique de Wood et Weinstein (1988)¹⁸. Dans ce modèle, la femme est fertile entre la puberté (les première règles) et la ménopause (les dernières règles). La Figure 2.5d présente l'évolution de la fécondabilité effective en fonction de l'âge de la femme parmi les femmes pubères et non ménopausées. Nous avons indiqué entre parenthèses l'évolution standardisée de la fécondabilité effective à 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 et 50 ans par rapport au niveau maximum atteint à 24 ans (elle est alors de 28,7%).

Sur la base de ces différentes sources (Figure 2.5), nous allons étudier l'évolution de la fécondabilité effective parmi les couples fertiles entre 20 et 50 ans. A

partir de l'analyse des intervalles intergénéraliques, Henri Leridon conclut sur l'effet de l'âge : « Aux jeunes âges, l'effet d'âge tend à réduire les intervalles au fur et à mesure que l'âge augmente ; aux âges élevés, au contraire, il tend à allonger tous les intervalles quel que soit leur rang, et il se manifeste particulièrement dans le relèvement toujours brutal des derniers intervalles » (Leridon 1967 : 834). Nous allons examiner ces trois aspects : (i) l'augmentation de la fécondabilité effective pour atteindre un niveau maximum d'aptitude à la reproduction entre 20 et 30 ans, (ii) puis la diminution de la fécondabilité effective entre 30 et 40 ans, (iii) suivie d'un niveau très faible de fécondabilité effective avant l'acquisition de la stérilité définitive.

✓ **Entre 20 et 30 ans : est-ce que la fécondabilité effective varie ? à quel âge est-elle maximum ?**

Au début de la vie fertile, la fécondabilité effective augmente. Nous avons vu que les premières années étaient marquées par une forte élévation de la fécondabilité effective, qui est très faible avant 15 ans et qui continue à augmenter au moins jusqu'à 20 ans. Que se passe-t-il entre 20 et 30 ans ?

Les différentes études amènent à des hypothèses contradictoires :

- *La fécondabilité est maximum à 20-24 ans ?* Entre 20 et 30 ans, la stérilité joue sans doute un rôle négligeable dans l'évolution des taux de fécondité standardisés de la Figure 2.2, cette courbe doit donc refléter les variations de la fécondabilité effective entre 20 et 30 ans. Sur ces taux, on observe dans la majorité des populations un niveau plus élevé à 20-24 ans (niveau de référence à 100) qu'à 25-29 ans (niveau de 94). Cependant, certaines populations "dérogent" à cette règle et on observe des fécondités maximums à 25-29 ans (Knodel 1983 ; Wood 1987).
- *La fécondabilité effective est maximum à 25-29 ans ?* Dans le modèle de 1994 de Wood *et al.* (Figure 2.5a et Figure 2.5b), la fécondabilité effective est plus élevée à 25-29 ans qu'à 20-24 ans pour les deux populations taïwanaises¹⁹. Notons que les variations de la fécondabilité effective sont très importantes en comparaison de celles mises en évidence sur les taux de fécondité standardisés (Figure 2.2) : niveau standardisé de 63-75 à 20-24 ans par rapport à un niveau de 100 à 25-29 ans.

¹⁸ Le modèle biologique de Wood et Weinstein (1988) est présentée dans l'annexe A.

¹⁹ D'autre part, la variabilité inter-femmes augmente entre 20-24 ans et 25-29 ans.

- *La fécondabilité effective est maximum à 20 ans ?* Dans le modèle de Larsen et Vaupel (Figure 2.5c), la fécondabilité effective est plus élevée à 20 ans qu'à 25 ans. Là encore, les variations observées sont très importantes, bien qu'inversées par rapport au modèle de Wood *et al.* (1994) : niveau standardisé de 64-65 à 25 ans par rapport à un niveau de 100 à 20 ans.
- *La fécondabilité effective est maximum à 30 ans ?* Dans le modèle des P.M.A. (Figure 2.5d), la fécondabilité effective est maximum lorsque la femme est âgée de 30 ans. Elle varie faiblement entre 25 et 30 ans : le niveau standardisé à 25 ans est de 95 par rapport à un niveau de 100 à 30 ans.
- *La fécondabilité effective est maximum à 24 ans ?* Dans le modèle biologique de Wood et Weinstein (Figure 2.5e), la fécondabilité effective est maximum à 24 ans. Entre 20 et 30 ans, les variations de la fécondabilité effective sont de faible amplitude : le niveau standardisé à 20 ans est de 94, à 25 ans de 99 et à 30 ans de 91 par rapport à un niveau de 100 à 24 ans.

De ces différents travaux, il est impossible de déduire l'âge de fécondabilité effective maximum : de 20 ans à 30 ans toutes les hypothèses sont envisageables. Devant ces résultats contradictoires, on peut s'interroger sur la pertinence du choix des classes d'âge : une fécondabilité effective maximum à 23-28 ans pourrait expliquer, en partie, la variabilité des résultats rapportés entre les classes 20-24 ans et 25-29 ans. Au delà de la question de l'âge optimum, ces travaux amènent à s'interroger sur l'importance de l'évolution de la fécondabilité effective entre 20 et 30 ans : les modèles démographiques (Wood 1994 ; Larsen 1993) indiquent une évolution très importante alors que le modèle biologique (Wood 1988) et le modèle de P.M.A (Templeton 1996) indiquent des variations de faible amplitude. En comparaison de l'évolution "universelle" observée en régime de fécondité naturelle (Figure 2.2), l'hypothèse la plus probable est celle d'une variation limitée de la fécondabilité effective entre 20 et 30 ans. Les résultats du modèle biologique et du modèle de P.M.A. semblent donc plus réalistes que ceux des modèles démographiques.

√ Entre 30 et 40 ans, une baisse à un rythme : constant ? amplifié après 35 ans ?

Entre 30 et 40 ans, la baisse de la fécondabilité effective ne fait pas de doute. Par contre, le rythme de cette baisse est débattu.

Une première hypothèse est celle d'une baisse importante après 35 ans, précédée d'une baisse moins importante au moins depuis l'âge de 30 ans. Dans le modèle de Wood *et al.* (1994), la population de Taïwan 1967 présentent une telle évolution (Figure 2.5a) : niveau standardisé de 89 à 30-34 ans et de 14 à 35-39 ans. Le modèle des P.M.A. met également en évidence une "cassure" après 35 ans (Figure 2.5d) : niveau standardisé de 82 à 35 ans et de 43 à 40 ans. Cette première hypothèse d'une "cassure" après 35 ans est généralement celle avancée à partir des études démographiques : dans une revue sur les effets de l'âge de la femme observés dans les populations en régime de fécondité naturelle, Jane Menken (1985 : 470-471) conclut que le déclin de la fertilité devient important uniquement après 35 ans (malgré un déclin perceptible dès 30 ans)²⁰.

Une deuxième hypothèse, qui fait jour à la lecture des modèles présentés ci-dessus, est celle d'une baisse de la fécondabilité effective s'effectuant graduellement entre 30 et 40 ans. Le modèle de Larsen et Vaupel (1993) va dans ce sens (Figure 2.5c) : la baisse semble se poursuivre à un rythme constant entre 25 et 40 ans, avec une diminution un peu moins importante entre 30 et 35 ans. Larsen et Vaupel estiment que ces résultats amènent à conclure au déclin graduel de la fécondabilité effective durant l'ensemble de la vie fertile (entre 20 et 45 ans) : « In summary, the present study of Hutterite fecundability suggests that fecundability declines gradually with age. » (Larsen 1993 : 99). La population de Taïwan 1973 (modèle de Wood *et al.*, 1994) peut également être évoquée pour soutenir l'hypothèse d'une baisse graduelle bien que, pour cette dernière, la baisse soit plus marquée entre 25-29 ans et 30-34 ans qu'entre 30-34 ans et 35-39 ans (Figure 2.5b). Quant au modèle biologique, il va clairement dans ce sens : la fécondabilité effective y décline graduellement, presque linéairement, entre 30 et 40 ans (Figure 2.5e). Le niveau standardisé passe de 91 à 79 entre 30 et 35 ans (-12) et de 79 à 64 entre 35 et 40 ans (-15).

Que les modèles aillent en faveur de l'hypothèse d'une baisse à un rythme constant ou en faveur de celle d'une baisse prenant de l'ampleur après 35 ans, ils ont

tous un point commun : ils mettent en évidence *une chute importante de la fécondabilité effective* entre 30 et 40 ans. Les niveaux standardisés de fécondabilité effective à 35-39 ans sont de 11-14 (modèle de Wood *et al.*) ; à 40 ans, ils sont de : 21-22 (modèle de Larsen et Vaupel), 43 (modèle de P.M.A.), 64 (modèle biologique). Dans les modèles démographiques, on peut parler de véritable "effondrement" de la fécondabilité effective entre 30 et 40 ans (niveau standardisé de 11 à 22). Dans le modèle de P.M.A. et le modèle biologique, la baisse est importante mais on ne peut pas parler d'"effondrement" : niveau standardisé de 43-64. En comparaison de l'évolution "universelle" des taux de fécondité en régime naturel (Figure 2.2), le modèle biologique et le modèle de P.M.A. semblent plus cohérents : ils indiquent des niveaux standardisés de 43-64 à 40 ans, ce qui est compatible avec les niveaux standardisés de 70 à 35-39 ans et de 36 à 40-44 ans du modèle "universel".

√ **Après 40 ans : la fécondabilité effective dépend de l'âge d'acquisition de la stérilité définitive**

Il reste maintenant à discuter l'évolution de la fécondabilité effective durant les dernières années de la vie fertile, avant l'acquisition de la stérilité définitive.

Dans le modèle biologique de Wood et Weinstein (1988), la fécondabilité effective des femmes fertiles (c'est-à-dire les femmes non encore ménopausées) diminue après 40 ans de manière un peu plus nette que sur la décade précédente, mais sans chute brutale. Au contraire, dans le modèle des P.M.A., la baisse après 40 ans est très importante (niveau standardisé de 11 à 45 ans). Enfin, dans le modèle de Larsen et Vaupel (1993), les deux courbes divergent (Figure 2.5c) et il est impossible de conclure sur cette base.

Pour étudier l'évolution de la fécondabilité effective après 40 ans, le facteur âge pourrait ne pas être pertinent : le nombre d'années restant avant l'acquisition de la stérilité définitive étant peut-être plus prédictif du niveau de fécondabilité que ne l'est l'âge. L'étude des intervalles entre naissances par rang fournit des résultats en accord avec cette hypothèse (Leridon 1967, 1973 : 119-140, 1977b : 148-162).

Sur trois populations en régime de fécondité naturelle (Japon rural, France Ancienne, Amish), Henri Leridon analyse l'évolution des intervalles entre naissances en

²⁰ « Sharp declines begin only after age 35 » (Menken 1985 : 471).

fonction de la taille finale des familles. Il observe un « relèvement considérable du dernier intervalle (6 à 7 mois) et celui, moins important, de l'avant-dernier ; on vérifie aussi que ces relèvements sont à peu près indépendants de la dimension finale, du moins pour les dimensions comprises entre 5 et 11 ou 12 » (Leridon 1967 : 828). Ces premières observations sont développées dans un modèle de simulation qui amène Henri Leridon à conclure : « The result, in my opinion, is that it is not realistic to assume that the decrease in fecundability is strictly a function of a woman's age, with sterility coming at a given point to brutally interrupt a process of continuous decrease. Rather, we must admit that the onset of sterility is (almost always) preceded by a phase of decline in fecundity, no matter what the age at which sterility occurs (at least after some minimum age 30 or 35 years, for example). » (Leridon 1977b : 160).

Autrement dit, l'âge de la femme ne suffit pas à lui seul à prédire le niveau de fécondabilité effective à la fin de sa vie fertile : il est également fonction du propre calendrier de la femme, la fécondabilité effective diminuant toujours avant l'acquisition de la stérilité définitive, quel que soit l'âge où celle-ci survient (du moins après 30-35 ans). L'acquisition de la stérilité est donc précédée d'une phase d'hypofertilité.

Pour conclure, il reste de nombreux points d'interrogation sur l'évolution de la fécondabilité effective des femmes fertiles avec l'âge. Au moment de la puberté, elle est très faible. Dans les années post-pubertaires, elle augmente au moins jusqu'à 20 ans. Après 20 ans, cette hausse pourrait s'arrêter et la fécondabilité effective pourrait commencer à diminuer. Il est également possible qu'elle atteigne son maximum uniquement à 25 ans ou à 30 ans et qu'elle commence à diminuer après ce maximum. L'importance des variations de la fécondabilité effective entre 20 et 30 ans est également discutée, néanmoins l'hypothèse la plus probable est celle d'une faible variation de la fécondabilité effective sur cette décade. Après 30 ans, la fécondabilité effective diminue. Cette baisse pourrait se faire à un rythme graduel ou au contraire prendre de l'ampleur après 35 ans. Enfin, après 40 ans, le niveau de fécondabilité effective pourrait dépendre du nombre d'années restant avant l'acquisition de la stérilité définitive.

Parmi les différents modèles présentés, le modèle de P.M.A. et le modèle biologique amènent à des conclusions globalement plus cohérentes avec le modèle

“universel” que les modèles démographiques de Wood *et al.* (1994) et de Larsen et Vaupel (1993). L'évolution standardisée de la fécondabilité effective parmi l'ensemble des femmes du modèle biologique et l'évolution standardisée des taux de fécondité du modèle “universel” sont comparées sur la Figure 2.6 : au regard des méthodes de mesure complètement différentes de ces deux modèles, on peut conclure qu'ils présentent une bonne convergence des résultats jusqu'à 39 ans. A partir de 40 ans, le modèle “universel” met en évidence une baisse plus nette de la fertilité. L'écart entre les deux modèles après 40 ans est sans doute le reflet de l'augmentation de la part des femmes stériles (dans le modèle biologique, la stérilité n'intervient qu'au moment de la ménopause).

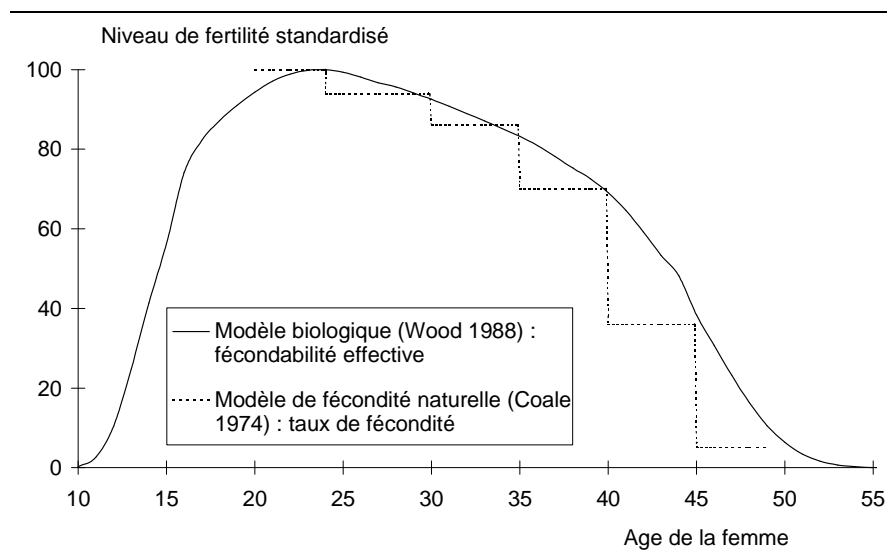


Figure 2.6 : Evolution de la fertilité effective standardisée²¹

Pour expliquer la baisse de la fécondabilité effective avec l'âge, deux facteurs sont envisageables : une diminution de la capacité à concevoir (la fécondabilité) et une augmentation du risque de décès du conceptus.

5.2 Variations de la capacité à concevoir avec l'âge

L'évolution de la capacité à concevoir (la fécondabilité) avec l'âge de la femme n'a été que peu étudiée. Nous avons vu que les démographes ont largement analysé la

fécondabilité effective à partir de l'étude des populations en régime de fécondité naturelle. Ils ont aussi étudié la fécondabilité apparente à partir d'enquêtes rétrospectives auprès de femmes, mais leur approche est plus sociologique que biométrique²². Les épidémiologistes ont également étudié la fécondabilité apparente en interrogeant des femmes de manière rétrospective ou prospective. Cependant, l'objet de leurs études est souvent de comparer des cas et des témoins (couples féconds et inféconds) ou bien des couples exposés à des couples non exposés (par exemple dans l'étude des expositions professionnelles) ; dans ces études, l'âge de la femme apparaît généralement comme une variable de contrôle. D'autres études ont été menées sur des cohortes de couples cherchant à concevoir et subissant régulièrement des tests de grossesses, mais ce type d'étude est assez lourd à mettre en place et repose généralement sur des échantillons de faible taille suivis pendant une courte période (par exemple, l'étude de Wilcox *et al.* de 1988 repose sur le suivi de 221 femmes pendant 6 mois) ; par conséquent, elles ne permettent pas d'étudier l'effet de l'âge.

√ Fécondabilité apparente : des résultats contradictoires sur l'effet de l'âge

Entre 1980 et 1982, une enquête rétrospective (dite *RETRO*) a été menée à Paris auprès de 3 398²³ femmes enceintes (Job-Spira 1985)²⁴. A partir de cette population de femmes sélectionnées sur l'obtention d'une grossesse, aucun effet de l'âge n'a pu être mis en évidence sur le délai moyen de conception apparent (Tableau 2.4). Le mode de

²¹ L'évolution standardisée rapportée sur cette figure est celle de l'ensemble des femmes, c'est-à-dire sans contrôle de la survenue de la puberté et de la ménopause. Elle diffère donc de celle de la Figure 2.5e où la fécondabilité effective était estimée pour les femmes pubères et non ménopausées.

²² Dans les études de fécondité de l'INED (1978, 1988, 1994), il est demandé aux femmes : « Vous est-il arrivé de mettre plus de temps que vous ne l'auriez voulu pour être enceinte ou de ne pas y parvenir ? », dans le cas de difficultés, il leur était demandé le délai attendu pour les grossesses à problèmes (dans la dernière enquête de 1994, le délai de conception de la première et la dernière grossesses était également demandé aux femmes ne déclarant pas de difficultés). La connaissance du délai de conception dépend donc du jugement de la femme sur le « niveau de difficultés » rencontré. Les études sont donc plutôt socioculturelles que biométriques. Par exemple, en comparant les études de 1978 et 1988, Henri Leridon (1991) a mis en évidence une importante augmentation du pourcentage de femmes déclarant des difficultés (de 18% à 30%), et a montré que cette évolution « pourrait résulter d'une plus grande impatience des couples interrogés en 1988, et surtout d'une moindre résignation de ceux-ci par rapport à ceux interrogés en 1978 », si bien que malgré la forte progression des déclarations de difficultés, il « n'est donc pas certain qu'il y ait eu une progression réelle de l'hypofertilité ou de la stérilité » (Leridon 1991 : 247).

²³ L'enquête a été menée auprès de 5 108 femmes mais seulement 3 398 femmes ont pu être conservées pour l'analyse des délais de conception.

²⁴ L'objectif de cette étude était d'étudier le délai de conception après arrêt de contraception en fonction du type de contraceptif utilisé (pilule, stérilet ou autre).

sélection de l'échantillon (obtention d'une grossesse) pourrait expliquer ce manque de résultat : les femmes sont sélectionnées sur leur bonne fertilité. Cependant, d'autres études auprès de femmes enceintes arrivent à des résultats significatifs. Ainsi, dans une enquête rétrospective portant sur une population de 2 000 femmes enceintes, un allongement du délai de conception apparent est observé : 3-4 mois parmi les femmes âgées de 20-24 ans contre 12-13 mois parmi les femmes âgées de plus de 35 ans (Spira 1981 : 86).

**Tableau 2.4 : Fécondabilité apparente d'un échantillon de femmes enceintes
(Job-Spira 1985 : 285, tableau 5)**

Age femme lors de l'exposition (en années)	Proportion de couples ayant conçu durant le premier mois d'exposition	Délai de conception moyenne \pm écart type (en mois)
15-19	28,0	3,5 \pm 5,1
20-24	33,0	3,8 \pm 7,2
25-29	40,8	3,2 \pm 6,9
30-34	37,5	2,9 \pm 4,6
35 \geq	32,6	2,6 \pm 4,0
	$p = 10^{-3}$	NS

Le délai de conception n'est pas le seul indice pour mesurer la fécondabilité apparente. Le pourcentage de couples ayant conçu durant un certain intervalle est souvent utilisé pour étudier les facteurs de risque de la fertilité. Les résultats obtenus par ces différents indices peuvent mener à des conclusions différentes. Ainsi, sur l'étude *RETRO*, où aucun effet de l'âge n'est détectable sur le délai de conception, on observe un effet significatif de l'âge sur le pourcentage de couples concevant durant le premier mois d'exposition (Tableau 2.4) : « the woman's age at the time of intercourse without protection shows no correlation with the time required to conceive ; it does, however, show a correlation with fecundability, which increases with age to reach a maximum in the age group 25-29 and then decreased progressively. » (Job-Spira 1985 : 285). Le manque de résultat significatif sur le délai de conception pourrait être lié à une plus forte hétérogénéité des couples âgés de 20-30 ans (écarts types de 7 contre 4-4,5 après 30 ans).

Généralement, les études portent plutôt sur le pourcentage de couples ayant conçu durant la première année d'exposition : ce pourcentage varie nettement avec l'âge de la femme (Stein 1985 : 331-332). Sur la base de l'enquête américaine 'National

Survey of Family Growth', Hendershot (1984 : 36, tableau 2) estime que le pourcentage de couples n'ayant pas conçu durant la première année d'exposition est de 24% lorsque la femme a moins de 25 ans, de 34% lorsque la femme est âgée de 25-29 ans et de 45% parmi les femmes de plus de 30 ans.

Globalement, la fécondabilité apparente semble baisser avec l'âge de la femme, mais il est difficile d'apprécier l'importance de cette baisse au vu des résultats de ces différentes études.

√ Fécondabilité totale : l'hypothèse d'une baisse très limitée durant la vie fertile

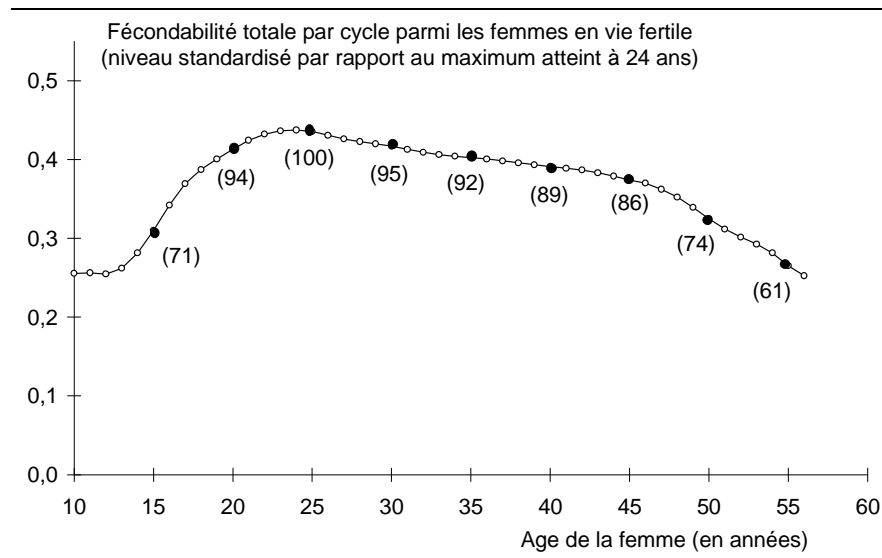


Figure 2.7 : Fécondabilité totale parmi les femmes fertiles (Wood 1988)²⁵

La fécondabilité apparente inclut la mortalité du conceptus non apparente. Afin d'étudier la fécondabilité totale, il faut avoir recours à un modèle biologique. La Figure 2.7 rapporte la probabilité de conception totale par cycle parmi les femmes fertiles (c'est-à-dire les femmes pubères et non-ménopausées) estimée dans le modèle de Wood et Weinstein (1988)²⁶. Elle est maximum à 24 ans où elle atteint un niveau de 43,8%. Entre 25 et 47 ans, elle diminue mais selon un rythme très lent. A 47 ans, elle vaut 36,2%. A partir de 47 ans, la baisse est plus marquée mais, à tous les âges, la fécondabilité totale reste élevée : elle est à 26,5% à 55 ans.

²⁵ Il s'agit de la fécondabilité totale par cycle pour un niveau d'activité sexuelle standard (c'est-à-dire variant avec l'âge de la femme).

²⁶ Le modèle de Wood et Weinstein (1988) est présenté dans l'annexe A.

Ce modèle biologique de la fertilité indique une très faible variation de la fécondabilité jusqu'à 47 ans, puis, une baisse limitée. Ce paramètre ne pourrait donc pas expliquer les variations de la fécondabilité effective observées précédemment.

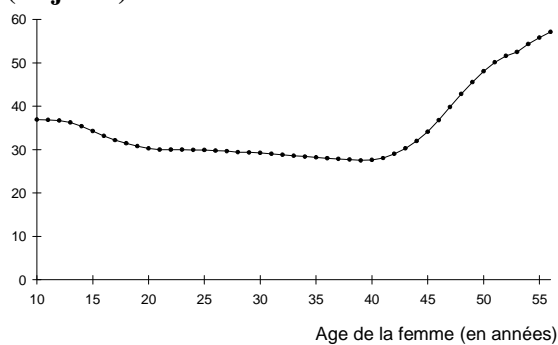
A) Probabilité journalière de relations sexuelles²⁷



B) Probabilité d'ovulation



C) Durée moyenne du cycle ovarien (en jours)



D) Probabilité d'être en vie fertile (entre la puberté et la ménopause)

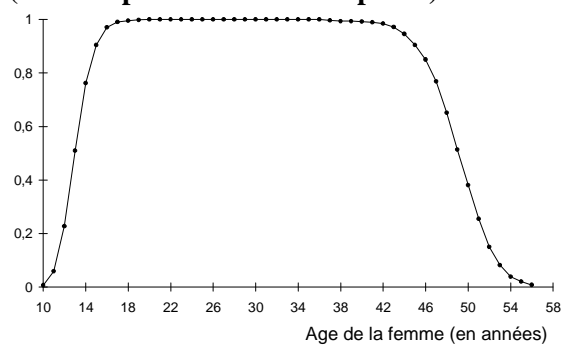


Figure 2.8 : Paramètres variant avec l'âge de la femme dans le modèle biologique

Ce résultat mérite d'être discuté afin de comprendre comment il a été obtenu. Dans un modèle biologique, tel que celui de Wood et Weinstein, l'estimation de la fécondabilité est le résultat : (i) du choix des paramètres biologiques introduits dans le modèle, (ii) des estimations des paramètres biologiques retenus (et dans une moindre mesure de la construction théorique du modèle). Nous allons voir quels sont les paramètres retenus dans le modèle de Wood et Weinstein et leurs estimations afin de discuter les résultats de la Figure 2.7.

Dans le modèle de Wood et Weinstein²⁸, la fécondabilité totale (probabilité de conception par cycle) est tout d'abord estimée sur une population de femmes en vie

²⁷ Tous les paramètres du modèle sont estimés entre 10 et 56 ans. L'activité sexuelle est fonction de l'âge au mariage (cf. annexe A) ce qui devrait exclure les âges très jeunes. Le calcul est néanmoins étendu à partir de 10 ans. Aucune explication n'est donnée à ce sujet dans l'article de 1988.

fertile, c'est-à-dire des femmes dont la ménarche (les premières règles) est déjà survenue et dont la ménopause n'est pas encore survenue. Cette fécondabilité totale calculée à l'âge j de la femme est notée $Pr_j(c)$. Elle est fonction de :

- L'activité sexuelle (fréquence et répartition dans le cycle). La répartition des relations sexuelles est supposée aléatoire dans le cycle menstruel de la femme. La fréquence des relations sexuelles est mesurée par la probabilité journalière de relations sexuelles. Cette probabilité est fonction de la durée d'union de la femme, et, à partir de la distribution de l'âge au mariage, Wood et Weinstein calculent la probabilité journalière de relations sexuelles en fonction de l'âge de la femme (représentée sur la Figure 2.8a). Cette probabilité diminue avec l'âge. La baisse est rapide durant les 18 premières années (entre 10 et 28 ans) où la probabilité diminue de près de 30%, puis elle est plus lente durant le reste de la vie.
- La durée de la période féconde : indépendante de l'âge de la femme, elle est fixée à 4 jours.
- La probabilité de conception selon les jours du cycle : indépendante de l'âge de la femme, elle est fixée à 0,6 durant l'ensemble de la période féconde et à 0 en dehors de cette période.
- La probabilité d'ovulation de la femme : elle varie en fonction de l'âge de la femme selon la courbe rapportée sur la Figure 2.8b. On observe qu'entre 24 ans et 47 ans la probabilité d'ovulation reste relativement constante et élevée : elle varie entre 94,14% et 97,86%.

A partir de $Pr_j(c)$, Wood et Weinstein développent d'autres indices de fécondabilité en passant :

- D'une fécondabilité par cycle (notée p_j^c) à une fécondabilité mensuelle (notée p_j^m). Cette probabilité p_j^m est fonction de p_j^c et de la durée des cycles menstruels. La durée des cycles menstruels varie avec l'âge de la femme : la Figure 2.8c montre qu'ils augmentent nettement après 41 ans.
- D'une fécondabilité applicable à une population de femmes en période post-pubertaire et pré-ménopausique (notée p_j^s) à une fécondabilité applicable à l'ensemble de la population (notée p_j^g). Cette probabilité p_j^g est fonction de p_j^s , de la distribution

²⁸ Le modèle de Wood et Weinstein (1988) est présenté dans l'annexe A.

de l'âge aux premières règles et de la distribution de l'âge à la ménopause. La probabilité d'être entre la ménarche et la ménopause est représentée sur la Figure 2.8d, elle varie peu entre 17 et 40 ans.

Avec ces deux "passages", Wood et Weinstein peuvent calculer quatre probabilités de conception : (i) par cycle applicable à la population de femmes en vie fertile, (ii) mensuelle applicable à la population de femmes en vie fertile, (iii) par cycle applicable à l'ensemble de la population de femmes, (iv) mensuelle applicable à l'ensemble de la population de femmes. Sur la Figure 2.7 est représentée la probabilité de conception par cycle parmi les femmes pubères et non ménopausées. Cette probabilité varie avec l'âge de la femme en fonction :

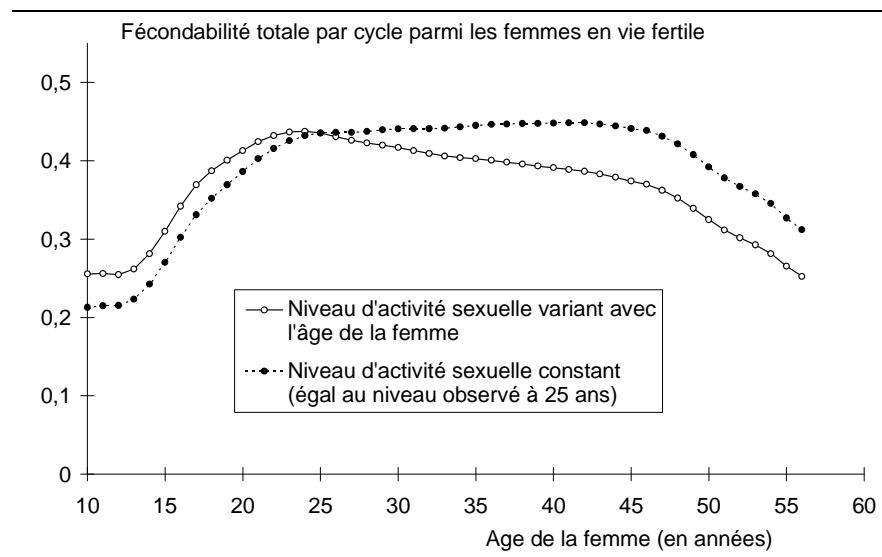
- De la probabilité d'ovulation qui diminue uniquement après 41 ans et de manière plus marquée après 47 ans.
- De la distribution de l'âge au mariage qui détermine la durée d'union à chaque âge et donc la fréquence des relations sexuelles avec l'âge. Cette fréquence est modifiée essentiellement avant 28 ans, son effet étant plus limité par la suite (Figure 2.8a). Wood et Weinstein (1988) ont testé différentes hypothèses sur le niveau d'activité sexuelle : outre le modèle "standard" (qui varie selon la courbe présentée sur la Figure 2.8a), ils ont considéré un modèle où l'activité sexuelle reste constante (égale au niveau observé à 25 ans). Les estimations de la fécondabilité totale sous ces deux hypothèses d'activité sexuelle, standard et constant, sont présentées sur la Figure 2.9. Lorsque l'activité sexuelle est contrôlée, la fécondabilité totale commence à diminuer après 41 ans et de manière plus nette après 47 ans, selon la même évolution que la probabilité d'ovulation (Figure 2.8b). Autrement dit, entre 25 et 40 ans, la baisse de la fécondabilité totale (Figure 2.7) est entièrement liée aux variations de l'activité sexuelle : elle est de faible amplitude.

Pour conclure, la modélisation de la fécondabilité totale du modèle de Wood et Weinstein est pertinente uniquement sous l'hypothèse d'un effet de l'âge se traduisant par une variation de l'activité sexuelle et par une diminution de la probabilité d'ovulation débutant à partir de 40 ans et de manière plus nette après 47 ans.

Pour leur part, Wood et Weinstein (1988) analysent la fécondabilité totale mensuelle dans l'ensemble de la population des femmes. Les effets de l'âge sur cette dernière dépendent également :

- De la durée des cycles menstruels qui augmentent uniquement après 41 ans (Figure 2.8c).
- De la probabilité d'acquisition de la ménopause qui reste nulle jusqu'à 36 ans, la probabilité cumulé étant de 10% à 45 ans et de 49% à 50 ans (Figure 2.8d).

Avec ces deux effets d'âge supplémentaires, la fécondabilité totale mensuelle de l'ensemble des femmes diminue beaucoup plus nettement après 40 ans que la fécondabilité totale par cycle des femmes fertiles, en particulier du fait de l'augmentation de la part des femmes stériles (c'est-à-dire ménopausées).



**Figure 2.9 : Fécondabilité totale parmi les femmes fertiles
sous deux hypothèses d'activité sexuelle dans le modèle biologique**

L'hypothèse d'une fécondabilité totale variant faiblement au moins jusqu'à 40 ans est confirmée par une étude de cohorte au Bangladesh (avec suivi par test urinaire) portant sur 535 sujets comptant pour 1 561 cycles d'exposition. Ce travail réalisé par Darryl J. Holman (1996)²⁹ permet de conclure à partir d'un modèle de survie logistique avec covariables que la fécondabilité totale reste stable entre 18 et 36 ans ou

²⁹ Il s'agit d'une thèse effectuée sous la direction de James Wood. Les données sont présentées dans le chapitre n°6 (Holman 1996 : 175-222). Le modèle est présenté dans le chapitre n°5 (Holman 1996 : 127-174).

entre 18 et 41 ans selon le modèle considéré (Holman indique que le modèle n°4 concluant à une stabilité entre 18 et 41 ans est « provisionally taken as the model that most closely reflects reality » (Holman 1996 : 293)). Cependant, plusieurs points semblent discutables dans ce résultat :

- Les périodes de variations de la fécondabilité totale sont très restreintes : en 2 années (entre 15 et 17 ans d'une part et entre 41 et 43 ans d'autre part), la fécondabilité passe de son niveau maximum à un niveau nul.
- Le niveau maximum de fécondabilité tend vers 1.³⁰

Pour conclure sur la probabilité de concevoir, l'hypothèse la plus probable à l'heure actuelle est celle d'une faible variation avec l'âge de la femme, au moins jusqu'à la quarantaine : les résultats sur la fécondabilité apparente ne sont pas clairs et la fécondabilité totale ne baisse que faiblement (dans un modèle contrôlant la survenue de la ménopause). Pour comprendre la baisse de la probabilité de mettre au monde un enfant vivant avec l'âge, il faut donc se tourner vers le risque de décès du conceptus.

5.3 Variations du risque de décès du conceptus avec l'âge

L'information sur l'issue des grossesses apparentes est plus aisée à collecter que celle sur le délai de conception si bien que des recherches plus nombreuses ont été menées sur le risque apparent de décès du conceptus. Parmi les conclusions de ces travaux, deux résultats nous intéressent plus particulièrement et vont être développés ci-dessous : (i) l'évolution du risque de décès du conceptus en fonction de l'âge de la femme, (ii) l'hétérogénéité inter-femmes sur le risque de décès du conceptus.

³⁰ Soit un niveau encore plus élevé que celui obtenu par Wood et Weinstein (1988) sous l'hypothèse d'une activité sexuelle maximum (cette activité maximum est définie par la survenue de relations sexuelles journalières durant la période féconde). Holman (1996 : 295) avance deux explications : (i) la durée de la période féconde et la probabilité de conception en fonction du jour d'insémination dans le cycle menstruel seraient sous-estimées dans le modèle de Wood et Weinstein (1988), (ii) Holman estime la fécondabilité sur une population de femmes n'ayant pas eu leur ménopause.

√ Risque de décès du conceptus avec l'âge de la femme

Sur l'évolution du risque apparent de décès du conceptus en fonction de l'âge de la femme, la majorité des travaux conclut à une courbe en U ou en J : le risque de décès du conceptus décroît durant les premières années de la vie fertile puis, après avoir atteint un minimum, augmente. Nous rapportons de telles courbes sur la Figure 2.10. La première courbe a été proposée par Henri Leridon (1987 : 427, tableau 1) sur la base de 14 études différentes estimant le risque de décès par classe d'âge quinquennale.³¹ La seconde courbe a été calculée par Wood et Weinstein (1988 : 98-99) : à partir des estimations rapportées dans 9 études, ils ont calculé le risque moyen, puis ils ont construit un modèle quadratique :³² :

$$R_a(x) = 0,27912 - 0,01307 x + 0,00028917 x^2$$

où $R_a(x)$: est le risque apparent de décès du conceptus parmi les femmes âgées de x années

et x : est l'âge de la femme (en années)

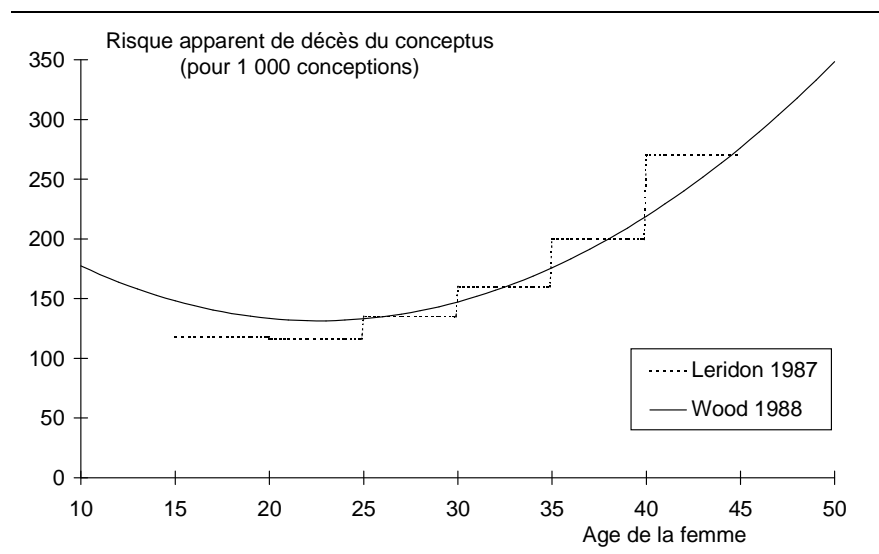


Figure 2.10 : Estimations du risque apparent de décès du conceptus en fonction de l'âge de la femme (Leridon 1987, Wood 1988)

Les deux modèles de la Figure 2.10 rapportent ces deux estimations, elles sont compatibles entre elles. La comparaison des risques de décès par classe d'âge amène à

³¹ Henri Leridon calcule une estimation moyenne.

³² Wood et Weinstein (1988) jugent que ce modèle « fitted these average values remarkably well ($r^2=0,998$) » (Wood 1988 : 98).

conclure que ce risque augmente de manière significative à partir de 30 ou 35 ans (Fretts 1995 ; Dominguez 1991 ; Resseguie 1974).

Les courbes rapportées sur la Figure 2.10 correspondent au risque de mortalité apparent. Le risque de mortalité moyen est de 150 décès pour 1 000 grossesses aussi bien dans l'estimation de Leridon (1987) que dans celle de Wood et Weinstein (1988). Pour obtenir le risque total de décès du conceptus, Wood propose de multiplier ce niveau par une constante à chaque âge afin d'obtenir un niveau moyen de mortalité correspondant à la mortalité totale. Le problème est alors de déterminer ce niveau moyen de mortalité totale : Wood et Weinstein estiment que « the total probability of embryonic and foetal loss may be anywhere between 0,3 and 0,9 » (Wood 1988 : 99). Dans le modèle de Wood et Weinstein (1988), c'est l'estimation basse (300 décès pour 1 000 conceptions) qui est retenue, le modèle du risque de décès du conceptus total est alors :

$$R_t(x) = 2,0728 \times (0,27912 - 0,01307 x + 0,00028917 x^2)$$

où $R_t(x)$: est le risque total de décès du conceptus parmi les femmes âgées de x années

et x : est l'âge de la femme (en années)

Sous ce modèle quadratique, le risque total de décès du conceptus est minimum à 23 ans avec un risque de 273 décès pour 1 000 conceptions. A 15 et à 30 ans, les risques sont pratiquement de même niveau : 305-307 décès pour 1 000. L'augmentation du risque de décès du conceptus après 23 ans se fait selon un rythme de plus en plus important : 29 décès supplémentaires pour 1 000 conceptions entre 25 et 30 ans, 60 entre 30 et 35 ans, 89 entre 35 et 40 ans, 119 entre 40 et 45 ans et 149 entre 45 et 50 ans. A 45 ans, le risque de décès du conceptus est de 573 décès pour 1 000 conceptions.

A partir des données du Bangladesh ajustées par un modèle de survie, Darryl J. Holman (1996) trouve des estimations du risque total de décès du conceptus beaucoup plus élevées. Nous comparons les estimations de Holman (1996) et de Wood (1988) en trois points dans le Tableau 2.5. Ces estimations très élevées du risque total de décès sont néanmoins à mettre en parallèle avec le niveau également très élevé de la fécondabilité totale estimée par Holman (égale à 1 entre 18 et 36-41 ans).

Tableau 2.5 : Estimations du risque total de décès du conceptus à 18, 28 et 38 ans selon un modèle de survie (Holman 1996) et un modèle biologique (Wood 1988)

Age de la femme (en années)	Risque total de décès du conceptus (%)	
	Wood (1988)	Holman (1996)
18 ans	285	450
28 ans	290	750
38 ans	415	920

√ **Risque de décès du conceptus hétérogène parmi les femmes**

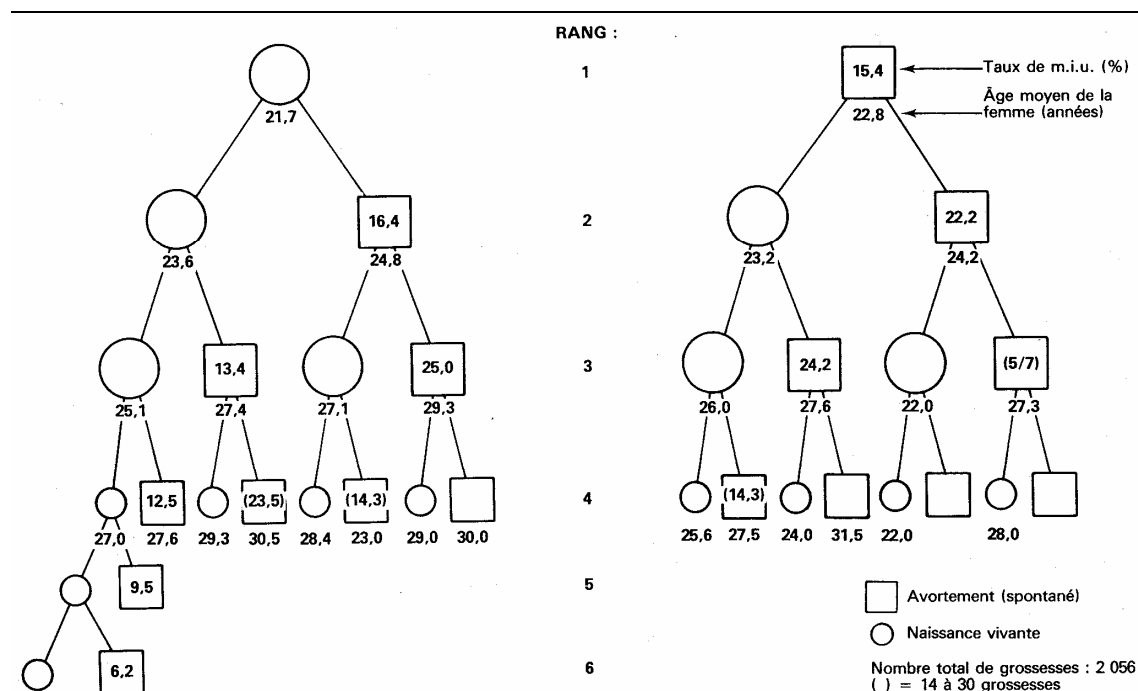


Figure 2.11 : Risque de décès du conceptus en fonction de l'histoire génésique antérieure (reproduit de Leridon 1987 : 28, figure 2)

Sur le risque de mortalité du conceptus, il nous semble important de signaler un autre résultat, même si celui-ci n'est pas directement en rapport avec l'âge de la femme. Des études ont mis en évidence une variation du risque de décès en fonction du nombre de décès du conceptus déjà vécu par la femme (Knudsen 1991 ; Risch 1988). Sur la Figure 2.11, Henri Leridon (1987, 1976) rapporte l'évolution du risque de décès apparent en fonction de l'histoire génésique de la femme. Cette figure amène à deux constats : (i) pour une grossesse de rang n , le risque de décès du conceptus est d'autant plus élevé que la femme a déjà fait des fausses couches dans les grossesses précédentes et cette élévation de risque est très importante (Leridon, 1987 : 428, précise qu'elle peut

aller jusqu'au doublement) (ii) parmi les femmes n'ayant jamais fait de fausses couches durant les $(n-1)^e$ premières grossesses, le risque de décès du conceptus diminue quand le rang n augmente. De ces deux constatations et après contrôle des effets de l'âge, Henri Leridon déduit que le risque de mortalité intra-utérine est variable d'une femme à l'autre. La distribution de ce risque de décès dans une population de femmes peut être ajustée par une loi bêta (modèle proposé par Leridon 1987).

Pour conclure, le risque de décès du conceptus varie : (i) parmi les femmes, (ii) avec l'âge de la femme³³. L'ensemble des estimations sur le risque de décès du conceptus (apparent ou total) montrent une nette augmentation de ce risque avec l'âge de la femme, en particulier après 35 ans³⁴. Cette élévation de la mortalité pourrait expliquer en grande partie les variations dans la fécondabilité effective jusqu'à 40 ans.

Conclusion

L'évolution de la fertilité en fonction de l'âge a été largement étudiée, en particulier par les démographes. Néanmoins, la plupart des études considèrent uniquement l'âge de la femme, sans prendre en compte celui de l'homme, à cause de difficultés pour réunir des données et de difficultés méthodologiques. Les connaissances acquises dans le domaine de la fertilité et de l'âge reposent donc sur une approche "asexuée" de la fertilité.

Les variations de la fertilité avec l'âge de la femme soulèvent de nombreuses questions : « Si étonnant que cela paraisse, le rôle [sur la fertilité] d'un facteur aussi banal et facilement accessible [que l'âge de la femme] est mal connu. Les travaux démographiques à cet égard sont certes nombreux, suggérant dans leur ensemble une

³³ Une variation du risque de décès du conceptus avec le rang de la grossesse est parfois évoquée, mais Wilcox (1982) a montré par simulation, que l'âge de la femme et la variabilité inter-femmes (auxquels s'ajoute un nombre de grossesses plus important chez les femmes faisant des fausses couches afin qu'elles mettent au monde l'enfant désiré) suffisent pour expliquer un effet de rang sur le risque de mortalité.

³⁴ Laurence J. Ressegui (1974) estime même, sur la base des risques de décès d'une population Amish que « any increase in risk of fetal death caused by increasing age of an individual mother must be unimportant before age 35 » (Ressegui 1974 : 637). Notons que cette étude est l'une des 9 études sur lesquelles Wood (1988) se base pour construire son modèle quadratique d'évolution de la mortalité du conceptus.

baisse de la fertilité après environ 30 ans (Leridon 1977b). Mais les données ne permettent pas de séparer le facteur âge de la femme de facteurs concomitants tels que l'âge du mari et la fréquence des rapports sexuels. » (Schwartz 1986b : 77-78).

A partir de l'étude de populations en régime de fécondité naturelle, un effet "universel" de l'âge sur la fertilité a été mis en évidence. Pour être tout à fait exact, il faudrait parler d'effet "quasiment universel", car des exceptions ont été trouvées. Ces "déviations" par rapport à la courbe universelle pourraient s'expliquer par des variations dues à l'âge de l'homme et à la durée d'union. Ce modèle "universel" de l'évolution de la fertilité avec l'âge donne des résultats remarquablement convergents avec ceux du modèle biologique de Wood et Weinstein jusqu'à 40 ans, au regard des méthodes d'estimations complètement différentes.

Deux variables peuvent expliquer l'évolution universelle de la fertilité avec l'âge : (i) une acquisition progressive de la stérilité avec l'âge parmi les couples et (ii) une diminution de la fécondabilité effective. L'étude de l'acquisition de la stérilité définitive à partir des intervalles reproductifs pose de nombreux problèmes car il est impossible, sur cette base, de distinguer l'hypofertilité de la stérilité. Deux hypothèses sont envisageables : une hypothèse d'acquisition de la stérilité pré-ménopausique et une hypothèse d'acquisition de la stérilité lors de la ménopause. L'étude de la fertilité effective en fonction de l'âge a mis en évidence une évolution en forme de U-renversé : la fécondabilité effective augmente dans les premières années de la vie fertile puis diminue. Cette courbe soulève plusieurs questions :

- A quel âge la fécondabilité effective est-elle maximum ? Autour de la 20^{ème} année ou plus tard ?
- A quel rythme la fécondabilité effective décline t-elle : graduellement ou de manière plus nette à partir de 35 ans ?

Enfin, l'acquisition de la stérilité est toujours précédée, quel que soit l'âge de sa survenue, par un déclin important de la fécondabilité effective. Cette observation nous amène à conclure qu'à partir d'un certain âge le niveau de fécondabilité effective est sans doute mieux prédit³⁵ par le nombre d'années restant avant l'acquisition de la stérilité définitive que par l'âge de la femme.

³⁵ Il s'agit pas à proprement parler de prédiction, puisque celle-ci ne peut se faire qu'*a posteriori*.

L'évolution de la fécondabilité effective reflète les variations de l'aptitude à obtenir une conception (fécondabilité totale) et de l'aptitude à mener une grossesse à terme (risque total de décès du conceptus) avec l'âge (Figure 2.12). Les travaux sur la fécondabilité restent limités. L'hypothèse la plus probable actuellement est une faible variation de la fécondabilité au moins jusqu'à 40 ans. Néanmoins, ce résultat repose sur un modèle biologique prenant en compte un nombre limité de facteurs variant avec l'âge de la femme, et il serait nécessaire de tester des modèles plus complets pour s'assurer de ce résultat. En particulier, les travaux démographiques amènent à s'interroger sur la pertinence de la variable âge après 40 ans : après cette limite, la fécondabilité totale pourrait être étudiée en fonction du nombre d'années restant avant l'acquisition de la stérilité. Le risque de décès du conceptus varie selon une courbe en U ou en J avec l'âge de la femme, cette variation est assez importante et expliquerait en grande partie l'évolution de la fécondabilité effective avec l'âge.

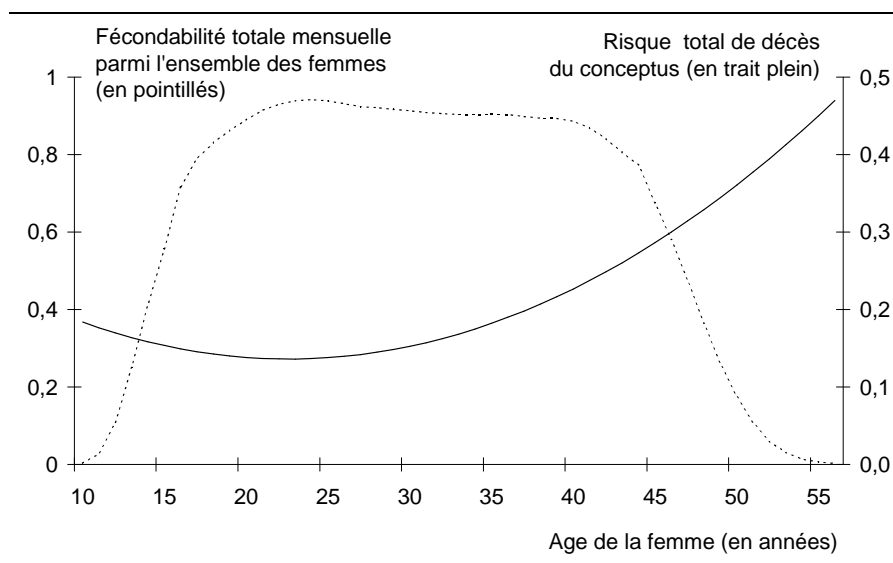


Figure 2.12 : Fécondabilité totale mensuelle parmi l'ensemble des femmes et risque total de décès du conceptus en fonction de l'âge de la femme (modèle biologique de Wood et Weinstein, 1988)

Le recours à ce modèle "asexué" de l'évolution de la fertilité en fonction de l'âge de la femme peut se justifier de trois manières :

- 1) L'âge de l'homme a un effet négligeable et la fertilité du couple évolue uniquement en fonction de l'âge de la femme. Sous cette hypothèse, l'approche de la fertilité peut être "asexuée". Néanmoins, pour justifier cette hypothèse, il faudrait étudier

précisément les effets conjoints de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme sur la fertilité, et mettre en évidence le faible rôle de l'âge de l'homme. Autrement dit, il faudrait développer un modèle "sexué" de la reproduction.

- 2) Une forte corrélation lie l'âge de la femme et l'âge de l'homme au sein des couples, si bien que l'âge du couple est une variable unidimensionnelle. Sous cette hypothèse, l'évolution de la fertilité avec l'âge de la femme discutée dans cette section doit être interprétée comme la résultante de l'effet de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme, sans qu'il soit possible de dire quelle variable a le plus d'importance (à l'extrême, l'âge de la femme pourrait n'avoir aucune influence sur la fertilité, l'évolution mise en évidence étant uniquement un reflet des effets de l'âge de l'homme). Mais la différence d'âge entre conjoints varie d'un couple à l'autre et d'une population à l'autre, il est donc difficile d'affirmer *a priori* l'unidimensionnalité de l'âge du couple. De plus, même sous l'hypothèse d'homogénéité de l'écart d'âge entre conjoints, l'effet de l'âge mis en évidence est un effet de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme, et la compréhension de la part de chaque variable dans l'effet global de l'âge justifie de développer un modèle "sexué" de la reproduction.
- 3) La troisième interprétation est un constat d'échec : la fertilité évolue en fonction de l'âge de la femme et de l'homme, et le modèle "asexué" est une simplification de la réalité. Dans ce dernier cas, le développement d'un modèle "sexué" est une suite logique.

Pour conclure, quel que soit le point de vue, le temps est venu de passer à une approche "sexuée" de l'étude de la fertilité en fonction de l'âge.

Chapitre 3 :

Vers une étude “sexuée” de la fertilité

Dans le chapitre précédent, nous avons analysé l'évolution de la fertilité avec l'âge de la femme, sans prendre en compte l'âge de l'homme. Un certain nombre d'arguments justifient, nous l'avons vu, cette approche et la grande majorité des études reproductives ont opté pour une étude “asexuée” de la fertilité. Néanmoins, l'idée d'une approche “sexuée” de la reproduction émerge peu à peu et quelques études ont déjà ouvert la voie. C'est ce que nous analysons dans ce troisième chapitre.

Dans un premier temps, nous discuterons les arguments avancés pour justifier le modèle “asexué” de la reproduction humaine. Après avoir constaté qu'ils sont contestables et que l'intérêt des paramètres masculins a déjà été mis en évidence dans d'autres domaines d'étude de la reproduction humaine, nous concluons à l'existence d'une dimension masculine dans l'évolution de la fertilité avec l'âge. Puis, dans une deuxième partie, nous dresserons un bilan des quelques études ayant eu une approche “sexuée” de la fertilité ; nous verrons qu'elles mettent en évidence un effet de l'âge de l'homme même si cet effet paraît tardif. Dans une troisième partie, nous essaierons de séparer les effets de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme ; pour cela nous examinerons des modèles de P.M.A. qui fournissent un cadre quasi expérimental dans l'étude de la fertilité.

1. Emergence de la problématique masculine

√ Discussion des arguments en faveur de l'approche “asexuée”

Les arguments de l'approche “asexuée” portent à la fois sur des justifications biologiques, des difficultés liées à la collecte de données et des limites

méthodologiques ; nous allons les discuter les unes après les autres :

- *Prépondérance du rôle de la femme sur celui de l’homme dans le processus reproductif* :
 - La période fertile du couple dépend des quelques heures où la femme est fertile dans le cycle menstruel, l’homme étant fertile de manière continue. Bien que cet argument soit relativement incontournable, il n’en demeure pas moins que la fertilité de l’homme pourrait connaître des variations en fonction de l’activité sexuelle : période réfractaire, baisse de la qualité spermatique dans les jours suivants une relation sexuelle (Scwhartz 1979 ; Heuchel 1981 ; Guérin 1992¹).
 - La majorité des étapes de la reproduction se déroulent dans le corps féminin, en particulier la conception et la gestation. Néanmoins, si la femme fournit “le lieu géographique” des événements reproductifs, l’homme est fortement impliqué dans leur déroulement : (i) la réussite de la conception dépend de la capacité des spermatozoïdes à se déplacer jusqu’à l’ovule et à le féconder, (ii) la réussite de la gestation dépend de la “qualité chromosomique” du conceptus, or cette qualité est déterminée pour moitié par l’homme qui apporte 23 des 46 chromosomes.
 - La vie reproductive des femmes est bornée par la ménopause, alors que la vie fertile des hommes n’est pas bornée. Pour soutenir cet argument, le manque de preuve clinique d’une acquisition de la stérilité chez l’homme est rappelé et les paternités tardives sont “exhibées” : « It has been assumed that male fertility is immortal because so many very old men have been able to produce pregnancies » (Speroff 1993 : 3). Cependant, cet argument ne prend pas en compte les phénomènes d’hétérogénéité inter-individus : si certains hommes sont encore fertiles à un âge très avancé, cela n’implique pas que c’est le cas de *tous*. La notion d’andropause, définie en parallèle de celle de ménopause, ouvre la porte à ce type d’hypothèses (Bruns-Cox 1997 ; Chaby 1991).

¹ Guérin (1992 : 184-185) indique que le délai d’abstinence avant un spermogramme est responsable d’une part notable de la variabilité intra-individuelle : « Pour les délais variant de 1 à 5 jours, le volume, la numération et le nombre total de spermatozoïdes dans l’éjaculat augmentent de manière linéaire, respectivement de 0,4 ml, 13 millions/ml, et 87 millions, par jour d’abstinence supplémentaire (David 1982) » (Guérin 1992 :185).

- Le dernier argument avancé est une altération des capacités reproductives plus précoce chez la femme que chez l'homme, si bien que la baisse de la fertilité masculine serait censurée. Sur ce point, nous reprendrons les conclusions de James Wood : dans ce domaine, nous n'avons que deux certitudes (i) « not much is known » et (ii) le peu que l'on sache suggère que le rôle de l'homme est moindre que celui de la femme, néanmoins « It is unclear whether this second conclusion reflects reality or ignorance. And it would be unfortunate if the second conclusion reinforced the first. It seems premature, given our current lack of knowledge, to dismiss any important male contribution simply because our limited studies have not yet detected it. Further research on male factors is essential. » (Wood 1994b : 497-498).
- Notons que le rôle de l'homme n'est pas négligeable dans les causes d'infécondité des couples venant consulter : « Bien que le bilan des facteurs en cause dans l'infertilité d'un couple soit souvent difficile à établir avec précision, la "responsabilité" masculine et féminine apparaît assez équitablement répartie » (Lejeune 1999 : 10). Dans une enquête réalisée dans trois régions de France en 1988-1989 (Thonneau 1991, 1992b, 1992c, 1993c), l'infécondité est reliée : (i) à une cause féminine dans 33% des cas, (ii) à une cause masculine dans 20% des cas et (iii) à une cause mixte (à la fois masculine et féminine) dans 39% des cas. L'homme est donc impliqué dans l'infécondité dans plus de la moitié des cas (59%). Avec l'amélioration des méthodes de diagnostic, la part de l'homme pourrait encore augmenter, ainsi l'étude de 77 000 F.I.V. réalisées en France entre 1986 et 1990² met en évidence une diminution des origines purement féminines et une augmentation des causes purement masculines et des causes mixtes sur la période quinquennale examinée (Fivnat 1993 : 590, tableau 2).

Pour conclure sur l'argument d'un rôle prépondérant de la femme dans le processus reproductif, il faut constater que si le rôle de l'homme est plus limité que celui de la femme dans les phénomènes de reproduction, néanmoins, il est sans aucun doute plus important que celui qu'il occupe dans les travaux de recherche : « Men have occupied a minimal role in the demographic and sociological study of fertility in

² Ces 77 000 F.I.V. représentent 80% des fécondations *in vitro* réalisées en France sur la période 1986-1990.

recent decades, scarcely more than their minimal role in the act of reproduction itself » (Coleman 2000 : 31).

- *Absence et limites des données sur les hommes :*
 - Nous avons vu que les naissances hors mariages entraînaient une collecte de données incomplètes sur les caractéristiques de la fécondité masculine (en particulier, sur l'âge à la paternité). Néanmoins, il existe des moyens de redresser ces estimations. A l'INED, l'enquête de Fransisco Munoz-Pérez et de France Prioux sur « Le devenir des enfants naturels » à partir des registres d'état civil en est une illustration (Munoz-Pérez 1996).
 - La collecte de données sur les hommes dans les enquêtes de fécondité est également envisageable : soit en interrogeant directement l'homme, soit en interrogeant la femme sur les caractéristiques de son conjoint.

On peut se demander à quel point l'absence de données sur les hommes n'est pas le reflet d'une absence d'intérêt pour l'étude des hommes, plutôt que le reflet de difficultés (même si ces dernières existent).

- *Difficultés méthodologiques pour introduire à la fois l'homme et la femme dans l'étude de la reproduction :*
 - L'étude "sexuée" de la reproduction suppose de définir une unité d'observation à trois dimensions : la femme, l'homme et le couple. Cette unité tridimensionnelle complique l'étude, mais le développement des méthodes d'analyse (comme les modèles multivariés) permet de mieux prendre en compte les phénomènes complexes.
 - Il existe une forte corrélation entre l'âge de l'homme, l'âge de la femme (et également la durée d'union), ce qui rend difficile l'analyse conjointe de ces facteurs. Dans ce domaine, l'étude de différentes populations peut être une solution, on pensera en particulier aux populations polygames qui présentent l'avantage d'écarts d'âge importants entre l'homme et la femme.

Greene (1997 : 2 ; 1998 : 3) remarque que les limites méthodologiques et l'approche empirique négligeant l'homme ont eu tendance à se renforcer mutuellement.

Dans la revue *Population* (INED), on pouvait lire dès 1977 en introduction à un article de Nicolas Brouard "s'attaquant" aux taux de fécondité des hommes : « Au XVIII^e siècle, les naturalistes se disputaient pour situer l'homoncule ; les uns le voyaient

dans la semence, les autres l'apercevaient dans l'oeuf. Les démographes n'ont pas ces hésitations. Ils ont chargé la femme de la reproduction (...). Ni la biologie, ni les difficultés de calcul provoquées par les naissances illégitimes ni la rareté des données ne sont des raisons sérieuses à ce parti pris. » (Brouard 1977 : 1123).

Nous arrivons également à la conclusion que les arguments avancés pour négliger l'homme sont discutables : les arguments biologiques sont remis en cause et les limites liées aux données et à la méthodologie sont renforcées par l'absence d'intérêt pour la problématique masculine.

En parallèle de cette discussion, sur la base d'arguments "scientifiques", certains (par exemple Greene 1997³ pour les démographes, Schwartz 1981b⁴ pour les épidémiologistes, Jégou 1995b⁵ pour les médecins) n'hésitent pas à évoquer le poids de la norme et des idées reçues pour expliquer l'absence des hommes dans l'étude scientifique de la reproduction : les problèmes de stérilité du couple ont longtemps été attribués automatiquement à la femme, l'homme étant automatiquement "lavé de tout soupçon" (sauf en cas d'impuissance) : « les découvertes en stérilité masculine sont plus tardives car il a fallu du temps aux hommes pour admettre qu'ils peuvent être en cause » (Cohen 1995 : 318). Daniel Schwartz juge (après avoir constaté le poids des idées « simplistes ») qu'« il fallait la collaboration des médecins, des démographes et des épidémiologistes, l'apport aussi de l'insémination artificielle pour qu'apparaisse, maintenant sous nos yeux, une vue plus claire de la situation » (Schwartz 1981b : 50).

³ « The most basic barrier to the inclusion of men in demographic research was normative and reflected the socialization of influential demographers. » (Greene 1997 : 7).

⁴ En introduction, Daniel Schwartz constate que « L'approche de la fertilité humaine fut longtemps dominée par des idées simples : un couple est fertile ou stérile, s'il est stérile c'est qu'un des partenaires est stérile, et, dans ce cas, c'est en principe la femme. Des idées simples, mais sinon fausses, du moins simplistes » (Schwartz 1981b : 49). Même après des recherches menées dans les années soixante (MacLeod 1950, 1956) qui montraient clairement le rôle des caractéristiques spermatiques dans la fertilité du couple, les mentalités ont eu du mal à progresser : « Tant sont tenaces les idées simplistes, ses résultats et d'autres qui suivirent devaient surtout donner lieu à la recherche de seuils au-dessous desquels l'homme serait stérile, sa participation à la fertilité du couple restant réduite à un tout ou rien. » (Schwartz 1981b : 50).

⁵ « Pour des raisons socio-culturelles, l'attention que la Société a portée et les moyens qu'elle a consacrés à ce domaine [l'étude de l'appareil reproducteur masculin] ont toujours été très insuffisants. La stérilité et la contraception, en particulier, ont été et sont probablement encore très (trop) souvent perçues comme des problèmes spécifiquement féminins. Songeons également au fait que, si grâce à l'action d'enseignants motivés, quelques universités françaises ont créé des enseignements d'andrologie, en revanche, cette discipline ne figure toujours pas dans le cursus normal du futur médecin, contrairement à la gynécologie. » (Jégou 1995b : 518).

√ Intérêt des facteurs masculins dans différentes problématiques en reproduction

Des chercheurs s'intéressant à des problématiques autres que celle de la fertilité et de l'âge, dans le domaine de la reproduction, ont commencé à développer des travaux étudiant les caractéristiques de l'homme :

– *Dans l'étude des comportements reproductifs*, les démographes s'interrogent sur l'importance du rôle de l'homme dans les décisions de fécondité (prise de contraceptif ou exposition à la procréation) et dans les décisions de santé reproductive (prévention et traitement des maladies sexuellement transmissibles) (Noumbissi 1999 ; Andro 1998 ; Becker 1996, 1996b). Ces travaux se sont développés dans les pays en voie de développement afin d'expliquer les niveaux de fécondité et de MST élevés malgré la mise en place de campagnes de planification familiale et d'information auprès des femmes. Dans ce cadre, les chercheurs s'interrogent sur la pertinence de développer des campagnes d'information auprès des hommes⁶.

– *Dans l'étude des expositions environnementales et professionnelles*, les épidémiologistes se sont intéressés depuis de nombreuses années aux hommes (Coste 1991c ; Thonneau 1993, 1996, 1997, 1998, 1999 ; Spira 1998 ; Bonde 1996, 1999) au point que dans ce domaine, c'est une absence des femmes que certains déplorent (Kesner 1997 : 43). Récemment, l'intérêt pour l'étude de l'homme est devenu particulièrement net avec la publication d'études indiquant des altérations de l'appareil reproducteur masculin depuis un demi-siècle : baisse de la quantité et de la qualité des spermatozoïdes ; augmentation de l'incidence des anomalies congénitales telles que la cryptorchidie⁷ et l'hypospadias⁸ ; augmentation de l'incidence du cancer du testicule (Paulozzi 1999 ; Ekblom 1998 ; Auger 1997 ; Jégou 1996 ; Joffe 1996 ; Mouzon 1996 ; Bergstrom 1996 ; Giwercman 1993 ; Carlsen 1992). Cet intérêt s'est également répandu

⁶ « Traditionally, fertility and family planning research and programs have focused on women. With expansion of the field to reproductive health the 1994 United Nations Population Conference in Cairo, it has become evident that the more appropriate focus for most reproductive health components is the sexually active couple. For a review of studies of couple and reproductive health outcomes, the evidence clearly justifies a focus on both partners. » (Becker 1996 : 3).

⁷ Cryptorchidie : Malformation congénitale observée chez certains petits garçons pour lesquels un ou les deux testicules ne sont pas descendus dans le scrotum (bourses), mais sont restés dans la cavité abdominale. Cette anomalie doit être diagnostiquée le plus tôt possible et corrigée par voie médicamenteuse ou par une petite intervention chirurgicale. Si tel n'est pas le cas, la cryptorchidie mène à une stérilité définitive qu'aucun traitement n'arrive plus à inverser. La cryptorchidie est également appelée ectopie testiculaire.

⁸ Hypospadias : malformation congénitale dans laquelle l'urètre s'ouvre sur la face inférieure de la verge.

dans le grand public avec la présentation de ces résultats par les médias (Lesgy 1998 ; Lucet 1996).

Cette discussion nous amène à conclure à l'émergence d'une problématique masculine dans l'étude de l'évolution de la fertilité avec l'âge.

2. Premiers éléments du modèle “sexué” de la fertilité

Dans la première section, l'évolution de la fécondabilité effective est analysée en fonction de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme, puis dans la deuxième et la troisième section, la question est abordée en terme de conception et de gestation (à travers les délais pour concevoir et les fausses couches).

2.1 Variations de la fécondabilité effective avec l'âge

√ **Des études qui mettent en évidence un effet conjoint des âges de la femme et de l'homme**

L'analyse de la fertilité en fonction de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme à partir de l'observation des naissances dans des populations en régime de fécondité naturelle a été menée dans trois études réalisées par Barbara Anderson (1975), Géraldine Mineau et James Trussell (1982), Noreene Goldman et Mark Montgomery (1989). Ces études contrôlent également les effets de la durée d'union. D'autres travaux permettent de compléter l'étude de l'effet de l'âge de l'homme : Houdaille (1976), Knodel (1978 ; 1983), Charbonneau (1980), Bideau et Perrenoud (1981), Bean et Mineau (1986). Quel que soit le type d'unions envisagé pour étudier la fécondité naturelle (mariages monogames ou polygames, remariages, unions entre des hommes âgés et des jeunes femmes, unions dans les familles souveraines), quel que soit le type d'indice envisagé (descendance finale, parité, taux de fécondité par âge, taux de fécondité durant les premières années de mariage, intervalle intergénéral), les

différents auteurs s'accordent à conclure :

- (1) Qu'il existe un effet de l'âge de l'homme et un effet de l'âge de la femme sur la fécondité, même après contrôle des effets de l'âge du conjoint et de la durée d'union.
- (2) Que l'effet de l'âge de l'homme est (beaucoup) plus faible et plus tardif que l'effet de l'âge de la femme.

Pour illustrer cette conclusion, nous avons représenté sur la Figure 3.1 les taux de fécondité par âge de la femme et âge de l'homme observés sur une population Canadienne née dans la deuxième moitié du XVII^e siècle et étudiée par Charbonneau (1980). Lorsque l'homme est âgé de 40-49 ans, les taux de fécondité sont stables, après, on observe une baisse de plus en plus marquée avec l'âge de l'homme. Cette diminution semble assez régulière quel que soit l'âge de la femme, sauf lorsque l'épouse est âgée de 45-49 ans, où les taux de fécondité sont extrêmement faibles et où l'âge de l'homme ne joue plus. L'effet de l'âge de la femme se traduit par une baisse légère de la fécondité après 25-29 ans, puis par une baisse importante après 40 ans.

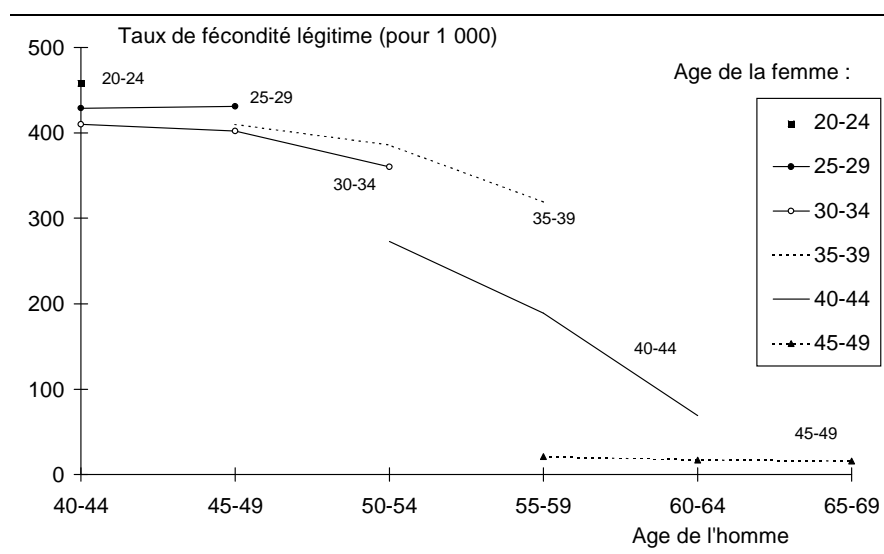


Figure 3.1 : Taux de fécondité légitime par âge de la femme et âge de l'homme sur une population Canadienne née dans la deuxième moitié du XVII^e siècle (estimations tirées de Charbonneau 1980 : 1116, tableau 11)

L'étude des familles souveraines d'Europe aux XVI^e- XVII^e siècles permet à Jacques Houdaille (1976) de conclure également à un effet de l'âge de l'homme après 50 ans. Il observe une fécondité maximum à 20-29 ans. A 30-39 ans, la fécondité reste

proche de celle observée à 20-29 ans, et ce n'est qu'après 40 ans (entre 40-49 ans) qu'elle commence à décroître, même si cette première baisse reste limitée (Houdaille 1976 : 968-969) et que l'effet de l'âge de l'homme ne devient « important » qu'après 50 ans.

Pour Bideau et Perrenoud (1981) qui étudient les remariages à Genève au XVII^e siècle, l'âge de l'homme se traduit par une augmentation de la fécondité jusqu'à 30-34 ans, la baisse de la fertilité ne se faisant sentir nettement qu'à partir de 50 ans (Bideau 1981 : 556-557).

Pour conclure sur ces différentes études, l'âge de l'homme se traduirait par une fertilité assez stable entre 20-39 ans, une baisse légère entre 40-49 ans, qui s'amplifie nettement après 50 ans. Le modèle construit par Mineau et Trussell (1982) qui inclut les effets de l'âge de la femme, de l'âge de l'homme et de la durée d'union, corrobore cette conclusion.

√ **Le modèle de Mineau et Trussell (1982)**

Mineau et Trussell (1982) proposent de modéliser les taux de fécondité légitime par le modèle :

$$TFM = B \times F \times H \times M$$

où : *TFM* : est le taux de fécondité maritale

B : est le niveau de base

F : est le coefficient de l'effet de l'âge de la femme

H : est le coefficient de l'effet de l'âge de l'homme

M : est le coefficient de la durée d'union

**Tableau 3.1 : Estimations des paramètres du modèle de Mineau et Trussell (1982)⁹
sur une population de Mormons nés entre 1840-1859**

(tirées de Mineau 1982 : 349, tableau 7)

Age de la femme (<i>F</i>)		Coefficients du modèle :			
		Age de l'homme (<i>H</i>)		Durée de l'union (<i>M</i>)	
15-19	0,965	15-19	0,905	0-4	1,000
20-24	1,000	20-24	1,000	5-9	0,890
25-29	1,034	25-29	0,985	10-14	0,810
30-34	0,989	30-34	1,035	15-19	0,793
35-39	0,897	35-39	0,974		
40-44	0,622	40-44	0,832		
45-49	0,144	45-49	0,820		
		50-54	0,730		
		55-59	0,482		

Valeur de base du modèle (*B*) : 419,492

Les estimations des paramètres de ce modèle sont rapportées dans le Tableau 3.1. Les coefficients de l'effet de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme sont représentés sur la Figure 3.2.

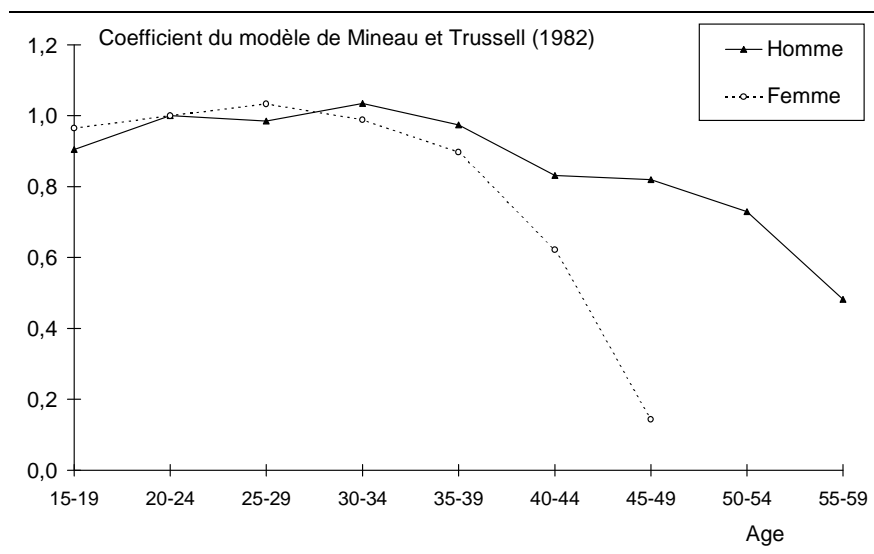


Figure 3.2 : Effets de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme sur la fécondité dans le modèle de Mineau et Trussell (1982)

⁹ Pour permettre une comparaison avec le modèle de Coale et Trussell (1974), les estimations du modèle de Mineau et Trussell rapportées dans le tableau 7 ont été modifiées comme suit : le niveau de base a été multiplié par le coefficient estimé à 20-24 ans pour la femme (1,243), par le coefficient estimé à 20-24 ans pour l'homme (1,082) et par le coefficient estimé à 0-4 ans pour la durée d'union (1,157), tandis que les coefficients de la femme étaient divisés par le coefficient estimé à 20-24 ans, les coefficients de l'homme étaient divisés par le coefficient estimé à 20-24 ans et les coefficients de la durée d'union étaient divisés par le coefficient estimé à 0-4 ans.

Avant d’analyser les effets de l’âge de la femme et de l’âge de l’homme de la Figure 3.2, nous allons discuter les estimations du modèle de Mineau et Trussell (1982) en les comparant au standard “universel” de fécondité proposé par Coale et Trussell (1974 : 188). Dans le travail de Coale et Trussell, les taux de fécondité légitime sont estimés en fonction de l’âge de la femme uniquement : pourtant, la femme a un mari qui prend de l’âge au même rythme qu’elle, et elle est engagée dans une union dont la durée croît de même. Dans le Tableau 3.2, nous rapportons, d’une part les estimations de Coale et Trussell (1974) en fonction de l’âge de la femme, et d’autre part l’évolution du taux de fécondité (que nous avons standardisé) calculé à partir du modèle de Mineau et Trussell (1982) dans les mêmes classes d’âge de la femme, en supposant que celle-ci est mariée à un homme appartenant à la même classe d’âge qu’elle, et que l’union a été contractée à 20-24 ans. Les deux modèles donnent une évolution assez similaire de la fécondité avec l’âge de la femme. Lorsque le couple est âgé de 40-49 ans, l’estimation faite à partir du modèle de Mineau (1982) est légèrement plus élevée que celle de Coale et Trussell (1974) ; cette différence pourrait s’expliquer par une sous-estimation de l’effet de la durée d’union (celle-ci étant maintenue à 15-19 ans sur les trois dernières classes d’âge faute d’estimation pour des durées plus élevées dans le modèle de Mineau).

Après avoir constaté que le modèle de Mineau et Trussell (1982) est en accord avec les résultats énoncés dans le deuxième chapitre, nous allons pouvoir discuter les effets de l’âge de la femme et de l’âge de l’homme dans l’évolution de la fertilité du couple.

Tableau 3.2 : Taux de fécondité standardisés en fonction de l’âge de la femme dans le modèle de Coale (1974) et le modèle de Mineau (1982)

Age de la femme	Age de l’homme	Durée d’union *	Taux de fécondité standardisé	
			Coale 1974	Mineau 1982
20-24	20-24	0-4	100	100
25-29	25-29	5-9	94	91
30-34	30-34	10-14	86	83
35-39	35-39	15-19	70	69
40-44	40-44	15-19	36	41
45-49	45-49	15-19	5	9

* : A 40-44 ans et 45-49 ans, la durée d’union est maintenue au niveau observé à 35-39 ans car Mineau et Trussell (1982) n’ont pas estimé de coefficients pour les durées d’union plus élevées.

Les coefficients du modèle de Mineau et Trussell (1982), représentés sur la Figure 3.2, permettent de discuter :

- *Un effet de l’âge de la femme* : le coefficient est maximum à 25-29 ans avec un niveau relativement stable entre 15-19 ans et 30-34 ans ; ce n’est qu’après 35 ans que l’effet de l’âge de la femme se traduit par une baisse de plus en plus marquée.
- *Un effet de l’âge de l’homme* : le coefficient est maximum à 30-34 ans avec un niveau relativement stable entre 15-19 ans et 35-39 ans. Entre 35-39 ans, et 40-49 ans, une première baisse se produit, qui s’accroît après 50 ans et surtout après 55 ans.
- *La comparaison des effets de l’âge de la femme et de l’âge de l’homme* : l’effet de l’âge de l’homme à 50-54 ans correspond à l’effet de la quarantaine de la femme (le coefficient estimé à 50-54 ans pour l’homme est compris entre le coefficient estimé à 35-39 ans et à 40-44 ans pour la femme). A 55-59 ans, l’effet de l’âge de l’homme est plus important que l’effet estimé pour la femme à 40-44 ans (par contre, il reste beaucoup plus élevé que le coefficient de la femme à 45-49 ans). Ces observations traduisent un effet important de l’âge de l’homme : la baisse de la fertilité mise en évidence chez les hommes de 50-59 ans est comparable à celle mise en évidence chez les femmes de 35-44 ans. Par contre, la chute de la fertilité observée chez les femmes de 45-49 ans n’a pas d’équivalent chez l’homme.

√ **Le modèle de Anderson (1975) : un effet de l’âge de l’homme linéaire à partir de 40 ans**

L’étude d’Anderson (1975) donne une vision légèrement différente de l’effet de l’âge de l’homme : contrairement aux études précédentes, l’âge de l’homme ne se traduit pas par une “cassure” (à 50 ans), mais par un effet continu. A partir des données du recensement Irlandais de 1911, Barbara Anderson estime la probabilité annuelle de naissance durant les cinq premières années de mariage en fonction de l’âge moyen durant cet intervalle quinquennal de la femme (qui varie entre 27,5 et 42,5 ans) et de l’homme (qui varie entre 42,5 et plus de 60 ans). Pour chaque âge de la femme, cette probabilité décroît de manière presque linéaire avec l’âge de l’homme. Anderson observe une bonne stabilité de l’effet de l’âge de l’homme à tous les âges de la femme (Anderson 1975 : 563, figure n°2), et elle continue son analyse en étudiant l’effet de l’âge de l’homme à partir d’un indice synthétique standardisé : la somme des

probabilités annuelles des naissances sur les âges de la femme, standardisée sur la somme calculée lorsque l'homme a 42,5 ans. Sur cette base Anderson observe une baisse « almost linear » (Anderson 1975 : 566).

Afin d'étudier les effets de l'âge de la femme et de les comparer aux effets de l'âge de l'homme, nous avons repris les estimations d'Anderson. Nous avons calculé la somme des probabilités annuelles des naissances sur les âges de l'homme standardisée sur la somme observée lorsque la femme à 27,5 ans (après avoir vérifié que les effets de l'âge de la femme étaient stables à tous les âges de l'homme). Sur cet indice synthétique standardisé de l'effet de l'âge de la femme, nous observons une stabilité de la fertilité entre 27,5 ans et 32,5 ans puis une baisse rapide selon une pente linéaire entre 32,5 ans et 42,5 ans.

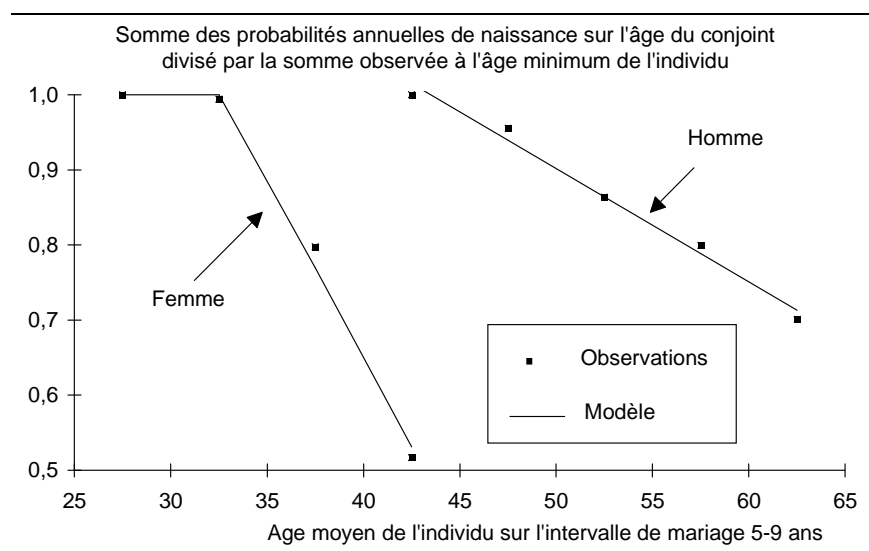


Figure 3.3 : Effet de l'âge de la femme et effet de l'âge de l'homme sur l'indice synthétique standardisée de fécondité dans la population Irlandaise en 1911

Les indices synthétiques standardisés de fécondité observés pour les hommes et pour les femmes sont représentés sur la Figure 3.3. Nous avons également ajusté les observations par un modèle linéaire pour l'homme et par un modèle bi-linéaire pour la femme¹⁰ :

Modèle de la femme : $a \in [27,5 - 42,5]$

$$F(a) = 1 \quad \text{pour } a \in [27,5 - 32,5]$$

$$F(a) = 2,558 - 0,048 a \quad \text{pour } a \in] 32,5 - 42,5]$$

¹⁰ Estimation des droites par la méthode des moindres carrés.

Modèle de l'homme : $a \in [42,5 - 62,5]$ ¹¹

$$F(a) = 1,656 - 0,015 a \quad \text{pour } a \in [42,5 - 62,5]$$

où F : est l'indice synthétique standardisé

a : est l'âge

Dans ce modèle, la fertilité (mesurée par l'indice synthétique standardisé) baisse de manière linéaire avec l'âge de la femme entre 30 et 40 ans, et avec l'âge de l'homme entre 40 et 60 ans. En comparant les effets des âges de la femme et l'homme à partir de la pente des droites, on conclut à un effet trois fois plus important de l'âge de la femme par rapport à celui de l'homme. Néanmoins, le déclin de l'âge de l'homme est observé sur 20 ans contre seulement 10 ans chez la femme, ce qui réduit les écarts entre les effets de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme en terme de baisse sur l'ensemble de la période observée : 45% pour la femme et 30% pour l'homme. L'indice synthétique standardisé calculé pour le modèle de la femme à 38,2 ans est égal à l'indice synthétique standardisé calculé pour le modèle de l'homme à 62 ans ($F \approx 0,725$).

Pour conclure, à partir de l'observation des naissances en régime de fécondité naturelle, un effet de l'âge de la femme et un effet de l'âge de l'homme ont été mis en évidence. Après contrôle de l'âge de l'homme, les effets de l'âge de la femme sont proches à ceux mis en évidence dans le modèle "asexué" de la fertilité. Après contrôle de l'âge de la femme, l'âge de l'homme se traduit par un plateau entre 20-39 ans (avec un maximum à 30-34 ans), puis par une baisse légère entre 40 et 49 ans qui s'accélère et devient importante entre 50 et 65 ans. Néanmoins, l'hypothèse d'une baisse continue de la fertilité masculine entre 40 et 65 ans est également envisageable. Lorsque les effets de l'âge de l'homme sont comparés à ceux de l'âge de la femme, on constate qu'ils sont plus limités et nettement plus tardifs, mais ils ne sont pas négligeables : les effets de la pré-soixantaine de l'homme sont comparables à ceux de la post-quarantaine chez la femme. Par contre, la forte chute de la fertilité de la femme liée à l'approche et la

¹¹ Pour l'homme, la dernière classe d'âge est une classe ouverte : 60 ans et plus ; nous avons posé un âge de 62,5 ans sur cette classe pour mener notre estimation.

survenue de la ménopause (vers 45-49 ans) n'a pas d'équivalent chez l'homme, au moins jusqu'à 65 ans.

Nous venons de conclure à un effet de l'âge de l'homme sur la fécondabilité effective. L'étape suivante va consister à s'interroger sur les modalités de cet effet. Houdaille (1976) a posé l'hypothèse d'un effet non négligeable de l'acquisition de la stérilité dans l'effet masculin, mais il est le seul à avoir abordé cette question. Pour essayer de comprendre l'action de l'âge de l'homme sur la fécondabilité effective, nous allons analyser son effet sur le délai de conception et sur le risque de fausse couche. Nous verrons que le champ de la discussion est limité par le nombre très restreint d'études disponibles sur ces questions¹².

2.2 Variations de la capacité à concevoir avec l'âge

Sur l'évolution du délai de conception en fonction de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme, deux hypothèses sont envisagées.

√ L'hypothèse d'un effet conjoint de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme

L'étude de Barrett (1981, 1982) porte sur 1 263 couples mariés ayant donné naissance à un enfant¹³. Barrett étudie le pourcentage de couples ayant conçu durant les 2 premières années, mais il rapporte la distribution des délais de conception par classe d'âge de la femme et de l'homme (Barrett 1981 : 947, tableau 1), nous rapportons leur répartition en trois classes sur la Figure 3.4 pour les classes d'âge où il y a au moins 30 observations.

¹² Nous avons choisi de ne pas présenter l'étude de MacLeod et Gold (1953). Dans leur travail, la proportion de couples concevant durant les 6 premiers mois d'exposition est estimée sur une population de couples féconds en fonction de la fréquence des relations sexuelles et en fonction de l'âge de l'homme. Les auteurs mettent en évidence une augmentation de la proportion de couples n'ayant pas conçu après 6 mois lorsque l'homme est âgé. Cependant, l'âge de la femme n'est pas contrôlé.

¹³ Les données sont collectées par sondage au hasard parmi les naissances vivantes, il s'agit de la base de Cartwright 1976.

Légende :

Délai de conception :
 ■ > 24 mois
 ■ 6-24 mois
 □ < 6 mois

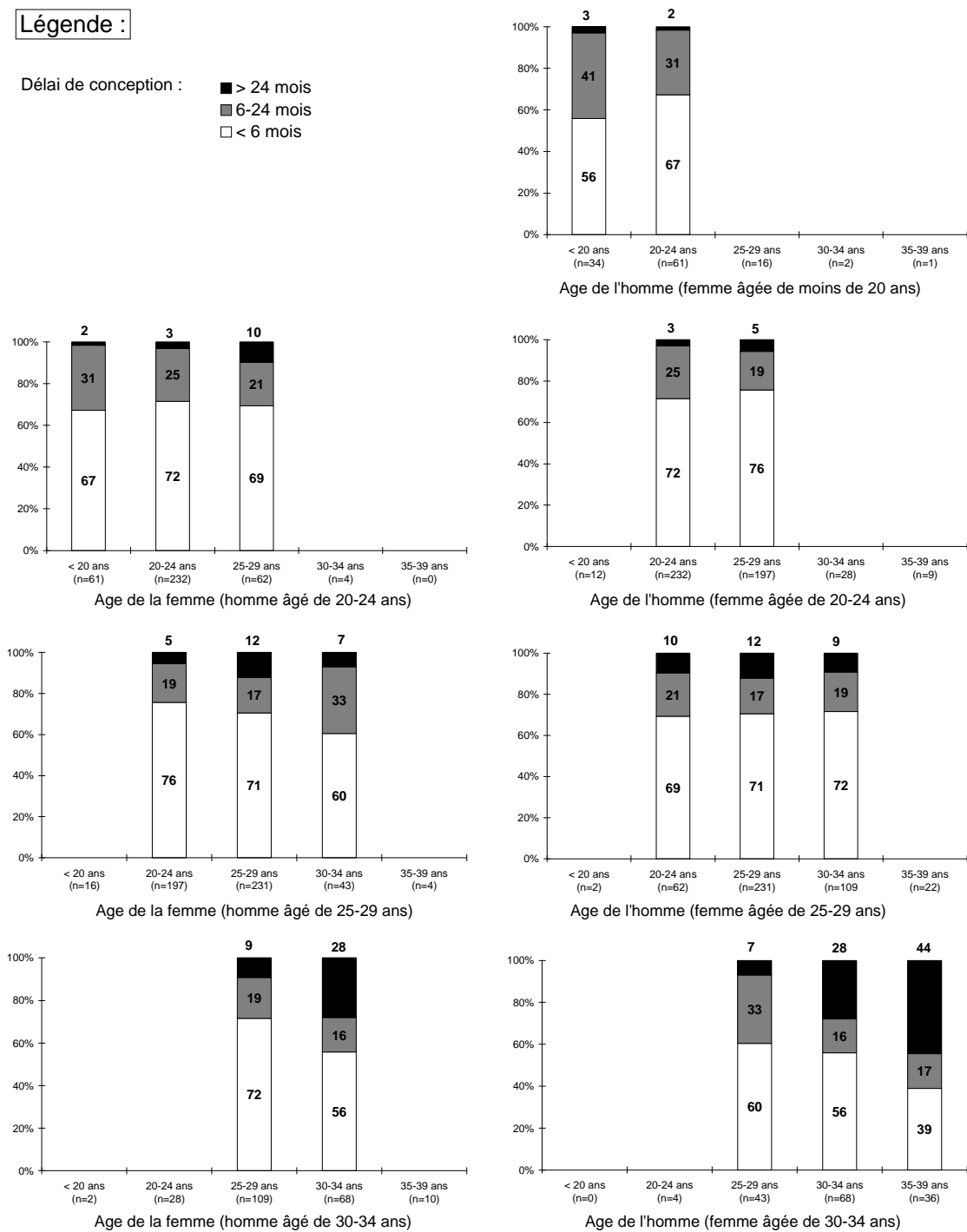


Figure 3.4 : Répartition des délais de conception en fonction de l'âge de la femme (à gauche) et en fonction de l'âge de l'homme (à droite) avec contrôle de l'âge du conjoint (données tirées de Barrett 1981 : 947, tableau 1)¹⁴

¹⁴ La répartition des délais de conception est rapportée uniquement pour les classes d'âge où il y a au moins 30 couples.

Dans la colonne de gauche de la Figure 3.4, la répartition des délais de conception est rapportée en fonction de l'âge de la femme en contrôlant l'âge de l'homme. Jusqu'aux 30 ans de la femme, ces répartitions ne sont pas modifiées avec l'âge de la femme¹⁵. Entre les classes d'âge de la femme 25-29 ans et 30-34 ans, on observe une modification de la répartition des délais de conception : si l'homme a 25-29 ans, la part des délais de 6-24 mois augmente significativement à 30-34 ans ($p=0,02$)¹⁶ alors que si l'homme a 30-34 ans, c'est la part des délais de plus de 24 mois qui augmente significativement à 30-34 ans ($p=0,001$)¹⁷. Il y a donc un effet de l'âge de la femme après 30 ans, cet effet dépend de l'âge de l'homme.

Dans la colonne de droite de la Figure 3.4, la répartition des délais de conception est rapportée en fonction de l'âge de l'homme en contrôlant l'âge de la femme. Jusqu'aux 30 ans de l'homme, ces répartitions ne sont pas modifiées avec l'âge de l'homme¹⁸. Après 30 ans, l'existence d'un effet de l'âge de l'homme dépend de l'âge de la femme. Si la femme a 25-29 ans, les répartitions des délais de conception ne sont pas significativement différentes lorsque l'homme a 20-24 ans, 25-29 ans et 30-34 ans au seuil 5% (test du chi-deux). Si la femme a 30-34 ans les répartitions des délais de conception observées lorsque l'homme a 25-29 ans et 30-34 ans sont significativement différentes ($p = 0,02$). Lorsque la femme a 30-34 ans, l'âge de l'homme s'exprime par une augmentation de la part des délais de plus de 2 ans : 7% à 25-29 ans, 28% à 30-34 ans et 44% à 35-39 ans.

Les données de Barrett (1981) amènent donc à poser l'hypothèse d'une modification du délai de conception avec l'âge de la femme et avec l'âge de l'homme.

¹⁵ Lorsque l'homme est âgé de 20-24 ans, les trois distributions (femme de moins de 20 ans, de 20-24 ans et de 25-29 ans) ne peuvent pas être comparées : les conditions d'application du test du chi-deux ne sont pas remplies. Par contre, les pourcentages de couples ayant conçu durant les 6 premiers mois peuvent être comparés : ils ne sont pas significativement différents au seuil 5%. Lorsque l'homme est âgé de 25-29 ans les distributions correspondant aux femmes de 20-24 ans et de 25-29 ans ne sont pas significativement différentes au seuil 5%.

¹⁶ Lorsque l'homme est âgé de 25-29 ans, la distribution des délais de conception observée lorsque la femme a 30-34 ans ne peut pas être comparée à la distribution des délais observée lorsque la femme a 20-24 ans ou 25-29 ans : les conditions d'applications du test du chi-deux ne sont pas remplies.

¹⁷ Lorsque l'homme est âgé de 30-34 ans les distributions des délais de conception observés lorsque la femme a 25-29 ans et 30-34 ans sont significativement différentes au degré de signification $p = 0,01$ (test du chi-deux).

¹⁸ Lorsque la femme est âgée de moins de 20 ans ou de 20-24 ans, les deux distributions (homme de moins de 20 ans et de 20-24 ans d'une part et homme de 20-24 ans et de 25-29 ans d'autre part) ne peuvent pas être comparées : les conditions d'applications du test du chi-deux ne sont pas remplies. Par contre, les pourcentages de couples ayant conçu durant les 6 premiers mois peuvent être comparés : ils ne sont pas significativement différent au seuil 5%.

Ces effets pourraient varier avec l'âge du conjoint : l'hypothèse d'un effet d'interaction entre l'âge de la femme et l'âge de l'homme doit donc être envisagée.

Cependant, cette étude présente trois inconvénients majeurs :

- L'échantillon est de petite taille (1 263 couples) par rapport au découpage en 36 classes d'âge effectué par les auteurs ($1\ 263 / 36 = 35$). Du coup, seules 10 classes d'âge ont au moins 30 observations et 4 classes ont au moins 100 observations.
- L'analyse porte sur l'âge à la naissance¹⁹ alors qu'il serait préférable d'étudier l'âge en début d'exposition.
- L'étude porte sur des couples qui ont conçu et dont la grossesse s'est terminée par une naissance vivante. Les couples sont donc sélectionnés sur leur bonne fertilité ; l'exclusion des censures (couples n'ayant pas encore conçu) étant le point le plus contestable.

√ L'hypothèse d'un effet de l'âge de la femme uniquement

Quatre autres études ont analysé les effets de l'âge de l'homme et de l'âge de la femme sur le pourcentage de couples ayant conçu avant un seuil X (Harlap 1982 ; Olsen 1990 ; Spira 1993 ; Joffe 1994). Elles concluent à un effet significatif de l'âge de la femme et à un effet non significatif de l'âge de l'homme :

- Harlap *et al.* (1982) étudient le pourcentage de couples ayant conçu durant le premier mois d'exposition parmi un échantillon d'israéliennes accouchant entre 1975 et 1976. L'étude porte sur les 5 288 femmes ayant planifié leur grossesse, ayant utilisé des contraceptifs avant l'exposition et dont le délai de conception est compris entre 1 et 6 mois²⁰. A partir d'une régression linéaire, le nombre attendu de conceptions durant le premier mois est calculé avec ajustement sur trois variables de confusion (la saison, la parité et la pratique religieuse). Puis, le nombre observé de conceptions est divisé par le nombre attendu de conceptions, ce rapport mesure le niveau de fertilité par âge. Dans un premier temps l'âge de la femme est seul pris en compte, la fertilité diminue à partir de 20-24 ans et de manière plus marquée après 35 ans. Puis, dans un deuxième temps, l'âge de l'homme est étudié en contrôlant l'âge de la femme. La relation observée sur l'âge de

¹⁹ Dans l'article de 1981, il n'est pas indiqué si l'âge étudié est l'âge à la naissance ou l'âge à l'exposition. Par contre, dans l'article de 1982, la précision est apportée : « Age is defined by the time of birth, not at the beginning of a fecund interval, so there may be a further bias due to this fact » (Barrett 1982 : 427).

l’homme est inverse de celle attendue : la fertilité augmente avec l’âge de l’homme (≤ 24 , 25-34, 35-45, ≥ 45). Cependant, cette tendance n’est pas significative.

- Olsen (1990) étudie par une régression logistique le pourcentage de couples ayant conçu durant la première année d’exposition à partir d’un échantillon de 10 886 danoises enceintes de 36 semaines (sélectionnées dans les villes de Odense et Aalborg, entre avril 1984 et avril 1987). Parmi elles, 8 338 avaient conçu alors qu’elles avaient arrêté leur méthode contraceptive car elles désiraient un enfant. Jørn Olsen conclut que : « The study showed a strong correlation between mother's age and subfecundity [mesurée par le pourcentage de couples n’ayant pas conçu après 12 mois], even after adjustment for a number of potential cofounders. The association between subfecundity and the age of the father was much weaker and did not reach statistical significance. » (Olsen 1990 : 281). Lorsque l’étude est restreinte aux 8 338 couples ayant planifié leur grossesse, l’effet de l’âge de l’homme est encore moins important.
- Spira *et al.* (1993) étudient le pourcentage de couples ayant conçu durant une étude prospective dite *GEFCO*. Les 2 361 couples de l’étude ont été recrutés par annonces dans des journaux entre 1979 et 1982 en France. A la fin de l’étude, 1 246 (53%) des couples avaient conçu, dont 1 200 ayant terminé leur grossesse (97%). Le Tableau 3.3 rapporte le pourcentage de couples ayant conçu avant la fin de l’étude en fonction de l’âge de la femme et de l’âge de l’homme sans contrôle de l’âge du conjoint. Ce pourcentage est significativement plus faible chez les femmes de plus de 30 ans, mais ne varie pas significativement avec l’âge de l’homme.

**Tableau 3.3 : Probabilité de conception durant l’enquête *GEFCO*
en fonction de l’âge de la femme et de l’âge de l’homme
(Spira 1993 : 274-275, tableaux 16.1 et 16.2)**

Age :	< 20	20-24	25-29	30-34	35-39	> 40	<i>p</i>
Femme	10	19	16	14	13		0,001
Homme	-	18	17	16	14	17	NS

- Joffe (1994) étudie les effets des variables masculines et féminines (âge, niveau d’éducation, utilisation de tabac ...) sur le temps requis pour concevoir des premières grossesses de l’enquête ‘National Child Development Survey’ menée en 1991 en Angleterre auprès de 3 132 femmes et de 2 576 hommes. A partir d’un modèle de Cox,

²⁰ Les femmes ayant déclaré un délai égal à 0 mois ou supérieur à 6 mois sont exclues de l’analyse.

Joffe étudie la variable âge sous la forme dichotomique : "moins de 30 ans" et "plus de 30 ans". Il conclut que : « This study confirms the association of subfertility with the age of the female but not the male partner in agreement with the existing literature » (Joffe 1994 : 925).

A partir de ces 5 études, deux hypothèses de travail contradictoires se dégagent. Première hypothèse : l'âge de la femme et l'âge de l'homme ont un effet négatif sur l'aptitude à la reproduction et il existe une interaction entre l'effet de ces deux âges. Deuxième hypothèse : seul l'âge de la femme a un effet négatif sur le pourcentage de couples ayant conçu en X mois. Cependant, toutes ces études considèrent des couples âgés de moins de 40 ans. Cette limite pose un véritable problème quand on se souvient que les effets de l'âge de l'homme mis en évidence en régime de fécondité naturelle intervenaient majoritairement après 50 ans. De plus, elles portent souvent sur des couples sélectionnés à partir de l'obtention d'une grossesse, donc sélectionnés sur leur fertilité (Barrett 1981 ; Harlap 1982 ; Olsen 1990 ; Joffe 1994).

2.3 Variations du risque de décès du conceptus avec l'âge

Dans le modèle "asexué" de la fertilité, l'évolution générale des capacités reproductives avec l'âge était déterminée principalement par le risque de décès du conceptus, les variations de la fécondabilité intervenant uniquement après 40 ans. Dans le modèle "sexué" de la reproduction, l'augmentation du risque de décès du conceptus pourrait également être le facteur déterminant du niveau de fertilité du couple. Deux hypothèses vont être discutées : celle d'un effet conjoint des âges de la femme et de l'homme et celle d'un effet de l'âge de la femme uniquement.

Nous allons examiner les résultats de sept études. Parmi celles-ci, quatre ont été publiées avant 1980 (Yerushalmy 1939 ; Woolf 1965 ; Ressegui 1976 ; Selvin 1976) et portent sur les issues de grossesse intervenant après 20 semaines de gestation (soit 4,6 mois), déclarées par les médecins aux Etats-Unis.

√ L'hypothèse d'un effet conjoint de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme

L'étude de Yerushalmy (1939) porte sur des issues de grossesse enregistrées entre 1931 et 1935 dans l'état de New York. En contrôlant l'âge du conjoint, Yerushalmy met en évidence une évolution du risque de décès selon une courbe en U avec l'âge de la femme d'une part et avec l'âge de l'homme d'autre part.

A partir des enregistrements réalisés entre 1958 et 1961 dans l'état d'Arizona, Woolf (1965) étudie le risque de fausse couche selon l'étiologie (5 catégories) : il conclut à un effet de l'âge de la femme et un effet de l'âge de l'homme sur certaines causes de décès (et à une absence d'effet pour d'autres causes).

Steve Selvin et Joseph Garfinkel (1976) ont également travaillé sur des certificats de naissances et de décès après 20 semaines de gestation. Leur base est constituée de 1,5 million issues de grossesse enregistrées entre 1959 et 1967 dans l'état de New York. La probabilité de fausse couche est analysée par un modèle logistique contenant trois variables de contrôle : l'âge de la femme (introduit en 32 catégories dans le modèle : 30 classes annuelles entre 15 et 44 ans et deux classes extrêmes ≤ 14 ans et ≥ 45 ans), l'âge de l'homme (introduit en 37 catégories dans le modèle : 35 classes annuelles entre 20 et 54 ans et deux classes extrêmes ≤ 19 ans et ≥ 55 ans) et la parité (introduit en 6 classes dans le modèle : rang allant de 1 à 6). Les estimations des paramètres du modèle sont présentées dans le Tableau 3.4.

Tableau 3.4 : Paramètres du modèle logistique du risque de fausse couche en fonction de l'âge des deux parents et de la parité (Selvin 1976)

	Age de la femme	Age de l'homme	Parité
Coefficient β (écart type)	0,03154 (0,00125)	0,02685 (0,00081)	0,02220 (0,00412)
Odds Ratio	1,032	1,027	1,060

Les odds ratio de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme sont très proches, de l'ordre de 1,03. Steve Selvin et Joseph Garfinkel (1976) concluent : « Paternal age, maternal age and birth order play significant roles in the risk of fetal loss. All three risk factors contribute about equally to the risk of fetal death per unit change in these variables » (Selvin 1976 : 228). Cependant, Selvin et Garfinkel (1976) ont modélisé les effets de l'âge (de la femme d'une part et de l'homme d'autre part) avec un paramètre

unique pour chaque sexe. Le modèle repose donc sur l'hypothèse d'un effet de l'âge identique entre deux catégories d'âge successives : autrement dit l'augmentation du risque de fausse couche entre 20 et 21 ans pour une femme (respectivement un homme) va dans le même sens et est de même amplitude que l'augmentation du risque de fausse couche entre 42 et 43 ans pour une femme (respectivement pour un homme). Ce choix est discutable : d'une part, dans le modèle "asexué", le risque de fausse couche évolue selon une courbe en U avec l'âge de la femme ; et d'autre part, Yerushalmy (1939) indique une évolution en U du risque de décès avec les âges de la femme et de l'homme. Le modèle de Selvin et Garfinkel (1976) ne permet pas de rendre compte de cette évolution en U.

Le travail de Selvin et Garfinkel (1976) est souvent considéré comme la référence principale dans l'étude du risque de décès du conceptus en fonction de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme. Il conclut à un effet similaire des âges des deux conjoints. Néanmoins, il présente des limites : (i) seules les issues de grossesse après 20 semaines de gestation sont considérées, (ii) le risque de décès du conceptus est supposé augmenter linéairement avec l'âge dans le modèle logistique.

Les quatre études précédentes portaient sur des enregistrements administratifs d'issues de grossesse après 20 semaines de gestation. Deux études ont été menées sur d'autres type de source.

Une étude cas-témoins a été menée entre octobre 1992 et janvier 1993, en Arabie Saoudite, pour déterminer les facteurs de risque des avortements spontanés (Ansary 1994). Cette étude analyse entre autre les effets de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme. Elle porte sur 226 femmes hospitalisées pour une fausse couche (avant la 34^e semaine de gestation) et sur 226 témoins ayant donné naissance à un enfant vivant. Les effets de l'âge sont analysés à partir du risque relatif. Les résultats sont rapportés dans le Tableau 3.5. Les auteurs concluent à un effet significatif de l'âge de l'homme après 50 ans sur le risque d'avortement spontané et à un effet non significatif de l'âge de la femme. Mais, Ansary *et al.* (1994) indiquent que l'absence d'effet de l'âge de la femme est sans doute lié au nombre restreint de femmes âgées dans leur étude²¹.

²¹ « The relationship between rising maternal age and the incidence of the spontaneous abortion has been documented in studies from various populations (Omran 1981 ; Knudsen 1991 ; Hemminki 1980 ; Risch 1988 ; Hogberg 1992). The risk increase remarkably when the mother is over 40 years. In our study this relationship could not be clearly demonstrated. This is possible because of the relatively small numbers of

Tableau 3.5 : Risque relatif d'avortement spontané dans une étude cas-témoins en Arabie Saoudite selon l'âge de la femme et l'âge de l'homme (Ansary 1994 : 189, tableau 1)

	Nombre de cas	Nombre de témoins	Risque relatif (95% IC)	χ^2 (d.l.)	<i>p</i>
Age de la femme					
< 20 ans	12	13	1,0	5,97	0,31
20-24 ans	60	47	1,4 (0,5-3,6)	(5)	
25-29 ans	66	86	0,8 (0,2-2,1)		
30-34 ans	50	50	1,1 (0,4-3,5)		
35-39 ans	24	22	1,2 (0,4-3,5)		
> 40 ans	14	8	1,9 (0,5-7,3)		
Age de l'homme					
< 30 ans	62	52	1,0	10,69	0,03
30-34 ans	66	93	0,6 (0,4-1,0)	(4)	
35-39 ans	47	47	0,8 (0,5-1,5)		
40-49 ans	37	29	1,1 (0,6-2,1)		
> 50 ans	14	5	2,4 (0,7-8,1)		

Pour finir, Dorothy Warburton et Clarke Fraser (1964) ont étudié le risque de fausse couche à partir de l'interview rétrospectif de 2 134 femmes ayant un enfant présentant une possible anomalie génétique²² et consultant au "Department of Medical Genetics" de Montréal entre 1952 et 1962. Sur cette base, les auteurs concluent que la taille de leur échantillon n'est pas suffisante pour leur permettre de séparer les effets de l'âge de la femme, de l'âge de l'homme et de la parité (Warburton 1964 : 7-9). Cependant, Warburton et Fraser soulignent deux points : d'une part, les trois facteurs, âge de la femme, âge de l'homme et parité, pourraient avoir un effet sur le risque de fausse couche et d'autre part, l'effet de l'âge de l'homme pourrait être prépondérant par

patients in the older age groups. The relationship of paternal age to the risk of spontaneous abortion has been scarcely studied. In our studies, the husband's age above 50 was significantly associated with an increased risk of spontaneous abortion. It is possible that this may have to do with increasing chromosomal abnormalities with increasing paternal age, although this will need further studies for confirmation. » (Ansary 1994 : 191).

²² « A woman was interviewed because she had a child who was of research interest to some member of the department [Department of Medical Genetics de Montréal], or because she was referred by the hospital staff or a private physician for counseling or possible genetic interest. The proband child either had a clear-cut genetic defect (*e.g.*, amaurotic idiocy), a defect of unknown etiology but with a family tendency (*e.g.*, cleft palate), an undiagnosed defect or series of multiple malformations, or was a twin with no defect. A control series of random admissions of the hospital also was included. The method of collecting families requires that every woman interviewed have had a least one non-aborted pregnancy (the proband child) and thereby excluded women who have had only abortions. » (Warburton 1964 : 1-2).

rapport à l’effet de l’âge de la femme²³. Ils évoquent également l’hypothèse d’une interaction entre l’âge de la femme et l’âge de l’homme (Warburton 1964 : 9).

Ces deux dernières études (Ansary 1994 ; Warburton 1964) amènent non seulement à poser l’hypothèse d’un effet conjoint de l’âge des deux partenaires, mais également, à poser l’hypothèse d’un effet prépondérant de l’âge de l’homme.

√ L’hypothèse d’un effet de l’âge de la femme uniquement

A partir de l’analyse des certificats enregistrés dans l’état du Wisconsin entre 1968 et 1971, Ressegu (1976) étudie l’effet de l’âge des parents sur l’issue de la grossesse ; l’analyse est menée en contrôlant également la parité et le niveau d’éducation de la mère. Dans cette étude, aucun effet de l’âge de l’homme n’est mis en évidence, contrairement aux conclusions des trois autres études de ce type réalisées aux Etats-Unis (Yerushalmy 1939 ; Woolf 1965 ; Selvin 1976)

Dans la section précédente sur l’aptitude à la conception, les résultats d’une étude de cohorte (*GEFCO*) ont été présentés (Spira 1993). Cette étude permet également d’estimer le pourcentage de grossesses terminées par une fausse couche en fonction de l’âge de l’homme et de l’âge de la femme (sans contrôle de l’âge du conjoint). Les résultats (Tableau 3.6) mettent en évidence une augmentation significative du risque avec l’âge de la femme (après 35 ans) mais non significative avec l’âge de l’homme.

**Tableau 3.6 : Pourcentage de fausse couche durant l’enquête GEFCO
en fonction de l’âge de la femme et de l’âge de l’homme
(Spira 1993 : 274-275, tableaux 16.1 et 16.2)**

Age :	< 20	20-24	25-29	30-34	35-39	> 40	<i>p</i>
Femme	10%	15%	10%	12%	17%		0,05
Homme	-	16%	12%	11%	11%	18%	NS

Pour résumer, cette première approche du modèle “sexué” de la fertilité permet de conclure à un effet de l’âge de la femme et à un effet de l’âge de l’homme sur la fertilité du couple.

²³ « Some tentative conclusions can be drawn, however. None of the three factors [birth order, maternal age, paternal age] can be eliminated as a contributor of the rise in abortion frequency. (...) The relative effects of paternal and maternal age remain undecided by this analysis, although there is a rather strong suggestion that paternal age may be the more important of the two. » (Warburton 1964 : 9).

L'étude des populations en régime de fécondité naturelle nous a conduit à conclure à une diminution de la fertilité avec l'âge de l'homme après 40-50 ans, les effets de la pré-soixantaine de l'homme pouvant être de même ampleur que ceux de la post-quarantaine de la femme. L'étude des effets de l'âge du couple sur la fécondabilité et le risque de décès du conceptus n'a été que peu abordée et seules quelques hypothèses de travail peuvent être avancées. Sur la probabilité de concevoir, les études concluent en majorité à un effet significatif de la femme et à une absence d'effet de l'âge de l'homme ; sur le risque de décès du conceptus, elles vont plutôt dans le sens d'un effet significatif de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme.

3. Dissociation des effets de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme sur la fertilité

Les procréations médicalement assistées (insémination artificielle avec sperme de donneur ou sperme du conjoint, fécondation *in vitro* avec ou sans don d'ovocytes) permettent d'étudier les effets de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme en contrôlant les caractéristiques du conjoint et de l'activité sexuelle, et donc de dissocier les effets de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme sur la fertilité. Dans une première partie, nous traiterons de l'âge de la femme, et, dans une deuxième partie, de l'âge de l'homme.

3.1 Le modèle de P.M.A. pour étudier l'âge de la femme

√ L'I.A.D. chez les femmes de mari azospermique : un modèle idéal pour l'étude de la fertilité féminine ?

L'insémination avec sperme de donneurs (I.A.D.) est un modèle particulièrement bien adapté à l'étude des effets de l'âge de la femme. L'I.A.D. est proposée aux couples dont l'infécondité est due à une grave altération de la production spermatique de l'homme (azoospermie ou oligospermie sévère²⁴), et l'insémination est réalisée chez la femme avec le sperme d'un donneur. L'homme (du couple) n'intervient plus dans la

procréation, et c'est un donneur qui le "remplace". La Fédération Française des Centres d'Etudes et de Conservation des Ovocytes et du Sperme (C.E.C.O.S.) sélectionne les donneurs parmi une population d'hommes donnant gratuitement leur sperme, mariés, âgés de moins de 55 ans²⁵, pères d'au moins un enfant 'normal', et dont l'épouse accepte le don (CECOS Fédération 1993 : 231). Ce procédé de sélection permet de poser deux hypothèses : (i) la population des donneurs est très homogène quant à son aptitude à la reproduction, (ii) l'âge du donneur est aléatoire (non corrélé à l'âge de la femme) dans un intervalle d'âge restreint (l'homme doit être assez âgé pour être marié et père de famille mais avoir moins de 55 ans). Ces deux hypothèses amènent à conclure que les variations du niveau de fertilité en fonction de l'âge de la femme sont un "pur" effet féminin en I.A.D., non troublé par les effets de l'âge de l'homme (CECOS Fédération 1993 ; Lansac 1990 ; Empereire 1981).

En réalité, une restriction doit être apportée. Le taux de succès en I.A.D. est significativement plus élevé chez les épouses d'hommes azoospermiques que chez les épouses d'hommes oligospermiques, aussi bien pour l'étape de conception (Edvinsson 1990 ; Foss 1986 ; Formigli 1985 ; Albrecht 1982 ; Kovacs 1982 ; Empereire 1981, 1982, 1982b) que pour l'étape de gestation (Matorras 1996 ; Amuzu 1993 ; Formigli 1985). Les couples dont l'homme est azoospermique sont stériles, et l'I.A.D. est un recours nécessaire quelle que soit la fertilité de la femme, alors que les couples dont l'homme est oligospermique sont seulement hypofertiles et la bonne fertilité de la femme peut compenser la mauvaise fertilité de l'homme. Par conséquent, les couples oligospermiques qui arrivent en I.A.D. sont sélectionnés sur la plus faible fertilité de la femme, alors que la population de couples azoospermiques se constitue sans effet de sélection sur la fertilité féminine. Pour étudier l'effet de l'âge de la femme, sans effet masculin et sans sélection sur la fertilité de la femme, le modèle des I.A.D. chez les couples azoospermiques est donc un cadre quasiment expérimental. En conclusion d'un travail étudiant l'évolution de la fertilité avec l'âge de la femme sur une population de femmes en I.A.D. ayant un mari azoospermique, van Noord-Zaadstra (1991) conclut : « we cannot find any reason why the critical age [âge d'altération de la fertilité de la

²⁴ L'azoospermie est une absence totale de spermatozoïdes dans le sperme émis. L'oligospermie est caractérisée par une faible production de spermatozoïdes.

²⁵ L'âge maximum des donneurs reste l'objet de discussion : certains estiment qu'il faut fixer à 35-40 ans la limite (Bordson 1991), d'autres proposent une limite plus tardive (Serre 1993).

femme] in this population would differ from that of a population conceiving naturally » (van Noord-Zaadstra 1991 : 1364).

Cependant, certains travaux mettent en évidence un effet "donneur" sur les chances de réussite en I.A.D. : le taux de conception varie en fonction de la qualité spermatique (en particulier de la motilité²⁶) du donneur (Ecochard 1997 ; Johnston 1994 ; Mayaux 1985 ; David 1980). Donc, même dans le modèle d'I.A.D. chez des femmes dont le conjoint est azoospermique, l'effet "homme" ne peut être éliminé. Cet effet ne porte néanmoins pas à conséquence pour l'étude de l'effet de l'âge de la femme puisque les donneurs sont répartis de manière aléatoire (indépendamment de l'âge de la femme). De plus, ce modèle permet d'étudier uniquement les variations de la fertilité avec l'âge, le niveau de fertilité étant, lui, fortement modifié par le contexte de l'insémination artificielle.

A partir du modèle d'I.A.D. sur des femmes dont le conjoint est azoospermique, nous allons dans un premier temps étudier l'évolution de l'aptitude à la fécondation et, dans un deuxième temps, l'évolution de l'aptitude à mener à terme une grossesse, en fonction de l'âge de la femme.

√ Variations de la capacité à concevoir avec l'âge de la femme

A partir de l'étude de 2 193 femmes nullipares mariées à un homme azoospermique et ayant recours à une I.A.D. dans un centre du C.E.C.O.S. (11 centres participaient à l'étude) entre 1973 et 1980, D. Schwartz et M.J. Mayaux (1982) ont estimé les taux de succès à la conception (moyens par cycle et cumulés sur 12 cycles) en fonction de l'âge de la femme. Leurs estimations sont présentées dans le Tableau 3.7 et la Figure 3.5. Jusqu'à 30 ans, le taux de succès reste stable (pas de différence significative) ; après 30 ans, il décline significativement, la baisse devenant encore plus importante après 35 ans. Le groupe des plus de 35 ans est composé de 128 femmes âgées de 36-40 ans, et de 16 femmes âgées de plus de 40 ans ; le taux de succès cumulé sur 12 cycles des 36-40 ans est de 55,8%, soit un taux proche de celui calculé sur les 35 ans et plus (53,6%). L'importante diminution de la fertilité après 35 ans, observée dans l'étude du C.E.C.O.S., n'est donc pas liée à la présence de femmes de plus de 40 ans dans le groupe.

Tableau 3.7 : Taux de succès à la conception en I.A.D. en fonction de l'âge de la femme dans une population où le mari est azoospermique (Schwartz 1982)

Age de la femme	Effectif	Taux de succès moyen par cycle (%)	Taux de succès cumulé après 12 cycles (%)
< 25	371	11,0	73,0
26-30	1079	10,5	74,1
31-35	599	9,1	61,5
> 35	144	6,5	53,6

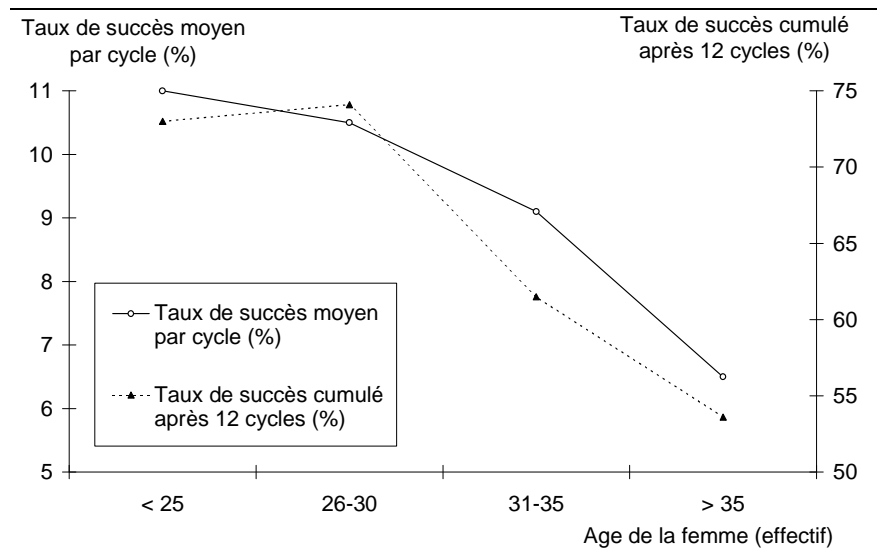


Figure 3.5 : Taux de succès à la conception en I.A.D. en fonction de l'âge de la femme dans une population où le mari est azoospermique (Schwartz 1982)

Cette étude indique donc une altération de la fertilité de la femme qui débute après 30 ans et devient plus importante après 35 ans : « This study has shown that a decrease in fecundability (conception rate per cycle) as a function of a woman's age is slight but significant after 30 years of age and marked after 35 years » (Schwartz 1982 : 406). L'article de Schwartz (1982) publié dans le *New England Journal of Medicine* était commenté dans l'éditorial de la revue par De Cherney et Berkowitz (1982). Cet éditorial affirmait que la baisse mise en évidence était importante dès 30 ans²⁷ et que les femmes devaient reconsidérer l'organisation de leur vie en terme d'enchaînement du

²⁶ La motilité ou progressivité est la proportion de spermatozoïdes mobiles effectivement et normalement progressifs.

²⁷ « A striking decline in fecundity was observed in woman over 30 » (De Cherney 1982 : 425).

calendrier des naissances et du calendrier professionnel²⁸, déclenchant une vive polémique autour de cette étude (Bongaarts 1982²⁹ ; Faludi 1993³⁰). Par la suite, les résultats de Schwartz (1982) ont été corroborés par l'étude de van Noord-Zaadstra *et al.* (1991).

L'étude de van Noord-Zaadstra (1991) porte sur 751 femmes nullipares ayant un mari azoospermique et subissant pour la première fois une I.A.D. entre 1973 et 1986 aux Pays-Bas. Le taux de conception par cycle est modélisé par une droite horizontale entre 20 et 30 ans puis par une courbe décroissant rapidement : la probabilité de conception par cycle est multipliée par 0,95 à 31 ans par rapport à la valeur de 30 ans, et après 31 ans, elle diminue de 12% chaque année (Figure 3.6)³¹. D'autres modèles sont envisagés, en particulier une baisse continue de la fertilité avec l'âge de la femme sans âge de "cassure", mais le modèle d'évolution de la fertilité avec une cassure à 31 ans est préféré. Par conséquent, Boukje van Noord-Zaadstra *et al.* (1991) concluent que l'aptitude à la conception de la femme évolue en fonction de l'âge avec une cassure à 31 ans.

²⁸ « Individual and societal goals may also have to be reevaluated. Perhaps the third decade should be devoted to childbearing and the fourth to career development, rather than the converse, which is true for many women today. » (De Cherney 1982 : 425).

²⁹ Dans cet article, Bongaarts (1982) critique l'étude de Schwartz (1982), remettant en cause la validité de ses résultats. En réponse à cette critique, Hendershot (1982) a publié une 'critique des critiques' de Bongaarts à laquelle fait suite une réponse de Bongaarts qui maintient son opinion.

³⁰ Cette polémique a trouvé des échos dans les médias. Susan Faludi (1993 : 68-79), auteur à succès, journaliste au Wall Street Journal et prix Pulitzer en 1991, attaque violemment D. Schwartz pour cette étude dans son livre *Backlash : la guerre froide contre les femmes*. En réponse, Daniel Schwartz souligne que ce débat est « disproportionné » : « Une récente enquête, portant sur plus de 2 000 femmes (Schwartz 1982) a permis de déceler une baisse de fertilité, faible mais significative, dès l'âge de 30 ans. Résultat qui a provoqué aux Etats-Unis un violent débat sur un choix essentiel : les femmes doivent-elle procréer d'abord et travailler ensuite, plutôt que l'inverse ? Débat disproportionné avec le résultat publié, du fait d'une mauvaise interprétation : d'abord l'augmentation du taux de femmes infécondes à 1 an qui était signalé, a été assimilé à tort à une augmentation du taux de femmes devenues stériles, ensuite la baisse de la fertilité est en tout état de cause très faible. » (Schwartz 1985 : 28).

³¹ Ce modèle est construit en ajustant les données par classe d'âge annuelle. A partir des classes d'âge quinquennales, le taux de conception cumulé sur 12 cycles baisse uniquement après 35 ans : 75% de conceptions en 12 cycles pour les femmes ≤ 24 ans, 72% pour les femmes de 25-29 ans, 72% pour les femmes de 30-34 ans et 49% pour les femmes de 35 ans et plus. Dans l'étude de Schwartz et Mayaux (1982), le taux de conception cumulé sur 12 cycles commençait à diminuer dès 30 ans. Le taux élevé de conception dans le groupe des femmes âgées de 30-34 ans dans l'étude de van Noord-Zaadstra (1991) serait lié au poids prépondérant des femmes de 30-31 ans (van Noord-Zaadstra 1991 : 1363).

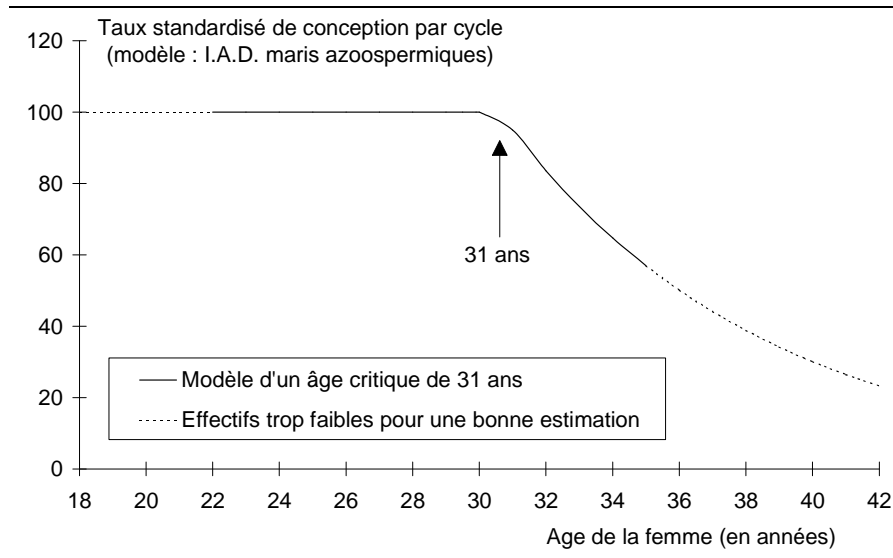


Figure 3.6 : Taux de conception par cycle en I.A.D. en fonction de l'âge de femmes mariées à un azoospermique (modèle de van Noord-Zaadstra 1991)

L'étude des taux de grossesse en fécondation *in vitro* avec contrôle de l'âge de l'homme met également en évidence une diminution de l'aptitude à concevoir avec l'âge de la femme. L'étude française FIVNAT (1997) conclut que « la décroissance du taux de succès avec l'âge de la femme est évidente et constante quel que soit l'âge du père » (Fivnat 1997 : 506). Cette décroissance est représentée sur la Figure 3.7.

D'autres études sur les taux de conception en F.I.V. mettent en évidence une baisse en fonction de l'âge de la femme. Certaines concluent à un âge de "cassure" tardif : 37 ans (Piette 1990 ; Padilla 1989), 38 ans (Cittadini 1989 ; FIVNAT 1991) ou 39 ans (Jansen 1990). D'autres concluent à une altération progressive de la fertilité entre 30 et 40 ans suivie d'une forte baisse des chances de succès après 40 ans (Hull 1996). Cependant, ces études ne contrôlent pas les effets de l'âge de l'homme.

Le modèle des I.A.D. sur une population de femmes dont le mari est azoospermique, est mieux adapté que le modèle des F.I.V. pour étudier l'évolution de la fertilité avec l'âge de la femme. Par contre, les études des fécondations *in vitro* permettent d'étudier l'origine de l'altération de la fertilité féminine : la baisse de l'aptitude à la conception serait liée à une diminution de la production d'ovules (Piette 1990 ; Mouzon 1987) et à un utérus moins apte à la nidation de l'oeuf (Levrant 1991).

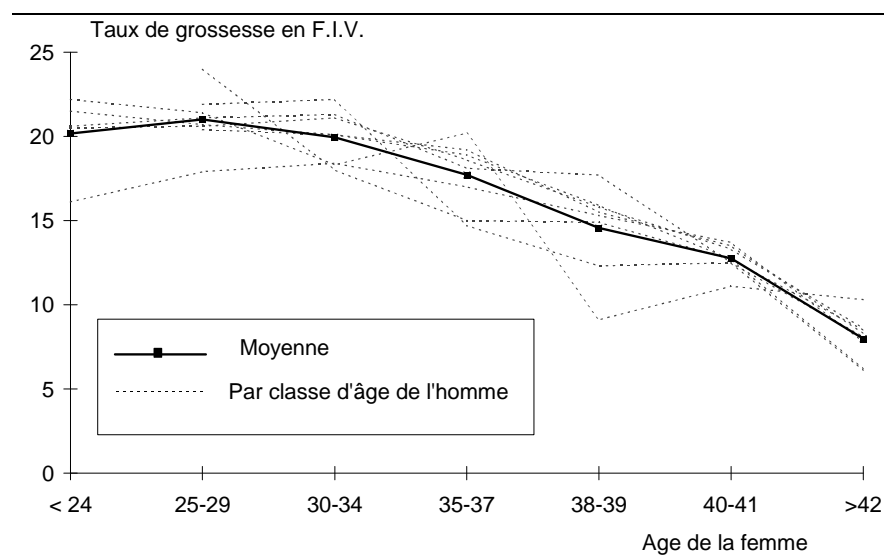


Figure 3.7 : Taux de grossesse en F.I.V. en fonction de l'âge de la femme en contrôlant l'âge de l'homme (Fivnat 1997 : 506, tableau 9)

√ Variations du risque de décès du conceptus avec l'âge de la femme

Le risque de décès du conceptus durant une grossesse obtenue par I.A.D. a également été étudié sur des populations de femmes ayant un mari azoospermique, en particulier par van Noord-Zaadstra *et al.* (1991) sur l'échantillon de 751 femmes présenté précédemment. Parmi ces 751 femmes engagées en I.A.D., 555 (74%) ont conçu. Parmi ces grossesses, 461 ont abouti à la naissance d'un enfant en bonne santé, 71 à une issue défavorable (65 avortements spontanés, 3 mort-nés, 3 enfants présentant une malformation congénitale à la naissance), et 23 issues sont inconnues. La probabilité de mettre au monde un enfant en bonne santé est donc de 61%. Cette probabilité est modélisée par une droite horizontale entre 20 et 30 ans puis par une courbe décroissante : la probabilité est multipliée par 0,965 chaque année. Cependant, ce modèle repose sur un échantillon de faible taille : 30 issues "défavorables" parmi les femmes âgées de 30 ans et plus.

La baisse de l'aptitude de la femme à mener à terme une grossesse pourrait être liée à une altération de l'utérus ou/et à une altération de la qualité des gamètes féminins. En comparant les taux de succès des fécondations *in vitro* réalisées avec et sans don d'ovocytes, les effets de ces deux facteurs ont pu être séparés : certains ont conclu à un rôle prépondérant de la qualité des ovules (Abdalla 1997 ; Sauer 1993 ; Navot 1991),

tandis que d'autres soulignaient que l'utérus avait également un rôle dans l'altération des capacités reproductives de la femme (Cano 1995 ; Flamigni 1993).

√ Discussion du modèle d'I.A.D.

La modélisation de van Noord-Zaadstra *et al.* amène à conclure que la fertilité féminine effective est constante entre 20 et 30 ans, puis qu'elle baisse à partir de 31 ans (l'âge critique). Cette baisse est liée principalement à une diminution de l'aptitude à obtenir une grossesse, la baisse de l'aptitude à mener à terme une grossesse étant moins nette (Figure 3.8).

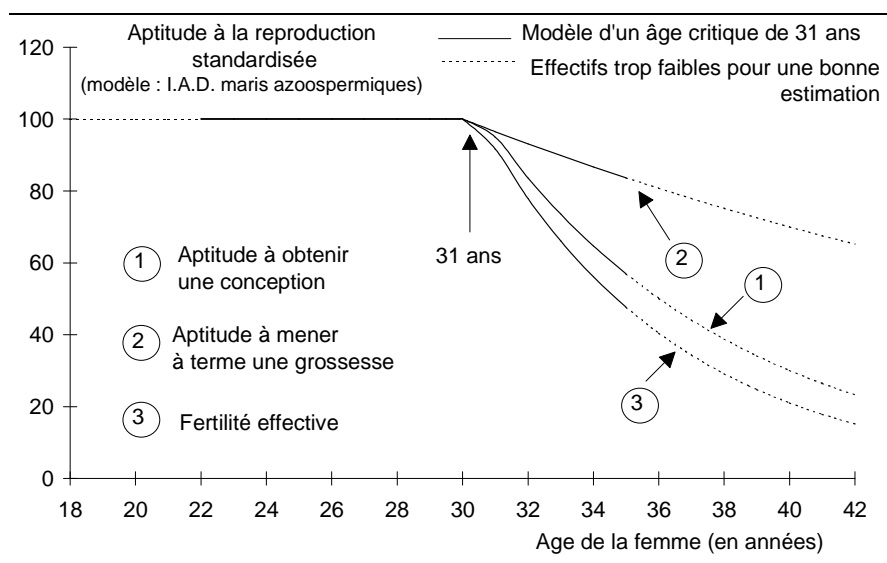


Figure 3.8 : Evolution de la fertilité en fonction de l'âge de la femme dans le modèle d'I.A.D. avec mari azospermique (van Noord-Zaadstra 1991)

Ce modèle de la fertilité féminine observé en I.A.D. diffère nettement de celui observé en reproduction naturelle et présenté dans le chapitre 2 :

- En reproduction naturelle, la baisse de la fertilité est progressive (bien que certains modèles démographiques indiquent une baisse rapide) : dans le modèle de Coale et Trussell (1974), le niveau standardisé de fécondité était de 70 à 35-39 ans et de 36 à 40-44 ans. Dans le modèle d'I.A.D., la fertilité commence à diminuer à 30 ans de manière brutale : le niveau standardisé de fertilité y est à 48 à 35 ans.
- En reproduction naturelle, la baisse de la fertilité était principalement liée à une baisse de l'aptitude à mener à terme une grossesse au moins jusqu'à 40 ans. Dans le

modèle d'I.A.D., c'est l'aptitude à concevoir qui est déterminante dans la baisse de la fertilité avec l'âge de la femme.

Ces différences entre le modèle de reproduction naturelle et de reproduction assistée posent la question de la pertinence des modèles de P.M.A. pour étudier les effets de l'âge sur la fertilité.

3.2 Le modèle de P.M.A. pour étudier l'âge de l'homme

√ Les F.I.V. avec don d'ovocytes pour l'étude de la fertilité masculine

En correspondance au modèle d'I.A.D. utilisé pour l'étude de la fertilité féminine, on peut évoquer le modèle des fécondations *in vitro* (F.I.V.) avec don d'ovocytes pour étudier la fertilité masculine³². Gallardo *et al.* (1996) ont mené une étude de ce type.

Cependant, ce modèle présente plusieurs limites :

- La fécondation se fait *in vitro* au lieu de *in vivo* dans le cas des I.A.D..
- La femme du couple intervient puisque l'embryon est réimplanté dans son utérus, la donneuse ne fournissant que l'ovule.
- Il peut y avoir un effet non contrôlé de sélection des hommes. Dans le modèle d'I.A.D., l'effet de sélection était contrôlé en étudiant uniquement des femmes dont le mari était stérile (azoospermique). Dans l'étude de Gallardo *et al.*, certaines femmes étaient stériles (par exemple les 27 femmes ménopausées) mais ce n'était pas le cas de toutes : certains couples ($n=117$) ont été sélectionnés car les F.I.V. sans don d'ovocytes avaient échoué.
- La sélection des donneuses ne peut pas se faire selon des critères aussi stricts que la sélection des donneurs de sperme : le don de sperme est aisé alors que le don d'ovocytes est une procédure assez lourde. Les donneuses sont des femmes suivant elle-même un traitement de fécondation *in vitro* ou des femmes fécondes désirant une stérilisation chirurgicale. Les donneuses peuvent donc elles-mêmes souffrir

³² « The problem with testing sperm fertilizing potential is to rule out other infertility factors affecting the female that also are involved in the reproductive process, plus the difficulty to ascertain pronucleus formation after insemination of a woman with sperm of a given age. Both problems can be overcome using the oocyte donation model. Using oocyte donated by women < 35 years old, we can test the fertilizing ability of human sperm at different ages *in vitro*. The present study is a retrospective report of out data collected to address this important issue. » (Gallardo 1996 : 261).

d'infécondité : dans l'étude de Gallardo *et al.*, les causes d'infécondité des donneuses étaient soit liées à son conjoint ($n=50$), soit idiopathique ($n=89$), soit liées à la femme ($n=66$) avec une origine tubaire ou une endométriose. Il existe néanmoins un critère d'âge : les donneuses ont moins de 35 ans.

√ Variations de la capacité à concevoir avec l'âge

A partir du modèle de F.I.V. avec don d'ovocytes, Gallardo *et al.* étudient l'effet de l'âge de l'homme sur la probabilité de conception. Les hommes sont répartis en quatre classes d'âge : ≤ 30 ans ($n=31$), 31-40 ans ($n=195$), 41-50 ans ($n=98$), ≥ 51 ans ($n=21$). Dans la dernière classe d'âge, 5 hommes ont plus de 61 ans avec un âge maximum de 64 ans. Sur cette population, aucun effet de l'âge de l'homme sur l'aptitude masculine à concevoir n'a pu être mis en évidence : « The ability to fertilize human eggs *in vitro* was maintained among groups of males of different age. The quality of the embryos obtained and replaced also was similar among groups. Pregnancy and implantation rates per embryo also were comparable. » (Gallardo 1996 : 262).

D'autres études ont été menées sur les effets de l'âge de l'homme à partir de données de P.M.A..

Dans un modèle de Cox appliqué à 5-6 cycles de 274 couples ayant recours à des inséminations artificielles avec sperme du conjoint (I.A.C.) à Lyon (Hôpital Edouard Herriot), Mathieu *et al.* (1995) analysent les variables prédictives des chances de conception ; ils envisagent en particulier l'action de l'âge de la femme et de l'homme (sous la forme trichotomique : < 30 ans, 30-34 ans, ≥ 35 ans). Trois variables prédictives sont retenues : l'âge de l'homme, la durée d'infécondité et l'existence de troubles dans l'ovulation ; les variables 'âge de la femme' et 'spermogramme anormal' ne sont pas retenues. Dans cette étude sur les I.A.C., les chances de conception varient donc significativement avec l'âge de l'homme, mais non avec l'âge de la femme (lorsque l'âge du conjoint est contrôlé).

L'étude FIVNAT des F.I.V. réalisées en France entre 1986 et 1996 (FIVNAT 1997) met en évidence un net effet de l'âge de la femme sur le taux de grossesse en contrôlant les effets de l'âge de l'homme (Figure 3.7). Par contre, aucun effet de l'âge de l'homme ne peut être mis en évidence lorsque l'âge de la femme est contrôlé sous la forme de classes d'âges 'fines' (7 classes d'âges : < 24 ans, 25-29 ans, 30-34 ans,

35-37 ans, 38-39 ans, 40-41 ans, > 42 ans). Lorsque l'âge de la femme est réparti en '< 35 ans' et '≥ 35 ans', le taux de grossesse varie très significativement en fonction de l'âge de l'homme dans le groupe où les épouses ont 35 ans et plus, et de manière moins nette (bien que significative) dans le groupe des épouses de moins de 35 ans (Fivnat 1997 : 506).

Une étude de 821 cas d'I.C.S.I.³³ réalisées entre septembre 1993 et mars 1995 à New York (The New York Hospital - Cornell Medical College) permet d'étudier l'effet de l'âge de l'homme (≤ 35 ans, 36-39 ans, ≥ 40 ans) et de l'âge de la femme sur le taux de conception en contrôlant pour l'âge du conjoint (Spandorfer 1998). En I.C.S.I., comme en F.I.V., les chances de conception varient significativement en fonction de l'âge de la femme, mais pas en fonction de l'âge de l'homme.

Pour résumer, le modèle de F.I.V. avec don d'ovocytes est *a priori* le plus pertinent pour étudier les effets de l'âge sur l'aptitude à concevoir de l'homme. Ce modèle ne permet pas de mettre en évidence un effet de l'âge des hommes. Les autres données de P.M.A. amènent à des conclusions contradictoires : dans certains cas (I.A.C.) l'âge de l'homme est prédictif des chances de conception, dans d'autres (F.I.V. sans don d'ovocytes, I.C.S.I.), il ne l'est pas. Ces conclusions contradictoires pourraient s'expliquer par des effets de sélection sur les causes d'infécondité (selon l'origine de l'infécondité du couple, ce dernier ira en I.A.C., en F.I.V. avec ou sans don d'ovocytes ou en I.C.S.I.).

Par conséquent, les apports du modèle de P.M.A. pour étudier les effets de l'âge de l'homme sur la fécondabilité sont plus limités que dans le cas de la femme. En revanche, il met clairement en évidence l'importance du facteur masculin, à travers ses caractéristiques spermatiques, sur les chances de conception du couple :

- La quantité de spermatozoïdes normaux inséminés dans les I.A.C. est prédictive des taux de conception dans les I.A.C. (Wainer 1996).
- Les caractéristiques spermatiques sont prédictives des taux de conception en fécondation *in vitro* (Parinaud 1996, 1996b, 1997 ; Kruger 1986).

³³ Initiales anglaises de "Intra-Cytoplasmic Sperm Injection" : injection intra-cytoplasmique d'un spermatozoïde. Cette technique d'insémination assistée consiste à introduire une tête isolée de spermatozoïde au cœur du cytoplasme de l'ovule.

- Les caractéristiques spermatiques des populations d'hommes inféconds sont significativement moins bonnes que celles des populations d'hommes féconds (Jouannet 1982 ; Spira 1980 ; David 1979 ; Zukerman 1977 ; MacLeod 1951b ; MacLeod 1950).
- Les caractéristiques spermatiques sont prédictives des chances de conception dans une population de couples consultant pour infécondité (Ayala 1996 ; Bahamondes 1994 ; Eimers 1994 ; Abramsson 1989 ; Ducot 1988 ; Jouannet 1988).
- Les caractéristiques spermatiques des donneurs de sperme sont prédictives des chances de conception en I.A.D. (Ecochard 1997 ; Mayaux 1985 ; David 1980), alors même que cette population est fortement sélectionnée sur la qualité de ses caractéristiques spermatiques et sur sa fécondité.

En conclusion, les caractéristiques spermatiques (et plus particulièrement les caractéristiques de déplacement et de morphologie des spermatozoïdes) sont déterminantes dans la probabilité de conception en P.M.A., et ceci, aussi bien dans une population d'hommes susceptibles d'être hypofertiles (hommes de couples inféconds) que dans une population d'hommes susceptibles d'être hyperfertiles (les donneurs de sperme).

√ Variations du risque de décès du conceptus avec l'âge

Dans le modèle de F.I.V. avec don d'ovocytes, Gallardo *et al.* ont observé une augmentation non significative du risque de fausse couche avec l'âge de l'homme : « There was a trend toward increased rate of miscarriage as age of the male increased. However, this increase never reached statistical significance. » (Gallardo 1996 : 262). Cependant, cette hausse (non significative) est difficile à interpréter : les auteurs envisagent qu'elle soit liée au vieillissement de l'utérus des conjointes.

L'étude du risque de décès du conceptus en fonction de l'âge de l'homme à partir du modèle des P.M.A. n'est généralement pas abordée. Néanmoins, il existe des données sur le risque de malformation observé à partir de 11 535 grossesses obtenues par I.A.D. dans les centres du C.E.C.O.S. en France, entre 1973 et 1989. Sur ces grossesses, Thepot *et al.* étudient l'effet de l'âge du donneur et de l'âge de la femme sur les malformations congénitales à la naissance (Thepot 1993, 1996) ; ils concluent que, parmi les différents risques, seul celui de trisomie 21 augmente significativement parmi

les donneurs âgés de 38 ans et plus (en contrôlant l'âge de la femme sous la forme dichotomique : < 38 ans et ≥ 38 ans).

Le modèle d'insémination avec sperme de donneurs chez des conjointes d'hommes azoospermiques met en évidence une diminution de la fertilité de la femme après 30 ans (aussi bien sur l'étape de conception que sur l'étape de gestation), cette baisse s'accroissant après 35 ans. Cependant, trois restrictions doivent être apportées à cette conclusion : (i) des études en F.I.V. indiquent une altération de la fertilité féminine plus tardive, vers 36-38 ans, (ii) la baisse de l'aptitude à la conception avec l'âge de la femme, mise en évidence à partir des I.A.D., est plus importante et plus précoce que celle présentée dans le modèle "asexué" du chapitre 2, (iii) les résultats sur l'évolution du risque de décès du conceptus en P.M.A. (et plus particulièrement en I.A.D. chez des épouses d'hommes azoospermiques) reposent sur un nombre restreint d'études et auraient besoin d'être corroborés par d'autres analyses.

En ce qui concerne l'étude de l'âge de l'homme, l'approche par les P.M.A. est moins intéressante. Le modèle des fécondations *in vitro* avec don d'ovocytes sont une possibilité mais peu d'études ont été menées sur ce thème. Nous avons rapporté les résultats de l'étude de Gallardo *et al.* qui concluent à une fertilité masculine restant stable jusqu'à l'âge de 64 ans. Les autres modèles de P.M.A. amènent à des conclusions contradictoires quant à l'existence d'un effet de l'âge de l'homme sur l'aptitude à concevoir. Quant aux données sur le risque de fausse couche, elles sont pratiquement inexistantes. Néanmoins, le modèle des P.M.A. montre l'importance des facteurs masculins sur les chances de conception : les caractéristiques spermatiques sont toujours prédictives de la fécondabilité quelle que soit la population d'hommes étudiée, hypofertiles ou hyperfertiles. Ce type de résultat confirme l'importance de l'étude de la fertilité du couple en prenant en compte à la fois les caractéristiques féminines et masculines.

Conclusion

Après avoir discuté les arguments justifiant l'approche "asexuée", nous avons conclu à l'émergence d'une problématique masculine dans l'étude des phénomènes reproductifs. Puis, nous avons analysé les travaux ayant trait à l'évolution de la fertilité en fonction de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme.

La majorité de travaux "sexués" reposent sur l'étude de populations en régime de fécondité naturelle (dans certains cas, il s'agit de populations polygames qui offrent l'avantage d'écarts d'âge importants entre les conjoints), et ils portent sur la fécondabilité effective (la probabilité de mettre au monde un enfant vivant). Leurs analyses mettent en évidence l'existence d'un effet de l'âge de l'homme beaucoup plus tardif que celui de l'âge de la femme : la baisse de la fertilité masculine pourrait n'intervenir qu'à partir de 40 ou de 50 ans. En comparant, les effets de l'âge de la femme à ceux de l'âge de l'homme, nous avons été amené à conclure que la pré-soixantaine de l'homme pourrait avoir des effets équivalents à ceux de la post-quarantaine chez la femme. Après 45 ans, avec l'approche de la ménopause, l'âge de la femme altère très fortement la fertilité du couple, au point de la rendre pratiquement nulle. Cet effet de la pré-ménopause ne semble pas avoir d'équivalent chez l'homme, au moins jusqu'à 65 ans.

Les études "sexuées" du temps requis pour concevoir et du risque de décès du conceptus sont très limitées et leur bilan est difficile tant les résultats apparaissent contradictoires. De plus, ces études étant menées sur des populations de couples où l'homme est âgé de moins de 40 ans, on peut s'interroger sur la pertinence de la population d'étude pour mettre en évidence un phénomène qui pourrait n'intervenir qu'après 40 ou 50 ans.

Pour compléter cette première approche "sexuée" de la fertilité, nous avons analysé les effets féminins et masculins en les dissociant à partir du modèle des P.M.A.. Ce modèle fournit un cadre quasiment idéal pour l'étude de la fertilité féminine, il amène à conclure à une baisse de la fécondabilité et à une augmentation du risque de décès du conceptus dès 30 ans, qui s'accroît après 35 ans. Le cadre des P.M.A. est moins bien adapté pour l'étude des effets de l'âge de l'homme ; il permet, par contre, de mettre en évidence l'importance des facteurs masculins (à travers les caractéristiques spermatiques) sur la fécondabilité du couple.

Conclusion (1^e partie)

Nous venons d'analyser l'état des connaissances sur l'évolution de la fertilité du couple en fonction de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme. La majorité des études ont une approche "asexuée". Cependant, quelques études ont abordé la fertilité en tenant compte des deux conjoints. Notre analyse nous amène à poser l'hypothèse d'une évolution de la fertilité du couple en fonction de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme.

La fertilité féminine varie avec l'âge selon une courbe en forme de cloche. L'âge de fertilité maximale reste débattu : 20 ans ? 25 ans ? 30 ans ? Sur cette décade, les variations de la fertilité sont probablement de faible amplitude bien que certains travaux indiquent des variations importantes. Après 30 ans, la fertilité baisse, mais le rythme de cette diminution est discuté : constant ? avec une accélération après 35 ans ? L'altération de la fertilité avec l'âge pourrait être liée principalement à une augmentation du risque de décès du conceptus au moins jusqu'à 40 ans, mais le modèle des P.M.A. met en avant une baisse importante de la fécondabilité. Après 40 ans, le niveau de fertilité devient très faible ; sur cette période, l'aptitude à la reproduction dépend du nombre d'années restant avant l'acquisition de la stérilité. La question d'une acquisition de la stérilité plusieurs années avant la ménopause, ou au moment de la ménopause, a été posée par les démographes et reste débattue.

Les résultats sur la fertilité masculine sont très limités. Le modèle des P.M.A. permet de mettre en évidence l'importance des facteurs masculins sur la fécondabilité, mais il ne permet pas d'étudier les effets de l'âge. A partir de l'étude des naissances en régime de fécondité naturelle, nous concluons à une altération de la fertilité masculine après 50 ans (et peut-être même dès 40 ans). Cette altération est assez importante puisque la pré-soixantaine de l'homme est comparable, en terme d'effet sur la fertilité du couple, à la post-quarantaine de la femme. L'origine de la baisse de la fertilité masculine reste à l'état de point d'interrogation : le vieillissement de l'homme se

traduit-il par un risque de stérilité ? Est-ce l'aptitude à la conception ou l'aptitude à la gestation qui est altérée ?

Pour conclure, de nombreuses questions demeurent sur l'évolution de la fertilité en fonction de l'âge : quel est l'âge de fertilité maximum ? Quand la fertilité commence-t-elle à décliner et à quel rythme ? Quels mécanismes interviennent dans la baisse de la fertilité (l'acquisition de la stérilité, la baisse de la fécondabilité, l'augmentation du risque de décès du conceptus) ? Quel est le rôle de la femme et celui de l'homme dans l'altération de la fertilité du couple ?

Pour examiner ces questions, nous avons mené deux études : l'une à partir d'une enquête européenne rétrospective (deuxième partie), l'autre en construisant un modèle biologique de la fertilité (troisième partie). Dans cette première partie, nous avons présenté ces deux approches et nous les avons discutées :

- Des études de la fertilité à partir d'enquêtes ont déjà été menées sur l'âge de la femme. Sur l'âge de l'homme, nous avons vu que ces études étaient très peu nombreuses. Dans cette approche, deux limites doivent être examinées :
 - * La corrélation entre l'âge de la femme et l'âge de l'homme qui rend difficile la séparation des effets propres de chaque âge.
 - * Le calendrier reproductif des couples qui cantonne l'observation des événements reproductifs à des âges où les effets du vieillissement de l'homme ne se font peut-être pas encore sentir (avant 40-50 ans).
- La construction d'un modèle biologique est une voie pratiquement inexplorée et semble intéressante à plusieurs points de vues : (i) il permet d'éviter les contraintes liées au calendrier des naissances, (ii) il permet de comprendre les mécanismes d'action de l'âge de l'homme et de l'âge la femme sur la fertilité du couple. Dans cette approche, la principale limite est d'arriver à réunir de bonnes estimations de l'ensemble des variables intermédiaires.

PARTIE 2 :

Modélisation de la fertilité

à partir d'une enquête européenne

Introduction (2^e partie)

Dans cette deuxième partie, nous allons étudier la baisse de la fertilité en fonction de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme à partir d'une enquête multicentrique européenne rétrospective menée en 1992. Dans la première partie, nous avons discuté les limites de ce type d'approche, en particulier les problèmes de corrélation entre l'âge de la femme et l'âge de l'homme qui rendent difficile l'étude conjointe de ces deux facteurs. Pour mener notre étude, nous avons mis en place une méthode d'analyse permettant de prendre en compte cette corrélation.

L'étude de la fertilité est menée en deux temps : dans le chapitre 4, le risque d'hypofertilité (mettre plus d'une année pour concevoir) est analysé et dans le chapitre 5, le risque de fausse couche est étudié. Enfin, dans le chapitre 6, les résultats sont discutés brièvement.

Chapitre 4 :

Risque d'hypofertilité

Dans la première partie, nous avons analysé les travaux sur l'évolution de la fertilité avec l'âge et nous avons conclu que les effets de l'âge sur le délai de conception pourraient être limités tant que la femme est âgée de moins de 40 ans. Nous avons vu (chapitre 3) que très peu d'études ont envisagé l'effet conjoint de l'âge de la femme et de l'homme, que les résultats de ces études amènent à des hypothèses de travail contradictoires, et que ces études présentent différentes limites (en particulier, les couples sont sélectionnés sur l'obtention d'une grossesse, c'est-à-dire sur leur aptitude à concevoir).

Nous avons étudié l'effet de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme sur le risque d'hypofertilité (c'est-à-dire le risque de mettre plus d'une année pour concevoir)¹ à partir des données de l'enquête multicentrique *European Studies of Infertility and Subfecundity* menée en 1992.

Le chapitre est divisé en trois sections. Dans la première section, la population d'étude est présentée. Dans la deuxième section, nous étudions le moyen d'introduire l'âge de la femme et l'âge de l'homme dans un modèle logistique et nous présentons les résultats de ce modèle. Enfin, dans une troisième section, les résultats sont discutés.

¹ Le choix du seuil X à partir duquel le couple est dit hypofertile peut varier d'une étude à l'autre. Dans la majorité des cas, il est fixé à 12 mois (Rachootin 1982 ; Menken 1986b ; Thonneau 1990, 1992 ; Gunnell 1994 ; Kersemaekers 1997). Cependant, si l'objectif est d'étudier la population des couples pour lesquels des investigations médicales doivent être entamées, le seuil X peut être fixé soit à 12 mois (Debry 1994 : 103 ; Spira 1997) soit à 24 mois (Erize 1985 ; Leridon 1991).

1. Population d'étude

1.1 Sélection de la population d'étude

√ L'enquête ESIS

L'enquête *European Studies of Infertility and Subfecundity* est une enquête multicentrique menée dans cinq pays européens entre 1991 et 1993 sur des échantillons aléatoires de femmes âgées de 25 à 44 ans (Tableau 4.1). Elle est présentée dans l'annexe B (« Présentation de l'enquête « *European Studies of Infertility and Subfecundity* »).

Tableau 4.1 : L'enquête ESIS

Pays	Effectif
Allemagne (de l'ouest)	1 531
Danemark	1 028
Espagne	900
Italie	2 729
Pologne	442
Ensemble	6 630

√ Etude des délais de conception des dernières expositions planifiées

L'étude du délai de conception est menée à partir de la dernière exposition à une conception, que celle-ci soit encore en cours au moment de l'enquête ou qu'elle ait mené à la survenue d'une grossesse. La prise en compte des expositions en cours lors de l'enquête (pour lesquelles le délai de conception est censuré) permet de ne pas sélectionner la population d'étude sur sa fertilité (la survenue d'une grossesse).

Parmi les 6 630 femmes interrogées dans ESIS, 20,5% n'avaient jamais été exposées à une conception (Tableau 4.2) : elles n'avaient jamais été enceintes et n'essayaient pas de concevoir au moment de l'enquête. Ces femmes ont été exclues de l'analyse.

Nous avons restreint notre étude au dernier délai d'exposition. Parmi les 5 272 femmes ayant déjà été exposées à une conception, 18,8% ($n = 989$) essayaient d'éviter la survenue d'une grossesse lorsqu'elles ont conçu, 3,9% ($n = 206$) ont interrompu volontairement leur grossesse et 1,3% ($n = 70$) n'avaient pas eu leur retour de couches

de la grossesse précédente lorsqu'elles ont conçu. Ces femmes ont été exclues de l'analyse car leur exposition à une conception n'était pas planifiée. Pour ces femmes, la notion de délai de conception n'a pas lieu d'être.

Afin d'étudier le risque d'hypofertilité (défini par la non survenue d'une grossesse dans l'année qui suit le début de l'exposition à une conception), nous avons restreint notre population d'étude aux femmes qui avaient commencé à s'exposer à la reproduction au moins une année avant la date de l'enquête. Parmi les 4 007 femmes ayant une dernière exposition planifiée à une conception, nous avons ainsi exclu 392 observations.

Au total, nous obtenons donc 3 615 dernières expositions à une conception dont 360 expositions encore en cours au moment de l'enquête.

Tableau 4.2 : Vie reproductive

	Effectif	Pourcentage
Vie reproductive de la femme ($n = 6\ 630$)		
Déjà exposée	5 272	79,5%
Jamais exposée	1 358	20,5%
Dernière exposition ($n = 5\ 272$)		
Planifiée	4 007	76,0%
Non planifiée	1 265	24,0%
Début de la dernière exposition planifiée ($n = 4\ 007$)		
< 1 an avant l'enquête	392	9,8%
≥ 1 an avant l'enquête	3 615	90,2%
Dernière exposition planifiée remontant à au moins 1 an ($n = 3\ 615$)		
A conçu	3 255	90,0%
N'a pas encore conçu	360	10,0%

√ Exclusion de la Pologne

Parmi les 3 615 femmes ainsi sélectionnées, nous rapportons dans le Tableau 4.3 le pourcentage de couples ayant un délai d'exposition à la reproduction supérieur ou égal à 12 mois (dit pourcentage d'hypofertilité).

Tableau 4.3 : Pourcentage d'hypofertilité par pays (TRC ≥ 12 mois)

	Danemark (n=537)	Allemagne (n=913)	Italie (n=1381)	Espagne (n=495)	Pologne (n=289)	Ensemble (n=3615)
Lors de l'enquête :						
A conçu	89,2%	92,1%	91,2%	92,7%	75,1%	90,0%
N'a pas encore conçu	10,8%	7,9%	8,8%	7,3%	24,9%	10,0%
Délai d'exposition (TRC)² parmi l'ensemble des femmes :						
TRC < 12 mois	73,9%	74,7%	74,6%	79,0%	49,1%	73,1%
TRC ≥ 12 mois	26,1%	25,3%	25,4%	21,0%	50,9%	26,9%
Délai d'exposition (TRC) parmi les femmes ayant conçu						
TRC < 12 mois	82,9%	81,0%	81,8%	85,2%	65,4%	81,1%
TRC ≥ 12 mois	17,1%	19,0%	18,2%	14,8%	34,6%	18,9%

Le pourcentage d'hypofertilité dans l'ensemble des cinq pays est de 26,9%. Dans les quatre pays de l'Europe de l'ouest (Danemark, Allemagne, Italie, Espagne), le pourcentage d'hypofertilité varie entre 21,0% et 26,1%. A côté, la Pologne présente un risque d'hypofertilité deux fois plus élevé : 50,9%. Ce pourcentage élevé d'hypofertilité en Pologne est lié d'une part à un fort pourcentage de femmes exposées à la reproduction et n'ayant pas encore conçu lors de l'enquête (24,9%) et d'autre part à un pourcentage d'hypofertilité plus élevé parmi les femmes ayant conçu lors de l'enquête (34,6%).

Ce fort pourcentage d'hypofertilité en Pologne pourrait s'expliquer par les conditions de vie de ce pays, et en particulier par les conditions d'exposition à la reproduction. La Pologne est le seul pays d'Europe de l'est (seule l'Allemagne de l'ouest étant concernée par l'enquête ESIS³). Ex-pays communiste, la Pologne a connu une grave crise économique au début des années 80. Son passage à une économie de marché ne remonte qu'à 1989 (Holzer 1997 : 3-6). Le fossé entre les conditions de vie de l'Europe de l'Ouest et de l'Europe de l'Est est étudié dans un ouvrage de Hertzman *et al.* (1996) ; le deuxième chapitre débute par cette constatation : « There is a sharp divide in health status between the former socialist countries of central and eastern

² TRC : Temps Requis pour Concevoir.

³ L'enquête ESIS est composée de deux types d'enquêtes (cf. annexe B) : les enquêtes C1 présentées ici et les enquêtes C2 reposant sur des échantillons de femmes enceintes ou ayant accouché dans les trois mois. Dans les enquêtes C1, seules des femmes d'Allemagne de l'ouest ont été interrogées alors que dans les enquêtes C2, des femmes d'Allemagne de l'ouest et de l'est ont été interrogées.

Europe (CEE) on the one hand and western Europe on the other. » (Bobak 1996 : 3). Cette division s'observe sur l'espérance de vie, plus faible en Pologne (Tableau 4.4). En particulier, les conditions d'accès à la reproduction des polonaises diffèrent des autres pays. L'enquête 'Fertility and Family Survey' (FFS) de 1991 met en évidence la faible utilisation des contraceptifs 'modernes' et le recours aux méthodes de contraception 'traditionnelles' dans ce pays : « Among those respondents who said they were using contraception, it is clear that heavy reliance was placed on traditional methods, and use of modern methods was quite limited. (...) Periodic abstinence was the most frequently reported method. The share of women who said they were using this methods was lowest among those aged among those aged 45-49 and highest among those aged 30-34. Withdrawal was the second most commonly mentioned method, and the condom the third. » (Holzer 1997 : 32). Le rapport de l'enquête FFS de 1991 indique qu'il est difficile de collecter de l'information sur la contraception car ce thème touche de près la sexualité, sujet tabou en Pologne : « The FFS data on contraceptive status are difficult to interpret because of the very large number of respondents who did not answer these questions. The principal reason for this undoubtedly lies in the fact that sexual life is a sensitive topic in Poland, and people do not voluntarily speak about it in the family, in school or within their circle of friends and acquaintances. When asked about contraception, many respondents said it was a private matter and refused to answer further. Such cases were assigned to the category "status unknown", which comprises 32.1 per cent of the female and 28.6 per cent of the male sample. » (Holzer 1997 : 30).

**Tableau 4.4 : Espérance de vie à la naissance en 1995
(chiffres tirés de Lévy 1995)**

Pays	Espérance de vie à la naissance en 1995	
	Hommes	Femmes
Allemagne	73 ans	79 ans
Danemark	73 ans	78 ans
Espagne	73 ans	81 ans
Italie	74 ans	80 ans
Pologne	67 ans	76 ans

Les polonaises présentant donc des caractéristiques reproductives différentes des autres femmes, et nous avons décidé de restreindre notre étude aux quatre pays d'Europe de l'ouest : Danemark, Allemagne, Italie et Espagne.

√ Taille de la population d'étude

Notre étude porte donc sur les derniers délais d'exposition volontaire à une conception (éventuellement n'ayant pas encore abouti à une grossesse au moment de l'enquête) ayant débuté au moins un an avant la date de l'enquête.

Parmi les 6 630 femmes interrogées dans l'étude ESIS, nous avons exclu :

- 442 femmes interrogées en Pologne.
- 1 320 femmes qui ne s'étaient jamais exposées à une conception (c'est-à-dire qu'elles n'avaient jamais eu de grossesse et qu'elles n'étaient pas exposées lors de l'enquête).
- 205 femmes qui avaient interrompu volontairement toutes leurs grossesses.
- 888 femmes qui essayaient d'éviter la survenue d'une grossesse au moment où elles sont devenues enceintes.
- 67 femmes qui n'avaient pas eu leur retour de couches de leur précédente grossesse lorsqu'elles se sont exposées à la reproduction.
- 382 femmes dont la date de début de la dernière exposition à une conception remontait à moins d'un an lors de l'enquête.
- 50 femmes pour lesquelles il manquait des informations sur les variables d'étude.
- 102 femmes qui étaient âgées, ou dont le conjoint était âgé, de moins de 20 ans lors du début de l'exposition à une conception (dont 76 couples dont la femme était âgée de 15-19 ans et l'homme de 20-29 ans lors de l'exposition à la reproduction).

Nous avons ainsi sélectionné une population d'étude comprenant 3 174 dernières expositions volontaires à une conception remontant à plus d'un an avant l'enquête, dont 24,2% ($n = 767$) avait donné lieu à un délai d'exposition d'au moins une année (Tableau 4.5).

Tableau 4.5 : Caractéristiques de la population d'étude

Délai d'exposition (en mois)	Dernière exposition		Total
	Censurée	Grossesse	
TRC < 12 mois	-	2 407	2 407
TRC ≥ 12 mois	275	492	767
Total	275	2 899	3 174

Lors de la sélection de la population d'étude, nous avons vu que nous avons exclu les $n = 50$ femmes pour lesquelles il manquait des informations sur les variables

d'étude. Nous avons néanmoins conservé dans la population les femmes pour lesquelles il manquait l'information sur l'activité sexuelle car leur nombre était très élevé ($n = 618$).

1.2 Description de la population d'étude

La population d'étude est constituée de 3 174 derniers délais d'exposition volontaire à une conception dont les caractéristiques sont présentées ci-dessous.

La répartition des femmes par pays est présentée dans le Tableau 4.6.

Tableau 4.6 : Distribution par pays

Pays	Effectif	Pourcentage
Allemagne	848	26,7%
Danemark	524	16,5%
Espagne	486	15,3%
Italie	1 316	41,5%
Ensemble	3 174	100%

Le Tableau 4.7 et le Tableau 4.8 présentent les caractéristiques des femmes lors de l'enquête. 94,7% des femmes vivaient ou avaient déjà vécu en couple, reflétant le fait qu'un projet de reproduction se construit au sein d'un couple. Les femmes étaient âgées en moyenne de 35,7 ans lors de l'enquête. La proportion des 25-29 ans est plus faible que celle des autres classes d'âge car, dans cette classe d'âge, toutes les femmes n'ont pas entamé leur vie reproductive⁴.

⁴ Une augmentation de l'âge à la première maternité est observée dans l'ensemble des pays d'Europe occidentale se traduisant par une forte baisse de la proportion de femmes déjà mères à l'âge de 25 ans : de l'ordre de 60% pour les générations 1945 à 30% pour les générations 1965 (Prioux 1994).

Tableau 4.7 : Statut marital lors de l'enquête

Statut marital	Distribution (%)				Ensemble (n=3174)
	Danemark (n=524)	Allemagne (n=848)	Italie (n=1316)	Espagne (n=486)	
<i>Vie en couple :</i>	88,0%	94,8%	97,2%	95,1%	94,7%
Mariée	60,9%	86,9%	91,9%	90,3%	85,2
Union libre	27,1%	7,9%	5,3%	4,7%	9,5
<i>Vie seule :</i>	12,0%	5,2%	2,8%	4,9%	5,3%
Après un mariage	8,2%	3,8%	2,3%	4,3%	4,0
Après une union libre	3,4%	1,2%	0,5%	0,4%	1,1
Jamais d'union	0,4%	0,2%	0,0%	0,2%	0,2

Tableau 4.8 : Age des femmes lors de l'enquête

Age femme à l'interview (en années)	Distribution (%)				Ensemble (n=3174)
	Danemark (n=524)	Allemagne (n=848)	Italie (n=1316)	Espagne (n=486)	
Moyenne (±écart type)	35,6 (±5,3)	35,3 (±5,4)	35,9 (±5,3)	35,9 (±5,4)	35,7 (±5,4)
25-29	15,3%	17,3%	15,2%	15,4%	15,8%
30-34	27,9%	29,7%	25,0%	28,2%	27,2%
35-39	28,0%	27,3%	29,1%	27,4%	28,2%
40-44	28,8%	25,7%	30,7%	29,0%	28,8%

Parmi les couples, 24,2% ont un délai d'exposition à la reproduction d'au moins une année (Tableau 4.9). Le délai d'exposition médian est de 3 mois, avec 57,4% des femmes qui conçoivent durant les 4 premiers mois d'exposition. Les délais d'exposition censurés par la date de l'enquête (couples qui essayaient de concevoir lors de l'enquête depuis au moins un an) sont très longs (Tableau 4.9) : 95,5% sont d'au moins 2 ans et la médiane est à 4 ans.

Tableau 4.9 : Délai d'exposition à la reproduction

TRC (en mois)	Danemark (n=524)	Allemagne (n=848)	Italie (n=1316)	Espagne (n=486)	Ensemble (n=3174)
Au moment de l'enquête, le couple avait					
Conçu	89,5%	92,2%	91,0%	92,8%	91,3%
Pas encore conçu	10,5%	7,8%	9,0%	7,2%	8,7%
Pourcentage d'hypofertiles parmi l'ensemble des femmes					
TRC ≥ 12 mois	25,4%	24,2%	24,8%	21,0%	24,2%
Distribution du délai d'exposition (en mois) parmi l'ensemble des femmes					
0 ≤ TRC < 4 mois	57,6%	53,1%	58,9%	60,9%	57,4%
4 ≤ TRC < 8 mois	13,2%	15,9%	13,5%	15,8%	14,4%
8 ≤ TRC < 12 mois	3,8%	6,8%	2,8%	2,3%	4,0%
12 ≤ TRC < 24 mois	10,7%	10,6%	8,4%	7,8%	9,3%
TRC ≥ 24 mois	14,7%	13,6%	16,4%	13,2%	14,9%
Statistiques sur le délai d'exposition (TRC) parmi l'ensemble des femmes					
Médiane	3 mois	3 mois	3 mois	2 mois	3 mois
Premier quartile	1 mois	1 mois	1 mois	1 mois	1 mois
Troisième quartile	12 mois	11 mois	10,5 mois	6 mois	10 mois
Pourcentage d'hypofertiles parmi les femmes ayant conçu					
TRC ≥ 12 mois	16,6%	17,8%	17,4%	14,9%	17,0%
Distribution du délai d'exposition (en mois) parmi les femmes ayant conçu					
0 ≤ TRC < 4 mois	64,4%	57,5%	64,8%	65,6%	62,9%
4 ≤ TRC < 8 mois	14,7%	17,3%	14,8%	17,1%	15,8%
8 ≤ TRC < 12 mois	4,3%	7,4%	3,1%	2,4%	4,3%
12 ≤ TRC < 24 mois	8,7%	10,4%	8,4%	7,1%	8,8%
TRC ≥ 24 mois	7,9%	7,4%	8,9%	7,8%	8,2%
Statistiques sur le délai d'exposition (TRC) parmi les femmes ayant conçu					
Médiane	2 mois	3 mois	2 mois	2 mois	2 mois
Premier quartile	1 mois	1 mois	1 mois	1 mois	1 mois
Troisième quartile	6 mois	8 mois	6 mois	5 mois	6 mois
Distribution du délai d'exposition (en mois) parmi les femmes n'ayant pas encore conçu					
12 ≤ TRC < 24 mois	27,3%	13,6%	8,4%	17,1%	14,5%
TRC ≥ 24 mois	72,7%	86,4%	91,6%	82,9%	85,5%
Statistiques sur le délai d'exposition (TRC) parmi les femmes n'ayant pas encore conçu					
Médiane	36 mois	44,5 mois	54 mois	86 mois	48 mois
Premier quartile	23 mois	30 mois	29 mois	31 mois	29 mois
Troisième quartile	72 mois	86 mois	120 mois	132 mois	101 mois

Les délais d'exposition déclarés par la femmes sont soumis à des effets d'attraction : les femmes qui ont mis plusieurs mois à concevoir ont tendance à déclarer des délais de 6 mois, 12 mois, 18 mois, 2 ans, 3 ans, 4 ans ... Par exemple, il y a 136 femmes qui ont déclaré un délai d'exposition de 12 mois contre seulement 33 femmes (4 fois moins) qui ont déclaré un délai d'exposition de 11 ou 13 mois.

Nous avons tracé la fonction de survie des couples dans l'état infécond (Figure 4.1). Autrement dit, nous avons calculé le nombre de couples n'ayant pas encore conçu après X mois d'exposition dans une cohorte initiale de 1 000 couples. Nous avons ajusté⁵ cette fonction de survie à l'aide d'un modèle log-logistique défini par la fonction de survie (Figure 4.1) :

$$S(x) = \frac{1}{1 + (0,295 x)^{0,881}} \text{ où } x \text{ est le délai d'exposition (en mois)}$$

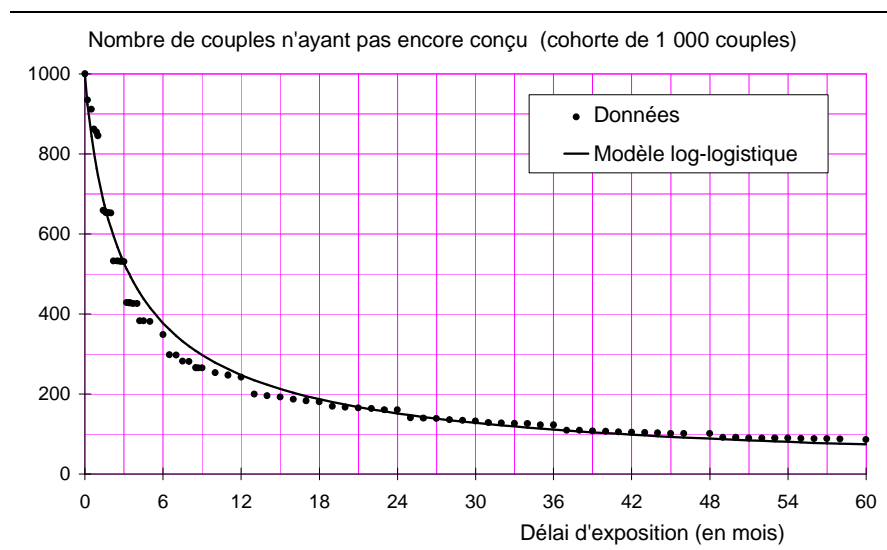


Figure 4.1 : Fonction de survie dans l'état infécond en fonction du délai d'exposition

⁵ L'ajustement est réalisé pas la méthode des moindres carrés.

Nous avons également calculé le pourcentage de couples concevant durant un mois d'exposition en fonction du délai d'exposition déjà vécu : la courbe correspondante est rapportée sur la Figure 4.2. La fécondabilité moyenne (le pourcentage de couples concevant durant le premier mois) est de 25%. Nous observons une forte baisse du pourcentage des couples qui conçoivent en un mois d'exposition parmi les couples qui ont déjà attendu quelques mois. Lorsque l'on estime le pourcentage de couples concevant durant une période de 4 mois d'exposition, on obtient :

- Parmi 100 couples qui s'exposent pour la première fois à la reproduction, 54 conçoivent dans les 4 mois.
- Parmi 100 couples qui sont exposés à la reproduction depuis 6 mois, 26 conçoivent dans les 4 mois.
- Parmi 100 couples qui sont exposés à la reproduction depuis 1 an, 18 conçoivent dans les 4 mois.
- Parmi 100 couples qui sont exposés à la reproduction depuis 2 ans, 11 conçoivent dans les 4 mois.

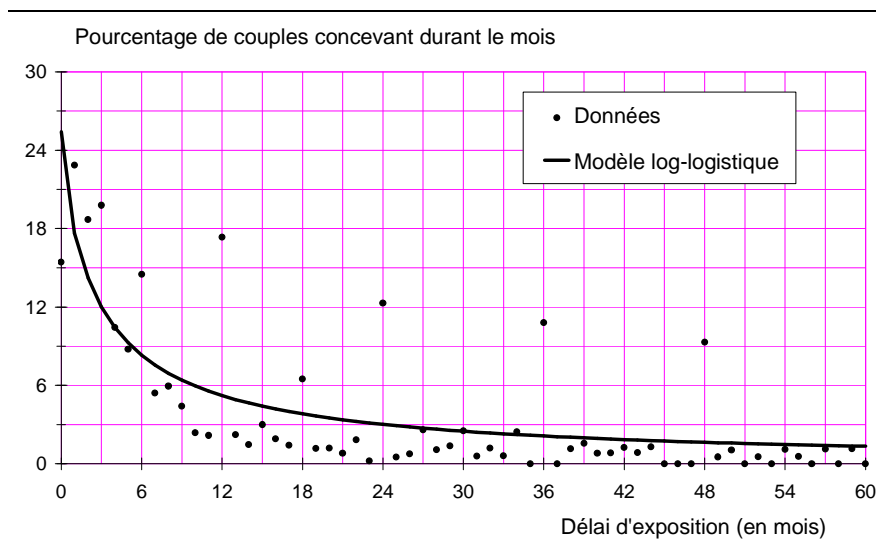


Figure 4.2 : Pourcentage de couples concevant durant un mois d'exposition en fonction du délai d'exposition déjà vécu

La Figure 4.2 montre que le délai d'exposition déjà vécu par le couple est un bon indicateur de la probabilité de conception dans le mois qui suit : plus le couple est exposé à la conception depuis une longue période, moins ses chances de concevoir sont

élevées. Autrement dit, la population de couples encore exposés à un délai Y est une population à fertilité moindre que celle des couples exposés initialement ou exposés à un délai inférieur. Ces résultats mettent en évidence l'effet de sélection des couples hypofertiles avec le délai d'exposition. Cet effet de sélection a été décrit par Daniel Schwartz (1981). Il avait précédemment été démontré par les démographes (Gini 1926 ; Leridon 1973) à partir des taux de natalité dans des populations de jeunes mariés en régime de fécondité naturelle : « the most fecund women conceive the most quickly, so that the mean fecundability of those who have not yet conceived during the subsequent periods $x, x+1, x+2, \text{etc.}, \dots$, decreases progressively » (Leridon 1977b : 25).

Dans 30,4% des cas, l'intervalle reproductif étudié est le premier intervalle reproductif de la femme et dans 42,1% des cas le deuxième (Tableau 4.10).

Tableau 4.10 : Rang de l'exposition

	Danemark (n=524)	Allemagne (n=848)	Italie (n=1316)	Espagne (n=486)	Ensemble (n=3174)
Rang de l'exposition					
Moyen	2,4	2,3	1,9	2,0	2,1
1	21,2%	22,5%	38,5%	32,5%	30,4%
2	40,4%	43,1%	41,4%	44,0%	42,1%
≥ 3	38,4%	34,4%	20,1%	23,5%	27,5%

Le Tableau 4.11 présente les caractéristiques du couple au moment de son exposition à la reproduction. Dans 37,2% des cas, le couple s'est exposé à la reproduction entre 1985 et 1989. Au moment de cette exposition, le couple se caractérisait par : une activité sexuelle de 5 à 14 relations mensuelles dans 46,5 % des cas avec un nombre médian de relations sexuelles de 10 par mois, une durée d'union d'au moins 5 ans dans 63,3% des cas, une consommation de tabac par la femme dans 41,2% des cas et par l'homme dans 58,1% des cas.

Tableau 4.11 : Caractéristiques du couple lors de l'exposition à la reproduction

	Danemark (n=524)	Allemagne (n=848)	Italie (n=1316)	Espagne (n=486)	Ensemble (n=3174)
Année de l'exposition à la reproduction,					
1965-1969	1,1%	2,0%	0,8%	0,2%	1,1%
1970-1974	11,1%	7,1%	6,6%	6,4%	7,4%
1975-1979	17,9%	16,6%	16,7%	22,2%	17,7%
1980-1984	22,0%	22,4%	23,0%	24,5%	22,9%
1985-1989	39,9%	40,8%	34,0%	36,2%	37,2%
1990-1994	8,0%	11,1%	18,9%	10,5%	13,7%
Nombre mensuel de relations sexuelles lors de l'exposition					
Médiane	10	10	12	12	10
0-4 rela. mens.	8,6%	15,9%	6,9%	5,5%	9,4%
5-9 rela. mens.	30,3%	25,6%	16,6%	17,5%	21,4%
10-14 rela. mens.	28,0%	24,7%	26,1%	19,9%	25,1%
15-19 rela. mens.	10,5%	12,6%	14,4%	9,5%	12,5%
20-24 rela. mens.	4,2%	4,0%	8,6%	5,8%	6,2%
≥ 25 rela. mens.	4,8%	3,4%	7,4%	7,4%	5,9%
Info. Manquante	13,6%	13,8%	20,0%	34,4%	19,5%
Durée d'union lors de l'exposition					
< 5 ans	32,3%	34,1%	35,7%	47,9%	36,7%
≥ 5 ans	67,7%	65,9%	64,3%	52,1%	63,3%
Inconnue (effectif) ⁶	124	103	79	41	347
Consommation de tabac de la femme lors de l'exposition					
Non	50,0%	61,4%	62,0%	55,1%	58,8%
Oui	50,0%	38,6%	38,0%	44,9%	41,2%
Consommation de tabac de l'homme lors de l'exposition					
Non	43,9%	43,7%	43,7%	31,9%	41,9%
Oui	56,1%	56,3%	56,3%	68,1%	58,1%

2. Etude des effets de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme dans un modèle logistique

A partir de cette population d'étude de 3 174 derniers délais d'exposition à la reproduction, notre objectif était d'étudier les effets de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme sur le risque d'hypofertilité. Cette étude a été menée à partir de modèles

⁶ Si le couple ne vivait plus ensemble au moment de l'enquête, la question n'était pas posée à la femme.

logistiques (réalisés sous SAS[®] ⁷). Dans une première section, nous présentons les caractéristiques des âges de la population d'étude et nous discutons le moyen d'étudier l'effet conjoint de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme. Dans une deuxième section, nous présentons les résultats du modèle logistique.

2.1 Des âges de la femme et de l'homme à l'âge du couple

√ **Méthode de calcul de l'âge lors de l'exposition à la reproduction**

L'étude porte sur l'âge (de la femme et de l'homme) au moment de l'exposition à la reproduction. L'âge de la femme est calculé à partir de la différence entre la date de début d'exposition et la date de naissance de la femme. Pour l'âge de l'homme, le calcul pouvait être réalisé de deux manières différentes. Premièrement, l'âge de l'homme pouvait être calculé à partir de sa date de naissance et de la date du début de l'exposition si le couple était encore ensemble au moment de l'enquête. Deuxièmement, l'âge de l'homme pouvait être connu directement à partir de l'âge au début de l'exposition à la reproduction déclaré par la femme lors de l'enquête. Nous avons considéré que l'information sur la date de naissance était *a priori* de meilleure qualité que l'information sur l'âge au début de l'exposition. Nous avons donc privilégié cette première source d'information. Sur les 3 174 couples de la population d'étude, l'âge de l'homme a été estimé à partir de sa date de naissance dans 2 826 cas (89,0%) et par son âge lors de l'exposition dans 348 cas (11,0%).

√ **Description des âges de la femme et de l'homme dans la population d'étude**

Le Tableau 4.12 rapporte les caractéristiques de l'âge de la femme, de l'âge de l'homme et de la différence d'âge entre la femme et l'homme. Lors du début de l'exposition à une conception, les femmes étaient âgées en moyenne de 27,6 ans et les hommes de 30,8 ans. La différence d'âge moyenne entre les hommes et les femmes est de 3,2 ans. Dans une grande majorité des couples (77,8%), l'homme est plus âgé que la femme.

⁷ SAS : Statistical Analysis System.

Tableau 4.12 : Age de la femme et âge de l'homme

	Danemark (n=524)	Allemagne (n=848)	Italie (n=1316)	Espagne (n=486)	Ensemble (n=3174)
Différence d'âge entre l'homme et la femme					
Moyenne (±écart type)	2,6 ans (±4,1)	3,3 ans (±4,3)	3,5 ans (±4,0)	2,6 ans (±3,4)	3,2 ans (±4,0)
Médiane	2 ans	3 ans	3 ans	2 ans	3 ans
1 ^{er} quartile	0 ans	1 an	1 an	1 an	1 an
3 ^{ème} quartile	4 ans	5 ans	6 ans	4 ans	5 ans
Homme plus jeune	17,8%	10,6%	9,9%	12,7%	11,9%
Même âge	10,1%	11,7%	10,0%	9,3%	10,3%
Femme plus jeune	72,1%	77,7%	80,1%	78,0%	77,8%
Age de la femme					
Moyenne Ecart type	27,6 ans (±4,2)	27,3 ans (±4,2)	27,8 ans (±4,3)	27,8 ans (±3,8)	27,6 ans (±4,2)
Médiane	27 ans	27 ans	27 ans	27 ans	27 ans
1 ^{er} quartile	25 ans	24 ans	25 ans	25 ans	25 ans
3 ^{ème} quartile	30 ans	30 ans	31 ans	30 ans	30 ans
20-24 ans	23,9%	28,2%	24,6%	18,5%	24,5%
25-29 ans	45,4%	43,6%	42,6%	52,9%	44,9%
30-34 ans	24,8%	21,9%	25,2%	23,5%	24,0%
35-39 ans	5,0%	5,6%	6,9%	4,7%	5,9%
40-44 ans	0,9%	0,7%	0,7%	0,4%	0,7%
Age de l'homme					
Moyenne Ecart type	30,2 ans (±5,0)	30,6 ans (±5,6)	31,3 ans (±5,0)	30,3 ans (±4,4)	30,8 ans (±5,1)
Médiane	30 ans	30 ans	31 ans	30 ans	30 ans
1 ^{er} quartile	27 ans	27 ans	28 ans	27 ans	27 ans
3 ^{ème} quartile	33 ans	34 ans	34 ans	33 ans	34 ans
20-24 ans	11,5%	12,6%	5,8%	5,5%	8,5%
25-29 ans	35,5%	33,7%	33,7%	40,1%	35,0%
30-34 ans	36,3%	30,8%	37,7%	38,5%	35,7%
35-39 ans	11,6%	17,1%	16,6%	13,0%	15,4%
40-44 ans	3,6%	4,2%	4,7%	2,1%	4,0%
45-49 ans	1,1%	1,2%	0,9%	0,6%	1,0%
50-54 ans	0,4%	0,1%	0,5%	0,2%	0,3%
55-59 ans	0,0%	0,2%	0,1%	0,0%	0,1%
60-64 ans	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%

Dans notre population d'étude, nous observons peu de couples pour lesquels la femme est âgée de 40 ans ou plus, ou pour lesquels l'homme est âgé de 45 ans ou plus.

Nous avons donc décidé de réunir dans une même classe d'âge les femmes âgées de 35-44 ans et les hommes âgés de 40-64 ans.

En terme d'année de naissance (Tableau 4.13), les femmes sont nées entre 1950 et 1964 pour 80% d'entre elles et les hommes sont nés entre 1945 et 1959 pour 73,3% d'entre eux. On observe un intervalle de variation des années de naissance beaucoup plus étendu chez les hommes que chez les femmes, reflétant le fait que la vie reproductive des hommes n'est pas bornée de manière aussi nette que celle des femmes (par la ménopause).

Tableau 4.13 : Années de naissance des femmes et des hommes

Année de naissance	Distribution (%)	
	Femme	Homme
1920-1924	-	0,0
1925-1929	-	0,2
1930-1934	-	0,3
1935-1939	-	1,5
1940-1944	-	8,2
1945-1949	15,3	22,3
1950-1954	27,8	27,1
1955-1959	28,3	23,9
1960-1964	23,8	15,0
1965-1969	4,8	1,5

√ **Corrélation entre l'âge de la femme et l'âge de l'homme**

Les âges de la femme et de l'homme sont corrélés : le coefficient de corrélation de Pearson est de 0,64 ($p < 0,0001$). Cette corrélation entre les âges de la femme et de l'homme rend difficile l'étude conjointe des deux âges dans un modèle multivarié : des problèmes de colinéarité surgissent. A ce sujet, S. Lollivier, M. Marpsat et D. Verger indiquent : « Si la liaison est très forte [entre deux variables explicatives d'un modèle logistique], il est toutefois possible que l'estimation globale du modèle puisse se faire, mais que les coefficients d'une (voire de deux) variables corrélées ne soient pas significativement différents de 0 à cause de ce problème de colinéarité. D'ailleurs même si l'estimation réussit, la colinéarité pose des problèmes au niveau de l'interprétation des résultats : on ne peut plus parler d'une modification de la situation de référence sur une seule dimension explicative ; il faut gérer les modifications conjointes des dimensions corrélées. » (Lollivier 1996 : 42-43).

Pour résoudre ce problème de colinéarité, une solution consiste à introduire un code « croisé » entre les deux variables corrélées : ici un code croisé entre l'âge de la femme et l'âge de l'homme amène à la notion d'âge du couple.

√ L'âge du couple

L'âge du couple est défini par l'âge de la femme et l'âge de l'homme. Avec les classes d'âge définies précédemment (4 classes d'âge pour la femme et 5 classes d'âge pour l'homme) nous obtenons un nombre important de classes d'âge du couple : $4 \times 5 = 20$ classes d'âge (Tableau 4.14). Certaines classes comptent très peu de couples. Nous avons donc décidé d'effectuer des regroupements afin de limiter le nombre de classes d'âge du couple.

Tableau 4.14 : Vingt classes d'âge du couple

Age homme	Age de la femme			
	20-24 ans	25-29 ans	30-34 ans	35-44 ans
20-24 ans	218	45	5	2
25-29 ans	402	629	72	8
30-34 ans	127	588	397	22
35-39 ans	23	127	231	106
40-64 ans	8	36	57	71

Dans la première partie, nous avons analysé les travaux sur l'effet de l'âge sur le délai de conception. Nous avons vu que ce délai pourrait commencer à augmenter après 35 ou 40 ans (âge de la femme). Nous avons donc posé l'hypothèse d'un risque d'hypofertilité stable entre 20 et 29 ans (pour l'âge de la femme et l'âge de l'homme) et nous avons regroupé les classes d'âge 20-24 ans et 25-29 ans. Ce regroupement amène à présenter l'âge du couple sous la forme de $3 \times 4 = 12$ classes d'âge présentées dans le Tableau 4.15.

Tableau 4.15 : Douze classes d'âge du couple

Age homme	Age de la femme		
	20-29 ans	30-34 ans	35-44 ans
20-29 ans	1 294	77	10
30-34 ans	715	397	22
35-39 ans	150	231	106
40-64 ans	44	57	71

Pour étudier les effets de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme sur le risque d'hypofertilité, nous avons donc défini une nouvelle variable : l'âge du couple. Du point de vue du modèle logistique, cet âge du couple permet d'étudier : l'effet de l'âge de la femme, l'effet de l'âge de l'homme et un possible effet d'interaction entre les âges de la femme et de l'homme. Du point de vue de l'interprétation, cette démarche amène à considérer que le risque d'hypofertilité n'est pas lié d'une part aux caractéristiques de la femme et d'autre part aux caractéristiques de l'homme, mais qu'il est lié aux caractéristiques du couple. L'unité d'observation est alors le couple.

2.2 Résultats du modèle logistique

L'hypofertilité est une variable binaire (délai < 12 mois / délai \geq 12 mois) ; elle peut être étudiée à partir d'un modèle logistique. Nous avons étudié le rapport des risques d'hypofertilité des 12 classes d'âge du couple précédemment définies (Tableau 4.15) dans un modèle logistique en prenant en compte les variables de confusion potentielles.

√ Variables de contrôle

Cinq variables de contrôle ont été introduites dans le modèle :

- Le pays : Danemark / Allemagne / Espagne / Italie.
- Le rang de l'exposition sous une forme dichotomique : première exposition à la reproduction (c'est-à-dire n'a jamais été enceinte) / exposition à la reproduction de rang supérieur à 1 (c'est-à-dire a déjà été enceinte).
- L'activité sexuelle du couple sous la forme de 7 classes : 0-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-24, \geq 25 relations sexuelles mensuelles en moyenne au moment où le couple s'est exposé à une conception, ou information non donnée par la femme.
- La consommation de tabac par la femme au moment où elle s'est exposée à la reproduction sous une forme dichotomique : fumait / ne fumait pas.
- La consommation de tabac par l'homme au moment où sa femme s'est exposée à la reproduction sous une forme dichotomique : fumait / ne fumait pas.

√ Effet « pays » sur le risque d'hypofertilité

Avant de discuter l'effet de l'âge du couple sur le risque d'hypofertilité, nous allons discuter l'effet « pays ».

Tableau 4.16 : Modèle logistique du risque d'hypofertilité (TRC ≥ 12 mois)**Analyse selon un découpage de l'Europe en cinq zones****(Population d'étude : 3174 couples européens)**

Variable		N	%	Non ajusté		Ajusté	
				OR	I.C. 95%	OR	I.C. 95%
Age du couple							
Femme	Homme						
20-29	20-29	1294	40,8	1,00	-	1,00	-
20-29	30-34	715	22,5	0,87	0,70-1,08	0,91	0,72-1,13
20-29	35-39	150	4,7	0,81	0,54-1,23	0,85	0,56-1,29
20-29	40-64	44	1,4	0,80	0,38-1,69	0,84	0,39-1,78
30-34	20-29	77	2,4	1,41	0,86-2,33	1,38	0,83-2,28
30-34	30-34	397	12,5	1,06	0,82-1,38	1,09	0,83-1,43
30-34	35-39	231	7,3	0,75	0,53-1,07	0,79	0,55-1,13
30-34	40-64	57	1,8	1,11	0,61-2,04	1,09	0,59-2,02
35-44	20-29	10	0,3	2,08	0,58-7,42	1,84	0,51-6,68
35-44	30-34	22	0,7	1,17	0,45-3,02	1,27	0,49-3,32
35-44	35-39	106	3,4	1,12	0,71-1,76	1,17	0,74-1,86
35-44	40-64	71	2,2	2,87	1,77-4,65	3,06	1,86-5,04
Pays							
Danemark		524	16,5	1,00	-	1,00	-
Allemagne		848	26,7	0,94	0,73-1,21	0,95	0,74-1,23
Italie du nord		881	27,8	1,23	0,96-1,57	1,18	0,91-1,52
Italie du sud		435	13,7	0,53	0,39-0,74	0,57	0,40-0,79
Espagne		486	15,3	0,78	0,58-1,05	0,78	0,57-1,05
Rang de l'exposition							
1		966	30,4	1,42	1,20-1,69	1,43	1,19-1,72
> 1		2208	69,6	1,00	-	1,00	-
Activité sexuelle							
0-4 rela. mens.		298	9,4	1,95	1,37-2,78	1,79	1,25-2,58
5-9 rela. mens.		679	21,4	1,50	1,10-2,03	1,43	1,05-1,96
10-14 rela. mens.		796	25,1	1,43	1,06-1,93	1,39	1,02-1,89
15-19 rela. mens.		398	12,5	1,00	-	1,00	-
20-24 rela. mens.		198	6,2	1,29	0,85-1,95	1,40	0,91-2,14
≥ 25 rela. mens.		187	5,9	1,04	0,67-1,62	1,13	0,72-1,77
Info. manquante		618	19,5	1,42	1,04-1,93	1,30	0,95-1,80
Consommation de tabac par la femme							
Non		1867	58,8	1,00	-	1,00	-
Oui		1307	41,2	1,19	1,01-1,41	1,17	0,98-1,39
Consommation de tabac par l'homme							
Non		1331	41,9	1,00	-	1,00	-
Oui		1843	58,1	1,06	0,90-1,25	1,01	0,91-1,30

Tableau 4.17 : Modèle logistique du risque d'hypofertilité (TRC \geq 12 mois)
Analyse selon un découpage nord / sud de l'Europe
(Population d'étude : 3174 couples européens)

Variable		N	%	Non ajusté		Ajusté	
				OR	I.C. 95%	OR	I.C. 95%
Age du couple							
Femme	Homme						
20-29	20-29	1294	40,8	1,00	-	1,00	-
20-29	30-34	715	22,5	0,87	0,70-1,08	0,92	0,74-1,15
20-29	35-39	150	4,7	0,81	0,54-1,23	0,85	0,56-1,29
20-29	40-64	44	1,4	0,80	0,38-1,69	0,84	0,39-1,78
30-34	20-29	77	2,4	1,41	0,86-2,33	1,37	0,83-2,28
30-34	30-34	397	12,5	1,06	0,82-1,38	1,13	0,87-1,48
30-34	35-39	231	7,3	0,75	0,53-1,07	0,81	0,56-1,15
30-34	40-64	57	1,8	1,11	0,61-2,04	1,11	0,60-2,04
35-44	20-29	10	0,3	2,08	0,58-7,42	1,88	0,52-6,84
35-44	30-34	22	0,7	1,17	0,45-3,02	1,31	0,50-3,41
35-44	35-39	106	3,4	1,12	0,71-1,76	1,22	0,77-1,93
35-44	40-64	71	2,2	2,87	1,77-4,65	3,16	1,93-5,18
Pays							
Europe du sud		921	29,0	1,00	-	1,00	-
Europe du nord		2253	71,0	1,61	1,33-1,95	1,55	1,27-1,89
Rang de l'exposition							
1		966	30,4	1,42	1,20-1,69	1,48	1,24-1,78
> 1		2208	69,6	1,00	-	1,00	-
Activité sexuelle							
0-4 rela. mens.		298	9,4	1,95	1,37-2,78	1,80	1,26-2,59
5-9 rela. mens.		679	21,4	1,50	1,10-2,03	1,45	1,06-1,98
10-14 rela. mens.		796	25,1	1,43	1,06-1,93	1,41	1,04-1,91
15-19 rela. mens.		398	12,5	1,00	-	1,00	-
20-24 rela. mens.		198	6,2	1,29	0,85-1,95	1,40	0,91-2,13
\geq 25 rela. mens.		187	5,9	1,04	0,67-1,62	1,12	0,71-1,76
Info. manquante		618	19,5	1,42	1,04-1,93	1,40	1,02-1,92
Consommation de tabac par la femme							
Non		1867	58,8	1,00	-	1,00	-
Oui		1307	41,2	1,19	1,01-1,41	1,17	0,99-1,39
Consommation de tabac par l'homme							
Non		1331	41,9	1,00	-	1,00	-
Oui		1843	58,1	1,06	0,90-1,25	1,09	0,91-1,30

Le premier objectif de l'étude ESIS était d'étudier un possible effet « gradient » sur la fertilité entre le nord et le sud de l'Europe. A cette fin, l'Italie était subdivisée en deux parties : l'Italie du nord (regroupant les 4 villes au nord de Florence : Milan,

Brescia, Côme, Pavie) et l'Italie du sud (regroupant les 4 villes au sud de Florence : Terni, Norma, Tarente, Rome). Dans un premier temps, nous avons donc envisagé 5 modalités « pays » : Danemark, Allemagne, Espagne, Italie du nord et Italie du sud. Le résultat est présenté dans le Tableau 4.16. Les couples d'Italie du sud ont un risque d'hypofertilité moindre que les couples danois. Pour les espagnols, l'odds ratio est inférieur à 1 (OR = 0,78), mais non significatif.

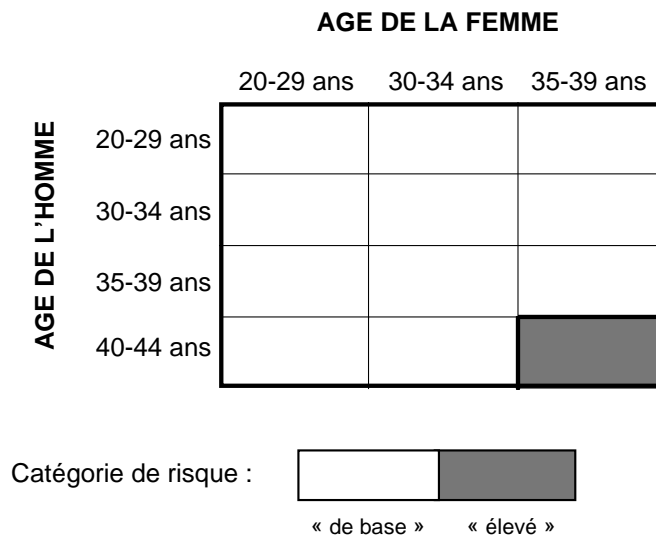
Nous avons regroupé les pays en deux zones : l'Europe du nord (comprenant l'Allemagne, le Danemark, l'Italie du nord) et l'Europe du sud (comprenant l'Italie du sud et l'Espagne). Les résultats sont présentés dans le Tableau 4.17. Les couples d'Europe du nord ont un risque d'hypofertilité plus important que les couples d'Europe du sud (OR = 1,55).

√ Effet de l'âge du couple en 2 catégories sur le risque d'hypofertilité

A partir des résultats du Tableau 4.17, nous allons discuter l'effet de l'âge du couple. Nous observons une augmentation significative du risque d'hypofertilité lorsque la femme est âgée de 35 ans et plus et l'homme est âgé de 40 ans et plus (OR = 3,16).

Le modèle du Tableau 4.17 nous a conduit à proposer un regroupement des classes d'âge du couple en deux catégories représentées sur la Figure 4.3 :

- Une catégorie regroupant les classes d'âge où le risque d'hypofertilité est identique au risque des couples dont la femme et l'homme sont âgés de 20-29 ans. Nous avons nommé cette catégorie : catégorie des couples ayant un risque d'hypofertilité « *de base* ».
- Une catégorie constituée de la classe d'âge où le risque d'hypofertilité est augmenté (femme de 35 ans et plus, et homme de 40 ans et plus). Nous avons nommé cette catégorie : catégorie des couples ayant un risque d'hypofertilité « *élevé* ».



OR « élevé » / « de base » = 3,18 (IC95% : 1,96-5,15)

Figure 4.3 : Deux catégories de risque d'hypofertilité avec l'âge du couple

Nous avons mis en oeuvre un modèle logistique pour étudier le risque d'hypofertilité en fonction de ces deux catégories de risque. Les résultats de ce modèle logistique sont présentés dans le Tableau 4.18 et sur la Figure 4.3. Nous observons que le risque d'hypofertilité est plus élevé dans la catégorie de risque « élevé » que dans la catégorie de risque « de base ».

Tableau 4.18 : Modèle logistique sur le risque d'hypofertilité (TRC \geq 12 mois)
Analyse de l'âge du couple en 2 catégories
(Population d'étude : 3 174 couples européens)

Variable	N	%	Non ajusté		Ajusté	
			OR	I.C. 95%	OR	I.C. 95%
Catégorie d'âge du couple (Figure 4.3)						
De base	3103	97,8	1,00	-	1,00	-
Elevé	71	2,2	2,97	1,85-4,77	3,18	1,96-5,15
Pays						
Europe du sud	921	29,0	1,00	-	1,00	-
Europe du nord	2253	71,0	1,61	1,33-1,95	1,56	1,28-1,90
Rang de l'exposition						
1	966	30,4	1,42	1,20-1,69	1,49	1,25-1,77
> 1	2208	69,6	1,00	-	1,00	-
Activité sexuelle						
0-4 rela. mens.	298	9,4	1,95	1,37-2,78	1,81	1,26-2,58
5-9 rela. mens.	679	21,4	1,50	1,10-2,03	1,46	1,07-1,99
10-14 rela. mens.	796	25,1	1,43	1,06-1,93	1,43	1,05-1,93
15-19 rela. mens.	398	12,5	1,00	-	1,00	-
20-24 rela. mens.	198	6,2	1,29	0,85-1,95	1,43	0,90-2,11
\geq 25 rela. mens.	187	5,9	1,04	0,67-1,62	1,38	0,72-1,76
Info. manquante	618	19,5	1,42	1,04-1,93	1,12	1,02-1,93
Consommation de tabac par la femme						
Non	1867	58,8	1,00	-	1,00	-
Oui	1307	41,2	1,19	1,01-1,41	1,16	0,98-1,38
Consommation de tabac par l'homme						
Non	1331	41,9	1,00	-	1,00	-
Oui	1843	58,1	1,06	0,90-1,25	1,10	0,93-1,31

√ **Effet des variables de contrôle sur le risque d'hypofertilité**

Parmi les variables de contrôle, deux sont non significatives :

- La consommation de tabac par la femme.
- La consommation de tabac par l'homme.

Cependant, la variable « consommation de tabac de la femme » est proche du degré de signification ($p = 0,0728$).

Trois variables de contrôle ont un effet significatif sur le risque d'hypofertilité :

- Le rang de l'exposition.
- Le pays (Europe du nord / du sud).
- L'activité sexuelle.

√ Les variables explicatives du risque d'hypofertilité

Afin de sélectionner les variables explicatives du risque d'hypofertilité, nous avons fait tourner une procédure de sélection pas-à-pas⁸ des variables sur le modèle présenté dans le Tableau 4.18. Pour l'activité sexuelle, nous avons codé la variable sous forme dichotomique : « 0-14 relations sexuelles par mois ou information manquante » contre « ≥ 15 relations sexuelles par mois ».

Le résultat de cette procédure est présenté dans le Tableau 4.19. L'âge du couple, la région (Europe du sud ou du nord), le rang de l'exposition, l'activité sexuelle et la consommation de tabac par la femme sont retenus pour expliquer le risque d'hypofertilité. La variable « consommation de tabac par l'homme » n'est pas retenue.

Tableau 4.19 : Sélection (procédure mixte) des variables explicatives du risque d'hypofertilité (TRC ≥ 12 mois)

Variable	Ajusté	
	OR	I.C. 95%
Catégorie d'âge du couple (Figure 4.3)		
De base	1,00	-
Elevé	3,16	1,96-5,10
Pays		
Europe du sud	1,00	-
Europe du nord	1,56	1,28-1,89
Rang de l'exposition		
1	1,48	1,25-1,77
> 1	1,00	-
Activité sexuelle		
< 15 rela. mens. ou info. manquante	1,32	1,08-1,61
≥ 15 rela. mens.	1,00	-
Consommation de tabac de la femme		
Non	1,00	-
Oui	1,19	1,01-1,40

Remarque : La procédure ascendante et la procédure descendante donnent des résultats similaires.

⁸ Pour une présentation des procédures de sélection pas-à-pas des variables, cf. Bouyer 1993 : 257-262.

3. Discussion

3.1 Variables explicatives du risque d'hypofertilité

Dans cette section, nous allons discuter les différentes variables explicatives du risque d'hypofertilité que nous avons testées dans le modèle logistique.

√ **Un effet de l'âge du couple sur le risque d'hypofertilité**

L'âge du couple est une variable explicative du risque d'hypofertilité (Tableau 4.16, Tableau 4.17, Tableau 4.18, Tableau 4.19). Le risque d'hypofertilité est augmenté uniquement lorsque la femme est âgée de 35 ans et plus et que l'homme est âgé de 40 ans et plus.

**Tableau 4.20 : Modèle logistique sur le risque d'hypofertilité (TRC \geq 12 mois)
Analyse de l'âge de la femme (Population d'étude : 3 174 couples européens)**

Variable	N	%	Non ajusté		Ajusté	
			OR	I.C. 95%	OR	I.C. 95%
Age de la femme						
20-24 ans	778	24,5	1,29	1,05-1,58	1,17	0,95-1,45
25-29 ans	1425	44,9	1,00	-	1,00	-
30-34 ans	762	24,0	1,17	0,95-1,44	1,16	0,94-1,44
35-44 ans	209	6,6	1,91	1,40-2,61	1,97	1,43-2,71
Pays						
Europe du sud	921	29,0	1,00	-	1,00	-
Europe du nord	2253	71,0	1,61	1,33-1,95	1,53	1,26-1,87
Rang de l'exposition						
1	966	30,4	1,42	1,20-1,69	1,50	1,25-1,79
> 1	2208	69,6	1,00	-	1,00	-
Activité sexuelle						
0-4 rela. mens.	298	9,4	1,95	1,37-2,78	1,79	1,25-2,56
5-9 rela. mens.	679	21,4	1,50	1,10-2,03	1,45	1,06-1,97
10-14 rela. mens.	796	25,1	1,43	1,06-1,93	1,40	1,03-1,89
15-19 rela. mens.	398	12,5	1,00	-	1,00	-
20-24 rela. mens.	198	6,2	1,29	0,85-1,95	1,38	0,91-2,11
\geq 25 rela. mens.	187	5,9	1,04	0,67-1,62	1,12	0,71-1,75
Info. manquante	618	19,5	1,42	1,04-1,93	1,39	1,01-1,91
Consommation de tabac par la femme						
Non	1867	58,8	1,00	-	1,00	-
Oui	1307	41,2	1,19	1,01-1,41	1,17	0,99-1,39
Consommation de tabac par l'homme						
Non	1331	41,9	1,00	-	1,00	-
Oui	1843	58,1	1,06	0,90-1,25	1,08	0,91-1,29

Si l'étude des effets de l'âge est menée uniquement en fonction de l'âge de la femme (Tableau 4.20), nous observons que le risque d'hypofertilité est augmenté lorsque la femme est âgée de 35-44 ans : OR = 1,97. Lorsque les couples où l'homme est âgé de 40 ans et plus sont exclus de la population d'étude (Tableau 4.21), l'odds ratio est moins élevé (OR = 1,42) et il est non significatif (une tendance à la hausse du risque d'hypofertilité apparaît néanmoins chez les femmes âgées de plus de 35 ans).

**Tableau 4.21 : Modèle logistique sur le risque d'hypofertilité (TRC \geq 12 mois)
Analyse de l'âge de la femme (Population d'étude : 3 002 couples européens
dont l'homme est âgé de moins de 40 ans)**

Variable	N	%	Non ajusté		Ajusté	
			OR	I.C. 95%	OR	I.C. 95%
Age de la femme						
20-24 ans	770	25,6	1,27	1,03-1,56	1,16	0,94-1,43
25-29 ans	1389	46,3	1,00	-	1,00	-
30-34 ans	705	23,5	1,15	0,93-1,42	1,15	0,92-1,43
35-44 ans	138	4,6	1,37	0,93-2,04	1,42	0,95-2,12
Pays						
Europe du sud	886	29,5	1,00	-	1,00	-
Europe du nord	2116	70,5	1,54	1,27-1,88	1,49	1,21-1,82
Rang de l'exposition						
1	934	31,1	1,47	1,23-1,76	1,51	1,25-1,81
> 1	2068	68,9	1,00	-	1,00	-
Activité sexuelle						
0-4 rela. mens.	272	9,1	1,88	1,30-2,74	1,76	1,21-2,58
5-9 rela. mens.	637	21,2	1,48	1,07-2,04	1,44	1,04-1,99
10-14 rela. mens.	760	25,3	1,49	1,09-2,04	1,47	1,07-2,02
15-19 rela. mens.	370	12,3	1,00	-	1,00	-
20-24 rela. mens.	190	6,3	1,39	0,90-2,13	1,45	0,94-2,24
\geq 25 rela. mens.	183	6,1	1,05	0,66-1,66	1,11	0,70-1,77
Info. manquante	590	19,7	1,50	1,08-2,08	1,48	1,06-2,05
Consommation de tabac par la femme						
Non	1239	41,3	1,00	-	1,00	-
Oui	1763	58,7	1,23	1,04-1,46	1,21	1,01-1,45
Consommation de tabac par l'homme						
Non	1754	58,4	1,00	-	1,00	-
Oui	1248	41,6	1,05	0,89-1,25	1,04	0,87-1,24

Ces résultats font donc apparaître un effet de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme étroitement intriqués : c'est la rencontre entre une femme âgée de 35-44 ans et un homme âgé de 40-64 ans qui conduit à une élévation du risque d'hypofertilité (nous notons néanmoins une tendance à la hausse du risque d'hypofertilité chez les femmes âgées de 35-44 ans ayant un conjoint âgé de moins de 40 ans). Le risque d'hypofertilité doit donc être analysé au niveau du couple et non pas au niveau de la femme ou/et de l'homme.

Parmi les couples dont la femme est âgée de moins de 35 ans ou dont l'homme est âgé de moins de 40 ans, 23,6% des couples n'ont pas encore conçu après une année d'exposition alors que parmi les couples dont la femme est âgée de 35 ans et plus, et dont l'homme est âgé de 40 ans et plus, 47,9% des couples n'ont pas encore conçu après une année d'exposition (Tableau 4.22).

Tableau 4.22 : Distribution du délai d'exposition dans les deux catégories d'âge

Délai d'exposition (en mois)	Femme < 35 ans ou Homme < 40 ans	Femme ≥ 35 ans et Homme ≥ 40 ans
0 ≤ TRC < 4	57,9%	38,0%
4 ≤ TRC < 8	14,5%	12,7%
8 ≤ TRC < 12	4,0%	1,4%
12 ≤ TRC < 24	9,1%	18,3%
24 ≤ TRC	14,5%	29,6%

√ Un effet de la région sur le risque d'hypofertilité

La région « Europe du sud » / « Europe du nord » est une variable explicative du risque d'hypofertilité (Tableau 4.17, Tableau 4.18, Tableau 4.19). L'odds ratio du risque d'hypofertilité des couples d'Europe du nord est de 1,56 (IC95% : 1,28-1,90) par rapport aux couples d'Europe du sud.

Ce résultat rejoint les conclusions émises par Svend Juul. A partir des 6 630 femmes interviewées dans le C1 de *ESIS*, Juul (1997) construit un modèle multivarié contrôlant les effets de l'âge de la femme, du rang de la grossesse et des conditions d'exposition à la reproduction : « There were quite strong difference in fecundability which can be describe in 3 major regions : Central Europe (Denmark, Germany, North Italy), Poland with low fecundability, and Southern Europe (South Italy, Spain) with high fecundability » (Juul 1997 : 64).

L'interprétation de la variable pays n'est pas évidente. Comment expliquer les variations de la fertilité entre l'Europe du nord et du sud après contrôle des effets de l'âge, du rang de l'exposition, de l'activité sexuelle et de la consommation de tabac ? L'hypothèse d'un effet du climat peut être envisagée. En effet, il y a des variations de la température et du photopériodisme⁹ (Lam 1996) entre le nord de l'Europe qui est sous

⁹ Photopériodisme : rapport du nombre d'heures de lumière à celle de l'obscurité.

un climat tempéré humide¹⁰ et le sud de l'Europe qui est sous un climat méditerranéen¹¹.

La fertilité de l'homme est susceptible de varier avec le climat : des études mettent en évidence des variations des caractéristiques spermatiques avec les saisons. En P.M.A., on observe sur les données françaises un pic de grossesses au mois d'août (Zérah 1997). Ce pic serait lié à une augmentation de la qualité morphologique des spermatozoïdes durant l'été (Zérah 1997). A partir de données américaines (collectées à New York entre 1960-1962 par MacLeod), Spira (1984b) conclut également à une amélioration de la morphologie et à une augmentation du nombre de spermatozoïdes effectivement mobiles à la fin de l'été. Cependant, ces résultats sont variables : (i) selon les paramètres spermatiques envisagés, (ii) selon le continent étudié.

Premièrement, la numération et la concentration de spermatozoïdes baisseraient en été (Sood 1993 ; Levine 1990, 1994 ; Politoff 1989 ; Spira 1984b). Les différents paramètres de la qualité spermatique varient donc de manière hétérogène avec les saisons.

Deuxièmement, il existerait des différences selon le continent étudié : Lam (1994) et Levine (1994) distinguent deux modèles dans les variations saisonnières des conceptions, le modèle américain en zone équatoriale avec un pic des conceptions en janvier et le modèle européen avec un pic des conceptions en août.

La fertilité féminine ne semble pas montrer de variations saisonnières : Stolwijk (1996) rejette l'hypothèse d'une variation saisonnière de la probabilité d'ovulation.

Ces explications climatiques restent donc limitées et elles ne permettent pas d'expliquer pleinement la division nord - sud de l'Europe dans l'étude du risque d'hypofertilité.

¹⁰ Le Danemark, l'Allemagne, l'intérieur des terres de l'Italie du nord et la partie pyrénéenne de l'Espagne sont sous un climat tempéré humide (Atlas Universel 1982 : xxiv-xxv, Sélection du Reader's Digest édition). Le climat tempéré humide se caractérise par des hivers doux. La température moyenne du mois le plus froid est supérieure à 0°C mais inférieure à 18°C. La température moyenne du mois le plus chaud est supérieure à 10°C mais inférieure à 22°C. Il n'existe pas de saison sèche (le mois le moins arrosé reçoit au moins 60 mm).

¹¹ L'Italie du sud, les côtes de l'Italie du nord et l'Espagne (exception faite de la partie pyrénéenne) sont sous climat méditerranéen (Atlas Universel 1982 : xxiv-xxv, Sélection du Reader's Digest édition). Le climat méditerranéen se caractérise par l'existence d'une saison sèche (moins de 60 mm durant le mois le moins arrosé). La température moyenne du mois le plus froid est supérieure à 0°C mais inférieure à 18°C. La température moyenne du mois le plus chaud est supérieure à 22°C.

√ **Un effet du rang de l'exposition sur le risque d'hypofertilité**

Le rang de l'exposition est une variable explicative du risque d'hypofertilité (Tableau 4.17, Tableau 4.18, Tableau 4.19). L'odds ratio du risque d'hypofertilité des couples qui s'exposent pour la première fois à la reproduction est de 1,49 (IC95% : 1,25-1,77 par rapport aux couples qui ont déjà conçu).

Cet effet de la parité sur le risque d'hypofertilité traduit l'effet de sélection des couples déjà décrit (Figure 4.1, Figure 4.2) : les couples qui ont déjà conçu représentent une population de couples sélectionnés sur leur "bonne" fertilité. Au contraire, la population des couples qui s'exposent pour la première fois à la reproduction est composée d'une population de couples non sélectionnés : certains d'entre eux sont hypofertiles, quelques uns sont stériles.

√ **Un effet de l'activité sexuelle sur le risque d'hypofertilité**

Le nombre mensuel de relations sexuelles est une variable explicative du risque d'hypofertilité (Tableau 4.17, Tableau 4.18, Tableau 4.19) : le risque d'hypofertilité est minimum pour les couples qui ont 15-19 relations sexuelles mensuelles en moyenne au moment où ils commencent à essayer de concevoir (soit 4 relations sexuelles par semaine en moyenne). Sous ce seuil, le risque d'hypofertilité est d'autant plus élevé que l'activité sexuelle est faible (Tableau 4.18). Lorsque le nombre de relations sexuelles mensuelles est élevé (plus de 19 par mois), le risque d'hypofertilité n'est pas diminué.

Lorsque la femme n'a pas déclaré l'activité sexuelle du couple, le risque d'hypofertilité est légèrement augmenté.

√ **Un effet de la consommation de tabac sur le risque d'hypofertilité ?**

La consommation de tabac de l'homme n'augmente pas le risque d'hypofertilité. Pour la consommation de tabac de la femme, les résultats sont limites (Tableau 4.18) : cette variable est à la limite du seuil de signification dans le modèle logistique, mais elle est sélectionnée pour expliquer le risque d'hypofertilité dans les procédures de pas-à-pas (Tableau 4.19).

Nous avons également étudié le risque d'hypofertilité en fonction de la consommation de tabac du couple. Les résultats sont présentés dans le Tableau 4.23. Le risque d'hypofertilité est significativement augmenté lorsque les deux partenaires

fument. Tout comme l'effet de l'âge dépend de la conjonction des facteurs féminins et masculins, l'effet de la consommation de tabac sur le risque d'hypofertilité pourrait dépendre des caractéristiques conjointes de la femme et de l'homme.

Tableau 4.23 : Modèle logistique sur le risque d'hypofertilité (TRC \geq 12 mois)
Analyse de la consommation de tabac du couple
(Population d'étude : 3 174 couples européens)

Variable	N	%	Non ajusté		Ajusté	
			OR	I.C. 95%	OR	I.C. 95%
Catégorie d'âge du couple (Figure 4.3)						
De base	3103	97,8	1,00	-	1,00	-
Elevé	71	2,2	2,97	1,85-4,77	3,18	1,96-5,15
Pays						
Europe du sud	921	29,0	1,00	-	1,00	-
Europe du nord	2253	71,0	1,61	1,33-1,95	1,56	1,28-1,90
Rang de l'exposition						
1	966	30,4	1,42	1,20-1,69	1,49	1,25-1,77
> 1	2208	69,6	1,00	-	1,00	-
Activité sexuelle						
0-4 rela. mens.	298	9,4	1,95	1,37-2,78	1,80	1,26-2,58
5-9 rela. mens.	679	21,4	1,50	1,10-2,03	1,46	1,07-1,99
10-14 rela. mens.	796	25,1	1,43	1,06-1,93	1,43	1,05-1,93
15-19 rela. mens.	398	12,5	1,00	-	1,00	-
20-24 rela. mens.	198	6,2	1,29	0,85-1,95	1,38	0,90-2,10
\geq 25 rela. mens.	187	5,9	1,04	0,67-1,62	1,12	0,72-1,76
Info. manquante	618	19,5	1,42	1,04-1,93	1,40	1,02-1,93
Consommation de tabac par le couple						
Non	961	30,3	1,00	-	1,00	-
Oui, l'homme	906	28,5	1,02	0,82-1,26	1,10	0,89-1,38
Oui, la femme	370	11,7	1,18	0,89-1,55	1,19	0,90-1,58
Oui, les deux	937	29,5	1,21	0,98-1,50	1,28	1,03-1,58

A partir des données *ESIS* (enquêtes du C1 et du C2, cf. annexe B), Bolúmar (1996) conclut à un effet de la consommation de tabac de la femme sur le délai de conception et à une absence d'effet de la consommation de tabac de l'homme. D'autres études concluent également à un effet de la consommation de tabac de la femme sur la probabilité de conception (Curtis 1997 ; Spinelli 1997 ; Alderete 1995 ; Joffe 1994 ; Rosevear 1992¹² ; Baird 1985) et à un manque d'effet de la consommation de tabac de l'homme (Spinelli 1997 ; Joffe 1994 ; Baird 1985 ; Mouzon 1988). Ces résultats sont en accord avec la revue de la littérature sur le lien entre consommation de tabac de la

femme et de l'homme et fertilité menée par Hughes (1996). Cependant, d'autres études concluent à une absence d'effet de la consommation de tabac de la femme sur la probabilité de conception (Florack 1994¹³ ; Mouzon 1988) et à un effet de la consommation de tabac de l'homme sur la probabilité de conception (Curtis 1997 ; Suonio 1990).

Biologiquement, des études soutiennent l'hypothèse d'une baisse de la fertilité chez les fumeurs et chez les fumeuses. Chez la femme, la consommation de tabac pourrait entraîner une altération du fonctionnement ovarien (Westhoff 1996). Cette hypothèse est soutenue par l'avancement de l'âge à la ménopause chez les fumeuses (Bromberger 1997 ; MacKinlay 1985, 1992). Chez l'homme, la qualité des caractéristiques spermatiques pourrait être altérée par la consommation de tabac (Merino 1998 ; Vine 1996, 1994 ; Sofikitis 1995 ; Chia 1994 ; Marshburn 1989 ; Spira 1982).

Cependant, Baird (1994) indique que les études de la consommation de tabac pourraient être entravées par un biais de sélection. En effet, l'étude du temps requis pour concevoir suppose d'exclure les femmes qui n'ont pas planifié leur grossesse (la notion de temps requis n'ayant alors plus de sens) ; si les femmes qui fument, planifient moins bien leurs grossesses, les fumeuses sélectionnées dans les études de la fertilité sont les femmes les moins fertiles. Baird indique que la consommation de tabac serait liée à d'autres comportements, et en particulier à une moins bonne utilisation des méthodes contraceptives et le recours à des méthodes contraceptives moins efficaces (Baird 1994 : 158-160).

3.2 Biais et limites de l'étude

L'objectif de cette section est de discuter les différents biais et limites de cette étude.

¹² Cette étude porte sur des couples en P.M.A..

¹³ Florack étudie une population de fumeurs 'modérés' (1 à 10 cigarettes par jour).

√ Quels effets de sélection sur la population d'étude ?

Notre population d'étude pourrait être soumise à deux biais de sélection sur sa fertilité.

Premièrement, lors de la constitution de notre population d'étude, nous avons exclu les femmes ayant eu des expositions non volontaires à une conception durant lesquelles elles ont conçu (femmes qui essayaient d'éviter une grossesse lorsqu'elles ont conçu, femmes qui ont interrompu leur grossesse par une I.V.G., femmes qui n'avaient pas eu leur retour de couches de leur précédente grossesse lorsqu'elles ont conçu). Ces femmes, qui représentent 24%¹⁴ des femmes ayant eu une vie reproductive, ont été exclues car, pour elles, la notion de délai de conception n'a pas de sens. Elles constituent une population sélectionnée sur sa "bonne fertilité" et leur exclusion pourrait entraîner *une sur-représentation des femmes hypofertiles* dans la population d'étude.

Deuxièmement, notre étude porte sur la dernière exposition volontaire à une conception, que celle-ci ait mené ou non à une conception. Cependant, l'enquête présentait une limite : elle ne prend pas en compte les expositions temporaires n'ayant pas mené à une conception et achevées lors de l'enquête. La non prise en compte de ces expositions temporaires pourrait entraîner *une sous-représentation des femmes hypofertiles* dans la population d'étude.

L'importance de ce deuxième effet de sélection peut être évalué : les femmes qui n'essayaient pas de concevoir au moment de l'enquête (91,2% des femmes interviewées) ont été interrogées sur l'existence d'une période d'au moins 2 mois d'exposition à la reproduction n'ayant pas mené à une grossesse dans les cinq dernières années (si la femme n'avait pas eu de grossesse depuis 5 ans) ou depuis la dernière grossesse (si la dernière grossesse de la femme remontait à moins de 5 ans). On observe que 4 à 5% des femmes se sont exposées à la reproduction de manière temporaire, ce pourcentage est identique que la femme ait été ou non féconde dans les 5 dernières années (Tableau 4.24). Par contre, selon la fécondité de la femme, le délai d'exposition est très variable : 65,2% des femmes fécondes dans les 5 dernières années se sont exposées strictement moins de 6 mois contre 46,8% des femmes infécondes dans les 5

¹⁴ Parmi les 6 630 femmes interrogées, nous avons exclu les 442 polonaises et les 1 320 femmes qui ne s'étaient jamais exposées à une conception. Parmi les 4 868 femmes restant, 1 160 (24%) n'avaient pas planifié leur dernière grossesse (femmes qui essayaient d'éviter une grossesse lorsqu'elles ont conçu, femmes qui ont interrompu leur grossesse par une I.V.G., femmes qui n'avaient pas eu leur retour de couches de leur précédente grossesse lorsqu'elles ont conçu).

dernières années. Au total, parmi les 6 630 femmes interrogées, 74 femmes s'étaient exposées "temporairement" au moins une année à la reproduction sans obtenir de grossesse.

Tableau 4.24 : Périodes temporaires d'exposition à la reproduction n'ayant pas mené à une conception dans les 5 dernières années parmi les femmes qui n'essayaient pas de concevoir lors de l'enquête (n=6045)

	Pourcentage	Délais d'exposition (en mois)		
		[0-6[[6-12[[12-+[
Femmes ayant eu une grossesse dans les 5 dernières années (34,5%)				
Depuis la dernière grossesse :				
• s'est exposée au moins 2 mois	4,3%	65,2%	13,6%	21,2%
• ne s'est pas exposée	95,7			
Femmes n'ayant pas eu de grossesse dans les 5 dernières années (65,5%)				
Depuis 5 ans :				
• s'est exposée au moins 2 mois	5,1%	46,8%	15,2%	38,0%
• ne s'est pas exposée	94,9%			

√ Un faible effet de "bord" sur les classes d'âge ouvertes

Nous avons étudié les effets de l'âge du couple en considérant des classes d'âge ouvertes pour les couples les plus âgés : femmes âgées de 35 ans et plus (qui regroupe des femmes âgées de 35 à 44 ans) et hommes âgés de 40 ans et plus (qui regroupe des hommes âgés de 40-64 ans). On peut alors se demander dans quelle mesure les effets de l'âge mis en évidence sont liés à la présence des couples les plus âgés, c'est-à-dire aux femmes de 40-44 ans et aux hommes de 45-64 ans. Afin de tester cet effet, nous avons analysé les effets de l'âge sur le risque d'hypofertilité en restreignant notre population d'étude aux 3 113 couples dont la femme était âgée de 20-39 ans et l'homme de 20-44 ans. Les résultats sont présentés dans le Tableau 4.25. L'odds ratio du risque d'hypofertilité des couples dont la femme est âgée de 35-39 ans et l'homme de 40-44 ans est de 2,50 (IC95% : 1,35-4,64) par rapport aux couples dont la femme est âgée de moins de 35 ans ou dont l'homme est âgé de moins de 40 ans.

**Tableau 4.25 : Modèle logistique sur le risque d'hypofertilité (TRC \geq 12 mois)
Analyse de l'âge du couple en 2 catégories (Population d'étude : 3 113 couples européens dont la femme est âgée de 20-39 ans et l'homme est âgé de 20-44 ans)**

Variable	N	%	Non ajusté		Ajusté	
			OR	I.C. 95%	OR	I.C. 95%
Catégorie d'âge du couple (Figure 4.3)						
De base	3069	98,6	1,00	-	1,00	-
Elevé	44	1,4	2,24	1,22-4,11	2,50	1,35-4,64
Pays						
Europe du sud	910	29,2	1,00	-	1,00	-
Europe du nord	2203	70,8	1,62	1,34-1,97	1,59	1,30-1,94
Rang de l'exposition						
1	957	30,7	1,47	1,23-1,74	1,51	1,27-1,80
> 1	2156	69,3	1,00	-	1,00	-
Activité sexuelle						
0-4 rela. mens.	287	9,2	2,00	1,39-2,87	1,87	1,29-2,69
5-9 rela. mens.	667	21,4	1,54	1,12-2,10	1,49	1,09-2,05
10-14 rela. mens.	781	25,1	1,51	1,11-2,05	1,50	1,10-2,05
15-19 rela. mens.	392	12,6	1,00	-	1,00	-
20-24 rela. mens.	198	6,4	1,35	0,89-2,06	1,43	0,94-2,20
\geq 25 rela. mens.	184	5,9	1,12	0,72-1,75	1,19	0,76-1,87
Info. manquante	604	19,4	1,45	1,06-2,00	1,44	1,04-1,99
Consommation de tabac par la femme						
Non	1288	41,4	1,00	-	1,00	-
Oui	1825	58,6	1,20	1,02-1,42	1,18	0,99-1,40
Consommation de tabac par l'homme						
Non	1813	58,2	1,00	-	1,00	-
Oui	1300	41,8	1,07	0,90-1,26	1,09	0,91-1,30

Nous avons comparé ces résultats (Tableau 4.26) à ceux obtenus sur la population des 3 174 couples où la femme est âgée de 20-44 ans et l'homme de 20-64 ans (Tableau 4.18). Les effets de l'âge sont un peu moins marqués lorsque les couples les plus âgés sont exclus, mais cet effet reste significatif et important (en comparaison de ceux du pays, du rang de l'exposition ou de l'activité sexuelle).

Tableau 4.26 : Effets de l'âge du couple sur le risque d'hypofertilité (TRC \geq 12 mois) avec/sans les couples les plus âgés

Couples dont la femme est âgée de 20-44 ans et l'homme de 20-64 ans (N = 3 174)	Couples dont la femme est âgée de 20-39 ans et l'homme de 20-44 ans (N = 3 113)
OR « élevé » / « de base » = 3,18 (IC95% : 1,96-5,15)	OR « élevé » / « de base » = 2,50 (IC95% : 1,35-4,64)
Odds-ratio ajustés sur : le pays, le rang de l'exposition, l'activité sexuelle, la consommation de tabac de la femme et de l'homme.	

√ **La classe d'âge de référence : les 20-29 ans**

Dans notre étude, nous avons considéré que les couples dont la femme et l'homme étaient âgés de 20-29 ans étaient les couples "de référence". Le choix d'une classe d'âge de référence aussi large nous a permis d'avoir un nombre de classes d'âge du couple restreint à 12. Nous allons maintenant nous interroger sur un possible effet de l'âge entre 20 et 29 ans sur le risque d'hypofertilité.

Nous avons restreint notre analyse à cette classe d'âge de référence ($n = 1\ 294$). La distribution des âges en classes d'âge quinquennales est présentée dans le Tableau 4.27. Nous avons implémenté le modèle logistique sur ces 1 294 couples en prenant comme classe d'âge de référence les couples dont la femme et l'homme sont âgés de 25-29 ans.

Tableau 4.27 : Effectifs observés entre 20-29 ans

Age homme	Age de la femme		Total
	20-24	25-29	
20-24	218	45	263
25-29	402	629	1 031
Total	620	674	1 294

Nous concluons à une absence d'effet de l'âge du couple lorsque la femme et l'homme sont âgés de 20-29 ans (Tableau 4.28). Notons également que l'effet de l'activité sexuelle est moins net, sans doute du fait des effectifs moins importants.

Tableau 4.28 : Modèle logistique sur le risque d'hypofertilité (TRC \geq 12 mois)
Analyse des couples âgés de 20-29 ans
(Population d'étude : 1 294 couples européens)

Variable	N	%	Non ajusté		Ajusté		
			OR	I.C. 95%	OR	I.C. 95%	
Age du couple							
Femme	Homme						
20-24	20-24	218	16,8	1,12	0,78-1,60	0,99	0,68-1,43
20-24	25-29	402	31,1	1,15	0,86-1,54	1,14	0,85-1,54
25-29	20-24	45	3,5	0,83	0,39-1,76	0,76	0,35-1,63
25-29	25-29	629	48,6	1,00	-	1,00	-
Pays							
Europe du sud		401	31,0	1,00	-	1,00	-
Europe du nord		893	69,0	1,46	1,09-1,94	1,39	1,03-1,88
Rang de l'exposition							
1		535	41,3	1,44	1,11-1,86	1,48	1,14-1,92
> 1		759	58,7	1,00	-	1,00	-
Activité sexuelle							
0-4 rela. mens.		102	7,9	1,97	1,12-3,48	1,81	1,01-3,22
5-9 rela. mens.		238	18,4	1,55	0,96-2,51	1,48	0,91-2,42
10-14 rela. mens.		318	24,6	1,60	1,01-2,52	1,57	0,99-2,50
15-19 rela. mens.		170	13,1	1,00	-	1,00	-
20-24 rela. mens.		103	8,0	1,53	0,85-2,75	1,55	0,86-2,80
\geq 25 rela. mens.		97	7,5	0,98	0,52-1,86	1,05	0,55-2,00
Info. manquante		266	20,5	1,15	0,71-1,87	1,11	0,68-1,81
Consommation de tabac par la femme							
Non		544	42,0	1,00	-	1,00	-
Oui		750	58,0	1,03	0,80-1,34	1,07	0,82-1,41
Consommation de tabac par l'homme							
Non		823	63,6	1,00	-	1,00	-
Oui		471	36,4	0,85	0,66-1,11	0,87	0,67-1,15

√ Effet de confusion résiduel entre l'âge de la femme et l'âge de l'homme

Nous avons analysé l'effet de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme à partir de classes d'âge assez larges. De ce fait, on peut s'interroger sur l'existence d'un effet de confusion résiduel entre l'âge de la femme et l'âge de l'homme. Un tel effet pourrait exister si, par exemple, les femmes âgées de 35-44 ans ayant un conjoint âgé de 40-64 ans étaient en moyenne plus âgées que les femmes âgées de 35-44 ans ayant un conjoint âgé de 30-34 ans.

Afin de discuter ce possible effet de confusion résiduel entre l'âge de la femme et l'âge de l'homme, nous avons calculé les âges moyens dans chaque classe d'âge : les

âges moyens des femmes sont présentés dans le Tableau 4.29 et les âges moyens des hommes dans le Tableau 4.30.

Tableau 4.29 : Age moyen de la femme par classe d'âge du couple

Age de l'homme	Age de la femme		
	20-29 ans	30-34 ans	35-44 ans
20-29 ans	24,57 ans [24,44 - 24,70]	31,06 ans [30,80 - 31,33]	36,50 ans [35,06 - 37,94]
30-34 ans	26,50 ans [26,35 - 26,65]	31,29 ans [31,17 - 31,41]	36,27 ans [35,61 - 36,93]
35-39 ans	26,61 ans [26,26 - 26,96]	32,11 ans [31,93 - 32,29]	36,33 ans [36,01 - 36,64]
40-64 ans	26,82 ans [26,19 - 27,45]	32,02 ans [31,62 - 31,41]	37,63 ans [37,09 - 38,18]
Etendue :	2,25 ans	1,05 ans	1,36 ans

Lecture du tableau : *en colonne*

Tableau 4.30 : Age moyen de l'homme par classe d'âge du couple

Age de l'homme	Age de la femme			Etendue
	20-29 ans	30-34 ans	35-44 ans	
20-29 ans	26,34 ans [26,22 - 26,46]	27,52 ans [27,17 - 27,87]	26,20 ans [24,95 - 27,45]	1,32 ans
30-34 ans	31,46 ans [31,36 - 31,56]	32,14 ans [32,01 - 32,27]	32,68 ans [32,02 - 33,34]	1,22 ans
35-39 ans	36,49 ans [36,28 - 36,71]	36,54 ans [36,36 - 36,71]	36,78 ans [36,51 - 37,05]	0,29 ans
40-64 ans	43,09 ans [42,14 - 44,04]	43,42 ans [42,26 - 44,59]	43,28 ans [42,31 - 44,25]	0,33 ans

Lecture du tableau : *en ligne*

Pour une classe d'âge donnée, l'âge moyen de la femme et de l'homme augmente légèrement lorsque le conjoint prend de l'âge. L'analyse de l'effet de l'âge par classes d'âge (assez larges) du couple ne permet donc pas de contrôler complètement l'effet de confusion entre l'âge des deux conjoints. Cependant, l'augmentation de l'âge moyen dans une classe d'âge donnée est faible : de l'ordre de 1 an entre l'âge moyen minimum et l'âge moyen maximum. Ce faible effet de confusion ne peut donc pas expliquer les résultats mis en évidence sur l'âge du couple.

√ **Développements à donner à l'étude**

Nous avons analysé le risque d'hypofertilité, c'est-à-dire le risque de mettre au moins une année pour concevoir. Ce travail devra être développé dans la suite afin d'étudier le délai de conception (dans un modèle de survie).

Conclusion

A partir des dernières expositions volontaires à une conception ayant débuté au moins une année avant l'enquête *European Studies of Infertility and Subfecundity* (1992), le risque d'hypofertilité (défini par un délai d'exposition d'une année) a été analysé dans un modèle logistique. Dans notre étude, nous avons donc inclus des expositions à la reproduction censurées, c'est-à-dire n'ayant pas encore mené à une conception. La prise en compte de ces couples permet de ne pas sélectionner notre population d'étude sur sa fertilité (son aptitude à obtenir une conception) comme c'est généralement le cas dans les études du délai de conception (cf. chapitre 3 : Barrett 1981, 1982 ; Harlap 1982 ; Olsen 1990 ; Joffe 1994).

Partant de la notion d'âge de la femme et d'âge de l'homme, nous sommes arrivés à la notion d'âge du couple. Le risque d'hypofertilité varie avec l'âge du couple selon deux niveaux de risque : (i) le risque d'hypofertilité est minimum lorsque la femme est âgée de moins de 35 ans ou lorsque l'homme est âgé de moins de 40 ans, (ii) le risque d'hypofertilité est à un niveau « élevé » lorsque la femme est âgée de plus de 35 ans et l'homme de plus de 40 ans.

En dehors des effets de l'âge, nous avons considéré différentes variables de contrôle dans le modèle logistique. Le rang de l'exposition reflète un effet de sélection (la population des couples ayant déjà conçu est une population sélectionnée sur sa "bonne" fertilité). L'activité sexuelle est également prédictive du risque d'hypofertilité : les couples ayant une faible activité mettent plus de temps à concevoir. Nous avons également observé un risque d'hypofertilité plus élevé chez les couples d'Europe du nord par rapport aux couples d'Europe du sud, bien que cet effet "région" soit plus difficile à expliquer. L'effet de la consommation de tabac sur le risque d'hypofertilité n'est pas net : ce risque pourrait être augmenté lorsque la femme fume, ou de manière plus nette, lorsque les deux conjoints fument.

Chapitre 5 :

Risque de fausse couche ¹

Dans la première partie, nous avons analysé les travaux sur l'évolution de la fertilité avec l'âge et nous avons conclu que l'augmentation du risque de fausse couche pourrait être un facteur prédominant pour expliquer la baisse des capacités reproductives des couples avec l'âge. Nous avons vu (chapitre 3) que très peu d'études ont envisagé l'effet conjoint des âges de la femme et de l'homme, que les résultats de ces études ne vont pas tous dans le même sens, et que ces études présentent différentes limites (étude des certificats de décès après 20 semaines de gestation aux Etats-Unis, absence de contrôle des effets de confusion).

Nous avons étudié l'effet de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme sur le risque de fausse couche à partir des données de l'enquête multicentrique *European Studies of Infertility and Subfecundity* menée en 1992.

Le chapitre est divisé en trois sections. Dans la première section, la population d'étude est présentée. Dans la deuxième section, nous présentons les résultats de ce modèle, et dans la troisième section, les résultats sont discutés. Cette étude du risque de fausse couche est menée selon une démarche identique à celle adoptée pour l'étude du risque d'hypofertilité (chapitre 4) ; afin d'éviter les redites nous avons fait des renvois au chapitre précédent.

¹ Ce chapitre est l'objet d'une publication : La Rochebrochard et Thonneau, 2000b.

1. Population d'étude

1.1 Sélection de la population d'étude

√ Etude de l'issue de la dernière grossesses planifiées : fausses couches et naissances

Parmi les 6 630 femmes interrogées dans ESIS², 27% n'avaient jamais été exposées au risque de fausse couche (Tableau 5.1) : elles n'avaient jamais été enceintes ($n = 1 567$) ou avaient interrompu l'ensemble de leurs grossesses par une I.V.G. ($n = 227$). Ces femmes ont été exclues de l'analyse.

Nous avons restreint notre étude à l'issue de la dernière grossesse. Parmi les 4 836 femmes ayant déjà eu une grossesse (autre qu'une I.V.G.), 20,4% ($n = 988$) essayaient d'éviter la survenue d'une grossesse lorsqu'elles ont conçu leur dernière grossesse et 1,1% ($n = 50$) n'avaient pas encore eu leur retour de couches de la grossesse précédente lorsqu'elles ont conçu. Ces femmes ont été exclues de l'analyse car leur grossesse n'était pas planifiée. Ces grossesses non planifiées posent deux problèmes : d'une part, une partie des avortements déclarés comme spontanés pourraient être des avortements provoqués et, d'autre part, la notion de délai de conception n'a plus lieu d'être pour ces grossesses.

Parmi les 3 798 femmes dont la dernière grossesse était planifiée, 4,7% étaient enceintes lors de l'enquête ($n = 179$). Pour ces femmes, l'issue de leur grossesse est inconnue et elles ont été exclues de l'analyse. Pour les autres femmes, l'issue de la grossesse pouvait être de cinq types (Tableau 5.1) : une naissance vivante, une fausse couche, une grossesse extra-utérine, un enfant mort-né, un enfant décédant dans les 7 jours suivant la naissance. Ces trois dernières issues sont rares : 36 cas de grossesses extra-utérines, 15 cas d'enfants mort-nés, et 7 cas d'enfant décédant dans les 7 jours suivant la naissance. Les facteurs expliquant ces différents types de décès (fausse couche, grossesse extra-utérine, enfant mort-né, enfant décédant dans les 7 jours suivant la naissance) étant susceptibles d'être différents, nous avons décidé de restreindre notre étude à l'issue de la dernière grossesse terminée par une naissance vivante ou par une fausse couche, soit un total de 3 561 issues de grossesse.

² Cf. annexe B et chapitre 4 pour une présentation de l'enquête.

Tableau 5.1 : Vie reproductive

	Effectif	Pourcentage
Vie reproductive de la femme (n = 6 630)		
Grossesse(s)	4 836	73,0%
Jamais enceinte	1 567	23,6%
Que des I.V.G.	227	3,4%
Dernière grossesse (n = 4 836)		
Non planifiée	1 038	21,5%
Planifiée	3 798	78,5%
Issue dernière grossesse planifiée (n = 3 798)		
Naissance	3 378	88,9%
Fausse couche	183	4,8%
Grossesse extra-utérine	36	1,0%
Mort-né	15	0,4%
Décès dans les 7 jours	7	0,2%
Enceinte	179	4,7%

√ Exclusion de la Pologne

Parmi les 3 561 femmes ainsi sélectionnées, nous rapportons dans le Tableau 5.2 le pourcentage de fausse couche par pays.

Tableau 5.2 : Pourcentage de fausse couche par pays

	Danemark (n=537)	Allemagne (n=898)	Italie (n=1367)	Espagne (n=480)	Pologne (n=279)	Ensemble (n=3561)
Naissance	94,8	94,8	94,7	96,0	93,9	94,9
Fausse couche	5,2	5,2	5,3	4,0	6,1	5,1

Le pourcentage de fausse couche sur l'ensemble des cinq pays est de 5,1%. Dans les quatre pays de l'Europe de l'ouest (Danemark, Allemagne, Italie, Espagne), le pourcentage de fausse couche varie entre 4,0% et 5,3%. A côté, la Pologne présente un risque de fausse couche sensiblement plus élevé : 6,1%. Par ailleurs, les polonaises se distinguent des autres femmes par un pourcentage élevé d'enfants mort-nés : 4,7% des polonaises ont déjà eu un enfant mort-né contre des pourcentages variant entre 1,7% et 2,4% au Danemark, en Allemagne, en Espagne et en Italie. Nous avons vu (chapitre 4) que les conditions d'exposition à la reproduction des polonaises (délai de conception, méthodes contraceptives) différaient nettement de celles des autres pays.

Les polonaises présentant des caractéristiques reproductives différentes des autres femmes, nous avons décidé de restreindre notre étude aux quatre pays d'Europe de l'ouest : Danemark, Allemagne, Italie et Espagne.

√ **Taille de la population d'étude**

Notre étude porte donc sur l'issue de la dernière grossesse terminée par une naissance vivante ou par une fausse couche parmi les femmes d'Europe de l'ouest.

Parmi les 6 630 femmes interrogées dans l'étude ESIS, nous avons exclu :

- 442 femmes interrogées en Pologne.
- 1 518 femmes qui n'avaient jamais été enceintes.
- 226 femmes qui avaient interrompu volontairement toutes leurs grossesses.
- 886 femmes qui essayaient d'éviter la survenue d'une grossesse au moment où elles sont devenues enceintes.
- 49 femmes qui n'avaient pas eu leur retour de couches de leur précédente grossesse lorsqu'elles ont conçu.
- 173 femmes dont la dernière grossesse était en cours lors de l'enquête.
- 13 femmes dont la dernière grossesse s'était terminée par un enfant mort-né.
- 6 femmes dont la dernière grossesse s'était terminée par le décès de l'enfant dans les 7 jours suivant la naissance.
- 35 femmes dont la dernière grossesse s'était terminée par une grossesse extra-utérine.
- 56 femmes pour lesquelles il manquait des informations sur les variables d'étude.
- 52 femmes qui étaient âgées, ou dont le conjoint était âgé, de moins de 20 ans lors de l'issue de la grossesse.

Nous avons ainsi sélectionné une population d'étude comprenant 3 174 issues de grossesse, dont 155 fausses couches et 3 019 naissances vivantes, soit un pourcentage de fausse couche de 4,9%.

1.2 Description de la population d'étude

La population d'étude est constituée de 3 174 issues de grossesse dont les caractéristiques sont proches de celles de la population sélectionnée pour étudier le risque d'hypofertilité. Nous renvoyons donc au chapitre 4 pour les caractéristiques suivantes : pays, statut marital lors de l'enquête, âge de la femme lors de l'enquête, consommation de tabac de la femme et de l'homme lors de l'exposition à la reproduction.

Le pourcentage de fausse couche (Tableau 5.3) est de 4,9%

Tableau 5.3 : Pourcentage de fausse couche

Age femme à l'interview (en années)	Distribution (%)				Ensemble (n=3174)
	Danemark (n=527)	Allemagne (n=858)	Italie (n=1318)	Espagne (n=471)	
Fausse couches	4,5	5,1	5,2	4,0	4,9
Naissances	95,5	94,9	94,8	96,0	95,1

Le Tableau 5.4 résume l'histoire génésique des femmes. Dans 30,7% des cas, la grossesse étudiée est la première de la femme et dans 42,7% des cas la deuxième. Avant la grossesse analysée dans notre étude, 15,8% des femmes ont fait une fausse couche, 1,0% ont fait une grossesse extra-utérine, 1,7% ont eu un enfant mort né et 9,3% ont eu recours à une interruption volontaire de grossesse. La proportion de femmes ayant eu recours à l'I.V.G. varie fortement d'un pays à l'autre, reflétant à la fois une situation socioculturelle et juridique (Blayo 1989) : le Tableau 5.5 résume les motifs légaux d'avortement.

Tableau 5.4 : Histoire génésique des femmes

	Danemark (n=527)	Allemagne (n=858)	Italie (n=1318)	Espagne (n=471)	Ensemble (n=3174)
Rang de la grossesse					
Moyen	2,4	2,3	1,9	2,0	2,1
1	21,4%	22,6%	39,0%	32,5%	30,7%
2	41,2%	43,9%	41,6%	45,4%	42,7%
≥ 3	37,4%	33,5%	19,4%	22,1%	26,6%
Passé de fausse couche					
Non	82,4%	83,4%	85,7%	83,2%	84,2%
Oui	17,6%	16,6%	14,3%	16,8%	15,8%
Passé de grossesse extra-utérine					
Non	98,1%	98,7%	99,5%	98,9%	99,0%
Oui	1,9%	1,3%	0,5%	1,1%	1,0%
Passé d'enfant mort-né					
Non	98,1%	98,1%	98,2%	98,7%	98,3%
Oui	1,9%	1,9%	1,8%	1,3%	1,7%
Passé d'interruption volontaire de grossesse					
Non	77,4%	89,3%	93,8%	99,4%	90,7%
Oui	22,6%	10,7%	6,2%	0,6%	9,3%

**Tableau 5.5 : Les motifs légaux des avortements en Europe
(tiré de International Planned Parenthood Federation 1989)**

Pays	Motifs des avortements légaux (délais pour avorter)
Danemark	<ul style="list-style-type: none"> • Sur requête (12 semaines) • Thérapeutique (second semestre) : <ul style="list-style-type: none"> – risque pour la santé physique ou mentale de la femme – risque pour la santé foetale, ou risque de handicap – risque médico-sociaux ou socio-économiques
Espagne	<ul style="list-style-type: none"> • Viol (12 semaines) • Risques pour la santé physique ou mentale de la femme (sans limite) • Eugénisme (22 semaines)
France	<ul style="list-style-type: none"> • Sur requête (10 semaines) • Thérapeutique (second semestre) : <ul style="list-style-type: none"> – risque pour la santé physique de la femme – risque pour la santé foetale, ou de handicap
Italie	<ul style="list-style-type: none"> • Sociaux, médico-sociaux ou socio-économiques (90 jours) • Thérapeutique (> 90 jours) : <ul style="list-style-type: none"> – risque médical – eugénisme – viol
République fédérale d'Allemagne (RFA)	<ul style="list-style-type: none"> • Viol (12 semaines) • Risques sociaux, psychologiques (12 semaines) • Risques médicaux, somatiques (sans limite) • Médicaux, socio-psychiatriques (sans limite) • Eugénisme (22 semaines)
République Démocratique Allemande (RDA)	<ul style="list-style-type: none"> • Sur requête (12 semaines) • Thérapeutique (second semestre) : <ul style="list-style-type: none"> – eugénisme – risques – risque médico-psychologiques

Les issues de grossesse étudiées ont eu lieu entre 1985 et 1989 pour 32,5% d'entre elles (Tableau 5.6), et près de 80% des grossesses sont survenues depuis 1980.

Tableau 5.6 : Date de fin de grossesse

	Danemark (n=527)	Allemagne (n=858)	Italie (n=1318)	Espagne (n=471)	Ensemble (n=3174)
Année fin de la grossesse					
1965-1969	0,2%	1,6%	0,2%	0,2%	0,6%
1970-1974	8,0%	5,6%	5,4%	4,5%	5,7%
1975-1979	17,5%	13,5%	15,0%	17,4%	15,4%
1980-1984	21,4%	24,4%	21,4%	25,9%	22,9%
1985-1989	33,4%	34,2%	30,7%	33,7%	32,5%
1990-1994	19,5%	20,7%	27,3%	18,3%	22,9%

Le délai conception médian de la dernière grossesse est de 2 mois : 70,2% des couples ont conçu en moins de 6 mois, 82,0% ont conçu en moins d'un an.

Tableau 5.7 : Délai de conception

	Danemark (n=527)	Allemagne (n=858)	Italie (n=1318)	Espagne (n=471)	Ensemble (n=3174)
Médiane	2 mois	3 mois	2 mois	2 mois	2 mois
[0-6 mois [71,5%	63,3%	71,2%	78,1%	70,2%
[6-12 mois [12,7%	16,7%	10,1%	6,8%	11,8%
[12 mois ou plus [15,8%	20,0%	18,7%	15,1%	18,0%

2. Etude des effets de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme dans un modèle logistique

A partir de cette population d'étude de 3 174 issues de grossesse, notre objectif était d'étudier les effets de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme sur le risque de fausse couche. Cette étude a été menée à partir de modèles logistiques selon une démarche identique à celle adoptée dans l'étude du risque d'hypofertilité. Le lecteur peut se référer au chapitre 4 pour une présentation de la méthode d'étude des effets conjoints de l'âge de la femme et de l'âge l'homme (notons que les femmes et les hommes sont plus âgés de 1 an en moyenne dans cette étude par rapport à celle du

risque d'hypofertilité). Cette méthode conduit à étudier les effets de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme à partir de l'âge du couple divisé en douze classes (Tableau 5.8).

Tableau 5.8 : Effectifs des douze classes d'âge du couple

Age homme	Age de la femme		
	20-29 ans	30-34 ans	35-39 ans
20-29 ans	1 016	77	10
30-34 ans	719	474	32
35-39 ans	169	302	150
40-64 ans	46	82	97

L'issue de la grossesse est une variable binaire (naissance vivante / fausse couche) ; elle peut être étudiée à partir d'un modèle logistique. Nous avons étudié le rapport des risques de fausse couche des 12 classes d'âge du couple (Tableau 5.8) dans un modèle logistique en prenant en compte les variables de confusion potentielles.

√ Variables de contrôle

Huit variables de contrôle ont été introduites dans le modèle :

- Le pays : Danemark / Allemagne / Espagne / Italie.
- Le rang de la grossesse sous une forme dichotomique : grossesse de rang 1 / grossesse de rang supérieur à 1.
- Le temps requis pour concevoir sous une forme trichotomique : 0-6 mois / 6-12 mois / 12 mois et plus
- La consommation de tabac par la femme au moment où elle s'est exposée à la reproduction sous une forme dichotomique : fumait / ne fumait pas.
- La consommation de tabac par l'homme au moment où sa femme s'est exposée à la reproduction sous une forme dichotomique : fumait / ne fumait pas.
- Un passé de fausse couche sous une forme dichotomique : a déjà fait une fausse couche / n'a jamais fait de fausse couche dans le passé.
- Un passé de grossesse extra-utérine sous une forme dichotomique : a déjà fait une grossesse extra-utérine / n'a jamais fait de grossesse extra-utérine dans le passé.
- Un passé d'interruption volontaire de grossesse sous une forme dichotomique : a déjà eu recours à une interruption volontaire de grossesse / n'a jamais eu recours à une interruption volontaire de grossesse dans le passé.

Deux remarques doivent être faites sur ces variables de contrôle.

Premièrement, nous disposons uniquement de l'information sur la consommation de tabac au moment du début de l'exposition à une grossesse. Il aurait été plus pertinent d'avoir une information sur la consommation de tabac durant la grossesse elle-même.

Deuxièmement, l'histoire génésique (rang de la grossesse, passé de fausse couche, passé de grossesse extra-utérine, passé d'I.V.G.) est l'histoire génésique de la femme et non pas du couple.

√ Effet de l'âge du couple en 12 classes sur le risque de fausse couche

Les résultats du modèle logistique sont présentés dans le Tableau 5.9.

Tableau 5.9 : Modèle logistique sur le risque de fausse couche - Analyse de l'âge du couple en 12 classes (Population d'étude : 3 174 couples européens)

Variable		N	%	Non ajusté		Ajusté	
				OR	I.C. 95%	OR	I.C. 95%
Age du couple							
Femme	Homme						
20-29	20-29	1016	32,0	1,00	-	1,00	-
20-29	30-34	719	22,7	1,05	0,61-1,82	1,06	0,61-1,86
20-29	35-39	169	5,3	1,37	0,60-3,17	1,31	0,56-3,07
20-29	40-64	46	1,5	2,22	0,65-7,54	1,80	0,52-6,24
30-34	20-29	77	2,4	2,21	0,83-5,85	1,72	0,62-4,74
30-34	30-34	474	14,9	1,77	1,03-3,03	1,62	0,93-2,82
30-34	35-39	302	9,5	1,20	0,60-2,42	1,06	0,52-2,17
30-34	40-64	82	2,6	3,44	1,53-7,74	2,90	1,26-6,67
35-44	20-29	10	0,3	7,94	1,62-38,96	9,18	1,80-46,66
35-44	30-34	32	1,0	4,54	1,50-13,73	3,87	1,24-12,02
35-44	35-39	150	4,7	4,06	2,19-7,54	3,38	1,76-6,47
35-44	40-64	97	3,1	7,74	4,18-14,33	6,73	3,50-12,95
Pays							
Danemark		527	16,6	1,00	-	1,00	-
Allemagne		858	27,0	1,13	0,68-1,84	1,22	0,71-2,09
Espagne		471	14,9	0,88	0,48-1,63	1,18	0,61-2,27
Italie		1318	41,5	1,14	0,71-1,84	1,35	0,81-2,26
Rang de la grossesse							
1		974	30,7	0,75	0,52-1,09	1,19	0,76-1,84
> 1		2200	69,3	1,00	-	1,00	-
Temps Requis pour Concevoir (TRC), en mois							
0 ≤ TRC < 6 mois		2227	70,2	1,00	-	1,00	-
6 ≤ TRC < 12 mois		375	11,8	2,37	1,52-3,69	2,27	1,11-3,60
TRC ≥ 12 mois		572	18,0	2,71	1,87-3,92	2,33	1,58-3,43
Consommation de tabac par la femme							
Non		1879	59,2	1,00	-	1,00	-
Oui		1295	40,8	1,27	0,92-1,76	1,27	0,90-1,79
Consommation de tabac par l'homme							
Non		1318	41,5	1,00	-	1,00	-
Oui		1856	58,5	1,10	0,79-1,53	1,09	0,77-1,56
Passé de fausse couche							
Non		2671	84,2	1,00	-	1,00	-
Oui		503	15,8	2,37	1,65-3,39	2,29	1,53-3,42
Passé de grossesse extra-utérine							
Non		3142	99,0	1,00	-	1,00	-
Oui		32	1,0	3,69	1,40-9,73	3,98	1,42-11,18
Passé d'I.V.G.							
Non		2879	90,7	1,00	-	1,00	-
Oui		295	9,3	1,76	1,11-2,79	1,56	0,93-2,63

Nous observons une augmentation significative du risque de fausse couche lorsque :

- L'homme est âgé de moins de 40 ans et la femme est âgée de 35 ans et plus,
- L'homme est âgé de 40 ans et plus et la femme est âgée de 30 ans et plus.

Par ailleurs, lorsque la femme est âgée de 35 ans et plus et l'homme de 40 ans et plus, nous observons un odds ratio très élevé : 6,73 (IC95% : 3,50-12,95). L'odds ratio des couples dont la femme a 35-44 ans et l'homme 20-29 ans est également élevé (9,18), cependant il repose sur un faible nombre d'observations ($n = 10$) et son intervalle de confiance est très large (IC95% : 1,80-46,66).

√ Effet de l'âge du couple en 3 catégories sur le risque de fausse couche

Ce premier modèle nous a conduit à proposer un regroupement des classes d'âge du couple en trois catégories représentées sur la Figure 5.1 :

- Une catégorie regroupant les classes d'âge où le risque de fausse couche est identique au risque des couples dont la femme et l'homme sont âgés de 20-29 ans. Nous avons nommé cette catégorie : catégorie des couples ayant un risque de fausse couche « *de base* ».
- Une catégorie regroupant les classes d'âge où le risque de fausse couche est augmenté par rapport au risque des couples dont la femme et l'homme sont âgés de 20-29 ans. Nous avons nommé cette catégorie : catégorie des couples ayant un risque de fausse couche « *élevé* ».
- Une catégorie contenant la classe d'âge (femmes de 35-44 ans et hommes de 40-64 ans) où le risque de fausse couche est augmenté de manière très importante par rapport au risque des couples dont la femme et l'homme sont âgés de 20-29 ans. Nous avons nommé cette catégorie : catégorie des couples ayant un risque de fausse couche « *majeur* ».

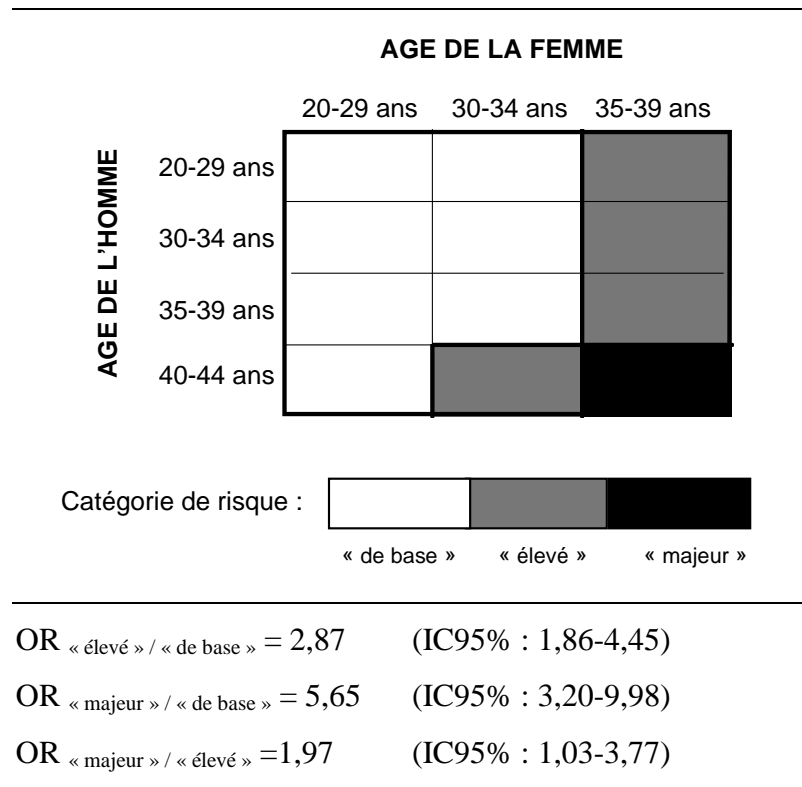


Figure 5.1 : Trois catégories de risque de fausse couche avec l'âge du couple

Nous avons alors implémenté un modèle logistique pour étudier le risque de fausse couche en fonction de ces trois catégories de risque. Les résultats de ce modèle logistique sont présentés dans le Tableau 5.10 et sur la Figure 5.1.

Afin de pouvoir conclure sur une différence significative ou non entre la catégorie à risque « élevé » et la catégorie à risque « majeur », nous avons pris la catégorie intermédiaire (à risque « élevé ») comme catégorie d'âge de référence. Nous observons que les trois catégories de risque de fausse couche définies en fonction de l'âge du couple sont deux à deux significativement différentes (Figure 5.1) : le risque de fausse couche est plus élevé dans la catégorie de risque « élevé » que dans la catégorie de risque « de base » et le risque de fausse couche est plus élevé dans la catégorie de risque « majeur » que dans la catégorie de risque « élevé ».

Tableau 5.10 : Modèle logistique sur le risque de fausse couche - Analyse de l'âge du couple en 3 catégories (Population d'étude : 3 174 couples européens)

Variable	N	%	Non ajusté		Ajusté	
			OR	I.C. 95%	OR	I.C. 95%
Catégorie d'âge du couple (Figure 5.1)						
De base	2803	88,3	0,31	0,20-0,47	0,35	0,23-0,54
Elevé	274	8,6	1,00	-	1,00	-
Majeur	97	3,1	1,91	1,02-3,57	1,97	1,03-3,77
Pays						
Danemark	527	16,6	1,00	-	1,00	-
Allemagne	858	27,0	1,13	0,68-1,89	1,19	0,69-2,03
Espagne	471	14,9	0,88	0,48-1,63	1,18	0,62-2,27
Italie	1318	41,5	1,14	0,71-1,84	1,33	0,80-2,21
Rang de la grossesse						
1	974	30,7	0,75	0,52-1,09	1,18	0,77-1,81
> 1	2200	69,3	1,00	-	1,00	-
Temps Requis pour Concevoir (TRC), en mois						
0 ≤ TRC < 6 mois	2227	70,2	1,00	-	1,00	-
6 ≤ TRC < 12 mois	375	11,8	2,37	1,52-3,69	2,28	1,45-3,60
TRC ≥ 12 mois	572	18,0	2,71	1,87-3,92	2,38	1,62-3,49
Consommation de tabac par la femme						
Non	1879	59,2	1,00	-	1,00	-
Oui	1295	40,8	1,27	0,92-1,76	1,26	0,89-1,77
Consommation de tabac par l'homme						
Non	1318	41,5	1,00	-	1,00	-
Oui	1856	58,5	1,10	0,79-1,53	1,09	0,77-1,55
Passé de fausse couche						
Non	2671	84,2	1,00	-	1,00	-
Oui	503	15,8	2,37	1,65-3,39	2,30	1,54-3,42
Passé de grossesse extra-utérine						
Non	3142	99,0	1,00	-	1,00	-
Oui	32	1,0	3,69	1,40-9,73	4,20	1,52-11,63
Passé d'I.V.G.						
Non	2879	90,7	1,00	-	1,00	-
Oui	295	9,3	1,76	1,11-2,79	1,65	0,98-2,76

√ Effet des variables de contrôle sur le risque de fausse couche

Parmi les variables de contrôle, cinq sont non significatives :

- Le pays.
- Le rang de la grossesse.
- La consommation de tabac par la femme (au moment de l'exposition à la grossesse).
- La consommation de tabac par l'homme (au moment de l'exposition à la grossesse).
- Un passé d'I.V.G.

Trois variables de contrôle ont un effet significatif sur le risque de fausse couche :

- Le délai de conception : le risque de fausse couche est augmenté lorsque le délai de conception augmente.
- Un passé de fausse couche : le risque de fausse couche est augmenté lorsque la femme a déjà fait une fausse couche.
- Un passé de grossesse extra-utérine : le risque de fausse couche est augmenté lorsque la femme a déjà fait une grossesse extra-utérine.

√ Les variables explicatives du risque de fausse couche

Afin de sélectionner les variables explicatives du risque de fausse couche, nous avons fait tourner une procédure de sélection pas-à-pas³ des variables sur le modèle présenté dans le Tableau 5.10. Le résultat de cette procédure est présenté dans le Tableau 5.11. L'âge du couple, le délai de conception, un passé de fausse couche et un passé de grossesse extra-utérine sont retenus pour expliquer le risque de fausse couche.

³ Pour une présentation des procédures de sélection pas-à-pas des variables, cf. Bouyer 1993 : 257-262.

Tableau 5.11 : Sélection des variables explicatives du risque de fausse couche (procédure mixte)

Variable	Ajusté	
	OR	I.C. 95%
Catégorie d'âge du couple (Figure 5.1)		
De base	0,35	0,23-0,54
Elevé	1,00	-
Majeur	1,93	1,01-3,66
Temps Requis pour Concevoir (TRC), en mois		
0 ≤ TRC < 6 mois	1,00	-
6 ≤ TRC < 12 mois	2,35	1,50-3,69
TRC ≥ 12 mois	2,41	1,65-3,52
Passé de fausse couche		
Non	1,00	-
Oui	2,17	1,50-3,14
Passé de grossesse extra-utérine		
Non	1,00	-
Oui	3,75	1,37-10,21
<i>Remarque : La procédure ascendante et la procédure descendante donnent des résultats similaires.</i>		

3. Discussion

3.1 Variables explicatives du risque de fausse couche

Dans cette section, nous allons discuter les différentes variables explicatives du risque de fausse couche que nous avons testées dans le modèle logistique.

√ Un effet de l'âge du couple sur le risque de fausse couche

L'âge du couple est une variable explicative du risque de fausse couche (Tableau 5.9, Tableau 5.10, Tableau 5.11). Nous mettons en évidence un effet de l'âge de l'homme sur le risque de fausse couche qui vient se cumuler à l'effet de l'âge de la femme déjà connu. L'effet de l'âge de l'homme peut être décrit en trois points :

- Premièrement, lorsque la femme est âgée de 20-29 ans (première colonne, Figure 5.1), le risque de fausse couche n'est pas augmenté quel que soit l'âge de l'homme entre 20 et 44 ans.

- Deuxièmement, lorsque la femme est âgée de 30-34 ans (deuxième colonne, Figure 5.1), le risque de fausse couche est « élevé » uniquement lorsque l'homme est âgé de 40-64 ans. Ce résultat permet d'examiner sous un angle nouveau l'hypothèse d'une augmentation du risque de fausse couche chez les femmes âgées de 30-34 ans : l'existence d'une augmentation du risque de fausse couche chez les femmes âgées de 30-34 ans dépend de l'âge de leur partenaire.

Si l'étude des effets de l'âge est menée uniquement en fonction de l'âge de la femme (Tableau 5.12), nous observons que le risque de fausse couche augmente uniquement à partir de 35 ans. L'odds ratio estimé à 30-34 ans est non significatif (bien que s'en approchant : $p = 0,0584$).

- Troisièmement, lorsque la femme est âgée de 35-39 ans (troisième colonne, Figure 5.1), le risque de fausse couche est augmenté quel que soit l'âge de l'homme. Cependant, la prise en compte de l'âge de l'homme permet de passer de la notion de risque « élevé » de fausse couche lorsque l'homme est âgé de 20-39 ans à celle de risque « majeur » de fausse couche lorsque l'homme est âgé de 40-64 ans.

Tableau 5.12 : Modèle logistique sur le risque de fausse couche - Analyse de l'âge de la femme (Population d'étude : 3 174 couples européens)

Variable	N	%	Non ajusté		Ajusté	
			OR	I.C. 95%	OR	I.C. 95%
Age de la femme						
20-24 ans	526	16,6	1,00	-	1,00	-
25-29 ans	1424	44,9	1,33	0,73-1,43	1,34	0,73-2,48
30-34 ans	935	29,4	2,02	1,11-3,70	1,83	0,98-3,41
35-44 ans	289	9,1	3,22	3,33-11,60	5,45	2,83-10-48
Pays						
Danemark	527	16,6	1,00	-	1,00	-
Allemagne	858	27,0	1,13	0,68-1,84	1,23	0,72-2,10
Espagne	471	14,9	0,88	0,48-1,63	1,13	0,59-2,18
Italie	1318	41,5	1,14	0,71-1,84	1,35	0,81-2,25
Rang de la grossesse						
1	974	30,7	0,75	0,52-1,09	1,24	0,80-1,91
> 1	2200	69,3	1,00	-	1,00	-
Temps Requis pour Concevoir (TRC), en mois						
0 ≤ TRC < 6 mois	2227	70,2	1,00	-	1,00	-
6 ≤ TRC < 12 mois	375	11,8	2,37	1,52-3,69	2,27	1,44-3,59
TRC ≥ 12 mois	572	18,0	2,71	1,87-3,92	2,34	1,59-3,44
Consommation de tabac par la femme						
Non	1879	59,2	1,00	-	1,00	-
Oui	1295	40,8	1,27	0,92-1,76	1,28	0,91-1,81
Consommation de tabac par l'homme						
Non	1318	41,5	1,00	-	1,00	-
Oui	1856	58,5	1,10	0,79-1,53	1,11	0,78-1,57
Passé de fausse couche						
Non	2671	84,2	1,00	-	1,00	-
Oui	503	15,8	2,37	1,65-3,39	2,24	1,50-3,34
Passé de grossesse extra-utérine						
Non	3142	99,0	1,00	-	1,00	-
Oui	32	1,0	3,69	1,40-9,73	3,79	1,35-10,59
Passé d'I.V.G.						
Non	2879	90,7	1,00	-	1,00	-
Oui	295	9,3	1,76	1,11-2,79	1,62	0,97-2,71

L'effet de l'âge de l'homme, ainsi mis en évidence, « s'exprime » lorsque la femme est âgée de 30-34 ans ou de 35-39 ans. Ces résultats font donc apparaître un effet de l'âge de la femme et de l'homme étroitement intriqués : c'est la rencontre entre une femme âgée de 30-34 ans ou de 35-39 ans et un homme âgé de 40-64 ans qui conduit à

une élévation du risque de fausse couche. Le risque de fausse couche doit donc être analysé au niveau du couple et non pas au niveau de la femme ou/et de l'homme.

√ Un effet du délai de conception sur le risque de fausse couche

Le délai de conception est une variable explicative du risque de fausse couche (Tableau 5.9, Tableau 5.10, Tableau 5.11). L'odds-ratio du risque de fausse couche des couples qui ont conçu en 6-12 mois est de 2,28 (IC95% : 1,45-3,60) par rapport aux couples qui ont conçu en moins de 6 mois et l'odds-ratio du risque de fausse couche des couples qui ont conçu en 12 mois ou plus est de 2,38 (IC95% : 1,62-3,49) par rapport aux couples qui ont conçu en moins de 6 mois. Les problèmes de fertilité des couples se cumulent donc : les couples qui ont plus de difficultés à concevoir, ont également un risque accru de fausse couche (même après contrôle des effets de confusion liés à l'âge du couple).

Ce lien entre un "long" délai de conception et un risque accru de mortalité du conceptus a déjà été évoqué dans d'autres études (Tietze 1950 ; Rachootin 1982 ; Jansen 1982 ; Strobino 1986 ; Thorburn 1986 ; Hebert 1986 ; Yang 1987 ; Wilcox 1988, Baird 1993 ; Joffe 1994b ; Hakim 1995). Joffe et Li (1994b) concluent que le délai de conception des grossesses menant à une fausse couche est supérieur (de 23%) à celui des grossesses menant à une naissance vivante. Tietze (1950) a estimé que le risque de mortalité augmente pour un délai de conception supérieur à 6 mois ; dans les études de Hebert (1986) et Baird (1993), c'est un délai supérieur à 12 mois qui est associé au risque de mortalité. Rachootin et Olsen (1982) ont montré un lien entre avortement spontané et un passé d'hypofertilité (sur l'ensemble de la vie reproductive). Jansen (1982) a fait une revue de la littérature et a conclu que les personnes consultant pour infertilité à la conception ont un taux d'avortement spontané plus élevé que la population générale. Strobino (1986) a étudié les facteurs de risque des avortements répétés et a indiqué qu'un long délai de conception est un facteur défavorable. Yang *et al.* (1987) et Thorburn *et al.* (1986) ont montré qu'un allongement du délai de conception était également un facteur de risque dans la survenue des grossesses extra-utérines.

Baird *et al.* (1993) ont avancé l'hypothèse que ce lien entre un "long" délai de conception apparent et un risque de mortalité apparent élevé est dû à un lien entre le

risque de mortalité précoce (incluse dans le délai de conception apparent) et le risque de mortalité apparent : « Finally, it is possible that the reported relationship between low fecundability and increased fetal loss is due primarily to an association between sub-clinical post-implantation loss and clinical spontaneous abortion. If so, once sub-clinical post-implantation loss is removed from the measured of fecundability, the two outcomes would become independent. » (Baird 1993 : 340). Deux études (Wilcox 1988 ; Hakim 1995) ont analysé le lien entre délai de conception et risque d'avortement précoce (suivi de femmes à l'aide de tests urinaires pour détecter précocement la grossesse), l'une (Wilcox 1988) conclut à une absence de liaison, l'autre (Hakim 1995) conclut à une liaison.

√ **Rôle prédictif des issues des grossesses précédentes sur le risque de fausse couche**

Au sein d'un couple, il existe trois histoires génésiques : l'histoire génésique vécue par la femme avec un autre partenaire, l'histoire génésique vécue par l'homme avec une autre partenaire, l'histoire génésique vécue par le couple. Dans les faits, l'information relevée porte généralement sur l'histoire génésique de la femme, sans toujours distinguer le partenaire impliqué. C'est de ce type d'information dont nous disposons dans les données *ESIS*.

L'histoire génésique de la femme est résumée en trois variables : dans une grossesse antérieure, (i) a déjà vécu une fausse couche, (ii) a déjà vécu une grossesse extra-utérine, (iii) a déjà eu recours à une I.V.G..

Un passé de fausse couche et un passé de grossesse extra-utérine sont des variables explicatives du risque de fausse couche (Tableau 5.9, Tableau 5.10, Tableau 5.11). Par contre, un passé d'I.V.G. n'augmente pas significativement le risque de fausse couche (Tableau 5.9, Tableau 5.10, Tableau 5.11).

Les femmes qui ont déjà vécu des décès spontanés du conceptus (fausse couche ou grossesse extra-utérine) dans leurs grossesses antérieures ont donc un risque de mortalité plus élevé. Ce résultat est en accord avec les études déjà menées sur la question (Ansary 1994 ; Coste 1991b, 1991d ; Dominguez 1991 ; Regan 1989 ; Risch 1988 ; Leridon 1987, 1976). L'augmentation du risque de fausse couche parmi les couples ayant déjà vécu un événement de mortalité du conceptus serait liée à un effet de

sélection des couples à risque et serait le reflet d'un niveau de risque hétérogène parmi les couples (indépendamment de leur âge) : « this suggests interpreting the results as due to a selection process within a group heterogeneous with respect to the risk considered » (Leridon 1976 : 328).

La variable la plus prédictive du risque de fausse couche est un passé de grossesse extra-utérine. Bouyer (1996 : 108) a analysé le lien entre fausse couche et grossesse extra-utérine ; il conclut que plusieurs études (Honore 1979 ; Parazzini 1988 ; Coulam 1989 ; Fedele 1989) observent une liaison entre ces deux événements et que certaines (Fedele 1989 ; Coulam 1989) mettent en évidence un lien quelle que soit la séquence chronologique de survenue des fausses couches et des grossesses extra-utérines : « Cela suggère que la liaison entre fausse couche et grossesse extra-utérine (si elle existe) n'est pas de nature causale (il n'existe pas d'explication physiopathologique évidente dans ce sens), mais reflète l'existence de facteurs de risque communs à ces deux issues de grossesse (dont l'une pourrait être une fréquence plus élevée des anomalies chromosomiques). » (Bouyer 1996 : 108).

Par contre, le risque de fausse couche n'est pas significativement augmenté parmi les femmes ayant eu recours à une interruption volontaire de grossesse dans le passé. Ce manque de lien entre passé d'I.V.G. et risque ultérieur de décès du conceptus vient confirmer les résultats d'autres études (Kalandidi 1991 ; Coste 1991b ; Bastin 1987 ; Bracken 1986 ; Stubblefield 1984 ; Obel 1980)⁴.

√ **Pas d'effet du rang de la grossesse sur le risque de fausse couche**

Le rang de la grossesse n'est pas une variable explicative du risque de fausse couche après contrôle de la survenue d'une fausse couche ou d'une grossesse extra-utérine dans le passé (Tableau 5.9, Tableau 5.10, Tableau 5.11).

L'effet du rang de la grossesse sur le risque de décès du conceptus est discuté : certaines études mettent en évidence un lien entre risque de mortalité et rang de la grossesse après contrôle de l'effet de l'âge de la femme (Cavallo 1995 ; Czeizel 1984 ; Naylor 1974 ; Warburton 1964 ; Stevenson 1959), d'autres études ne trouvent pas de lien (Ansary 1994 ; Coste 1991b ; Dominguez 1991). En réalité, l'hypothétique

⁴ Par contre, un passé d'I.V.G. pourrait être un facteur de risque pour les grossesses extra-utérines (Thareux-Deneux 1998).

lien entre rang de la grossesse et risque de mortalité ne serait qu'un artefact : le risque de décès est hétérogène parmi les couples (Leridon 1976), les couples ayant un risque de décès élevé ont des grossesses plus nombreuses afin d'obtenir la naissance d'un enfant vivant ; les couples à risque de décès ont donc un rang de grossesse plus élevé dans les études des issues de la dernière grossesse. Wilcox et Galden (1982) ont testé cette hypothèse. Ils ont implémenté un modèle du risque de décès en posant trois hypothèses : (i) lorsqu'une grossesse se termine par un décès du conceptus, les femmes ont tendance à essayer à nouveau de concevoir afin de mettre au monde un enfant vivant, (ii) le risque de décès du conceptus est hétérogène parmi les femmes, (iii) le risque de décès du conceptus varie en fonction de l'âge de la femme. Les auteurs concluent : « We demonstrate with a simulation model that these three factors alone can produce a spurious gravidity effect of a size similar to the effect found in actual data. » (Wilcox 1982 : 165). Ce résultat amène à conclure que les variations du risque de décès du conceptus avec le rang de la grossesse ne seraient qu'un artefact (Spira 1993 : 279).

√ **Pas d'effet régionaux sur le risque de fausse couche**

Le pays n'est pas une variable explicative du risque de fausse couche (Tableau 5.9, Tableau 5.10, Tableau 5.11). Nous avons vu (chapitre 4) que le délai de conception variait entre l'Europe du nord et du sud. Nous avons envisagé ce type de dichotomie sur le risque de fausse couche : le risque de fausse couche a été étudié (tableaux de résultats non présentés) en fonction des différentes régions d'Europe (Espagne, Italie du sud, Allemagne, Danemark, Italie du nord) et en fonction d'un découpage de l'Europe en deux zones, nord / sud. Contrairement à ce qui était observé pour le délai de conception, nous ne mettons pas en évidence de variations du risque de fausse couche entre l'Europe du sud et du nord.

√ **Pas d'effet de la consommation de tabac sur le risque de fausse couche**

Dans l'enquête ESIS, nous disposons uniquement de l'information sur la consommation de tabac de la femme et de l'homme lors du début de l'exposition à la reproduction. Aucune information n'a été collectée sur un possible arrêt durant la grossesse : on peut pourtant supposer qu'une partie des femmes arrêtent de fumer

lorsqu'elles apprennent qu'elles sont enceintes⁵. La variable 'consommation de tabac' entrée dans le modèle du risque de mortalité du conceptus n'est pas optimum pour cette étude.

La consommation de tabac par la femme ou par l'homme lors de l'exposition à la reproduction n'augmente pas significativement le risque de fausse couche. Nous avons vu que le risque d'hypofertilité était augmenté uniquement lorsque la femme et l'homme fumaient (chapitre 4) ; nous avons donc également étudié (tableau de résultats non présenté) le risque de fausse couche en fonction de la consommation de tabac du couple. Le risque de fausse couche n'est pas augmenté quel que soit la consommation de tabac du couple (même lorsque les deux conjoints fument).

Un lien entre risque de décès du conceptus et consommation de tabac de la femme a été montré dans plusieurs études (DiFranza 1995 ; Kleinman 1988 ; Cnattingius 1988). A partir d'une revue de la littérature, Hughes (1996) conclut que :

- Le risque de décès est augmenté lorsque la femme fume.
- Si le risque de décès est augmenté lorsque l'homme fume, cette augmentation est moindre que celle observée lorsque la femme fume.

Le lien entre grossesses extra-utérines et consommation de tabac de la femme est particulièrement net (Bouyer 1998) : « Le second facteur de risque majeur [pour les grossesses extra-utérines] est la consommation de tabac au moment de la conception (Kalandidi 1991 ; Coste 1991 ; Chow 1988 ; Handler 1989 ; Stergachis 1991 ; Phillips 1992) avec des OR ajustés proches de 2 et une relation dose-effet (Coste 1991 ; Chow 1988) » (Bouyer 1996 :102). Par contre, aucun effet de la consommation de tabac de l'homme sur le risque de grossesse extra-utérine n'a été trouvé dans l'étude de Coste (1991).

Pour conclure, l'effet non significatif de la consommation de tabac (en particulier de la femme) sur le risque de fausse couche dans les données ESIS pourrait

⁵ Dans l'enquête périnatale française de 1995, 60,9% des femmes ne fument pas avant la grossesse, 9,7% fument entre 1 et 9 cigarettes et 29,4% fument plus de 10 cigarettes, contre 74,9% des femmes qui ne fument pas durant leur troisième trimestre de grossesse, 14,2% qui fument entre 1 et 9 cigarettes et 10,9% qui fument plus de 10 cigarettes (Blondel 1996 : tableau 12). Dans un rapport de l'Académie Nationale de Médecine sur le tabagisme passif publié en 1997, ce résultat est commenté : « En France aujourd'hui, 25% des femmes enceintes fument, or ce pourcentage a régulièrement augmenté au cours des dernières décennies, puisqu'il était de 10% en 1972 et 17% en 1981. Si l'on additionne le tabagisme maternel actif et passif pendant la grossesse à celui parental après l'accouchement, on voit qu'entre 40 à 50% des nouveau-nés français sont exposés aux effets nocifs du tabac. » (Tubiana 1997 : 4).

être lié à l'utilisation d'une information inadéquate (la consommation de tabac au moment de l'exposition à la conception au lieu d'utiliser la consommation de tabac durant la grossesse).

3.2 Biais et limites de l'étude

L'objectif de cette section est de discuter les différents biais et limites de cette étude.

√ **Population d'étude : issue de la dernière grossesse déclarée rétrospectivement**

Nous avons mené notre étude à partir de l'issue de la dernière grossesse déclarée rétrospectivement.

Ce type d'approche est souvent retenu dans l'étude des fausses couches, car il présente différents avantages que Weinberg, Baird et Wilcox (1994) rappellent :

- *Les avantages du rétrospectif par rapport aux études prospectives ou cas-témoins :*
 - * L'approche rétrospective permet d'observer un nombre plus important de grossesses que l'approche prospective.
 - * Weinberg *et al.* estiment que la pertinence de l'approche cas-contrôle est discutable dans l'étude des fausses couches qui ne sont pas un événement rare et qui ne donnent pas lieu nécessairement à des soins médicaux.
- *Les avantages de l'étude d'une grossesse unique par rapport à l'étude de l'ensemble de la vie reproductive de la femme/du couple :*
 - * Le choix d'une seule grossesse par femme/couple permet d'éviter les problèmes de corrélation entre les différentes issues de grossesse.
 - * « Another problem with studying the entire vector of prior outcomes and exposures is that prior outcomes may have influenced subsequent exposures » (Weinberg 1994 : 280). L'étude de l'ensemble des issues de grossesse peut poser problème lorsque les couples modifient leur comportement (par rapport au facteur de risque étudié) suite à l'issue des premières grossesses.

– *Les avantages du choix de la grossesse la plus récente par rapport aux grossesses plus anciennes :*

* Le premier problème est la qualité des déclarations et les problèmes de biais de mémoire. L'information (en particulier sur les facteurs de risque) sur la dernière grossesse est susceptible d'être de meilleure qualité.

Weinberg, Baird et Wilcox concluent sur un dernier avantage : « Asking about a single recent pregnancy is minimally burdensome to the study participant » (Weinberg 1994 : 281).

Cependant, cette approche par l'issue de la dernière grossesse présente également des biais potentiels (également discutés par Weinberg, Baird, Wilcox, 1994). La sélection de l'issue de la grossesse étudiée dépend de l'intervalle inter-grossesses : les grossesses suivies d'un intervalle inter-grossesses très long ont plus de chance d'être sélectionnées que les grossesses suivies d'un intervalle court. Or cet intervalle inter-grossesses dépend de l'issue de la dernière grossesse : après une fausse couche, le couple va avoir tendance à "essayer" à nouveau rapidement afin d'obtenir la naissance de l'enfant vivant désiré. Ainsi, dans notre population d'étude, nous observons que (Tableau 5.13) :

- Parmi les 155 couples ayant fait une fausse couche, 32,9% essayaient de concevoir au moment de l'enquête.
- Parmi les 3 019 couples ayant eu une naissance, 6,2% essayaient de concevoir au moment de l'enquête.

Les fausses couches ont donc une probabilité plus faible d'être sélectionnées que les naissances. D'autre part, l'intervalle inter-grossesses peut également varier en fonction des facteurs de risque étudiés. Par exemple, on peut se demander si les couples âgés ne vont pas avoir tendance à enchaîner plus rapidement leurs grossesses successives afin d'obtenir le nombre d'enfants désirés avant la fin de leur vie reproductive : au vue des données rapportées dans le Tableau 5.13, il semblerait que cette hypothèse soit envisageable lorsque la dernière grossesse s'est terminée par une naissance. En cas de fausse couche, les résultats sont moins nets.

Tableau 5.13 : Pourcentage de couples essayant de concevoir lors de l'enquête en fonction de l'issue de la dernière grossesse (entre parenthèses : l'intervalle de confiance à 95%)

Catégorie d'âge pour le risque de fausse couche du couple :	Dernière grossesse est une :	
	Fausse couche (n=155)	Naissance (n=3019)
“De base”	32,4% (23,4%-41,4%)	6,2% (4,8%-6,4%)
“Elevé”	29,0% (13,0%-45,0%)	6,2% (3,2%-9,2%)
“Majeur”	42,1% (19,9%-64,3%)	7,7% (1,8%-13,6%)
Ensemble	32,9% (25,5%-40,3%)	6,2% (5,3%-7,1%)

Note : Les conditions d'estimation de l'intervalle de confiance à partir de la table de la loi normale sont remplies.

Ces effets de l'issue de la grossesse et des facteurs de risque sur l'intervalle inter-grossesses entraînent un biais de sélection dans la population d'étude. Ce biais a plusieurs implications :

– *L'impossibilité d'estimer le niveau du risque de fausse couche :*

* Le pourcentage de décès est de 5% dans la dernière grossesse contre un pourcentage de 10% de décès parmi les grossesses détectées dans une enquête prospective (d'après Weinberg *et al.*, 1994). Dans notre étude, nous avons trouvé un pourcentage de cet ordre de grandeur : 4,9% de fausses couches pour la dernière grossesse⁶.

En fonction de l'âge du couple, ce pourcentage de fausse couche varie nettement (Figure 5.2) : 3,75% chez les couples les plus jeunes contre 19,59% chez les couples dont la femme est âgée de 35 ans et plus et l'homme de 40 ans et plus.

Dans une population de grossesses en cours, si on estime que le risque de fausse couche “de base” est de 10%, alors à partir des odds-ratio estimés précédemment (Figure 5.1), nous pouvons proposer une première estimation du risque de fausse

⁶ Parmi l'ensemble des grossesses, 14,9% se sont terminées par une fausse couche (16,8% se sont terminées par une fausse couche, une grossesse extra-utérine, un enfant mort-né ou un décès dans les 7 jours suivant la naissance).

couche aux différents âges afin de donner un ordre d'idée (Figure 5.2) :

$$OR = \frac{P_1 / (1 - P_1)}{P_0 / (1 - P_0)}, \text{ d'où : } P_1 = \frac{P_0 \cdot OR}{1 - P_0(1 - OR)}$$

$P_{\text{« élevé »}} = 24\%$, avec $P_0 = 10\%$ et $OR = 2,87$

$P_{\text{« majeur »}} = 39\%$, avec $P_0 = 10\%$ et $OR = 5,65$

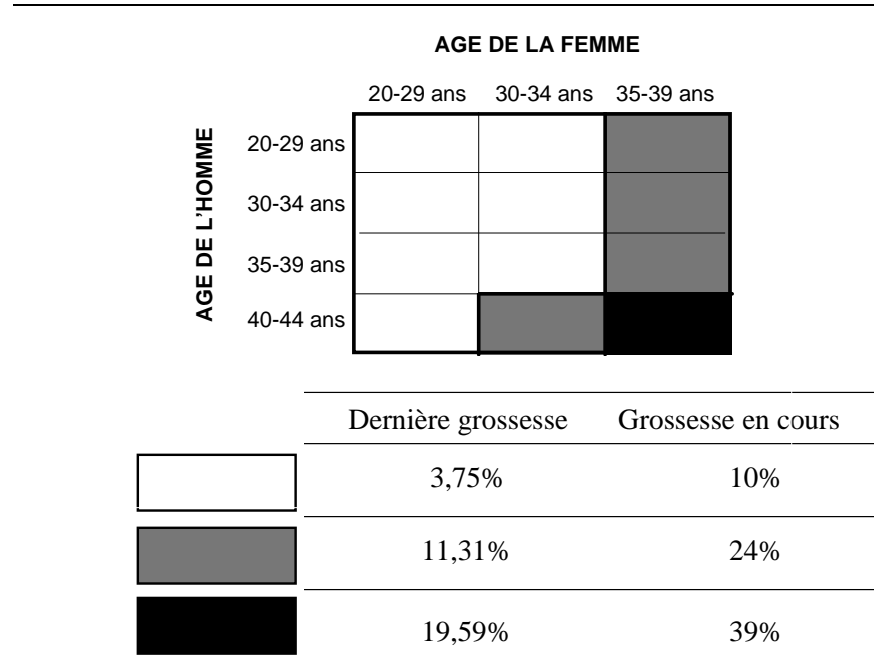


Figure 5.2 : Pourcentage de fausse couche dans la population des dernières grossesses et des grossesses en cours

– *Les biais et limites pouvant survenir dans l'étude des facteurs de risque :*

* Des problèmes de puissance statistique : « This low rate of loss will depress the study's statistical power » (Weinberg 1994 : 285).

* L'attitude de "remplacement d'une fausse couche par une naissance" entraîne un risque de fausse couche plus élevé parmi les grossesses les plus récentes (qui n'ont pas encore été "remplacées"). Dans notre population d'étude, cette tendance est nette : 50,3% des fausses couches sont survenues depuis 1990 contre seulement 21,5% des naissances (Tableau 5.14). Si le facteur de risque étudié a varié au cours des époques, le temps écoulé depuis la grossesse peut introduire un effet de confusion. Dans l'étude du facteur âge, les démographes ont observé un retard dans le calendrier des naissances (Prioux 1994 ; Monnier 1996). Cependant, l'effet de cette évolution démographique est sans doute limité dans notre étude.

Tableau 5.14 : Date de fin de grossesse en fonction de l'issue

Année fin de la grossesse	Naissances (<i>n</i> = 3 019)	Fausse couches (<i>n</i> = 155)
1965-1969	0,6	0,0
1970-1974	5,9	1,3
1975-1979	15,9	5,8
1980-1984	23,2	16,1
1985-1989	32,9	26,5
1990-1994	21,5	50,3

* Les couples qui ne planifient pas leurs grossesses, ne modifieront pas leur intervalle inter-grossesses en fonction de l'issue de la grossesse précédente (ils n'ont pas d'attitude de "remplacement d'un décès par une naissance"). Autrement dit, les couples qui ne planifient pas leurs grossesses ont une probabilité plus élevée d'avoir une fausse couche en dernière grossesse que les couples qui planifient leurs grossesses. Si le facteur de risque étudié est différents chez les couples qui planifient et ceux qui ne planifient pas leur grossesse, un effet de confusion peut survenir. Dans notre étude, nous avons considéré uniquement les couples qui ont planifié leur dernière grossesse.

* Les facteurs déterminant l'intervalle inter-grossesses (délai de conception, recours à l'allaitement, nombre d'enfants désirés) peuvent entraîner des biais de confusion. En particuliers, les couples âgés peuvent mettre plus de temps pour obtenir une nouvelle grossesse (nous avons vu, chapitre 4, que le risque de mettre plus d'un an pour concevoir était augmenté lorsque la femme a plus de 35 ans et l'homme plus de 40 ans).

Notre étude des effets de l'âge sur le risque de fausse couche a été menée à partir de l'issue de la dernière grossesse déclarée rétrospectivement. Ce choix présente des avantages mais également des inconvénients, en particulier des biais de confusion pourraient limiter la portée de nos résultats. A partir des données ESIS, nous aurions pu également envisager d'étudier l'issue de la première grossesse (pour laquelle l'information a également été collectée) afin d'éviter les problèmes liés à l'attitude de "remplacement d'une fausse couche par une naissance". Cependant, une telle approche est apparue inadéquate pour étudier les effets de l'âge. En effet, au moment de la première grossesse, la grande majorité des couples sont "jeunes" et l'effet de l'âge ne peut pas être étudié sur ce type de population : sur la Figure 5.3 nous rapportons la

distribution des âges des couples selon le découpage effectué dans notre analyse, 96,5% des couples sont dans la première catégorie d'âge au moment de leur première grossesse.

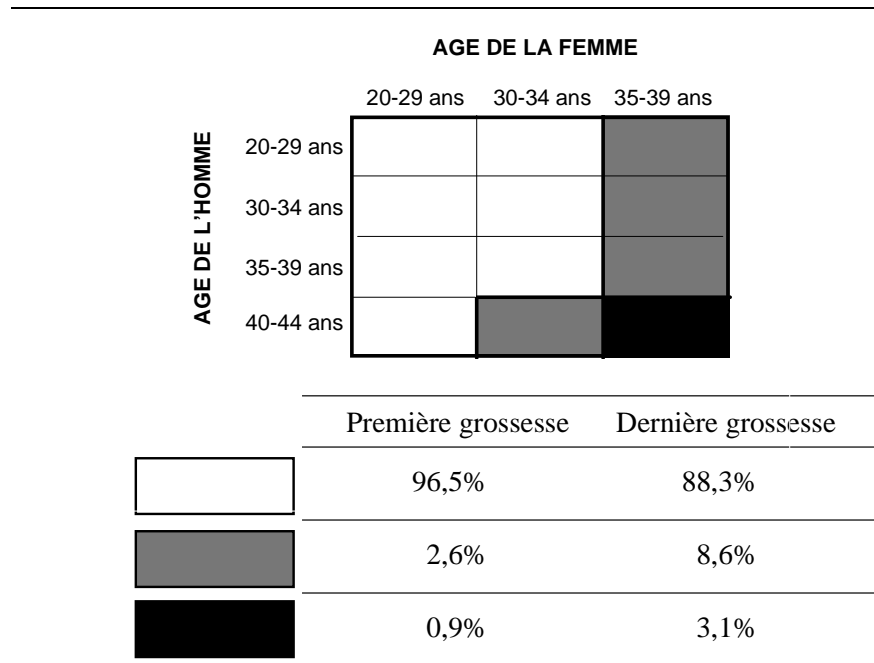


Figure 5.3 : Distribution des âges à la première et à la dernière grossesse dans l'enquête ESIS 1992

✓ **Pas d'effet de "bord" sur les classes d'âge ouvertes**

Pour le risque d'hypofertilité, nous avons mis en évidence un faible effet de "bord" sur les classes d'âge ouvertes. Nous avons testé l'existence d'un tel effet sur le risque de fausse couche selon une démarche identique. Dans le Tableau 5.15, nous rapportons les odds ratio de l'effet de l'âge obtenus sur l'ensemble de la population d'étude ($n = 3\ 174$) et ceux obtenus sur la population des couples dont la femme est âgée de 20-39 ans et l'homme de 20-44 ans ($n = 3\ 097$). Cette comparaison nous amène à conclure que l'effet de l'âge mis en évidence dans cette étude n'est pas lié à la présence des couples dont la femme est âgée de 40-44 ans et l'homme de 45-64 ans.

Tableau 5.15 : Effets de l'âge du couple sur le risque de fausse couche avec/sans les couples les plus âgés

Couples dont la femme est âgée de 20-44 ans et l'homme de 20-64 ans (N = 3 174)	Couples dont la femme est âgée de 20-39 ans et l'homme de 20-44 ans (N = 3 097)
OR « élevé » / « de base » = 2,87 (IC95% : 1,86-4,45)	OR « élevé » / « de base » = 2,66 (IC95% : 1,66-4,27)
OR « majeur » / « de base » = 5,65 (IC95% : 3,20-9,98)	OR « majeur » / « de base » = 6,08 (IC95% : 3,09-11,98)
OR « majeur » / « élevé » = 1,97 (IC95% : 1,03-3,77)	OR « majeur » / « élevé » = 2,29 (IC95% : 1,06-4,93)

Odds-ratio ajustés sur : le pays, le rang de la grossesse, le délai de conception, la consommation de tabac par la femme et l'homme, un passé de fausse couche, un passé de grossesse extra-utérine, un passé d'I.V.G..

√ La classe d'âge de référence : les 20-29 ans

Dans notre étude, nous avons considéré que les couples dont la femme et l'homme étaient âgés de 20-29 ans étaient les couples "de référence". Le choix d'une classe d'âge de référence aussi large nous a permis d'avoir un nombre de classes d'âge du couple restreint à 12. Nous allons maintenant nous interroger sur un possible effet de l'âge entre 20-29 ans sur le risque de fausse couche.

Nous avons restreint notre analyse à cette classe d'âge de référence ($n = 1\ 016$). La distribution des âges en classes d'âge quinquennales est présentée dans le Tableau 5.16. Nous avons implémenté le modèle logistique sur ces 1 016 couples en prenant comme classe d'âge de référence les couples dont la femme et l'homme sont âgés de 25-29 ans.

Tableau 5.16 : Effectifs observés entre 20-29 ans

Age homme	Age de la femme		Total
	20-24	25-29	
20-24	136	29	165
25-29	270	581	851
Total	406	610	1 016

Nous concluons à une absence d'effet de l'âge du couple lorsque la femme et l'homme sont âgés de 20-29 ans (Tableau 5.17). Notons également qu'un passé de fausse couche et qu'un passé de grossesse extra-utérine sont non significatifs, sans doute

du fait des effectifs moins importants et du pourcentage un peu plus faible de femmes ayant eu un passé de fausse couche et de grossesse extra-utérine dans cette population jeune (pour 44,3% des femmes, il s'agit de leur première grossesse).

Tableau 5.17 : Modèle logistique sur le risque de fausse couche - Analyse des couples âgés de 20-29 ans (Population d'étude : 1 016 couples européens)

Variable		N	%	Non ajusté		Ajusté	
				OR	I.C. 95%	OR	I.C. 95%
Age du couple							
Femme	Homme						
20-24	20-24	136	13,4	0,22	0,03-1,65	0,20	0,02-1,51
20-24	25-29	270	26,6	0,90	0,39-2,09	0,77	0,32-1,85
25-29	20-24	29	2,8	3,41	0,95-12,27	1,99	0,49-8,05
25-29	25-29	581	57,2	1,00	-	1,00	-
Pays							
		173	17,0	1,00	-	1,00	-
		327	32,2	2,98	0,65-13,58	2,85	0,60-13,41
		145	14,3	3,05	0,58-15,98	3,19	0,57-17,92
		371	36,5	3,10	0,69-13,91	3,30	0,70-15,58
Rang de la grossesse							
		450	44,3	1,55	0,75-3,17	2,10	0,83-5,33
		566	55,7	1,00	-	1,00	-
Temps Requis pour Concevoir (TRC), en mois							
		740	72,8	1,00	-	1,00	-
		131	12,9	4,29	1,86-9,87	4,20	1,73-10,22
		145	14,3	2,63	1,04-6,64	2,64	1,02-6,82
Consommation de tabac par la femme							
		571	56,2	1,00	-	1,00	-
		445	43,8	1,38	0,68-2,83	1,29	0,61-2,73
Consommation de tabac par l'homme							
		341	33,6	1,00	-	1,00	-
		675	66,4	2,15	0,87-5,29	1,93	0,76-4,93
Passé de fausse couche							
		903	88,9	1,00	-	1,00	-
		113	11,1	1,19	0,41-3,47	1,38	0,40-4,74
Passé de grossesse extra-utérine							
		1007	99,1	1,00	-	1,00	-
		9	0,9	4,07	0,49-33,59	6,69	0,71-63,48
Passé d'I.V.G.							
		949	93,4	1,00	-	1,00	-
		67	6,6	1,54	0,46-5,21	2,01	0,48-8,45

√ Effet de confusion résiduel entre l'âge de la femme et l'âge de l'homme

Enfin, de manière identique à ce qui avait été fait pour le risque d'hypofertilité, nous avons envisagé l'existence d'un effet de confusion résiduel entre l'âge de la femme et l'âge de l'homme. Les âges moyens des femmes sont présentés dans le Tableau 5.18 et les âges moyens des hommes dans le Tableau 5.19. Ces résultats nous amènent à des conclusions identiques à celle émises sur le risque d'hypofertilité : la méthode d'étude ne permet pas de contrôler complètement les effets de confusion entre l'âge des deux conjoints, mais cet effet de confusion résiduel est trop faible pour expliquer les résultats mis en évidence sur l'âge du couple.

Tableau 5.18 : Age moyen de la femme par classe d'âge du couple

Age de l'homme	Age de la femme		
	20-29 ans	30-34 ans	35-44 ans
20-29 ans	24,99 ans [24,84 - 25,13]	31,09 ans [30,80 - 31,38]	36,40 ans [35,50 - 37,30]
30-34 ans	26,71 ans [26,57 - 26,86]	31,42 ans [31,30 - 31,54]	36,44 ans [35,82 - 37,05]
35-39 ans	27,02 ans [26,73 - 27,31]	32,15 ans [31,99 - 32,31]	36,43 ans [36,20 - 36,66]
40-64 ans	26,98 ans [26,46 - 27,50]	31,91 ans [31,60 - 32,23]	37,47 ans [37,03 - 37,92]
Etendue :	2,03 ans	1,06 ans	1,07 ans

Lecture du tableau : *en colonne*

Tableau 5.19 : Age moyen de l'homme par classe d'âge du couple

Age de l'homme	Age de la femme			Etendue
	20-29 ans	30-34 ans	35-44 ans	
20-29 ans	26,63 ans [26,50 - 26,76]	27,52 ans [27,14 - 27,90]	26,80 ans [25,69 - 27,91]	0,89 ans
30-34 ans	31,50 ans [31,41 - 31,60]	32,38 ans [32,27 - 32,50]	32,78 ans [32,31 - 33,25]	1,28 ans
35-39 ans	36,42 ans [36,21 - 36,63]	36,53 ans [36,38 - 36,68]	37,04 ans [36,82 - 37,26]	0,62 ans
40-64 ans	42,80 ans [41,94 - 43,66]	43,59 ans [42,56 - 44,61]	43,34 ans [42,49 - 44,19]	0,79 ans

Lecture du tableau : *en ligne*

Conclusion

A partir des issues de grossesse déclarées dans l'enquête rétrospective *European Studies of Infertility and Subfecundity* (1992), le risque de fausse couche a été analysé dans un modèle logistique.

Partant de la notion d'âge de la femme et d'âge de l'homme, nous sommes arrivés à la notion d'âge du couple. Le risque de fausse couche varie avec l'âge du couple selon trois niveaux de risque : (i) le risque de fausse couche est minimum lorsque la femme est âgée de 20-29 ans quel que soit l'âge de l'homme ou lorsque la femme est âgée de 30-34 ans et l'homme de 20-39 ans, (ii) le risque de fausse couche est à un niveau « élevé » lorsque la femme est âgée de 30-34 ans et l'homme de 40 ans et plus ou lorsque la femme est âgée de 35 ans et plus, et l'homme de 20-39 ans, (iii) le risque de fausse couche est « majeur » lorsque la femme est âgée de 35 ans et plus, et l'homme de 40 ans et plus.

En dehors des effets de l'âge, nous avons considéré différentes variables de contrôle dans le modèle logistique. Le rang de la grossesse, le pays, la consommation de tabac de la femme et de l'homme, le recours à l'I.V.G. dans le passé n'augmentent pas significativement le risque de fausse couche. Par contre, un "long" délai de conception, un passé de fausse couche et un passé de grossesse extra-utérine sont des facteurs de risque de la mortalité. Ces facteurs de risque amènent à conclure à l'existence d'un lien entre les différents types de difficultés à procréer : les couples qui rencontrent des obstacles cumulent les embûches à chaque étape de la reproduction (passé de décès spontané du conceptus, risque de mettre plus de temps pour concevoir, risque de fausse couche).

Chapitre 6 :

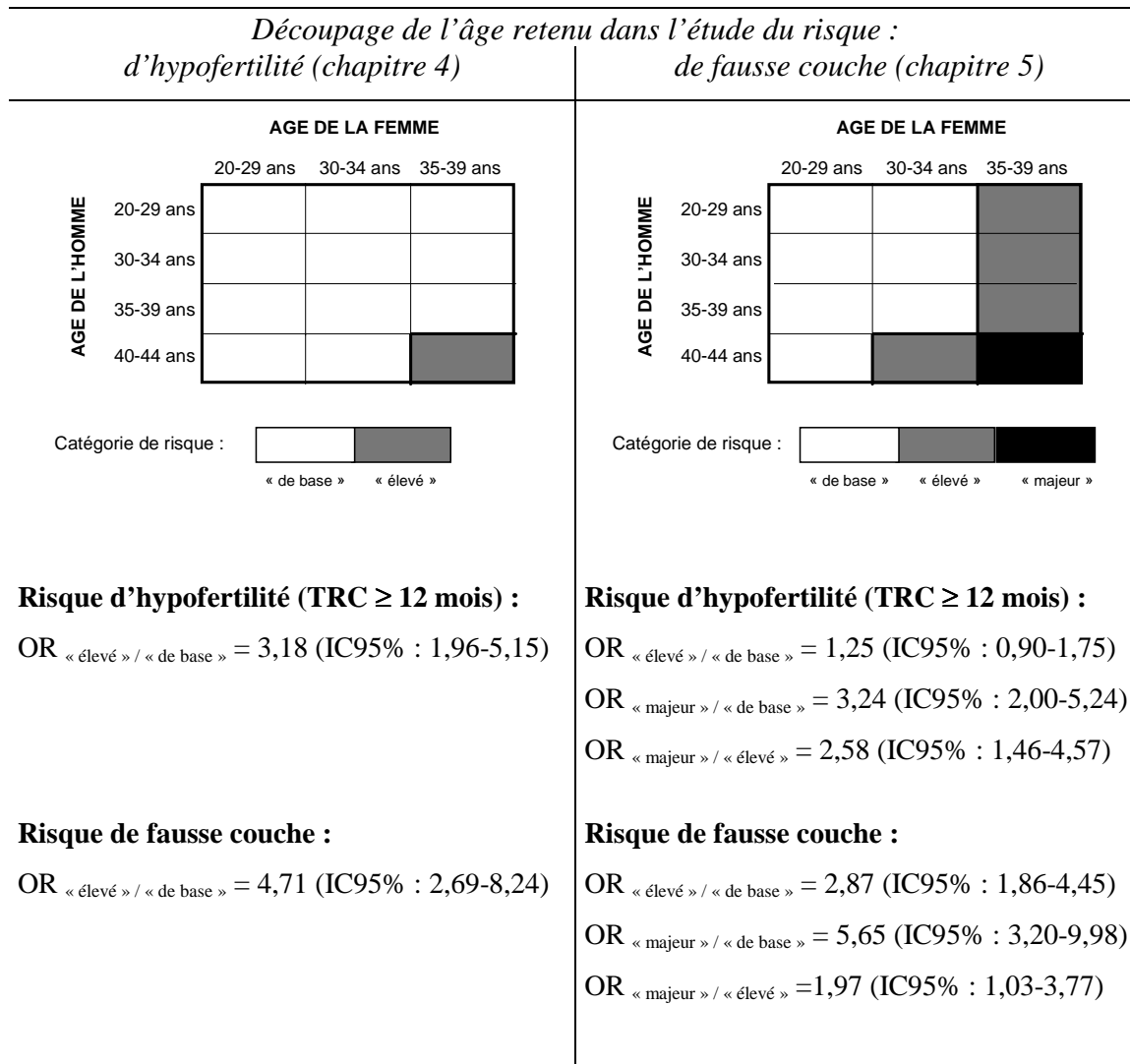
Baisse de la fertilité avec l'âge ... du couple

L'objectif de ce chapitre est de reprendre les résultats des chapitres quatre et cinq afin de discuter de manière plus globale la baisse de la fertilité avec l'âge.

1. Effet de l'âge : risque d'hypofertilité et risque de fausse couche

La fertilité du couple a été mesurée par le risque d'hypofertilité (mettre plus d'une année pour obtenir une conception) (chapitre 4) et par le risque de fausse couche (chapitre 5). Les effets de l'âge ne sont pas identiques sur ces deux paramètres.

Dans le modèle du risque d'hypofertilité ($\text{TRC} \geq 12$ mois), nous avons conclu à une évolution du risque selon deux catégories d'âge (Figure 6.1, gauche). Dans le modèle du risque de fausse couche, nous avons conclu à une évolution du risque selon trois catégories d'âge (Figure 6.1, droite). Nous avons estimé les odds ratio du risque d'hypofertilité et du risque de fausse couche selon ces deux découpages (Figure 6.1). Le risque de fausse couche augmente de manière plus précoce et plus nette que le risque d'hypofertilité. Cette conclusion est en accord avec les hypothèses proposées actuellement (cf. première partie).



Les odds ratio du risque d'hypofertilité sont ajustés sur : le pays, le rang de l'exposition, l'activité sexuelle, la consommation de tabac de la femme et la consommation de tabac de l'homme.

Les odds ratio du risque de fausse couche sont ajustés sur : le pays, le rang de la grossesse, la consommation de tabac de la femme, la consommation de tabac de l'homme, le délai de conception, un passé de fausse couche, un passé de grossesse extra-utérine, un passé d'I.V.G..

Figure 6.1 : Effets de l'âge (en deux et trois catégories)

sur le risque d'hypofertilité (TRC ≥ 12 mois) et sur le risque de fausse couche

2. Effet de l'âge : une histoire de couple

A partir de modèles logistiques, nous avons analysé les effets de l'âge sur le risque d'hypofertilité et sur le risque de fausse couche. Afin d'étudier l'effet conjoint de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme, nous avons proposé une variable "âge du couple" rendant compte à la fois de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme.

A partir de cette variable, nous avons montré que la fertilité (l'aptitude à concevoir et l'aptitude à mener à terme une grossesse) diminuait avec l'âge. Cet effet de l'âge s'exprime principalement par un effet d'interaction entre les effets de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme : c'est la rencontre entre une femme "âgée" et un homme "âgé" qui conduit le couple à avoir des difficultés à concevoir et à mener à terme une grossesse.

La notion de "âgé" n'est pas parallèle chez la femme et l'homme : chez l'homme, les premiers effets de l'âge apparaissent après 40 ans alors que chez la femme ils apparaissent majoritairement après 35 ans (et dans une moindre mesure, sur le risque de fausse couche, à partir de 30-34 ans). Nous pouvons donc conclure à un effet de l'âge de l'homme plus tardif que celui de l'âge de la femme. Cette conclusion est en accord avec les premiers travaux menés sur la fécondabilité effective en fonction des âges de la femme et de l'homme dans des populations en régime de fécondité naturelle (cf. chapitre 3). Cependant, ces travaux indiquaient un effet de l'âge de l'homme très tardif : souvent après 50 ans. Notre étude montre un effet de l'âge de l'homme plus précoce, qui intervient dès 40 ans.

Dans la première partie, nous avons également évoqué l'existence d'un débat sur l'âge d'altération de la fertilité féminine : 30 ou 35 ans ? A partir de cette étude, nous concluons à un effet majeur de l'âge de la femme après 35 ans. Cependant, lorsque son partenaire est âgé de plus de 40 ans, un effet de l'âge de la femme apparaît sur le risque de fausse couche dès 30 ans. La prise en compte de l'âge de l'homme permet donc d'éclairer sous un jour nouveau ce débat : l'existence d'un effet de l'âge de la femme dès 30 ans dépendrait de l'âge de son conjoint.

Ce travail met en évidence une notion importante : celle d'intrication entre les paramètres de la fertilité féminine et les paramètres de la fertilité masculine. Cette intrication avait déjà été mise en évidence dans les causes d'infécondité des couples venant consulter. Ainsi, en conclusion de l'étude multicentrique menée auprès de couples consultant pour infécondité dans trois départements français entre 1988 et 1989 (Thonneau 1991, 1992b, 1992c), Patrick Thonneau *et al.* concluent : « Les résultats de cette étude confirment que l'infécondité est essentiellement une "affaire de couple". Dans 39% des cas, l'homme et la femme présentent chacun des troubles de leurs fonctions de reproduction » (Thonneau 1992c : 31). Daniel Schwartz résume cette idée d'intrication des paramètres féminins et masculins : « Le couple apporte sa mise par les fertilités de l'homme et de la femme étroitement, quantitativement intriquées, l'hypofertilité d'un des partenaires pouvant être compensée par la bonne fertilité de l'autre. En fertilité-stérilité, l'unité de base est le couple » (Schwartz 1985 : 24). Nous avons donc renoncé à conclure sur un effet de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme sur la fertilité, et nous préférons conclure à un effet de l'âge du couple sur la fertilité.

Conclusion (2^e partie)

Dans cette deuxième partie, nous avons étudié la baisse de la fertilité avec l'âge de la femme et l'âge de l'homme à partir d'une enquête européenne rétrospective dite *European Studies of Infertility and Subfecundity* conduite en 1992. Dans un premier temps (chapitre 4), nous avons analysé le risque d'hypofertilité (mettre plus d'une année pour concevoir), et dans un deuxième temps (chapitre 5), le risque de fausse couche.

Nous avons mis en évidence une augmentation importante du risque d'hypofertilité et du risque de fausse couche chez les couples dont la femme est âgée de 35 ans et plus et l'homme est âgé de 40 ans et plus. Dans les deux cas, l'augmentation du risque est lié à cette rencontre entre une femme et un homme "âgés". Ces résultats mettent en évidence une altération de la fertilité avec l'âge du couple.

La baisse de la fertilité avec l'âge est due principalement à une augmentation du risque de fausse couche : ce risque augmente de manière plus précoce avec l'âge de la femme et de manière plus importante que le risque d'hypofertilité.

Nous concluons également à l'existence d'un "cumul" des problèmes de fertilité : les couples qui ont des difficultés pour concevoir sont également des couples qui présentent un risque accru de fausse couche, même après contrôle des effets de l'âge.

Dans la troisième partie, nous allons analyser la fertilité du couple à partir d'un modèle biologique afin d'étudier plus précisément les paramètres féminins et les paramètres masculins pouvant induire cet effet de l'âge sur la fertilité du couple.

PARTIE 3 :

Modélisation de la fertilité

à partir des paramètres biologiques

Introduction (3^e partie)

Dans la première partie, nous avons analysé les travaux sur l'évolution de la fertilité avec l'âge et nous avons conclu qu'un modèle biologique pourrait être une piste intéressante pour cette étude. Puis, dans la deuxième partie, nous avons mis en évidence un effet de l'âge de la femme et un effet de l'âge de l'homme sur la fertilité du couple. Dans cette troisième partie, nous avons construit un modèle biologique de la fertilité afin de développer cette analyse des effets de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme sur la fertilité et d'en préciser les modes d'action.

Cette voie de recherche n'a pratiquement pas été explorée et les modèles biologiques proposés sont de la forme :

$$P = P_o \times P_f \times P_v$$

- où :
- P : est la fécondabilité effective
 - P_o : est la probabilité que l'ovule soit émis
 - P_f : est la probabilité que l'ovule soit fécondé sachant qu'il a été émis
 - P_v : est la probabilité que l'oeuf soit viable (c'est-à-dire le complément à un du risque total de décès du conceptus) sachant qu'une fécondation est survenue

Dans ce modèle (ainsi que dans celui plus élaboré de 1988 construit par Wood et Weinstein¹), la femme est "présente" (à travers ses gamètes, les ovules) avec le terme P_o . Par contre, l'homme n'est pas "explicitement" présent (il n'est pas fait mention des spermatozoïdes). Cette "absence" de l'homme peut surprendre :

« Il est assez étonnant à ce propos que la modélisation, proposée par Schwartz (1981b) sur les problèmes relatifs à la fécondabilité, esquive de fait cette question. La probabilité d'obtenir une grossesse au cours d'un cycle y est définie comme "le produit des probabilités que soit émis un ovule fécondable (P_o), qu'il soit fécondé (P_f) et que l'oeuf formé soit viable (P_v)". Pourquoi donc donner un statut différent à la spermatogenèse et à l'ovulation et confondre dans la probabilité (P_f) deux séquences distinctes à savoir l'émission de sperme fécondant et la fécondation de l'ovule ? » (Tain 1998 : 58).

¹ Le modèle de Wood et Weinstein (1988) est présenté dans l'annexe A.

Nous verrons comment le terme P_f peut être modélisé afin de rendre compte de ces « deux séquences distinctes à savoir l'émission du sperme fécondant et la fécondation de l'ovule ». Notre démarche nous a conduit à redéfinir le terme P_f en passant de l'idée de « probabilité que l'ovule soit fécondé » à l'idée de « probabilité qu'un spermatozoïde féconde un ovule ».

Pour étudier les effets de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme, le modèle biologique de la fertilité, $P = P_o \times P_f \times P_v$, est construit en trois étapes² :

- Chapitre 7, la probabilité que l'ovule soit émis (P_o) est estimée.
- Chapitre 8, la probabilité qu'une spermatozoïde féconde un ovule (P_f) est modélisée.
- Chapitre 9, les différentes fécondabilités (totale, reconnaissable et effective) sont estimées en développant l'analyse de la probabilité que l'œuf soit viable (P_v).

² La construction d'un modèle biologique de la fertilité nécessitait des notions sur les mécanismes physiologiques de la reproduction humaine. Dans ce domaine, nous nous sommes appuyé principalement sur les ouvrages de Thibault (1991) et de Denis-Pouxviel (1996).

Chapitre 7 : Probabilité qu'un ovule soit émis

La première étape dans la construction du modèle biologique de la fertilité ($P = P_o P_f P_v$) est d'étudier le terme P_o , c'est-à-dire la probabilité qu'un ovule soit émis.

L'appareil reproducteur féminin fonctionne selon un rythme cyclique. Un cycle menstruel dure approximativement 28 jours et il est marqué, vers le 14^e jour, par l'émission d'un ovule. Le processus d'ovogenèse conduisant à l'expulsion du gamète femelle peut connaître des échecs, dans ce cas le cycle est dit anovulatoire. Vers 25 ans, la probabilité qu'un cycle soit ovulatoire est de l'ordre de 95% (Vollman 1977). Cette probabilité varie en fonction de l'âge de la femme.

1. Limites des estimations de la probabilité d'ovulation

√ **Données sur la probabilité d'ovulation en fonction de l'âge**

Ainsi que Metcalf le notait en 1983, peu de travaux ont été menés sur la probabilité d'ovulation : « By comparison with the extensive data available on menstrual cyclicity, relatively little is known about the incidence of ovulation in normal women. » (Metcalf 1983 : 645). En 1995, lors d'une revue bibliographique analysant les travaux sur le cycle menstruel, Harlow et Ephross indiquaient que les données sur la probabilité d'ovulation provenaient principalement de quatre études : Matsumoto *et al.* (1962), Döring (1969), Vollman (1977), Metcalf (1983).

La survenue de l'ovulation durant un cycle peut être mesurée : (i) soit par la méthode des températures, l'ovulation y est détectée par le pic de température qui survient quelques heures à 2 jours après l'émission de l'ovule¹ (cette méthode est celle utilisée par Matsumoto *et al.*, Döring et Vollman), (ii) soit par des tests urinaires

¹ « Ovulation is believed to occur usually zero to two days before the BBT shift (Hartman 1962), i.e. one to three days before the rise in BBT. Vollman, 1977, pp. 159-173, showed that intermenstrual pain occurs an average of 2.5 days before the BBT rise ; in one subject, the means and SD for this for 246 cycles

(méthode utilisée par Metcalf). La première méthode, celle des températures, présente l'inconvénient d'une marge d'erreur plus grande (Mouzon 1984 ; Quagliarello 1986), mais la rareté des études nous a conduit à utiliser également ces données plus anciennes. Nous avons retenu trois des quatre études citées précédemment car elles avaient analysé la probabilité d'ovulation en fonction de l'âge de la femme² : Döring (1969), Vollman (1977)³, Metcalf (1983).

√ Estimations de la probabilité d'ovulation en fonction de l'âge

Les estimations de ces trois études sont rapportées sur la Figure 7.1. Globalement, elles sont cohérentes entre elles bien que les estimations de Vollman indiquent un effet de l'âge moins net que les deux autres études.

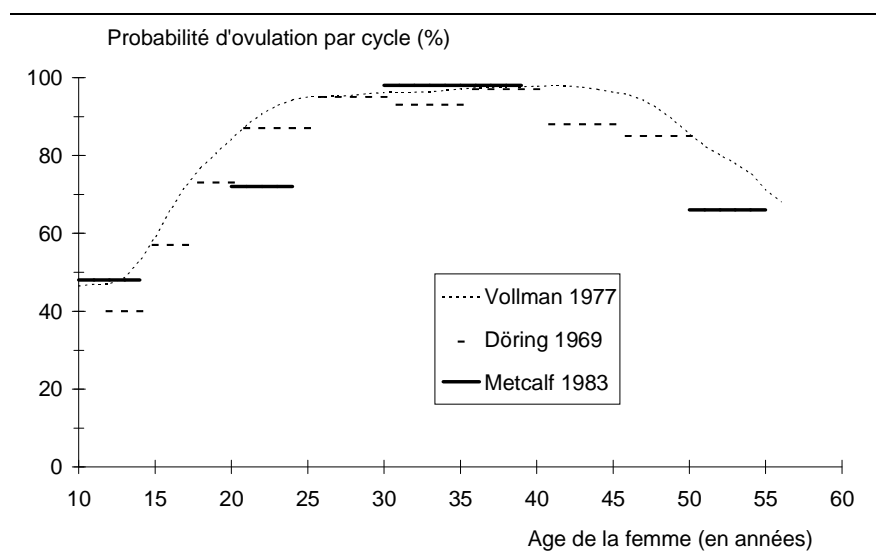


Figure 7.1 : Probabilité d'ovulation en fonction de l'âge de la femme

√ Discussion des estimations de la probabilité d'ovulation en fonction de l'âge

La probabilité d'ovulation reste toujours à un niveau élevé (Figure 7.1). Elle ne tend jamais vers zéro, avec une probabilité d'ovulation supérieure à 65% après 50 ans.

werre 2.0 and 1.5 days, respectively. Intermenstrual pain appears to correlate well with ovulation (Hartman 1962). » (Royston 1982 : 400).

² Matsumoto *et al.* (1962) analysent la probabilité d'ovulation uniquement en fonction de la durée du cycle menstruel.

³ Les estimations de Vollman (1977) sont présentées à partir de sources secondaires (en particulier Wood 1988). Les recherches entreprises pour consulter l'ouvrage de Vollman (1977) se sont soldées par un échec : l'ouvrage a pu être repéré uniquement aux Etats-Unis (Library of Congress) et les demandes répétées de prêt inter-bibliothèques faites par la bibliothèque de l'INED n'ont pas abouti.

Cependant, les probabilités d'ovulation estimées dans ces études aux âges jeunes et élevés sont difficiles à interpréter : à quelle population de femmes se rapportent-elles ? Pour être incluses dans ces études, les femmes devaient être menstruées et avoir des cycles assez réguliers pour permettre la détection du jour de l'ovulation. Autrement dit, les populations d'étude sont sélectionnées sur trois critères : leur âge à la ménarche, leur âge à la ménopause et la régularité de leurs cycles menstruels. Ce mode de sélection pourrait entraîner une sur-estimation de la probabilité d'ovulation aux âges extrêmes.

Par ailleurs, ces études portent sur des cohortes de femmes suivies dans le temps : chaque femme compte pour plusieurs cycles, sans que cet effet "nombre de cycles" soit contrôlé. Les femmes à cycles longs ont donc un poids moindre dans le calcul de la probabilité d'ovulation que les femmes à cycles courts. Or, la probabilité d'ovulation varie en fonction de la durée du cycle menstruel, même après contrôle de l'âge de la femme (Metcalf 1983 ; Matsumoto 1962) : les cycles longs ont une probabilité plus élevée d'être anovulatoires. Le non contrôle de cet effet "nombre de cycles" pourrait entraîner une sur-estimation de la probabilité d'ovulation après 40 ans.

Afin d'analyser la probabilité d'ovulation en contrôlant l'effet de ces trois facteurs (5^e section), nous allons étudier : l'âge à la ménarche (2^e section), l'âge à la ménopause (3^e section) et la durée des cycles menstruels en fonction de l'âge (4^e section).

2. Age à la ménarche

√ Mise en route du fonctionnement cyclique de l'appareil reproducteur féminin

La mise en route du fonctionnement cyclique de l'appareil reproducteur féminin est marquée par un événement facilement identifiable : la survenue des premières règles qui prend le nom de ménarche (du grec *mèn*, le mois, et *archos*, le chef, le premier). Les premières menstruations indiquent que l'utérus a commencé son fonctionnement cyclique. La mise en route de la ponte ovulaire peut être décalée, et la probabilité que les premiers cycles soient anovulatoires est très élevée (Apter 1987 ; Borsos 1986 ; Metcalf 1980, 1983b). Cependant, elle n'est pas nulle et une ovulation peut survenir dès le premier cycle (avant la survenue des premières menstruations) et conduire à une

conception (de tels cas ont été rapportés par Döring 1963⁴ et Bender 1969). La normalisation du fonctionnement de l'appareil reproducteur nécessite plusieurs années et les premières années de la vie fertile de la femme sont marquées par des altérations du fonctionnement cyclique (Borsos 1986 ; Talbert 1985 ; Vihko 1984 ; Apter 1983 ; Metcalf 1983b ; MacMahon 1982). Aux premiers cycles (souvent) anovulatoires succèdent des cycles marqués par une probabilité d'ovulation qui augmente avec le nombre d'années écoulées depuis le commencement du fonctionnement cyclique (Tableau 7.1).

Tableau 7.1 : Probabilité d'ovulation en fonction du nombre d'années post-ménarche (d'après données de Metcalf 1983b : 215, tableau 2)

Années post-ménarche	Nombre de cycles observés	Probabilité d'ovulation (%)
+ 0 an	92	45
+ 1 an	94	47
+ 2 ans	86	60
+ 3 ans	74	59
+ 4 ans	54	83
+ 5-8 ans	117	84

√ Distribution de l'âge à la ménarche

La survenue des premières menstruations est un événement identifiable sans ambiguïté par chaque femme, et assez remarquable pour constituer une information qui peut être demandée rétrospectivement. Les données rétrospectives peuvent néanmoins être soumises à des biais de mémoire (Livson 1962 ; Damon 1969)⁵.

La distribution de l'âge aux premières menstruations proposée par Tréolar (1974) reste une référence souvent citée. Reposant sur l'observation de 324 étudiantes à l'Université du Minnesota (U.S.A.) entre 1934-1938⁶, cette distribution est caractérisée

⁴ Parkes (1976 : 18) indique que des cas de grossesses avant la ménarche sont présentés dans l'article de Döring (1963). D'autre part, Tréolar (1974) écrit : « Pregnancy is known to occur occasionally before the first menstrual flow. » (Tréolar 1974 : 99).

⁵ Livson et McNeill (1962), Damon *et al.* (1969) concluent que ces biais de mémoire ne se traduisent ni par une sur- ou une sous-estimation systématique, ni par un tassement de la distribution autour de la médiane.

⁶ L'information sur l'âge à la ménarche a été collectée de manière rétrospective auprès des étudiantes. Sur la qualité des données, Tréolar écrit : « We believe that recall of age at menarche by these students as they enter university life is highly reliable. Menarche is an epochal event in the life of any girl. She is reminded of this physiological coming-of-age throughout succeeding years every time her medical history

par un âge moyen à la ménarche de 13,1 ($\pm 1,4$) ans⁷ (Tableau 7.2). Cependant, l'utilisation de cette distribution est discutable car elle est construite sur une génération américaine assez ancienne (pubères vers 1930). D'une part, l'âge à la ménarche varie selon les pays (Eveleth 1976), et d'autre part l'âge à la ménarche a diminué dans l'ensemble des pays industrialisés depuis un siècle (Ducros 1978 ; Rosenberg 1988 ; Hulanicka 1991 ; Loukid 1996). En France, entre 1840 et 1974, l'âge moyen a décliné de manière presque linéaire, passant en moyenne de 15,2 à 12,8 ans (Ducros 1978). Cette évolution serait liée à l'amélioration de l'alimentation (Elizondo 1992). Nous avons donc étudié des données françaises plus récentes.

L'enquête « Analyse du Comportement Sexuel des Jeunes » (A.C.S.J.)⁸ réalisée en France en 1994 auprès des 15-18 ans, offre l'opportunité d'étudier la distribution de l'âge à la ménarche sur une population de jeunes filles ayant récemment vécu l'événement. A partir de ces données, nous avons estimé la distribution de l'âge à la ménarche (La Rochebrochard 1999, 2000). L'échantillon est constitué de 2 834 jeunes filles des générations nées en 1975-1978. Lors de l'enquête, 99,1% des jeunes filles ont déclaré être menstruées. Pour les 0,9% filles restantes, l'âge à la ménarche est censuré par la date de l'enquête (0,6%) ou bien l'information est manquante (0,3%). Nous avons construit une table de puberté (Tableau 7.2). L'âge à la ménarche moyen est de 12,6 ($\pm 1,7$) ans.

is taken. In nearly all cases in our tests, memory of age does not seem to dim for 20 years or more. » (Tréolar 1974 : 90-91).

⁷ Ces statistiques sont calculées à partir de l'âge en années révolues (âge au dernier anniversaire).

⁸ Cette enquête et ses résultats sont présentés dans un ouvrage publié sous la direction de H. Lagrange (1997). Elle a été réalisée en complément de l'enquête « Analyse des Comportements Sexuels en France » (A.C.S.F.) de 1990 (Spira 1993b).

Tableau 7.2 : Distribution de l'âge à la ménarche des américaines (Tréolar 1974) et des françaises (A.C.S.J. 1994)

Age à la ménarche (en années révolues)	Distribution pour 1 000 femmes	
	Américaine	Française
9	0	5
10	12	35
11	93	125
12	244	300
13	321	295
14	185	175
15	99	53
16	34	10
17	6	1
18	3	1
19	3	

Note : Les effectifs estimés de la distribution française ont été arrondis afin d'obtenir un total de 1 000.

3. Age à la ménopause

√ Arrêt du fonctionnement cyclique de l'appareil reproducteur féminin

A priori, l'arrêt du fonctionnement cyclique de l'appareil reproducteur féminin devrait être facile à définir : il est marqué par la survenue des dernières menstruations de la femme ; cet événement prend le nom de ménopause (du grec *mèn*, le mois, et *pausis*, cessation). Cependant, durant la décade qui précède la ménopause, la durée des cycles menstruels devient de plus en plus variable, avec une probabilité de cycles longs qui augmente progressivement⁹. La période pré-ménopausique est donc marquée par des périodes d'aménorrhées. Cette irrégularité dans les menstrues rend difficile le diagnostic de ménopause : une période d'aménorrhée qui se prolonge peut être soit temporaire soit définitive. Pour surmonter ce problème de définition de la ménopause, le clinicien a recours à un critère statistique basé sur un seuil temporel : « une année après les dernières règles spontanées, on estime que 90% des femmes de plus de 45 ans sont ménopausées » (Taurelle 1990 : 10)¹⁰. L'âge à la ménopause est alors défini comme l'âge au dernier anniversaire lorsque se produisent les dernières menstruations avant un

⁹ L'analyse des variations de la durée des cycles menstruels avec l'âge est menée section n°4.

¹⁰ Cette citation est tirée de la première édition (1990). Dans la deuxième édition (1997), le commentaire est moins explicite : « En pratique, on estime que l'on peut poser le diagnostic de ménopause chez une femme de plus de 45 ans après une année d'aménorrhée spontanée. » (Taurelle 1997 : 4).

arrêt de celles-ci pendant une période d'au moins douze mois chez une femme âgée de plus de 45 ans. La ménopause se situe en moyenne vers 48-50 ans. Lorsqu'elle survient avant 40 ans (une autre définition fixe la limite à 35 ans), la ménopause est qualifiée de précoce ; après 55 ans, elle est qualifiée de tardive (Taurelle 1997 : 5).

Généralement abordée en terme de signes cliniques (arrêt des menstruations, bouffées de chaleur, perte de tonus, déprime ...), la ménopause est avant tout un élément du vieillissement de l'appareil reproducteur féminin : « La ménopause est l'arrêt définitif des cycles menstruels du fait des ovaires » (Netter 1991 : 611). La survenue de la ménopause serait liée au franchissement d'un seuil critique du nombre de follicules contenus dans les ovaires (Ginsburg 1991 ; Richardson 1987, 1990, 1993) : « There is little doubt that the ovarian exhaustion of follicles is the pacemaker of reproductive senescence in women. » (vom Saal 1988). Le stock de gamètes femelles (4 à 7 millions de follicules) est constitué durant le développement embryonnaire de la femme, aucun gamète ne pouvant être créé par la suite. Ce stock originel va se vider selon deux mécanismes : d'une part avec la ponte ovulaire durant les cycles menstruels et d'autre part selon un phénomène d'astrésie (qui est un processus biologique menant à la disparition progressive des follicules ovariens, et qui débute dès la fin de la constitution du stock de gamètes). Parmi les gamètes du stock originel, 99,99% disparaîtront par astrésie (Ginsburg 1991) ; c'est donc uniquement 0,01% du stock originel qui sera émis lors des ovulations. L'épuisement de ce stock folliculaire a été modélisé par un modèle bi-exponentiel (Faddy 1992 ; Gougeon 1994) reposant sur l'hypothèse d'une augmentation du taux d'astésie vers 37-40 ans¹¹ :

$$N(a) = \begin{cases} \exp(13,764) \exp(-0,097 a) & \text{pour } N(a) \geq 25\,000 \\ \exp(19,014) \exp(-0,237 a) & \text{pour } N(a) \leq 25\,000 \end{cases} \quad (\text{Modèle de Faddy 1992})^{12}$$

avec :

a : l'âge de la femme (en années)

$N(a)$: le nombre de follicules dans la réserve ovarienne à l'âge a

¹¹ Faddy (1992) indique un âge de 37,5 ans ; Gougeon (1996) indique un âge de 38 ans ; Richardson *et al.* (1987, 1990, 1993) et Gosden et Faddy (1994) estiment que l'augmentation se situe une dizaine d'années avant la survenue de la ménopause.

¹² Le modèle de Faddy *et al.* (1992) ajuste des données observées sur un échantillon de 110 femmes reconstitué à partir de 6 observations issues de Block 1952, 43 observations issues de Block 1953, 9 observations issues de Richardson 1987 et 52 observations issues de données non publiées fournies par Gougeon.

La ménopause surviendrait lorsque le stock de gamètes passe en dessous d'un seuil qui pourrait être variable selon les femmes (Faddy 1996 ; Richardson 1987). Au moment de la ménopause, les ovaires contiennent encore des follicules, de un millier à quelques milliers (Faddy 1992 ; Richardson 1993). Ces follicules peuvent entamer des cycles de maturation folliculaire (Metcalf 1988). Il peut même survenir une ovulation (Gebbie 1995), et dans certains cas très rare une grossesse : ainsi, au cours d'une enquête auprès de médecins, Jamin *et al.* (1995) ont recensé 116 cas de grossesses survenues après un diagnostic de ménopause. L'épuisement total du stock folliculaire n'intervient que douze à vingt-quatre mois après la ménopause. (Faddy 1992 ; Richardson 1993). Cette possibilité (extrêmement rare) de grossesses post-ménopausiques démontre que l'acquisition de la stérilité (en terme d'état *définitif et complet*) ne survient pas toujours avant la ménopause¹³.

La ménopause est l'événement marquant d'un processus plus global de vieillissement qui débute plusieurs années avant la survenue des dernières règles. Ce vieillissement est marqué par une altération du contrôle hormonal du fonctionnement cyclique de l'appareil reproducteur : les hormones sexuelles (oestrogènes et progestérone) diminuent tandis que les taux de gonadotrophines (FSH et LH) augmentent (Dewailly 1995 ; Lee 1988 ; Lenton 1988). Ces dérèglements hormonaux entraînent une altération de la maturation folliculaire et un risque accru de cycle anovulatoire. Au niveau clinique, ils se traduisent par une variabilité de la durée des cycles menstruels.

Après 40 ans, la probabilité d'ovulation dépend de l'état d'avancement du processus de vieillissement. Ainsi Metcalf (1979, 1988) a étudié la probabilité d'ovulation chez des femmes âgées de 40-55 ans en fonction des caractéristiques de leur cycles menstruels. Il constate que la probabilité d'ovulation dépend du statut de la femme : si la période pré-ménopausique n'est pas commencée (cycles menstruels réguliers), la probabilité d'ovulation reste élevée quel que soit l'âge de la femme, alors qu'elle chute de manière importante chez les femmes en période pré-ménopausique (caractérisée par des cycles menstruels irréguliers). Metcalf conclut que la probabilité

¹³ « Women become less fertile as they approach the menopause. There is nevertheless still the potential for conception if ovulation occurs. Normal practice is to advise women to continue to use contraception for one year following cessation of menstruation if this happens at age 50 years or above, and for two years if menses stop before 50 years. » (Gebbie 1995 : 221).

d'ovulation après 40 ans doit être étudiée en fonction du statut de la femme et non pas en fonction de son âge : « It has been claimed that there is an inverse relationship between age and ovulation frequency in women over 40 years (Döring 1969). In this report it is shown that it is the onset of oligomenorrhoea¹⁴ and not age as such which is associated with a decline in the incidence of ovulation in older women. More than 89% of the women aged ≥ 50 years reported recent changes in menstrual cycle length compared with only 23.5% of those aged 40-44 years. The difference was reflected in the lower frequency of ovulatory cycles in the older group. When women with oligomenorrhoea were excluded, however, the age effect disappeared, and almost all of the women with an unchanging record of 21-35 day menstrual cycles ovulated in every cycle during the period of study, irrespective of age. » (Metcalf 1979 : 46).

√ **Distribution de l'âge à la ménopause**

« Les études précises sur l'âge de la ménopause dans la population ne sont pas nombreuses. Bien que le phénomène soit parfaitement banal, puisqu'il concerne toutes les femmes dans une tranche d'âge relativement étroite, il présente - il est vrai - quelques difficultés d'observation. » (Leridon 1997 : 330). De fait, plusieurs "difficultés" entravent la collecte de données sur la ménopause :

- Contrairement à la ménarche, l'identification de la ménopause n'est pas sans ambiguïté (du fait des périodes d'aménorrhées en période pré-ménopausique). Les déclarations rétrospectives des femmes sur sa survenue sont donc plus sujettes à caution.
- Les réponses fournies pourraient être soumises à un biais de mémoire menant à une sous-estimation de l'âge à la ménopause (MacKinlay 1972 ; Hahn 1997).
- Les réponses pourraient être soumises à un biais de déclaration avec une nette tendance à déclarer des âges divisibles par cinq (MacKinlay 1972 ; Boldsen 1990).
- Dans le cas d'échantillons de femmes n'étant pas toutes ménopausées, l'effet des censures n'est généralement pas contrôlé (Boldsen 1985 ; Boldsen 1990).

Nous rapportons ici la distribution de l'âge à la ménopause observée par Tréolar (1974) sur les 324 étudiantes du Minnesota (cf. section sur la ménarche) suivies jusqu'à

¹⁴ *Oligoménorrhée* : Diminution de la fréquence des menstruations, règles rares. Vollman (1966) a défini statistiquement l'oligoménorrhée comme la survenue de cycles d'une durée supérieure à la durée moyenne plus deux écarts types.

la ménopause¹⁵. Ce choix présente deux avantages. Premièrement, l'information a été collectée de manière prospective ce qui évite les biais de mémoire, les biais de déclaration et les problèmes de définition de l'âge à la ménopause. Ces avantages expliquent que les données de Tréolar restent une référence souvent citée : « This study [Tréolar (1974)] forms the ideal base for the assessment of the distribution of age at menopause. » (Boldsen 1990 : 296). Deuxièmement, la distribution de l'âge à la ménarche est également disponible sur cette population (Tableau 7.2) ce qui permettra par la suite de discuter une possible corrélation entre ces deux événements. L'inconvénient majeur de ces données est un possible biais de sélection : les femmes ayant une ménopause tardive sont susceptibles d'être sorties de l'étude avant la survenue de leur ménopause.

Dans notre modèle biologique, le choix de ces données anciennes et américaines repose sur deux hypothèses : d'une part l'existence d'une homogénéité de l'âge à la ménopause entre une population de femmes américaines blanches et une population de femmes européennes ; et d'autre part l'absence d'évolution historique notable de l'âge à la ménopause.

- Pour la première hypothèse, nous nous rapportons à l'étude de Rahman et Menken (1993). A partir de 24 estimations de l'âge à la survenue de la ménopause dans différentes populations¹⁶, ces auteurs concluent : « Despite methodological problems (recall bias, digit clustering) in existing studies, there is a striking degree of consensus about the age at cessation of menstruation, at least among Caucasian women. The median is about 50 years, with reports ranging from 49.8 years to 51.4 years. Reported values for non-Caucasian women vary more, ranging from 43.4 in Pujabi women to 49.7 years in South African Bantu women. » (Rahman 1993 : 65). Des études ont analysé les paramètres susceptibles de modifier l'âge à la ménopause : âge à la puberté, parité, taille et poids, prise antérieure d'une contraception orale, consommation de tabac, etc.

¹⁵ Les 324 femmes retenues pour l'analyse ont été ménopausées selon un mode naturel. Dans cette étude la ménopause était définie par le critère suivant : « We accept menopause as an established fact only when the menses, or other "shows" of genital origin, cease for a full calendar year following the one in which the last flow was recorded. This is a more stringent requirement than accepting 12 months of unbroken amenorrhea. In some cases our pre-menopause records reveal intervals between 2 successive flows in excess of 12 months. Confirmation of menopause under our rule may require as much as one day short of 24 months. The last day of flow for the final menstrual period having been recorded when it occurred, we specify the date of natural menopause as the first day of the following period without sign of flow. » (Tréolar 1974 : 92).

¹⁶ Ces estimations sont tirées de deux sources : MacKinlay *et al.* (1985) et Gray (1976).

(Bromberger 1997 ; Brambilla 1989 ; MacKinlay 1985 ; Willet 1983 ; Goodman 1978). Parmi ces paramètres, seul le tabac a un effet significatif net sur l'âge à la ménopause et provoque une survenue plus précoce de la ménopause (Bromberger 1997 ; MacKinlay 1985, 1992 ; Brambilla 1989 ; Lindquist 1979) ; dans une moindre mesure, un régime alimentaire entraînant une perte de poids pourrait également être associé avec une survenue plus précoce de la ménopause (Bromberger 1997).

- La seconde hypothèse (stabilité historique de l'âge à la ménopause) est plus discutée : si certains concluent à une absence d'évolution (Rotten 1997 ; Taurelle 1997 ; Ginsburg 1991 ; Bengtsson 1981 ; Hennetier 1980), d'autres vont dans le sens d'une évolution historique (Leidy 1996 ; Flint 1978). D. Rotten résume bien le problème : « Aristote fixait l'âge de cessation des règles à la quarantaine chez la plupart des femmes. Il était suivi en cela par Hippocrate et les auteurs romains. Mais déjà les auteurs médiévaux adoptaient l'âge de 50 ans, donnée assez proche de la perception que nous avons actuellement. (...) Y a-t-il une évolution historiquement récente, comme cela a été le cas pour la puberté ? (...) Les données dont on dispose actuellement sont trop éparpillées pour répondre avec certitude à cette question. De plus, si une variation a lieu, son amplitude s'efface devant la variabilité liée aux principaux biais d'appréciation [biais de mémoire et biais de définition]. » (Rotten 1997 : 322-323)¹⁷.

Nous avons donc considéré que les données américaines de Tréolar sont une bonne estimation de l'âge à la ménopause pour les populations actuelles des pays industrialisés.

La distribution de l'âge à la ménopause est rapportée dans le Tableau 7.3 et sur la Figure 7.2, elle est caractérisée par un âge moyen à la ménopause de 49,5 ($\pm 3,0$) ans¹⁸.

¹⁷ Chronologiquement, Hippocrate (460 à 377 av. J.-C.) n'a pas « suivi » Aristote (384 à 322 av. J.-C.).

¹⁸ Ces statistiques sont calculées à partir de l'âge en années révolues (âge au dernier anniversaire).

Tableau 7.3 : Distribution de l'âge à la ménopause

Age à la ménopause (en années révolues)	Distribution pour 1 000 femmes	
	Observations (Tréolar)	Modèle Weibull
37	6	0
38	0	1
39	0	2
40	3	3
41	3	6
42	6	11
43	19	18
44	34	29
45	49	44
46	59	63
47	105	87
48	130	111
49	145	131
50	120	140
51	133	131
52	77	105
53	59	68
54	28	34
55	9	13
56	15	3

La distribution observée sur l'âge à la ménopause (Figure 7.2) est moins lisse que ne l'était celle observée sur l'âge à la ménarche. L'importance du bruit sur ces observations est liée à l'étendue des âges observés qui couvrent 20 années pour seulement 324 femmes dans l'échantillon alors que, pour la ménarche, cette étendue était de 10 années. L'importante variabilité de l'âge à la ménopause par rapport à celle de l'âge à la ménarche amène à conclure que la durée de la vie fertile de la femme est principalement déterminée par l'âge à la ménopause.

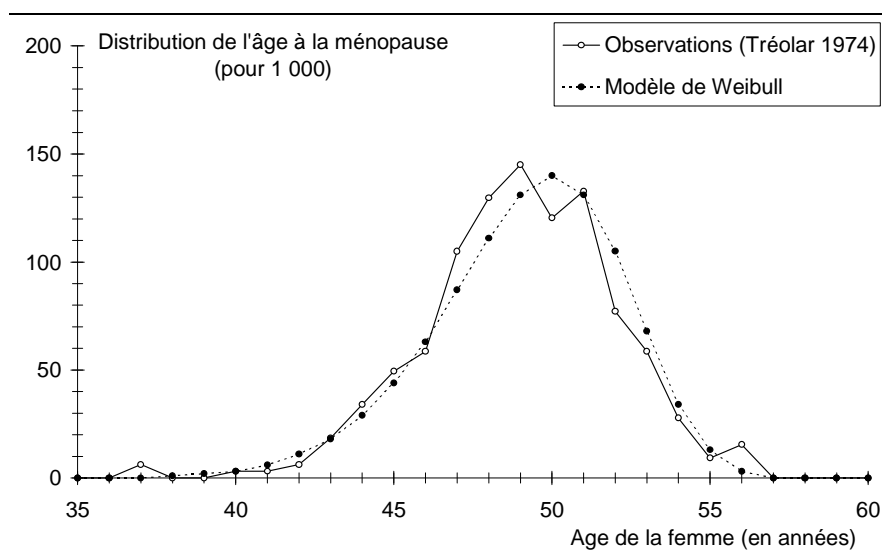


Figure 7.2 : Distribution de l'âge à la ménopause

✓ Modélisation de la distribution de l'âge à la ménopause

Nous avons mené des tests afin d'ajuster la distribution de la ménopause observée par Tréolar avec une loi usuelle. Le modèle de Weibull ajuste correctement les données observées entre 42 ans et 56 ans. Par contre, les données observées entre 37 ans et 41 ans (4 femmes) introduisent du bruit dans le modèle. Par conséquent, nous avons ajusté les données par un modèle de Weibull en estimant les paramètres par la méthode des moindres carrés sur l'intervalle 42-56 ans (Figure 7.3). La borne inférieure de l'âge à la ménopause a été fixée à 30 ans, le modèle de Weibull est alors défini par la fonction

de répartition : $F(x) = 1 - \exp\left(-\left(\rho (x - 30)\right)^\lambda\right)$ avec $x \in [30 ; +\infty[$. Nous estimons

les paramètres du modèle de Weibull à (Figure 7.2) : $\hat{\lambda} = 7,9258$ et $\hat{\rho} = 0,0478$.

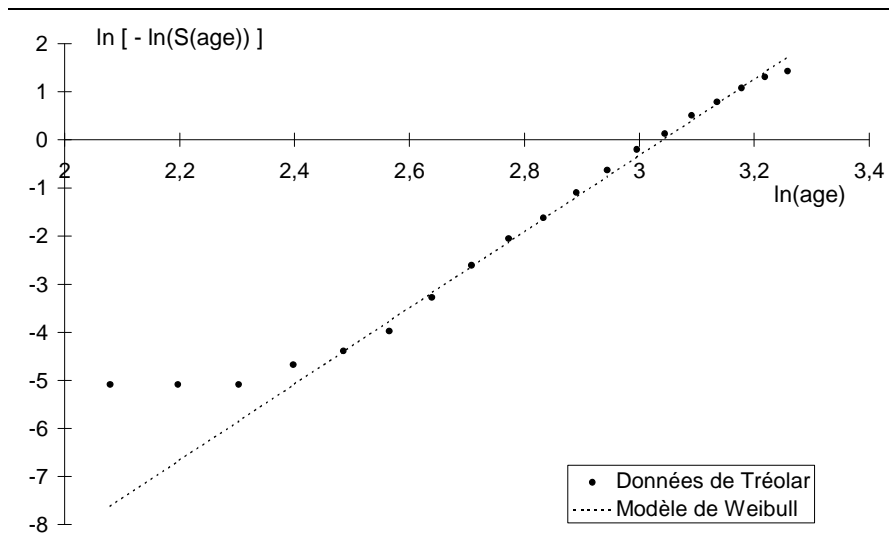


Figure 7.3 : Ajustement linéaire de la fonction de survie (S) de l'âge à la ménopause observée par Tréolar (1974) par un modèle de Weibull

La probabilité de survenue de la ménopause à x années révolues, c'est-à-dire dans l'intervalle $[x ; x+1 [$, est égale à :

$$F(x+1) - F(x) = \exp\left(-\left(\rho(x-30)\right)^\lambda\right) - \exp\left(-\left(\rho(x-29)\right)^\lambda\right)$$

La probabilité de survenue de la ménopause à x années révolues sous le modèle de Weibull est présentée dans le Tableau 7.3 et sur la Figure 7.2. L'âge médian à la ménopause est de 50,0 années, l'intervalle inter-percentiles 5%-95% est de : 44,4 - 54,0 années (avec un intervalle inter-percentiles 10%-90% de : 45,7 - 53,2 années). Les probabilités de survenue de la ménopause avant 35 ans et après 65 ans sont négligeables (respectivement $1,19 \cdot 10^{-5}$ et $1,18 \cdot 10^{-26}$).

D'autres modèles ont été proposés pour ajuster la distribution de l'âge à la ménopause, par exemple une loi logistique (Kline 1992 ; Brambilla 1989). Le modèle normal a plus particulièrement été envisagé mais il a été abandonné au profit d'un mélange de deux lois normales de même variance. Boldsen (1990) juge que le modèle de mélange de lois normales ajuste correctement les données de deux échantillons de femmes danoises (Clausager-Madsen 1942¹⁹ ; Villadsen 1985²⁰). Cependant, seul le modèle normal est envisagé comme alternative ; de plus, aucune explication n'est

¹⁹ Clausager-Madsen et Ytting (1942) ont observé un échantillon de 176 danoises nées en moyenne en 1880.

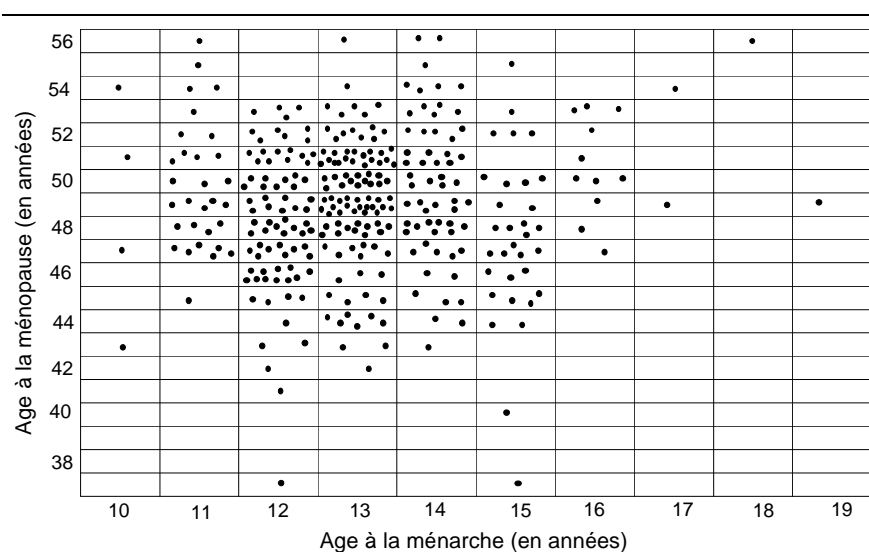
²⁰ Villadsen *et al.* (1985) ont observé un échantillon de 150 danoises nées en moyenne en 1933.

avancée pour justifier l'existence de deux sous-populations parmi la population de femmes.

√ Hypothèse d'indépendance entre la ménarche et de la ménopause

L'hypothèse d'indépendance entre la ménarche et la ménopause a donné lieu à de nombreuses spéculations, D. Rotten écrivait en 1997 : « Tout a été écrit plutôt que démontré. Pour certains, la ménarche précoce s'accompagne d'une ménopause précoce, et le mécanisme allégué est un épuisement prématuré du stock folliculaire. Pour d'autres, la ménarche précoce est associée à une ménopause tardive. » (Rotten 1997 : 325). Néanmoins, certaines études (Tréolar 1974 ; van Noord 1997) permettent une approche plus rigoureuse de la question.

Nous avons rapporté les distributions de l'âge à la ménarche (Tableau 7.2) et de l'âge à la ménopause (Tableau 7.3) sur l'échantillon de 324 femmes observées par Tréolar (1974). Pour ces femmes, les deux informations sont présentées sur la Figure 7.4.



Note : Chaque point représente une femme.

Figure 7.4 : Age à la ménarche et âge à la ménopause pour les 324 femmes observées par Tréolar (1974)

Le nuage de point (Figure 7.4) ne permet pas de mettre en évidence une corrélation entre l'âge à la ménarche et l'âge à la ménopause. Tréolar (1974 : 94) a vérifié que le coefficient de corrélation linéaire était « negligible from a practical point

of view » (Tréolar 1994 : 94) et que l'âge moyen à la ménopause, pour chaque âge à la ménarche, était distribué aléatoirement autour de l'âge moyen à la ménopause de l'ensemble de l'échantillon. Tous ces résultats soutiennent l'hypothèse d'indépendance entre l'âge à la ménarche et l'âge à la ménopause.

Les deux phénomènes, entrée et sortie de la vie fertile, sont indépendants sur l'échantillon observé par Tréolar (1974). Ce résultat est confirmé par les études plus récentes de Rebato (1988)²¹ et de van Noord *et al.* (1997)²². Biologiquement, les mécanismes de mise en route et d'arrêt de l'appareil reproducteur sont discutés. L'hypothèse la plus souvent avancée soutient l'idée que ménarche et ménopause sont régies par des mécanismes différents : « while age-related alterations at the level of the hypothalamus-pituitary appear to determine the timing of menarche, the number of follicles remaining in the mature ovary is the major determinant of the timing of both the perimenopause and the menopause » (Richardson 1990 : 13). Ce dernier argument d'ordre biologique vient renforcer les résultats statistiques.

4. Durée des cycles menstruels

Communément, l'intervalle inter-menstrues (intervalle entre le premier jour des menstruations de deux cycles successifs) est associé à une durée de 28 jours. Pour simplifier l'analyse de la fertilité, les démographes font souvent une approximation à 30,5 jours²³. Cependant, les recherches effectuées sur ce paramètre concluent que la variabilité est la règle : « In fact, the idea that the female cycle is generally of 28 days seems to be one of the least regular existing regularities ; in specialised literature we can read : “if there were a women with regular cycle [28 days] she should be a real scientific curiosity” (Arey 1939) » (Cazzola 1994 : 455) ou « Perfect regularity in menstrual rhythm is a myth ; regularity within three or four days is a rarity ; irregularity is normal. » (Tréolar 1973 : 71).

²¹ Les données portent sur un échantillon de 321 basques âgées de 19 à 60 ans : « Recalled ages of menarche and menopause are not correlated ($r = 0,015$, $p = 45,1\%$). » (Rebato 1988 : 149).

²² D'après Rotten (1997) : « Les données obtenues par van Noord *et coll.* sur un échantillon plaident en faveur de l'absence de liaison [entre l'âge à la ménarche et l'âge à la ménopause]. » (Rotten 1997 : 325).

²³ La fécondabilité est alors redéfinie comme la probabilité *mensuelle* de conception.

L'intervalle inter-menstrues est susceptible d'évoluer en fonction de l'âge de la femme. L'objet de cette section est de modéliser l'évolution de l'intervalle inter-menstrues en fonction de l'âge. Ce paramètre a un double intérêt dans l'étude de la fertilité : (i) il définit l'unité de temps en reproduction et permet de mesurer le temps nécessaire (en mois) pour obtenir une conception, et (ii) il pourrait être prédictif de la probabilité d'ovulation à un âge donné.

√ **Durée des cycles menstruels en fonction de l'âge : une information non pertinente**

En 1995, Harlow et Ephross écrivaient « information on the length and variability of the menstrual cycle comes predominantly from four seminal menstrual diary studies (Matsumoto 1962 ; Tréolar 1967 ; Chiazze 1968 ; Vollman 1977) » (Harlow 1995 : 265). Notre analyse est basée principalement sur l'étude de Tréolar *et al.* (1967) car elle présente différents avantages (taille de l'échantillon, tableaux de données publiés, données rapportées par âge).

Tréolar (1967 : 88, figure 3) étudie la distribution des durées des cycles menstruels en fonction de l'âge de la femme. Cette distribution est caractérisée par une plus grande dispersion des durées des cycles aux âges extrêmes de la vie entre 11 et 20 ans d'une part, et entre 40 et 51 ans d'autre part. Cette dispersion amène à formuler l'hypothèse d'une période "chaotique" dans les années qui suivent la ménarche et dans les années qui précèdent la ménopause.

Cependant, l'analyse des distributions observées aux extrémités de la vie fertile est délicate car elles présentent des incohérences, en particulier dans les premières années de la vie²⁴. La plus grande variabilité aux extrémités de la vie fertile pourrait n'être qu'un artefact dû à un biais de confusion avec l'âge à la ménarche et l'âge à la ménopause.

Tréolar *et al.* (1967) testent l'hypothèse d'un biais de confusion avec l'âge à la ménarche et l'âge à la ménopause. Ils analysent la distribution des durées des cycles

²⁴ Les percentiles 90%, 95%, 96%, 97% et 98% augmentent entre 11 et 13 ans puis diminuent jusqu'à 40 ans. Ce pic à 13 ans pourrait n'être qu'un artefact dû à un biais de confusion. D'autres part, Tréolar indique qu'il n'a pas rapporté les données collectées entre 52 et 57 ans en raison de leur trop grande

menstruels en fonction du nombre d'années écoulées depuis la ménarche, puis en fonction du nombre d'années restant avant la ménopause. Cette étude amène à conclure que l'analyse de la distribution des durées des cycles menstruels doit se faire selon trois échelles d'âge nommées échelles d'âge gynécologique²⁵ :

- Dans les années qui suivent la ménarche : l'échelle d'âge gynécologique en années post-ménarche permet de contrôler les effets de confusion de l'âge à la ménarche.
- Dans les années qui précèdent la ménopause : l'échelle d'âge gynécologique en années pré-ménopause permet de contrôler les effets de confusion de l'âge à la ménopause²⁶.
- Dans les années intermédiaires : l'échelle d'âge chronologique permet de rendre compte de l'évolution de la distribution de la durée des cycles menstruels.

L'hypothèse d'un âge gynécologique peut s'explicitier comme suit : l'effet de l'âge chronologique de la femme est "troublé" par les effets de la ménarche et de la ménopause. Dans les périodes suivant et précédant (respectivement) ces deux événements, l'âge chronologique n'est donc plus pertinent dans l'étude de la fertilité de la femme et on utilise un âge en années post-ménarche et pré-ménopause.

√ Modélisation de la durée des cycles menstruels en fonction de l'âge gynécologique

Nous avons ajusté les distributions des cycles menstruels par âge gynécologique observées par Tréolar avec une loi log-logistique caractérisée par la fonction de

répartition : $F(x) = \frac{(\rho x)^\lambda}{1 + (\rho x)^\lambda}$ ²⁷. Nous avons estimé les paramètres de la loi par la

méthode des moindres carrés à chaque âge gynécologique de la femme à partir des

hétérogénéité : « five years of data following age 51 are omitted from the graphs because therein the contours lose all value in a melee of heterogeneity » (Tréolar 1967 : 90).

²⁵ Vollman était également arrivé à l'idée d'âge gynécologique et il a étudié la durée des cycles menstruels dans la période post-pubertaire à partir du nombre d'années écoulées depuis la ménarche. Pour une présentation de ce travail, cf. Vincent 1956 : 74.

²⁶ Dans le cas de l'âge en années pré-ménopause, l'information doit être reconstruite rétrospectivement, après la survenue de la ménopause.

²⁷ Par transformation logarithmique, la fonction de répartition peut être linéarisée :

$$\ln\left(\frac{F(x)}{1-F(x)}\right) = \lambda \ln(\rho) + \lambda \ln(x).$$

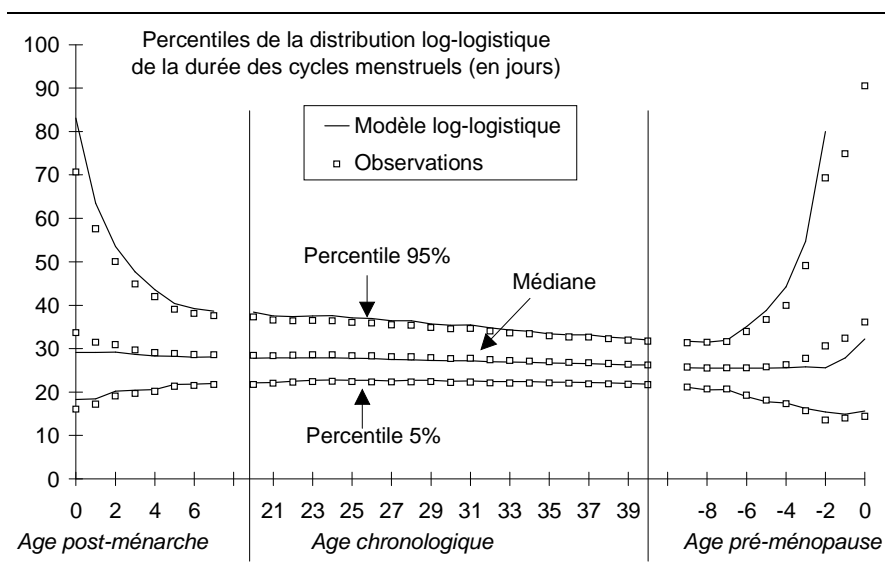
percentiles publiés dans l'article de Tréolar (Tréolar 1967 : 95, tableau 3). Nos estimations des paramètres du modèle log-logistique sont rapportés dans le Tableau 7.4.

Tableau 7.4 : Estimations des paramètres du modèle log-logistique

Age gynécologique	$\bar{\mu}$	$\bar{\rho}$
Années post-ménarche :		
0	3,97	0,02970
1	4,87	0,03180
2	6,11	0,03238
3	7,13	0,03370
4	8,02	0,03443
5	9,73	0,03468
6	10,34	0,03494
7	10,75	0,03501
Années chronologiques :		
20	10,90	0,03515
21	11,57	0,03525
22	11,95	0,03513
23	12,07	0,03500
24	12,13	0,03499
25	12,37	0,03524
26	12,43	0,03534
27	12,69	0,03557
28	12,80	0,03559
29	13,29	0,03585
30	13,30	0,03610
31	13,32	0,03603
32	13,66	0,03647
33	14,00	0,03672
34	14,16	0,03686
35	14,74	0,03710
36	14,93	0,03729
37	14,73	0,03744
38	15,09	0,03768
39	15,38	0,03795
40	15,47	0,03815
Années pré-ménopause :		
-9	14,92	0,03885
-8	14,03	0,03922
-7	13,93	0,03914
-6	10,41	0,03914
-5	8,33	0,03881
-4	7,04	0,03808
-3	5,16	0,03605
-2	3,60	0,03266
-1	3,51	0,03090
0	3,20	0,02773

Les estimations du paramètre λ augmentent entre la ménarche et 40 ans puis diminuent. L'évolution de $\bar{\lambda}$ en fonction de l'âge est assez régulière (exception faite d'une estimation à 7 ans avant la ménopause qui semble un peu trop élevée). Globalement, les estimations du paramètre ρ augmentent entre la ménarche et 6 ans avant la ménopause puis diminuent. Cependant, l'évolution de $\bar{\rho}$ est moins régulière que celle obtenue pour le paramètre λ (avec des cassures dans la monotonie à 21-24 ans, 31 ans et 8 ans avant la ménopause).

L'ajustement du modèle aux données est globalement bon avec des divergences qui apparaissent aux extrémités de la vie fertile (pour les 3-4 années post-ménarche et pré-ménopause) et plus particulièrement dans les années qui précèdent la ménopause. La Figure 7.5 illustre ces propos à partir des percentiles 5%, 50% et 95%.



**Figure 7.5 : Percentiles de la durée des cycles menstruels
(observations de Tréolar et modèle log-logistique)**

Sur la Figure 7.6 et sur la Figure 7.7 sont représentées les distributions des durées des cycles menstruels dans les années post-ménarche et pré-ménopause. Les deux figures mettent en évidence les caractéristiques des deux périodes de transition aux extrémités de la vie fertile.

- Après la ménarche, les premiers cycles ont des durées extrêmement variables : la distribution est relativement aplatie. Durant les 7 années qui suivent l'année de la ménarche, la distribution de la durée des cycles va peu à peu "constituer" une cloche de

plus en plus marquée (Figure 7.6). Autrement dit, la période post-ménarche est une période d'homogénéisation.

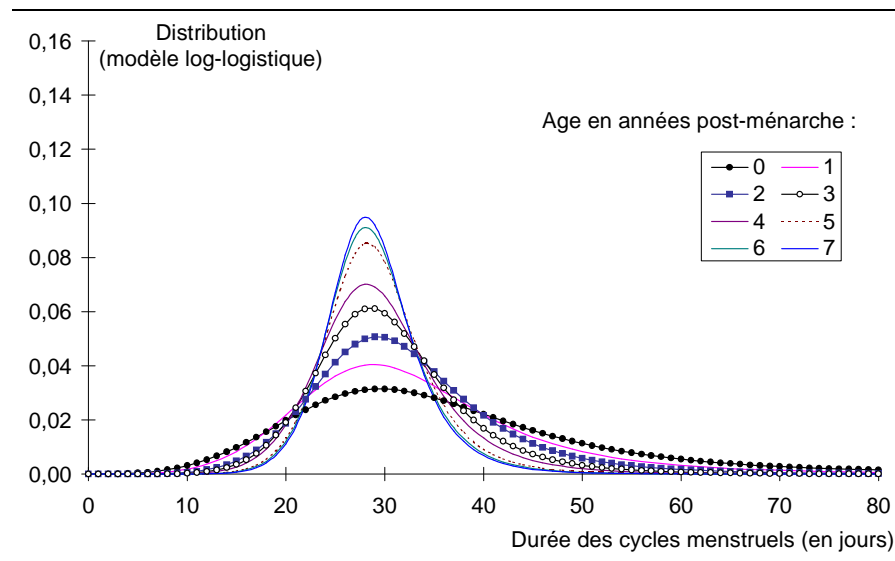


Figure 7.6 : Distributions du modèle log-logistique de la durée des cycles aux âges post-ménarche

- A l'autre extrémité de la vie fertile, le mouvement inverse est observé. Neuf années avant la ménopause, la distribution a la forme d'une cloche avec un pic très accentué ; au cours des années qui suivent, la distribution de la durée des cycles va peu à peu "s'aplatir" (Figure 7.7) traduisant une transition "chaotique" vers la ménopause.

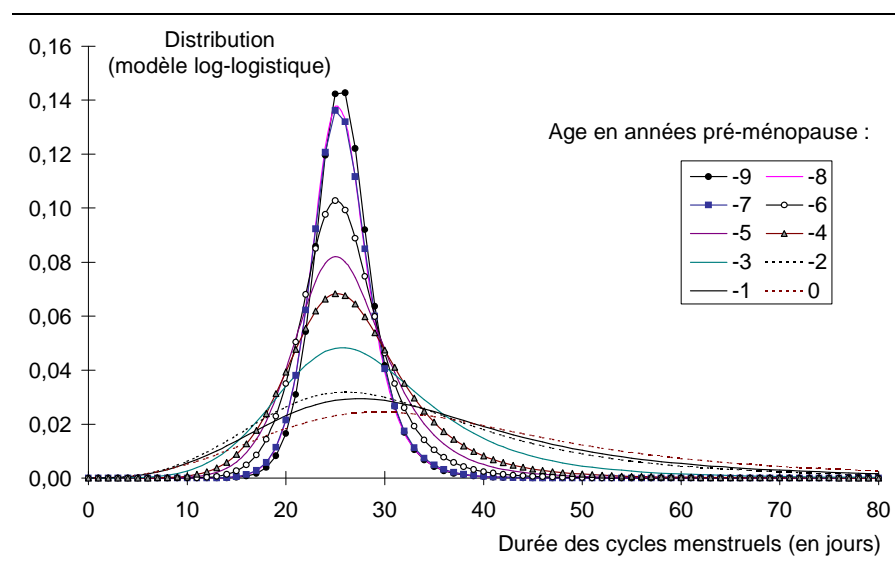


Figure 7.7 : Distributions du modèle log-logistique de la durée des cycles aux âges pré-ménopause

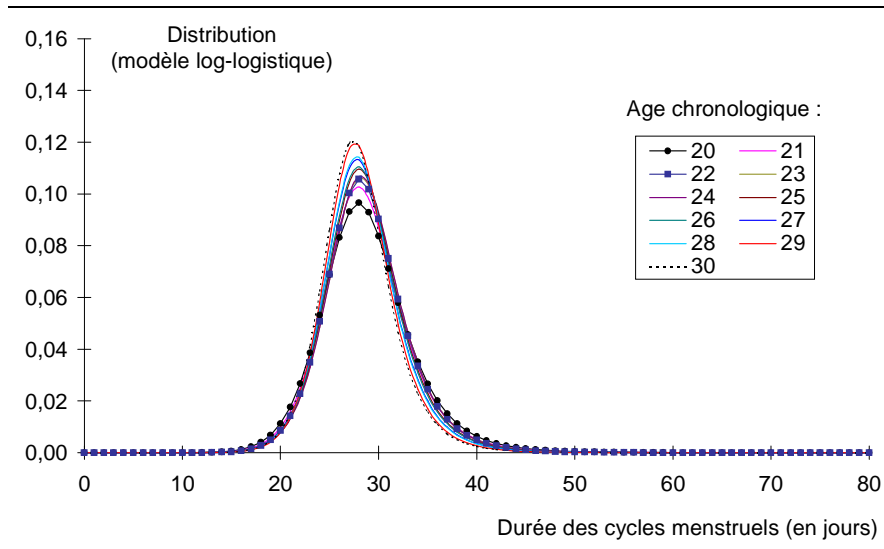


Figure 7.8 : Distributions du modèle log-logistique de la durée des cycles aux âges chronologiques 20-30 ans

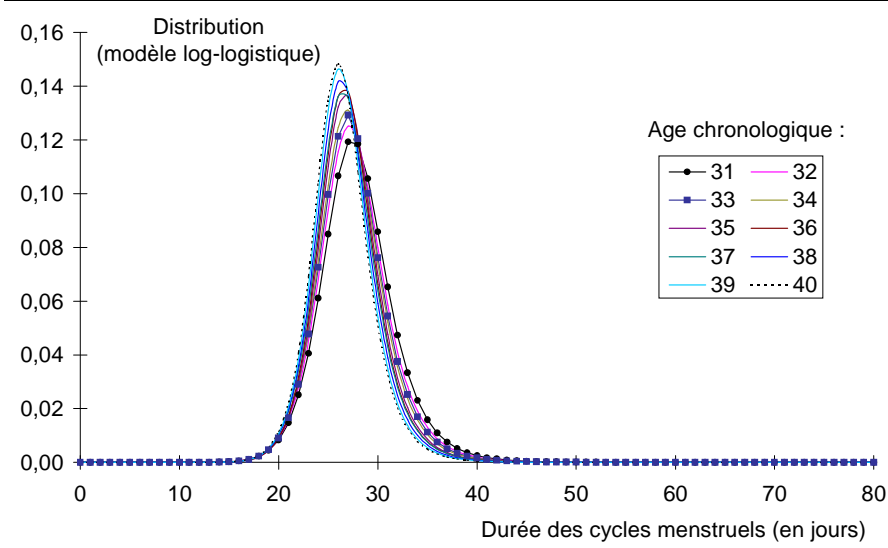


Figure 7.9 : Distributions du modèle log-logistique de la durée des cycles aux âges chronologiques 31-40 ans

La Figure 7.8 et la Figure 7.9 représentent respectivement les distributions des durées des cycles entre 20 et 30 ans et entre 31 et 40 ans. Durant cette période d'une vingtaine d'années, la distribution de la durée des cycles menstruels se modifie peu (ainsi les différentes courbes ne peuvent être distinguées sur la Figure 7.8 et sur la Figure 7.9). Cependant, un mouvement général peut être distingué : entre 20 et 40 ans, le mode de la distribution diminue et une légère homogénéisation des durées des cycles semble s'opérer. Cette observation est confirmée par l'étude des percentiles (Figure

7.5) : la médiane diminue légèrement entre la ménarche et 5 années avant la ménopause et l'intervalle entre les percentiles 5% et 95% diminue entre la ménarche et 40 ans²⁸.

La dispersion des durées des cycles aux extrémités de la vie (Figure 7.5) se traduit par une légère diminution du percentile 5% mais surtout, par une nette augmentation du percentile 95%. Autrement dit, la distribution de la durée des cycles est légèrement "tirée" vers les durées faibles, mais elle est surtout "tirée" vers les durées élevées. Ces deux tendances sont plus accentuées à la fin de la vie reproductive qu'à son début.

A partir des distributions log-logistiques, nous avons simulé²⁹ le nombre de cycles menstruels survenant durant une période d'une année³⁰ dans une cohorte de femmes comptant 100 000 individus à chaque âge gynécologique. Les estimations de la moyenne et de l'écart type du nombre de cycles survenant en une année à chaque âge gynécologique sont présentées sur la Figure 7.10. Le nombre annuel moyen de cycles est de 9,9 l'année de la ménarche et de 8,8 l'année de la ménopause : entre ces deux bornes, cette moyenne augmente jusqu'à un maximum de 14,2 cycles à -8 années avant la ménopause, puis diminue. Le nombre annuel moyen de cycle est de 13 à l'âge de 29-30 ans. L'écart type du nombre annuel de cycles évolue selon une monotonie inversée par rapport à la moyenne : il diminue avec un minimum à 40 ans (de 0,51) puis augmente. Cette diminution du nombre annuel de cycles menstruels aux extrémités de la vie fertile entraîne une baisse de la fertilité du couple (toutes choses étant égales par ailleurs) : le nombre de fois où le couple peut "tenter sa chance" diminue. Par exemple, si on considère deux couples ayant une fécondabilité effective de 15%, alors, un couple ayant 14 cycles dans l'année aura une probabilité de conception en une année de 90% contre une probabilité de conception de 77% pour un couple ayant 9 cycles dans l'année.

²⁸ Sous le modèle log-logistique de durée des cycles menstruels :

Age gynécologique	Médiane	Intervalle inter-percentiles 5%-95%
+0 après ménarche	29,1 jours	64,8 jours
20 ans	27,8 jours	16,3 jours
30 ans	27,2 jours	12,9 jours
40 ans	26,2 jours	10,2 jours
-5 ans avant ménopause	25,5 jours	21,0 jours

²⁹ Le programme de simulation a été réalisé en langage C et n'est pas rapporté ici.

³⁰ Le dernier cycle est inclus dans l'année si le nombre de jours du cycle survenant avant la fin de l'année est supérieur au nombre de jours du cycle survenant l'année suivante.

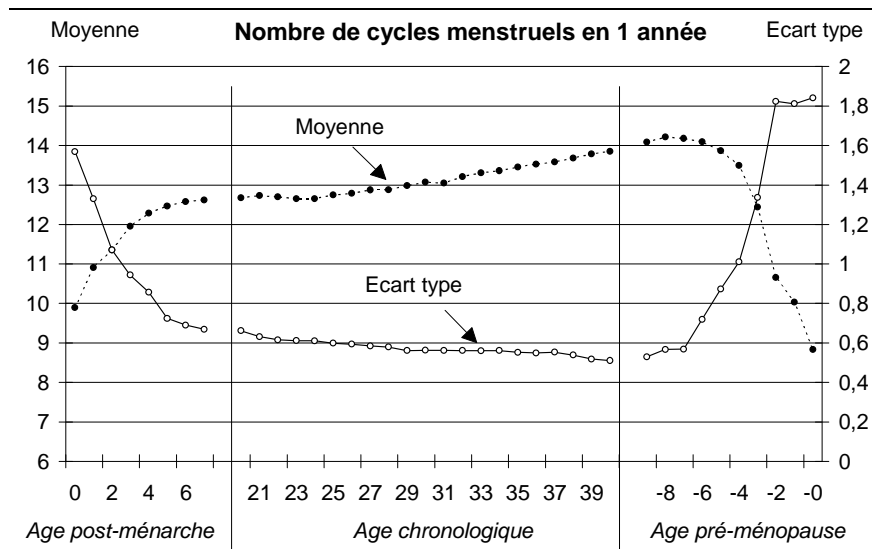


Figure 7.10 : Moyenne et écart type du nombre de cycles survenant en une année en fonction de l'âge gynécologique (simulation de 100 000 femmes par âge sous le modèle log-logistique)

√ Discussion du modèle

La notion d'âge gynécologique a pour objectif de contrôler la variabilité inter-femmes liée à l'âge à la ménarche et à l'âge à la ménopause. Cependant, ce modèle ne permet pas de prendre en compte l'ensemble de la variabilité liée à l'âge à la ménarche et à l'âge à la ménopause.

- Dans le modèle, la période de transition post-ménarche est de 8 ans (année de la ménarche comprise) quel que soit l'âge à la ménarche. Or plusieurs travaux mettent en évidence une période de transition post-ménarche plus courte chez les jeunes-filles pubères précocement (Udry 1982b ; Vihko 1984 ; Apter 1983 ; Wallace 1978).
- Les caractéristiques de la période de transition pré-ménopausique pourraient également varier en fonction de l'âge à la ménopause. En étudiant les données de Tréolar (1967), Wallace *et al.* (1978) mettent en évidence une altération plus nette des durées des cycles menstruels dans les 2-4 années précédant la ménopause chez les femmes ménopausées tardivement³¹. Par contre, Wallace *et al.* indiquent que les caractéristiques des cycles entre la dixième et la cinquième année précédant la ménopause sont identiques, quel que soit l'âge à la ménopause.

√ **Pour conclure**

A partir de l'étude des durées des cycles menstruels, on peut conclure que l'âge (chronologique) de la femme n'est pas une information pertinente pour étudier les effets de l'âge. Ces derniers doivent être analysés en fonction de l'âge gynécologique de la femme qui s'exprime sur trois échelles : années post-ménarche, années chronologiques et années pré-ménopause, afin de contrôler la variabilité inter-femmes liée à l'âge à l'entrée et à la sortie de la vie fertile.

5. Modélisation de la probabilité d'ovulation

√ **La notion d'âge gynécologique**

Pour étudier les effets de l'âge sur la durée des cycles menstruels, la notion d'âge chronologique a été rejetée au profit de la notion d'âge gynécologique. Cette notion d'âge gynécologique pourrait également être pertinente pour étudier la probabilité d'ovulation. Une telle démarche permettrait d'étudier les effets de l'âge sur la probabilité d'ovulation en évitant les problèmes de confusion rencontrés avec l'âge chronologique (Figure 7.1) : l'âge gynécologique permet de contrôler l'âge à la ménarche et l'âge à la ménopause, et il permet de prendre en compte les femmes qui approchent de la ménopause et qui ont des cycles très variables.

Une telle approche de la probabilité d'ovulation est en accord avec les résultats présentés dans les sections n°2 (âge à la ménarche) et n°3 (âge à la ménopause). D'une part nous avons vu que la probabilité d'ovulation augmentait en fonction du nombre d'années écoulées depuis la ménarche (Tableau 7.1), et d'autre part nous avons vu que la probabilité d'ovulation n'était pas altérée, quel que soit l'âge de la femme, tant que celle-ci n'avait pas entamé sa transition pré-ménopausique (étude de Metcalf 1979 et 1988).

Afin d'estimer les probabilités d'ovulation en fonction de l'âge gynécologique, nous avons supposé que : (i) la probabilité d'ovulation variait en fonction de la durée du

³¹ Par exemple, les femmes ménopausées entre 45-46 ans ont des cycles menstruels d'une durée moyenne de 60,5 (\pm 48) jours dans les deux années précédant la ménopause alors que pour les femmes ménopausées à 50-54 ans, cette moyenne est de 68,2 (\pm 54,0) jours.

cycle menstruel, et (ii) que pour une durée de cycle donnée, la probabilité d'ovulation était constante sur une échelle d'âge gynécologique donnée.

√ **Méthode d'analyse**

Nous avons réuni des estimations de la probabilité d'ovulation en fonction de la durée du cycle menstruel sur trois types de populations : des jeunes filles, des femmes âgées de 20-40 ans et des femmes de plus de 40 ans. Ces trois populations permettent d'étudier la probabilité d'ovulation aux différents âges gynécologiques de la femme : post-ménarche, chronologique (20-40 ans), pré-ménopause. Nous verrons que les données ne sont pas assez nombreuses pour permettre la construction d'un modèle prenant en compte l'âge gynécologique exact, mais elles permettent néanmoins une étude des trois échelles d'âge gynécologique.

La présentation du modèle est découpée en trois sections, chacune correspondant à une échelle d'âge gynécologique. Nous avons, chaque fois, procédé en deux étapes :

- Présentation des estimations de la probabilité d'ovulation en fonction de la durée du cycle menstruel pour les femmes appartenant à l'échelle d'âge considérée.
- Estimation de la probabilité d'ovulation à chaque âge gynécologique de l'échelle gynécologique. Cette probabilité peut être estimée à partir d'une moyenne pondérée de la probabilité d'ovulation en fonction de la durée du cycle par la répartition des durées des cycles (estimée à partir des modèles log-logistiques dont les paramètres sont présentés dans le Tableau 7.4).

√ **Modélisation de la probabilité d'ovulation durant la période post-ménarche**

A partir d'un suivi hebdomadaire par tests hormonaux durant une période de 3 mois de 209 jeunes filles âgées de 11 à 24 ans et vivants chez leurs parents³², Metcalf *et al.* (1983b) ont analysé la probabilité d'ovulation en fonction de la durée du cycle menstruel (découpée en 4 classes : ≤ 20 jours, 21-35 jours, 36-42 jours, ≥ 43 jours) et du nombre d'années écoulées depuis la ménarche (découpé en 6 classes : +0, +1, +2, +3,

³² L'étude portait en réalité sur un échantillon de 268 jeunes filles âgées de 11 à 24 ans, dont 59 ayant quitté le domicile parental. Metcalf *et al.* (1983b) mettent en évidence une altération de la probabilité d'ovulation chez les 59 jeunes filles ayant quitté le domicile parental. Les données présentées ici ne tiennent pas compte de ce sous-échantillon particulier.

+4, +5-8)³³. Cependant, la faible taille de leur échantillon (517 cycles observés) amène à des estimations très fluctuantes (Metcalf 1983b : 215, tableau 2) : sur les $4 \times 6 = 24$ classes considérées, 14 ont strictement moins de 10 observations.

Nous avons estimé la probabilité d'ovulation globale (pour l'ensemble des durées des cycles) à chaque âge gynécologique (Tableau 7.1). Ces estimations globales sont assez stables aux âges de +0-1 an, +2-3 ans, +4-8 ans. Nous avons donc réuni les âges gynécologiques en trois classes d'âge. Sur cette base, nous avons calculé la probabilité d'ovulation observée sur les données de Metcalf *et al.* (1983b) en fonction de la durée du cycle et de l'âge gynécologique (Tableau 7.5).

Tableau 7.5 : Probabilité d'ovulation en fonction du nombre d'années post-ménarche et de la durée des cycles menstruels (d'après données de Metcalf 1983b)

Durée du cycle (en jours)	Age en années post-ménarche		
	+ 0-1 an	+ 2-3 ans	+ 4-8 ans
≤ 20 jours	0,0 (5)	0,0 (7)	0,0 (1)
21-35 jours	45,7 (127)	62,5 (136)	83,4 (145)
36-42 jours	51,9 (27)	62,5 (8)	94,1 (17)
≥ 43 jours	48,1 (27)	66,7 (9)	75,0 (8)

Note : Les nombres entre parenthèses indiquent le nombre de cycles observés.

Les durées des cycles menstruels sont donc découpées en quatre classes. A partir des modèles log-logistiques de la durée des cycles, nous avons calculé la part de ces quatre classes à chaque âge gynécologique (Tableau 7.6).

³³ Metcalf *et al.* (1983b) ont également étudié la classe "+9-12 ans". Cependant, ils concluent que le niveau d'ovulation devient normal dans les 5 années suivant la ménarche ; et la période post-ménarche a été définie jusqu'à +7 ans dans l'étude de la durée des cycles menstruels. La dernière classe d'âge, "+9-12" ans, n'est donc pas analysée ici.

Tableau 7.6 : Répartition des durées des cycles menstruels dans les années post-ménarche (modèle log-logistique)

Age gynécologique (ag)	Répartition des durées, d , des cycles (en jours) pour 100			
	$P_{ag}(d < 21)$	$P_{ag}(21 \leq d < 36)$	$P_{ag}(36 \leq d < 43)$	$P_{ag}(d \geq 43)$
Années post-ménarche				
0	13,31	43,30	15,93	27,47
+1	12,28	53,62	16,22	17,89
+2	8,65	63,19	16,47	11,69
+3	7,83	72,03	13,50	6,63
+4	6,91	77,93	11,04	4,12
+5	4,37	85,28	8,34	2,01
+6	3,91	87,55	7,07	1,46
+7	3,53	88,79	6,46	1,22

La probabilité d'ovulation par cycle à l'âge gynécologique ag de l'échelle post-ménarche, notée $P_{ag}(O)$, est alors :

- A +0-1 an après la ménarche : $P_{ag}(O) = 0,000 P_{ag}(d < 21) + 0,457 P_{ag}(21 \leq d < 36) + 0,519 P_{ag}(36 \leq d < 43) + 0,481 P_{ag}(d \geq 43)$
- A +2-3 ans après la ménarche : $P_{ag}(O) = 0,000 P_{ag}(d < 21) + 0,625 P_{ag}(21 \leq d < 36) + 0,625 P_{ag}(36 \leq d < 43) + 0,667 P_{ag}(d \geq 43)$
- A +4-8 ans après la ménarche : $P_{ag}(O) = 0,000 P_{ag}(d < 21) + 0,834 P_{ag}(21 \leq d < 36) + 0,941 P_{ag}(36 \leq d < 43) + 0,750 P_{ag}(d \geq 43)$

Le Tableau 7.7 rapporte la probabilité d'ovulation dans les années post-ménarche. La probabilité d'ovulation augmente avec le nombre d'années écoulées depuis la ménarche mais cette hausse se fait selon une courbe en "escalier". Cet effet d'"escalier" est lié à la constitution de classes d'âge en années post-ménarche : d'une part les probabilités d'ovulation s'appliquent à l'ensemble des âges d'une classe (Tableau 7.5), et d'autre part la répartition des cycles est relativement stable pour l'ensemble des âges d'une classe (Tableau 7.6).

Tableau 7.7 : Probabilité d'ovulation dans les années post-ménarche

Age gynécologique en années post-ménarche (<i>ag</i>)	Probabilité d'ovulation P_{ag} (Ovulation) pour 100
+ 0 an	41,26
+ 1 an	41,51
+ 2 ans	57,58
+ 3 ans	57,88
+ 4 ans	78,52
+ 5 ans	80,52
+ 6 ans	80,82
+ 7 ans	81,09

√ Modélisation de la probabilité d'ovulation durant la période chronologique

A partir de l'observation des courbes des températures de 3 270 cycles chez des femmes âgées de 20-39 ans, Matsumoto *et al.* (1962) étudient la probabilité d'ovulation en fonction de huit classes de la durée du cycle menstruel (Tableau 7.8).

Tableau 7.8 : Probabilité d'ovulation en fonction de la durée du cycle menstruel chez les femmes de 20-39 ans (Matsumoto 1962 : 303, tableau 3)

Durée du cycle (en jours)	Nombre de cycles	Probabilité d'ovulation (%)
1-14 jours	6	0,0
15-19 jours	22	54,5
20-24 jours	202	88,6
25-38 jours	2 760	96,8
39-43 jours	134	86,6
44-50 jours	86	84,9
51-60 jours	38	71,1
≥ 61 jours	22	68,2

A partir des modèles log-logistiques de la durée des cycles, nous avons calculé la part de ces huit classes à chaque âge chronologique (Tableau 7.9).

Tableau 7.9 : Répartition des durées des cycles menstruels sur l'échelle chronologique (modèle log-logistique)

Age (<i>ag</i>)	Répartition des durées, <i>d</i> , des cycles (en jours) pour 100							
	< 15	[15-20[[20-25[[25-39[[39-44[[44-51[[51-61[≥ 61
20 ans	0,09	2,01	17,54	77,25	2,26	0,68	0,15	0,02
21 ans	0,06	1,66	17,08	78,74	1,84	0,51	0,10	0,01
22 ans	0,05	1,40	16,04	80,24	1,72	0,45	0,08	0,01
23 ans	0,04	1,29	15,30	81,08	1,74	0,45	0,08	0,01
24 ans	0,04	1,26	15,18	81,27	1,72	0,44	0,08	0,01
25 ans	0,04	1,27	15,96	80,82	1,48	0,37	0,06	0,01
26 ans	0,04	1,28	16,34	80,52	1,41	0,35	0,06	0,01
27 ans	0,03	1,28	17,09	80,05	1,21	0,29	0,05	0,01
28 ans	0,03	1,24	17,04	80,20	1,16	0,27	0,04	0,00
29 ans	0,03	1,16	17,72	79,94	0,92	0,20	0,03	0,00
30 ans	0,03	1,27	19,06	78,60	0,83	0,18	0,03	0,00
31 ans	0,03	1,23	18,65	79,03	0,85	0,19	0,03	0,00
32 ans	0,03	1,30	20,74	77,13	0,65	0,14	0,02	0,00
33 ans	0,02	1,29	21,88	76,16	0,53	0,11	0,01	0,00
34 ans	0,02	1,29	22,59	75,51	0,48	0,09	0,01	0,00
35 ans	0,02	1,20	23,58	74,77	0,36	0,06	0,01	0,00
36 ans	0,02	1,22	24,73	73,66	0,31	0,05	0,01	0,00
37 ans	0,02	1,37	26,01	72,22	0,31	0,06	0,01	0,00
38 ans	0,02	1,36	27,49	70,83	0,25	0,04	0,00	0,00
39 ans	0,02	1,40	29,39	68,95	0,20	0,03	0,00	0,00
40 ans	0,02	1,48	30,96	67,32	0,18	0,03	0,00	0,00

Les probabilité d'ovulation par cycle à l'âge gynécologique *ag* de l'échelle chronologique, notée $P_{ag}(O)$, est alors : $P_{ag}(O) = 0,000 P_{ag}(d < 15) + 0,545 P_{ag}(15 \leq d < 20) + 0,886 P_{ag}(20 \leq d < 25) + 0,968 P_{ag}(25 \leq d < 39) + 0,866 P_{ag}(39 \leq d < 44) + 0,849 P_{ag}(44 \leq d < 51) + 0,711 P_{ag}(51 \leq d < 61) + 0,682 P_{ag}(d \geq 61)$.

Le Tableau 7.10 rapporte la probabilité d'ovulation dans les années chronologiques.

Tableau 7.10 : Probabilité d'ovulation sur l'échelle chronologique

Age gynécologique en années chronologiques (<i>ag</i>)	Probabilité d'ovulation P_{ag} (Ovulation) pour 100
20 ans	94,07
21 ans	94,36
22 ans	94,59
23 ans	94,70
24 ans	94,73
25 ans	94,71
26 ans	94,68
27 ans	94,65
28 ans	94,68
29 ans	94,70
30 ans	94,56
31 ans	94,61
32 ans	94,44
33 ans	94,37
34 ans	94,32
35 ans	94,30
36 ans	94,20
37 ans	94,03
38 ans	93,92
39 ans	93,75
40 ans	93,59

Dans le Tableau 7.8, les probabilités d'ovulation sont estimées pour huit classes de durée des cycles, dont certaines avec de faibles effectifs. Nous avons donc également envisagé une estimation de la probabilité d'ovulation à partir de classes de durée des cycles plus larges. Matsumoto *et al.* (1962 : 303, tableau 3) considèrent que les cycles peuvent être classés selon trois catégories nommées³⁴ :

- “Polyménorrhée” correspondant aux 230 cycles de 1 à 24 jours pour lesquels la probabilité d'ovulation est de 83,0%.
- “Euménorrhée” correspondant aux 2 760 cycles de 25-38 jours pour lesquels la probabilité d'ovulation est de 96,8%.
- “Oligoménorrhée” correspondant aux 280 cycles de 39 jours et plus, pour lesquels la probabilité d'ovulation est de 82,5%.

A partir de ce découpage en trois classes, la probabilité d'ovulation par âge gynécologique a été estimée. Nous ne rapportons pas les résultats, car ils sont très

³⁴ Les trois néologismes qu'ils proposent sont construits sur le terme ménorrhée, précédé d'une racine grecque : “poly” du grec *polus* (nombreux, abondant), “eu” du grec *eu* (bien, agréable), “oligo” du grec *oligos* (petit, peu nombreux).

proches de ceux observés pour le découpage en huit classes : la différence moyenne entre les deux estimations calculées à chaque âge entre 20 et 40 ans est de 0,84% (la différence maximum étant de 1,32%).

√ **Modélisation de la probabilité d'ovulation durant la période pré-ménopausique**

A partir de tests hormonaux réalisés chez des femmes âgées de 40-55, Metcalf étudie la probabilité d'ovulation en fonction de la durée des cycles menstruels. Dans un premier article paru en 1979 (Metcalf 1979) et traitant spécifiquement des femmes âgées de plus de 40 ans, l'étude est menée sur un échantillon de 139 femmes. Dans un deuxième article (Metcalf 1983) qui traite de l'ensemble de la vie fertile (de la ménarche à la ménopause), les probabilités d'ovulation sont estimées sur un échantillon plus important, de 200 femmes (âgées de 40 ans et plus). Nous rapportons les estimations de l'article de 1983 où la probabilité d'ovulation est estimée en fonction de quatre classes de la durée du cycle menstruel (≤ 19 jours, 20-35 jours, 36-49 jours, ≥ 50 jours) (Tableau 7.11).

Tableau 7.11 : Probabilité d'ovulation en fonction de la durée du cycle menstruel chez les femmes de 40-55 ans (Metcalf 1983 : 647, tableau 1)

Durée du cycle (en jours)	Nombre de cycles	Probabilité d'ovulation (%)
≤ 19 jours	-	-
20-35	591	89,3
36-49	38	31,6
≥ 50 jours	64	26,6

Ces estimations (Tableau 7.11) n'apportent aucune information sur la probabilité d'ovulation des cycles menstruels d'une durée inférieure à 20 jours. Pour ces cycles de courte durée, nous avons envisagé trois hypothèses de travail :

Hypothèse basse : La probabilité d'ovulation par cycle est de 0% lorsque les cycles ont une durée de 1-19 jours.

Hypothèse moyenne : La probabilité d'ovulation par cycle est de 25% lorsque les cycles ont une durée de 1-19 jours.

Hypothèse haute : La probabilité d'ovulation par cycle est de 50% lorsque les cycles ont une durée de 1-19 jours.³⁵.

Les durées des cycles menstruels sont donc découpées en quatre classes. A partir des modèles log-logistiques de la durée des cycles, nous avons calculé la part de ces quatre classes à chaque âge pré-ménopause (Tableau 7.12).

Tableau 7.12 : Répartition des durées des cycles menstruels dans les années pré-ménopause (modèle log-logistique)

Age gynécologique (<i>ag</i>)	Répartition des durées, <i>d</i> , des cycles (en jours) pour 100			
	$P_{ag}(d < 20)$	$P_{ag}(20 \leq d < 36)$	$P_{ag}(36 \leq d < 50)$	$P_{ag}(d \geq 50)$
-9	0,02	0,97	0,01	0,00
-8	0,03	0,96	0,01	0,00
-7	0,03	0,96	0,01	0,00
-6	0,07	0,90	0,03	0,00
-5	0,11	0,83	0,05	0,00
-4	0,13	0,77	0,09	0,01
-3	0,16	0,64	0,16	0,05
-2	0,18	0,46	0,21	0,15
-1	0,15	0,44	0,23	0,18
0	0,13	0,37	0,24	0,26

La probabilité d'ovulation par cycle à l'âge gynécologique *ag* de l'échelle pré-ménopause, notée $P_{ag}(O)$, est alors :

- *Sous l'hypothèse basse* : $P_{ag}(O) = 0,000 P_{ag}(d < 20) + 0,893 P_{ag}(20 \leq d < 36) + 0,316 P_{ag}(36 \leq d < 50) + 0,266 P_{ag}(d \geq 50)$
- *Sous l'hypothèse moyenne* : $P_{ag}(O) = 0,250 P_{ag}(d < 20) + 0,893 P_{ag}(20 \leq d < 36) + 0,316 P_{ag}(36 \leq d < 49) + 0,266 P_{ag}(d \geq 50)$
- *Sous l'hypothèse haute* : $P_{ag}(O) = 0,500 P_{ag}(d < 20) + 0,893 P_{ag}(20 \leq d < 36) + 0,316 P_{ag}(36 \leq d < 49) + 0,266 P_{ag}(d \geq 50)$

Le Tableau 7.13 rapporte les estimations des probabilités d'ovulation dans les années pré-ménopause sous les trois hypothèses envisagées.

³⁵ Sur l'échelle d'âge chronologique, la probabilité d'ovulation pour les cycles de 15-19 jours est estimée à 54,5% et celle des cycles de 1-14 jours à 0% (Tableau 7.8).

Tableau 7.13 : Probabilité d'ovulation dans les années pré-ménopause

Age gynécologique en années pré-ménopause (<i>ag</i>)	Probabilité d'ovulation P_{ag} (Ovulation) pour 100		
	Hypothèse basse	Hypothèse moyenne	Hypothèse haute
-9	86,89	87,46	88,03
-8	85,98	86,78	87,59
-7	85,96	86,76	87,56
-6	81,24	83,05	84,87
-5	76,28	78,98	81,68
-4	72,15	75,36	78,56
-3	63,21	67,11	71,01
-2	52,04	56,48	60,92
-1	50,97	54,87	58,76
0	47,31	50,61	53,90

Les trois hypothèses sur la probabilité d'ovulation des cycles de moins de 20 jours mènent à des estimations assez proches. Ce résultat s'explique par la faible part des cycles de moins de 20 jours dans les années pré-ménopause (Tableau 7.12) : moins de 20%. Par la suite, nous ne considérerons plus qu'une seule estimation de la probabilité d'ovulation des cycles de moins de 20 jours ; nous avons retenu l'hypothèse haute qui minimise les effets de l'âge de la femme.

Dans le modèle, la probabilité d'ovulation diminue nettement dans les années pré-ménopause : elle chute de 88% (9 années avant la ménopause) à 54% (l'année de la ménopause). Cette baisse de la probabilité d'ovulation est liée à l'augmentation de la part des cycles longs lorsque la ménopause approche. Cependant, la probabilité d'ovulation reste élevée, même durant les derniers cycles menstruels (1 chance sur 2 que le cycle soit ovulatoire). Cette probabilité d'ovulation, de 54% durant l'année de la ménopause, est en accord avec les résultats de Mecalif (1982). Son étude porte sur 8 femmes en péri-ménopause suivies durant une période débutant 5 à 15 semaines avant la survenue des dernières règles et se terminant 20 à 30 semaines après les dernières règles. Parmi ces femmes, 4 (50%) ont eu au moins une ovulation durant la période d'observation et parmi les derniers cycles menstruels (définissant la survenue de la ménopause, 3 (37,5%) étaient ovulatoires.

√ Probabilité d'ovulation en fonction de l'âge gynécologique

Les probabilités d'ovulation sur les trois échelles d'âge gynécologique (Tableau 7.7, Tableau 7.10, Tableau 7.13) sont représentées sur la Figure 7.11. L'évolution de la probabilité d'ovulation semble globalement cohérente : il existe des “cassures” entre les trois échelles gynécologiques mais celles-ci restent d'amplitudes limitées.

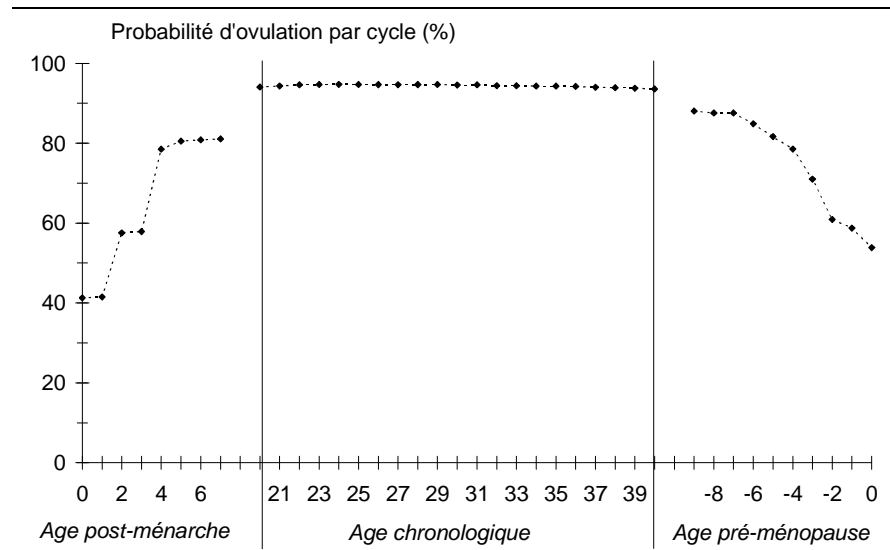


Figure 7.11 : Probabilité d'ovulation en fonction de l'âge gynécologique sur les trois échelles (post-ménarche, chronologique, pré-ménopause)

Ces estimations présentent néanmoins des limites. La principale est le faible nombre d'observations à partir desquelles les probabilités d'ovulation sont estimées pour les cycles menstruels de faible ou de longue durée. De plus, des informations plus fines, en particulier en terme d'âge gynécologique (et non pas simplement en terme d'échelle d'âge gynécologique), seraient nécessaires pour développer des estimations plus précises.

√ Probabilité d'ovulation en fonction de l'âge chronologique

A partir des estimations de la probabilité d'ovulation en fonction de l'âge gynécologique et des distributions des âges à la ménarche et à la ménopause, la probabilité d'ovulation en fonction de l'âge chronologique peut être estimée dans la population de femmes menstruées (c'est-à-dire des femmes en vie fertile).

Dans un premier temps, la distribution des âges gynécologiques à chaque âge chronologique a été calculée dans la population de femmes en vie fertile (Tableau 7.14) :

- A partir de la distribution de l'âge à la ménarche (Tableau 7.2 : données françaises) lorsque la femme est âgée de 9 à 26 ans).
- A partir de la distribution de l'âge à la ménopause (Tableau 7.3 : modèle de Weibull) lorsque la femme est âgée de 28 à 56 ans.

Tableau 7.14 : Distribution des âges gynécologiques à chaque âge chronologique

Age chronolo.	Distribution (pour 1 000) parmi les femmes pubères									Total
	Années post-ménarche :								Age chronolo.	
	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7		
9	1000	0	0	0	0	0	0	0	0	1000
10	875	125	0	0	0	0	0	0	0	1000
11	758	212	30	0	0	0	0	0	0	1000
12	645	269	75	11	0	0	0	0	0	1000
13	388	395	164	46	7	0	0	0	0	1000
14	187	316	321	134	37	5	0	0	0	1000
15	54	177	299	304	126	35	5	0	0	1000
16	10	53	175	296	301	125	35	5	0	1000
17	1	10	53	175	295	301	125	35	5	1000
18	1	1	10	53	175	295	300	125	40	1000
19	0	1	1	10	53	175	295	300	165	1000
20	0	0	1	1	10	53	175	295	465	1000
21	0	0	0	1	1	10	53	175	760	1000
22	0	0	0	0	1	1	10	53	935	1000
23	0	0	0	0	0	1	1	10	988	1000
24	0	0	0	0	0	0	1	1	998	1000
25	0	0	0	0	0	0	0	1	999	1000
26	0	0	0	0	0	0	0	0	1000	1000

Age chronolo.	Distribution (pour 1 000) parmi les femmes non ménopausées											Total
	Age chronolo.	Années pré-ménopause :										
		-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	-0	
27	1000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1000
28	1000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1000
29	999	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1000
30	997	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1000
31	994	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	1000
32	988	6	3	2	1	0	0	0	0	0	0	1000
33	977	11	6	3	2	1	0	0	0	0	0	1000
34	959	18	11	6	3	2	1	0	0	0	0	1000
35	930	29	18	11	6	3	2	1	0	0	0	1000
36	886	44	29	18	11	6	3	2	1	0	0	1000
37	823	63	44	29	18	11	6	3	2	1	0	1000
38	736	87	63	44	29	18	11	6	3	2	1	1000
39	625	111	87	63	44	29	18	11	6	3	3	1000
40	496	132	111	87	63	44	29	18	11	6	3	1000
41	356	141	132	112	88	63	44	29	18	11	6	1000
42	226	133	142	133	112	88	64	44	29	18	11	1000
43	121	107	134	143	134	114	89	65	45	30	18	1000
44	52	71	109	136	146	137	116	91	66	46	30	1000
45	17	37	73	113	141	150	141	119	94	68	47	1000
46	3	15	38	77	119	148	158	148	125	98	71	1000
47	0	4	16	41	83	127	159	170	159	135	106	1000
48	0	0	4	18	46	92	143	178	190	178	151	1000
49	0	0	0	5	21	54	109	168	209	224	210	1000
50	0	0	0	0	6	26	69	138	213	265	283	1000
51	0	0	0	0	0	8	37	96	192	297	370	1000
52	0	0	0	0	0	0	13	58	153	305	471	1000
53	0	0	0	0	0	0	0	26	110	288	576	1000
54	0	0	0	0	0	0	0	0	60	260	680	1000
55	0	0	0	0	0	0	0	0	0	187	813	1000
56	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1000	1000

Dans un deuxième temps, les probabilités d'ovulation à chaque âge chronologique ont été estimées en pondérant les probabilités d'ovulation aux âges gynécologiques (Tableau 7.7, Tableau 7.10, Tableau 7.13) par la distribution calculée précédemment (Tableau 7.14). Nous obtenons ainsi l'estimation de la probabilité d'ovulation en fonction de l'âge chronologique dans la population de femmes en vie fertile (Tableau 7.15). Pour cette estimation, il a néanmoins fallu décider quelle probabilité d'ovulation appliquer aux jeunes filles ayant leur ménarche précocement (c'est-à-dire qui ont terminé leur transition post-ménarche entre 17 et 19 ans) et aux femmes ayant leur ménopause tardivement (c'est-à-dire qui entament leur transition pré-ménopause entre 42 et 47 ans).

- Pour les jeunes filles ayant terminé leur transition post-ménarche avant 20 ans : nous avons supposé qu'elles avaient les mêmes caractéristiques que les jeunes filles de 20 ans. Ce choix repose sur l'hypothèse d'une transition post-ménarche qui n'est pas plus longue chez les jeunes-filles pubères précocement : elles atteignent l'état de "maturité reproductive" 8 années après leur ménarche.

Cette hypothèse est en accord avec les différents travaux analysant la période de transition post-ménarche en fonction de l'âge à la ménarche : nous avons vu que ces derniers concluaient à une période de transition post-ménarche plus courte chez les jeunes filles pubères précocement (Wallace 1978 ; MacMahon 1982 ; Apter 1983 ; Vihko 1984).

- Pour les femmes entamant leur transition pré-ménopause après 41 ans : nous avons supposé qu'elles avaient les mêmes caractéristiques que les femmes de 40 ans. Ce choix repose sur les travaux de Metcalf (1979, 1983), présentés ci-dessus, et qui amènent à conclure à une absence de modification de la probabilité d'ovulation, quel que soit l'âge de la femme (entre 40 et 55 ans), tant que la période de transition pré-ménopause n'est pas commencée.

**Tableau 7.15 : Probabilité d'ovulation en fonction de l'âge chronologique
parmi les femmes en vie fertile**

Age (en années)	Probabilité d'ovulation (%)	Age (en années)	Probabilité d'ovulation (%)
9 ans	41,3	33 ans	94,2
10 ans	41,3	34 ans	94,0
11 ans	41,8	35 ans	93,8
12 ans	42,7	36 ans	93,3
13 ans	45,1	37 ans	92,6
14 ans	50,4	38 ans	91,7
15 ans	57,5	39 ans	90,5
16 ans	66,8	40 ans	89,1
17 ans	74,4	41 ans	87,3
18 ans	79,4	42 ans	85,2
19 ans	82,6	43 ans	82,8
20 ans	87,0	44 ans	80,1
21 ans	91,1	45 ans	77,1
22 ans	93,7	46 ans	74,0
23 ans	94,5	47 ans	70,7
24 ans	94,7	48 ans	67,4
25 ans	94,7	49 ans	64,3
26 ans	94,7	50 ans	61,7
27 ans	94,7	51 ans	59,5
28 ans	94,7	52 ans	57,8
29 ans	94,7	53 ans	56,5
30 ans	94,5	54 ans	55,6
31 ans	94,6	55 ans	54,8
32 ans	94,4	56 ans	53,9

La probabilité d'ovulation aux âges chronologiques estimée à partir des âges gynécologiques (Tableau 7.15) a été comparée sur la Figure 7.12 aux estimations de la probabilité d'ovulation des trois études de la Figure 7.1. Cette comparaison amène deux commentaires.

- Premièrement, entre 10 et 37 ans, le modèle donne des estimations de la probabilité d'ovulation très proches de celles de Vollman : à chaque âge, la valeur absolue de la différence entre les deux estimations est inférieure ou égale à 5%, elle est en moyenne de 2%.
- Deuxièmement, entre 38 et 56 ans, le modèle diverge nettement des estimations des trois études. Ainsi, par rapport à l'estimation de Vollman, la valeur absolue de la différence entre les deux estimations à chaque âge est strictement supérieure à 5%, elle est en moyenne de 17% (maximum à 25% à 48-49 ans). Notre modèle indique un net effet de l'âge de la femme qui se traduit par une diminution de la probabilité

d'ovulation : selon une pente très lente après 30 ans, puis selon un rythme beaucoup plus marqué après 37-39 ans. A l'opposé, les estimations des trois études (et en particulier celle de Vollman) indiquent un effet de l'âge très limité. Notons que l'âge de 37-39 ans à partir duquel la baisse de la probabilité d'ovulation s'accélère dans le modèle, est également l'âge à partir duquel le taux d'astrésie des follicules ovariens augmente (Faddy 1992 ; Gougeon 1996).

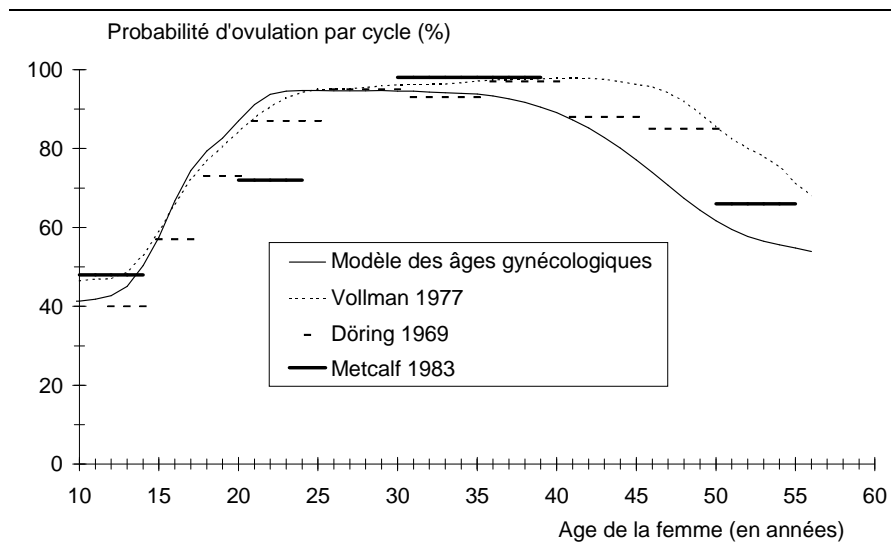


Figure 7.12 : Probabilité d'ovulation en fonction de l'âge chronologique (comparaison du modèle aux estimations de Vollman 1977)

Conclusion

Les enquêtes mettent en évidence un effet de l'âge de la femme très limité sur la probabilité d'ovulation. Cependant, l'étude du vieillissement de l'appareil reproducteur féminin indique une altération de son fonctionnement qui pourrait entraîner une baisse de la probabilité d'ovulation. D'autre part, les populations étudiées dans ces travaux pourraient être soumises à des biais de sélection.

Afin d'analyser les effets de l'âge de la femme sur la fertilité féminine, la notion d'âge a été redéfinie : l'âge chronologique apparaît insuffisant pour cette étude et un âge gynécologique a été défini. La définition de cet âge gynécologique s'exprime selon trois échelles : le nombre d'années écoulées depuis la ménarche dans la première partie de la

vie fertile, l'âge chronologique, et le nombre d'années restant avant la ménopause à la fin de la vie fertile. Cette notion d'âge gynécologique permet de prendre en compte dans le modèle de la fertilité une hétérogénéité inter-femmes dans le rythme du vieillissement.

A partir de cette notion d'âge gynécologique, nous avons modélisé la probabilité d'ovulation en fonction de l'échelle d'âge gynécologique et de la durée des cycles menstruels. A partir de ces estimations, nous avons calculé la probabilité d'ovulation en fonction de l'âge chronologique. Cette estimation met en évidence un net effet de l'âge de la femme sur la probabilité d'ovulation après 37-39 ans (la baisse étant initiée après 30 ans).

En terme de construction d'un modèle biologique de la fertilité ($P = P_o P_f P_v$), nous concluons que le terme P_o , la probabilité que l'ovule soit émis, varie non pas en fonction de l'âge chronologique de la femme mais en fonction de son âge gynécologique. Les estimations de P_o en fonction de l'âge de la femme seront reprises dans le chapitre 9 afin d'estimer et de discuter les effets de l'âge de la femme sur les différentes fécondabilités (totale, reconnaissable et effective).

Chapitre 8 : Probabilité qu'un spermatozoïde féconde un ovule

Une fois l'ovule émis (en fonction de la probabilité P_o étudiée dans le chapitre 7), l'étape de fécondation peut survenir. Dans le modèle biologique de la fertilité, $P = P_o P_f P_v$, cette étape est modélisée par le terme P_f , la probabilité de fécondation sachant qu'un ovule a été émis. Cette probabilité de fécondation, P_f , va dépendre de l'aptitude des spermatozoïdes à rejoindre l'ovule et à le féconder. L'objectif de ce chapitre 8 est de modéliser cette efficacité des spermatozoïdes à féconder un ovule.

1. Modélisation de la probabilité de fécondation

1.1 Modèle de Poisson : une première piste

L'étude de la probabilité de fécondation en fonction des caractéristiques spermatiques a été menée à partir de l'observation d'inséminations artificielles chez les animaux. Ces données mettent en évidence la relation suivante : « Curves observed in numerous examples of data on artificial insemination in animals show that P [the probability of conception following coitus or insemination] rises sharply with N [the number, or the concentration of spermatozoa in a given volume], then flattens out towards a plateau. » (Schwartz 1981d : 979).

Pour modéliser cette relation, Schwartz *et al.* (1981d) ont proposé un modèle qu'ils ont nommé "modèle de Poisson" : chacun des N de spermatozoïdes inséminés a, indépendamment des $(N-1)$ autres spermatozoïdes, une probabilité P_e d'être efficient, c'est-à-dire d'être capable de féconder un ovule si celui-ci n'a pas déjà été fécondé par un autre spermatozoïde. On note X la variable aléatoire du nombre de spermatozoïdes

efficaces, X suit une loi binomiale¹ de paramètres (N, P_e) . Le nombre de spermatozoïdes inséminés, N , étant très élevé (200 à 400 millions) et P_e étant très faible², la loi de X peut être approchée par une loi de Poisson³ de paramètre $m = N P_e$. La probabilité

qu'aucun spermatozoïde ne soit efficace est alors : $Pr(X=0) = \exp(-m) \cdot \frac{m^0}{0!} = \exp(-m)$

$= \exp(-N P_e)$. La probabilité qu'au moins l'un des spermatozoïdes soit efficace,

c'est-à-dire la probabilité que survienne une fécondation, est égale à :

$$P_f = 1 - \exp(-N P_e).$$

Sous ce modèle de Poisson, P_f tend vers 1 lorsque N tend vers l'infini. Autrement dit, la fécondabilité effective P tend vers $(P_o P_v)$ lorsque N tend vers l'infini. Schwartz *et al.* (1981d) ont ajusté des données d'inséminations artificielles réalisées sur des bovins, des ovins et des volailles domestiques avec ce modèle.

¹ X suit une loi binomiale car il a été posé l'hypothèse d'indépendance entre les N spermatozoïdes. Schwartz *et al.* (1981d) discutent cette hypothèse selon deux axes.

Premièrement, la fécondation d'un ovule pourrait nécessiter un nombre minimum de spermatozoïdes efficaces. Schwartz *et al.* (1981d) ont testé un modèle incorporant un effet de seuil minimum et ils concluent qu'un tel modèle ajuste moins bien les données que le modèle de Poisson.

Deuxièmement, la probabilité pour un spermatozoïde d'être efficace, P_e , pourrait diminuer lorsque le nombre de spermatozoïdes inséminés, N , augmente. Schwartz *et al.* (1981d) ont testé un tel modèle et ils concluent que ce type de modèle « give no appreciable improvement in the fit in return for the loss of simplicity. » (Schwartz 1981d : 985).

² La probabilité pour un spermatozoïde d'arriver jusqu'à l'ovule est très faible, de l'ordre de 1 chance sur 1 million. Au moment de l'insémination, 200 à 400 millions de spermatozoïdes sont déposés dans le cul-de-sac postérieur du vagin. Les spermatozoïdes quittent rapidement le milieu vaginal dont les sécrétions acides leur sont hostiles et ils remontent vers le col de l'utérus dont le milieu basique, en période ovulatoire, est favorable à leur survie. Au niveau du col de l'utérus, les spermatozoïdes doivent franchir une barrière naturelle, dite glaire cervicale, qui obstrue le col. En dehors de la période ovulatoire, la glaire est pratiquement infranchissable (elle est opaque, peu filante et son acidité est hostile aux spermatozoïdes) ; en période ovulatoire, elle devient transparente, visqueuse et propice à la survie des spermatozoïdes. Durant cette période favorable, on estime que sur 100 spermatozoïdes, 1 seul en moyenne arrivera à passer ce barrage, les autres étant retenus dans la glaire. Cet obstacle permet de sélectionner les spermatozoïdes les plus "vigoureux", les spermatozoïdes morphologiquement anormaux ou peu actifs ne passant pas le maillage (Katz 1990, 1991). Arrivés dans l'utérus, les spermatozoïdes encourent le risque d'être détruits par des phagocytes naturellement présents dans l'endomètre utérin. Parmi, les spermatozoïdes ayant franchi le col de l'utérus et sa barrière naturelle, on estime que 1 sur 3 arrive jusqu'à l'orifice des trompes de Fallope. Dans la partie basse de ce conduit, il s'effectue une nouvelle et importante sélection. *In fine*, 100 à 200 spermatozoïdes parviendront jusqu'aux trompes de Fallope où une rencontre avec l'ovule est possible.

³ *Théorème* (recopié de Saporta 1990 : 34) : Soit X_n une suite de variables binomiales $B(n,p)$ telle que $n \rightarrow +\infty$ et $p \rightarrow 0$ de manière à ce que le produit np tende vers une limite finie λ . Alors la suite de variables aléatoires X_n converge en loi vers une variable de Poisson $P(\lambda)$.

1.2 Développement du modèle de Poisson

Afin de proposer un modèle applicable à une population humaine en reproduction naturelle⁴, nous avons discuté le modèle de Poisson selon quatre axes.

√ **Extrapolation du modèle à l'homme**

Le modèle a été construit sur des données animales. Cependant, Schwartz *et al.* (1981d) envisageaient l'extrapolation de ce modèle à l'homme : « It is possible to envisage the application of the Poisson model to human reproduction. (...) The animal data suggest that variation in male fertility as a function of N should be considered from a probabilistic point of view ; the probability should increase at first and then level off for a sufficiently large value of N. » (Schwartz 1981d : 986).

√ **Interpréter N en terme de fonction des caractéristiques spermatiques ($N=N(sp.)$)**

Le modèle est construit "théoriquement" sur le nombre de spermatozoïdes (N). Cela revient à prédire la probabilité de fécondation à partir du nombre de spermatozoïdes inséminés. Pourtant, d'autres caractéristiques spermatiques sont susceptibles d'entrer en ligne de compte dans la fécondation, en particulier des caractéristiques de qualité spermatique telles que : la normalité des spermatozoïdes, leur aptitude à se déplacer.

Au lieu de considérer le nombre de spermatozoïdes (N), nous proposons de considérer dans le modèle de Poisson une fonction des caractéristiques spermatiques, notée $N(sp.)$, prenant en compte les paramètres de quantité et de qualité spermatique afin de mieux prédire la probabilité de fécondation. Par exemple, $N(sp.)$ pourrait être le nombre de spermatozoïdes morphologiquement normaux et mobiles. Nous discuterons plus loin le choix de cette fonction $N(sp.)$ pour une population de couples essayant de concevoir. Le modèle de Poisson devient alors : $P_f = 1 - \exp(- N(sp.) P_e)$.

√ **Variations des paramètres du modèle en fonction du jour de l'insémination**

Le modèle de Poisson est construit sur des populations animales en I.A. pour lesquelles l'insémination a lieu durant la période maximisant les chances de fécondation : la probabilité pour un spermatozoïde d'être efficace, P_e , est donc la

probabilité d'être efficient sachant que l'insémination a eu lieu le jour maximisant les chances de conception. En reproduction naturelle, les spermatozoïdes peuvent être inséminés à n'importe quel moment du cycle. Nous allons étudier successivement le cas où les spermatozoïdes sont inséminés avant l'ovulation et le cas où ils sont inséminés à partir de l'ovulation. Dans la suite, on notera i le jour de l'insémination dans le cycle menstruel, avec $i = 0$ si l'insémination a lieu le jour de l'ovulation, $i < 0$ si l'insémination a lieu avant l'ovulation, et $i > 0$ si l'insémination a lieu après l'ovulation.

Si les spermatozoïdes sont inséminés avant l'ovulation ($i < 0$), ils "vieillissent" dans les voies génitales féminines avant de pouvoir féconder l'ovule : au moment de l'ovulation, ils sont âgés de $(-i)$ jours. Ce vieillissement diminue la probabilité de fécondation P_f . Pour introduire l'effet de ce vieillissement dans le modèle, deux possibilités sont envisageables :

- On peut supposer que P_e est une fonction de i , $P_e(i)$ étant la probabilité pour un spermatozoïde d'être efficient sachant que l'insémination a eu lieu au jour i du cycle menstruel.
- On peut supposer que les paramètres spermatiques $N(sp.)$ varient avec le jour d'insémination i , $N(sp.) = N(sp. ; i)$.

Nous avons retenu cette deuxième solution car des estimations de $N(sp. ; i)$ ont pu être calculées. Nous avons supposé que le vieillissement des spermatozoïdes dans les voies génitales féminines se traduit par un "décès" des spermatozoïdes. Ce décès est défini par la survenue d'un stade où le spermatozoïde n'est plus apte à assurer la fécondation d'un ovule. La probabilité de fécondation dépend alors du nombre de spermatozoïdes encore en vie au moment de l'ovulation (le jour 0).

On note X la variable aléatoire définissant la durée de survie à l'état efficient des spermatozoïdes après leur insémination. Suivant la proposition de Royston (1982), on a posé l'hypothèse d'un modèle exponentiel de survie de paramètre λ^5 . Sous cette hypothèse, la probabilité de survie des spermatozoïdes est définie par la fonction :

⁴ Par opposition à la notion de reproduction médicalement assistée.

⁵ La loi exponentielle est dite "sans mémoire" car son risque instantané est constant dans le temps

($h(x) = \lambda$). L'espérance et la variance d'une loi exponentielle sont : $E(X) = \frac{1}{\lambda}$, $V(X) = \frac{1}{\lambda^2}$. Cette loi

$S_s(x) = Pr(X > x) = \exp(-\lambda x)$. Ce paramètre λ a été estimé par Royston (1982) à partir d'une base de données composée d'une part de 2 192 courbes des températures observées par J. Marshall sur des couples anglais (Londres, Catholic Marriage Advisory Council)⁶ et d'autre part de 412 courbes des températures observées par E. Rendu sur des couples français (Paris, Centre de Liaison des Equipes de Recherches). Sur cette base, Royston estime : $\bar{\lambda} = 0,68$, soit une durée de vie moyenne des spermatozoïdes de 1,47 jour. Weinberg et Wilcox (1995) ont également estimé la durée de survie des spermatozoïdes sous l'hypothèse d'un modèle exponentiel à partir de données collectées sur une cohorte de 221 couples suivis pendant 6 mois avec des tests urinaires (nous reviendrons plus en détail sur cet étude) et ils concluent que : $\bar{\lambda} = 0,72$ soit une durée de vie moyenne des spermatozoïdes de 1,39 jour.

En terme de fécondation, seuls les spermatozoïdes encore en vie lors de l'ovulation doivent être considérés car ce sont les seuls à être efficaces, nous avons donc posé : $N(sp. ; i) = N(sp.) S_s(-i)$, où S_s est la probabilité de survie des spermatozoïdes durant les $(-i)$ jours séparant la relation sexuelle de l'ovulation (avec $i < 0$). D'où :

$$N(sp. ; i) = N(sp.) \exp(\lambda i) \quad \text{pour } i < 0$$

Le modèle est alors de la forme :

$$P_f = \left(1 - \exp\left(- N(sp.) \exp(\lambda i) P_e \right) \right) \quad \text{pour } i < 0$$

Si les spermatozoïdes sont inséminés après l'ovulation ($i \geq 0$), on peut supposer que la fécondation a lieu avant que les spermatozoïdes ne "vieillissent" dans les voies génitales féminines. Par contre, l'ovule vieillit lorsque i augmente : ce vieillissement va être modélisé par la probabilité de "décès" de l'ovule. Ce décès est défini par la survenue d'un stade où l'ovule n'est plus apte à être fécondé par un spermatozoïde nouvellement inséminé. Par "nouvellement inséminé", on entend un spermatozoïde qui

est très souvent utilisée pour représenter la durée de vie des circuits électroniques : l'espérance, $\frac{1}{\lambda}$, est alors nommée MTBF (Mean Time Between Failure) et λ est appelé le taux de défaillance.

⁶ Les données de Marshall sont présentées dans un article publié en 1969 par Barrett et Marshall. Dans l'article de 1969, l'observation porte sur 1 898 cycles. En 1980, Schwartz *et al.* (1980) ont publié un article sur ces mêmes données en y ajoutant 294 cycles supplémentaires collectés par J. Marshall, soit une base de données portant sur 2 192 cycles.

doit encore parvenir jusqu'à l'ovule et subir l'étape de capacitation⁷ pour pouvoir féconder l'ovule.

Tout comme la durée de survie des spermatozoïdes après leur émission, la durée de survie de l'ovule après son émission a été modélisée par Royston (1982) par une loi exponentielle de paramètre β . La probabilité de survie de l'ovule jusqu'au jour i ($i > 0$) est $S_o(i) = \exp(-\beta i)$. La probabilité de fécondation est alors :

$$P_f = \left(1 - \exp(-N(sp.) \cdot P_e)\right) S_o(i) = \left(1 - \exp(-N(sp.) \cdot P_e)\right) \exp(-\beta i) \quad \text{pour } i \geq 0$$

Si $i = 0$, on a $S_o(i) = \exp(-\beta 0) = 1$, d'où le modèle précédent :

$$P_f = \left(1 - \exp(-N(sp.) \cdot P_e)\right).$$

Sous ce modèle exponentiel de survie, Royston estime : $\bar{\beta} = 1,43$, soit une durée de survie moyenne de l'ovule de 0,70 jour⁸.

Pour résumer : dans un cycle menstruel où il survient une unique relation sexuelle le jour i du cycle (avec $i = 0 =$ jour de l'ovulation), nous proposons de modéliser la probabilité de fécondation par :

$$P_f = \left(1 - \exp\left(-N(sp.) \cdot \exp(\lambda i) \cdot P_e\right)\right) \quad \text{pour } i < 0$$

$$P_f = \left(1 - \exp(-N(sp.) \cdot P_e)\right) \exp(-\beta i) \quad \text{pour } i \geq 0$$

⁷ Pour pouvoir féconder l'ovule, le spermatozoïde doit subir un ensemble de modifications biochimiques qui prennent le nom de capacitation. Ces modifications sont initiées sous l'effet de substances, en particulier des protéines, libérées par les voies génitales féminines. Les premières transformations interviennent au contact du mucus cervical tandis que les dernières surviennent au contact de l'ovocyte. Ces modifications pourraient nécessiter plusieurs heures d'après des observations faites *in vitro* (Edwards 1980).

⁸ Weinberg et Wilcox (1995) ont également estimé la durée de survie de l'ovule. Cependant, ils supposent que cette durée est constante et leur estimation (durée moyenne de survie de 1,34 jour) pose différents problèmes : « With the crude time-resolution of our data, which include only daily information, we cannot estimate the parameter s [= the viable survival of the ovum] well, except to say that our data are most consistent with the possibility that the fertilizable lifetime of the ovum is less than 1 day. » (Weinberg 1995 : 410). Ils discutent également le choix d'une durée de vie constante : « The modelling has assumed a fixed survival time for the ovum, but a random survival time for each sperm. It seems likely that ovum survival is stochastic as well, and more elaborate models could be developed where, for example, the survival of the viable ovum is assumed to be exponential. With daily timing data, as we had, together with a lifetime for ovum that appears to be less than a day, it is difficult to apply such a model and evaluate its fit. » (Weinberg 1995 : 411)

√ Probabilité de fécondation en fonction du nombre d'inséminations

Le modèle de Poisson est construit sur des populations animales en I.A. pour lesquelles il survient une unique insémination durant le cycle de la femelle. En reproduction naturelle, plusieurs relations sexuelles peuvent survenir durant la période féconde, c'est-à-dire être susceptibles de mener à la fécondation de l'ovule. Pour prendre en compte ces différentes relations sexuelles, Barrett et Marshall (1969) ont proposé un modèle qui a souvent été repris (Barrett 1971 ; Schwartz 1980 ; Royston 1982 ; Weinberg 1994b, 1995, 1998) :

On note :

- i : jour i du cycle menstruel tel que $i = 0$ correspond au jour de l'ovulation
- $\{X_i\}$: vecteur de variables binaires X_i telles que $X_i = 1$ s'il y a eu une relation sexuelle le jour i du cycle menstruel et $X_i = 0$ sinon.
- p_i : probabilité que l'ovule soit fécondé durant un cycle menstruel ovulatoire durant lequel il survient une unique relation sexuelle le jour i du cycle

Barrett et Marshall (1969) ont posé l'hypothèse d'indépendance entre les relations sexuelles survenant à des jours différents du cycle menstruel.

Hypothèse d'indépendance : Les éjaculats de sperme inséminés lors de relations sexuelles survenant à des jours différents du cycle agissent indépendamment les uns des autres.

Sous cette hypothèse d'indépendance, la probabilité de fécondation suite à un cycle menstruel où les relations sexuelles sont survenues selon le vecteur $\{X_i\}$ est :

$$P_f = 1 - \prod_i (1 - p_i)^{X_i}$$

Le terme p_i correspond à la probabilité de fécondation suite à un cycle menstruel où il survient une seule relation sexuelle le jour i ; autrement dit, p_i est la probabilité de fécondation du modèle de Poisson présenté précédemment :

$$p_i = \left(1 - \exp\left(-N(sp.) \cdot \exp\left(\lambda i\right) P_e\right)\right) \text{ pour } i < 0$$

$$p_i = \left(1 - \exp\left(-N(sp.) P_e\right)\right) \exp(-\beta i) \text{ pour } i \geq 0$$

Ce modèle amène à conclure à un effet d'additivité des éjaculats de sperme inséminés avant l'ovulation. En effet, si on considère un cycle menstruel tel que : $\forall i < 0, X_i = 1$ et

$\forall i \geq 0, X_i = 0$, alors :

$$P_f = 1 - \prod_i (1 - p_i)^{X_i} = 1 - \prod_{(i < 0)} (1 - p_i)$$

Or, pour $i < 0$, on a : $(1 - p_i) = \exp\left(-N(sp.) \cdot \exp(\lambda i) P_e\right)$,

$$\text{d'où : } P_f = 1 - \prod_{(i < 0)} \left(\exp\left(-N(sp.) \exp(\lambda i) P_e\right) \right)$$

$$P_f = 1 - \exp\left(\sum_{(i < 0)} \left(-N(sp.) \exp(\lambda i) P_e \right) \right)$$

$$P_f = 1 - \exp\left(-P_e \sum_{(i < 0)} \left(N(sp.) \exp(\lambda i) \right) \right) = 1 - \exp\left(-P_e \sum_{(i < 0)} \left(N(sp.) S_s(i) \right) \right)$$

Si $N(sp.)$ est le nombre de spermatozoïdes inséminés dans un éjaculat, alors

$(N(sp.) S_s(i))$ est le nombre de spermatozoïdes encore vivants le jour de l'ovulation (sachant qu'ils ont été inséminés le jour i du cycle, $i < 0$). S'il y a plusieurs relations sexuelles avant l'ovulation, l'effet de ces différents éjaculats se cumule de manière

$$\text{additive : } \left(\sum_{(i < 0)} \left(N(sp.) S_s(i) \right) \right).$$

Ce modèle de la probabilité de fécondation en fonction de l'activité sexuelle, présente plusieurs limites.

- Ce modèle repose sur l'hypothèse d'indépendance entre les relations sexuelles mais cela est discutable. En effet, les caractéristiques spermatiques ($N(sp.)$) pourraient varier en fonction de la durée d'abstinence (c'est-à-dire en fonction du délai écoulé depuis la dernière relation sexuelle).

Wilcox *et al.* (1995) ont testé l’hypothèse d’indépendance entre les relations sexuelles survenant durant la période féconde d’un cycle menstruel et ils concluent que leurs données ne permettent pas de rejeter l’hypothèse d’indépendance⁹.

Un modèle incorporant l’effet du délai d’abstinence au jour i du cycle menstruel (noté d_i) pourrait être développé en considérant que $N(sp.) = N(sp. ; d_i)$.

- Ce modèle repose sur une modélisation “binaire” de l’activité sexuelle : $X_i = 1$ indique qu’une relation sexuelle est survenue le jour i du cycle et $X_i = 0$ indique qu’aucune relation sexuelle n’est survenue le jour i du cycle. Le cas des relations sexuelles multiples durant une même journée n’est donc pas envisagé. Pour généraliser ce modèle, on peut redéfinir l’unité de temps : au lieu de considérer la journée, on considère la survenue d’une relation sexuelle durant une demi-journée ou durant 1 heure. Dans la suite, nous nous en tiendrons au modèle initial et nous supposerons que l’activité sexuelle d’une journée est binaire.

√ **En résumé**

Nous avons développé le modèle de Poisson proposé par Schwartz *et al.* (1981d) ($P_f = 1 - \exp(-N P_e)$) selon 4 axes en utilisant les modèles proposés par différents auteurs (modèle exponentiel de survie des gamètes de Royston 1982, modèle d’insémination multiples de Barrett et Marshall 1969). Ces développements nous conduisent à proposer le modèle suivant :

$$P_f = 1 - \prod_i (1 - p_i(N(sp.)))^{X_i}$$

avec :

$$p_i(N(sp.)) = 1 - \exp\left[-N(sp.) \exp\left(\lambda i\right) P_e\right] \quad \text{pour } i < 0$$

$$p_i(N(sp.)) = \left(1 - \exp\left[-N(sp.) P_e\right]\right) \exp\left(-\beta i\right) \quad \text{pour } i \geq 0$$

où : $N(sp.)$: est une fonction des caractéristiques spermatiques (qu’il nous reste à préciser).

⁹ « Closely spaced ejaculations reduce sperm count, the concentration of sperm and the percentage of sperm that are motile (MacLeod 1952 ; Freund 1962, Poland 1985). Thus, frequent ejaculation could theoretically reduce the potency of subsequent batches of sperm. However, we found scant evidence of this phenomenon in this study. » (Wilcox 1995 : 1520).

- P_e : est un indicateur de l'efficacité des spermatozoïdes à féconder un ovule (qu'il nous faut estimer).
- λ : est le paramètre de la loi exponentielle de survie des spermatozoïdes après leur insémination (ce paramètre a été estimé par Royston 1982 et par Weinberg et Wilcox 1995).
- β : est le paramètre de la loi exponentielle de survie de l'ovule après son émission (ce paramètre a été estimé par Royton 1982).
- i : est le jour i du cycle menstruel tel que $i = 0$ correspond au jour de l'ovulation.
- $\{X_i\}$: est un vecteur de variables binaires X_i telles que $X_i = 1$ s'il y a eu une relation sexuelle le jour i du cycle menstruel et $X_i = 0$ sinon.

Dans la section suivante, nous allons préciser ce modèle en explicitant la fonction spermatique $N(sp.)$ et en estimant le paramètre P_e .

2. Paramètres spermatiques de la fécondation

La probabilité de fécondation, P_f , a été modélisée comme une fonction des caractéristiques spermatiques ($N(sp.)$), sans que cette fonction ait été précisée. L'objet de cette section est de déterminer les caractéristiques spermatiques pertinentes pour prédire les chances de conception d'un couple, d'étudier les effets de l'âge sur ces caractéristiques spermatiques et d'analyser le lien entre ces caractéristiques et la probabilité de fécondation P_f en estimant le paramètre P_e du modèle.

2.1 Une « débauche » de paramètres spermatiques

De nombreux paramètres spermatiques peuvent être mesurés (Jouannet 1987), au point de parler de « débauche de paramètres » (Guérin 1992 : 72). Ces paramètres mesurent des caractéristiques aussi diverses que :

- La quantité de spermatozoïdes (sp.) produits. Exemples : la numération absolue (en 10^6 de sp.), la concentration (en 10^6 de sp./ml.), le volume du liquide séminal (en ml.).

- L’aptitude des spermatozoïdes à se déplacer (dans le liquide séminal et dans la glaire cervicale de la femme). Exemples : la vitalité (pourcentage de spermatozoïdes vivants), la mobilité (pourcentage de spermatozoïdes en mouvement), la motilité (pourcentage de spermatozoïdes mobiles effectivement et normalement progressifs).
- La normalité morphologique des spermatozoïdes. Exemple : le pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux.

Ces différents paramètres spermatiques sont corrélés entre eux (Panidis 1984 ; Mortimer 1982).

D’autre part, ces paramètres présentent une importante variabilité inter- et intra-hommes (Spira 1985 ; Poland 1985 ; Saint-Pol 1982) : si, lors d’un unique spermogramme, on observe une numération de $n \times 10^6$ de sp./ml., alors on peut estimer que la numération de cet homme varie sur l’intervalle $0,4 n - 2,2 n$ (Heuchel 1981 : 482, tableau 2).

Pour expliquer cette variabilité, le délai d’abstinence est un paramètre prépondérant. La numération est nettement diminuée lorsque le délai d’abstinence est inférieur à 5-10 jours (Pellestor 1994 ; Cooper 1993 ; Magnus 1991 ; Oldereid 1984). Heuchel, Schwartz *et al.* (Heuchel 1981 ; Schwartz 1979) estiment que ce paramètre augmente de manière linéaire ($+14 \times 10^6$ de sp./ml. par jour d’abstinence supplémentaire) pour des délais inférieurs à 5 jours. Après 10 jours d’abstinence, la quantité de spermatozoïdes pourrait diminuer légèrement par jour supplémentaire d’abstinence (Check 1991). Les effets du délai d’abstinence sur les paramètres spermatiques de mobilité et de morphologie sont discutés : certains évoquent une altération de la mobilité et une augmentation des spermatozoïdes présentant des anomalies (en particulier au niveau de la tête du spermatozoïde) pour des délais d’abstinence supérieurs à 5-7 jours¹⁰ ; d’autres concluent à une stabilité de ces paramètres quelle que soit la durée d’abstinence¹¹.

Malgré cette « débauche » de paramètres, le caractère fertile ou non du sperme ne peut être prédit de manière complètement satisfaisante : « des spermés apparemment

¹⁰ Pour la mobilité : Pellestor 1994 ; Magnus 1991 ; Le Lannou 1986 ; Poland 1985 ; MacLeod 1952. Pour la morphologie : Pellestor 1994 ; Blackwell 1992.

normaux ne sont visiblement pas fécondants, d'autres, très altérés, mènent à des conceptions » (Debry 1994 : 108). D. Marmor juge que « malheureusement, aucun examen ne permet actuellement de prédire avec certitude la valeur fécondante d'un sperme » (Marmor 1994 : 511). Des recherches ont donc été entreprises afin de déterminer les paramètres spermatiques les plus prédictifs de la probabilité de fécondation.

2.2 Quels paramètres spermatiques pour prédire la probabilité de fécondation ?

√ Une étude danoise sur des couples non sélectionnés

De nombreuses études ont tenté de déterminer les paramètres spermatiques prédictifs des chances de conception. Cependant, ces études portent sur des hommes sélectionnés sur leur fertilité : études portant sur des populations d'hommes en P.M.A. (Parinaud 1995, 1996, 1997 ; Testart 1983), études portant sur des donneurs de sperme (Johnston 1994 ; Mayaux 1985), études portant sur des populations d'hommes inféconds (Ayala 1996 ; Jouannet 1988 ; Ducot 1988 ; Bostofte 1982), ou études comparant une population d'hommes consultant pour infécondité à une population d'hommes féconds (Bujan 1985 ; Jouannet 1981b ; David 1979 ; Spira 1979 ; MacLeod 1950, 1951, 1951b). Les résultats de ces études sont très hétérogènes : le mode de sélection de la population d'étude pourrait expliquer ces variations¹².

Une étude danoise récente menée par Bonde *et al.* (1997, 1998b, 1999b) permet une première approche de l'étude des chances de conception en fonction des caractéristiques spermatiques sur une population de couples non sélectionnés d'après

¹¹ *Pour la mobilité* : Cooper 1993 ; Blackwell 1992 ; Sauer 1988 ; Tyler 1982b ; Heuchel 1981 ; Schwartz 1979. *Pour la morphologie* : Cooper 1993 ; Magnus 1991 ; Poland 1985 ; Schwartz 1984 ; Tyler 1982 ; MacLeod 1952.

¹² Dans une étude prospective d'hommes inféconds, Jouannet *et al.* (1988) et Ducot *et al.* (1988) testent dans un modèle multivarié quatre paramètres : la numération, le pourcentage de spermatozoïdes motiles, le pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux et l'indice d'anomalies multiples. Dans leur analyse, ils distinguent deux populations : les hommes inféconds primaires (n'ayant jamais eu d'enfant) et les hommes inféconds secondaires (déjà pères). Selon la population considérée, les facteurs prédictifs de la fécondité diffèrent : sur la population d'hommes inféconds primaires, les variables prédictives de la fécondité sont le pourcentage de spermatozoïdes motiles et l'indice d'anomalies multiples alors que sur la population d'hommes inféconds secondaires, seul le pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux est prédictif des chances de conception.

leur infécondité ou leur fécondité¹³. Cette étude prospective porte sur une cohorte de 430 couples danois ayant planifié leur première grossesse. L'analyse est menée à partir de 1 612 cycles menstruels d'exposition à une grossesse pendant lesquels le couple a eu au moins une relation sexuelle entre le 11^e et le 20^e jour du cycle

A l'*International Symposium on Environmental Lifestyle & Fertility* (Aarhus, Danemark, 1997), Bonde *et al.* (1997, 1999b) ont présenté l'évolution de la fécondabilité de cette cohorte en fonction de la numération. Cette estimation est présentée dans le Tableau 8.1 : « The fecundability increases from zero to 20% with increasing sperm count up to a level of about 40 million/ml, but above this concentration sperm count was not associated with higher fecundability. » (Bonde 1999b : 13).

Tableau 8.1 : Fécondabilité en fonction de la numération
(Bonde 1997 : 21, tableau 2 et 1999b : 13, tableau 2)

Numération (n) ($\times 10^6$ de sp./ml.)	Fécondabilité (%)
$n = 0$	0,0
$0 < n < 5$	2,5
$5 \leq n < 10$	7,5
$10 \leq n < 20$	10,0
$20 \leq n < 30$	15,0
$30 \leq n < 40$	17,5
$40 \leq n$	20,0

Dans l'article publié en 1998 dans *The Lancet*, Bonde *et al.* (1998b) présentent ces mêmes données sous la forme d'un modèle logistique. Outre la numération, ils rapportent l'évolution de la fécondabilité en fonction de trois autres paramètres spermatiques : le volume spermatique (en ml.), le pourcentage de spermatozoïdes

¹³ Une étude américaine, ayant un protocole proche de l'étude danoise, a également été menée sur ce sujet (Zinaman 2000). Dans cette étude, les paramètres spermatiques les plus prédictifs des chances de conception sont la numération absolue et le pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux. Cependant, les résultats des deux études sont difficiles à comparer car elles diffèrent sur les méthodes statistiques mises en oeuvre et sur les critères définissant la normalité de la morphologie spermatique. Dans l'étude danoise, la morphologie est analysée selon les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé (WHO 1992) tandis que dans l'étude américaine, elle est analysée selon des critères plus stricts (Menkveld 1990). Ainsi, le pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux est en moyenne de 40,3% (pourcentage variant entre 13,0% et 66,5%) dans l'étude danoise contre un pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux de 5,8% en moyenne (pourcentage variant entre 0% et 20,5%) dans l'étude américaine.

morphologiquement normaux (%)¹⁴, le pourcentage de spermatozoïdes non motiles (%). Leurs résultats sont présentés dans le Tableau 8.2. Bonde *et al.* concluent : « The probability of conception increased with increasing sperm concentration up to $40 \times 10^6/\text{mL}$, but any higher sperm density was not associated with additional likelihood of pregnancy. The proportion of sperm with normal morphology was strongly related to likelihood of pregnancy independently of sperm concentration. Semen volume and motility were of limited value in pregnancy prediction. » (Bonde 1998b : 1172).

Tableau 8.2 : Odds ratio ajustés¹⁵ pour la survenue d'une grossesse durant un cycle menstruel en fonction des caractéristiques spermatiques

Paramètre spermatique	Nombre de cycles observés	Odds Ratio (95% IC)	<i>p</i>
Numération ($\times 10^6$ de sp./ml.)			
0-9	196	0,30 (0,16-0,56)	0,0002
10-19	149	0,59 (0,33-1,04)	0,067
20-39	346	0,83 (0,56-1,23)	0,35
40-79	465	0,96 (0,68-1,38)	0,84
≥ 80	413	1,00	
Volume spermatique (en ml.)			
0-0,9	61	0,60 (0,25-1,46)	0,26
$\geq 1,0$	1 159	1,00	
Spermatozoïdes morphologiquement normaux (%)			
0-9	20	0,21 (0,03-1,61)	0,13
10-19	63	0,43 (0,17-1,12)	0,08
20-29	166	0,78 (0,45-1,24)	0,29
30-39	507	0,78 (0,78-0,57)	0,13
≥ 40	779	1,00	
Spermatozoïdes non motiles (%)			
0-39	934	1,00	
40-69	557	0,92 (0,67-1,23)	0,57
≥ 70	69	0,24 (0,07-0,78)	0,02

√ Choix de la fonction des paramètres spermatiques $N(sp.)$

L'étude de Bonde *et al.* amène à conclure que deux paramètres spermatiques sont pertinents dans la prédiction des chances de conception : la numération¹⁶ (notée n)

¹⁴ La morphologie spermatique est classifiée selon les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé (WHO 1992).

¹⁵ L'ajustement est réalisé sur l'activité sexuelle et les facteurs féminins d'hypofertilité.

¹⁶ Bonde *et al.* indiquent que la probabilité de conception peut être prédite indifféremment avec le nombre total de spermatozoïdes ou le nombre de spermatozoïdes par millilitre de sperme : « The total

et le pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux (noté p_m). A partir de ces résultats, nous proposons, dans le modèle de Poisson de P_f , de considérer la fonction des caractéristiques spermatiques suivante : $N(sp.) = n \cdot p_m =$ nombre de spermatozoïdes morphologiquement normaux par millilitre.

√ **Variations de la fécondabilité en fonction de $N(sp.)$**

A partir du modèle logistique de Bonde *et al.*, nous avons estimé les variations de la fécondabilité en fonction de la numération et du pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux. On note :

- F_{n,p_m} : la fécondabilité associée à un sperme ayant une numération n et un pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux p_m ,
- n_0 : la classe de numération de référence, “ $\geq 80 \times 10^6$ de sp./ml.”
- p_{m_0} : la classe de morphologie normale de référence, “ $\geq 40\%$ ”
- OR_n : l’odds ratio ajusté de la numération associé à la classe n par rapport à la classe n_0
- OR_{p_m} : l’odds ratio ajusté du pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux associé à la classe p_m par rapport à la classe p_{m_0}

alors¹⁷ : $OR_n \ OR_{p_m} = \frac{F_{n,p_m} / (1 - F_{n,p_m})}{F_{n_0,p_{m_0}} / (1 - F_{n_0,p_{m_0}})}$, soit $F_{n,p_m} = \frac{F_{n_0,p_{m_0}} \ OR_n \ OR_{p_m}}{1 - F_{n_0,p_{m_0}} (1 - OR_n \ OR_{p_m})}$

sperm count did not make any difference to the relation between sperm concentration and likelihood of pregnancy. » (Bonde 1998b : 1175).

¹⁷ Le modèle logistique s’écrit : $F_{n,p_m} = \frac{\exp\left[\alpha + \sum_i \beta_i X_i + \xi + \rho\right]}{1 + \exp\left[\alpha + \sum_i \beta_i X_i + \xi + \rho\right]}$,

où $OR_n = \exp(\xi)$ et $OR_{p_m} = \exp(\rho)$.

D’où : $F_{n,p_m} = \frac{\exp\left[\alpha + \sum_i \beta_i X_i\right] \ OR_n \ OR_{p_m}}{1 + \exp\left[\alpha + \sum_i \beta_i X_i\right] \ OR_n \ OR_{p_m}}$.

On calcul : $\frac{F_{n,p_m}}{1 - F_{n,p_m}} = \exp\left[\alpha + \sum_i \beta_i X_i\right] \ OR_n \ OR_{p_m}$.

Nous rapportons dans le Tableau 8.3 l'évolution de $F_{n,m}$ en fonction de n et de p_m , en supposant que $F_{n_0,p_{m_0}}$ vaut 20%.

Tableau 8.3 : Fécondabilité (%) en fonction de la numération et du pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux (modèle logistique avec une fécondabilité de référence de 20%)

Spermatozoïdes morphologiquement normaux en %	Numération ($\times 10^6$ de sp./ml.)					
	0-9	10-19	20-39	40-79	≥ 80	
(OR) \rightarrow	(0,30)	(0,59)	(0,83)	(0,96)	(1,00)	
\downarrow						
0-9	(0,21)	2	3	4	5	5
10-19	(0,43)	3	6	8	9	10
20-29	(0,78)	6	10	14	16	16
30-39	(0,78)	6	10	14	16	16
≥ 40	(1,00)	7	13	17	19	20

Les résultats du Tableau 8.3 sont présentés sur la Figure 8.1 en terme de variations de la fécondabilité en fonction du nombre de spermatozoïdes morphologiquement normaux par millilitre (c'est-à-dire en fonction de $N(sp.) = n \cdot p_m$). Cette représentation des données est une simplification du modèle logistique : dans le modèle logistique, les paramètres spermatiques sont mesurés par deux variables, n et p_m , alors que sur la Figure 8.1, les paramètres spermatiques sont mesurés par une variable unique, $N(sp.) = n \cdot p_m$.

A partir de la Figure 8.1, il se dessine une évolution de la fécondabilité en fonction du nombre de spermatozoïdes morphologiquement normaux par millilitre identique à celle observée dans le modèle de Poisson : la fécondabilité augmente de manière importante lorsque $N(sp.) = n \cdot p_m$ est faible puis l'augmentation devient plus faible pour converger vers 20%. Le niveau maximum ($F_{n_0,p_{m_0}} = 20\%$) est atteint lorsque

$$\text{De même, } F_{n_0,p_{m_0}} = \frac{\exp\left[\alpha + \sum_i \beta_i X_i\right]}{1 + \exp\left[\alpha + \sum_i \beta_i X_i\right]} \text{ et } \frac{F_{n_0,p_{m_0}}}{1 - F_{n_0,p_{m_0}}} = \exp\left[\alpha + \sum_i \beta_i X_i\right].$$

$$\text{On en déduit que : } OR_n \cdot OR_{p_m} = \frac{F_{n,p_m} / (1 - F_{n,p_m})}{F_{n_0,p_{m_0}} / (1 - F_{n_0,p_{m_0}})}$$

$n \geq 80 \times 10^6$ de sp./ml. et $p_m \geq 0,40$, c'est à dire lorsque $N(sp.) = n \cdot p_m \geq 32 \times 10^6$ de sp./ml..

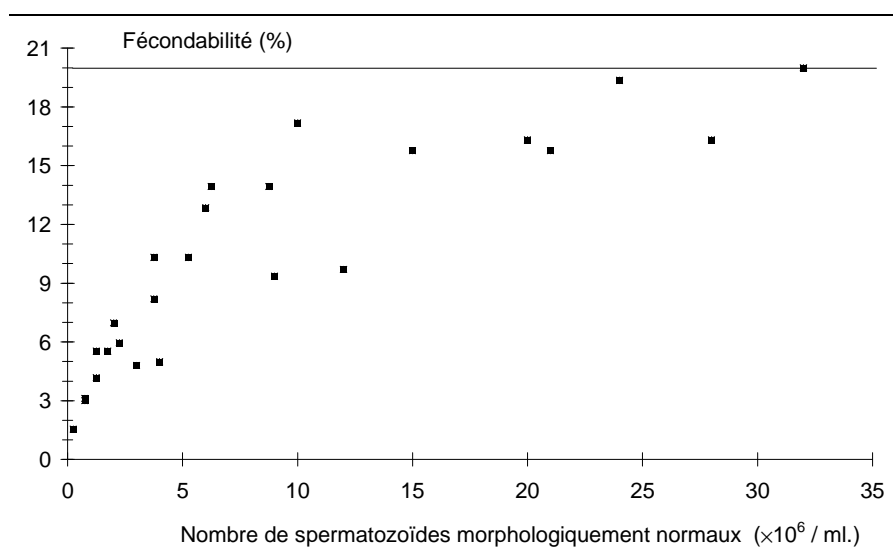


Figure 8.1 : Fécondabilité (%) en fonction du nombre de spermatozoïdes morphologiquement normaux par millilitre (modèle logistique avec une fécondabilité de référence de 20%)¹⁸

Pour conclure : sur une population de couples non sélectionnés (couples s'exposant pour la première fois à la reproduction), l'aptitude à concevoir peut être prédite en fonction de la numération et du pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux à partir du modèle logistique présenté dans le Tableau 8.2. Nous proposons donc d'inclure dans le modèle de P_f le paramètre $N(sp.)$ des caractéristiques spermatiques sous la forme :

$$N(sp.) = n \cdot p_m$$

où : n : est la numération spermatique
 p_m : est le pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux

2.3 Estimation du paramètre du modèle de Poisson

Dans le modèle proposé, le lien entre les caractéristiques spermatiques, $N(sp.)$, et la probabilité de fécondation, P_f , est modélisé à partir d'un paramètre P_e qui représente

¹⁸ Graphique effectué à partir des centres de classe pour les classes fermées et à partir de la borne inférieure pour les classes ouvertes.

un indicateur de l'efficacité des spermatozoïdes à féconder un ovule. Les estimations de P_e proposées par Schwartz *et al.* concernent des populations animales (bovins, ovins, volailles domestiques). Pour estimer P_e nous avons utilisé les données publiées par Bonde *et al.* (1997, 1999b) présentées ci-dessus et portant sur une population de couples cherchant à concevoir pour la première fois. Nous venons de voir que $N(sp.) = n \cdot p_m$ où n est la numération et p_m est le pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux. Dans la suite, nous estimons P_e . Dans un premier temps, nous nous placerons sous une hypothèse simplificatrice : $N(sp.) = n$, puis nous abordons le cas où $N(sp.) = n \cdot p_m$.

√ Estimation du paramètre du modèle de Poisson sous l'hypothèse simplificatrice $N(sp.) = n$

Bonde *et al.* ont publié leur estimation de la fécondabilité en fonction de la numération, n , et nous avons rapporté ces données dans le Tableau 8.1. A partir de ce tableau, nous avons estimé le paramètre P_e en minimisant les écarts aux carrés du modèle par rapport aux observations de Bonde *et al.*.

Les données de Bonde *et al.* portent sur la fécondabilité reconnaissable¹⁹ que l'on note F_r . Si on suppose que P_f varie en fonction de la numération $N(sp.) = n$ et que les conceptions résultent d'une unique relation sexuelle le jour de l'ovulation, alors :

$$F_r = P_o P_v P_f = (P_o P_v) (1 - \exp(-n P_e)).$$

On note $F_r^{(o)}(n)$ la fécondabilité reconnaissable observée par Bonde *et al.* en fonction de la numération (Tableau 8.1). L'estimation est réalisée sur les centres de classe de numération, notés n_c .

A partir des données du Tableau 8.1, nous supposons que lorsque n tend vers l'infini, F_r tend vers 20% pour les 430 couples danois, d'où $(P_o P_v) = 0,20$. Afin d'estimer P_e , le modèle de Poisson est transformé en un terme linéaire :

$$(-n P_e) = \ln \left(1 - \frac{F_r(n)}{0,20} \right). \quad \text{Le terme à minimiser est alors :}$$

¹⁹ La fécondabilité reconnaissable rend compte des grossesses détectables médicalement (cf. chapitre 1).

$\min_{P_e} \left(\sum_{n_c} \left(\ln \left(1 - \frac{F_r^{(o)}(n_c)}{0,20} \right) + n_c P_e \right)^2 \right)$. En dérivant ce terme par rapport à P_e , nous

obtenons : $\left[\left(\sum_{n_c} n_c \ln \left(1 - \frac{F_r^{(o)}(n_c)}{0,20} \right) \right) + P_e \left(\sum_{n_c} n_c^2 \right) \right] = 0$.

$$\text{D'où : } \bar{P}_e = - \frac{\sum_{n_c} n_c \ln \left(1 - \frac{F_r^{(o)}(n_c)}{0,20} \right)}{\sum_{n_c} n_c^2} = - \frac{-1,217 \cdot 10^{+8}}{2,138 \cdot 10^{+15}} = 0,05693 \cdot 10^{-6}.$$

Le modèle de Poisson défini par $P_e = 0,05693 \cdot 10^{-6}$ est comparé aux observations sur la Figure 8.2.

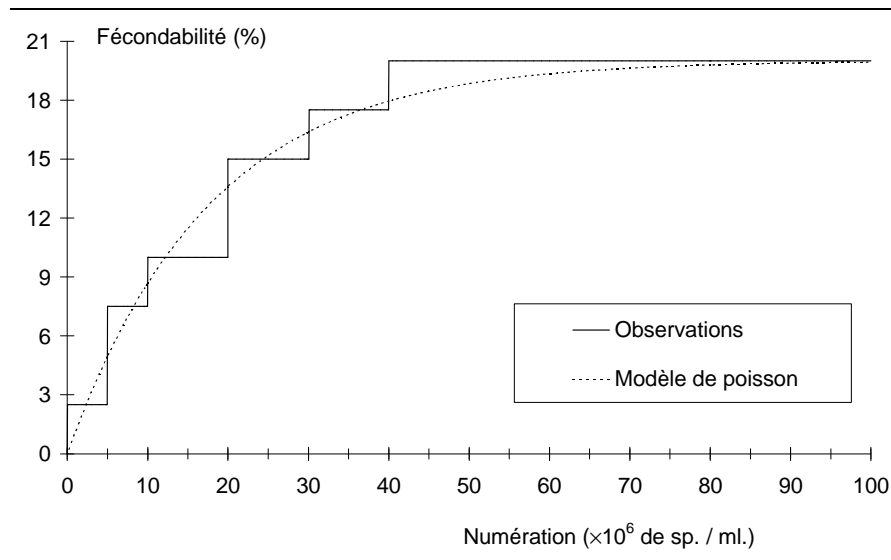


Figure 8.2 : Fécondabilité reconnaissable en fonction de la numération

Graphiquement (Figure 8.2), le modèle de Poisson permet d’ajuster correctement les observations de la fécondabilité des 430 couples danois en fonction de la numération pour des numérations inférieures à 40×10^6 de sp./ml.. Au delà de ce seuil, les observations indiquent un plateau à 20%. Le modèle de Poisson converge vers ce seuil mais de manière lente si bien que l’on observe un certain écart entre le modèle et les observations pour les numérations comprises entre 40 et 70×10^6 de sp./ml. : sous le modèle de Poisson, la fécondabilité est de 17,9% à 40×10^6 de sp./ml. et de 19,6% à 70×10^6 de sp./ml..

√ **Estimation du paramètre du modèle de Poisson lorsque $N(sp.) = n \cdot p_m$**

Bonde *et al.* ne rapportent pas leur estimation de la fécondabilité en fonction de la numération et du pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux. Par contre, à partir du modèle logistique, nous avons défini l'évolution de la fécondabilité reconnaissable en fonction de $N(sp.) = n \cdot p_m$ pour un niveau de référence donné (Figure 8.1). Le niveau de référence de la fécondabilité est la probabilité de conception observée lorsque la numération est supérieure à 80×10^6 de sp./ml. et le pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux supérieur à 40%, autrement dit lorsque $N(sp.)$ tend vers l'infini. Bonde *et al.* indiquent que ce niveau est de 20% sur leur population d'étude. Les données de la Figure 8.1 ont été ajustées avec le modèle de Poisson par la méthode des moindres carrés (selon la même méthode que celle présentée ci-dessus). On trouve :

$$\bar{P}_e = - \frac{\sum_{n_c} \binom{n}{p_m} \ln \left(1 - \frac{F_r^{(o)}(n \cdot p_m)}{0,20} \right)}{\sum_{n_c} \binom{n}{p_m}^2} = - \frac{-2,905 \cdot 10^{+8}}{3,000 \cdot 10^{+15}} = 0,09685 \cdot 10^{-6}.$$

D'où le modèle de Poisson²⁰ :

$$P = P(n \cdot p_m) = (P_o P_v) (1 - \exp(-0,0969 \times 10^{-6} \cdot n \cdot p_m))$$

Le modèle de Poisson ainsi estimé est représenté sur la Figure 8.3.

Il aurait été souhaitable d'avoir accès à des données d'observation pour estimer le paramètre P_e . L'estimation proposée ci-dessus doit être considérée comme une première estimation. Sur la Figure 8.3, nous avons représenté les modèles de Poisson permettant "d'encadrer" les données du modèle logistique : l'estimation minimum du paramètre du modèle de Poisson est $P_e = 0,0550 \times 10^{-6}$ et l'estimation maximum est $P_e = 0,2000 \times 10^{-6}$, l'intervalle de variation de P_e ainsi défini est donc très large.

²⁰ Si n est exprimé en millions de sp./ml., alors $P_e = 0,0969$.

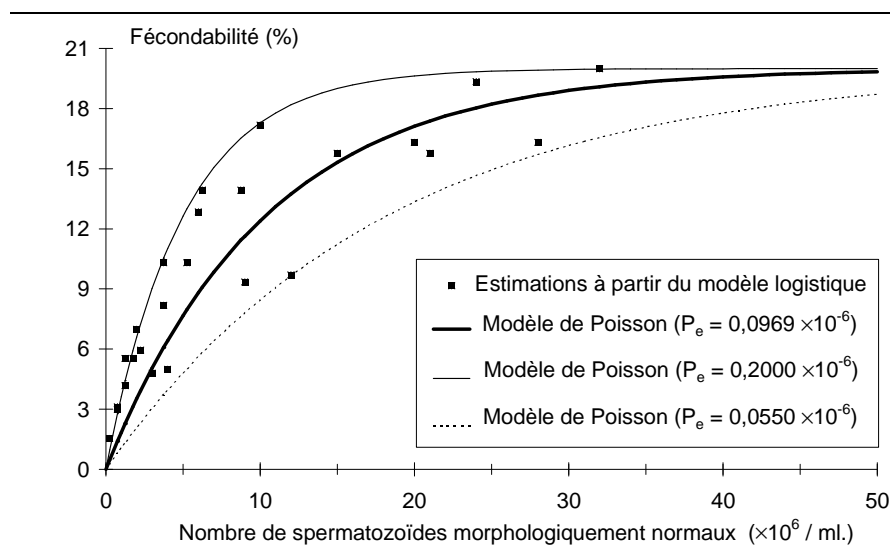


Figure 8.3 : Fécondabilité reconnaissable en fonction du nombre de spermatozoïdes morphologiquement normaux par millilitre

2.4 Un effet de l'âge sur les paramètres spermatiques ?

√ L'hypothèse d'une altération des caractéristiques spermatiques avec l'âge de l'homme

Le vieillissement physiologique de l'appareil reproducteur masculin pourrait se traduire par une altération des caractéristiques spermatiques. Avec l'âge, le poids des testicules reste globalement stable (Johnson 1984 ; Kothari 1974) ou diminue légèrement (Johnson 1986b), mais sous cette apparente stabilité, se cache une réorganisation de la morphologie testiculaire (Johnson 1986b) : le poids de la tunique testiculaire (c'est-à-dire le poids du tissu de soutien des testicules) augmente tandis que le poids du parenchyme (c'est-à-dire le poids du tissu assurant le fonctionnement des testicules) diminue. Il y a donc une disparition progressive des éléments de la spermatogenèse : le nombre de cellules germinales²¹ (Barr 1971 ; Sasano 1969) et le nombre de cellules de Sertoli (qui sont le centre de la spermatogenèse) décroissent linéairement²² avec l'âge (Vermeulen 1993 ; Johnson 1984b). En ce qui concerne les

²¹ La baisse du nombre de cellules germinales serait principalement liée à la diminution du nombre de cellules de Sertoli : le nombre moyen de cellules germinales par cellule de Sertoli n'étant pas modifié avec l'âge de l'homme (Johnson 1984b).

²² Modèle linéaire de Johnson 1984b : $y = 735 - 7x$, où y est le nombre de cellules de Sertoli (en millions) et x est l'âge de l'homme (variant entre 20 et 80 ans).

cellules de Leydig (productrices de testostérone), les résultats sont assez contradictoires : certains concluent à une baisse du nombre de cellules (Neaves 1984²³, 1985 ; Kaler 1978 ; Harbitz 1973 ; Sniffen 1950), tandis que d'autres concluent à une augmentation du nombre et de la taille des cellules de Leydig après 50 ans²⁴ (Honoré 1978 ; Kothari 1974). Pour expliquer ces résultats divergents, F. Merlet (1994 : 34) évoque la forte variabilité inter-hommes. Outre leur réduction quantitative, les éléments de la spermatogenèse subissent une altération qualitative avec la survenue d'anomalies au niveau des cellules germinales (Paniagua 1991 ; Nistal 1986 ; Holstein 1984, 1986)²⁵, des cellules de Sertoli (Paniagua 1985 ; Schulze 1981)²⁶ et des cellules de Leydig²⁷ (Paniagua 1986 ; Soderstrom 1986 ; Nistal 1986b ; Mori 1982 ; Yasuzumi 1967 ; Lynch 1950). De plus, avec l'âge, les cellules de Leydig répondent moins bien à la stimulation des gonadotrophines (Takahashi 1983²⁸ ; Muroso 1982 ; Winters 1982 ; Nankin 1981 ; Harman 1980).

Ces transformations pourraient se traduire par une altération de la production spermatique. Ainsi, Johnson, Neaves *et al.* (Neaves 1984 ; Johnson 1984, 1986)²⁹ ont mis en évidence une baisse linéaire de la production spermatique testiculaire avec l'âge de l'homme (Figure 8.4) en autopsiant des testicules d'hommes décédés brutalement. La droite de régression s'écrit : $y = 7,7 - 0,065 x$ où y est la production spermatique journalière (en millions) par gramme de parenchyme et x est l'âge de l'homme (variant entre 20 et 80 ans). Sous ce modèle d'effet linéaire de l'âge de l'homme, la production

²³ Le nombre de cellules de Leydig est réduit de 44% entre un groupe d'hommes âgés de 20-48 ans et un groupe d'hommes âgés de 50-76 ans (Neaves 1984 : 757). Neaves *et al.* ajustent la baisse du nombre de cellules de Leydig avec l'âge de l'homme par un modèle linéaire : $y = 644 - 6,8 x$ où y est le nombre de cellules de Leydig (en millions) et x est l'âge de l'homme (variant entre 20 et 76 ans).

²⁴ Cette hyperplasie serait un phénomène compensatoire (inopérant puisque le taux de testostérone diminue) de l'inefficacité sécrétoire (Merlet 1994 : 33).

²⁵ Anomalies dans la localisation des cellules germinales (Holstein 1984) et anomalies nucléiques, en particulier présence de cellules plurinucléées (Holstein 1986).

²⁶ « Les cellules de Sertoli, probablement les dernières à disparaître au sein de l'épithélium spermatogénétique, sont néanmoins le siège d'anomalies assez précoces : elles présentent fréquemment plusieurs noyaux (ayant ainsi une possibilité de division qu'elles n'ont pas habituellement) dans le testicule mature, des vacuoles (dilatation du réticulum endoplasmique), une accumulation de gouttes lipidiques (témoins d'une activité des lysosomes et d'une phagocytose). » (Merlet 1994 : 34).

²⁷ « Des altérations cytologiques sont également décrites assez fréquemment après 60 ans : les cellules [de Leydig] présentent des signes de dégénérescence, vacuoles, picnose nucléaire, dépôts de cristaux de Reinke. » (Merlet 1994 : 33).

²⁸ Takahashi *et al.* (1983) concluent à une altération du fonctionnement des mitochondries provoquant une baisse de la production du précurseur de la testostérone.

²⁹ Cette étude porte sur l'observation de testicules lors d'autopsies réalisées suite à une mort brutale sur 89 hommes âgés de 21-50 ans et sur 43 hommes âgés de 51-80 ans. La production spermatique journalière est étudiée dans le testicule droit.

spermatique est maximum à 20 ans, elle est à 80% de son niveau maximum à 40 ans, à 50% à 69 ans et à 39% à 80 ans.

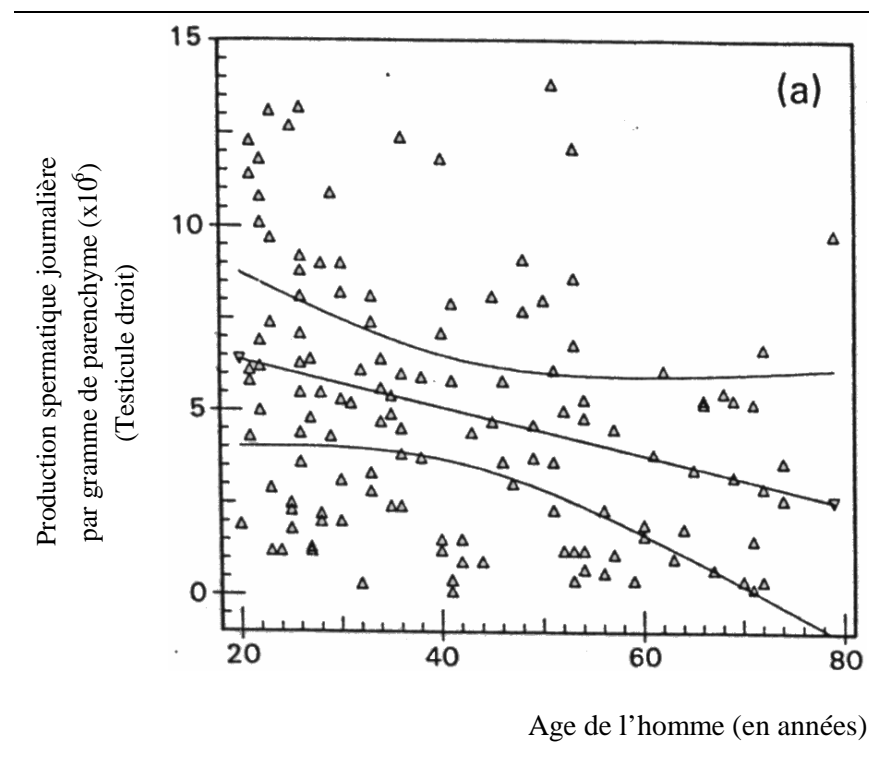


Figure 8.4 : Production spermatique journalière en fonction de l'âge de l'homme
(reproduit de Johnson 1984 : 214, figure 2)³⁰

√ Quels effets de l'âge sur les caractéristiques spermatisques ?

Devant ces modifications morphologiques des testicules, l'hypothèse d'une baisse de la quantité et de la qualité spermatique dans les éjaculats d'hommes âgés peut être envisagée. Cependant, peu d'études ont analysé les effets de l'âge sur les caractéristiques spermatisques. Nous présentons ces études dans le Tableau 8.4.

Dans le modèle de la probabilité de fécondation, nous avons retenu deux caractéristiques spermatisques : la numération et le pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux. Nous allons analyser les conclusions des études du Tableau 8.4 pour ces deux paramètres spermatisques.

³⁰ Les traits pleins représentent la droite de régression et l'intervalle de confiance à 95% :
 $y = 7,7 - 0,065 x$ où y est la production spermatique journalière en millions par gramme de parenchyme et x est l'âge de l'homme.

Tableau 8.4 : Etudes analysant les effets de l'âge sur les paramètres spermatiques

Source	Population d'étude
MacLeod (1953b)	Une population d'hommes féconds (dont la conjointe est enceinte) et une population d'hommes inféconds. Chaque groupe compte approximativement 1 500 hommes.
Nieschlag (1982)	Un groupe de 23 hommes âgés de 60-88 ans et un groupe de 20 hommes âgés de 24-34 ans. Ces 43 hommes étaient pères et les deux groupes ont été qualifiés respectivement de groupe des "grands-pères" et de groupe des "jeunes pères". Le groupe des grands-pères a été sélectionné à partir d'une annonce dans un journal demandant des « vigorous grandfathers ». Il est composé d'hommes en bonne santé et menant une vie active, la majorité (87%) vivait en couple.
Schwartz (1983) ³¹	488 donneurs de sperme et 345 hommes demandant une vasectomie. Les caractéristiques spermatiques de ces deux populations étant identiques, l'analyse est menée sur l'ensemble des 833 hommes. Après exclusion de 13 hommes dont l'âge est inconnu et de 11 hommes ayant plus de 50 ans, la population d'étude est de 809 hommes. Afin de contrôler la durée d'abstinence, l'étude est menée d'une part sur l'ensemble des éjaculats et d'autre part sur les éjaculats obtenus après moins de 5 jours d'abstinence.
Bujan (1988)	214 hommes féconds dont 192 ayant consulté dans le cadre d'un don de sperme au CECOS et 22 volontaires pour une contraception masculine.
Gallardo (1996)	240 couples ayant réalisé 345 cycles de fécondation <i>in vitro</i> à partir du don d'ovocytes de 298 femmes.
Haidl (1996)	Un groupe de 29 hommes âgés de 45-49 ans pères de famille et désirant avoir un autre enfant, et un groupe de 35 hommes âgés de 26-35 ans également pères de famille.
Guérin (1997)	Fichier FIVNAT portant sur les F.I.V. réalisées en France. Sélection des couples arrivant en F.I.V. pour indications tubaires pures, excluant ainsi les indications masculines.
Boulegue (1999)	2 126 hommes âgés de 20-64 ans ayant consulté dans le service de reproduction humaine de Clermont-Ferrand entre 1980 et 1994 pour indications féminines d'une fécondation <i>in vitro</i> .

A partir des études du Tableau 8.4, l'effet de l'âge de l'homme apparaît globalement non significatif sur la numération (Schwartz 1983 ; Gallardo 1996 ;

³¹ Une première version de ce travail, portant sur un échantillon plus restreint, avait été publiée en 1981 (Schwartz 1981c).

Boulegue 1999). Ainsi, Schwartz *et al.* (1983) observent une stabilité de la numération (Tableau 8.5) et ils concluent que les paramètres spermatiques de quantité (volume, numération absolue et numération) ne varient pas avec l'âge de l'homme. D'autres études indiquent une augmentation de la numération avec l'âge de l'homme (Guérin 1997 ; Nieschlag 1982 ; MacLeod 1953b), mais ces études ne contrôlent pas la durée d'abstinence et ce facteur de confusion explique vraisemblablement leurs résultats (ainsi Nieschlag *et al.* notent que le délai d'abstinence moyen passe de 2-7 jours chez les hommes jeunes à 10-54 jours dans le groupe des hommes plus âgés). Une seule étude conclut à une baisse significative ($p = 0,01$) de la numération avec l'âge (Haidl 1996) : $66,9 (\pm 66,6) \times 10^6$ de sp./ml. dans le groupe de 45-69 ans contre $115,1 (\pm 103) \times 10^6$ de sp./ml. dans le groupe des 26-35 ans.

**Tableau 8.5 : Numération en fonction de l'âge de l'homme
(Schwartz 1983 : 532, tableau 1 et tableau 2)**

Age de l'homme	Nombre de sujets	Numération ($\times 10^6$ de sp./ml.) pour les éjaculats obtenus après une abstinence de :	
		Quelconque	1-5 jours
21-25 ans	41	$97 \pm 13,1$	$77 \pm 10,4$
26-30 ans	210	$101 \pm 4,8$	$92 \pm 5,2$
31-35 ans	253	$105 \pm 4,4$	$95 \pm 4,8$
36-40 ans	156	$101 \pm 5,7$	$90 \pm 6,5$
41-45 ans	108	$106 \pm 7,1$	$94 \pm 7,8$
46-50 ans	41	$105 \pm 14,0$	$81 \pm 11,5$
Résultat du test de Fisher		NS	NS

Le pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux pourrait diminuer avec l'âge de l'homme (Schwartz 1983 ; Bujan 1988 ; Guérin 1997). Ainsi, Guérin (1997) et Bujan *et al.* (1988) mettent en évidence une baisse significative de ce paramètre (Tableau 8.6), et Schwartz *et al.* (1983) concluent à une évolution en forme de cloche (Tableau 8.6). Le pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux pourrait augmenter jusqu'à l'âge de 26-30 ans puis diminuer. Cette baisse est significative après 40 ans dans l'étude de Schwartz *et al.*, l'âge se traduisant par une augmentation des enroulements du flagelle et des microcéphales. Cependant, les effets de l'âge de l'homme mis en évidence dans ces études sont de faibles amplitudes : les pourcentages de spermatozoïdes morphologiquement normaux baissent de 5-7% entre 25 ans et 50 ans. Dans tous les cas, ils restent supérieurs au seuil à partir duquel la

probabilité de fécondation est altérée (40% d'après l'étude de Bonde *et al.* 1998b)³². De plus, les quatre autres études (Gallardo 1996 ; Haidl 1996 ; Nieschlag 1982 ; MacLeod 1953b) concluent à une stabilité du pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux avec l'âge de l'homme.

Tableau 8.6 : Pourcentage moyen de spermatozoïdes morphologiquement normaux en fonction de l'âge de l'homme

Age de l'homme	Formes normales (%)	Formes normales (%)	Age de l'homme	Formes normales (%)
	Schwartz 1983	Bujan 1988		Guérin 1997
21-25 ans	54,6 ± 2,4	75,0%	≤ 24 ans	60,1 ± 15,7
26-30 ans	61,9 ± 0,8	75,2%	25-29 ans	59,8 ± 16,8
31-35 ans	61,6 ± 0,7	71,8%	30-34 ans	59,0 ± 16,6
36-40 ans	60,8 ± 1,0	72,2%	35-39 ans	58,4 ± 17,0
41-45 ans	58,5 ± 1,1	69,2%	40-44 ans	57,8 ± 16,3
46-50 ans	54,9 ± 1,6	70,3%	45-49 ans	56,4 ± 17,1
			50-54 ans	54,8 ± 15,0
			55-59 ans	53,1 ± 18,6
	$p < 0,001$			$p < 0,001$

√ Les limites des études analysant les variations des caractéristiques spermatiques avec l'âge

Les études présentées ci-dessus mettent en évidence un effet de l'âge très limité sur les caractéristiques spermatiques. Néanmoins, ces études doivent être interprétées avec précaution car elles présentent de nombreuses limites.

Premièrement, *l'étendue des âges étudiés est limitée*. Par exemple l'étude de Schwatz *et al.* porte sur des hommes âgés de moins de 50 ans ; l'échantillon de Boulegue *et al.* (1999) est constitué à 95% d'hommes âgés de 25-45 ans. D'autres études portent sur des étendues d'âge plus importantes mais la taille de leur échantillon est très faible (23 grands-pères dans l'étude de Nieschlag 1982).

Deuxièmement, la majorité des études analysent les effets de l'âge en comparant des hommes âgés à des hommes jeunes, généralement âgés de 20-30 ans (MacLeod

³² La notion de normalité morphologique des spermatozoïdes dépend du critère de normalité utilisé. Des variations peuvent donc exister entre les études. Par exemple, Bonde *et al.* (1998b) se sont référés aux

1953b ; Nieschlag 1982 ; Gallardo 1996). Or, Schwartz *et al.* (1983) mettent en évidence une altération de la qualité spermatique dans le groupe des 21-25 ans (en terme de niveau, cette altération est proche de celle observée à 46-50 ans). L'introduction d'*hommes âgés de moins de 25 ans dans le groupe de contrôle* amène à s'interroger sur la validité de ces études.

Troisièmement, ces analyses *ne prennent pas en compte les variations intra-individuelle* sur les caractéristiques spermatiques. Ainsi, Schwartz *et al.* (1983) s'interrogent sur l'impact de ce facteur, en particulier sur les paramètres spermatiques quantitatifs tels que le volume spermatique et la numération : « It would be tempting to contrast the “quality” characteristics of the semen (percentage of normal cells and prefreeze and postthaw motility) to the “quantity” characteristics (sperm count, semen volume, total number of spermatozoa). Changes with age are significant for the quality characteristics but not for the quantity characteristics. It is difficult, however, to interpret this result. Are the quantity characteristics less sensitive, or are their variations less noticeable because of their greater intraindividual variability ? » (Schwartz 1983 : 534). Dans la variation intra-homme, le délai d'abstinence joue un rôle primordial. L'effet de cette variable n'est pas toujours contrôlé dans les études que nous avons présentées. Le non contrôle, ou le contrôle partiel, de la durée d'abstinence est sans doute le point le plus contestable.

Quatrièmement, seule l'évolution moyenne est envisagée. Or, le vieillissement de l'appareil reproducteur masculin est caractérisé par une altération : (i) intervenant progressivement, (ii) d'intensité modérée, et (iii) variable selon les sujets (Lejeune 1991). Ainsi, en analysant la baisse du taux de testostérone chez l'homme, Lejeune *et al.* indiquent : « La majorité des auteurs (Vermeulen 1972 ; Rubens 1974 ; Pirke 1973 ; Zumoff 1982 ; Davidson 1983 ; Deslypere 1984 ; Tenover 1987 ; Dechaud 1989 ; Bremner 1983 ; Lewis 1976) constatent une diminution de la testostérone chez les sujets âgés. Cette diminution est progressive avec l'âge, sans cassure brutale. Les variations individuelles importantes de la concentration de testostérone, aussi bien chez les sujets jeunes que chez les sujets âgés, font que seulement 30% des sujets âgés ont une testostéronémie inférieure aux sujets jeunes, et que la différence ne devient significative

critères de l'OMS (WHO 1992) tandis que Schwartz (1983) et Bujan *et al.* (1988) se sont basés sur les

qu'à partir de la septième décennie (Deslypere 1984). » (Lejeune 1991 : 952). L'existence de paternités à des âges très avancés (Seymour 1935 : « A case of authenticated fertility in a man of 94 ») est le reflet de cette forte hétérogénéité des effets de l'âge sur la fertilité masculine. Devant cette variabilité des effets du vieillissement, on peut s'interroger sur la pertinence d'une étude des moyennes pour mettre en évidence les effets de l'âge chez l'homme : des études plus complètes, permettant *de prendre en compte ces phénomènes de variabilité inter-hommes*, seraient nécessaires afin d'étudier les effets de l'âge sur les caractéristiques spermatiques.

Dans l'étude des effets de l'âge sur la fertilité féminine (chapitre 7), les effets de la variabilité inter-femmes ont été contrôlés en analysant les effets de l'âge à partir de l'âge gynécologique de la femme. Ce dernier est défini à partir de l'âge à la ménarche et de l'âge à la ménopause. Nous nous sommes demandé si une telle approche était également envisageable pour l'homme. Il est alors apparu qu'elle serait difficile car les âges d'entrée et de sortie de la vie fertile des hommes ne sont pas clairement définis : la ménarche et la ménopause n'ont pas d'équivalent masculin.

- *L'entrée dans la vie fertile.* A partir des données de l'enquête A.C.S.J. (cf. chapitre 7), nous avons analysé trois paramètres pouvant caractériser l'entrée dans la vie fertile du garçon : la mue de la voix, le pic de croissance et la première masturbation (La Rochebrochard 1999, 2000). Parmi ces trois indicateurs, la mue de la voix apparaît comme la piste la plus intéressante, mais elle demande à être développée.
- *La sortie de la vie fertile.* En parallèle du terme ménopause, on a proposé la notion d'andropause (du grec : *anèr* - *andros*, l'homme, et *pausis*, cessation). Cependant, ce terme est discuté (Tomer 1995 ; Rollet 1987 ; Franchimont 1975 ; Vignalou 1965). Contrairement à la ménopause, l'andropause n'est pas une "*pausis*" (cessation) de l'activité de l'appareil reproducteur (Tserotas 1998 ; Semczuk 1998 ; Vermeulen 1993b, 1995). Chez l'homme, les effets de l'âge se traduisent plutôt par une perte d'efficacité lente et variable de la fonction reproductrice : « [L'] altération testiculaire diffère toutefois notablement de l'arrêt brutal des fonctions ovariennes de la ménopause. L'andropause est un phénomène progressif, d'intensité modérée et variable selon les sujets. » (Lejeune 1991 : 956). Du coup, certains rejettent le terme même d'andropause (Virag 1997 : 342 ; Paniagua 1991 ; Elia 1986 ; Vignalou 1965), et d'autres terminologies sont proposées pour désigner le vieillissement physiologique

qui survient chez l'homme : *androclise* (du grec *clise* qui signifie inclinaison, déclin) (Martin-du Pan 1995) ou P.A.D.A.M. (Partial Androgen Deficiency in Aging Men)³³. Il semble donc impossible de définir un âge de sortie de vie fertile de l'homme : « L'andropause, si elle existe, n'a pas d'âge de début bien défini et ne correspond ni à un arrêt des possibilités reproductrices (sauf effondrement biologique lié à une pathologie), ni nécessairement à un déficit d'érection. » (Virag 1997 : 317).

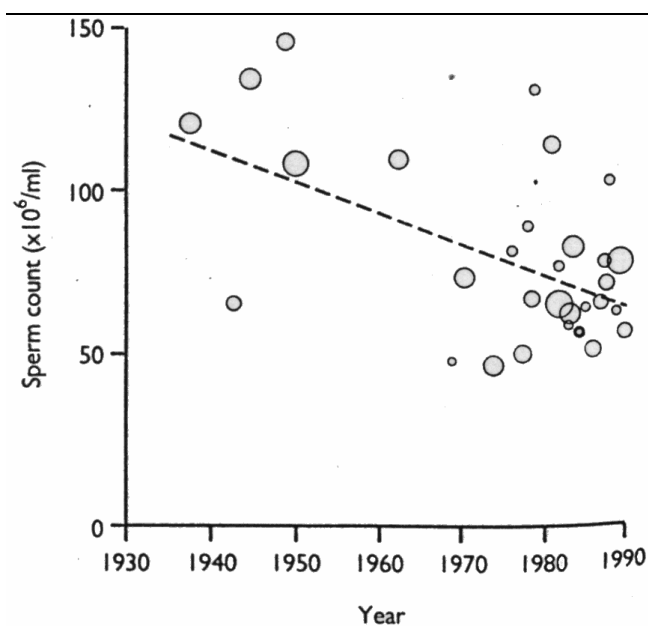


Figure 8.5 : Numération observée dans 61 publications en fonction de la date de publication (reproduit de Carlsen 1992 : 610, figure 1)³⁴

Cinquièmement, *les effets de l'âge pourraient être masqués par un effet cohorte*. En effet, des publications récentes indiquent une baisse de la quantité et de la qualité des spermatozoïdes depuis 50 ans (Ulstein 1999 ; Swan 1997 ; Zheng 1997 ; Pajarinen 1997 ; Irvine 1996 ; Mouzon 1996 ; Auger 1995 ; Spira 1995 ; Carlsen 1992)³⁵ : la

³³ Ces propositions sont elles-mêmes discutées. Par exemple, R. Schoysman rejette le terme de P.A.D.A.M. : « Le phénomène andropause demande donc une approche multidisciplinaire et déborde largement la seule déficience en testostérone. Il est à notre sens erroné de vouloir substituer au vocable andropause, le vocable P.A.D.A.M. qui restreint, et de beaucoup, l'ensemble des problèmes qui se posent à l'homme âgé. » (Schoysman 1999 : 51).

³⁴ La régression linéaire a été menée en pondérant chaque étude par le nombre de sujets observés. La droite de régression linéaire est représentée en pointillés. Chaque cercle représente une étude. La surface du cercle est proportionnelle au logarithme du nombre de sujets observés dans l'étude.

³⁵ En 1992, Carlsen *et al.* (1992) ont publié une méta-analyse portant sur 61 publications. Cette étude a, par la suite, été discutée (Bromwich 1994) et d'autres travaux ont été menés sur ce sujet. En 1995, Spira, Ducot et Thonneau font un point sur ces recherches et concluent : « Il existe donc maintenant des arguments importants en faveur de l'existence réelle d'une baisse de la production spermatique » (Spira

numération moyenne est estimée à 113×10^6 de sp./ml. en 1944 et à 66×10^6 de sp./ml. en 1990 (Figure 8.5, d'après l'étude de Carlsen *et al.* 1992). Les modifications des caractéristiques spermatiques interviennent dans un contexte plus général d'altération de la fertilité masculine (Jégou 1995 ; Carlsen 1995 ; Giwercman 1993) : augmentation de l'incidence des anomalies congénitales telles que la cryptorchidie³⁶ et l'hypospadias³⁷ (Paulozzi 1999), et hausse de l'incidence du cancer du testicule (Ekbom 1998 ; Bergstrom 1996 ; Jouannet 1995 ; Adami 1994 ; Forman 1994). Pour expliquer ces variations, plusieurs hypothèses sont avancées (Bujan 1998 ; Jégou 1996 ; Carlsen 1995 ; Feichtinger 1991) : (i) l'action de perturbateurs endocriniens³⁸ en particulier des dérivés oestrogéniques ou ayant une action de type oestrogénique (Sharpe 1993 ; Toppari 1996), (ii) l'action de facteurs physiques (radiations, chaleur), (iii) l'effet de facteurs liés au mode de vie tel que l'alcool, le tabac (Vine 1996b), le stress, l'alimentation, l'habillement ou la position assise induisant une élévation modérée de la température des testicules. Ces variations des caractéristiques reproductives masculines s'interprètent en terme d'effet cohorte, c'est-à-dire à partir de la date de naissance (Ulstein 1999 ; Bonde 1998 ; Ekbom 1998 ; Zheng 1997 ; Bergstrom 1996 ; Irvine 1996 ; Auger 1995)³⁹, les hommes des générations les plus récentes auraient des caractéristiques spermatiques altérées par rapport aux générations plus anciennes. Sous cette hypothèse, l'effet de l'âge sur les caractéristiques spermatiques devient difficile à étudier : l'effet cohorte (se traduisant par de meilleures caractéristiques spermatiques de base des hommes des générations anciennes) pourrait masquer l'effet de l'âge. Les résultats précédents (absence d'effet de l'âge sur les paramètres de quantité spermatique

1995 : 564). Cependant, le débat n'est pas clos : P. Jouannet et J. Auger ont publié en 1996 un article intitulé « Declining sperm counts ? More research is needed. » (Jouannet 1996) qui présente les grandes questions soulevées par ces recherches (quels sont les biais de ces études ? quelles sont les conséquences en terme de fertilité masculine ? quels facteurs pour expliquer un tel effet ?).

³⁶ *Cryptorchidie* : Malformation congénitale observée chez certains petits garçons pour lesquels un ou les deux testicules ne sont pas descendus dans le scrotum (bourses), mais sont restés dans la cavité abdominale. Cette anomalie doit être diagnostiquée le plus tôt possible et corrigée par voie médicamenteuse ou par une petite intervention chirurgicale. Si tel n'est pas le cas, la cryptorchidie mène à une stérilité définitive qu'aucun traitement n'arrive plus à inverser. La cryptorchidie est également appelée ectopie testiculaire.

³⁷ *Hypospadias* : malformation congénitale dans laquelle l'urètre s'ouvre sur la face inférieure de la verge.

³⁸ « On peut définir comme perturbateur ou modificateur endocrinien un agent exogène qui interfère avec la synthèse, le stockage, le transport, le métabolisme, la fixation, l'action ou l'élimination des hormones naturelles responsables de l'homéostasie et de la régulation des mécanismes du développement (Cooper 1997). » (Bujan 1998 : 41).

³⁹ Un effet période a également été envisagé (à partir de la date de diagnostique), mais il est moins pertinent (Ekbom 1998 ; Zheng 1997 ; Bergstrom 1996).

et faible effet de l'âge sur les paramètres de qualité spermatique) doivent donc être interprétés avec précaution. Il serait nécessaire de développer des études prenant en compte la double dimension : effet cohorte et effet d'âge.

√ **Pour conclure**

Les études sur les variations des caractéristiques spermatiques avec l'âge de l'homme présentent différentes limites qui pourraient expliquer l'effet non significatif de l'âge de l'homme sur les paramètres spermatiques. Sur la base de ces études, aucun effet de l'âge de l'homme, à travers ses paramètres spermatiques, ne peut être mis en évidence sur la probabilité de fécondation, P_f .

3. Résultats et discussion du modèle

3.1 Résultats du modèle

Dans la première section, nous avons développé le modèle de Poisson proposé par Schwartz *et al.* (1981d) afin de modéliser la probabilité de fécondation, P_f , du modèle biologique de la fertilité humaine. Ce modèle repose sur une variation de la probabilité de fécondation en fonction des caractéristiques spermatiques ($N(sp.)$) selon un paramètre P_e . Dans la deuxième section, nous avons précisé les caractéristiques spermatiques à prendre en compte dans le modèle ($N(sp.) = n \cdot p_m$), estimé le paramètre P_e , et discuté l'absence de variations des paramètres spermatiques (n et p_m) avec l'âge de l'homme. Nous allons maintenant présenter les résultats de notre modèle.

√ **Probabilité de fécondation suite à une unique relation sexuelle**

Le modèle de la probabilité de fécondation, en fonction des paramètres spermatiques $N(sp.)$, dans un cycle où il y a eu une insémination le jour i s'écrit :

$$p_i(N(sp.)) = 1 - \exp\left[-N(sp.) \exp\left(\lambda \cdot i\right) P_e\right] \quad \text{pour } i < 0 \text{ (avant l'ovulation)}$$

$$p_i(N(sp.)) = \left(1 - \exp\left[-N(sp.) P_e\right]\right) \exp\left(-\beta i\right) \quad \text{pour } i \geq 0 \text{ (à partir de l'ovulation)}$$

où $N(sp.) = n \cdot p_m$ (n étant la numération et p_m le pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux).

Les paramètres de ce modèle sont :

- $\lambda = 0,68$ (d'après l'estimation de Royston, 1982). Nous aurions pu également retenir l'estimation de Weinberg et Wilcox (1995) : $\lambda = 0,72$. Cependant, ce choix n'a pas de conséquence importante : les estimations du paramètre p_i résultant de $\lambda = 0,68$ et de $\lambda = 0,72$ diffèrent de moins de 5% pour chaque i (la différence maximum est de 4,26% et la différence moyenne entre $i = -10$ et $i = -1$ jours est de 1,95%).
- $\beta = 1,43$ (d'après l'estimation de Royston, 1982).
- $P_e = 0,0969 \times 10^{-6}$ (d'après l'estimation que nous avons réalisé sur les données de Bonde *et al.*, 1997, 1998b, 1999b).

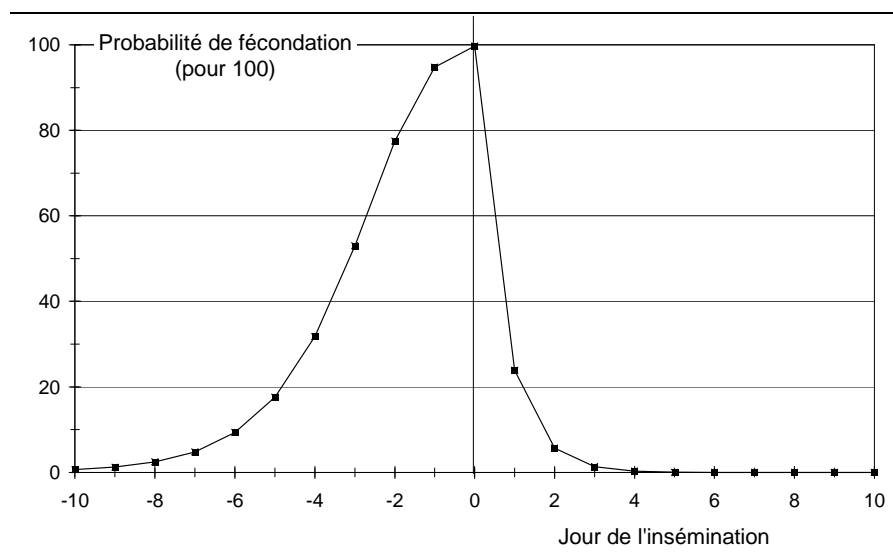


Figure 8.6 : Probabilité de fécondation en fonction du jour d'insémination (modélisation du paramètre p_i)

Pour un homme ayant une numération de 100×10^6 de sp./ml. et un pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux de 60% (ces valeurs correspondent aux valeurs moyennes observées par Schwartz *et al.* sur la population d'hommes dont ils

étudient les caractéristiques spermatiques avec l'âge, Tableau 8.4⁴⁰), la probabilité p_i est représentée sur la Figure 8.6. La période féconde⁴¹ s'étale de -10 jours à +3 jours (bornes comprises). La probabilité de fécondation atteint un maximum la veille de l'ovulation et le jour de l'ovulation, puis elle diminue très vite : le jour de l'ovulation, la probabilité de fécondation est de 100%⁴².

√ Probabilité de fécondation en fonction des caractéristiques spermatiques de l'homme

Nous présentons sur la Figure 8.7 les variations de P_f en fonction des caractéristiques spermatiques (pour un cycle où il survient une unique relation sexuelle le jour de l'ovulation). La probabilité de fécondation augmente nettement lorsque les caractéristiques spermatiques, $N(sp.) = n \cdot p_m$, sont faibles ; puis, la probabilité de fécondation tend asymptotiquement vers 100%.

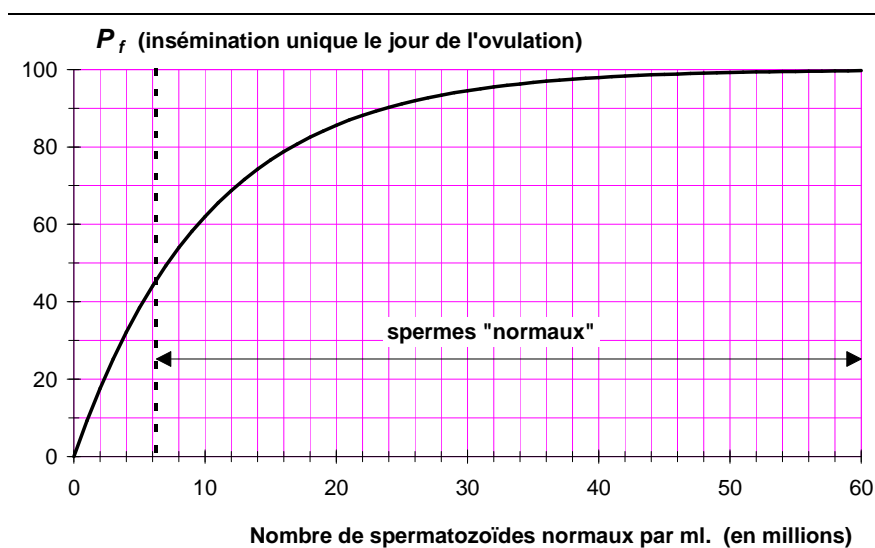


Figure 8.7 : Probabilité de fécondation en fonction des caractéristiques spermatiques (pour un cycle avec une unique insémination le jour de l'ovulation)

⁴⁰ L'article de 1983 (analysant les effets de l'âge) porte sur un échantillon de 833 hommes. Les estimations moyennes des caractéristiques spermatiques rapportées ici, sont celles publiées antérieurement, alors que l'échantillon n'était pas entièrement constitué (Jouannet 1981) : elles portent uniquement sur 484 hommes (dont 278 hommes candidats au don de sperme et 206 hommes demandant une vasectomie).

⁴¹ La période féconde est définie par une probabilité de fécondation supérieure à 0 à deux chiffres après la virgule.

⁴² Par arrondi de : 99,70%.

La numération est considérée comme normale (on parle de normozoospermie) entre 20 à 160×10^6 de sp./ml. et le pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux est considéré comme normal au dessus de 30% ⁴³. Avec ces valeurs, nous pouvons en déduire que les caractéristiques spermatiques de l'homme sont « normales » lorsque $N(sp.) = n \cdot p_m > 20 \cdot 0,30 = 6 \times 10^6$ de sp. normaux /ml.. Nous avons représenté en pointillés sur la Figure 8.7 la droite : $x = 6 \times 10^6$ de sp. normaux /ml. afin de séparer les spermés « normaux » et « anormaux ». Nous observons une forte augmentation de P_f avec les caractéristiques spermatiques des hommes « normaux » :

- si $N(sp.) = n \cdot p_m = 6 \times 10^6$ de sp. normaux /ml., alors : $P_f = 44\%$
- si $N(sp.) = n \cdot p_m = 12 \times 10^6$ de sp. normaux /ml., alors : $P_f = 69\%$
- si $N(sp.) = n \cdot p_m = 18 \times 10^6$ de sp. normaux /ml., alors : $P_f = 83\%$
- si $N(sp.) = n \cdot p_m = 24 \times 10^6$ de sp. normaux /ml., alors : $P_f = 90\%$
- si $N(sp.) = n \cdot p_m = 30 \times 10^6$ de sp. normaux /ml., alors : $P_f = 95\%$

A partir du modèle proposé, nous concluons à une grande hétérogénéité de la probabilité de succès à la fécondation des hommes ayant des caractéristiques spermatiques « normales ». Dans notre modèle, le lien entre caractéristiques spermatiques et la probabilité de fécondation est mesuré par le paramètre P_e estimé sur la base des données de Bonde *et al.* (1997, 1998b, 1999b). Dans leur article de 1998, ces auteurs avaient déjà signalé un tel résultat et avaient conclu : « Our findings suggests that the current WHO guidelines for normal semen quality should be used with caution. Some men with sperm counts above the lower limit of the normal range defined by WHO (20×10^6 /mL) may in fact be subfertile. » (Bonde 1998b : 1177).

√ Probabilité de fécondation dans le cas de relations sexuelles multiples

Dans la première section, nous avons vu que ce modèle de la probabilité de fécondation, p_i , pouvait être développé au cas de relations sexuelles multiples. Nous avons noté $\{X_i\}$ le vecteur des variables binaires X_i telles que $X_i = 1$ s'il y a eu une relation sexuelle le

⁴³ Si le pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux est inférieur à 30% , on parle de tératozoospermie.

jour i du cycle menstruel et $X_i = 0$ sinon. Nous avons alors :

$$P_f = P_f(N(sp.); \{X_i\}) = 1 - \prod_i (1 - p_i(N(sp.)))^{X_i}$$

Les inséminations multiples augmentent les chances de conception. Cependant, l'effet de cette variable semble limité par rapport à l'effet des caractéristiques spermatiques. Ainsi, à partir de notre modèle, nous estimons que la probabilité de fécondation est de :

- 95-100% durant un cycle où il est survenu une unique relation sexuelle le jour de l'ovulation ou la veille de l'ovulation, pour un homme ayant une numération de 100×10^6 de sp./ml. et une morphologie de 60%,
- 85% durant un cycle où il est survenu une relation sexuelle chaque jour entre $i = -10$ et $i = +3$, pour un homme ayant une numération de 25×10^6 de sp./ml. et une morphologie de 35%.

De plus, l'effet des inséminations multiples dépend des caractéristiques du sperme. Si ces caractéristiques sont mauvaises, l'augmentation des chances de conception suite à des inséminations multiples sera plus importante. Par exemple, entre un cycle où il est survenu une unique relation sexuelle le jour $i = -1$ et un cycle où il est survenu deux relations sexuelles les jours $i = -1$ et $i = -2$, la probabilité de fécondation est multipliée par :

- 1,04 (= 99/95) si l'homme a une numération de 100×10^6 de sp./ml. et une morphologie de 60%,
- 1,37 (= 48/35) si l'homme a une numération de 25×10^6 de sp./ml. et une morphologie de 35%.

Ce résultat est en accord avec ceux observés en I.A.D. par David, Mayaux et Schwartz(1980) qui ont comparé les caractéristiques de 167 cycles d'I.A. ayant mené à une conception aux caractéristiques de 1 322 cycles d'I.A. s'étant traduit par un échec. Sur cette population, ils observent une augmentation des chances de conception dans les cycles où il y a plusieurs inséminations (toutes les inséminations sont réalisées à partir du même éjaculat de sperme) si les caractéristiques du sperme inséminé sont "mauvaises" : la probabilité de fécondation est multipliée par 2,3 en cas d'inséminations multiples par rapport à un cycle à insémination unique si la mobilité après décongélation

est inférieure à 40% alors que ce facteur multiplicatif tombe à 1,4 lorsque la mobilité après décongélation est supérieure à 65%.

Par ailleurs, l'effet des inséminations multiples est diminué par l'effet du délai d'abstinence sur les caractéristiques spermatiques :

- La numération augmente avec le délai d'abstinence : $+ 14 \times 10^6$ de sp./ml. par jour d'abstinence supplémentaire pour un délai de 1 à 4 jours (Schwartz 1979 ; Heuchel 1981). Autrement dit, pour un homme ayant une numération initiale de $n \times 10^6$ de sp./ml., on observe une numération de :
 - * $(n - 3 \times 14) \times 10^6$ de sp./ml. le lendemain d'une relation sexuelle
 - * $(n - 2 \times 14) \times 10^6$ de sp./ml. deux jours après une relation sexuelle
 - * $(n - 14) \times 10^6$ de sp./ml. trois jours après une relation sexuelle
 - * $n \times 10^6$ de sp./ml. à partir de quatre jours d'abstinence.

Après 10 jours d'abstinence, la numération pourrait diminuer.

- Le pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux pourrait diminuer après 5-7 jours d'abstinence. Cependant, nous avons vu que les études portant sur ce paramètre amenaient à des conclusions contradictoires.

Sous l'hypothèse d'un effet du délai d'abstinence se traduisant par une augmentation linéaire de la numération ($+ 14 \times 10^6$ de sp./ml. par jour), la probabilité de fécondation (d'un homme ayant une numération de 80×10^6 de sp./ml. et un pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux de 40%) est de 95% si cet homme a eu : (i) une seule relation sexuelle le jour $i=0$, (ii) des relations sexuelles les jours $i=-3$ et $i=0$, (iii) des relations sexuelles les jours $i=-2$ et $i=0$, (iv) des relations sexuelles les jours $i=-1$ et $i=0$. Dans cet exemple, l'effet des inséminations multiples est entièrement contrebalancé par l'effet du délai d'abstinence

L'effet des inséminations multiples est donc limité (du moins dans le cas de bonnes caractéristiques spermatiques) si on considère un modèle sans effet du délai d'abstinence, et il est vraisemblablement nul (ou presque) si on considère un modèle avec un effet du délai d'abstinence.

3.2 Discussion du modèle

Afin de discuter la pertinence du modèle qui nous proposons, nous avons confronté les résultats du modèle à ceux observés dans des études analysant la probabilité de conception en fonction du jour d'insémination (c'est-à-dire les études estimant p_i).

√ Confrontation du modèle aux données de l'étude E.P.S.

La probabilité de fécondation en fonction du jour d'insémination a été estimée dans différentes études. Cependant, la majorité de ces études reposent sur une méthode peu fiable de détection du jour de l'ovulation (méthode des températures). Une étude prospective récente, "North Carolina Early Pregnancy Study" (dite EPS)⁴⁴, a étudié la probabilité de fécondation en fonction du jour d'insémination en détectant le jour de l'ovulation à partir de tests urinaires. Cette étude porte sur 221 couples cherchant à concevoir et qui ont été suivis pendant 6 mois avec des tests urinaires quotidiens. A partir des 625 cycles où la date de l'ovulation avait été repérée, Wilcox, Weinberg *et al.* (Wilcox 1995 ; Weinberg 1994b) ont estimé la probabilité de fécondation reconnaissable en fonction du jour d'insémination à partir d'un modèle semi-paramétrique⁴⁵. Leurs estimations sont présentées dans le Tableau 8.7 : la probabilité de fécondation reconnaissable augmente entre les jours $i = -5$ et $i = 0$, pour chuter brutalement à 0 le lendemain du jour de l'ovulation ($i = +1$).

Tableau 8.7 : Probabilité de fécondation reconnaissable en fonction du jour d'insémination (estimations tirées de Wilcox 1995 et Royston 1982)

Jour d'insémination	Probabilité de fécondation reconnaissable
-6	0
-5	10
-4	16
-3	14
-2	27
-1	31
(Jour de l'ovulation) 0	33
+1	0

⁴⁴ L'étude EPS est présentée dans : Wilcox 1985 et 1988. La méthode de détection du jour de l'ovulation est présentée dans : Wilcox 1988 et Baird 1991.

⁴⁵ Ce modèle et la méthode d'estimation sont présentés dans : Weinberg 1994b.

Wilcox *et al.* soulignent que leurs données ne leur permettent pas d'exclure la possibilité d'une probabilité de fécondation reconnaissable de 12% les jours -7 et +1 du cycle menstruel. De plus, Waller et Sweeney (1996) discutent la pertinence de ces données pour mettre en évidence l'ensemble de la période féconde : les couples de l'enquête EPS essayaient de concevoir, aussi avaient-ils en grande majorité des relations sexuelles au moment de l'ovulation (parmi les 625 cycles observés, il n'y en a que 31 pour lesquels il n'y a pas eu de relation sexuelle durant les 6 jours féconds définis par Wilcox *et al.*). Quoi qu'il en soit, la diminution de la probabilité de fécondation reconnaissable est rapide après le jour de l'ovulation, Wilcox *et al.* interprètent ainsi cette baisse : « The rapid drop in the probability of conception after ovulation suggests a short survival time for ova, or perhaps a change in the cervical mucus after ovulation that obstructs the entry of new sperm. In contrast, the finding that there are five fertile days before ovulation indicates that sperm retain their ability to fertilize an ovum for up to five days in the female reproductive tract. This is consistent with indirect observations regarding the survival of sperm. Motile sperm have been found in the cervical mucus for seven or more days after insemination (Perloff 1964, Glezerman 1993), and sperm retain the capacity to fertilize human ova in vitro after five days at room temperature (Cohen 1985). » (Wilcox 1995 : 1520)

Les résultats du modèle vont être comparés aux données de Wilcox *et al.*. Cependant, les données de Wilcox *et al.* portent sur la fécondabilité reconnaissable : $P = P_o P_f P_v$, alors que le modèle porte sur la probabilité de fécondation, P_f . Cette comparaison nécessite donc de corriger les données de EPS du terme ($P_o P_v$) :

- L'étude EPS porte sur des cycles ovulatoires donc $P_o = 1$.
- Le test de détection de grossesses utilisé dans cette étude est très performant⁴⁶ et la mortalité non reconnaissable correspond à la mortalité survenant durant la première semaine suivant la fécondation, lorsque le conceptus n'est pas encore implanté dans l'utérus. Il n'existe pas actuellement d'estimation fiable de cette mortalité : les quelques données disponibles indiquent des risques de mortalité variant entre 20% et 70% (cf. encadré ci-dessous).

⁴⁶ « Pregnancy was identified in this study by the measurement of intact human chorionic gonadotropin (hCG) in urine with a highly sensitive and specific immunoradiometric assay (Armstrong 1984). This assay was able to detect an increase in urinary hCG as early as six days after ovulation, at the expected time of implantation. » (Wilcox 1995 : 1517-1518).

Mortalité du conceptus durant la première semaine suivant la fécondation

Le niveau de la mortalité pré-implantatoire du conceptus reste pratiquement du domaine de l'inconnu car sa mesure pose des problèmes pour l'instant insurmontés. Dans ce domaine, on en reste à une étude américaine ancienne (menée entre 1938 et 1954) et très limitée, celle de Hertig (1959).

- A partir de l'observation de 8 femmes enceintes et subissant une hystérectomie entre le 14^e et le 21^e jour de leur cycle menstruel, la mortalité du conceptus pré-implantatoire est estimée à 50%. Cette étude présente trois limites importantes : (i) un nombre d'observations très faible, (ii) de possibles biais de sélection des femmes (recrutées pour une hystérectomie), qui peut induire en particulier un effet de l'âge (les femmes étaient âgées en moyenne de 33-36 ans), (iii) une méthode d'évaluation de la mortalité peu fiable. Cependant, en 1996, Holman jugeait que : « This [l'étude de Hertig] is, perhaps, the only study that has directly measured preimplantation fetal loss, and results of this study have been widely cited by authors attempting to estimate the risk of early fetal loss. » (Holman 1996 :18)

Dans la recherche d'un test pour mesurer la mortalité du conceptus pré-implantatoire, des travaux sont développés sur une protéine nommée EPF pour « Early Pregnancy Factor » qui serait présente dans le sérum sanguin dans les 24 heures suivant la fécondation (Shahani 1992 ; Clarke 1992 ; Nahhas 1990 ; Qin 1987 ; Chen 1985 ; Morton 1977, 1982 ; Smart 1981, 1981b ; Noonan 1979). Wilcox *et al.* (1993) indiquent : « No previously available method of pregnancy detection has been able to identify pregnancies before the time of implantation. As a result, there has been widespread interest in EPF as a factor which would come close to being a marker of conception itself » (Wilcox 1993 : 317). Trois études ont estimé la mortalité du conceptus :

- A partir de l'observation de 21 cycles chez des femmes essayant de concevoir, Smart *et al.* (1982) ont observé 14 cycles postif à l'EPS et ont estimé le risque de décès du conceptus à 36% durant les deux premières semaines suivant la fécondation.

- A partir de l'observation de 26 cycles chez des femmes essayant de concevoir, Rolf (1982) a observé 18 cycles postif à l'EPS et a estimé le risque de décès du conceptus à 78% durant les deux premières semaines suivant la fécondation.

- A partir de l'observation de 70 cycles chez des femmes essayant de concevoir, Fan et Zheng (1997) ont observé 35 cycles postif à l'EPS et ont estimé le risque de décès du conceptus à 20% durant la première semaine suivant la fécondation.

En terme de mortalité pré-implantatoire, ces risques de décès varient entre 18% à 72% en supposant que le risque de mortalité durant la deuxième semaine est de 22% (Wilcox 1988). Cette variabilité des estimations pourrait être liée à deux limites de ces études :

- Premièrement, elles reposent sur un nombre restreint de sujets. Cette faible taille des échantillons est liée à la lourdeur du protocole d'étude. En effet, Wilcox *et al.* remarquent : « Despite a decade of work, there remain mechanical problems in the measurement of EPF. The only way EPF can be measured at present is by rosette inhibition using blood cells, which is a difficult assay to establish (Chen 1985). The development of a radio-immunoassay of EPF, particularly one that uses urine rather than serum, would be an important step. Until a urine assay is established, it is unlikely that EPF could be useful for epidemiological studies. » (Wilcox 1993 : 317).

- Deuxièmement, la fiabilité du test à l'EPF est discutée (Chard 1987 ; Grudzinskas 1985), et les fécondations détectées par l'EPF ne donnant pas lieu à une grossesse peuvent résulter d'un décès précoce du conceptus mais également d'un faux positif du test à l'EPF. C'est dans cet esprit que Fan et Zheng (1997) interprètent leurs résultats : « [Parmi les 35 femmes où l'EPF avait été détecté,] 7 were not pregnant, possibly due to either false negative results or embryo loss because of preimplantation failure, thus causing no pregnancy » (Fan 1997 : 359).

Pour résumer, on dispose de quatre estimations du risque de mortalité pré-implantatoire qui vont en gros de 20 à 70% (pour être précis : 18%, 20%, 50% et 72%). A partir de ces quatre études ont pu calculer une estimation moyenne ; elle est de :

- 40% si on donne le même poids aux quatre études,
- 35% si on pondère les études par le nombre de fécondations estimées,
- 27% si on pondère les études par le nombre de grossesses reconnues.

La probabilité de survie jusqu'à la détection de la grossesse, P_v , étant inconnue, nous avons comparé les données de Wilcox *et al.* aux résultats de notre modèle à un facteur multiplicatif près. Nous avons estimé le risque de mortalité non reconnaissable permettant de minimiser les carrés des écarts entre le modèle et les données de Wilcox *et al.* (1995). On note :

$P_o(i)$: La probabilité de fécondation reconnaissable estimée par Wilcox *et al.* suite à une relation sexuelle le jour i

p_i : La probabilité de fécondation estimée dans le modèle suite à une relation sexuelle le jour i

r : Le risque de mortalité non reconnaissable du conceptus permettant de minimiser les écarts entre notre modèle et les données de Wilcox *et al.*

Si $P_o(i)$ est la fécondabilité reconnaissable et r le risque de décès non reconnaissable,

alors l'estimation correspondante de la fécondabilité totale est : $\frac{P_o(i)}{(1-r)} = k P_o(i)$ en

posant : $k = \frac{1}{(1-r)}$. L'objectif est de minimiser les carrés des écarts entre le modèle et

les données, donc : $\min_k \left(\sum_i (p_i - k \cdot P_o(i))^2 \right)$. On dérive par rapport à k :

$\left[2 k \left(\sum_i P_o(i)^2 \right) - 2 \left(\sum_i P_o(i) p_i \right) \right] = 0$. Cette dérivée s'annule pour :

$k = \frac{\sum_i P_o(i) p_i}{\sum_i P_o(i)^2}$ Le risque de mortalité pré-implantatoire qui permet au mieux d'ajuster

le modèle est donc : $\bar{r} = \left(1 - \frac{\sum_i P_o(i)^2}{\sum_i P_o(i) p_i} \right)$. Les calculs conduisent à : $\bar{r} = \left(1 - \frac{3\,331}{9\,981} \right) =$

67%. Ce risque de mortalité pré-implantatoire de 67% est compris dans l'intervalle de 20% à 70% des risques de mortalité pré-implantatoire estimés dans les différentes études ; cependant, il est proche de la limite supérieure.

Sur la Figure 8.8, nous avons comparé notre modèle aux données de Wilcox *et al.* : sous l'hypothèse d'un risque de mortalité pré-implantatoire de 67%, l'ajustement est

graphiquement satisfaisant (en particulier si on se souvient que Wilcox *et al.* n'ont pas pu rejeter l'hypothèse d'une période féconde plus longue à droite et à gauche).

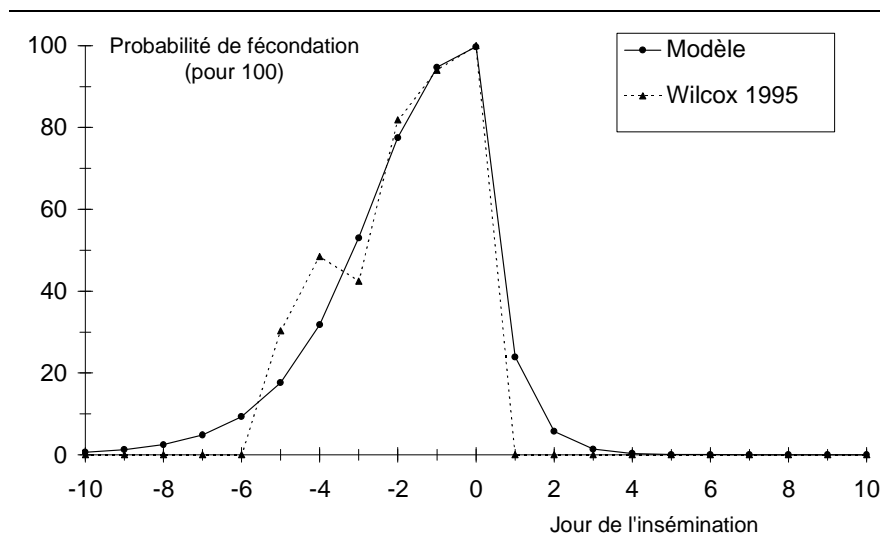


Figure 8.8 : Probabilité de fécondation en fonction du jour d'insémination estimée dans le modèle⁴⁷ et par Wilcox *et al.* (1995)

Pour conclure, notre modèle présente une évolution de la probabilité de fécondation en fonction du jour d'insémination cohérente avec les données de l'étude EPS. Cependant, cette comparaison est réalisée à un facteur de niveau près : le risque de mortalité pré-implantatoire reste une donnée inconnue. Notre modèle est compatible avec les données EPS sous l'hypothèse d'un risque de mortalité pré-implantatoire de 67%, ce qui représente un risque élevé mais qui reste dans l'intervalle des estimations actuellement envisagées (entre 20 et 70%).

√ **Discussion sur le paramètre P_e**

Dans notre modèle, nous avons estimé le paramètre P_e à partir de données indirectes tirées des travaux de Bonde *et al.* (1997, 1998b, 1999b). Nous avons retenu la valeur : $P_e = 0,0969 \times 10^6$. Cette dernière doit néanmoins être considérée comme une première estimation qui demanderait à être confirmée avec des données plus précises. Nous venons de voir que cette estimation de P_e permettait d'obtenir un modèle

⁴⁷ En fixant, les paramètres du modèle à : $\lambda = \frac{1}{1,47}$, $\beta = \frac{1}{0,70}$, $n = 100 \times 10^6$, $p_m = 0,60$.

compatible avec les données de Wilcox *et al.* (à un facteur multiplicatif près qui reste inconnu). Nous allons maintenant discuter la sensibilité du modèle au paramètre P_e .

Dans la deuxième section (Figure 8.3), nous avons proposé pour ce paramètre P_e , une estimation minimale $P_e = 0,0550 \times 10^6$, et une estimation maximale $P_e = 0,2000 \times 10^6$. L'intervalle de variation de P_e ainsi défini est très large avec un facteur multiplicatif de 3,6. Les modèles correspondant sont représentés sur la Figure 8.9. Ces modèles « extrêmes » encadrent les données corrigées de Wilcox *et al.*. Nous observons une nette variation de la probabilité de fécondation en fonction du P_e retenu. La différence maximum est atteinte lorsque l'insémination a lieu le jour $i = -3$, avec :

- une probabilité de fécondation de 35% lorsque $P_e = 0,0550 \times 10^6$,
- une probabilité de fécondation de 53% lorsque $P_e = 0,0969 \times 10^6$,
- une probabilité de fécondation de 79% lorsque $P_e = 0,2000 \times 10^6$.

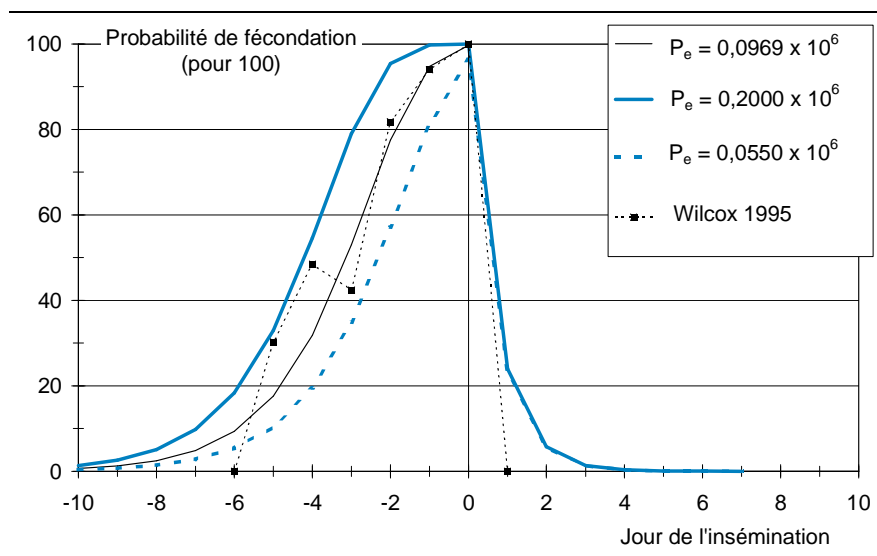


Figure 8.9 : Probabilité de fécondation en fonction du jour d'insémination estimée dans le modèle pour différentes valeurs de P_e et par Wilcox *et al.* (1995)

√ Les paramètres féminins de la fécondation

La présentation de la modélisation de P_f a reposé presque exclusivement sur la discussion des paramètres masculins de la fertilité. En réalité, des paramètres féminins interviennent également.

- En premier lieu, la femme intervient « explicitement » dans le modèle de P_f à partir du paramètre β , qui est l'inverse de l'espérance de vie de l'ovule après son émission. Nous

avons vu que Royston (1982) estimait l'espérance de vie de l'ovule à $\frac{1}{\beta} = 0,70$ jour.

Cette très faible espérance de vie entraîne une chute brutale de p_i lorsque $i > 0$.

- Deuxièmement, la *qualité de la maturation ovocytaire* pourrait avoir un impact sur la probabilité de succès lors de la fusion du gamète mâle et femelle. L'âge de la femme se traduit par une altération de la maturation folliculaire, en particulier après 37 ans (Fitzgerald 1994). Cependant, le lien entre ce paramètre et la probabilité de fécondation n'est pas établi. En ce qui concerne les P.M.A., et plus particulièrement les fécondations *in vitro*, la probabilité qu'un ovule mène à une conception ne diminue pas avec l'âge de la femme (Hédon 1995 : 381-382 ; Belaïsch-Allart 1990 : 95⁴⁸).
- Troisièmement, la *qualité de la glaire cervicale* joue sur la probabilité de conception en assurant plus ou moins bien le passage des spermatozoïdes durant la période féconde. En insémination artificielle avec sperme de donneur où les paramètres masculins sont contrôlés, le rôle de la glaire cervicale a pu être mis en évidence : le taux de grossesse par cycle passe de 6% lorsque la glaire est peu abondante à 15% lorsque la glaire est abondante, et de 9% lorsque la filance de la glaire est bonne (> 10) à 18% lorsqu'elle est mauvaise (Lansac 1990 : 503, tableau 4 ; CECOS 1993 : 235-236, tableau 14.1).

Les variations des caractéristiques de la glaire cervicale en fonction des jours du cycle menstruel expliquent sans doute en (grande) partie la durée de survie des gamètes : ainsi, Wilcox *et al.* (1995) envisagent que la probabilité de survie très courte de l'ovule après son émission soit en fait le reflet d'une modification de la glaire cervicale qui ne laisse plus passer les spermatozoïdes. Autrement dit, les paramètres β et λ du modèle sont déterminés, au moins en partie, par la glaire cervicale.

Les modifications de la glaire cervicale sont régulées par les hormones sexuelles de la femme, or cette régulation hormonale est altérée avec l'âge (Pellicer 1994 ; MacNaughton 1992 ; Lee 1988). On peut donc envisager l'hypothèse d'une altération des modifications cycliques de la glaire cervicale avec l'âge de la femme. Cependant, ce paramètre est difficile à estimer et il n'est pas pris en compte dans le modèle que nous proposons.

⁴⁸ J. Belaïsch et B. Sèle (1990) concluent même : « paradoxalement, le taux de fécondation s'améliore avec l'âge (tableau 3). » (Belaïsch-Allart 1990 : 595).

Cette limite doit néanmoins être tempérée par les études analysant les facteurs d'interaction entre le mucus et les spermatozoïdes. Ces travaux mettent en évidence le rôle prépondérant des spermatozoïdes : « The impairment of cervical mucus penetration was found to be due to defective sperm function rather than to the quality of the cervical mucus itself. » (Schats 1984)

La probabilité de fécondation, P_f , est donc déterminée par des paramètres masculins et par des paramètres féminins. Cependant, ces derniers sont difficiles à caractériser et ils ne sont pas mesurés directement dans le modèle que nous proposons. Dans ce modèle, la probabilité de fécondation, P_f , varie en fonction de l'activité sexuelle (nombre de relations sexuelles et répartition dans le cycle) et en fonction des caractéristiques spermatiques de l'homme.

√ **Une altération de la probabilité de fécondation pour les numérations élevées ?**

Le modèle de Poisson suppose une relation croissante entre les paramètres spermatiques et la probabilité de fécondation. Or, l'hypothèse d'une altération de la fécondabilité pour des numérations très élevées (polyzoospermie) est envisagée (Glezerman 1982 ; Barnea 1980). Différentes études ont mis en évidence une altération de la capacitation et de la réaction acrosomiale (qui sont les deux étapes permettant au spermatozoïde d'acquérir sa capacité fécondante) chez les hommes polyzoospermies (Kholkute 1992 ; Schill 1990, 1988, 1984 ; Calamera 1987 ; Topfer-Petersen 1987). Cette altération ne semble pas liée aux autres caractéristiques spermatiques (volume spermatique, morphologie et mobilité des spermatozoïdes) qui ne présentent pas d'anomalie chez les polyzoospermes (Calamera 1987 ; Chan 1986 ; Glezerman 1982).

√ **La probabilité de fécondation varie en fonction de l'âge de l'homme ?**

Nous avons vu que les caractéristiques spermatiques de l'homme, N , ne variaient pas (ou peu) avec l'âge de l'homme : le modèle proposé ne permet donc pas de mettre en évidence un effet de l'âge de l'homme sur P_f . Cependant, un tel effet de l'âge de l'homme a été mis en évidence par Masarotto et Romualdi (1997).

A partir de données portant sur 1 111 courbes des températures collectées chez 169 couples italiens, Masarotto et Romualdi étudient la probabilité de fécondation

reconnaisable dans des cycles ovulatoires ($P_o = 1$) : $P = P_v P_f$ à partir d'un modèle logistique afin d'étudier l'effet de covariables, en particulier l'âge de la femme et l'âge de l'homme. Ils concluent à une absence d'effet significatif de l'âge de la femme et à un effet significatif de l'âge de l'homme : si on note a_h l'âge de l'homme, alors :

$$P(a_h) = \frac{P(20) \exp(-0,13 (a_h - 20))}{1 - P(20) [1 - \exp(-0,13 (a_h - 20))]} \text{ où } P(20) \text{ est la probabilité de fécondation}$$

reconnaisable chez les hommes âgés de 20 ans. Sur la Figure 8.10, la probabilité $P(a_h)$ est représentée en fonction de $P(20)$: l'âge de l'homme se traduit par une baisse très nette de la probabilité de fécondation reconnaissable.

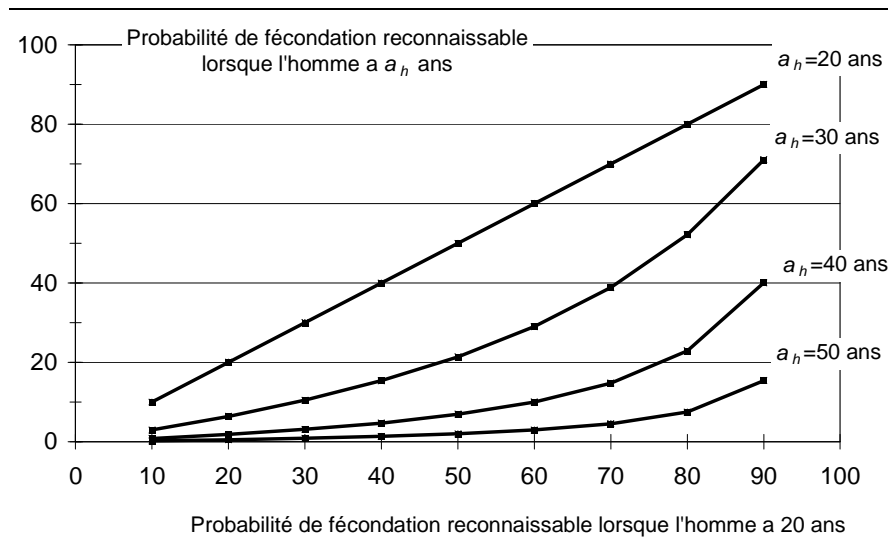


Figure 8.10 : Probabilité de fécondation reconnaissable en fonction de l'âge de l'homme et du niveau à 20 ans

Conclusion

Pour conclure, nous avons proposé de modéliser la probabilité qu'un spermatozoïde féconde un ovule (P_f) par :

$$P_f = 1 - \prod_i (1 - p_i(n, p_m))^{X_i}$$

avec :

$$p_i(n, p_m) = 1 - \exp\left[-n \cdot p_m \exp\left(0,68 - i\right) 0,0969 \cdot 10^{-6}\right] \quad \text{pour } i < 0$$

$$p_i(n, p_m) = \left(1 - \exp\left[-(n \cdot p_m) 0,0969 \cdot 10^{-6}\right]\right) \exp\left(-1,43 - i\right) \quad \text{pour } i \geq 0$$

où : n : la numération spermatique
 p_m : le pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux
 i : jour i du cycle menstruel tel que $i = 0$ correspond au jour de l'ovulation
 $\{X_i\}$: vecteur de variables binaires X_i telles que $X_i = 1$ s'il y a eu une relation sexuelle le jour i du cycle menstruel et $X_i = 0$ sinon.

Les études sur les variations des paramètres spermatiques, n et p_m , avec l'âge de l'homme ne permettent pas de conclure à une diminution de ces paramètres avec l'âge de l'homme. Cependant, ces études sont limitées et un effet de l'âge de l'homme sur la probabilité de fécondation ne peut être exclu. Cette hypothèse est renforcée par la sensibilité du modèle aux paramètres spermatiques (la probabilité de fécondation varie de manière importante, même pour des spermatozoïdes considérés comme normaux), et par une étude récente qui met en évidence un net effet de l'âge de l'homme (et une absence d'effet de l'âge de la femme) sur la probabilité de fécondation reconnaissable.

En terme de construction d'un modèle biologique de la fertilité ($P = P_o P_f P_v$), nous concluons que le terme P_f , la probabilité de fécondation, varie en fonction des caractéristiques spermatiques de l'homme, aucun effet de l'âge de l'homme ne pouvant être mis en évidence sur ces dernières. Cette modélisation de P_f va être reprise dans le chapitre 9 en parallèle à celle de P_o (faite précédemment dans le chapitre 7) afin d'estimer les différentes fécondabilités (totale, reconnaissable et effective).

Chapitre 9 : Fécondabilités

(totale / reconnaissable / effective)

Nous avons vu (chapitre 1) que la fécondabilité pouvait être qualifiée de :

- Fécondabilité *totale* si on parle de l'ensemble des fécondations qui surviennent.
- Fécondabilité *reconnaissable* si on parle des grossesses détectables par un test de grossesse (la notion de « reconnaissable » dépend de la performance du test utilisé).
- Fécondabilité *apparente* si on parle des grossesses détectées par la femme.
- Fécondabilité *effective* si on parle uniquement des grossesses menant à la naissance d'un enfant vivant.

Après avoir estimé la probabilité d'ovulation (P_o) dans le chapitre 7 et la probabilité de fécondation (P_f) dans le chapitre 8, nous pouvons estimer la fécondabilité totale qui en résulte. Dans un deuxième temps, nous présentons des estimations de la mortalité du conceptus durant les deux premières semaines post-fécondation afin d'estimer la fécondabilité reconnaissable (nous utilisons ce terme en supposant qu'une grossesse est reconnaissable à partir du moment où la femme observe un retard dans la survenue de ses menstruations). Enfin, dans un troisième temps, nous abordons la mortalité du conceptus après 2 semaines afin de mesurer la fécondabilité effective. Ce neuvième chapitre est donc consacré à la modélisation *des fécondabilités* (totale, reconnaissable et effective).

1. Fécondabilité totale

1.1 Paramètres féminins et paramètres masculins

La fécondabilité totale, F_t , est définie par $F_t = P_o P_f$ où :

- P_o , la probabilité d'ovulation, a été estimée en fonction de l'âge gynécologique puis en fonction de l'âge chronologique de la femme dans une population de femmes en

vie fertile (chapitre 7). Autrement dit, la fécondabilité totale estimée dans notre modèle s'applique à une population de couples dont la femme est pubère et non ménopausée.

- P_f , la probabilité de fécondation, a été estimée en fonction de l'activité sexuelle du couple et en fonction des caractéristiques spermatiques de l'homme (numération et morphologie des spermatozoïdes) (chapitre 8). Aucun effet de l'âge de l'homme n'a pu être mis en évidence sur les caractéristiques spermatiques.

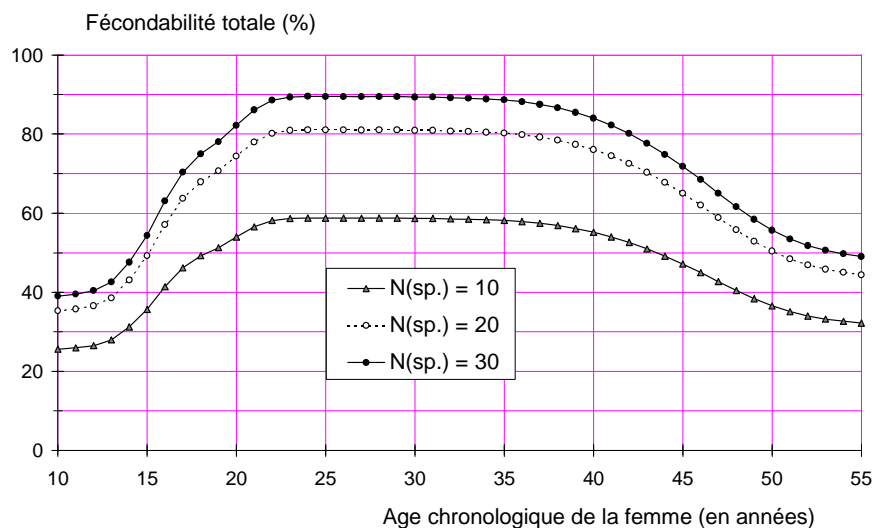
√ Effets de l'âge de la femme sur la fécondabilité totale

Nous avons vu, chapitre 7, que l'âge chronologique de la femme était insuffisant pour étudier l'évolution des paramètres féminins de la fertilité (durée des cycles menstruels, probabilité d'ovulation). Pour cette étude, il est nécessaire d'aborder la question en terme d'âge gynécologique de la femme. Cet âge gynécologique s'exprime sur trois échelles : le nombre d'années écoulées depuis la ménarche, l'âge chronologique, le nombre d'années restant avant la survenue de la ménopause.

Nous présentons ci-dessous l'évolution de la fécondabilité totale en fonction de l'âge de la femme : la Figure 9.1 présente l'évolution de la fécondabilité totale en fonction de l'âge *chronologique* et la Figure 9.2 montre les variations de la fécondabilité totale en fonction de l'âge *gynécologique*. A chaque fois, nous avons considéré :

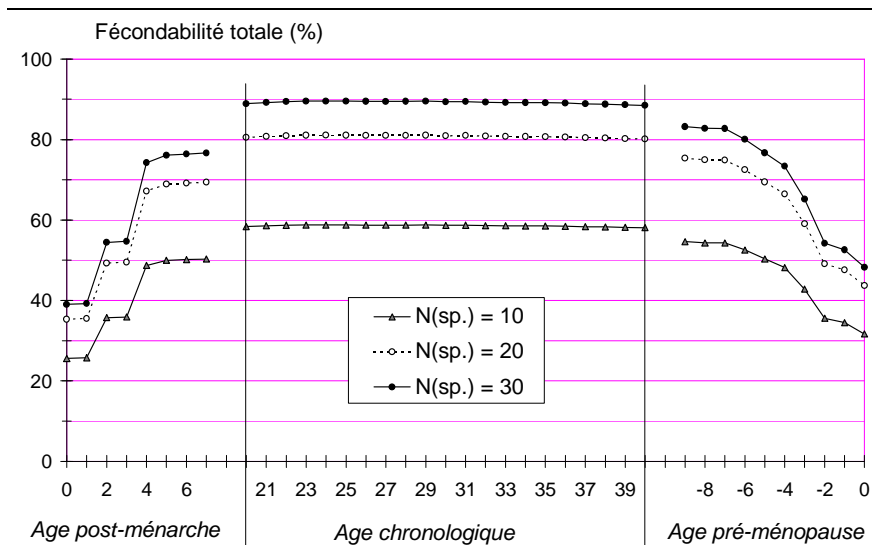
- Qu'il s'agissait d'un cycle où il survient une unique relation sexuelle le jour de l'ovulation.
- Que l'homme a un sperme avec 10, 20, 30 millions de spermatozoïdes morphologiquement normaux par millilitre.

Avec l'âge chronologique (Figure 9.1), la fécondabilité totale augmente nettement jusqu'à l'âge de 22 ans. Elle culmine entre 23 et 33 ans pour diminuer ensuite. La baisse de la fécondabilité totale commence à devenir sensible après 37 ans. Si l'homme a un sperme avec 30 millions de spermatozoïdes morphologiquement normaux par millilitre, la fécondabilité totale est de 89% à 35 ans, 84% à 40 ans, 72% à 45 ans, 56% à 50 ans et de 49% à 55 ans (parmi les femmes non encore ménopausées).



La fécondabilité totale est estimée pour un cycle où il survient une unique relation sexuelle le jour de l'ovulation.

**Figure 9.1 : Fécondabilité totale en fonction de l'âge chronologique de la femme
(Population de couples dont la femme est en vie fertile)**



La fécondabilité totale est estimée pour un cycle où il survient une unique relation sexuelle le jour de l'ovulation.

Figure 9.2 : Fécondabilité totale en fonction de l'âge gynécologique de la femme

Avec l'âge gynécologique (Figure 9.2), la fécondabilité totale varie de manière plus nette : la période centrale, exprimée sur l'échelle d'âge chronologique, est caractérisée par une stabilité quasiment parfaite de la fécondabilité totale. Au contraire, les périodes extrêmes sont marquées par des modifications rapides de la fécondabilité. Si l'homme a un sperme avec 30 millions de spermatozoïdes morphologiquement normaux par millilitre, la fécondabilité totale est de 83% neuf années avant la

ménopause, 80% six années avant la ménopause, 65% trois années avant la ménopause et 48% l'année de la ménopause.

√ Effets des caractéristiques spermatiques sur la fécondabilité totale

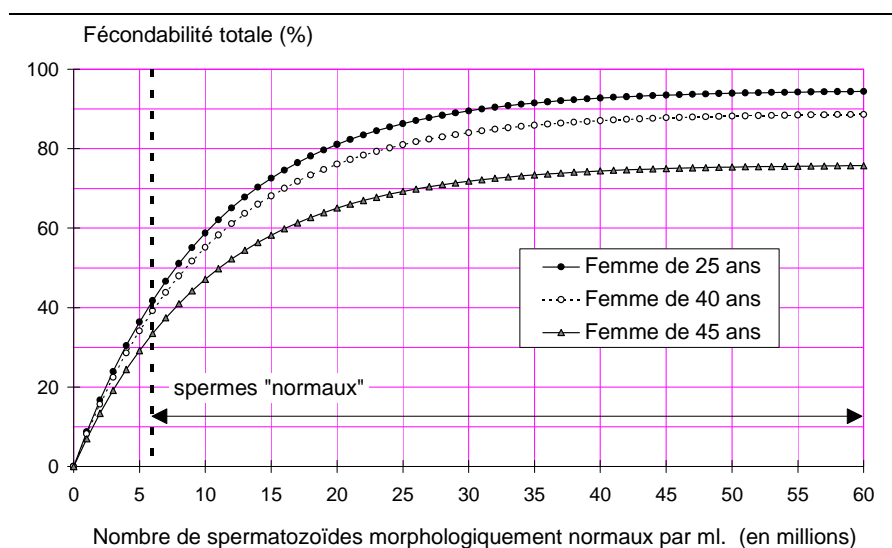
Nous avons vu, chapitre 8, que la probabilité de fécondation (P_f) variait en fonction des caractéristiques spermatiques. Nous avons conclu que les données actuelles ne permettaient pas de mettre en évidence un effet de l'âge de l'homme sur ces caractéristiques spermatiques. Nous ne sommes donc pas en mesure d'étudier l'effet de l'âge de l'homme sur la fécondabilité totale. Par contre, nous avons représenté sur la Figure 9.3 l'évolution de la fécondabilité totale en fonction des caractéristiques spermatiques de l'homme. Dans le modèle de P_f , les caractéristiques spermatiques sont définies par une fonction $N(sp.) = n \cdot p_m$ où n est la numération et p_m le pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux, donc $N(sp.)$ est le nombre de spermatozoïdes morphologiquement normaux par millilitre. La fécondabilité totale est estimée en supposant :

- Qu'il s'agit d'un cycle où il survient une unique relation sexuelle le jour de l'ovulation.
- Que la femme est âgée de 25, 40 ou 45 ans (il s'agit de son âge chronologique).

Sur la Figure 9.3, nous observons une variation importante de la fécondabilité totale en fonction des caractéristiques spermatiques. Lorsque la femme est âgée de 25 ans, elle passe de 0% lorsque l'homme n'a pas de spermatozoïdes morphologiquement normaux à 94% lorsque l'homme a 50 millions de spermatozoïdes morphologiquement normaux par millilitre. La hausse de la fécondabilité totale est très importante lorsque les caractéristiques spermatiques sont faibles, puis elle devient de moins en moins importante pour culminer à partir de 35-40 millions de spermatozoïdes normaux par millilitre.

Dans le chapitre 8, nous avons indiqué qu'un sperme était qualifié de « normal » lorsque $N(sp.) = n \cdot p_m > 20 \cdot 0,30 = 6 \times 10^6$ de sp. normaux /ml.. Nous avons séparé par une droite verticale les sperme « normaux » et « anormaux » sur la Figure 9.3. Nous avons vu (chapitre 8) que la probabilité de fécondation (P_f) variait de manière importante parmi les spermés normaux. Nous retrouvons un résultat identique sur la fécondabilité totale : lorsque la femme est âgée de 25 ans, elle passe de 42% pour un

sperme avec 6 millions de spermatozoïdes morphologiquement normaux par millilitre à 94% pour un sperme avec 50 millions de spermatozoïdes morphologiquement normaux par millilitre.



La fécondabilité totale est estimée pour un cycle où il survient une unique relation sexuelle le jour de l'ovulation.

L'âge de la femme est exprimé en âge chronologique.

Figure 9.3 : Fécondabilité totale en fonction des caractéristiques spermatiques

√ Comparaison de notre modèle au modèle de Wood et Weinstein (1988)

Afin de discuter les résultats de notre modèle, nous avons comparé¹ sur la Figure 9.4 :

- La fécondabilité totale estimée dans notre modèle en fonction de l'âge chronologique de la femme. Cette estimation est calculée en supposant que l'homme a une numération de 100×10^6 de sp./ml. et un pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux de 60%. L'activité sexuelle est supposée maximum (une relation sexuelle par jour).
- La fécondabilité totale par cycle dans la population de femmes en vie fertile estimée sous l'hypothèse de relation sexuelle maximum dans le modèle de Wood et Weinstein (annexe A).

¹ Les deux modèles biologiques sont comparables uniquement sous l'hypothèse d'une activité sexuelle maximum (car Wood et Weinstein appliquent une probabilité journalière par âge).

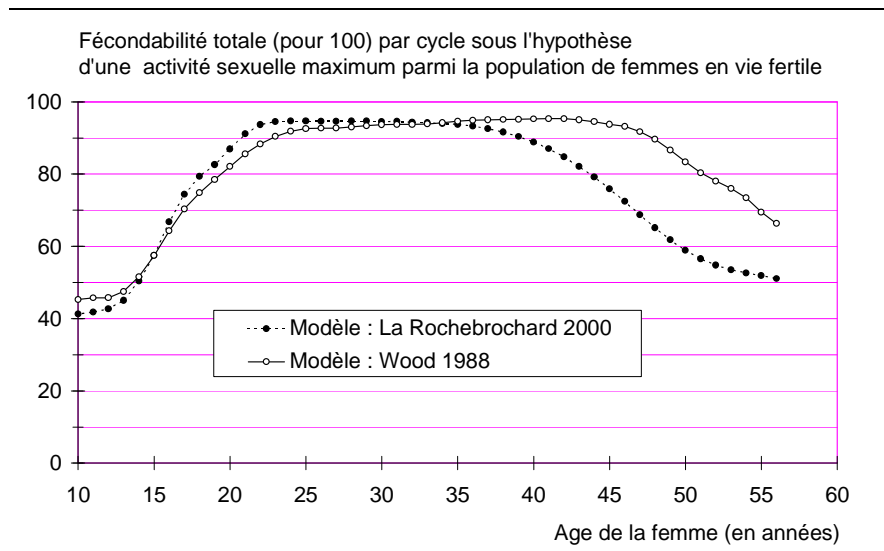


Figure 9.4 : Fécondabilité totale en fonction de l'âge chronologique de la femme (Population de couples dont la femme est en vie fertile)

Le modèle de Wood et Weinstein (1988) indique un effet de l'âge de la femme beaucoup moins net que notre modèle : la différence entre les deux modèles est due principalement à la probabilité d'ovulation. On retrouve d'ailleurs entre notre modèle et le modèle de Wood et Weinstein (1988) des différences proches de celles mises en évidence entre notre estimation de la probabilité d'ovulation et celle de Vollman (utilisée dans le modèle de Wood et Weinstein). Les deux modèles de la fécondabilité totale sont donc :

- Comparables entre 10 et 39 ans : sur cet intervalle, la valeur absolue de la différence entre les deux estimations est inférieure ou égale à 5%, elle est en moyenne de 2,6%.
- Divergentes entre 40 et 56 ans : sur cet intervalle, la valeur absolue de la différence entre les deux estimations est strictement supérieure à 5%, elle est en moyenne de 18,4% (maximum à 25% à 49 ans).

√ Conclusion

Les paramètres féminins (mesurés par P_o) et les paramètres masculins (mesurés par P_f) ont des effets importants sur la fécondabilité totale qui se traduisent par une altération de l'aptitude du couple à concevoir lorsque la femme a plus de 37 ans ou lorsque la qualité des paramètres spermatiques varie (même lorsque ces derniers restent dans l'intervalle des spermés définis comme « normaux » par l'O.M.S.).

1.2 Quels effets de l'âge sur l'activité sexuelle ?

Dans le modèle de la fécondabilité totale que nous proposons, l'activité sexuelle est un paramètre externe. Ce modèle pourrait être développé en modélisant la probabilité de relation sexuelle aux différents jours du cycle menstruel. Un tel développement pourrait être pertinent pour étudier les effets de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme sur la fertilité si l'activité sexuelle varie avec l'âge des conjoints. Y-a-t-il un tel effet de l'âge sur l'activité sexuelle ?

La majorité des travaux analysant les variations de la fréquence de l'activité sexuelle en fonction de l'âge de la femme ou de l'âge de l'homme conclut à une baisse de cette fréquence avec l'âge (Leridon 1993b ; Kinsey 1948, 1953). Cependant, l'étude de la sexualité pose différents problèmes :

- Premièrement, on peut s'interroger sur la qualité des déclarations faites par les individus : « Mesurer la fréquence des rapports peut sembler naturel (et relativement simple) dans une enquête traitant des comportements sexuels (...). Cependant, pour cet indicateur de l'activité sexuelle comme pour les autres, il est difficile de faire la part - dans les déclarations des individus - entre ce qui reflète leurs comportements réels et ce qui relève plutôt de leur système normatif, voire de leurs fantasmes. » (Leridon 1993b : 1402). A partir des données de l'enquête « Analyse du Comportement Sexuel en France » (ACSF), Henri Leridon a testé la cohérence des déclarations d'activité sexuelle et il conclut : « Les données brutes de l'enquête ACSF sont, *a priori*, plutôt rassurantes, à plusieurs titres » (Leridon 1993b : 1403). Cependant, cela ne signifie pas que les données sont de bonne qualité : « La cohérence d'ensemble n'est peut-être atteinte qu'au prix d'une certaine "normalisation" des déclarations, qui pourrait notamment éliminer les périodes avec fréquence plus réduite. » (Leridon 1993b : 1403).
- Deuxièmement, la fréquence de l'activité sexuelle est susceptible de varier en fonction de trois facteurs fortement corrélés : l'âge de la femme, l'âge de l'homme et la durée d'union (c'est-à-dire l'âge du couple). L'analyse de l'activité sexuelle pourrait également être troublée par un effet génération (l'éducation plus libre des générations récentes pouvant se traduire par une activité sexuelle plus importante de ces dernières) (Delbès 1997). Très peu de travaux analysent simultanément l'effet des trois âges (de la femme, de l'homme et du couple).

√ **Variations de l'activité sexuelle : un effet de l'âge de la femme ? de l'âge de l'homme ? de la durée d'union ?**

Quatre études ont analysé simultanément l'effet des trois âges.

- Trussell et Westoff (1980) concluent à un effet négatif significatif de chacun des trois âges (après contrôle des effets des deux autres âges). Cependant, ils ne discutent pas l'importance relative des trois facteurs.
- Udry (1980) étudie les variations de la fréquence de l'activité sexuelle chez des couples jeunes (femmes de moins de 30 ans) durant une période de 4 années. Il conclut que la durée d'union est le seul facteur significatif pour expliquer les changements dans la fréquence de l'activité sexuelle.
- Jasso (1985) conclut que la durée d'union a un effet négatif sur l'activité sexuelle en particulier dans les premiers temps de l'union. De plus, elle met en évidence une augmentation de l'activité sexuelle avec l'âge de la femme et elle indique que l'âge de l'homme pourrait avoir un effet négatif sur l'activité sexuelle. Cependant, cette étude a été discutée par Kahn et Udry (1986) qui concluent que les effets de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme mis en évidence par Jasso ne sont que des artefacts.
- Rao et Demaris (1995) concluent que les trois facteurs d'âge sont significatifs mais que la durée d'union est le plus important (puis, dans une moindre mesure, l'âge de la femme).

Pour conclure, lorsque les trois facteurs d'âge sont considérés simultanément, la durée d'union semble être le facteur le plus important pour expliquer la baisse de l'activité sexuelle. Les effets de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme sont discutés. Parmi les deux âges des conjoints, l'effet de l'âge de la femme semble un peu plus net que celui de l'âge de l'homme (Rao 1995 ; Udry 1982). Cependant, cette prédominance de l'effet de l'âge de la femme pourrait n'être qu'un artefact lié à une corrélation plus grande entre l'âge de la femme et la durée d'union qu'entre l'âge de l'homme et la durée d'union (James 1983).

√ L'effet "lune de miel"

L'activité sexuelle varierait donc principalement en fonction de la durée d'union. La fréquence de l'activité sexuelle serait divisée par deux durant la première année de mariage (James 1983). Ensuite, elle continue à diminuer, mais à un rythme beaucoup plus lent : avant qu'elle soit à nouveau divisée par deux, il s'écoulera 20 ans (James 1983). Cette forte baisse de l'activité sexuelle durant la première année d'union est nommée effet "lune de miel" (James 1981).

Une approche plus sociologique, menée par Michel Bozon (1998), permet d'analyser l'effet de la durée d'union et de l'âge sur l'activité sexuelle chez des couples âgés de 20 à 45 ans. Cette étude, menée à partir des données de l'enquête ACSF, découpe la vie du couple en trois phases :

- *La phase de construction du couple.* Cette phase est marquée par une activité sexuelle maximum. Durant cette période, l'âge des conjoints n'a aucun effet : la fréquence de l'activité sexuelle des 35-45 ans est identique à celle des 20-24 ans lorsque la durée d'union est inférieure à 2 ans. Michel Bozon conclut : « L'hypothèse la plus plausible est que, dans la phase de construction du couple, quel que soit l'âge, un rythme élevé d'activité nourrit la relation naissante et contribue à tisser concrètement le lien. » (Bozon 1998 : 189).
- *La phase de stabilisation du couple.* Cette phase est marquée par une baisse de l'activité sexuelle. Quel que soit l'âge (population âgée de moins de 45 ans), les couples tendent à se stabiliser à un même niveau d'activité sexuelle. Cependant, chez les couples âgés, cette stabilisation survient plus rapidement que chez les couples jeunes.
- *La phase de disparition de l'activité sexuelle.* A partir de sa population d'étude, Michel Bozon n'observe pas cette phase et il conclut que chez les moins de 45 ans, l'absence de relation sexuelle indique une phase de dissolution du couple. Par contre, à des âges plus avancés, une telle absence d'activité sexuelle est envisageable : « C'est seulement au bout d'une assez longue durée, et en lien avec le vieillissement, que l'activité sexuelle conjugale peut s'interrompre, alors que le couple continue » (Bozon 1998 : 175).

Cette étude sociologique amène à relier le niveau d'activité sexuelle à la formation et à l'histoire du couple : une activité sexuelle élevée marque la construction du couple, une activité sexuelle plus faible marque la stabilisation du couple, l'absence

prolongée d'activité sexuelle est la marque d'un couple très âgé ou d'un couple en phase de dissolution. Cette analyse nous amène à nous interroger sur un possible effet du désir d'enfant sur l'activité sexuelle.

√ Un effet du désir d'enfant sur l'activité sexuelle ?

Dans le cadre de la reproduction, on s'intéresse à une population de couples désirant un enfant. L'effet de cette variable n'est pas envisagé dans les enquêtes sur la sexualité. Elle pourrait pourtant avoir un effet sur l'activité sexuelle :

- D'une part, les couples qui désirent un enfant sont susceptibles de constituer une sous-population très particulière parmi l'ensemble des couples : on peut supposer qu'il s'agit de couples dont la relation est satisfaisante (en particulier, que le couple n'est pas en phase de dissolution). Cet effet de sélection pourrait se traduire par une activité sexuelle plus élevée.
- D'autre part, une fois que le couple essaye d'obtenir une grossesse, son comportement sexuel peut être modifié de manière plus ou moins consciente, afin de maximiser ses chances de succès : augmentation de l'activité sexuelle² et concentration de l'activité sexuelle durant la période féconde (bien que ce dernier point puisse être inefficace, et même, se révéler négatif)³.

Cet effet du "désir d'enfant" sur le comportement sexuel du couple n'est pas abordé dans les différentes études que nous avons présentées et seules des hypothèses peuvent être avancées sur son effet. En particulier, on peut s'interroger sur un possible effet "lune de miel" pour les couples essayant de concevoir, effet venant contrebalancer les

² « Nous avons tenté par une analyse épidémiologique de montrer l'importance, a priori évidente, de la fréquence des rapports sexuels. En fait, ceci est très difficile car il s'agit là d'un comportement qui est très modifié lorsque les couples recherchent une grossesse, la fréquence de leurs rapports sexuels devenant alors très élevée. » (Spira 1984 : 9).

³ En effet, l'efficacité d'une stratégie visant à concentrer l'activité sexuelle durant la période féconde va dépendre de la bonne connaissance qu'a le couple de cette période féconde : une connaissance erronée peut les conduire à concentrer leur activité sexuelle en dehors de la période féconde et ainsi diminuer leurs chances de conception. D'autre part, même chez les couples ayant une bonne connaissance de la période féconde, une telle stratégie pourrait avoir un effet négatif : « Some couples are advised to maximize their chance of pregnancy by timing their intercourse to coincide with ovulation (for example, using kits to detect the surge of luteinizing hormone). If the probability of conception declines soon after ovulation [ainsi que le montre leur étude], couples who abstain from intercourse until they have evidence of ovulation may miss earlier opportunities for conception. » (Wilcox 1995 : 1520).

Ainsi, dans une étude auprès de femmes enceintes, Job-Spira *et al.* (1985) ont mis en évidence une augmentation du délai de conception chez les femmes ayant une « stratégie sexuelle » (délai moyen de 4,9 mois) par rapport aux femmes n'ayant pas de stratégie (délai moyen de 2,7 mois).

éventuels effets de l'âge des conjoints (qui semblent par ailleurs limités) et l'effet de la durée d'union.

√ Un effet de l'âge sur l'activité sexuelle ?

Les effets de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme sur l'activité sexuelle semblent très limités, en particulier en comparaison de l'effet de la durée d'union. Michel Bozon indique que cet effet pourrait essentiellement se traduire par une période de stabilisation de l'activité sexuelle plus rapide chez les couples âgés, mais avec un niveau d'activité initial et stabilisé identique pour l'ensemble des couples (quel que soit leur âge). Cet effet de l'âge pourrait également s'effacer devant un effet "lune de miel" lié au désir d'enfant. Cependant, les études présentées ci-dessus traitent majoritairement de couples âgés de moins de 45-50 ans. On peut s'interroger sur les effets de l'âge sur l'activité sexuelle après cette limite, en particulier chez les hommes qui peuvent être père très tard (Seymour 1935).

Chez la femme, nous avons vu que les effets de l'âge devaient être étudiés en terme d'âge gynécologique (chapitre 7). Cette notion a également été mise en évidence dans l'étude de l'activité sexuelle : ainsi, Hallström (1979) conclut « a relation seems to exist primarily between biological age and sexual behaviour, not between chronological age in itself and sexuality. » (Hallström 1979 : 169). L'activité sexuelle féminine se modifie au moment de la ménopause (Mimoun 1996 ; Mishara 1984)⁴ :

- La libido de la femme peut être diminuée par les problèmes psychologiques engendrés par la ménopause (remise en cause de sa féminité par la femme) et par les malaises liés à la ménopause (bouffées de chaleur, fatigue, palpitations).
- La phase d'excitation s'allonge car la lubrification vaginale met plus de temps à survenir (suite à la baisse du taux d'oestrogène).
- Le rapport sexuel peut être douloureux du fait d'un amincissement de la paroi vaginale et d'une diminution vasculaire et sécrétoire.
- Les contractions orgasmiques sont moins nombreuses.
- La phase de détumescence est beaucoup plus rapide.

⁴ Le THS (Traitement Hormonal Substitutif) pourrait permettre d'atténuer les effets de l'âge sur la sexualité de la femme (Hédon 1999).

Chez l'homme, nous avons vu que les effets de l'âge étaient très variables d'un homme à l'autre et difficile à caractériser (chapitre 8) ; cette variabilité se retrouve dans l'étude de la sexualité. Le niveau d'activité sexuelle de l'homme semble corrélé à son état de santé mesuré par une auto-évaluation (Rao 1995⁵ ; Vallery-Masson 1981⁶).

L'étude des effets de l'âge sur l'activité sexuelle de l'homme met en évidence des altérations assez nettes (Vermeulen 1997 ; Tordjman 1996 ; Tsitouras 1995 ; Schiavi 1995 ; Rowland 1993 ; Kaiser 1991 ; Rollet 1987) :

- La libido de l'homme peut être diminuée par des problèmes psychologiques engendrés par le vieillissement, en particulier par la peur de l'échec sexuel. Cette peur de l'échec peut mener à un état d'impuissance qui est alors qualifié d'« impuissance psychogène pure ».
- La phase d'excitation s'allonge car la réponse érectile et la sensibilité du pénis diminuent (Edwards 1976). La réponse érectile devient moins sensible aux stimulations érotiques visuelles et psychologiques ainsi qu'au touché sur les zones non-génitales. La stimulation manuelle du pénis devient nécessaire pour obtenir une érection.
- La rigidité du pénis décline. *In fine*, elle peut devenir insuffisante et rendre impossible la pénétration vaginale.
- La phase orgasmique est également modifiée : les contractions musculaires orgasmiques sont moins nombreuses et moins intenses. La sensation d'« inévitabilité éjaculatoire » est moins nette et la relation sexuelle peut ne pas aboutir à une éjaculation.
- La phase de détumescence est beaucoup plus rapide.
- La période réfractaire (durant laquelle l'homme est insensible aux stimulations sexuelles) s'allonge. Cet allongement serait le premier signe de vieillissement de la fonction sexuelle de l'homme (Masters 1966).

⁵ Rao et Demarris (1995) ont conclu que l'état de santé de l'homme (mesuré par une auto-estimation de l'homme : excellent / bon / assez bon à mauvais) était un des deux facteurs les plus prédictifs de l'activité sexuelle (le deuxième étant la durée d'union). Cette variable « état de santé » est plus prédictive de l'activité sexuelle que l'âge de la femme ou l'âge de l'homme.

⁶ « In conclusion, we suggest that each subject, according to his personality takes, more or less, account his physical health. The fact that self-assessed health is a stronger correlate of yearly frequency of sexual intercourse than physician-assessed health accords with this suggestion. » (Vallery-Masson 1981 : 58).

Avec l'âge, l'homme risque d'atteindre un stade d'incapacité à mener à terme une relation sexuelle, on parle d'impuissance⁷ (Morley 1989). En général, cette impuissance est liée à une incapacité à obtenir une érection⁸, la capacité éjaculatoire étant plus rarement en cause (Mulligan 1988 ; Kinsey 1948). Cependant, Tordjman (1996) estime que : « il est probable que, plutôt que l'impuissance à proprement parler, c'est le déclin des performances sexuelles qui conduit de nombreux hommes vieillissants à se réfugier dans l'abstinence. » (Tordjman 1996 : 502). Une estimation du risque d'impuissance⁹ a été menée par Kinsey *et al.* (1948) et conduit à conclure à une augmentation exponentielle du risque d'impuissance avec l'âge de l'homme (Figure 9.5).

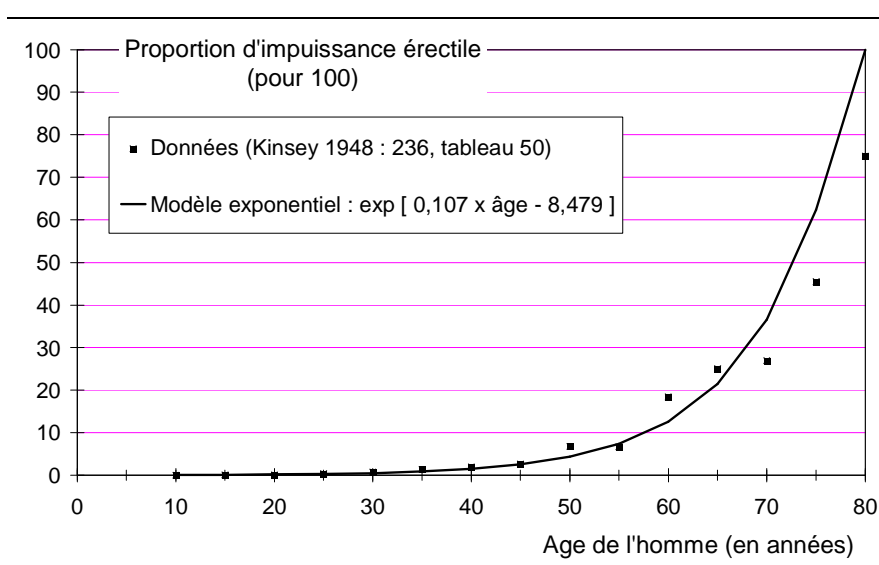


Figure 9.5 : Proportion d'impuissance érectile avec l'âge de l'homme

Pour conclure, les effets de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme sur l'activité sexuelle semblent de faibles amplitudes dans les études portant sur des couples de moins de 45-50 ans. Cependant, il y a un net effet de l'âge sur la fonction sexuelle des femmes au moment de la ménopause et de l'homme après 50-60 ans. Ces modifications se traduisent par une relation sexuelle plus difficile à mener à terme. Chez l'homme, le

⁷ Kaiser (1991) définit l'impuissance comme : « the failure to obtain an erection adequate for intercourse in 75% or more of attempts or a complete cessation of attempts at intercourse » (Kaiser 1991 : 63).

⁸ Du coup, il a été proposé de remplacer le terme « impuissance » par celui de « dysfonction érectile » à la conférence de consensus organisée par la N.I.H. en 1993 : « The term *erectile dysfunction* should replace the term *impotence* to characterize the inability to attain and/or maintain penile erection sufficient for satisfactory sexual performance. » (NIH Consensus Conference 1993 : 89).

risque d'impuissance érectile augmente, mais la part des facteurs psychologiques dans ces impuissances est difficile à déterminer.

√ **Pour conclure**

Pour conclure, les effets de l'âge sur l'activité sexuelle sont probablement limités (au moins jusqu'à 45 ans), en particulier lorsque l'on considère une population de couples cherchant à concevoir.

2. Fécondabilité reconnaissable

Dans la première section, nous avons présenté les estimations de la fécondabilité totale. Cette fécondabilité est très élevée : pour un couple dont la femme est âgée de 25 ans et dont l'homme a 60 millions de spermatozoïdes morphologiquement normaux par millilitre, la fécondabilité totale est de 94% si ce couple a une unique relation sexuelle le jour de l'ovulation. Nous allons maintenant estimer le risque de décès très précoce du conceptus afin d'estimer la fécondabilité reconnaissable.

Cette fécondabilité reconnaissable est l'indicateur "socialement" pertinent pour mesurer les chances de succès à la conception des couples : elle rend compte des conceptions susceptibles d'être découvertes par les couples. Nous traiterons de cette fécondabilité reconnaissable en deux temps. Dans un premier temps, nous l'aborderons en terme de cycle menstruel (la fécondabilité étant la probabilité de conception durant un cycle menstruel). Puis, dans un deuxième temps, nous l'aborderons en terme de mois afin de contrôler l'effet de la durée des cycles sur cet indicateur de la fertilité.

2.1 Fécondabilité reconnaissable par cycle

Pour estimer la fécondabilité reconnaissable, il est nécessaire de connaître le risque de décès très précoce du conceptus.

⁹ La mesure de l'impuissance pose différents problèmes méthodologiques qui sont discutés par A. Giami dans un article intitulé « Socio-épidémiologie de l'impuissance masculine : évolution des conceptions nosographiques et des données épidémiologiques » (Giami 1999).

√ Risque de décès très précoce du conceptus

Si un décès survient durant les deux premières semaines suivant la fécondation, il passe inaperçu, et la femme ignorera qu'elle a conçu durant ce cycle : on parle de mortalité très précoce (Figure 9.6).

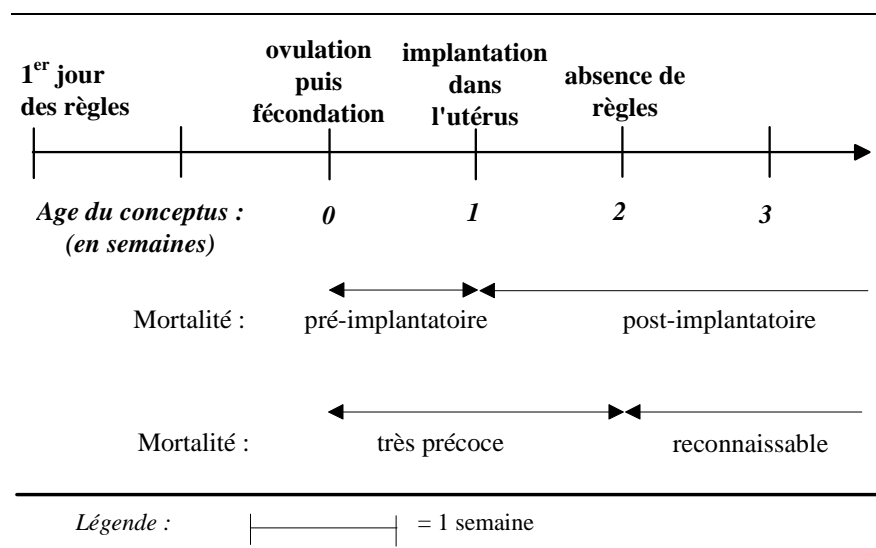
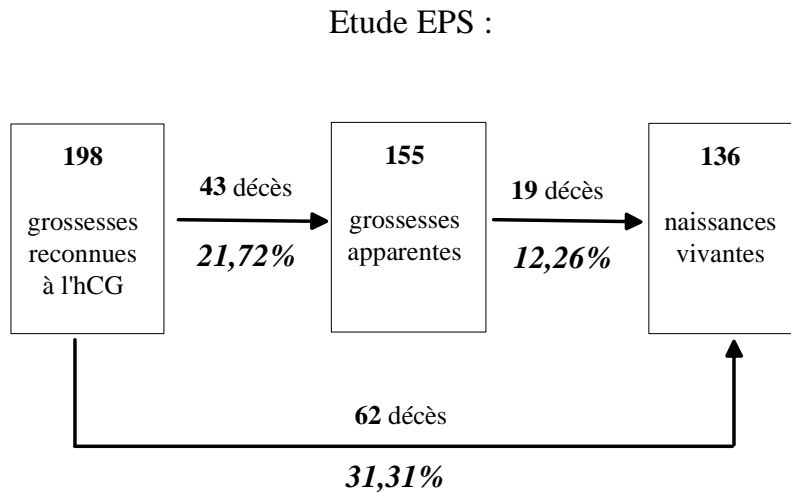


Figure 9.6 : Etapes de la reproduction

- *La première semaine* : Après la fécondation, l'œuf commence à se diviser tout en migrant en direction de la cavité utérine. Au 7^{ème} jour post-fécondation, le conceptus s'implante dans la cavité utérine : c'est la nidation ou implantation. Durant cette semaine pré-implantatoire, le risque de décès est probablement élevé. Cependant, l'estimation de ce risque reste une question ouverte : les estimations vont de 20 à 70 décès pour 100 conceptus (cf. chapitre 8, encadré). Nous avons vu que le modèle que nous proposons de P_f était compatible avec les données de l'étude EPS (présentée dans le chapitre 8) sous l'hypothèse d'un risque de mortalité pré-implantatoire de 67 décès pour 100 fécondations.
- *La deuxième semaine* : L'implantation du conceptus marque le début de la grossesse qui est caractérisé par la libération d'une hormone, l'hCG¹⁰. Les tests de grossesse les plus performants permettent de détecter cette hormone à partir du moment de la nidation. L'estimation du risque de décès du conceptus durant la deuxième semaine a été menée dans l'étude EPS (cf. chapitre 8) à partir de tests urinaires à l'hCG (Wilcox 1988). Les résultats de cette étude sont résumés sur la Figure 9.7.

¹⁰ hCG ou HCG : hormone Humaine Chorionique Gonadotropique.



Dans cette étude, les grossesses sont considérées comme “apparentes” à partir de la date supposée des règles.

Figure 9.7 : Données et résultats de l'étude EPS (Wilcox 1988)

Dans EPS, le risque de décès durant la deuxième semaine post-fécondation est donc estimé à 21,72% (c'est-à-dire 21,72 décès pour 100 conceptus implantés).

A partir de ces estimations, nous arrivons à un risque de décès durant les deux premières semaines suivant la fécondation de :

$$1 - (1 - 0,67) \cdot (1 - 0,2172) = 74,17 \text{ décès pour 100 fécondations}$$

Ce risque de mortalité est très élevé. Il est difficile de discuter la pertinence de cette estimation au vu des problèmes de mesure de la mortalité très précoce¹¹. Du fait de ces difficultés, l'estimation du risque de décès total reste une question ouverte dans la littérature : les estimations proposées de ce risque varient entre 10 et 90 décès pour 100 fécondations (Wood 1994b : 248 ; Modvig 1990). Cependant, l'idée d'un risque élevé de mortalité a été avancée depuis longtemps : en 1975, la revue *The Lancet* publiait un article intitulé « Where have all the conceptions gone ? ». Roberts et Lowe y avançaient l'idée d'un risque de 78 décès pour 100 fécondations chez les femmes âgées de 20-29 ans (la majorité des décès intervenant durant les deux premières semaines suivant la fécondation)¹². Cette hypothèse d'un risque très élevé de mortalité s'impose peu à

¹¹ « Although preterm loss of clinically recognized pregnancies is well documented, efforts to quantify losses before clinical recognition have been hampered by uncertain methodology and scarcity of appropriate data. » (Boklage 1990 : 75)

¹² « It suggests that in England and Wales married women aged 20-29 may on a conservative estimate abort 78% of their conceptions. » (Roberts 1975 : 498)

peu¹³ : dans la rubrique « Questions de cours » de la revue *JOBGYN*, B. Hédon et H. Déchaud indiquaient en 1997, « Parmi les phénomènes qui conduisent à cette faible fertilité naturelle, il y a la sélection impitoyable que subissent les embryons humains aux premiers stades de leur existence, au point que seulement un embryon sur trois conduit à la naissance d'un enfant. » (Hédon 1997 : 17).

Ce risque de mortalité très précoce élevé (74,17%) est à mettre en parallèle avec le niveau élevé de la fécondabilité totale. Cette forte fécondabilité totale est liée au choix d'un modèle de Poisson pour représenter la probabilité de fécondation, P_f (qui tend vers 100% lorsque l'homme a de bonnes caractéristiques spermatiques et que l'insémination est survenue le jour de l'ovulation). Le modèle que nous avons proposé de P_f était compatible avec les données d'observation (de l'étude EPS) uniquement sous l'hypothèse d'un risque de mortalité pré-implantatoire très élevé (67%).

√ **Fécondabilité reconnaissable**

Dans le Tableau 9.1, les fécondabilités (totale, implantatoire et reconnaissable) sont estimées pour un couple dont la femme est âgée de 25 ans et dont l'homme a une numération de 100×10^6 de sp./ml. et un pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux de 60%. La fécondabilité reconnaissable de ce couple varie entre 13,0 et 24,4% selon le jour de l'insémination (entre -3 jours avant l'ovulation et le jour de l'ovulation). Cette fécondabilité reconnaissable est à comparer avec le chiffre généralement avancé dans la littérature : de l'ordre de 25% (« Chez un couple sain le taux de fécondation n'est que de 25% par cycle » titrait la revue *Impact Médecin Quotidien* sur un article écrit par le Dr. Paul Sagot en 1991).

¹³ Pour modéliser cette forte mortalité au début du développement du conceptus, Boklage (1990) a proposé un mélange de deux lois exponentielles : la population des conceptus serait composée de deux sous-populations. La première sous-population serait composée de 73% des conceptus et aurait un risque très élevé de mortalité (avec une demi-vie de 4,5 jours). La deuxième sous-population serait composée de 27% des conceptus et aurait un risque faible de mortalité (avec une demi-vie de 1 733 jours). La fonction de survie des conceptus est alors :
 $S(t) = 0,73 \cdot \exp[-0,155 t] + 0,27 \exp[-0,0004 t]$ où t est l'âge du conceptus en jours post-fécondation.

Tableau 9.1 : Fécondabilité totale, implantatoire, reconnaissable en fonction du jour de l'insémination

Jour de l'insémination	Fécondabilité (%) :		
	Totale	Implantatoire	Reconnaissable
i = 0	94,4%	31,2%	24,4%
i = -1	89,7%	29,6%	23,2%
i = -2	73,4%	24,2%	19,0%
i = -3	50,2%	16,6%	13,0%
Moyenne	76,9%	25,4%	19,9%

Femme âgée de 25 ans ($P_o = 94,7\%$).

Homme ayant une numération de 100×10^6 de sp./ml. et un pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux de 60%.

√ Un effet de l'âge sur la mortalité très précoce ?

Nous avons présenté l'estimation du risque de décès très précoce du conceptus à partir des résultats de l'étude EPS. Ce risque de décès est calculé sans contrôle de l'âge. Existe-t-il un effet de l'âge de la femme et/ou de l'âge de l'homme sur cette mortalité très précoce ?

Nous venons de voir que l'estimation de la mortalité très précoce posait des problèmes, en particulier pour la mortalité pré-implantatoire. Les recherches actuelles tentent de préciser le niveau de cette mortalité : l'étude des effets de l'âge sur cette mortalité n'est donc pas encore à l'ordre du jour. Les études analysant les effets de l'âge sur la mortalité du conceptus portent sur la mortalité apparente. Néanmoins, à partir des données EPS, Wilcox *et al.* (1990) ont testé un possible effet de l'âge de la femme sur le risque de décès durant la deuxième semaine post-fécondation. Ces données ne mettent en évidence aucun effet de l'âge de la femme. Cependant, ces résultats non significatifs pourraient être liés à l'intervalle d'âge réduit des femmes de cette étude (cf. ci-dessous).

L'estimation de la mortalité très précoce proposée (74,16%) a été estimée à partir des données de l'étude EPS. Elle porte sur une population de femmes "assez" jeunes. En effet, dans l'étude EPS, les femmes étaient âgées de 30 ans ou moins pour 71% d'entre elles, avec la distribution d'âge suivante :

21-25 ans	14%
26-30 ans	57%
31-35 ans	23%
36-42 ans	5%

Pour discuter les effets de l'âge sur la mortalité très précoce, nous disposons néanmoins d'informations indirectes. Dans les données d'enquêtes, la mortalité très précoce est incluse dans le délai de conception. Autrement dit, les effets de l'âge mis en évidence sur le délai de conception reconnaissable peuvent être le reflet des effets de l'âge sur deux paramètres : la fécondabilité totale ou le risque de décès très précoce. A partir des données d'enquêtes, par exemple celles de ESIS que nous avons analysées dans la deuxième partie (chapitres 4, 5, 6), nous pouvons conclure que les effets de l'âge sont importants sur le risque de mortalité apparente mais que les effets de l'âge sont beaucoup plus limités sur le délai de conception apparent. *A priori*, les effets de l'âge sur la mortalité très précoce seraient donc d'ampleur limitée. Nous avons vu (Figure 9.1) que la fécondabilité totale diminuait avec l'âge de la femme après 37 ans ; cet effet de l'âge mis en évidence sur la fécondabilité totale pourrait expliquer en grande partie/entièrement les variations mises en évidence sur le délai de conception apparent.

A partir de ces observations, nous pouvons donc conclure que si le risque de décès très précoce varie avec l'âge (de la femme ou/et de l'homme), cet effet de l'âge est probablement limité.

√ **Pour conclure**

La fécondabilité reconnaissable est estimée à 24% lors d'un cycle où il survient une unique relation sexuelle le jour de l'ovulation pour un couple dont la femme est âgée de 25 ans et dont l'homme a de bonnes caractéristiques spermatiques (60 millions de spermatozoïdes normaux par millilitre).

Cette fécondabilité reconnaissable est égale à la fécondabilité totale à un facteur multiplicatif près : la probabilité de survie durant les deux premières semaines suivant la fécondation ($= 1 - 0,7417 = 0,2583$). Les effets de l'âge de la femme (chronologique et gynécologique) et les effets des caractéristiques spermatiques mis en évidence sur la fécondabilité totale se retrouvent donc sur la fécondabilité reconnaissable. Nous n'avons pas développé ce point.

2.2 Survenue d'une grossesse reconnaissable en 1 ,3, 6, 9, 12 mois

√ **Un double effet de l'âge de la femme sur la fertilité du couple**

Jusqu'à présent, nous avons traité de la probabilité de survenue d'une conception durant un cycle menstruel, c'est-à-dire de la fécondabilité (totale et reconnaissable). Cette fécondabilité renseigne sur le nombre de cycles nécessaires à la survenue d'une conception (reconnaissable). Si on suppose qu'un cycle dure 28 jours, cette fécondabilité par cycle permet d'estimer le délai nécessaire pour concevoir. Cependant, nous avons vu (chapitre 7) que la durée des cycles menstruels était très variable, en particulier dans les années post-ménarche et pré-ménopause pendant lesquelles la probabilité de survenue d'un cycle long augmente. Ainsi, sous le modèle log-logistique de durée des cycles menstruels que nous avons proposé, le nombre annuel moyen de cycles passe de 14,2 pour une femme âgée gynécologiquement de -8 ans en années pré-ménopause à 8,8 pour une femme qui se trouve dans l'année de sa ménopause, soit en moyenne 5,4 cycles de moins pour cette dernière. Cette réduction du nombre de cycles réduit les chances de conception du couple. L'effet de l'âge se traduit donc par le cumul de deux paramètres :

- A chaque cycle menstruel, la probabilité de conception diminue avec l'âge de la femme (Figure 9.1).
- Durant une période de temps donnée, le couple peut « tenter sa chance » un nombre de fois moins élevé (Figure 7.10).

√ **Méthode d'analyse : simulation**

Afin d'estimer ce double effet de l'âge, nous avons estimé la probabilité de survenue d'une grossesse reconnaissable durant une période donnée : 1 mois, 3 mois, 6 mois, 9 mois ou 12 mois. Cette estimation repose sur la simulation de cohortes de couples cherchant à concevoir durant une période d'une année.

Pour chaque couple, nous avons simulé la survenue de cycles menstruels en fonction de l'âge de la femme (la durée des cycles menstruels est supposée suivre une loi log-logistique à chaque âge gynécologique ; les paramètres de ces lois ont été estimés

dans le chapitre 7). Puis, pour chaque cycle menstruel, nous avons simulé la survenue d'une grossesse reconnaissable selon le modèle proposé :

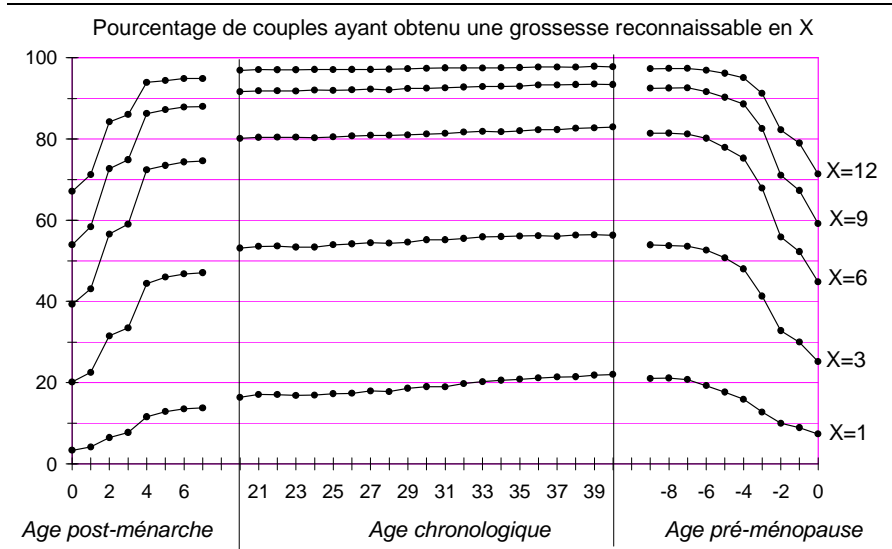
$$P_{reconnaisable} = 0,2583 \cdot P_o \cdot P_f$$

Nous avons alors estimé le pourcentage de femmes ayant conçu au bout de 1 mois, 3 mois, 6 mois, 9 mois et 12 mois. La durée de conception est la somme des durées des cycles menstruels d'exposition (y compris la durée du cycle où la conception est survenue).

Cette probabilité de survenue d'une grossesse reconnaissable en 1, 3, 6, 9, 12 mois a été estimée en fonction de : l'âge gynécologique de la femme, de l'âge chronologique de la femme, des caractéristiques spermatiques de l'homme. Dans chaque cas, nous avons simulé 100 000 couples à chaque âge ou caractéristique spermatique.

√ Résultats

Les variations de la probabilité de survenue d'une grossesse reconnaissable en X mois ($X = 1, 3, 6, 9, 12$ mois) en fonction de l'âge gynécologique de la femme sont présentées sur la Figure 9.8. Lorsque la femme est âgée de 30 ans (en échelle chronologique), la probabilité de survenue d'une grossesse reconnaissable est de : 19% après 1 mois, 55% après 3 mois, 81% après 6 mois, 92% après 9 mois et 97% après 12 mois. Ces probabilités de succès connaissent des variations importantes aux extrémités de la vie reproductive : durant les 5 premières années post-ménarche (entre +0 et +4 années) et durant les 6 dernières années pré-ménopause (entre -5 et -0 années). La probabilité de survenue d'une grossesse reconnaissable en 1 année d'exposition est de 67% l'année de la ménarche et de 71% l'année de la ménopause.



La probabilité de fécondation, P_f , est estimée pour :

- Un cycle où il survient une unique relation sexuelle le jour de l'ovulation.
- Un couple dont l'homme a un sperme avec 60 millions de spermatozoïdes morphologiquement normaux par millilitre.

Figure 9.8 : Probabilité de survenue d'une grossesse reconnaissable en 1,3,6,9,12 mois en fonction de l'âge gynécologique de la femme

Les courbes de la Figure 9.8 sont le reflet d'un double effet de l'âge gynécologique de la femme qui se traduit : (i) par une variation de la probabilité d'ovulation, et (ii) par une variation de la durée des cycles menstruels. Pour distinguer ces deux effets, nous avons représenté sur la Figure 9.9 la probabilité de survenue d'une grossesse reconnaissable suite à : (i) un mois d'exposition, (ii) un cycle menstruel d'exposition. Sur la probabilité mensuelle, l'âge de la femme se traduit par des variations beaucoup plus importantes. L'élément le plus frappant est la hausse de la probabilité mensuelle de survenue d'une grossesse reconnaissable entre 20 et 40 ans sur l'échelle chronologique (elle passe de 16% à 22%) alors que la probabilité de survenue d'une grossesse reconnaissable par cycle reste remarquablement stable sur l'ensemble de l'échelle chronologique (elle est de 24%). Cette hausse de la probabilité mensuelle traduit la diminution de la durée moyenne des cycles menstruels jusqu'à -8 années avant la ménopause (cf. chapitre 7, figure 7.10). La diminution progressive des durées des cycles menstruels se traduit donc, dans le modèle, par une augmentation de la probabilité de succès reproductif des femmes. Avec cet effet, nous observons une

augmentation de la probabilité de succès reproductif de la femme tant que celle-ci est sur l'échelle d'âge chronologique.

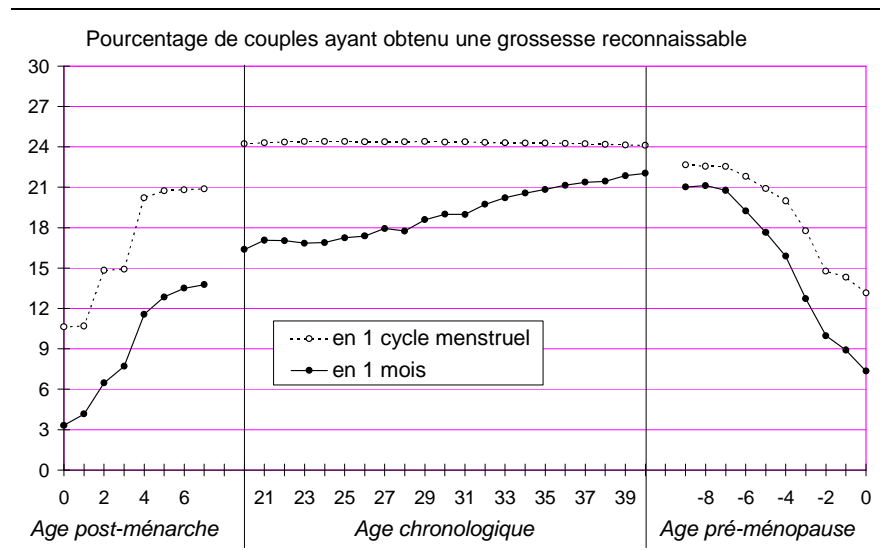
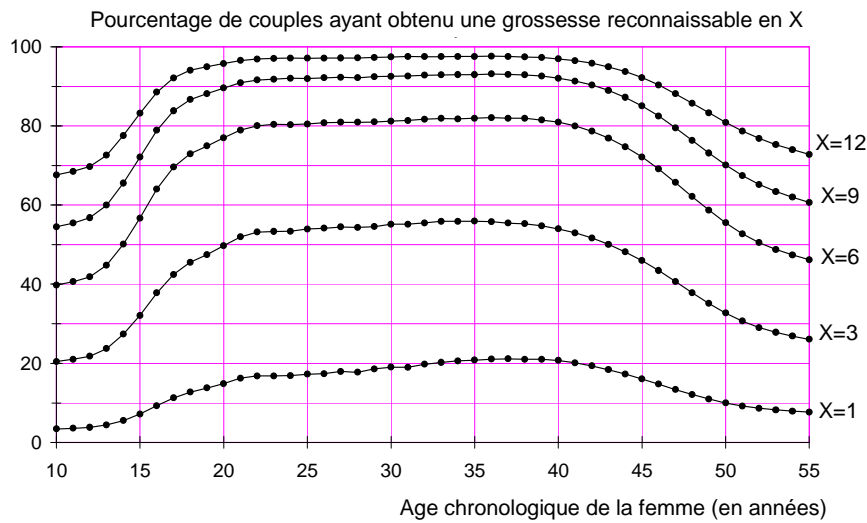


Figure 9.9 : Probabilité de survenue d'une grossesse reconnaissable en 1 cycle menstruel et en 1 mois en fonction de l'âge gynécologique de la femme

Dans un deuxième temps, la probabilité de survenue d'une grossesse reconnaissable en 1, 3, 6, 9, 12 mois a été estimée en fonction de l'âge chronologique de la femme : les résultats sont présentés sur la Figure 9.10 et sur la Figure 9.11. Ces résultats amènent à des commentaires proches de ceux faits sur l'âge gynécologique. Sur la Figure 9.11, nous observons une baisse de la probabilité mensuelle de survenue d'une grossesse reconnaissable à partir de 37 ans. Cette baisse est liée à la diminution de la probabilité d'ovulation des femmes qui ont entamé leur période pré-ménopause à cet âge.



La probabilité de fécondation, P_f , est estimée pour :

- Un cycle où il survient une unique relation sexuelle le jour de l'ovulation.
- Un couple dont l'homme a un sperme avec 60 millions de spermatozoïdes morphologiquement normaux par millilitre.

Figure 9.10 : Probabilité de survenue d'une grossesse reconnaissable en 1,3,6,9,12 mois en fonction de l'âge chronologique de la femme (Populations de couples dont la femme est en vie fertile)

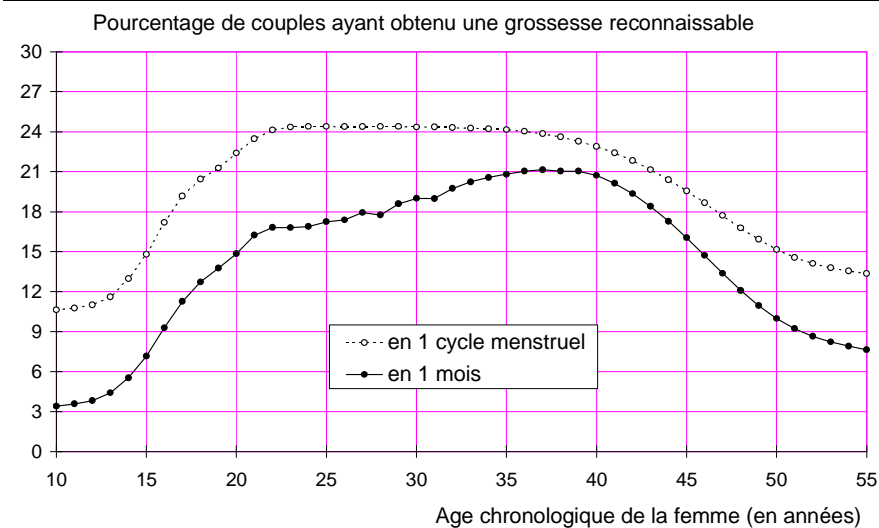


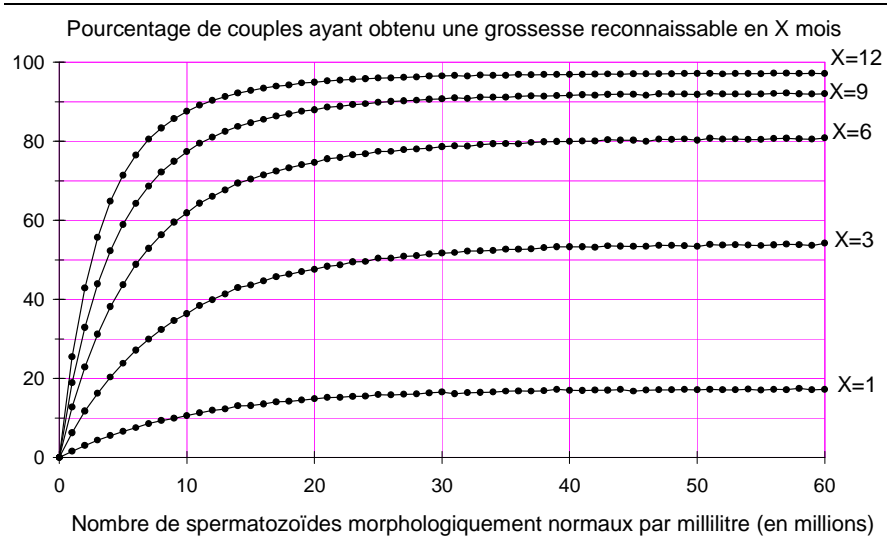
Figure 9.11 : Probabilité de survenue d'une grossesse reconnaissable en 1 cycle menstruel et en 1 mois en fonction de l'âge chronologique de la femme (Populations de couples dont la femme est en vie fertile)

A partir de la Figure 9.10, nous pouvons établir une table de survenue d'une grossesse reconnaissable en fonction de l'âge de la femme :

- Parmi 100 femmes âgées de 35 ans, 56% ont conçu au bout de 3 mois, 80% ont conçu au bout de 6 mois et 97% ont conçu au bout d'un an.
- Parmi 100 femmes âgées de 45 ans, 46% ont conçu au bout de 3 mois, 72% ont conçu au bout de 6 mois et 92% ont conçu au bout d'un an.

Dans un troisième temps, la probabilité de survenue d'une grossesse reconnaissable en 1, 3, 6, 9, 12 mois a été estimée en fonction des caractéristiques spermatiques de l'homme (pour une femme âgée de 25 ans). Les résultats sont présentés sur la Figure 9.12. A partir de cette figure, nous pouvons discuter la probabilité de succès en X mois en fonction des caractéristiques spermatiques :

- Parmi 100 hommes ayant un sperme contenant 10 millions de spermatozoïdes normaux par millilitre, 36% ont conçu au bout de 3 mois, 62% ont conçu au bout de 6 mois et 88% ont conçu au bout d'un an.
- Parmi 100 hommes ayant un sperme contenant 20 millions de spermatozoïdes normaux par millilitre, 48% ont conçu au bout de 3 mois, 75% ont conçu au bout de 6 mois et 95% ont conçu au bout d'un an.
- Parmi 100 hommes ayant un sperme contenant 60 millions de spermatozoïdes normaux par millilitre, 52% ont conçu au bout de 3 mois, 79% ont conçu au bout de 6 mois et 97% ont conçu au bout d'un an.



La probabilité de fécondation, P_f , est estimée pour :

- Un cycle où il survient une unique relation sexuelle le jour de l'ovulation.
- Un couple dont la femme est âgée de 25 ans (et qui a terminé sa transition post-ménarche, autrement dit, elle a eu ses premières règles à l'âge de 17 ans au plus tard).

Figure 9.12 : Probabilité de survenue d'une grossesse reconnaissable en 1,3,6,9,12 mois en fonction des caractéristiques spermatiques de l'homme

√ Limites

Le modèle que nous avons construit permet d'estimer la probabilité de succès reproductif (par cycle et par mois) en fonction de trois paramètres : (i) l'âge (gynécologique) de la femme, (ii) les caractéristiques spermatiques de l'homme, (iii) l'activité sexuelle du couple. Ces trois paramètres sont les seules sources d'hétérogénéité inter-couples. Autrement dit, les couples dont la femme est âgée de a années (en âge gynécologique), dont l'homme a un sperme contenant N spermatozoïdes normaux par millilitre, et qui ont la même activité sexuelle, ont tous les mêmes chances de succès. Parmi ces couples, le délai d'attente pour concevoir n'est pas prédictif de leurs chances ultérieures de conception : il est uniquement le reflet de la « loterie » à laquelle les couples sont soumis à chaque cycle menstruel. L'effet de sélection décrit à partir du délai de conception (cf. chapitre 4) disparaît donc dans ce modèle. Ce modèle pourrait être développé en introduisant une variabilité inter-couples sur la probabilité de conception (après contrôle des trois paramètres : âge de la femme, caractéristiques spermatiques de l'homme, activité sexuelle du couple).

3. Fécondabilité effective

3.1 Estimations de la fécondabilité effective

A partir de l'obtention d'une grossesse reconnaissable, le succès reproductif du couple va dépendre du risque de décès reconnaissable du conceptus.

√ **Risque de décès reconnaissable du conceptus**

La mortalité reconnaissable désigne la mortalité qui survient à partir du début de la troisième semaine post-fécondation (c'est-à-dire à partir de la date supposée des règles). Dans l'étude EPS, Wilcox *et al.* estiment que sur 100 grossesses en cours au début de la troisième semaine, 12,26 aboutiront à un décès (Figure 9.7).

Des estimations plus précises du risque de décès reconnaissable par âge du conceptus ont été faites dans des tables de mortalité. Ces tables permettent de prendre en compte la date d'entrée en observation (première visite de la femme enceinte à son médecin). La table la plus connue et la plus utilisée¹⁴ est celle de French et Bierman¹⁵ de 1962 : cette table (Tableau 9.2) indique que sur 100 grossesses, 24 se termineront par un décès, soit un risque de mortalité deux fois plus élevé que celui estimé par Wilcox *et al.*.

¹⁴ James Wood (1994b) fait un point sur l'ensemble des connaissances acquises en reproduction dans '*Dynamics of Human Reproduction*'. Dans le chapitre 6 consacré à la mortalité, il appuie son argumentation principalement sur les travaux de French et Bierman (Wood 1994b : 252-259) et il indique « The French-Bierman life table, [is] widely regarded as the most reliable of these studies [en comparaison des tables proposées par Shapiro (1962), Erhardt (1963), Petterson (1968), Taylor (1969)] » (Wood 1994b :257).

¹⁵ L'étude de French et Bierman (1962) repose sur 3 197 grossesses observées durant une enquête prospective réalisée dans l'île Kauai (Hawaï) entre 1953 et 1956. La détection des grossesses est basée à la fois sur des dossiers médicaux et sur des déclarations d'individus. L'âge médian des femmes était de 26 ans.

French et Bierman définissent l'âge du conceptus (la durée de gestation) en nombre de semaines d'aménorrhées et notent 'semaine n°0' la première semaine. Dans le Tableau 9.2, nous avons défini l'âge du conceptus en nombre de semaines depuis la fécondation et nous avons noté 'semaine n°1' la première semaine. Du coup, la semaine nommée 'semaine n°4' par French et Bierman est nommée ici 'semaine n°3'.

Tableau 9.2 : Table de mortalité du conceptus de French et Bierman

Age conceptus (en semaines)	Quotient de mortalité pr. 1000	Fonction de survie pr. 1000	Nombre décès pr. 1000
3-6	108,11	1000,00	108,11
7-10	69,90	891,89	62,34
11-14	44,78	829,55	37,15
15 - 18	13,32	792,40	10,55
19 - 22	8,47	781,85	6,62
23 - 26	3,15	775,22	2,44
27 - 30	3,00	772,78	2,32
31 - 34	4,00	770,46	3,08
35 - 38	5,00	767,38	3,84
39 et plus	6,00	763,54	4,58
		758,96	
Total :			241,04

L'étude EPS présente un avantage important par rapport aux études telles que celle de French et Bierman : les femmes sont incluses dans l'étude à partir du moment où elles essayent de concevoir, et leur grossesse est détectée par des tests urinaires. Ce mode de sélection permet d'éviter les biais pouvant survenir lorsque les femmes sont incluses dans l'étude à partir du moment où elles consultent (la précocité de la consultation pouvant être liée à l'issue de la grossesse : ainsi, dans les tables de mortalité, on observe un risque de décès très élevé en début de grossesse). Le contrôle de ce biais pourrait expliquer en partie l'estimation plus faible de Wilcox *et al.*. Par ailleurs, les femmes incluses dans l'étude EPS étaient des femmes jeunes et elles ont bénéficié d'un suivi de grossesse particulier.

Par la suite, nous avons utilisé l'estimation de la mortalité de l'étude EPS. Nous avons résumé l'ensemble des estimations du risque de mortalité du conceptus en fonction de l'âge du conceptus sur la Figure 9.13. Nous aboutissons à un risque total de mortalité de 77,33 décès pour 100 fécondations.

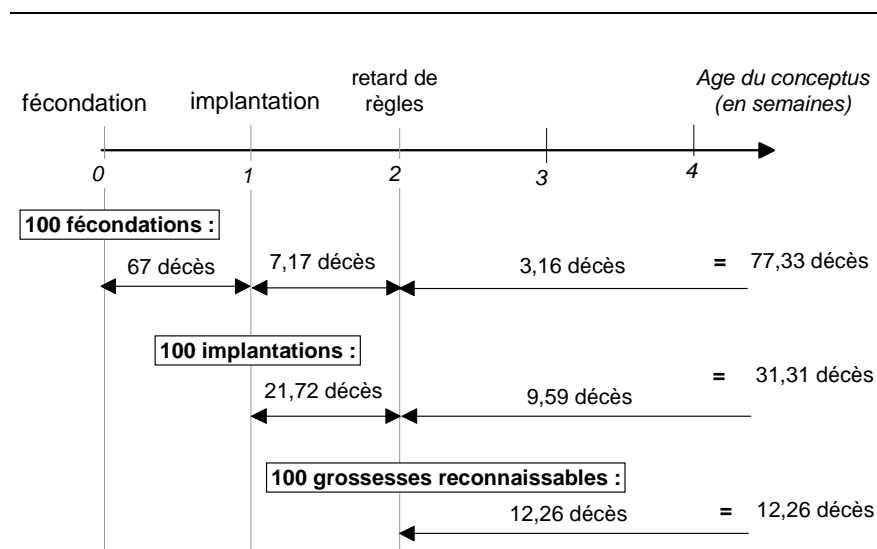


Figure 9.13 : Estimations de la mortalité en fonction de l'âge du conceptus

Dans le Tableau 9.3, nous avons repris les estimations du Tableau 9.1 et nous les avons complétées avec celles de la fécondabilité effective. Ces estimations sont calculées pour un couple dont la femme est âgée de 25 ans et dont l'homme a une numération de 100×10^6 de sp./ml. et un pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux de 60%. La fécondabilité effective, c'est-à-dire le nombre de naissances par cycle, varie entre 11,4 et 21,4% selon le jour de l'insémination. Ces estimations de la fécondabilité effective par cycle semblent peu élevées lorsqu'elles sont comparées aux estimations habituelles des démographes : la fécondabilité effective mensuelle est généralement estimée à 20-30% (Leridon 1977b : 36).

Tableau 9.3 : Fécondabilité totale, implantatoire, reconnaissable, effective en fonction du jour de l'insémination

Jour de l'insémination	Fécondabilité (%) :			
	Totale	Implantatoire	Reconnaissable	Effective
i = 0	94,4%	31,2%	24,4%	21,4%
i = -1	89,7%	29,6%	23,2%	20,3%
i = -2	73,4%	24,2%	19,0%	16,6%
i = -3	50,2%	16,6%	13,0%	11,4%
Moyenne	76,9%	25,4%	19,9%	17,4%

Femme âgée de 25 ans ($P_o = 94,7\%$).

Homme ayant une numération de 100×10^6 de sp./ml. et un pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux de 60%.

√ Effets de l'âge sur la mortalité reconnaissable

Le risque de décès reconnaissable de 12,26% est estimé sans prendre en compte les effets de l'âge. Quels sont ces effets ?

Si la question porte sur les effets de l'âge de la femme, on peut se référer à de nombreux travaux. Par exemple, Wood et Weinstein (1988) ont proposé un modèle quadratique pour ajuster le risque de mortalité :

$$R(x) = 0,27912 - 0,01307 x + 0,00028917 x^2$$

où $R(x)$: est le risque de décès

x : est l'âge de la femme (en années)

Par contre, si la question porte sur l'effet conjoint de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme, il n'existe pas d'estimation du risque de décès en fonction de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme (cf. chapitre 3)¹⁶. A partir des données ESIS (chapitre 5), nous avons estimé les effets de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme sur le risque de fausse couche à partir d'un modèle logistique. Cependant, nous avons vu que ces données ne permettaient pas d'estimer le niveau du risque de fausse couche (car l'étude porte sur les dernières issues de grossesses). D'autre part, cette étude est menée à partir de classes d'âge assez larges (20-29 ans / 30-34 ans / 35-39 ans / 40 ans et plus) qui ne correspondent pas à la démarche adoptée dans le modèle biologique.

Nous allons donc présenter les estimations de la fécondabilité effective en supposant que le risque de décès varie uniquement en fonction de l'âge chronologique de la femme. Cependant, cette démarche présente deux limites importantes. Premièrement, nous avons vu (chapitre 5) que lorsque l'homme est âgé de 40 ans et plus, le risque de fausse couche augmente de manière importante. Il y a donc un effet de l'âge de l'homme sur le risque de décès. Deuxièmement, nous avons vu (chapitre 7) que pour étudier les effets de l'âge de la femme, il était nécessaire d'aborder la question en terme d'âge gynécologique. L'étude du risque de décès du conceptus n'a jamais été abordée sous cet angle. On peut se demander si cette notion d'âge gynécologique ne serait pas également pertinente pour étudier ce risque de décès.

¹⁶ Nous avons vu (chapitre 3) que très peu d'études avaient estimé le risque de décès en prenant en compte à la fois l'âge de la femme et l'âge de l'homme. Les quelques résultats publiés sur le sujet portent sur l'estimation du risque de décès tardif (après 20 semaines de gestation) et présentent différentes limites.

En considérant uniquement l'effet de l'âge chronologique de la femme, le risque total de décès du conceptus est :

$$(1-P_v) = (1-0,67) \cdot (1-0,2172) \cdot R(x)$$

où $R(x)$ est le modèle proposé par Wood et Weinstein (1988) :

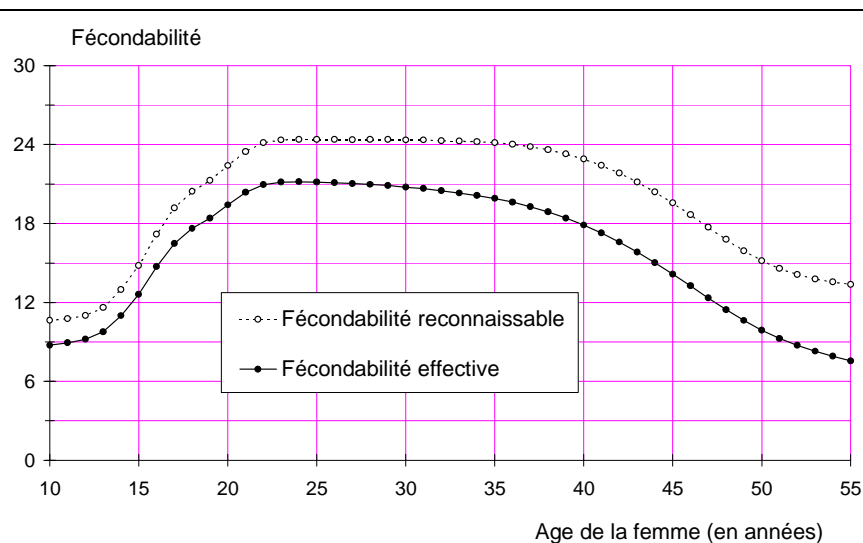
$$R(x) = 0,27912 - 0,01307 x + 0,00028917 x^2$$

et la fécondabilité effective est estimée à partir du modèle :

$$P = P_o \times P_f \times P_v$$

La fécondabilité effective ainsi estimée en fonction de l'âge chronologique de la femme est représentée sur la Figure 9.14 : elle est de 21% à 23 ans et à 28 ans, 20% à 33 ans, 19% à 38 ans, 16% à 43 ans, et 11% à 48 ans.

La fécondabilité effective diminue plus rapidement avec l'âge de la femme que la fécondabilité reconnaissable : nous observons une fécondabilité reconnaissable maximum entre 22 et 38 ans (elle est de 24%) alors que la fécondabilité effective est maximum entre 22 et 31 ans. Après 31 ans, la fécondabilité effective commence à diminuer doucement du fait de l'augmentation du risque de mortalité reconnaissable.



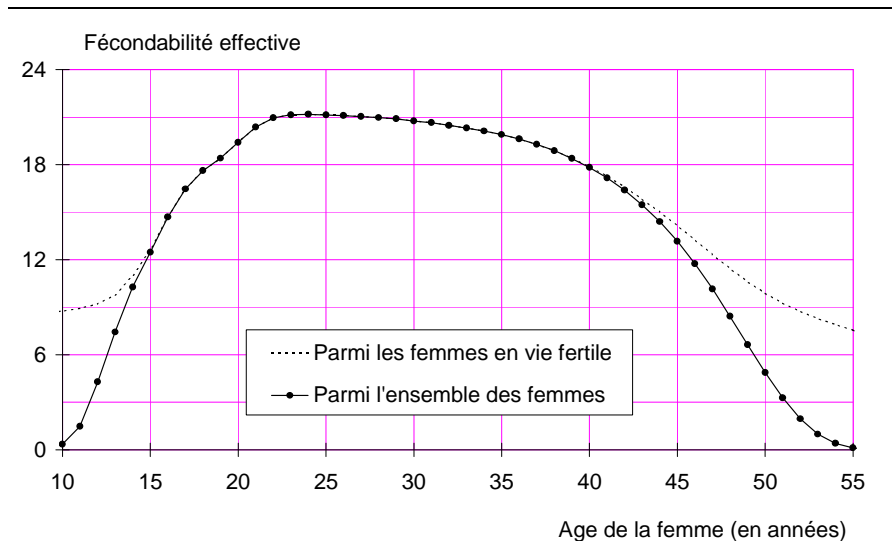
La probabilité de fécondation, P_f , est estimée pour :

- Un cycle où il survient une unique relation sexuelle le jour de l'ovulation.
- Un couple dont l'homme a un sperme avec 60 millions de spermatozoïdes morphologiquement normaux par millilitre.

Figure 9.14 : Fécondabilité effective et reconnaissable en fonction de l'âge chronologique de la femme (Population de couples dont la femme est en vie fertile)

√ Population en vie fertile et ensemble de la population

Nous avons présenté les estimations des fécondabilités (totale, reconnaissable, effective) sur des populations de couples dont la femme est en vie fertile, c'est-à-dire entre la ménarche et la ménopause (cf. chapitre 7). Ces estimations excluent les femmes n'ayant pas encore eu leur ménarche et les femmes ménopausées, pour lesquelles la fécondabilité est nulle.



La probabilité de fécondation, P_f , est estimée pour :

- Un cycle où il survient une unique relation sexuelle le jour de l'ovulation.
- Un couple dont l'homme a un sperme avec 60 millions de spermatozoïdes morphologiquement normaux par millilitre.

Figure 9.15 : Fécondabilité effective en fonction de l'âge chronologique de la femme dans l'ensemble de la population et parmi les femmes en vie fertile

L'étude complète des effets de l'âge de la femme nécessite de prendre en compte ces deux dimensions : (i) probabilité d'être en vie fertile (qui résulte de la distribution de l'âge à la ménarche et de la distribution de l'âge à la ménopause, étudiées dans le chapitre 7), (ii) variations de la fécondabilité effective durant la vie fertile. Nous avons donc estimé la fécondabilité effective dans l'ensemble de la population des couples (quel que soit le statut, fertile ou non, de la femme). Elle est présentée en fonction de l'âge chronologique de la femme sur la Figure 9.15. La prise en compte de l'acquisition de la stérilité amène à une fécondabilité effective moyenne de l'ensemble de la population qui diverge de l'estimation faite sur la population de femmes en vie fertile après 45 ans : à 50 ans, la fécondabilité effective est respectivement de 10% et de 5%

dans la population des femmes en vie fertile et dans l'ensemble de la population ; à 55 ans, elle est respectivement de 8% et de 0%¹⁷.

3.2 Quel est le rôle de l'homme sur la mortalité du conceptus ?

Dans la section précédente, nous avons estimé le risque de décès du conceptus. Nous avons constaté que nous disposions de peu d'éléments pour prendre en compte l'effet de l'homme sur ce risque de mortalité. Il semble donc utile de mieux comprendre comment l'homme pourrait intervenir sur la mortalité du conceptus afin de pouvoir développer un modèle plus complet. Nous allons développer deux pistes de réflexions.

Premièrement, nous avons vu que l'homme intervenait sur la probabilité de fécondation, P_f , à travers ses caractéristiques spermatiques (chapitre 8). On peut alors se demander si ces caractéristiques spermatiques ne seraient pas également prédictives des risques de décès du conceptus. Cette approche ne permettrait pas de conclure à un effet de l'âge de l'homme sur le risque de décès du conceptus (puisque nous n'avons pas pu conclure à un effet de l'âge de l'homme sur les caractéristiques spermatiques, chapitre 8), mais elle permettrait de mettre en évidence un effet de l'homme sur le risque de décès.

Deuxièmement, le conceptus est composé de 23 chromosomes venant de sa mère et de 23 chromosomes venant de son père. On peut alors se demander si l'homme ne joue pas un rôle dans les décès d'origine chromosomique.

Ces deux points vont être discutés successivement.

√ **Risque de décès du conceptus et caractéristiques spermatiques**

Nous avons analysé la littérature scientifique sur le lien entre caractéristiques spermatiques et risque de décès du conceptus. Nous présentons dans le Tableau 9.4 ces études. Leurs résultats sont assez hétérogènes : en particulier, les éléments en faveur d'un lien entre mauvaises caractéristiques spermatiques et risque de décès sont limités.

Cependant, les travaux de Roger Mieusset sur les béliers amènent à s'interroger sur le lien entre qualité de la spermatogenèse et risque de fausse couche. A partir de béliers dont la température scrotale avait été élevée de manière modérée (1,4-2,2°C),

¹⁷ Par approximation de : 0,12%.

intermittente et répétée, Roger Mieusset *et al.* (1991, 1992) ont observé une élévation du risque de fausse couche. Cette élévation du risque de décès est le premier signe indiquant l'altération de la spermatogenèse : lorsque l'expérience est prolongée, il apparaît une altération des caractéristiques qualitatives du sperme (vitalité et motilité), une baisse du taux de conception et enfin une diminution des caractéristiques quantitatives du sperme (numération). Cette étude amène à poser l'hypothèse d'une forte sensibilité du risque de décès du conceptus aux conditions de la spermatogenèse.

Tableau 9.4 : Présentation des études sur le lien entre caractéristiques spermatiques et risque de décès du conceptus

ETUDES CONCLUANT A UN LIEN ENTRE CARACTERISTIQUES SPERMATIQUES ET RISQUE DE DECES
<p><i>Des études concluant à une augmentation du risque de décès du conceptus lorsque les caractéristiques spermatiques sont globalement mauvaises</i></p> <p>D'une part, le risque de décès du conceptus pourrait augmenter lorsque les caractéristiques spermatiques sont mauvaises :</p> <ul style="list-style-type: none"> • MacLeod et Gold (1957) ont mené deux études. La première porte sur un groupe d'hommes féconds et un groupe d'hommes inféconds. Le groupe d'hommes féconds est constitué de 936 hommes dont la femme est enceinte d'une grossesse de rang supérieur à un. Le groupe d'inféconds est constitué de 286 hommes consultant pour infécondité et obtenant une grossesse dans les années suivant la consultation. Dans ces deux groupes, aucune caractéristique spermatique n'est significativement prédictive du risque de décès. Cependant, une qualité spermatique "globalement mauvaise" est associée à une augmentation du risque de décès du conceptus. • Homonnai <i>et al.</i> (1980) ont étudié 534 hommes consultant à l'Institute for the Study of Fertility, Tel Aviv-Jaffo (Israël) et dont la femme a conçu dans les 3 mois suivant la réalisation du spermogramme. Les couples sont divisés en 5 groupes¹⁸ : groupe A ($n=346$) ayant obtenu une naissance vivante, groupe B ($n=31$) ayant eu un unique avortement précoce¹⁹, groupe C ($n=16$) ayant eu un unique avortement tardif, groupe D ($n=75$) ayant eu deux fausses couches successives, groupe E ($n=65$) ayant eu plus de deux fausses couches successives. Les caractéristiques spermatiques des groupes sont comparées : motilité, vitalité, numération, pourcentage de spermatozoïdes de forme normale, volume spermatique, pH, teneur en calcium, teneur en fructose. Cette étude met en évidence une diminution significative ($p < 0,0005$) de la numération des couples ayant eu un unique avortement précoce (groupe B) ou tardif (groupe C) par rapport aux couples ayant obtenu une naissance vivante (groupe A). Par contre, les autres caractéristiques spermatiques ne présentent pas de variations significatives. • Parinaud <i>et al.</i> (1993) ont évalué l'influence des caractéristiques spermatiques sur la qualité de l'embryon en fécondation <i>in vitro</i>. Les embryons obtenus en F.I.V. sont

¹⁸ En fait, les auteurs constituent 6 groupes d'étude, le dernier groupe (F) étant constitué des grossesses extra-utérines. Cependant, seul un couple est observé dans ce groupe qui a donc été exclu de l'analyse.

¹⁹ C'est-à-dire un avortement survenant durant les 12 premières semaines de gestation.

classés selon leur morphologie en trois classes : bonne, intermédiaire ou mauvaise. Les auteurs observent un taux de grossesse qui diminue avec la morphologie embryonnaire : 34% pour les embryons dont la morphologie est bonne, 24% pour une morphologie intermédiaire et 10% pour une mauvaise morphologie. Cette qualité embryonnaire est associée aux caractéristiques spermatiques (morphologie des spermatozoïdes, anomalies dans la région post-acrosomiale, numération inférieure à 10×10^6 de sp./ml.). Parinaud *et al.* concluent : « embryo quality is influenced by the semen quality and especially by sperm head abnormalities, suggesting an important role of the male gamete on the early stages of embryogenesis. » (Parinaud 1993).

- Janny et Menezo (1994) ont également mis en évidence un effet significatif des caractéristiques spermatiques sur le devenir des embryons inséminés après une F.I.V. dans un article intitulé « Evidence for a strong paternal effect on human preimplantation embryo development and blastocyst formation »²⁰.

Des études concluant à une augmentation du risque de décès du conceptus lorsque les caractéristiques spermatiques sont exceptionnellement bonnes

D'autre part, le risque de décès du conceptus serait augmenté lorsque les caractéristiques spermatiques sont exceptionnellement bonnes :

- La deuxième étude de MacLeod et Gold (1957) porte sur le risque d'avortement à répétition. MacLeod et Gold comparent 65 hommes ayant eu au moins 3 avortements et 0 naissances vivantes à 58 hommes ayant eu au moins 3 naissances vivantes et 0 avortements. Le groupe d'hommes ayant des avortements à répétition a une numération et une motilité significativement meilleures que les hommes ayant des naissances vivantes. Ce résultat est discuté par MacLeod et Gold qui s'interrogent : « Is it possible that superior semen quality may introduce too many good spermatozoa into the upper portion of the female genital tract ? » (MacLeod 1957 : 47). Après avoir présenté des études sur les animaux, ils concluent : « It is pure speculation to carry over such thinking to the human but the possibility should be borne in mind that while large numbers of spermatozoa in the fallopian tubes would be conducive to collision with the ovum, an undue number may provoke abnormalities after fertilization. » (MacLeod 1957 : 48)

- Homonnai *et al.* (1980) ont mené une étude sur 534 couples. Nous avons présenté cette étude dans la section précédente (elle met en évidence une altération de la numération chez les couples faisant une unique fausse couche). Les auteurs analysent également deux groupes ayant eu deux (groupe D) ou au moins trois (groupe E) avortements successifs. Ces deux groupes ont une numération significativement ($p < 0,0005$) plus élevée que le groupe ayant obtenu une naissance vivante (groupe A). Homonnai *et al.* (1980) notent que ces couples (groupes C et D) ont « a significant tendency to polyzoospermia » (Homonnai 1980 : 579). Par ailleurs, leurs caractéristiques spermatiques sont globalement meilleures que celles du groupe A : la motilité et surtout la morphologie sont augmentées (par contre la vitalité n'est pas modifiée).

- Wainer *et al.* (1996) analysent le devenir de 92 grossesses obtenues par insémination artificielle avec sperme de conjoint à l'Hôpital de Poissy (France) entre janvier 1991 et décembre 1994. Ils mettent en évidence une augmentation des décès du conceptus lorsque le nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés dépasse 8 millions. Le taux de grossesse non évolutive (c'est-à-dire les grossesses biochimiques et les fausses couches) augmente : il passe de 15% lorsque le nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés est inférieur à 8 millions, à 40% lorsque le nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés est

²⁰ Blastocyste : stade du développement embryonnaire qui correspond au 6^e jour après la fécondation dans l'espèce humaine. C'est à ce stade que la zone pellucide s'ouvre pour permettre à l'embryon de s'implanter dans la muqueuse utérine. Le blastocyste est composé de plusieurs centaines de cellules, organisées autour d'une cavité centrale, le blastocèle.

supérieur à 8 millions ($p < 0,05$). D'autre part, le pourcentage de "baby take home" diminue : il passe de 20,4% lorsque le nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés est compris entre 5 et 8 millions à 11,4% lorsque le nombre de spermatozoïdes mobiles inséminés est supérieur à 8 millions ($p = 0,01$). Pour expliquer ce résultat, Wainer *et al.* (1996 : 902) proposent deux hypothèses : « L'augmentation du nombre de grossesses non évolutives (fausses couches et grossesses biochimiques) constatées dans notre étude au-delà de 8×10^6 de spermatozoïdes inséminés, pourrait s'expliquer par une fécondation multiple des ovocytes, favorisée par cette concentration spermatique élevée au site habituel de la fécondation, conduisant à une polyploidie et à une interruption précoce de la grossesse. Une seconde hypothèse ferait intervenir une population sélectionnée de stérilité inexplicée dont la pathologie ovocytaire favoriserait l'interruption précoce des grossesses. Cependant, ni le taux de stérilité inexplicée dans ce sous-groupe, ni le taux de grossesse par cycle (14%) obtenu par le groupe des stérilités inexplicées, ni, enfin, la qualité ovocytaire observée ultérieurement en F.I.V. pour ce sous-groupe ne semblent confirmer cette seconde hypothèse. » (Wainer 1996 : 902).

- Barnea *et al.* (1980) ont étudié 31 couples dont l'homme est polyzoosperme en les comparant à un groupe de contrôle constitué de couples ayant des caractéristiques reproductives "normales". Le taux de fausse couche est significativement ($p < 0,05$) plus élevé dans le groupe des couples polyzoospermes (25,5% contre 9,7% dans le groupe de contrôle).

- Naghma-E-Rehan, Sobrero et Fertig (1975) ont étudié 1 300 hommes féconds, demandant une vasectomie. Quinze présentaient une numération supérieure à 250×10^6 de sp./ml.. Pour 6 d'entre eux (40%), leur conjoint avait fait au moins une fausse couche. Les auteurs remarquent : « when we compared this group with all of the other groups (in which collectively the rate of abortion was 6.6%) or with the group having sperm densities below 10 million/ml (in which the abortion rate was only 4%), we found that the differences were statistically significant. » (Naghma-E-Rehan 1975 : 495).

ETUDES CONCLUANT A UNE ABSENCE DE LIEN ENTRE CARACTERISTIQUES SPERMATIQUES ET RISQUE DE DECES

Cependant, d'autres études concluent que les facteurs spermatiques ne sont pas prédictifs de l'issue de la grossesse :

- A partir d'une cohorte de 1 077 hommes consultant pour infécondité et suivi durant les 20 années suivant le spermogramme, Bostofte *et al.* (1982, 1982b, 1983) ont étudié la probabilité de survenue d'une fausse couche et la probabilité de survenue d'une grossesse présentant une autre pathologie. Ils concluent que ces deux probabilités sont indépendantes de la numération, du volume de sperme, du pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux et de la motilité.

- Paillat et Marmor (1995) ont étudié les caractéristiques spermatiques de 31 hommes dont la conjointe avait fait au moins un avortement spontané au premier trimestre de grossesse. Ils concluent : « Les spermogrammes réalisés dans le cadre d'un bilan de fausses couches spontanées sont donc globalement meilleurs que ceux des hommes n'ayant jamais fécondé et se rapprochent des résultats observés dans des populations d'hommes de fécondité normale. Ainsi, si le spermogramme est largement utilisé pour apprécier la fertilité masculine et peut permettre d'évaluer les chances d'obtenir une grossesse, il n'apporte par contre aucune information sur l'issue de celle-ci. Cet examen n'a donc aucun intérêt dans le bilan de routine des avortements spontanés précoces. » (Paillat 1995 : 597).

- Schwartz *et al.* (1986) ont étudié le risque de fausse couche dans une population de 1 295 grossesses obtenues par insémination artificielle avec sperme de donneurs. Le lien entre risque d'avortement et caractéristiques spermatiques est analysé à partir de la numération, du volume spermatique, de la motilité initiale, de la motilité après décongélation, du nombre de spermatozoïdes par paillette, du nombre de spermatozoïdes motiles par paillette et du pourcentage de spermatozoïdes ayant une forme normale. Aucune de ces sept caractéristiques spermatiques ne diffère significativement entre le groupe ayant avorté et le groupe ayant donné naissance à un enfant. Les auteurs en concluent : « Therefore, the role of semen characteristics on abortion probability, if it exists, is much weaker than the role on pregnancy probability. » (Schwartz 1986 : 298).
- Hill, Abbott et Politch (1994) ont étudié les caractéristiques spermatiques de 98 hommes dont la conjointe avait eu au moins trois avortements spontanés, en les comparant d'une part aux normes de l'O.M.S. et d'autre part à 17 hommes féconds. Le sperme des hommes à avortements répétés ne diffère pas des autres spermes sur les trois caractéristiques testées : volume de sperme, numération, pourcentage de spermatozoïdes anormaux. Les auteurs ont également testés 7 types différents d'anomalies : aucun n'était significativement plus élevé dans le groupe des hommes ayant eu des avortements à répétition. D'où la conclusion : « These data indicate that neither abnormal sperm concentration nor abnormal sperm morphology are significantly associated with recurrent spontaneous abortion » (Hill 1994 : 778).
- Tournaye *et al.* (1997) analysent 7 863 cycles de F.I.V.. Dans 0,5% des cas, l'homme était polyzoospermique. Les auteurs concluent que le risque de fausse couche n'est pas significativement augmenté dans la population d'hommes ayant une numération très élevée par rapport aux autres hommes.

√ Risque de décès du conceptus et chromosomes paternels ²¹

L'étude de la mortalité du conceptus peut être abordée en terme d'origine des décès : origine chromosomique ou non des décès. Des études ont montré l'importance de la part des décès d'origine chromosomique dans la mortalité (Jacobs 1990) : la Figure 9.16 présente les résultats de l'étude de Leridon et Boué (1971). Cette étude porte sur plus de 500 caryotypes réalisés sur les produits d'avortements envoyés par une quarantaine de maternités de la région parisienne au laboratoire de la Société d'Etudes et de Soins pour les Enfants Poliomyélites (S.E.S.E.P.). L'étude de Leridon et Boué montre que l'augmentation du risque de décès apparent avec l'âge de la femme est lié à une augmentation du risque de décès d'origine chromosomique. Cependant, dans l'étude S.E.S.E.P., l'âge de l'homme n'est pas contrôlé : on peut alors s'interroger sur un possible effet de confusion avec l'âge de l'homme dans la relation mise en évidence entre l'âge de la femme et le risque de décès d'origine chromosomique. Autrement dit, quel est la part des décès chromosomiques d'origine paternel ?

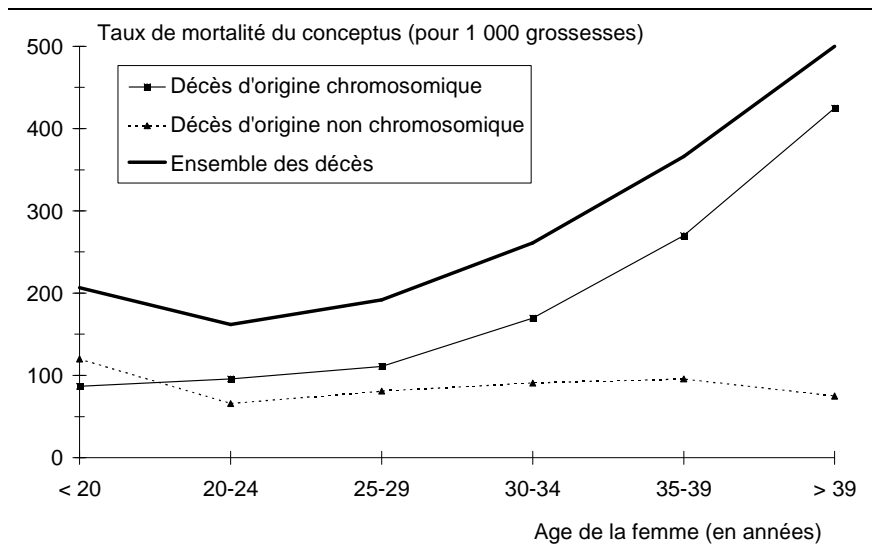


Figure 9.16 : Risque de décès d'origine chromosomique / non chromosomique en fonction de l'âge de la femme (Leridon et Boué, 1971 : 129, tableau 8)

A partir des données du laboratoire S.E.S.E.P., J. Boué, A Boué et P. Lazar (1975) ont analysé les décès chromosomiques par type d'anomalie chromosomique. Ils ont conclu que la grande majorité des anomalies étaient des anomalies de nombre (uniquement 3,8% d'anomalies de structure). Boué *et al.* ont montré que l'effet de l'âge de la femme se traduisait essentiellement par une augmentation des trisomies autosomiques du groupe D (c'est-à-dire les chromosomes 13, 14, 15) et du groupe G (c'est-à-dire les chromosomes 21 et 22). Ils ont également envisagé l'effet de l'âge de l'homme sur l'augmentation du risque de trisomie autosomique, mais ils concluent que l'effet de l'âge de la femme est prépondérant. Cette conclusion a été corroborée par d'autres travaux (Hassold 1985 ; Hook 1985 ; Morton 1988 ; Abruzzo 1995). Par ailleurs, au niveau des spermatozoïdes, l'âge de l'homme ne semble pas se traduire par une augmentation du risque d'anomalie chromosomique de nombre (Martin 1987, cf. Tableau 9.5). L'augmentation du risque de trisomie autosomique (en particulier sur les chromosomes acrocentriques) chez les conceptus serait liée principalement à une augmentation du risque de non-disjonction durant la première division méiotique de l'ovule (Boué 1985 : 13, tableau 10 ; Abruzzo 1995).

²¹ Quelques notions de génétique sont nécessaires à la lecture de ce paragraphe : elles sont présentées dans l'annexe C, « Notions de génétique ».

Ces premiers résultats semblent donc indiquer un rôle prépondérant de l'âge de la femme pour expliquer l'augmentation du risque de décès d'origine chromosomique. Cependant, des pistes plus indirectes amènent à s'interroger sur le possible effet de l'âge de l'homme sur la qualité du conceptus. Nous allons en présenter quatre.

Premièrement, l'âge de l'homme pourrait avoir un effet négatif sur les trisomies autosomiques. Ainsi, en insémination artificielle avec sperme de donneur, Thépot *et al.* (1993, 1996) ont observé à partir de 11 535 grossesses, un âge des donneurs plus élevé ($37,4 \pm 7,8$ ans) parmi les grossesses présentant une trisomie 21 que parmi les grossesses normales ($34,5 \pm 6,0$ ans).

Deuxièmement, au niveau des spermatozoïdes, l'âge de l'homme semble se traduire par une augmentation du risque :

- D'anomalie de structure (Tableau 9.5) (Martin 1987).

Tableau 9.5 : Anomalies chromosomiques spermatiques en fonction de l'âge
(Martin 1987 : 490, tableau 2)

Age de l'homme (en années)	Pourcentage moyen d'anomalies :	
	Hyperhaploïdie	Structurelle
20-24 ans	3,7	2,8
25-29 ans	0,8	2,2
30-34 ans	1,3	3,3
35-39 ans	1,3	7,8
40-44 ans	0	7,7
≥ 45 ans	0	13,6

Population d'étude : 30 hommes féconds (5 hommes dans chaque classe d'âge).

- De disomie sur le chromosome sexuel : (24,XX) (24,YY) (24,XY) (Robbins 1995 ; Griffin 1995).

Dans les anomalies du conceptus, les trisomies sexuelles et les monosomies sexuelles sont d'ailleurs majoritairement liées à la présence ou à l'absence d'un chromosome paternel :

- * Lorsqu'un conceptus présente une monosomie sexuelle (45,X)²², le chromosome sexuel manquant est le chromosome paternel dans 75-80% des cas (Boué 1985 : 18 ; Jacobs 1989).

²² Boué *et al.* (1985 : 18) indiquent que les monosomies sexuelles, (45,X), représentent 15 à 25% des anomalies chromosomiques parmi les décès de conceptus anormaux.

- * Lorsqu'un conceptus présente un syndrome de Klinefelter, c'est-à-dire une trisomie sexuelle (47, XXY), le chromosome sexuel supplémentaire est paternel dans la moitié des cas (Jacobs 1989 ; Lorda-Sanchez 1992)²³. D'autre part, Lorda-Sanchez *et al.* indiquent que chez les enfants atteints de ce syndrome, l'âge moyen du père est significativement plus élevé lorsque le chromosome supplémentaire est d'origine paternel ($35,7 \pm 6,5$ ans) que lorsqu'il est d'origine maternel ($31,6 \pm 7,6$ ans). Ce résultat ne se retrouve pas avec l'âge de la mère : l'âge maternel ne varie pas, que le chromosome supplémentaire soit d'origine paternel ($29,6 \pm 5,5$ ans) ou maternel ($29,3 \pm 8,1$ ans).

Troisièmement, différentes études ont mis en évidence une augmentation du risque de maladies génétiques autosomiques dominantes chez les enfants de pères âgés (MacIntosh 1995 ; Olshan 1994 ; Lian 1986 ; Friedman 1981 ; Vogel 1975 ; Jones 1975 ; Murdoch 1972 ; Penrose 1955), par exemple dans le cas de l'achondroplasie, de la maladie d'Alpert, de la fibrodysplasie ossifiante malformative ou du syndrome de Marfan. Cette augmentation est importante : le risque de maladie autosomique dominante chez les enfants de pères âgés de 40 ans est comparable au risque de syndrome de Down chez les enfants de mères âgées de 35-40 ans (Friedman 1981). Cet effet de l'âge de l'homme est lié à l'apparition de mutations nouvelles autosomiques dominantes dans les chromosomes spermatiques avec l'âge de l'homme. La principale hypothèse proposée pour expliquer l'origine de ces mutations dans les chromosomes paternels est l'hypothèse d'« erreurs de copie » (« the copy error hypothesis ») (Penrose 1955) : à partir de la puberté, les spermatogonies se multiplient sans cesse, à 35 ans, on estime que les spermatozoïdes sont issus d'à peu près 540 divisions, durant lesquelles le risque d'erreur de recopie du message génétique s'est cumulé. Cependant, cette hypothèse d'« erreurs de copie » est discutée et pourrait être insuffisante pour expliquer ces observations (Risch 1987).

Quatrièmement, certaines études avancent l'hypothèse de caractéristiques "négatives" chez les enfants nés de pères âgés (ne présentant pas, par ailleurs, d'anomalie génétique apparente).

²³ En cas de trisomie (47, XYY), le chromosome sexuel supplémentaire est toujours paternel. En cas de trisomie (47, XXX), le chromosome sexuel supplémentaire est généralement d'origine maternel (Jacobs 1989).

- Garilov et Garilova (1997, 1998) ont conclu à une espérance de vie plus faible chez les filles de pères âgés. A partir de l'étude de 700 familles nobles européennes au XVIII^{ème} siècle, les auteurs observent une baisse de 3 ans en moyenne de l'espérance de vie chez les filles nées de pères âgés d'une cinquantaine d'années par rapport aux filles nées de pères âgés d'une trentaine d'années. Par contre, aucune différence n'a pu être mise en évidence sur l'espérance de vie des fils. Ce résultat les amène à s'interroger sur l'existence de mutations sur le chromosome X paternel avec l'âge de l'homme.
- Zhang *et al.* (1999) indiquent que le risque de cancer de la prostate chez les hommes augmenterait avec l'âge du père à la naissance (par contre, aucun effet de l'âge de la mère n'est mis en évidence). De manière plus générale, un lien entre risque de cancer et âge du père à la naissance a été suggéré (Wilcox 1988b).

Conclusion

L'effet de l'âge de la femme sur la fertilité du couple se traduit par une baisse des fécondabilités (totale et reconnaissable) après 37 ans et par une baisse de la fécondabilité effective après 30 ans. De plus, l'âge de la femme se traduit par un allongement de la durée des cycles menstruels et donc pas une diminution du nombre de "tentatives" possibles par le couple pour une période de temps donnée. Ce deuxième effet vient se cumuler au premier.

Nous n'avons pas pu mettre en évidence d'effet de l'âge de l'homme sur les fécondabilités (totale, reconnaissable, effective). Par contre, nous avons montré une nette variation de la fécondabilité totale en fonction des caractéristiques spermatiques.

Les estimations des fécondabilités (reconnaissable et effective) présentent différentes limites liées à l'estimation du paramètre P_v du modèle. En effet, l'étude du risque de décès du conceptus pose différents problèmes : (i) absence d'estimation du niveau du risque de décès pré-implantatoire, (ii) absence d'étude sur l'effet conjoint de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme.

Conclusion (3^e partie)

L'objectif de cette troisième partie était d'étudier les effets de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme sur la fertilité du couple à partir d'un modèle biologique :

$$P = P_o \times P_f \times P_v$$

Ce type de modèle avait déjà été envisagé ; mais sans que le rôle de l'homme soit explicité : la femme était présente à travers sa probabilité d'ovulation (P_o) alors que le rôle de l'homme n'était pas précisé : par exemple, la notion de spermatozoïde n'apparaissait pas. La première étape était donc de réfléchir au moyen "d'introduire" l'homme dans le modèle biologique de la fertilité.

Nous avons développé ce modèle biologique de base, en analysant le terme P_f , la probabilité de fécondation. A partir de modèles existants que nous avons développés, nous avons proposé une modélisation de la probabilité de fécondation en fonction des caractéristiques spermatiques de l'homme (et de l'activité sexuelle du couple). Nous avons estimé les paramètres de ce modèle à partir de sources secondaires (en particulier pour le paramètre P_e). Ces estimations nécessiteraient néanmoins d'être précisées avec une analyse directe de données. Le modèle proposé met en évidence une forte variation de la probabilité de fécondation en fonction des caractéristiques spermatiques (même lorsque ces dernières sont considérées comme "normales").

A partir de ce modèle, nous avons étudié les effets de l'âge.

En ce qui concerne l'âge de la femme, nous avons rejeté la notion "d'effet de l'âge chronologique de la femme" au profit de la notion "d'effet de l'âge gynécologique de la femme". Cette notion d'âge gynécologique permet de prendre en compte le calendrier de chaque femme (âge à la ménarche et âge à la ménopause) et de contrôler l'hétérogénéité inter-femmes liée à cet effet de calendrier. Cette notion d'âge gynécologique a été appliquée à la fois à la durée des cycles menstruels et à la probabilité d'ovulation. Cette notion amène à mettre en évidence un effet de l'âge

(gynécologique) de la femme sur la probabilité d'ovulation beaucoup plus net. Avec un tel effet de l'âge de la femme sur la probabilité d'ovulation, nous obtenons des estimations de la fécondabilité totale qui diminue de manière plus précoce et plus importante que dans le modèle de Wood et Weinstein (1988).

En ce qui concerne l'âge de l'homme, nous avons analysé les travaux étudiant les variations des caractéristiques spermatiques avec l'âge de l'homme. Ces travaux ne permettent pas de conclure à une baisse significative de ces caractéristiques avec l'âge. Du coup, aucun effet de l'âge de l'homme n'a pu être mis en évidence dans le modèle. Il faut néanmoins souligner que les travaux analysant les effets de l'âge de l'homme sur le sperme présentent différentes limites, et que des travaux complémentaires seraient nécessaires pour pouvoir affirmer l'absence d'effet de l'âge de l'homme sur les caractéristiques spermatiques. Notre modèle biologique ne nous a donc pas permis de progresser sur l'effet de l'âge de l'homme. Cependant, ce travail a permis une première réflexion sur la place de l'homme dans ce type de modèle. Il amène également à discuter l'importance des caractéristiques spermatiques sur la fécondabilité.

Enfin, nous avons analysé le risque de décès. Nous avons vu que cette étude présentait différentes limites : l'impossibilité d'estimer le risque de décès pré-implantatoire, le manque d'estimation du niveau du risque de décès en fonction de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme.

Conclusion (générale)

Quelles sont les variations de la fertilité avec l'âge ? Partant de cette question, nous avons vu (première partie) que cette problématique devait être affinée : la notion de fertilité se définit au niveau du couple et elle est susceptible de varier en fonction de l'âge de la femme (facteur déjà bien connu), mais également en fonction de l'âge de l'homme (facteur qui n'a pratiquement jamais été abordé). Pour traiter cette question, deux pistes de recherche ont été envisagées.

Dans un premier temps (deuxième partie), nous avons traité les données d'une enquête multicentrique européenne. A partir de modèles logistiques, nous avons analysé l'âge du couple : cette variable à deux dimensions permet d'étudier simultanément les âges des conjoints qui sont fortement corrélés. Ce travail amène à conclure que la baisse de la fertilité est liée principalement à la conjonction de deux facteurs : la rencontre entre une femme âgée de plus de 35 ans et un homme âgé de plus de 40 ans. Cette recherche met en évidence l'importance du couple pour étudier les effets de l'âge : la notion d'altération de la fertilité liée à l'âge doit être analysée en prenant en compte le couple, c'est-à-dire l'âge de la femme et l'âge de l'homme. Cette notion d'intrication des paramètres féminins et masculins mise en évidence sur l'effet de l'âge dans cette recherche avait déjà été soulignée dans l'étude des causes de l'infécondité du couple : « Si la reproduction a tant bénéficié de la méthodologie épidémiologique c'est qu'elle réunissait toutes les conditions pour dérouter la démarche médicale classique, tout d'abord parce que cette fonction dans sa normalité, comme dans ses expressions pathologiques, n'est pas, à l'image des autres fonctions, affaire d'un individu, mais d'un couple. C'est à dire que tout bilan la concernant va résulter du jeu complémentaire de deux sous-ensembles, l'un masculin, l'autre féminin, jeu compensatoire qui permettra à tel partenaire légèrement déficient de se révéler fertile avec un partenaire surdoué de ce point de vue alors qu'il sera pris pour stérile s'il est associé à un partenaire lui-même légèrement insuffisant. Comment le médecin ne serait-il pas piégé dans l'abord d'un tel

problème, conditionné qu'il est à la recherche d'une cause unique et univoque à toute pathologie ? » (David 1988 : 1).

Dans un deuxième temps (troisième partie), nous avons construit un modèle biologique. Cette piste de recherche n'a été que peu explorée jusqu'à présent. Pour la femme, nous avons montré que la notion d'âge prise au sens classique, c'est-à-dire l'âge chronologique, était insuffisante pour comprendre l'évolution des paramètres féminins de la fertilité. Pour cette étude, il est nécessaire de prendre en compte l'âge gynécologique de la femme, c'est-à-dire un âge qui rend compte de l'hétérogénéité inter-femmes (cette hétérogénéité se caractérise par la variabilité des âges à la ménarche et à la ménopause). Pour l'homme, la première étape était de chercher le moyen de le prendre en compte dans un tel modèle. A partir d'un modèle animal existant, nous avons proposé un nouveau modèle, applicable à l'homme, et qui exprime la probabilité de fécondation en fonction de l'activité sexuelle du couple et du nombre de spermatozoïdes morphologiquement normaux par millilitre de sperme. Nous avons estimé les paramètres de ce modèle à partir de sources secondaires. Les estimations proposées permettent bien d'ajuster les données d'enquêtes (à un facteur multiplicatif près qui reste inconnu : le risque de décès avant la nidation de l'œuf). Cependant, ces estimations nécessiteraient d'être affinées. De plus, cette démarche butte au manque de résultat des études analysant les effets de l'âge de l'homme sur les paramètres spermatiques. Ce modèle ne permet donc pas de mettre en évidence un effet de l'âge de l'homme sur la probabilité de fécondation. Au total, ce modèle biologique permet de mieux comprendre les effets de l'âge de la femme sur la fertilité du couple, mais son intérêt reste limité pour l'étude de l'âge de l'homme. Il met néanmoins en avant le rôle de l'homme, à partir de ses caractéristiques spermatiques, sur la probabilité de fécondation.

Cet travail met donc en évidence une diminution de la fertilité des couples avec l'âge, en particulier lorsque la femme est âgée de plus de 35 ans et l'homme de plus de 40 ans. Cette recherche amène surtout à réfléchir sur la notion d'âge : de la notion d'âge de la femme et d'âge de l'homme, nous sommes passé à celle d'âge du couple ; de la notion d'âge chronologique, nous sommes passé à celle d'âge gynécologique. L'étude des effets de l'âge sur la fertilité des couples nécessite donc de préciser la notion d'âge.

A partir de là, de nouvelles questions apparaissent :

- Peut-on appliquer la notion d'âge gynécologique (définie pour l'étude de la fertilité féminine) dans l'étude de la fertilité masculine (on pourrait alors parler d'âge andrologique de l'homme) ?
- Quels seraient les apports d'une étude analysant les variations du risque de décès du conceptus en fonction de l'âge gynécologique ?
- Quels sont les effets de l'âge de l'homme après 45-50 ans ?
- Quels sont les paramètres masculins qui expliquent la baisse de la fertilité lorsque l'homme a plus de 40 ans ? Faut-il envisager d'autres paramètres que les paramètres spermatiques "classiques" pour comprendre le rôle de l'homme dans la baisse de la fertilité, et plus particulièrement pour comprendre le rôle de l'homme dans l'augmentation du risque de fausse couche ?

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

- ABDALLA H.I. WREN M.E. THOMAS A. KOREA L. 1997. Age of the uterus does not affect pregnancy or implantation rates : a study of egg donation in women of different ages sharing oocytes from the same donor. *Human Reproduction*, 12, 4, 827-829.
- ABRAMSSON L. DUCHEK M. 1989. A prognostic score for subfertile men based on anamnestic data and semen variables. *International Journal of Andrology*, 12, 1, 1-9.
- ABRUZZO M.A. HASSOLD T.J. 1995. Etiology of nondisjunction in humans. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 25, supplément 26, 38-47.
- ADAMI H.O. BERGSTRÖM R. MÖHNER M. ZATONSKI W. STORM H. EKBOM A. TRETLI S. TEPPLO L. ZIEGLER H. RAHU M. GUREVICIUS R. STENGREVICIUS A. 1994. Testicular cancer in nine northern European countries. *International Journal of Cancer*, 59, 1, 33-38.
- ALBRECHT B.H. CRAMER D. SCHIFF I. 1982. Factors influencing the success of artificial insemination. *Fertility and Sterility*, 37, 6, 792-797.
- ALDERETE E. ESKENAZI B. SHOLTZ R. 1995. Effect of cigarette smoking and coffee drinking on time to conception. *Epidemiology*, 6, 4, 403-408.
- ALNOT M.-O. BUJAN L. 1995. Bilan 1994 des procréations avec don de gamètes : Fédération Française des CECOS. *Contraception, Fertilité, Sexualité*, 23, 7-8, 484-486.
- AMUZU B.J. SHAPIRO S.S. 1993. Variation in spontaneous abortion rate relates to the indication for therapeutic donor insemination. *Obstetrics and Gynecology*, 82, 1, 128-131.
- ANDERSON B.A. 1975. Male age and infertility. Results from Ireland prior to 1911. *Population Index*, 41, 4, 561-567.
- ANDRO A. HERTRICH V. 1998. Demand for contraception by Sahelian couples : are men and women expectations converging ? The case of Burkina Faso and Mali. In : *Seminar on men, family formation and reproduction*, Buenos-Aires, 13-15 mai 1998, IUSSP (éds.).
- ANSARY L.A. (AL). BABAY Z.A. 1994. Risk factors for spontaneous abortion : a preliminary study on Saudi women. *Journal of the Royal Society of Health*, 114, 4, 188-193.
- APTER D. VIHKO R. 1983. Early menarche, a risk factor for breast cancer indicates early onset of ovulatory cycles. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 57, 1, 82-86.
- APTER D. RAISANEN I. YLÖSTALO P. VIHKO R. 1987. Follicular growth in relation to serum hormonal patterns in adolescent compared with adult menstrual cycles. *Fertility and Sterility*, 47, 1, 82-88.
- AREY L.B. 1939. The degree of normal menstrual irregularity an analysis of 20,000 calendar records from 1,500 individuals. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 37, 12-19.
- ARMSTRONG E.G. EHRLICH P.H. BIRKEN S. SCHLATTERER J.P. SIRIS E. HEMBREE W.C. CANFIELD R.E. 1984. Use of a highly sensitive and specific immunoradiometric assay for detection of human chorionic gonadotropin in urine of normal, nonpregnant, and

- pregnant individuals. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 59, 5, 867-874.
- AUGER J. KUNSTMANN J.M. CZYGLIK F. JOUANNET P. 1995. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *New England Journal of Medicine*, 332, 281-285.
- AUGER J. 1997. Evolution de la fertilité de l'homme au cours des 20 dernières années. *Contraception, Fertilité, Sexualité*, 25, 6, 524-529.
- AURIAT N. 1996. Les défaillances de la mémoire humaine. *Travaux et Documents*, cahier n°136, Paris, Institut National d'Etudes Démographiques (INED) & Presses Universitaires de France (PUF) (éds.), 203 pages.
- AYALA C. STEINBERGER E. SMITH D.P. 1996. The influence of semen analysis parameters on the fertility potential of infertile couples. *Journal of Andrology*, 17, 6, 718-725.
- BAHAMONDES L. ALMA F.A. FAUNDES A. VERA S. 1994. Score prognosis for the infertile couple based on historical factors and sperm analysis. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 46, 3, 311-315.
- BAIRD D.D. WILCOX A.J. 1985. Cigarette smoking associated with delayed conception. *Journal of American Medical Association*, 253, 20, 2979-2983.
- BAIRD D.D. WEINBERG C.R. WILCOX A.J. MCCONNAUGHEY D.R. MUSEY P.I. 1991. Using the ratio of urinary oestrogen and progesterone metabolites to estimate day of ovulation. *Statistics in Medicine*, 10, 2, 255-266.
- BAIRD D.D. RAGAN N.B. WILCOX A.J. WEINBERG C.R. 1993. The relationship between reduced fecundability and subsequent foetal loss. Pg. 329-341, in *Biomedical and demographic determinants of reproduction*, Gray R. Leridon H. Spira A. (publié sous la direction de), New York, Clarendon Press Oxford (éds.), 482 pages.
- BAIRD D.D. WEINBERG C.R. SCHWINGL P. WILCOX A.J. 1994. Selection bias associated with contraceptive practice in time-to-pregnancy studies. Pg. 156-164, in : *Human reproduction ecology interactions of environment, fertility, and behavior*, Campbell K.L. Wood J.W. (publié sous la direction de), New York, New York Academy of Sciences (éds.), volume 709, 431 pages.
- BARNEA ER. ARRONET G.H. WEISSENBERG R. LUNENFELD B. 1980. Studies on polyspermia. *International Journal of Fertility*, 25, 4, 303-306.
- BARR A.B. MOORE D.J. PAULSEN C.A. 1971. Germinal cell loss during human spermatogenesis. *Journal of Reproduction and Fertility*, 25, 1, 75-80.
- BARRETT J.C. MARSHALL J. 1969. The risk of conception on different days of the menstrual cycle. *Population Studies*, 23, 3, 455-461.
- BARRETT J. 1971. Fecundability and coital frequency. *Population Studies*, 25, 309-313.
- BARRETT J.C. 1981. Délais des conceptions selon l'âge du père et de la mère. *Population*, 36, 4-5, 946-950.
- BARRETT J.C. 1982. Behavioural factors in natural fecundability : a theory. Pg. 423-435, in : *Les facteurs de la fertilité humaine (avec référence particulière au sexe masculin)*, Colloque INSERM Cargèse 21-23 septembre 1981, Spira A. Jouannet P. (publié sous la direction de), Paris, INSERM (éds.), 542 pages.

- BARRET J.C. 1986. The estimation of natural sterility. *Genus*, 42, 23-31.
- BASTIN M.-A. 1987 (mars). *Etude de la fertilité des femmes après les I.V.G.*. Thèse, soutenue à l'Université de Paris VII, Faculté de Médecine Lariboisière Saint-Louis.
- BEAN L.L. MINEAU G.P. 1986. The polygyny-fertility hypothesis : a re-evaluation. *Population Studies*, 40, 1, 67-81.
- BECKER S. 1993. The determinants of adolescent fertility with special reference to biological variables. Pg. 21-49, in : *Biomedical and demographic determinants of reproduction*, Gray R. Leridon H. Spira A. (publié sous la direction de), New York, Clarendon Press Oxford (éds.), 482 pages.
- BECKER S. 1996. Couples and reproductive Health. *Papers on Population*, Hopkins Population Center, WP 96-02, 58 pages.
- BECKER S. 1996b. Couples and reproductive health : a review of couple studies. *Studies in Family Planning*, 27, 6, 291-306.
- BELAÏSCH-ALLART J. SELE B. 1990. Procréations médicalement assistées à 40 ans. *Contraception, Fertilité, Sexualité*, 18, 7-8, 595-597.
- BENDER S. 1969. Premenarchal pregnancy. *British Medical Journal*, 1, 646, 760.
- BENGTSSON C. LINDQUIST O. REDVALL L. 1981. Menstrual status and menopausal age of middle-aged Swedish women. A population study of women in Goteborg 1968-69 and 1974-75. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavia*, 60, 3, 269-275.
- BERGSTROM R. ADAMI H.O. MOHNER M. ZATONSKI W. STORM H. EKBOM A. TRETLI S. TEPPLO L. AKRE O. HAKULINEN T. 1996. Increase in testicular cancer incidence in six European countries : a birth cohort phenomenon. *Journal of the National Cancer Institute*, 88, 11, 727-733.
- BIDEAU A. PERRENOUD A. 1981. Remariage et fécondité. Contribution à l'étude des mécanismes de récupération des populations anciennes. Pg. 547-559, in : *Marriage and remarriage in populations of the past*, Dupâquier J. Hélin E. Laslett P. Livi-Bacci M. Sogner S. (publié sous la direction de.), London - New York - Toronto - Sydney - San Francisco, Academic Press (éds.), 663 pages.
- BIRABEN J.-N. 1996. Le rôle des maladies sexuellement transmissibles en démographie historique. *Population*, 51, 4-5, 1041-1057.
- BLACKWELL J.M. ZANEVELD L.J. 1992. Effect of abstinence on sperm acrosin, hypoosmotic swelling, and other semen variables. *Fertility and Sterility*, 58, 4, 798-802.
- BLAKE J. 1985. The fertility transition : continuity or discontinuity with the past ? Pg. 393-414, in : *Proceedings of the international union for the scientific study of population conference, Florence, Liège* : Oridina (éds.).
- BLAYO C. 1989. L'avortement en Europe. *Espace, Populations, Sociétés*, 2, 225-238.
- BLOCK E. 1952. Quantitative morphological investigations of the follicular system in women : variations at different ages. *Acta Anatomica*, 14, 108-123.
- BLOCK E. 1953. A quantitative morphological investigation of the follicular system in newborn female infants. *Acta Anatomica*, 17, 3, 201-206.

- BLONDEL B. DU MAZAUBRUN C. BREART G. 1996. *Enquête Nationale Périnatale 1995*. Rapport de fin d'étude, INSERM (éds.), 19 pages.
- BOBAK M. MARMOT M. 1996. East-West life expectancy gap and socio-economic change. Pg. 17-44, in : *East-West life expectancy gap in Europe : environmental and non-environmental determinants*, Hertzman C. Kelly S. Bobak M. (publié sous la direction de), Dordrecht - Boston - London, Kluwer Academic Publishers (éds.), 235 pages.
- BOKLAGE C.E. 1990. Survival probability of human conceptions from fertilization to term. *International Journal of Fertility*, 35, 2, 75-94.
- BOLDSSEN J.L. JEUNE B. 1985. Alderen for menopausens indtraeden. *Ugeskrift for Læger*, 147, 3641-3642.
- BOLDSSEN J.L. JEUNE B. 1990. Distribution of age at menopause in two Danish samples. *Human Biology*, 62, 2, 291-300.
- BOLÚMAR F. OLSEN J. BOLDSSEN J. 1996. Smoking reduces fecundity : a European multicenter study on infertility and subfecundity. *American Journal of Epidemiology*, 143, 6, 578-587.
- BONDE J.P. GIWERCMAN A. ERNST E. 1996. Identifying environmental risk to male reproductive function by occupational sperm studies : logistics and design options. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 53, 8, 511-519.
- BONDE J.P. HJØLLUND H. KOLSTAD H. ABELL A. SOLVEIG A. LARSEN B. 1997. Environmental semen studies : is infertility increased by a decline in sperm count ? Pg. 19-24, in : *International Symposium on Environment, Lifestyle & Fertility* (Book of Abstracts), 7-10 décembre 1997, Scandinavian Congress Center - Aarhus - Denmark, 180 pages.
- BONDE J.P. KOLD JENSEN T. BRIXEN LARSEN S. ABELL A. SCHEIKE T. HJØLLUND N.H. KOLSTAD H.A. ERNST E. GIWERCMAN A. SKAKKEBAEK N.E. KEIDING N. OLSEN J. 1998. Year of birth and sperm count in 10 Danish occupational studies. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 24, 5, 407-413.
- BONDE J.P. ERNST E. JENSEN T.K. HJØLLUND N.H. KOLSTAD H. HENRIKSEN T.B. SCHEIKE T. GIWERCMAN A. OLSEN J. SKAKKEBAEK N.E. 1998b. Relation between semen quality and fertility : a population-based study of 430 first-pregnancy planners. *The Lancet*, 352, 9135, 1172-1177. Comment in : *Lancet*, 1998, 352, 9143, 1861-1862.
- BONDE J.P. JOFFE M. DANSCHER G. APOSTOLI P. BISANTI L. GIWERCMAN A. KOLSTAD H.A. THONNEAU P. ROELEVELD N. VANHOORNE M. 1999. Objectives, designs and populations of the European Asclepios study on occupational hazards to male reproductive capability. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 25, supplément 1, 49-61, discussion 76-78.
- BONDE J.P. HJØLLUND N.H. KOLSTAD H.A. ABELL A. LARSEN S.B. 1999b. Environmental semen studies - is infertility increased by a decline in sperm count ? *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 25, supplément 1, 12-16, discussion 76-78.
- BONGAARTS J. 1975. A method for the estimation of fecundability. *Demography*, 12, 4, 645-660.

- BONGAARTS J. 1978. A framework for analyzing the proximate determinants of fertility. In : *The Population Council*, New York, 49 pages
- BONGAARTS J. 1978b. A framework for analyzing the proximate determinants of fertility. *Population and Development Review*, 4, 1, 105-132.
- BONGAARTS J. 1979. Malnutrition and fecundity : a summary of evidence. *Center of Policy Studies*, 51, 27 pages.
- BONGAARTS J. 1982. Infertility after age 30 : a false alarm. *Family Planning Perspectives*, 1, 14, 75-78.
- BONGAARTS J. POTTER R.G. 1983. *Fertility, biology and behavior : an analysis of the proximate determinants*. New York - London - Paris, Academic Press (éds.), 230 pages.
- BONGAARTS J. 1983b. The proximate determinants of natural marital fertility. Pg. 103-138, in : *Determinants of fertility in developing countries : supply and demand for children*, volume 1, Bulatao R.A., Lee R.D. (publié sous la direction de), New York - London, Academic Press (éds.), 644 pages.
- BONNEUIL N. 1997. Transformation of the French demographic landscape 1806-1906. Oxford, Clarendon Press, 218 pages.
- BORDSON B.L. LEONARDO V.S. 1991. The appropriate upper age limit for semen donors a review of the genetic effects of paternal age. *Fertility and Sterility*, 56, 3, 397-401.
- BORSOS A. LAMPE L.G. BALOGH A. CSOKNYAY J. DITROI F. 1986. Ovarian function immediately after the menarche. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 24, 3, 239-242.
- BOSTOFTE E. SERUP J. REBBE H. 1982. Relation between sperm count and semen volume, and pregnancies obtained during a twenty-year follow-up period. *International Journal of Andrology*, 5, 3, 267-275.
- BOSTOFTE E. SERUP J. REBBE H. 1982b. Relation between morphologically abnormal spermatozoa and pregnancies obtained during a twenty-year follow-up period. *International Journal of Andrology*, 5, 4, 379-386.
- BOSTOFTE E. SERUP J. REBBE H. 1983. Relation between spermatozoa motility and pregnancies obtained during a twenty-year follow-up period spermatozoa motility and fertility. *Andrologia*, 15, 6, 682-686.
- BOUÉ J. BOUÉ A. LAZAR P. 1975. Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions. *Teratology*, 12, 1, 11-26.
- BOUÉ A. BOUÉ J. GROPP A. 1985. Cytogenetics of pregnancy wastage. *Advances in Human Genetics*, 14, 1-57.
- BOULEGUE D. JANNY L. POULY J.L. BOUCHER D. HERMABESSIERE J. 1999. Fertilité de l'homme en fonction de l'âge. *Andrologie*, 9, 1, 9-27.
- BOURGEOIS-PICHAT J. 1950. Mesure de la fécondité des populations. *Travaux et Documents*, cahier n°12, Paris, Presses Universitaires de France (PUF) (éds.), 150 pages.

- BOUYER J. HEMON D. CORDIER S. DERRIENNIC F. STÜCKER I. STENDEL B. CLAVEL J. 1993. *Epidémiologie : principes et méthodes quantitatives*. Paris, INSERM (éds.), 498 pages.
- BOUYER J. THARAUX-DENEUX C. COSTE J. JOB-SPIRA N. 1996. Grossesse extra-utérine : des facteurs liés à des anomalies de l'œuf ? *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*, 44, 2, 101-110.
- BOUYER J. COSTE J. FERNANDEZ H. JOB-SPIRA N. 1998. Tabac et grossesse extra-utérine. Arguments en faveur d'une relation causale. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*, 46, 2, 93-99.
- BOZON M. 1990. Les femmes et l'écart d'âge entre conjoints : une domination consentie. I. Types d'union et attentes en matière d'écart d'âge. *Population*, 45, 2, 327-360. II. Modes d'entrée dans la vie adulte et représentations du conjoint. *Population*, 45, 3, 565-602.
- BOZON M. 1998. Amour, désir et durée. Cycle de la sexualité conjugale et rapports entre hommes et femmes. Pg. 175-232, in : *La sexualité au temps du SIDA*, Bajos N. Bozon M. Ferrand A. Giami A. Spira A. Groupe ACSF. (publié sous la direction de), Paris, Presses Universitaires de France (éds.), 499 pages.
- BRACKEN M.B. BRYCE-BUCHANAN C. SRISUPHAN W. HOLFORD T.R. SILTEN R. 1986. Risk of late first and second trimester miscarriage after induced abortion. *American Journal of Perinatology*, 3, 2, 84-91.
- BRAMBILLA D.J. MCKINLAY S.M. 1989. A prospective study of factors affecting age at menopause. *Journal of Clinical Epidemiology*, 42, 11, 1031-1039. Erratum publié dans : *Journal of Clinical Epidemiology*, 43, 5, 537.
- BRECKENRIDGE M.B. 1983. *Age, time, and fertility : applications of exploratory data analysis*. New York - London - Paris - San Diego - San Francisco - São Paulo - Sydney - Tokyo - Toronto, Academic Press (éds.), 319 pages.
- BREMNER W.J. VITIELLO M.V. PRINZ P.N. 1983. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 56, 6, 1278-1281.
- BRIGHAM Y. C. HERBERT C. N. JOHN E. F. HOWARD P. GEORGE K. J. (publié sous la direction de). 1990. *The Mormon presence in Canada*. Edmonton, University of Alberta Press, 382 pages.
- BROMBERGER J.T. MATTHEWS K.A. KULLER L.H. WING R.R. MEILAHN E.N. PLANTINGA P. 1997. Prospective study of the determinants of age at menopause. *American Journal of Epidemiology*, 145, 2, 124-133.
- BROMWICH P. COHEN J. STEWART I. WALKER A. 1994. Decline in sperm counts : an artefact of changed reference range of "normal" ? *British Medical Journal*, 309, 6946, 19-22.
- BROUARD N. 1977. Evolution de la fécondité masculine depuis le début du siècle. *Population*, 32, 6, 1123-1158.
- BUJAN L. 1985 (juillet). *Biologie de la reproduction : contribution à l'épidémiologie de la fertilité masculine : étude rétrospective d'une population d'hommes inféconds*.

- Thèse, soutenue à l'Université Paul Sabatier, Faculté de Médecine de Toulouse, 162 pages.
- BUJAN L. MIEUSSET R. MONDINAT C. MANSAT A. PONTONNIER F. 1988. Sperm morphology in fertile men and its age related variation. *Andrologia*, 20, 2, 121-128.
- BUJAN L. 1998. Environnement et spermatogenèse. *Contraception, Fertilité, Sexualité*, 26, 1, 39-48.
- BURNS-COX N. GINGELL C. 1997. The andropause : fact or fiction ? *Postgraduate Medicine*, 73, 863, 553-556.
- CALAMERA J.C. GIOVENCO P. BRUGO S. DONDERO F. NICHOLSON R.F. 1987. Adenosine 5 triphosphate (ATP) content and acrosin activity in polyzoospermic subjects. *Andrologia*, 19, 4, 460-463.
- CAMPBELL K.L. 1985. Methods of monitoring ovarian function and predicting ovulation. *Research Frontiers in Fertility Regulation*, 3, 1-16.
- CAMPBELL K.L. WOOD J.W. 1988. Fertility in traditional societies. Pg. 39-69, in : *Natural human fertility : social, biological determinants*, Diggory P. Potts M. Teper S. (publié sous la direction de), London, Macmillan (éds.), 201 pages.
- CANO F. SIMÓN C. REMOHÍ J. PELLICER A. 1995. Effect of aging on the female reproductive system : evidence for a role of uterine senescence in the decline in female fecundity. *Fertility and Sterility*, 64, 3, 584-589.
- CAPP K. La communauté hutterite : un monde en état de grâce. *Http : // www.arkham.be / photo / CurExp / capp.htm*.
- CARLSEN E. GIWERCMAN A. KEIDING N. SKAKKEBÆK N.E. 1992. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *British Medical Journal*, 305, 609-613.
- CARLSEN E. GIWERCMAN A. KEIDING N. SKAKKEBAEK N.E. 1995. Declining semen quality and increasing incidence of testicular cancer : is there a common cause ? *Environmental Health Perspectives*, 103, supplément 7, 137-139.
- CARTWRIGHT A. 1976. *How many children ?* London, Routledge and Kegan Paul (éds.).
- CAVALLO F. RUSSO R. ZOTTI C. CAMERLENGO A. RUGGENINI A.M. 1995. Moderate alcohol consumption and spontaneous abortion. *Alcohol and Alcoholism*, 30, 2, 195-201.
- CAZZOLA A. 1994. A profile of the female cycle length. *Statistica*, LIV, 4, 455-479.
- CECOS FÉDERATION. LANSAC J. 1993. Artificial insemination with frozen donor semen : a model to appreciate human fecundity. Pg. 231-242, in : *Biomedical and demographic determinants of reproduction*, Gray R. Leridon H. Spira A. (publié sous la direction de), New York, Clarendon Press Oxford (éds.), 482 pages.
- CHABY L. 1991. L'andropause ou l'ère du soupçon. *Gérontologie et Société*, 56, 64-72.
- CHAMPSAUR P. 1996. *Enquête sur l'emploi de 1996. Résultats détaillés*. Paris, Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) (éds.), 208 pages.
- CHAN S.Y. TANG L.C. TANG G.W. HO P.C. WANG C. 1986. Spermatozoal fertilizing capacity in polyzoospermia : a preliminary study. *Andrologia*, 18, 2, 208-213.

- CHARBONNEAU H. 1980. Jeunes femmes et vieux maris : la fécondité des mariages précoces. *Population*, 6, 1101-1122.
- CHARBONNEAU H. 1995. Louis Henry et la démographie historique. *Population*, 50, 6, 1663-1672.
- CHARD T. GRUDZINSKAS J.G. 1987. Early pregnancy factor. *Biological Research in Pregnancy and Perinatology*, 8, 2 2D Half, 53-56.
- CHECK J.H. EPSTEIN R. LONG R. 1991. Effect of time interval between ejaculations on semen parameters. *Archives of Andrology*, 27, 2, 93-95.
- CHEN C. JONES W.R. BASTIN F. FORDE C. 1985. Monitoring embryos after in vitro fertilization using early pregnancy factor. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 442, 420-428.
- CHESNAIS J.-C. 1986. La transition démographique : étapes, formes, implications économiques. Etude de séries temporelles (1720-1984) relatives à 67 pays. *Travaux et Documents*, cahier n°113, Paris, Institut National d'Etudes Démographiques (INED) & Presses Universitaires de France (PUF) (éds.), 580 pages.
- CHESNAIS J.-C. 1992. The demographic transition : stages, patterns, and economic implications. A longitudinal study of sixty-seven countries covering the period 1720-1984. Oxford - New York, Clarendon Press (éds.), 634 pages.
- CHIA S.E. ONG C.N. TSAKOK F.M. 1994. Effects of cigarette smoking on human semen quality. *Archives of Andrology*, 33, 3, 163-168.
- CHIAZZE L. BRAYER F.T. MACISCO J.J. PARKER M.P. DUFFY B.J. 1968. The length and variability of the human menstrual cycle. *Journal of American Medical Association*, 203, 6, 377-380.
- CHOW W.H. DALING J.R. WEISS N.S. VOIGT L.F. 1988. Maternal cigarette smoking and tubal pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*, 71, 2, 167-170.
- CITTADINI E. PALERMO R. 1989. Infertility in advanced reproductive age. Results of in vitro fertilization and embryo transfer according to the woman's age. *Acta Europaea Fertilitatis*, 20, 5, 285-297.
- CLARKE F.M. 1992. Identification of molecules and mechanisms involved in the 'early pregnancy factor' system. *Reproduction, Fertility, and Development*, 4, 4, 423-433.
- CLAUSAGER-MADSEN L. YTTING H. 1942. Undersøgelser over menarchens og menopauseens indtræden i by-og landbefolkningen. *Nordisk Medicin*, 16, 3677-3681.
- CNATTINGIUS S. HAGLUND B. MEIRIK O. 1988. Cigarette smoking as risk factor for late fetal and early neonatal death. *British Medical Journal*, 297, 6643, 258-261.
- COALE A.J. MCNEIL D.R. 1972. The distribution by age at first marriage in a female cohort. *Journal of the American Statistical Association*, 67, 743-749.
- COALE A.J. TRUSSELL J. 1974. Model fertility schedules : variations in the age structure of childbearing in human populations. *Population Index*, 40, 2, 185-258. Erratum dans *Population Index*, 1975, 41, 3, 572.
- COHEN J. FEHILLY C.B. WALTERS D.E. 1985. Prolonged storage of human spermatozoa at room temperature or in a refrigerator. *Fertility and Sterility*, 44, 2, 254-262.

- COHEN J. 1995. Petite histoire sur la fertilité humaine : pourquoi - pour quoi ? *Contraception, Fertilité, Sexualité*, 23, 5, 315, 318.
- COLEMAN D.A. 2000. Male fertility trends in industrial countries : theories in search of some evidence. Pg. 29-60, in : *Fertility and the male life-cycle in the era of fertility decline*, Bledsoe C. Lerner S. Guyer J.I. (publié sous la direction de), New York, Oxford University Press, 376 pages.
- COLLINS J.A. WRIXON W. JANES L.B. WILSON E.H. 1983. Treatment-independent pregnancy among infertile couples. *New England Journal of Medicine*, 309, 20, 1201-1206.
- COLLINS W.P. 1984. An overview of hormone determinations used to validate or predict ovulation. *Paper presented at the Expect meeting on methods for monitoring ovarian cycles*, Family Health International, Research Triangle Park, North Carolina (december 1984).
- COOPER T.G. KECK C. OBERDIECK U. NIESCHLAG E. 1993. Effects of multiple ejaculations after extended periods of sexual abstinence on total, motile and normal sperm numbers, as well as accessory gland secretions, from healthy normal and oligozoospermic men. *Human Reproduction*, 8, 8, 1251-1258.
- COSTE J. JOB-SPIRA N. FERNANDEZ H. 1991. Increased risk of ectopic pregnancy with maternal cigarette smoking. *American Journal of Public Health*, 81, 2, 199-201.
- COSTE J. JOB-SPIRA N. FERNANDEZ H. 1991b. Risk factors for spontaneous abortion : a case-control study in France. *Human Reproduction*, 6, 9, 1332-1337.
- COSTE J. MANDEREAU L. PESSIONE F. BREGU M. FAYE C. HEMON D. SPIRA A. 1991c. Lead-exposed workmen and fertility : a cohort study on 354 subjects. *European Journal of Epidemiology*, 7, 2, 154-158.
- COSTE J. JOB-SPIRA N. FERNANDEZ H. PAPIERNIK E. SPIRA A. 1991d. Risk factors for ectopic pregnancy: a case-control study in France, with special focus on infectious factors. *American Journal of Epidemiology*, 133, 9, 839-849.
- COULAM C.B. JOHNSON P.M. RAMSDEN G.H. WAGENKNECHT D.R. FAULK W.P. MCINTYRE J.A. ANNEGERS J.F. 1989. Occurrence of ectopic pregnancy among women with recurrent spontaneous abortion. *American Journal of Reproductive Immunology*, 21, 3-4, 105-107.
- COX D.R. OAKES D. 1984. *Analysis of survival data*. London, New York, Chapman and Hall (éds.), 201 pages.
- CURTIS K.M. SAVITZ D.A. ARBUCKLE T.E. 1997. Effects of cigarette smoking, caffeine consumption, and alcohol intake on fecundability. *American Journal of Epidemiology*, 146, 1, 32-41.
- CZEIZEL A. BOGNAR Z. ROCKENBAUER M. 1984. Some epidemiological data on spontaneous abortion in Hungary, 1971-80. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 38, 2, 143-148.
- DAMON A. DAMON S.T. REED R.B. VALADIAN I. 1969. Age at menarche of mothers and daughters, with a note of accuracy of recall. *Human Biology*, 41, 2, 161-175.
- DAVID G. BISSON J.P. CZYGLIK F. JOUANNET P. GERNIGON C. 1975. Anomalies morphologiques du spermatozoïde humain. 1- Propositions pour un système de

- classification. *Journal de Gynécologie, Obstétrique et Biologie de la Reproduction (Paris)*, 4, supplément 1, 17-36.
- DAVID G. JOUANNET P. MARTIN-BOYCE A. SPIRA A. SCHWARTZ D. 1979. Sperm counts in fertile and infertile men. *Fertility and Sterility*, 31, 4, 453-455.
- DAVID G. CZYCLICK F. MAYAUX M.J. SCHWARTZ D. 1980. The success of AID and semen characteristics : study on 1489 cycles and 192 ejaculates. *International Journal of Andrology*, 3, 6, 613-619.
- DAVID G. 1982. Facteurs de variation des caractéristiques du sperme. Pg. 57-67, in : . *Les facteurs de la fertilité humaine (avec référence particulière au sexe masculin)*, Colloque INSERM Cargèse 21-23 septembre 1981, Spira A. Jouannet P. (publié sous la direction de), Paris, INSERM (éds.), 542 pages.
- DAVID G. 1988. L'épidémiologie de la fécondité ou la fécondité de l'épidémiologie. Pg. 1-9, in : *Présent et futur de l'épidémiologie*, colloque INSERM en l'honneur de D. Schwartz, vol. 159, Lellouch J. (publié sous la direction de), INSERM (éds.).
- DAVIDSON J.M. CHEN J.J. CRAPO L. GRAY G.D. GREENLEAF W.J. CATANIA J.A. 1983. Hormonal changes and sexual function in aging men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 57, 1, 71-77.
- DAVIS K. BLAKE J. 1956. Social structure and fertility : an analytic framework. *Economic Development and Cultural Change*, IV, 3, 211-235.
- DEBRY J.-M. 1994. *La fertilité contrariée*. De Boeck Université (éds.), 240 pages.
- DECHAUD H. LEJEUNE H. GAROSCIO-CHOLET M. MALLEIN R. PUGÉAT M. 1989. Radioimmunoassay of testosterone not bound to sex-steroid-binding protein in plasma. *Clinical Chemistry*, 35, 8, 1609-1614.
- DE CHERNEY A.H. BERKOWITZ G.S. 1982. Female fecundity and age. *New England Journal of Medicine*, 306, 7, 424-426.
- DELBES C. GAYMU J. 1997. L'automne de l'amour : la vie sexuelle après 50 ans. *Population*, 52, 6, 1439-1484.
- DENIS-POUXVIEL C. RICHARD D. 1996. *La reproduction humaine*. Collection Sciences, n°128, Paris, Nathan (éds.), 128 pages.
- DESJARDINS B. BIDEAU A. BRUNET G. 1994. Age of mother at last birth in two historical populations. *Journal of Biosocial Science*, 26, 4, 509-516.
- DESLYPERE J.P. VERMEULEN A. 1984. Leydig cell function in normal men : effect of age, life-style, residence, diet, and activity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 59, 5, 955-962.
- DEWAILLY D. DEFOSSEZ A. 1995. Le vieillissement ovarien : aspect morphologiques et endocriniens. In : *Le déclin de la fécondité : aspects physiologiques et pathologiques*, Fossati P. (sous la direction de), XVème journée annuelle du groupe Lillois de recherche en médecine de la reproduction, jeudi 19 octobre 1995.
- DIFRANZA J.R. LEW R.A. 1995. Effect of maternal cigarette smoking on pregnancy complications and sudden infant death syndrome. *Journal of Family Practice*, 40, 4, 385-394.

- DOMINGUEZ V. CALLE E. ORTEGA P. ASTASIO P. VALERO DE BERNABE J. REY CALERO J. 1991. Adjusting risk factors in spontaneous abortion by multiple logistic regression. *European Journal of Epidemiology*, 7, 2, 171-174.
- DÖRING G.K. 1963. Über die relative Häufigkeit des anovulatorischen Cyclus im Leben der Frau. *Archiv für Gynäkologie*, 199, 115.
- DÖRING G.K. 1969. The incidence of anovular cycles women. *Journal of Reproduction and Fertility*, supplément, 6, 77-81.
- DUCOT B. SPIRA A. FENEUX D. JOUANNET P. 1988. Male factors and the likelihood of pregnancy in infertile couples. II. Study of clinical characteristics--practical consequences. *International Journal of Andrology*, 11, 5, 395-404.
- DUCROS A. PASQUET P. 1978. Evolution de l'âge d'apparition des premières règles (ménarche) en France. *Biométrie Humaine*, 13, 1-2, 35-43.
- DUPAQUIER J. 1979. A comparative study of data on fertility in 25 monographs dealing with the Paris basin at the end of the 17th century and the start of the 18th. Pg. 411, in : *Natural Fertility*, Leridon H. Menken J. (publié sous la direction de), Oridna (éds.), 556 pages.
- EATON J.W. MAYER A.J. 1953. The social biology of very high fertility among the Hutterite : the demography of a unique population. *Human biology*, 25, 206-264.
- ECOCHARD R. 1997 (mars). *Random effect models in the statistical analysis of human fecundability data. Application to artificial insemination with sperm from donor*. Submitted for a Ph.D. degree, soutenu à l'Open University U.K., sous la direction de D.G. Clayton, 203 pages.
- EDMONDS D.K. LINDSAY K.S. MILLER J.F. WILLIAMSON E. WOOD P.J. 1982. Early embryonic mortality in women. *Fertility and Sterility*, 38, 4, 447-453.
- EDVINSSON A. FORSSMAN L. MILSON I. NORDFORS G. 1990. Factors in the infertile couple influencing the success of artificial insemination with donor semen. *Fertility and Sterility*, 53, 1, 81-87.
- EDWARDS A.E. HUSTED J.R. 1976. Penile sensitivity, age, and sexual behavior. *Journal of Clinical Psychology*, 32, 3, 697-700.
- EDWARDS R.G. 1980. *Conception in the human female*. New York, Academic Press(éds.).
- EIMERS J.M. TE VELDE E.R. GERRITSE R. VOGELZANG E.T. LOOMAN C.W. HABBEMA J.D. 1994. The prediction of the chance to conceive in subfertile couples. *Fertility and Sterility*, 61, 1, 44-52.
- EKBOM A. AKRE O. 1998. Increasing incidence of testicular cancer - birth cohort effects. *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica*, 106, 1, 225-231.
- ELIA D. 1986. *50 ans, vive la vie : enquête nationale sur la ménopause et les françaises*. Paris, numéro 1 (éds.), 417 pages.
- ELIZONDO S. 1992. Age at menarche : its relation to linear and ponderal growth. *Annals of Human Biology*, 19, 2, 197-199.

- ELLISON P.T. 1996. Age and developmental effects on human ovarian function. Pg. 69-90, in : *Variability in human fertility*. Cambridge, Cambridge University Press (éds.), 225 pages.
- EMPERAIRE J.C. GAUZERE-SOUMIREU E. USSEL L. AUDEBERT A. 1981. Insémination par donneur et fertilité féminine. *Journal de Gynaecologie, Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 10, 7, 717-727.
- EMPERAIRE J.C. GAUZERE-SOUMIREU E. AUDEBERT A.J. 1982. Female fertility and donor insemination. *Fertility and Sterility*, 37, 1, 90-93.
- EMPERAIRE J.C. GAUZERE-SOUMIREU E. AUDEBERT A. 1982b. Insémination par donneur et fertilité féminine. Pg. 461-465, in : *Les facteurs de la fertilité humaine (avec référence particulière au sexe masculin)*, Colloque INSERM Cargèse 21-23 septembre 1981, Spira A. Jouannet P. (publié sous la direction de), Paris, INSERM (éds.), 542 pages.
- ERHARDT C.L. 1963. Pregnancy losses in New York city, 1960. *American Journal of Public Health and the nation's health*, 53, 9, 1337-1352.
- ERIZE F. 1985 (avril). *Altérations du spermogramme et fertilité masculine : étude à propos de 100 dossiers*. Thèse, soutenue à l'Université d'Aix-Marseille, Faculté de Médecine.
- ESCAFFIT J.-C. 1997. Les mariés de l'an 2 000. *La Vie*, 2685, 20-23.
- EVELETH P.B. TANNER J.M. 1976. *Worldwide variation in human growth*. Cambridge, Cambridge University (éds.).
- FADDY M.J. GOSDEN R.G. GOUGEON A. RICHARDSON S.J. NELSON J.F. 1992. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life : implications for forecasting menopause. *Human Reproduction*, 7, 10, 1342-1346.
- FADDY M.J. GOSDEN R.G. 1996. A model conforming the decline in follicle numbers to the age of menopause in women. *Human Reproduction*, 11, 7, 1484-1486.
- FALUDI S. 1993 (1^e éds : 1991). *Backlash : la guerre froide contre les femmes*. Paris, Des femmes Antoinette-Fouque (éds.), 746 pages.
- FAN X.G. ZHENG Z.Q. 1997. A study of early pregnancy factor activity in preimplantation. *American Journal of Reproductive Immunology*, 37, 5, 359-364.
- FEDELE L. ACAIA B. PARAZZINI F. RICCIARDIELLO O. CANDIANI G.B. 1989. Ectopic pregnancy and recurrent spontaneous abortion : two associated reproductive failures. *Obstetrics and Gynecology*, 73, 2, 206-208.
- FEICHTINGER W. 1991. Environmental factors and fertility. *Human Reproduction*, 6, 8, 1170-1175.
- FERRE F. (publié sous la direction de). 1994. *Transmettre la vie à l'aube du XXI^e siècle*. Dossiers documentaires, Paris, INSERM Nathan, 191 pages.
- FESTY P. 1979. La fécondité des pays occidentaux de 1870 à 1970. *Travaux et Documents*, cahier n°85, Paris, Institut National d'Etudes Démographiques (INED) & Presses Universitaires de France (PUF) (éds.), 400 pages.

- FIKREE F.F. GRAY R.H. SHAH F. 1993. Can men be trusted ? A comparison of pregnancy histories reported by husbands and wives. *American Journal of Epidemiology*, 138, 4, 237-242.
- FITZGERALD C.T. SEIF M.W. KILLICK S.R. BENNETT D.A. 1994. Age related changes in the female reproductive cycle. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*, 101, 3, 229-233.
- FIVNAT. 1991. Age des femmes et fécondation in vitro. *Contraception, Fertilité, Sexualité*, 19, 7-8, 567-569.
- FIVNAT. 1993. French national IVF registry : analysis of 1986 to 1990 data. *Fertility and Sterility*, 59, 3, 587-595.
- FIVNAT. 1997. Age et PMA. *Contraception, Fertilité, Sexualité*, 25, 7-8, 503-506.
- FLAMIGNI C. BORINI A. VIOLINI F. BIANCHI L. SERRAO L. 1993. Oocyte donation : comparison between recipients from different age groups. *Human Reproduction*, 8, 12, 2088-2092.
- FLINT M. 1978. Is there a secular trend in age of menopause ? *Maturitas*, 1, 133-139.
- FLORACK E.I. ZIELHUIS G.A. ROLLAND R. 1994. Cigarette smoking, alcohol consumption, and caffeine intake and fecundability. *Preventive Medicine*, 23, 2, 175-180.
- FORMAN D. MOLLER H. 1994. Testicular cancer. *Cancer Surveys*, 19-20, 323-341.
- FORMIGLI L. FORMIGLI G. GOTTARDI L. 1985. Artificial insemination by donor results in relation to husband's semen. *Archives of Andrology*, 14, 2-3, 209-211.
- FOSS G.L. HULL M.G. 1986. Results of donor insemination related to specific male infertility and unsuspected female infertility. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 93, 3, 275-278.
- FRANCHIMONT P. (colloque, sous la présidence de). 1975. L'andropause : médisance ou calomnie ? *Revue Médicale de Liège*, 30, 12, 393-405.
- FRANK O. BIANCHI G. CAMPANA A. 1994. The end of fertility : age, fecundity and fecundability in women. *Journal of Biosocial Science*, 26, 3, 349-368.
- FRENCH F.E. BIERMAN J.M. 1962. Probabilities of fetal mortality. *Public Health Reports*, 77, 10, 835-847.
- FRETTS R.C. SCHMITTDIEL J. MCLEAN F.H. USHER R.H. GOLDMAN M.B. 1995. Increased maternal age and the risk of fetal death. *New England Journal of Medicine*, 333, 15, 953-957.
- FREUND M. 1962. Interrelationships among the characteristics of human semen and factors affecting semen-specimen quality. *Journal of Reproduction and Fertility*, 4, 143-159.
- FRIEDMAN J.M. 1981. Genetic disease in the offspring of older fathers. *Obstetrics and Gynecology*, 57, 6, 745-749.
- GALLARDO E. SIMON C. LEVY M. GUANES P.P. REMOHI J. PELLICER A. 1996. Effect of age on sperm fertility potential : oocyte donation as a model. *Fertility and Sterility*, 66, 2, 260-264.

- GARILOV L.A. GARILOVA N.S. 1997. Parental age at conception and offspring longevity. *Reviews in Clinical Gerontology*, 7, 1, 5-12.
- GAVRILOVA N.S. GAVRILOV L.A. EVDOKUSHKINA G.N. SEMYONOVA V.G. GAVRILOVA A.L. EVDOKUSHKINA N.N. KUSHNAREVA Y.E. KROUTKO V.N. ANDREYEV A. YU. 1998. Evolution, mutations, and human longevity : European royal and noble families. *Human Biology*, 70, 4, 799-804.
- GEBBIE A.E. GLASIER A. SWEETING V. 1995. Incidence of ovulation in perimenopausal women before and during hormone replacement therapy. *Contraception*, 52, 4, 221-222.
- GELEHRTER T.D. COLLINS F.S. 1992 (traduit de l'américain, édition de 1990). *Principes de génétique moléculaire et médicale*. Paris, Pradel (éds.), 339 pages.
- GIAMI A. 1999. Socio-épidémiologie de l'impuissance masculine : évolution des conceptions nosographiques et des données épidémiologiques. *Andrologie*, 9, 2, 177-190.
- GINI C. 1924. Premières recherches sur la fécondabilité de la femme. *Proceedings of the International Mathematical Congress*, 2, 889-892.
- GINI C. 1926. Decline in the birth rate and "fecundability" of women. *Eugenics Review*, 27, 1, 258-274.
- GINSBURG J. 1991. What determines the age at the menopause ? The number of ovarian follicles seems the most important factor. *British Medical Journal*, 302, 1288-1289.
- GIRARD A. 1974. Le choix du conjoint : une enquête psycho-sociologique en France. *Travaux et Documents*, cahier n°70, Paris, Institut National d'Etudes Démographiques (INED) & Presses Universitaires de France (PUF) (éds.), 201 pages.
- GIWERCMAN A. CARLSEN E. KEIDING N. SKAKKEBAEK N.E. 1993. Evidence for increasing incidence of abnormalities of the human testis : a review. *Environmental Health Perspectives*, 101, supplément 2, 65-71.
- GLEZERMAN M. BERNSTEIN D. ZAKUT C. MISGAV N. INSLER V. 1982. Polyzoospermia : a definite pathologic entity. *Fertility and Sterility*, 38, 5, 605-608.
- GLEZERMAN M. 1993 (2^{ème} édition). Artificial insemination. In : *Infertility : male and female*, Insler V. Lunenfeld B. (éds.), New York, Churchill Livingstone (éds.).
- GOLDEN M.L. MILLMAN S.R. 1993. Models of fecundability. Pg. 183-208, in : *Biomedical and demographic determinants of reproduction*, Gray R. Leridon H. Spira A. (publié sous la direction de), New York, Clarendon Press Oxford (éds.), 482 pages.
- GOLDMAN N. MONTGOMERY M. 1989. Fecundability and husband's age. *Social Biology*, 36, 3-4, 146-166.
- GOODMAN M.J. GROVE J.S. GILBERT F. 1978. Age at menopause in relation to reproductive history in Japanese, Caucasian, Chinese and Hawaiian women living in Hawaii. *Journal of Gerontology*, 33, 5, 688-694.
- GOSDEN R.G. FADDY M.J. 1994. Ovarian aging, follicular depletion, and steroidogenesis. *Experimental Gerontology*, 29, 3-4, 265-274.

- GOUGEON A. ECOCHARD R. THALABARD J.C. 1994. Age-related changes of the population of human ovarian follicles : increase in the disappearance rate of non-growing and early-growing follicles in aging women. *Biology of Reproduction*, 50, 3, 653-663.
- GOUGEON A. 1996. Relations entre vieillissement et nombre de follicules dans l'ovaire humain. *Reproduction Humaine et Hormones*, 9, 2, 91-98.
- GOUSLAN E. ULRICH C. (dossier dirigé par). 1995. Des vieux-jeunes papas. *L'événement du Jeudi*, 574, 59-67.
- GRAY R.H. 1976. The menopause : epidemiological and demographic studies and human population biology. Pg. 25-40, in : *The Menopause : a guide to current research and practice*. R.J. Breard (publié sous la direction de), Baltimore, MD : University Park Press.
- GRAY R.H. 1979. Biological factors other than nutrition and lactation which may influence natural fertility : a review. Pg. 217-252, in : *Natural fertility*, Leridon H. Menken J. (publié sous la direction de), Orinda (éds.), 556 pages.
- GRAY R.H. 1979b. Biological and social interactions in the determination of late fertility. *Journal of Biosocial Science*, supplément 6, 97-115.
- GREENE M.E. BIDDLECOM A.E. 1997. Absent and problematic men : demographic accounts of male reproductive roles. *Policy Research Division Working Paper*, n°103, New York, Population Council (éds.), 63 pages.
- GREENE M.E. BIDDLECOM A.E. 1998. Absent and problematic men : demographic accounts of male reproductive roles. *Seminar on Men, Family Formation and Reproduction*, Buenos Aires, 13-15 mai 1998, International Union for the Scientific Study of Population (IUSSP), IUSSP Committee on gender and population in collaboration with The Centro De Estudios De Población (CENEP), 31 pages.
- GRIFFIN D.K. ABRUZZO M.A. MILLIE E.A. SHEEAN L.A. FEINGOLD E. SHERMAN S.L. HASSOLD T.J. 1995. Non-disjunction in human sperm : evidence for an effect of increasing paternal age. *Human Molecular Genetics*, 4, 12, 2227-2232.
- GRIFFITHS A.J.F. MILLER J.H. SUZUKI D.T. LEWONTIN R.C. GELBART W.M. 1997 (traduction de la 6^{ème} édition américaine, 1^{ère} édition : 1976). *Introduction à l'analyse génétique*. Paris, De Boeck Université (éds.), 915 pages.
- GRUDZINSKAS J.G. NYSENBAUM A.M. 1985. Failure of human pregnancy after implantation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 442, 38-44.
- GUERIN J.F. LEJEUNE H. 1992. Apport diagnostique démontré et effets négatifs éventuels des méthodes explorant les facteurs masculins de la stérilité. *Contraception, Fertilité, Sexualité*, 20, 2, 182-190.
- GUERIN J.F. DE MOUZON J. 1997. Age de l'homme et fertilité. *Contraception, Fertilité, Sexualité*, 25, 7-8, 515-518.
- GUNNELL D.J. EWINGS P. 1994. Infertility prevalence, needs assessment and purchasing. *Journal of Public Health Medicine*, 16, 1, 29-35.
- HAHN R.A. EAKER E. ROLKA H. 1997. Reliability of reported age at menopause. *American Journal of Epidemiology*, 146, 9, 771-775.

- Haidl G. Jung A. Schill W.B. 1996. Ageing and sperm function. *Human Reproduction*, 11, 3, 558-560.
- Hakim R.B. Gray R.H. Zacur H. 1995. Infertility and early pregnancy loss. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 172, 5, 1510-1517.
- HALLSTRÖM T. 1979. Sexuality of women in middle age : the Göteborg study. *Journal of Biosocial Science*, supplément 6, 165-175.
- HANDLER A. DAVIS F. FERRE C. YEKO T. 1989. The relationship of smoking and ectopic pregnancy. *American Journal of Public Health*, 79, 9, 1239-1242.
- HARBITZ T.B. 1973. Morphometric studies of the Leydig cells in elderly men with special reference to the histology of the prostate. An analysis in an autopsy series. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica, section A, pathology*, 81, 3, 301-314.
- HARLAP S. BARAS M. SLATER P. 1982. Conception waits in Jerusalem jewesses. Pg. 409-422, in : *Les facteurs de la fertilité humaine (avec référence particulière au sexe masculin)*, Colloque INSERM Cargèse 21-23 septembre 1981, Spira A. Jouannet P. (publié sous la direction de), Paris, INSERM (éds.), 542 pages.
- HARLOW S.D. EPHROSS S.A. 1995. Epidemiology of menstruation and its relevance to women's health. *Epidemiologic Reviews*, 17, 2, 265-286.
- HARMAN S.M. TSITOURAS P.D. 1980. Reproductive hormones in aging men. I. Measurement of sex steroids, basal luteinizing hormone, and Leydig cell response to human chorionic gonadotropin. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 51, 1, 35-40.
- HARTMAN C.B. 1962. *Science and the safe period*. Baltimore, Williams and Wilkins (éds.).
- HASSOLD T. CHIU D. 1985. Maternal age-specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy. *Human Genetics*, 70, 1, 11-17.
- HEBERT C.C. BOUYER J. COLLIN D. MENDER I. 1986. Spontaneous abortion and interpregnancy interval. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 22, 3, 125-132.
- HECKMAN J. WALKER J. 1987. Using goodness of fit and other criteria to choose among competing duration models : a case study of Hutterite data. Pg. 247-309, in : *Sociological Methodology*, Clogg C.C. (publié sous la direction de), San Francisco, Jossey-Bass (éds.).
- HEDON B. GALTIER-DEREURE F. DECHAUD H. 1995. Women's age and assisted medical procreation. Pg 379-385, in : *Fertility and Sterility*, Proceedings of the 15th World Congress on Fertility and Sterility, Hedon B. Bringer J. Mares P. (publié sous la direction de) Parthenon (éds.), New York - London.
- HEDON B. DECHAUD H. 1997. Question de cours, étudiants en médecine : Avortements spontanés à répétition. *JobGyn*, 5, 2, XVII-XXI, in : *Contraception, Fertilité, Sexualité*, 25, 2, 17-21.
- HEDON F. 1999. Sexualité des femmes ménopausées : l'intérêt du THS. *Le Quotidien du Médecin*, 6595, 13.

- HEMMINKI K. NIEMI M.L. SALONIEMI I. VAINIO H. HEMMINKI E. 1980. Spontaneous abortions by occupation and social class in Finland. *International Journal of Epidemiology*, 9, 2, 149-153.
- HENDERSHOT G.E. MOSHER W.D. PRATT W.F. 1982. Infertility and age : an unresolved issue. *Family Planning Perspectives*, 14, 5, 287-289. Suivi d'une réponse de BONGAARTS J. 1982. Not so unresolved : a reply. *Family Planning Perspectives*, 14, 5, 289-290.
- HENDERSHOT G.E. 1984. Maternal age and overdue conceptions. *American Journal of Public Health*, 74, 1, 35-38.
- HENNETIER C. ROZENBAUM H. 1980. L'âge de survenue de la ménopause varie-t-il à travers les siècles ? *Contraception, Fertilité, Sexualité*, 8, 1, 49-56.
- HENRY L. 1953. Fondements théoriques des mesures de la fécondité naturelle. *Revue de l'Institut International de Statistique*, 21, 3, 135-151.
- HENRY L. 1953b. Fécondité des mariages. Nouvelles méthodes de mesure. *Travaux et Documents*, cahier n°16, Paris, Institut National d'Etudes Démographiques (INED) & Presses Universitaires de France (PUF) (éds.), 83-104.
- HENRY L. 1961. La fécondité naturelle : observation - théorie - résultats. *Population*, 16, 4, 625-636.
- HENRY L. 1961b. Some data on natural fertility. *Eugenics Quarterly*, 8, 2, 81-91.
- HENRY L. 1964. Mortalité intra-utérine et fécondabilité. *Population*, 19, 5, 899-940.
- HENRY L. 1965. French statistical work in natural fertility. Pg. 333-350, in : *Public Health and population change : current research issues*, Sheps M.C. Ridley C. (publié sous la direction de), Pittsburgh, University of Pittsburgh (éds.).
- HENRY L. 1978. Démographie historique : l'enquête de l'I.N.E.D. *Journal de la Société de Statistique de Paris*, 119, 1, 229-233.
- HERTIG A.T. ROCK J. ADAMS E.C. MENKIN M.C. 1959. Thirty-four fertilized human ova, good, bad and indifferent, recovered from 210 women of known fertility. *Pediatrics*, 23, 1, II, 202-211.
- HERTRICH V. 1997. Les réponses des hommes valent-elles celles des femmes ? Une double collecte sur les questions génésiques et matrimoniales dans une population du Mali. *Population*, 52, 1, 45-62.
- HERTZMAN C. KELLY S. BOBAK M. (publié sous la direction de). 1996. *East-West life expectancy gap in Europe : environmental and non-environmental determinants*. Dordrecht - Boston - London, Kluwer Academic Publishers (éds.), 235 pages.
- HEUCHEL V. SCHWARTZ D. PRICE W. 1981. Within-subject variability and the importance of abstinence period for sperm count, semen volume and pre-freeze and post-thaw motility. *Andrologia*, 13, 5, 479-485.
- HEUCHEL V. SCHWARTZ D. CZYGLIK F. 1983. Between and within subject correlations and variances for certain semen characteristics in fertile men. *Andrologia*, 15, 2, 171-176.
- HEWNER S.J. 1997. Biocultural approaches to health and mortality in an old order Amish community. *Collegium Anthropologicum*, 21, 1, 67-82.

- HILL J.A. ABBOTT A.F. POLITCH J.A. 1994. Sperm morphology and recurrent abortion. *Fertility and Sterility*, 61, 4, 776-778.
- HOBcraft J. HOBcraft R. LITTLE A. 1984. Fertility exposure analysis : a new method for assessing the contribution of proximate determinants to fertility differentials. *Population Studies*, 38, 21-45.
- HOBcraft J.N. 1994. Why can't demographers and physiologists agree ? Pg. 408-415, in : *Human reproduction ecology interactions of environment, fertility, and behavior*, Campbell K.L. Wood J.W. (publié sous la direction de), New York, New York Academy of Sciences (éds.), volume 709, 431 pages.
- HOGBERG U. SANDSTROM A. NILSSON N.G. 1992. Reproductive patterns among Swedish women born 1936-1960. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 71, 3, 207-214.
- HOLMAN D.J. 1996 (mai). *Total fecundability and fetal loss in Bangladesh*. Thèse, soutenue à l'Université de Pennsylvanie (U.S.A.), sous la direction de J.W. Wood, 321 pages.
- HOLSTEIN A.F. BUSTOS-OBREGON E. HARTMANN M. 1984. Dislocated type-A spermatogonia in human seminiferous tubules. *Cell and Tissue Research*, 236, 1, 35-40.
- HOLSTEIN A.F. ECKMANN C. 1986. Multinucleated spermatocytes and spermatids in human seminiferous tubules. *Andrologia*, 18, 1, 5-16.
- HOLZER J.Z. KOWALSKA I. 1997. Fertility and Family Surveys in countries of the ECE region : standard country report Poland. New York - Geneva, United Nations (éds.), 100 pages.
- HOMONNAI Z.T. PAZ G.F. WEISS J.N. DAVID M.P. 1980. Relation between semen quality and fate of pregnancy : retrospective study on 534 pregnancies. *International Journal of Andrology*, 3, 5, 574-584.
- HONORÉ L.H. 1978. Ageing changes in the human testis : a light-microscopic study. *Gerontology*, 24, 1, 58-65.
- HONORÉ L.H. 1979. A significant association between spontaneous abortion and tubal ectopic pregnancy. *Fertility and Sterility*, 32, 4, 401-402.
- HOOK E.B. 1985. Maternal age, paternal age, and human chromosome abnormality : nature, magnitude, etiology, and mechanisms of effects. *Basic Life Sciences*, 36, 117-132.
- HOUDAILLE J. 1971. Une secte antimalthusienne aux Etats-Unis : les Amish. *Population*, 2, 388-391.
- HOUDAILLE J. 1976. Fécondité des familles souveraines du XVI^e au XVII^e siècle : influence de l'âge du père sur la fécondité. *Population*, 4-5, 951-970.
- HOWELL N. 1979. *Demography of the Dobe !Kung*. New York, Academic Press (éds.).
- HUGHES E.G. BRENNAN B.G. 1996. Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity ? *Fertility and Sterility*, 66, 5, 679-689.
- HULANICKA B. WALISZKO A. 1991. Deceleration of age at menarche in Poland. *Annals of Human Biology*, 18, 6, 507-514.

- HULL M.G. FLEMING C.F. HUGHES A.O. MCDERMOTT A. 1996. The age-related decline in female fecundity : a quantitative controlled study of implanting capacity and survival of individual embryos after in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 65, 4, 783-790.
- INSTITUT NATIONAL D'ETUDES DEMOGRAPHIQUES (INED). 1977. La mesure des phénomènes démographiques : hommage à Louis Henry. *Population*, 32, numéro spécial, 506 pages.
- INSTITUT NATIONAL D'ETUDES DEMOGRAPHIQUES (INED). 1997. *Vingt-sixième rapport sur la situation démographique de la France*, 62 pages.
- INSTITUT NATIONAL D'ETUDES DEMOGRAPHIQUES (INED). 1998. *Vingt-septième rapport sur la situation démographique de la France*, 51 pages.
- INSTITUT NATIONAL D'ETUDES DEMOGRAPHIQUES (INED). 1999. *Vingt-huitième rapport sur la situation démographique de la France*, 57 pages.
- INTERNATIONAL PLANNED PARENTHOOD FEDERATION. 1989. Les lois sur l'avortement en Europe. *Le Planning Familial en Europe*, 18, 1, 9 pages.
- IRVINE S. CAWOOD E. RICHARDSON D. MACDONALD E. AITKEN J. 1996. Evidence of deteriorating semen quality in the United Kingdom : birth cohort study in 577 men in Scotland over 11 years. *British Medical Journal*, 312, 7029, 467-471.
- JACOBS P. HASSOLD T. HARVEY J. MAY K. 1989. The origin of sex chromosome aneuploidy. *Progress in Clinical and Biological Research*, 311, 135-151.
- JACOBS P.A. 1990. The role of chromosome abnormalities in reproductive failure. *Reproduction, Nutrition, Development*, supplément n°1, 63s-74s.
- JAIN A.K. 1969. Fecundability and its relation to age in a sample of Taiwanese women. *Population Studies*, 23, 1, 69-85.
- JAMES W.H. 1979. The causes of the decline in fecundability with age. *Social Biology*, 26, 4, 330-334.
- JAMES W.H. 1981. The honeymoon effect on marital coitus. *The Journal of Sex Research*, 17, 114-123.
- JAMES W.H. 1983. Decline in coital rate with spouses' ages and duration of marriage. *Journal of Biosocial Science*, 15, 1, 83-87.
- JAMIN C. SERA B. COLAU J.C. 1995. Grossesse après diagnostic de ménopause. *Contraception, Fertilité, Sexualité*, 23, 11, 677-681.
- JANNY L. MENEZO Y.J. 1994. Evidence for a strong paternal effect on human preimplantation embryo development and blastocyst formation. *Molecular Reproduction and Development*, 38, 1, 36-42.
- JANSEN R.P.S. 1982. Spontaneous abortion incidence in the treatment of infertility. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 143, 451-473.
- JANSEN R.P. ANDERSON J.C. BIRRELL W.S. LYNEHAM R.C. SUTHERLAND P.D. TURNER M. FLOWERS D. CIANCAGLINI E. 1990. Outpatient gamete intrafallopian transfer : a clinical analysis of 710 cases. *Medical Journal of Australia*, 153, 4, 182-188.
- JARVIS D.K. 1992. Mormonism. *Http : // www.mormons.org*, Encyclopedia of Mormonism, volume 2, Macmillan Publishing Company.

- JASSO G. 1985. Marital coital frequency and the passage of time : estimating the separate effects of spouses' ages and marital duration, birth and marriage cohorts, and period influences. *American Sociological Review*, 50, 2, 224-241.
- JEGOU B. SPIRA A. JOUANNET P. 1995. La fertilité masculine est-elle menacée ? *Contraception, Fertilité, Sexualité*, 23, 9, 513-515.
- JEGOU B. 1995b. Tout ce que vous avez toujours voulu savoir sur le testicule sans jamais oser le demander. *Médecine Science*, 11, 517-518.
- JEGOU B. 1996. Les hommes deviennent-ils moins fertiles ? Moins de spermatozoïdes, et de qualité moindre ? L'environnement en question. *La Recherche*, 288, 60-65.
- JOB-SPIRA N. SPIRA A. SCHWARTZ D. 1985. Fertility of couples following cessation of contraception. *Journal of Biosocial Science*, 17, 3, 281-290.
- JOFFE M. VILLARD L. LI Z. PLOWMAN R. VESSEY M. 1993. Long-term recall of time-to-pregnancy. *Fertility and Sterility*, 60, 1, 99-104.
- JOFFE M. LI Z. 1994. Male and female factors in fertility. *American Journal of Epidemiology*, 140, 10, 921-929.
- JOFFE M. LI Z. 1994b. Association of time to pregnancy and the outcome of pregnancy. *Fertility and Sterility*, 62, 1, 71-75.
- JOFFE M. VILLARD L. LI Z. PLOWMAN R. VESSEY M. 1995. A time to pregnancy questionnaire designed for long term recall : validity in Oxford, England. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 49, 3, 314-319.
- JOFFE M. 1996. Decreased fertility in Britain compared in Finland. *The Lancet*, 347, 9014, 1519-1522.
- JOFFE M. 1997. Methods of obtaining valid data on time to pregnancy in men and women. Pg. 12-15, in : *International Symposium on Environment, Lifestyle & Fertility* (Book of Abstracts), 7-10 décembre 1997, Scandinavian Congress Center - Aarhus - Denmark, 180 pages.
- JOFFE M. 1997b. Time to pregnancy : a measure of reproductive function in either sex. *Occupational and Environmental Medicine*, 54, 5, 289-295.
- JOHNSON L. PETTY C.S. NEAVES W.B. 1984. Influence of age on sperm production and testicular weights in men. *Journal of Reproduction and Fertility*, 70, 1, 211-218.
- JOHNSON L. ZANE R.S. PETTY C.S. NEAVES W.B. 1984b. Quantification of the human Sertoli cell population : its distribution, relation to germ cell numbers, and age-related decline. *Biology of Reproduction*, 31, 4, 785-795.
- JOHNSON L. 1986. Spermatogenesis and aging in the human. *Journal of Andrology*, 7, 6, 331-354.
- JOHNSON L. PETTY C.S. NEAVES W.B. 1986b. Age-related variation in seminiferous tubules in men. A stereologic evaluation. *Journal of Andrology*, 7, 5, 316-322.
- JOHNSON N.E. ELMI A.M. 1989. Polygamy and fertility in Somalia. *Journal of Biosocial Science*, 21, 2, 127, 134.
- JOHNSTON R.C. KOVACS G.T. LORDING D.H. BAKER H.W. 1994. Correlation of semen variables and pregnancy rates for donor insemination : a 15-year retrospective. *Fertility and Sterility*, 61, 2, 355-359.

- JONES K.L. SMITH D.W. HARVEY M.A. HALL B.D. QUAN L. 1975. Older paternal age and fresh gene mutation : data on additional disorders. *Journal of Pediatrics*, 86, 1, 84-88.
- JOUANNET P. CZYGLIK F. DAVID G. MAYAUX M.J. SPIRA A. MOSCATO M.L. SCHWARTZ D. 1981. Study of a group of 484 fertile men. Part I: distribution of semen characteristics. *International Journal of Andrology*, 4, 4, 440-449.
- JOUANNET P. SOUFIR J.C. DUCOT B. SPIRA A. SOUMAH A. MARSON J. 1981b. Paramètres du sperme et fertilité. *Annales d'Endocrinologie (Paris)*, 42, 4-5, 416-422.
- JOUANNET P. DUCOT B. SOUMAH A. SPIRA A. FENEUX D. ALBERT M. 1982. Les caractéristiques du sperme des hommes féconds et inféconds. Pg. 73-89, in : *Les facteurs de la fertilité humaine*, Colloque INSERM, Spira A. Jouannet P. (publié sous la direction de).
- JOUANNET P. 1985. Comment apprécier en 1984 la fertilité de l'homme. II. La biologie. *Revue Française de Gynécologie et d'Obstétrique*, 80, 11, 779-782.
- JOUANNET P. FENEUX D. 1987. Sperm analysis. *Annales de Biologie Clinique (Paris)*, 45, 3, 335-339.
- JOUANNET P. DUCOT B. FENEUX D. SPIRA A. 1988. Male factors and the likelihood of pregnancy in infertile couples. I Study of sperm characteristics. *International Journal of Andrology*, 11, 5, 379-394.
- JOUANNET P. AUGER J. 1995. L'incidence du cancer du testicule augmente-t-elle en France ? *Presse Médicale*, 24, 24, 1133.
- JOUANNET P. AUGER J. 1996. Declining sperm counts ? More research is needed. *Andrologia*, 28, 6, 302-303.
- JUUL S. ESIS. 1997. Geographic variation on fertility problems in Europe. Pg. 63-66, in : *International Symposium on Environment, Lifestyle & Fertility* (Book of Abstracts), 7-10 décembre 1997, Scandinavian Congress Center - Aarhus - Denmark, 180 pages.
- KAHN J.R. UDRY J.R. 1986. Marital coital frequency : unnoticed outliers and unspecified interactions lead to erroneous conclusions. *American Sociological Review*, 51, 5, 734-742.
- KAHN A. 1997. Clone mammals ... clone man ? *Nature*, 386, 6621, 119.
- KAISER F.E. 1991. Sexuality and impotence in the aging man. *Clinics in Geriatric Medicine*, 7, 1, 63-72.
- KALANDIDI A. DOULGERAKIS M. TZONOU A. HSIEH C.C. ARAVANDINOS D. TRICHOPOULOS D. 1991. Induced abortions, contraceptive practices, and tobacco smoking as risk factors for ectopic pregnancy in Athens, Greece. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 98, 2, 207-213.
- KALER L.W. NEAVES W.B. 1978. Attrition of the human Leydig cell population with advancing age. *Anatomical Record*, 192, 4, 513-518.
- KATZ D.F. MORALES P. SAMUELS S.J. OVERSTREET J.W. 1990. Mechanisms of filtration of morphologically abnormal human sperm by cervical mucus. *Fertility and Sterility*, 54, 3, 513-516.

- KATZ D.F. 1991. Human cervical mucus : research update. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 165, 6 Pt 2, 1984-1986.
- KERSEMAEKERS W.M. ROELEVELD N. ZIELHUIS G.A. 1997. Reproductive disorders among hairdressers. *Epidemiology*, 8, 4, 396-401.
- KESNER J.S. KNECHT E.A. KRIEG E.F. 1997. Measuring endocrine profiles of women in field studies. Pg. 43-46, in : *International Symposium on Environment, Lifestyle & Fertility* (Book of Abstracts), 7-10 décembre 1997, Scandinavian Congress Center - Aarhus - Denmark, 180 pages.
- KHOLKUTE S.D. MEHERJI P. PURI C.P. 1992. Capacitation and the acrosome reaction in sperm from men with various semen profiles monitored by a chlortetracycline fluorescence assay. *International Journal of Andrology*, 15, 1, 43-53.
- KINSEY A.C. POMEROY W.B. MARTIN C.E. GEBHARD P.H. 1948. *Sexual behavior in the human male*. Philadelphia - London, W.B. Saunders Company (éds.), 804 pages.
- KINSEY A.C. POMEROY W.B. MARTIN C.E. GEBHARD P.H. 1953. *Sexual behavior in the human female*. Philadelphia and London, W.B. Saunders Company (éds.), 824 pages.
- KLEINMAN J.C. PIERRE M.B. MADANS J.H. LAND G.H. SCHRAMM W.F. 1988. The effects of maternal smoking on fetal and infant mortality. *American Journal of Epidemiology*, 127, 2, 274-282.
- KLINE J. LEVIN B. 1992. Trisomy and age at menopause : predicted associations given a link with rate of oocyte atresia. *Paediatrics and Perinatal Epidemiology*, 6, 2, 225-239.
- KNODEL J. 1978. Natural fertility in preindustrial Germany. *Population Studies*, 32, 481-510.
- KNODEL J. 1983. Natural fertility : age patterns, levels and trends. Pg. 61-102, in : *Determinants of fertility in developing countries*, vol. 1, *Supply and Demand for Children*, Bulatao R.A. Lee R.D. (publié sous la direction de), New York, Academic Press (éds.).
- KNUDSEN U.B. HANSEN V. JUUL S, SECHER N.J. 1991. Prognosis of a new pregnancy following previous spontaneous abortions. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 39, 1, 31-36.
- KOTHARI L.K. GUPTA A.S. 1974. Effect of ageing on the volume, structure and total Leydig cell content of the human testis. *International Journal of Fertility*, 19, 3, 140-146.
- KOVACS G.T. LEETON J.F. MATTHEWS C.D. STEIGRAD S.J. SAUNDERS D.M. JONES W.R. LYNEHAM R. MCMASTER R. 1982. The outcome of artificial donor insemination compared to the husband's fertility status. *Clinical Reproduction and Fertility*, 1, 4, 295-299.
- KRUGER T.F. MENKVELD R. STANDER F.S. LOMBARD C.J. VAN DER MERWE J.P. VAN ZYL J.A. SMITH K. 1986. Sperm morphologic features as a prognostic factor in in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 46, 6, 1118-1123.
- LAGRANGE H. LHOMOND B. (publié sous la direction de). CALVEZ M. LEVINSON S. MAILLOCHON F. MOGOUTOV A. WARSZAWSKI J. 1997. *L'entrée dans la sexualité. Le*

- comportement des jeunes dans le contexte du sida*. Paris, La Découverte (éds.), 431 pages.
- LAM D.A. MIRON J.A. 1994. Global patterns of seasonal variation in human fertility. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 18, 9-28.
- LAM D.A. MIRON J.A. 1996. The effects of temperature on human fertility. *Demography*, 33, 3, 291-305.
- LANSAC J. 1990. Insémination artificielle avec sperme de donneurs, un modèle pour l'étude de la reproduction humaine. *Revue Française de Gynécologie et d'Obstétrique*, 85, 10, 501-505.
- LANSAC J. 1994. Faire des enfants tôt. *Lettre du Gynécologue*, n°196, 3-6.
- LA ROCHEBROCHARD E. (DE). 1999. Ages à la puberté des filles et des garçons en France : mesures à partir d'une enquête sur la sexualité des adolescents. *Population*, 54, 6, 933-962.
- LA ROCHEBROCHARD E. (DE). 2000. Age at puberty of girls and boys in France : measures from a survey of the sexuality of adolescents. *Population, an English Selection*, 2000, vol. 12, à paraître.
- LA ROCHEBROCHARD E. (DE). THONNEAU P. 2000b. Increase in miscarriage risk with maternal and paternal age : results of a multicenter European study. *Article soumis*.
- LARSEN U. MENKEN J. 1989. Measuring sterility from incomplete birth histories. *Demography*, 26, 2, 185-201.
- LARSEN U. VAUPEL J.W. 1993. Hutterite fecundability by age and parity : strategies for frailty modeling of event histories. *Demography*, 30, 1, 81-102.
- LEE S.J. LENTON E.A. SEXTON L. COOKE I.D. 1988. The effect of age on the cyclical patterns of plasma LH, FSH, oestradiol and progesterone in women with regular menstrual cycles. *Human Reproduction*, 3, 7, 851-855.
- LEE J. FENG W. 1995. Male nuptiality and male fertility among the Qing Nobility. In : *Seminar on Male fertility in the era of fertility decline, Zacatecas, Mexico, 13-16 November 1995*, Papers, Belgique, IUSSP (éds.), 22 pages.
- LEIDY L.E. 1996. Timing of menopause in relation to body size and weight change. *Human Biology*, 68, 6, 967-982.
- LEJEUNE H. DECHAUD H. PUGÉAT M. 1991. Evolution de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire au cours du vieillissement. *Contraception, Fertilité, Sexualité*, 19, 11, 951-957.
- LEJEUNE H. 1999. Panorama de l'infertilité masculine. *Andrologie*, 9, 1, 9-27.
- LE LANNOU D. COLLEU D. BOUJARD D. LE COUTEUX A. LESCOAT D. SEGALÉN J. 1986. Effect of duration of abstinence on maturity of human spermatozoa nucleus. *Archives of Andrology*, 17, 1, 35-38.
- LE MEE R. 1995. De la naissance de la démographie historique à l'enquête Henry. *Population*, 50, 6, 1475-1488.
- LENTON E.A. SEXTON L. LEE S. COOKE I.D. 1988. Progressive changes in LH and FSH and LH :FSH ratio in women through reproductive life. *Maturitas*, 10, 1, 35-43.

- LERIDON H. 1967. Les intervalles entre naissances : nouvelles données d'observation. *Population*, 22, 5, 821-840.
- LERIDON H. BOUE J. 1971. La mortalité intra-utérine d'origine chromosomique. *Population*, 26, 1, 113-138.
- LERIDON H. 1973. Aspects biométriques de la fécondité humaine. *Travaux et documents*, cahier n°65, Paris, Institut National d'Etudes Démographiques (INED) & Presses Universitaires de France (PUF) (éds.), 184 pages.
- LERIDON H. 1976. Facts and artifacts in the study of intra-uterine mortality : a reconsideration from pregnancy histories. *Population Studies*, 30, 2, 319-335. Commenté par W.H. James, suivi d'une réponse de H. Leridon, 1977, *Population Studies*, 31, 3, 581-584.
- LERIDON H. 1977. Sur l'estimation de la stérilité. *Population*, 32, numéro spécial, 231-248.
- LERIDON H. 1977b. *Human fertility : the basic components*. Chicago, University of Chicago (éds.), 202 pages.
- LERIDON H. 1982. La stérilité : méthodes de mesure et modèles du démographe. Pg. 475-486, in : *Les facteurs de la fertilité humaine (avec référence particulière au sexe masculin)*, Colloque INSERM Cargèse 21-23 septembre 1981, Spira A. Jouannet P. (publié sous la direction de), Paris, INSERM (éds.), 542 pages.
- LERIDON H. 1982b. Fécondité, fertilité, stérilité : problèmes de terminologie. Pg. 17-30, in : *Les facteurs de la fertilité humaine (avec référence particulière au sexe masculin)*, Colloque INSERM Cargèse 21-23 septembre 1981, Spira A. Jouannet P. (publié sous la direction de), Paris, INSERM (éds.), 542 pages.
- LERIDON H. SPIRA A. 1984. Problems in measuring the effectiveness of infertility therapy. *Fertility and Sterility*, 41, 4, 580-586.
- LERIDON H. FERRY B. 1985. Biological and traditional restraints in fertility. Pg. 139-164, in : *Reproductive change in developing countries. Insights from the World fertility survey*, Cleland J., Hobcraft J. (publié sous la direction de), Oxford, Oxford University Press (éds.), 301 pages.
- LERIDON H. 1987. La mortalité foetale spontanée, rôle de l'âge de la mère, de la parité et des antécédents d'avortements. *Journal de Gynécologie, Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 16, 4, 425-431.
- LERIDON H. 1987b. La comparaison des réponses données par les deux conjoints d'un même couple : problèmes d'observation, de codage et de saisie. Pg. 313-329, in : *La seconde révolution contraceptive*, *Travaux et documents*, cahier n°117, Leridon H. Charbit Y. Collomb P. Sardon J.-P. Toulemon L. (publié sous la direction de), Paris, Institut National d'Etudes Démographiques (INED) & Presses Universitaires de France (PUF) (éds.), 360 pages.
- LERIDON H. CHARBIT Y. COLLOMB P. SARDON J.-P. TOULEMON L. (publié sous la direction de). 1987c. La seconde révolution contraceptive. La régulation des naissances en France de 1950 à 1985. *Travaux et documents*, cahier n°117, Paris, Institut National d'Etudes Démographiques (INED) & Presses Universitaires de France (PUF) (éds.), 360 pages.

- LERIDON H. VILLENEUVE-GOKALP C. 1988. Les nouveaux couples : nombre, caractéristiques et attitudes. *Population*, 43, 2, 331-374.
- LERIDON H. 1990. De la procréation naturelle à la procréation assistée : le point de vue du démographe. *Journal de la Société de Statistique de Paris*, 131, 2, 3-23.
- LERIDON H. 1991. Stérilité et hypofertilité : du silence à l'impatience ? *Population*, 46, 2, 227-248.
- LERIDON H. 1992. La stérilité : concepts et mesure. Le point de vue du démographe. *Contraception, Fertilité, Sexualité*, 20, 2, 159-163.
- LERIDON H. TOULEMON L. 1993. La fécondité. *Les cahiers français*, 259, 15-22.
- LERIDON H. 1993b. La fréquence des rapports : données et analyses de cohérence. *Population*, 48, 5, 1381-1405.
- LERIDON H. 1994. *Les enfants du désir*. Paris, Julliard (éds.), 278 pages.
- LERIDON H. VILLENEUVE-GOKALP C. 1994b. Constance et inconstance de la famille. *Travaux et Documents*, cahier n°134, Paris, Institut National d'Etudes Démographiques (INED) & Presses Universitaires de France (PUF) (éds.).
- LERIDON H. 1997. Démographie de la ménopause : quelques données (ici et ailleurs). *Gynécologie Internationale*, 6, 10, 330-331.
- LERIDON H. TOULEMON L. 1997b. La régulation des naissances se généralise. Pg. 421-434, in : La population du monde : enjeux et problèmes, *Travaux et Documents*, cahier n°139, Paris, Institut National d'Etudes Démographiques (INED) & Presses Universitaires de France (PUF) (éds.).
- LERIDON H. 1998. 30 ans de contraception en France. *Contraception, Fertilité, Sexualité*, 26, 6, 435-438.
- LESGY M. (présentée par). 1998. Alerte aux spermatozoïdes. *E = M6*, émission télévisée du dimanche 19 avril 1998, (20h05-20h30), M6.
- LEVINE R.J. MATHEW R.M. CHENAULT C.B. BROWN M.H. HURTT M.E. BENTLEY K.S. MOHR K.L. WORKING PK. 1990. Differences in the quality of semen in outdoor workers during summer and winter. *New England Journal of Medicine*, 323, 1, 12-16.
- LEVINE R.J. 1994. Male factors contributing to the seasonality of human reproduction. Pg. 29-45, in : *Human reproduction ecology interactions of environment, fertility, and behavior*, Campbell K.L. Wood J.W. (publié sous la direction de), New York, New York Academy of Sciences (éds.), volume 709, 431 pages.
- LEVRAN D. BEN-SHLOMO I. DOR J. BEN-RAFAEL Z. NEBEL L. MASHIACH S. 1991. Aging of endometrium and oocytes : observations on conception and abortion rates in an egg donation model. *Fertility and Sterility*, 56, 6, 1091-1094.
- LEVY . 1995. Tous les pays du monde. *Population et Sociétés*, 304, 6 pages.
- LEWIS J.G. GHANADIAN R. CHISHOLM G.D. 1976. Serum 5alpha-dihydrotestosterone and testosterone changes with age in man. *Acta Endocrinologica (Copenhagen)*, 82, 2, 444-448.
- LIAN Z.H. ZACK M.M. ERICKSON J.D. 1986. Paternal age and the occurrence of birth defects. *American Journal of Human Genetics*, 39, 5, 648-660.

- LINDQUIST O. BENGTSSON C. 1979. Menopausal age in relation to smoking. *Acta Medica Scandinavica*, 205, 1-2, 73-77.
- LIVSON N. MCNEILL D. 1962. The accuracy of recalled age at menarche. *Human Biology*, 34, 3, 218-221.
- LOCOH T. 1996. Les facteurs de la formation des couples. Pg. 49-88, in : *Démographie : analyse et synthèse, causes et conséquences des évolutions démographiques*, Acte du Séminaire de Sienne 22-24 avril 1996, volume 2, Paris, Centre français sur la Population Et le Développement (CEPED) & Dipartimento di Scienze Demografiche (DSD) (éds.), 407 pages.
- LOLLIVIER S. MARPSAT M. VERGER D. 1996. L'économétrie et l'étude des comportements. Présentation et mise en oeuvre de modèles de régressions qualitatifs. Les modèles univariés à résidus normaux (LOGIT, PROBIT). *Document de Travail*, n°9606, INSEE, 78 pages.
- LORDA-SANCHEZ I. BINKERT F. MAECHLER M. ROBINSON W.P. SCHINZEL A.A. 1992. Reduced recombination and paternal age effect in Klinefelter syndrome. *Human Genetics*, 89, 524-530.
- LOUKID M. BAALI A. HILALI M.K. 1996. Secular trends in age at menarche in Marrakesh (Morocco). *Annals of Human Biology*, 23, 4, 333-336.
- LUCET E. (émission présentée par). 1996. La fécondité masculine en danger. *Science 3*, émission télévisée du mardi 21 novembre 1996 (23h20-0h15), France 3.
- LYNCH K.M. SCOTT W.W. 1950. The lipid content of the Leydig cell and Sertoli cell in the human testis as related to age, benign prostatic hyperplasia, and prostatic cancer. *Journal of Urology*, 64, 767-776.
- MACINTOSH G.C. OLSHAN A.F. BAIRD P.A. 1995. Paternal age and the risk of birth defects in offspring. *Epidemiology*, 6, 3, 282-288.
- MACKINLAY S. JEFFREYS M. THOMPSON B. 1972. An investigation of the age at menopause. *Journal of Biosocial Science*, 4, 161-173.
- MACKINLAY S.M. BIFANO N.L. MACKINLAY J.B. 1985. Smoking and age at menopause in women. *Annals of Internal Medicine*, 103, 3, 350-356.
- MACKINLAY S.M. BRAMBILLA D.J. POSNER J.G. 1992. The normal menopause transition. *Maturitas*, 14, 2, 103-115.
- MACLEOD J. 1950. The male factor in fertility and infertility, I. An analysis of ejaculate volume in 800 fertile men and in 600 men in infertile marriage. *Fertility and Sterility*, 1, 4, 347-361.
- MACLEOD J. GOLD R.Z. 1951. The male factor in fertility and infertility, II. Spermatozoon counts in 1 000 men of known fertility and in 1 000 cases of infertile marriage. *Journal of Urology*, 66, 3, 436-449.
- MACLEOD J. GOLD R.Z. 1951b. The male factor in fertility and infertility, IV. Sperm morphology in fertile and infertile marriage. *Fertility and Sterility*, 2, 5, 394-414.
- MACLEOD J. GOLD R.Z. 1952. The male factor in fertility and infertility, V. Effect of continence on semen quality. *Fertility and Sterility*, 3, 4, 297-315.

- MACLEOD J. GOLD R.Z. 1953. The male factor in fertility and infertility, VI. Semen quality and certain others factors in relation to ease conception. *Fertility and Sterility*, 4, 1, 10-33.
- MACLEOD J. GOLD R.Z. 1953b. The male factor in fertility and infertility, VII. Semen quality in relation to age and sexual activity. *Fertility and Sterility*, 4, 3, 194-209.
- MACLEOD J. GOLD R.Z. 1956. The male factor in fertility and infertility, VIII. A study of variation in semen quality. *Fertility and sterility*, 7, 5, 387-410.
- MACLEOD J. GOLD R.Z. 1957. The male factor in fertility and infertility, IX. Semen quality in relation to accidents of pregnancy. *Fertility and Sterility*, 8, 1, 36-49.
- MACMAHON B. TRICHOPOULOS D. BROWN J. ANDERSEN A.P. AOKI K. COLE P. DE WAARD F. KAURANIEMI T. MORGAN R.W. PURDE M. RAVNIHAR B. STROMBY N. WESTLUND K. WOO N.C. 1982. Age at menarche, probability of ovulation and breast cancer risk. *International Journal of Cancer*, 29, 1, 13-16.
- MACNAUGHTON J. BANAH M. MACCLOUD P. HEE J. BURGER H. 1992. Age related changes in follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, oestradiol and immunoreactive inhibin in women of reproductive age. *Clinical endocrinology*, 36, 4, 339-345.
- MAGNUS O. TOLLEFSRUD A. ABYHOLM T. PURVIS K. 1991. Effects of varying the abstinence period in the same individuals on sperm quality. *Archives of Andrology*, 26, 3, 199-203.
- MAJUMDAR H. SHEPS M.C. 1970. Estimators of a Type I Geometric distribution from observations on conception times. *Demography*, 7, 349-360.
- MARMOR D. 1994. Le spermogramme. *Contraception, Fertilité, Sexualité*, 22, 9, 508-511.
- MARSHBURN P.B. SLOAN C.S. HAMMOND M.G. 1989. Semen quality and association with coffee drinking, cigarette smoking, and ethanol consumption. *Fertility and Sterility*, 52, 1, 162-165.
- MARTIN R.H. RADEMAKER A.W. 1987. The effect of age on the frequency of sperm chromosomal abnormalities in normal men. *American Journal of Human Genetics*, 41, 3, 484-492.
- MARTIN-DU PAN R. MARTIN-DU PAN S. SINDELAR P. 1995. Andropause, androclise et crise de la cinquantaine : faut-il donner des androgènes ? *Revue Medicale de la Suisse Romande*, 115, 3, 257-262.
- MASAROTTO G. ROMUALDI C. 1997. Probability of conception on different days of the menstrual cycle : an ongoing exercise. *Advances Contraception*, 13, 2-3, 105-115.
- MATSUMOTO S. NOGAMI Y. OHKURI S. 1962. Statistical studies on menstruation ; a criticism on the definition of normal menstruation. *Gunma Journal of Medical Sciences*, 11, 4, 294-318.
- MASTERS W.H. JOHNSON V.E. 1966. *Human sexual responses*. Boston, Little Brown and Compagny (éds.).
- MATHIEU C. ECOCHARD R. BIED V. LORNAGE J. CZYBA J.C. 1995. Cumulative conception rate following intrauterine artificial insemination with husband's spermatozoa : influence of husband's age. *Human Reproduction*, 10, 5, 1090-1097.

- MATORRAS R. DIEZ J. CORCOSTEGUI B. GUTIERREZ DE TERAN G. GARCIA J.M. PIJOAN J.I. RODRIGUEZ-ESCUADERO F.J. 1996. Spontaneous pregnancy in couples waiting for artificial insemination donor because of severe male infertility. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 70, 2, 175-178.
- MATSUMOTO S. NOGAMI Y. OHKURI S. 1962. Statistical studies on menstruation ; a criticism on the definition of normal menstruation. *Gunma Journal of Medical Sciences*, 11, 4, 294-318.
- MAYAUX M.J. SCHWARTZ D. CZYGLIK F. DAVID G. 1985. Conception rate according to semen characteristics in a series of 15 364 insemination cycles : results of multivariate analysis. *Andrologia*, 17, 1, 9-15.
- MENKEN J.A. 1975. *Estimating fecundability*. Dissertation doctorale, Université de Princeton.
- MENKEN J.A. 1985. Age and fertility : how late can you wait ? *Demography*, 22, 4, 469-483.
- MENKEN J.A. LARSEN U. 1986. Fertility rates and aging. Pg. 147-166, in : *Aging, reproduction and the climacteric*, Mastroianni L. Paulsen C.A. (publié sous la direction de), New York : Plenum.
- MENKEN J.A. TRUSSELL J. LARSEN U. 1986b. Age and infertility. *Science*, 233, 1389-1394.
- MENKVELD R. STANDER F.S. KOTZE T.J. KRUGER T.F. VAN ZYL J.A. 1990. The evaluation of morphological characteristics of human spermatozoa according to stricter criteria. *Human Reproduction*, 5, 5, 586-592.
- MERINO G. LIRA S.C. MARTINEZ-CHEQUER J.C. 1998. Effects of cigarette smoking on semen characteristics of a population in Mexico. *Archives of Andrology*, 41, 1, 11-15.
- MERLET F. 1994. Age du père et qualité du sperme. Pg. 32-38, in : *Age et reproduction, ménopause 1994, pathologie vulvaire*, Philippe H.J. (édité sous la direction de), Journées Parisiennes de gynécologie, Masson (éds.), Paris.
- METCALF M.G. 1979. Incidence of ovulatory cycles in women approaching the menopause. *Journal of Biosocial Science* 11, 1, 39-48.
- METCALF M.G. MACKENZIE J.A. 1980. Incidence of ovulation in young women. *Journal of Biosocial Science*, 12, 3, 345-352.
- METCALF M.G. 1982. Pituitary-ovarian function before, during and after the menopausal transition : a longitudinal study. *Clinical endocrinology*, 17, 5, 489-494.
- METCALF M.G. 1983. Incidence of ovulation from the menarche to the menopause : observations of 622 New Zealand women. *New Zealand Medical Journal*, 96, 738, 645-658.
- METCALF M.G. SKIDMORE D.S. LOWRY G.F. MACKENZIE J.A. 1983b. Incidence of ovulation in the years after menarche. *Journal of Endocrinology*, 97, 2, 213-219.
- METCALF M.G. 1988. The approach of menopause : a New Zealand Study. *The New Zealand Medical Journal*, 101, 841, 103-106.
- MIEUSSET R. QUINTANA CASARES P.I. SANCHEZ-PARTIDA L.G. SOWERBUTTS S.F. ZUPP J.L. SETCHELL B.P. 1991. The effects of moderate heating of the testes and

epididymides of rams by scrotal insulation on body temperature, respiratory rate, spermatozoa output and motility, and on fertility and embryonic survival in ewes inseminated with frozen semen. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 637, 445-458.

- MIEUSSET R. QUINTANA CASARES P. SANCHEZ PARTIDA L.G. SOWERBUTTS S.F. ZUPP J.L. SETCHELL B.P. 1992. Effects of heating the testes and epididymides of rams by scrotal insulation on fertility and embryonic mortality in ewes inseminated with frozen semen. *Journal of Reproduction and Fertility*, 94, 2, 337-343.
- MIMOUN S. 1996. Ménopause et sexualité. *Contraception, fertilité, sexualité*, 24, 1, 62-66.
- MINEAU G. TRUSSELL J. 1982. A specification of marital fertility by parents' age, age at marriage, and marital duration. *Demography*, 19, 3, 335-350.
- MISHARA B.L. RIEDEL R.G. 1984. *Le vieillissement*. Paris, Presses Universitaires de France (éds.), 268 pages.
- MODVIG J. SCHMIDT L. DAMSGAARD M.T. 1990. Measurement of total risk of spontaneous abortion : the virtue of conditional risk estimation. *American Journal of Epidemiology*, 132, 6, 1021-1038.
- MONNIER A. 1996. La fécondité en Europe : moins d'enfants et plus tard. Pg. 113-117, in : *Populations. L'état des connaissances : La France, l'Europe, le monde*, Paris, Institut National d'Etudes Démographiques (INED) & La Découverte (éds.), 334 pages.
- MORI H. HIROMOTO N. NAKAHARA M. SHIRAISHI T. 1982. Stereological analysis of Leydig cell ultrastructure in aged humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 55, 4, 634-641.
- MORLEY J.E. KAISER F.E. 1989. Sexual function with advancing age. *Medical Clinics of North America*, 73, 6, 1483-1495.
- MORTIMER D. TEMPLETON A.A. LENTON E.A. COLEMAN R.A. 1982. Semen analysis parameters and their interrelationships in suspected infertile men. *Archives of Andrology*, 8, 3, 165-171.
- MORTON H. ROLFE B. CLUNIE G.J. 1977. An early pregnancy factor detected in human serum by the rosette inhibition test. *The Lancet*, 1, 8008, 394-397.
- MORTON H. TINNEBERG H.R. ROLFE B. WOLF M. METTLER L. 1982. Rosette inhibition test : a multicentre investigation of early pregnancy factor in humans. *Journal of Reproductive Immunology*, 4, 5, 251-561.
- MORTON N.E. JACOBS P.A. HASSOLD T. WU D. 1988. Maternal age in trisomy. *Annals of Human Genetics*, 52, Pt 3, 227-235.
- MOUZON J. (DE). TESTART J. LEFEVRE B. POULY J.L. FRYDMAN R. 1984. Time relationships between basal body temperature and ovulation or plasma progesterone. *Fertility and Sterility*, 41, 2, 254-259.
- MOUZON J. (DE). BELAISCH-ALLART J. DUBUISSON J.B. MONTAGUT J. TESTART J. BACHELOT A. PIETTE C. 1987. Dossier FIVNAT : analyse des résultats de 1986. Généralités, indications, stimulations, rang de la tentative, âge de la femme. *Contraception, Fertilité, Sexualité*, 15, 740-745.

- MOUZON J. (DE). SPIRA A. SCHWARTZ D. 1988. A prospective study of the relation between smoking and other factors on fertility : findings in a large prospective study. *British Medical Journal*, 17, 2, 378-384.
- MOUZON J. (DE). BACHELOT A. SPIRA A. 1993. Establishing a national in vitro fertilization registry : methodological problems and analysis of success rates. *Statistics in Medicine*, 12, 1, 39-50.
- MOUZON J. (DE). THONNEAU P. SPIRA A. MULTIGNER L. 1996. Declining sperm count. Semen quality has declined among men born in France since 1950. *British Medical Journal*, 313, 7048, 43.
- MULLIGAN T. KATZ P.G. 1988. Erectile failure in the aged : evaluation and treatment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 36, 1, 54-62.
- MUNOZ-PEREZ. F. PRIOUX F. 1996. *Le devenir des enfants naturels : étude démographique sur leur filiation et leur statut juridique*. Paris, INED (éds.), 78 pages.
- MURDOCH J.L. WALKER B.A. MCKUSICK V.A. 1972. Parental age affects on the occurrence of new mutations for the Marfan syndrome. *Annals of Human Genetics*, 35, 3, 331-336.
- MURONO E.P. NANKIN H.R. LIN T. OSTERMAN J. 1982. The aging Leydig cell. VI. Response of testosterone precursors to gonadotrophin in men. *Acta Endocrinologica (Copenhagen)*, 100, 3, 455-461.
- NAGHMA-E-REHAN. SOBRERO A.J. FERTIG J.W. 1975. The semen of fertile men : statistical analysis of 1300 men. *Fertility and Sterility*, 26, 6, 492-502.
- NAHHAS F. BARNEA E. 1990. Human embryonic origin early pregnancy factor before and after implantation. *American Journal of Reproductive Immunology*, 22, 3-4, 105-108.
- NAIR N. 1983. On a distribution of first conception delays in the presence of adolescent sterility. *Demography India*, 12, 2, 269-275.
- NANKIN H.R. LIN T. MURONO E.P. OSTERMAN J. 1981. The aging Leydig cell. III. Gonadotropin stimulation in men. *Journal of Andrology*, 2, 181-189.
- NAU J.-Y. 1998. Dans l'attente du clonage humain. *Le Monde*, 54^{ème} année, n°16 512 (vendredi 27 février 1998), 13.
- NAVOT D. BERGH P.A. WILLIAMS M.A. GARRISI G.J. GUZMAN I. SANDLER B. GRUNFELD L. 1991. Poor oocyte quality rather than implantation failure as a cause of age-related decline in femals fertility. *The Lancet*, 337, 8753, 1375-1377.
- NAYLOR A.F. 1974. Sequential aspects of spontaneous abortion : maternal age, parity, and pregnancy compensation artifact. *Social Biology*, 21, 2, 195-204.
- NEAVES W.B. JOHNSON L. PORTER J.C. PARKER C.R. PETTY C.S. 1984. Leydig cell numbers, daily sperm production, and serum gonadotropin levels in aging men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 59, 4, 756-763.
- NEAVES W.B. JOHNSON L. PETTY C.S. 1985. Age-related change in numbers of other interstitial cells in testes of adult men : evidence bearing on the fate of Leydig cells lost with increasing age. *Biology of Reproduction*, 33, 1, 259-269.

- NETTER A. 1991. La ménopause. Pg. 611-625, in : *La reproduction chez les mammifères et l'homme*, Thibault C. Levasseur M.-C. (publié sous la direction de), Paris, Ellispes, INRA (éds.), 768 pages.
- NIESCHLAG E. LAMMERS U. FREISCHEM C.W. LANGER K. WICKINGS E.J. 1982. Reproductive functions in young fathers and grandfathers. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 55, 4, 676-681.
- NIH CONSENSUS CONFERENCE. 1993. Impotence. *Journal of American Medical Association*, 270, 1, 83-90.
- NISTAL M. CODESAL J. PANIAGUA R. 1986. Multinucleate spermatids in aging human testes. *Archives of Andrology*, 16, 2, 125-129.
- NISTAL M. SANTAMARIA L. PANIAGUA R. REGADERA J. CODESAL J. 1986b. Multinucleate Leydig cells in normal human testes. *Andrologia*, 18, 3, 268-272.
- NOONAN F.P. HALLIDAY W.J. MORTON H. CLUNIE G.J. 1979. Early pregnancy factor is immunosuppressive. *Nature*, 278, 5705, 649-651.
- NOORD P.A.H. (VAN). BOERSMA H. DUBAS J.S. ET AL. 1997. Age at natural menopause in a population-based screening cohort : the role of menarche, fecundity and life-style factors. *Fertility and Sterility*, 88, 95-102.
- NOORD-ZAADSTRA B.M. (VAN). LOOMAN C.W.N. ALSBACH H. HABBEMA J.D.F. TE VELDE E.R. KARBAAT J. 1991. Delaying childbearing : effect of age on fecundity and outcome of pregnancy. *British Medical Journal*, 302, 6789, 1361-1365.
- NOUMBISSI A. SANDERSON J.-P. 1999. La communication entre conjoints sur la planification familiale au Cameroun : les normes et les stratégies du couple en matière de fécondité. *Population*, 54, 1, 131-144.
- OBEL E.B. 1980. Risk of spontaneous abortion following legally induced abortion. *Acta Obstetrica and Gynecologica Scandinavia*, 59, 2, 131-135.
- OLDEREID N.B. GORDELADZE J.O. KIRKHUS B. PURVIS K. 1984. Human sperm characteristics during frequent ejaculation. *Journal of Reproduction and Fertility*, 71, 1, 135-140.
- OLSEN J. 1990. Subfecundity according to the age of the mother and the father. *Danish Medical Bulletin*, 37, 3, 281-282.
- OLSHAN A.F. SCHNITZER P.G. BAIRD P.A. 1994. Paternal age and the risk of congenital heart defects. *Teratology*, 50, 1, 80-84.
- OLSON J.E. SHU X.O. ROSS J.A. PENDERGRASS T. ROBISON L.L. 1997. Medical record validation of maternally reported birth characteristics and pregnancy-related events : a report from the children's cancer group. *American Journal of Epidemiology*, 145, 1, 58-67.
- OMRAN A. STANDLY K.K. 1981. Further studies on family formation and health. Geneva, W.H.O. (éds.), 157-86 (Arabic).
- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (OMS). 1997. Le directeur général de l'OMS condamne le clonage humain. *OMS Presse*, 20, 2 pages
- PADILLA S.L. GARCIA J.E. 1989. Effect of maternal age and number of in vitro fertilization procedures on pregnancy outcome. *Fertility and Sterility*, 52, 2, 270-273.

- PAGE H.J. 1977. Patterns underlying fertility schedules. A decomposition by both age and marriage duration. *Population Studies*, 31, 1, 85-106.
- PAILLAT M. MARMOR D. 1995. Le spermogramme a-t-il un intérêt dans le bilan des avortements spontanés précoces ? *Contraception, Fertilité, Sexualité*, 23, 10, 595-597.
- PAJARINEN J. LAIPPALA P. PENTTILA A. KARHUNEN P.J. 1997. Incidence of disorders of spermatogenesis in middle aged finnish men, 1981-91 : two necropsy series. *British Medical Journal*, 314, 7073, 13-18.
- PANIAGUA R. AMAT P. NISTAL M. MARTIN A. 1985 Ultrastructural changes in Sertoli cells in ageing humans. *International Journal of Andrology*, 8, 4, 295-312.
- PANIAGUA R. AMAT P. NISTAL M. MARTIN A. 1986. Ultrastructure of Leydig cells in human ageing testes. *Journal of Anatomy*, 146, 173-183.
- PANIAGUA R. NISTAL M. SAEZ F.J. FRAILE B. 1991. Ultrastructure of the aging human testis. *Journal of Electron Microscopy Technique*, 19, 2, 241-260.
- PANIDIS D.K. ASSEO P.P. PAPALOUKAS A.C. 1984. Semen parameters in 114 fertile men. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 16, 6, 411-420.
- PARAZZINI F. LA VECCHIA C. FASOLI M. CECCHETTI G. MEZZANOTTE G. 1988. Trends in ectopic pregnancies and use of intrauterine devices in Lombardy, Italy 1979-1983. *Contraception*, 37, 1, 29-38.
- PARINAUD J. MIEUSSET R. VIEITEZ G. LABAL B. RICHUILLEY G. 1993. Influence of sperm parameters on embryo quality. *Fertility and Sterility*, 60, 5, 888-892.
- PARINAUD J. VIEITEZ G. MOUTAFFIAN H. RICHUILLEY G. LABAL B. 1995. Relevance of acrosome function in the evaluation of semen in vitro fertilizing ability. *Fertility and Sterility*, 63, 3, 598-603.
- PARINAUD J. RICHUILLEY G. MOUTAFFIAN H. VIEITEZ G. MIEUSSET R. 1996. Are the characteristics of spermatozoa in the insemination medium useful for predicting in-vitro fertilization results ? *International Journal of Andrology*, 19, 2, 103-108.
- PARINAUD J. RICHUILLEY G. MILHET P. MOUTAFFIAN H. VIEITEZ G. 1996b. Validation of a scoring method predicting the in-vitro fertilizing ability of human spermatozoa. *International Journal of Andrology*, 19, 1, 18-22.
- PARINAUD J. RICHUILLEY G. VIEITEZ G. MILHET P. MOUTAFFIAN H. 1997. Evaluation du pouvoir fécondant du sperme in vitro. *Contraception, Fertilité, Sexualité*, 25, 3, 234-238.
- PARKES A.S. 1976. *Patterns of sexuality and reproduction*. London, Oxford, New York, Oxford University (éds.), 148 pages.
- PASSARGE E. 1995. *Atlas de poche de génétique*. Paris, Médecine-Sciences - Flammarion, 406 pages.
- PAULOZZI L.J. 1999. International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism. *Environmental Health Perspectives*, 107, 4, 297-302.

- PAULSON R.J. SAUER M.V. LOBO R.A. 1990. Embryo implantation after human in vitro fertilization : importance of endometrial receptivity. *Fertility and Sterility*, 53, 5, 870-874.
- PELLESTOR F. GIRARDET A. ANDREO B. 1994. Effect of long abstinence periods on human sperm quality. *International Journal of Fertility and Menopausal Studies*, 39, 5, 278-282.
- PELLICER A. MARI M. DE LOS SANTOS M.J. SIMON C. REMOHI J. TARIN J.J. 1994. Effects of aging on the human ovary : the secretion of immunoreactive alpha-inhibin and progesterone. *Fertility and Sterility*, 61, 4, 663-668.
- PENROSE L.S. 1955. Parental age and mutation. *Lancet*, 2, 312-313.
- PERLOFF W.H. STEINBERGER E. 1964. In vivo survival of spermatozoa in cervical mucus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 88, 439-442.
- PETTERSON F. 1968. *Epidemiology of early pregnancy wastage : biological and social correlates of abortion - An investigation based on materials collected within uppsala county, Sweden*. Stockholm, Svenska Bokforlaget.
- PHILLIPS R.S. TUOMALA R.E. FELDBLUM P.J. SCHACHTER J. ROSENBERG M.J. ARONSON M.D. 1992. The effect of cigarette smoking, Chlamydia trachomatis infection, and vaginal douching on ectopic pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*, 79, 1, 85-90.
- PIETTE C. DE MOUZON J. BACHELOT A. SPIRA A. 1990. In-vitro fertilization : influence of women's age on pregnancy rates. *Human reproduction*, 5, 1, 56-59.
- PIRKE K.M. DOERR P. 1973. Age related changes and interrelationships between plasma testosterone, oestradiol and testosterone-binding globulin in normal adult males. *Acta Endocrinologica (Copenhagen)*, 74, 4, 792-800.
- POLAND M.L. MOGHISSI K.S. GIBLIN P.T. AGER J.W. OLSON J.M. 1985. Variation of semen measures within normal men. *Fertility and Sterility*, 44, 3, 396-400.
- POLITOFF L. BIRKHAUSER M. ALMENDRAL A. ZORN A. 1989. New data confirming a circannual rhythm in spermatogenesis. *Fertility and Sterility*, 52, 3, 486-489.
- POTTER R.G. WYON J.B. NEW M. GORDON J.E. 1965. Fetal wastage in eleven Punjab villages. *Human Biology*, 37, 3, 262-273.
- PRIOUX F. 1994. La naissance du premier enfant. *Populations et Sociétés*, 287, 4 pages.
- QIN Z.H. ZHENG Z.Q. 1987. Detection of early pregnancy factor in human sera. *American Journal of Reproductive Immunology and Microbiology*, 13, 1, 15-18.
- QUAGLIARELLO J. ARNY M. 1986. Inaccuracy of basal body temperature charts in predicting urinary luteinizing hormone surges. *Fertility and Sterility*, 45, 3, 334-337.
- RACHOOTIN P. OLSEN J. 1982. Prevalence and socioeconomic correlates of subfecundity and spontaneous abortion in Denmark. *International Journal of Epidemiology*, 11, 3, 245-249.
- RAHMAN O. MENKEN J. 1993. Age at menopause and fecundity preceding menopause. Pg. 65-84, in : *Biomedical and demographic determinants of reproduction*, Gray R. Leridon H. Spira A. (publié sous la direction de), New York, Clarendon Press Oxford (éds.), 482 pages.

- RAO K.V. DEMARIS A. 1995. Coital frequency among married and cohabiting couples in the United States. *Journal of Biosocial Science*, 27, 2, 135-150.
- REBATO E. 1988. Ages at menarche and menopause in Basque women. *Collegium Antropologicum*, 12, 1, 147-149.
- REGAN L. BRAUDE P.R. TREMBATH P.L. 1989. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. *British Medical Journal*, 299, 6698, 541-545. Erratum : *British Medical Journal*, 299, 6707, 1082.
- RENARD C. 1997. Enquête Louis Henry. Bibliographie de l'enquête. *Dossiers et Recherches* (Institut National d'Etudes Démographiques), n°61, 82 pages.
- RESSEGUIE L.J. 1974. Pregnancy wastage and age of mother among the Amish. *Human Biology*, 46, 4, 633-639.
- RESSEGUIE L.J. 1976. Paternal age, stillbirths and mutation. *Annals of Human Genetics*, 40, 2, 213-219.
- RIANDEY B. 1994. Les défaillances de la mémoire dans les enquêtes. *Séminaire de méthodes d'enquêtes de l'INED*, compte rendu de la séance du 13 décembre 1994, 6 pages.
- RIANDEY B. 1995. La défaillance de la mémoire dans les enquêtes. *Population*, 50, 3, 856-862.
- RICHARDSON S.J. SENIKAS V. NELSON J.F. 1987. Follicular depletion during the menopausal transition : evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 65, 6, 1231-1237.
- RICHARDSON S.J. NELSON J.F. 1990. Follicular depletion during the menopausal transition. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 592, 13-20, discussion 44-51.
- RICHARDSON S.J. 1993. The biological basis of menopause. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism*, 7, 1, 1-16.
- RISCH N. REICH E.W. WISHNICK M.M. MCCARTHY J.G. 1987. Spontaneous mutation and parental age in humans. *American Journal of Human Genetics*, 41, 2, 218-248.
- RISCH H.A. WEISS N.S. CLARKE E.A. MILLER A.B. 1988. Risk factors for spontaneous abortion and its recurrence. *American Journal of Epidemiology*, 128, 2, 420-430.
- ROBBINS W.A. BAULCH J.E. MOORE II D. WEIER H.U. BLAKEY D. WYROBEK A.J. 1995. Three-probe fluorescence in situ hybridization to assess chromosome X, Y, and 8 aneuploidy in sperm of 14 men from two healthy groups : evidence for a paternal age effect on sperm aneuploidy. *Reproduction Fertility and Development*, 7, 4, 799-809.
- ROBERTS C.J. LOWE C.R. 1975. Where have all the conceptions gone ? *The Lancet*, 1, 7905, 498-499.
- RODRIGUEZ G. TRUSSELL J. 1980. Maximum likelihood estimation of the parameters of Coale's model nuptiality schedule from survey data. *WFS Technical Bulletin*, 7.
- ROLFE B.E. 1982. Detection of fetal wastage. *Fertility and Sterility*, 37, 5, 655-660.
- ROLLET J. 1987. « L'andropause » existe-t-elle ? *Revue du Praticien*, 37, 7, 357-361.

- ROSENBERG M. 1988. Birth weights in three Norwegian cities, 1860-1984. Secular trends and influencing factors. *Annals of Human Biology*, 15, 275-288.
- ROSETTA L. 1996. Non-pathological source of variability in fertility : between/within subjects and between populations. Pg. 91-105, in : *Variability in human fertility*. Cambridge, Cambridge University Press (éds.), 225 pages.
- ROSEVEAR S.K. HOLT D.W. LEE T.D. FORD W.C. WARDLE P.G. HULL M.G.R. 1992. Smoking and decreased fertilisation rates in vitro. *The Lancet*, 340, 8829, 1195-1196.
- ROTTEN D. 1997. Ménopause « d'ici et d'ailleurs ». De la physiologie aux facteurs socio-culturels. *Gynécologie Internationale*, 6, 10, 322-328.
- ROWLAND D.L. GREENLEAF W.J. DORFMAN L.J. DAVIDSON J.M. 1993. Aging and sexual function in men. *Archives of Sexual Behavior*, 22, 6, 545-557.
- ROYSTON J.P. 1982. Basal body temperature, ovulation and the risk of conception, with special reference to the lifetimes of sperm and egg. *Biometrics*, 38, 2, 397-406.
- ROZENTAL P.-A. 1996. Treize ans de réflexion : de l'histoire des populations à la démographie historique française (1945-1958). *Population*, 51, 6, 1211-1238.
- RUBENS R. DHONT M. VERMEULEN A. 1974. Further studies on Leydig cell function in old age. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 39, 1, 40-45.
- SAAL F.S. (VOM). FINCH C.E. 1988. Reproductive senescence : phenomena and mechanisms in mammals and selected vertebrates. Pg. 2351-2413, in : *The physiologie of reproduction*, Knobil E. Neill J.D. Ewing L.L. Greenwald G.S. Markert C.L. Pfaff D.W. (publié sous la direction de), volume 2, New York, Raven (éds.), 2413 pages.
- SAGOT P. 1991. Chez un couple sain le taux de fécondation n'est que de 25% par cycle. *Impact Médecin Quotidien*, 37, 13.
- SAINT-POL P. HAUW Y. HERMAND E. 1982. Etude statistique des paramètres du sperme. Résultats comparatifs de la variabilité intra-individuelle. Pg. 69-71, in : *Les facteurs de la fertilité humaine (avec référence particulière au sexe masculin)*, Colloque INSERM Cargèse 21-23 septembre 1981, Spira A. Jouannet P. (publié sous la direction de), Paris, INSERM (éds.), 542 pages.
- SAPORTA G. 1990. *Probabilités, Analyse des Données et Statistique*. Paris, Technip (éds.), 493 pages.
- SASANO N. ICHIO S. 1969. Vascular patterns of the human testis with special reference to its senile changes. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 99, 3, 269-280.
- SAUER M.V. ZEFFER K.B. BUSTER J.E. SOKOL R.Z. 1988. Effect of abstinence on sperm motility in normal men. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 158, 3 Pt 1, 604-607.
- SAUER M.V. PAULSON R.J. LOBO R.A. 1993. Pregnancy after age 50 : application of oocyte donation to women after natural menopause. *The Lancet*, 341, 8841, 321-323.
- SAUVY A. 1963. *Malthus et les deux Marx : le problème de la faim et de la guerre dans le monde*. Paris, Denoël (éds.), 140 pages.

- SCHATS R. AITKEN R.J. TEMPLETON A.A. DJAHANBAKHCH O. 1984. The role of cervical mucus - semen interaction in infertility of unknown aetiology. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 91, 4, 371-376.
- SCHIAVI R.C. REHMAN J. 1995. Sexuality and aging. *Urologic Clinics of North America*, 22, 4, 711-726.
- SCHILL W.B. FEIFEL M. 1984. Low acrosin activity in polyzoospermia. *Andrologia*, 16, 6, 589-591.
- SCHILL W.B. TOPFER-PETERSEN E. HEISSLER E. 1988. The sperm acrosome : functional and clinical aspects. *Human Reproduction*, 3, 2, 139-145.
- SCHILL W.B. 1990. Determination of active, non-zymogen acrosin, proacrosin and total acrosin in different andrological patients. *Archives of Dermatological Research*, 282, 5, 335-342.
- SCHOYSMAN R. 1999. Andropause ou P.A.D.A.M.. *Andrologie*, 9, 1, 48-52.
- SCHULZE W. SCHULZE C. 1981. Multinucleate Sertoli cells in aged human testis. *Cell and Tissue Research*, 217, 1, 259-266.
- SCHWARTZ D. LAPLANCHE A. JOUANNET P. DAVID G. 1979. Within-subject variability of human semen in regard to sperm count, volume, total number of spermatozoa and length of abstinence. *Journal of Reproduction and Fertility*, 57, 2, 391-395.
- SCHWARTZ D. MACDONALD P.D.M. HEUCHEL V. 1980. Fecundability, coital frequency and the viability of ova. *Population Studies*, 34, 397-400.
- SCHWARTZ D. 1981. Importance de la durée d'infécondité dans l'appréciation de la fertilité d'un couple. *Population*, 36, 2, 237-250.
- SCHWARTZ D. 1981b. Le rôle de l'homme dans la fertilité du couple. Pg. 49-52, in : *Les pères d'aujourd'hui*, colloque international, Paris, 17-18-19 février 1981, INSERM (éds.).
- SCHWARTZ D. MAYAUX M.J. SPIRA A. MOSCATO M.L. JOUANNET P. CZYGLICK F. DAVID G. 1981c. Study of a group of 484 fertile men. Part II : Relation between age (20-59) and semen characteristics. *International Journal of Andrology*, 1981, 4, 450-456.
- SCHWARTZ D. MACDONALD P.D. HEUCHEL V. 1981d. On the relationship between the number of spermatozoa and the probability of conception. *Reproduction Nutrition Development*, 21, 6A, 979-988.
- SCHWARTZ D. MAYAUX M.J. (FÉDÉRATION CECOS). 1982. Female fecundity as a function of age : results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. *New England Journal of Medicine*, 306, 7, 404-406.
- SCHWARTZ D. MAYAUX M.J. SPIRA A. MOSCATO M.L. JOUANNET P. CZYGLIK F. DAVID G. 1983. Semen characteristics as a function of age in 833 fertile men. *Fertility and Sterility*, 39, 4, 530-535.
- SCHWARTZ D. MAYAUX M.J. GUIHARD-MOSCATO M.L. SPIRA A. JOUANNET P. CZYGLIK F. DAVID G. 1984. Study of sperm morphologic characteristics in a group of 833 fertile men. *Andrologia*, 16, 5, 423-428.

- SCHWARTZ D. 1985. La fertilité humaine, contribution des deux partenaires. *Médecine Sciences*, 1, 1, 24-29.
- SCHWARTZ D. MAYAUX M.J. GUIHARD-MOSCATO M.L. CZYGLIK F. DAVID G. 1986. Abortion rate in A.I.D. and semen characteristics : a study of 1345 pregnancies. *Andrologia*, 18, 3, 292-298.
- SCHWARTZ D. MAYAUX M.J. DE MOUZON J. 1986b. Influence de l'âge, de l'environnement et d'autres facteurs sur la fertilité de la femme. Pg. 75-80, in : *Colloque de la Société Française pour l'Etude de la Fertilité, Recherches récentes sur l'épidémiologie*, Masson (éds.), 12 pages.
- SCOTT R.T. HOFMANN G.E. 1995. Prognostic assessment of ovarian reserve. *Fertility and Sterility*, 63, 1, 1-11.
- SCRAGG R.F.R. 1973. Menopause and reproductive life span in rural New Guinea. *Paper presented at the Annual Symposium of the Papua / New Guinea Medical Society*, Port Moresby.
- SEGUY I. MERIC C. 1997. Enquête Louis Henry. Notice descriptive de la partie non nominative. *Dossier et Recherches*, 57, 106 pages.
- SEGUY I. COLENÇON H. MERIC C. 1999. Enquête Louis Henry. Notice descriptive de la partie nominative. *Dossier et Recherches*, 76, 119 pages.
- SEGUY I. SAGER F. 1999b. Enquête Louis Henry. Notice descriptive des données informatiques. *Dossier et Recherches*, 77, 156 pages.
- SELVIN S. GARFINKEL J. 1976. Paternal age, maternal age and birth order and the risk of a fetal loss. *Human Biology*, 48, 1, 223-230.
- SEMCZUK M. 1998. Selected endocrinological problems in mature and elderly men [article en polonais]. *Ginekologia Polska*, 69, 6, 367-373.
- SERRE J.L. 1993. Quelle limite d'âge doit-on établir pour les donneurs de sperme ? *Contraception, Fertilité, Sexualité*, 21, 5, 385-387.
- SEYMOUR F.I. DUFFY C. KOERNEV A. 1935. A case of authenticated fertility in a man of 94. *Journal of American Medical Association*, 105, 18, 1423-1425.
- SHAHANI S.K. MONIZ C. CHITLANGE S. MEHERJI P. 1992. Early pregnancy factor (EPF) as a marker for the diagnosis of subclinical embryonic loss. *Experimental and Clinical Endocrinology*, 99, 3, 123-128.
- SHAPIRO S. JONES E.W. DENSEN P.M. 1962. A life table of pregnancy terminations and correlates of fetal loss. *The Milbank Memorial Fund Quarterly*, XI, 1, 7-45.
- SHAPIRO S. LEVINE H.S. ABRAMOWICZ M. 1970. Factors associated with early and late fetal loss. *Advances in Planned Parenthood*, 6, 43-63.
- SHARPE R.M. SKAKKEBAEK N.E. 1993. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract ? *The Lancet*, 341, 8857, 1392-1395.
- SHEPS M.C. 1965. An analysis of reproductive patterns in an American Isolate. *Population Studies*, 19, 1, 65-80.
- SHEPS M.C. MENKEN J.A. 1973. *Mathematical models of conception and birth*. Chicago and London, University of Chicago press (éds.), 428 pages.

- SIM A.J. Consuming the Amish. *Http : // web.rgu.ac.uk / subj / ass / amish.htm*, Aberdeen, Robert Gordon University.
- SMART Y.C. ROBERTS T.K. CLANCY R.L. CRIPPS A.W. 1981. Early pregnancy factor : its role in mammalian reproduction - Resarch review. *Fertility and Sterility*, 35, 4, 397-402.
- SMART Y.C. CRIPPS A.W. CLANCY R.L. ROBERTS T.K. LOPATA A. SHUTT D.A. 1981b. Detection of an immunosuppressive factor in human preimplantation embryo cultures. *Medical Journal of Australia*, 1, 2, 78-79.
- SMART Y.C. FRASER I.S. ROBERTS T.K. CLANCY R.L. CRIPPS A.W. 1982. Fertilization and early pregnancy loss in healthy women attempting conception. *Clinical Reproduction and Fertility*, 1, 3, 177-184.
- SNIFFEN R.C. 1950. The testes. I. The normal testis. *Archives of Pathology*, 50, 259-284.
- SODERSTROM K.O. 1986. Leydig cell hyperplasia. *Archives of Andrology*, 17, 1, 57-65.
- SOFIKITIS N. MIYAGAWA I. DIMITRIADIS D. ZAVOS P. SIKKA S. HELLSTROM W. 1995. Effects of smoking on testicular function, semen quality and sperm fertilizing capacity. *Journal of Urology*, 154, 3, 1030-1034.
- SOOD S. REGHUNANDANAN R. SINGH U. REGHUNANDANAN V. SINGH P.I. 1993. Circannual variation of sperm count and motility in men. *Indian Journal of Medical Sciences*, 47, 8, 197-200.
- SPANDORFER S.D. AVRECH O.M. COLOMBERO L.T., PALERMO G.D. ROSENWAKS Z. 1998. Effect of parental age on fertilization and pregnancy characteristics in couples treated by intracytoplasmic sperm injection. *Human Reproduction*, 13, 2, 334-338.
- SPEIZER I. 1995. Men's desire for additional wives and children. *Social Biology*, 42, 3-4, 199-213.
- SPEROFF L. 1993. Aging and reproduction. *Postgraduate Obstetrics & Gynecology*, 13, 16, 1-5.
- SPINELLI A. FIGA-TALAMANCA I. OSBORN J. 1997. Time to pregnancy and occupation in a group of Italian women. *International Journal of Epidemiology*, 26, 3, 601-609.
- SPIRA A. 1979. Numération des spermatozoïdes et risque d'infertilité. *Contraception, Fertilité, Sexualité*, 7, 8, 565-567.
- SPIRA A. MAYAUX M.J. SCHWARTZ D. JOUANNET P. CZYGLICK F. DAVID G. 1980. Quelques aspects méthodologiques d'une enquête rétrospective comparant 484 hommes féconds et 2 768 hommes inféconds. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*, 28, 13-20.
- SPIRA A. 1980b. La fécondabilité. Intérêt et mesure. *Contraception, Fertilité, Sexualité*, 8, 889-891.
- SPIRA A. 1981. Aspects épidémiologiques de la fertilité des couples. Pg 81-91, in : *La santé publique et l'épidémiologie*. INSERM (éds.).
- SPIRA A. DUCOT B. JOUANNET P. SOUMAH A. FENEUX D. ALBERT M. 1982. Consommation de tabac, d'alcool et fertilité masculine. Pg. 363-378, in : *Les facteurs de la fertilité humaine (avec référence particulière au sexe masculin)*, Colloque

- INSERM Cargèse 21-23 septembre 1981, Spira A. Jouannet P. (publié sous la direction de), Paris, INSERM (éds.), 542 pages.
- SPIRA A. 1984. *Contribution à la biologie du développement et de la reproduction épidémiologique en fertilité humaine. Facteurs masculins*. Thèse pour de doctorat d'état en biologie humaine, soutenue à l'Université de Paris-Sud, sous la direction de D. Schwartz, 238 pages.
- SPIRA A. 1984b. Seasonal variations of sperm characteristics. *Archives of Andrology*, 12, supplement, 23-28.
- SPIRA A. DUCOT B. 1985. Variations physiologiques du spermogramme. *Annales de Biologie Clinique (Paris)*, 43, 1, 55-61.
- SPIRA A. 1986. Epidemiology of human reproduction. *Human Reproduction*, 1, 2, 111-115.
- SPIRA A. MAYAUX M.J. 1987. Evaluation of results in infertility therapy. *Contributions to Gynecology and Obstetrics*, 16, 212-219.
- SPIRA A. 1988. The decline of fecundity with age. *Maturitas*, supplément 1, 15-22.
- SPIRA A. DUCOT B. GUIHARD-MOSCATO M.-L. JOB-SPIRA N. MAYAUX M.-J. MÉNÉTRIER J. WATTIAUX J. 1993. Conception probability and pregnancy outcome in relation to age, cycle regularity, and timing of intercourse. Pg. 271-284, in : *Biomedical and demographic determinants of reproduction*, Gray R. Leridon H. Spira A. (publié sous la direction de), New York, Clarendon Press Oxford (éds.), 482 pages.
- SPIRA A. BAJOS N. GROUPE ACSF. 1993b. *Les comportements sexuels en France*. Collection des rapports officiels : rapport au ministre de la recherche et de l'espace. Paris, La documentation Française (éds.), 352 pages.
- SPIRA A. DUCOT B. THONNEAU P. 1995. La qualité du sperme a-t-elle baissée au cours des cinquante dernières années ? *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*, 43, 1, 101-102.
- SPIRA A. 1996. Vingt ans de recherches en épidémiologie de la reproduction humaine. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*, 44, 6, 588-595.
- SPIRA A. 1997. The use of time to pregnancy in a demographic and an epidemiologic perspective. Pg. 1-8, in : *International Symposium on Environment, Lifestyle & Fertility (Book of Abstracts)*, 7-10 décembre 1997, Scandinavian Congress Center - Aarhus - Denmark, 180 pages.
- SPIRA A. MULTIGNER L. 1998. The effect of industrial and agricultural pollution on human spermatogenesis. *Human Reproduction*, 13, 8, 2041-2042.
- SPIRA A. 1998b. The use of fecundability in epidemiological surveys. *Human Reproduction*, 13, 7, 1753-1756.
- STEIN Z.A. 1985. A woman's age : childbearing and child rearing. *American Journal of Epidemiology*, 121, 3, 327-342.
- STERGACHIS A. SCHOLLES D. DALING J.R. WEISS N.S. CHU J. 1991. Maternal cigarette smoking and the risk of tubal pregnancy. *American Journal of Epidemiology*, 133, 4, 332-337.

- STEVENSON A.C. WARNOCK M.Y. DUDGEON M.Y. MACCLURE H.J. 1958. Observations on the results of pregnancies in women resident in Belfast. *Annals of Human Genetics*, 23, 382-420.
- STEVENSON A.C. DUDGEON M.Y. MCCLURE H.I. 1959. Observations on the results of pregnancies in women resident in Belfast : II. Abortions, hydatidiform moles and ectopic pregnancies. *Annals of Human Genetics*, 23, 395-414.
- STEVENSON J.C. EVERSON P.M. CRAWFORD M.H. 1989. Changes in completed family size and reproductive Span in anabaptist populations. *Human Biology*, 1, 99-116.
- STOLWIJK A.M. AARTS F.J. HAMILTON C.J. JONGBLOET P.H. ZIELHUIS G.A. 1996. Is there seasonality in human ovulation ? *Human Biology*, 68, 4, 563-571.
- STOVER J. 1998. Revising the proximate determinants of fertility framework : what we learned in the past 20 years ? *Studies in Family Planning*, 29, 3, 255-267.
- STROBINO B. FOX H.E. KLINE J. STEIN Z. SUSSE M. WARBURTON D. 1986. Characteristics of women with recurrent spontaneous abortions and women with favorable reproductive histories. *American Journal of Public Health*, 76, 8, 986-991.
- STUBBLEFIELD P.G. MONSON R.R. SCHOENBAUM S.C. WOLFSON C.E. COOKSON D.J. RYAN K.J. 1984. Fertility after induced abortion : a prospective follow up study. *Obstetrics and Gynecology*, 63, 2, 186-193.
- SUCHINDRAN C.M. LACHENBRUCH P.A. 1975. Estimates of fecundability from a truncated distribution of conception times. *Demography*, 12, 2, 291-301.
- SUONIO S. SAARIKOSKI S. KAUKANEN O. METSAPELTO A. TERHO J. VOHLONEN I. 1990. Smoking does affect fecundity. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 34, 1-2, 89-95.
- SWAN S.H. ELKIN E.P. FENSTER L. 1997. Have sperm densities declined ? A reanalysis of global trend data. *Environmental Health Perspectives*, 105, 11, 1228-1232.
- TAIN L. 1998 (juin). *D'une infécondité à une fécondation in vitro, parcours ...* Thèse, soutenue à l'Université Lumière - Lyon 2, sous la direction de J. Magaud, 542 pages.
- TAKAHASHI J. HIGASHI Y. LANASA J.A. YOSHIDA K. WINTERS S.J. OSHIMA H. TROEN P. 1983. Studies of the human testis. XVIII. Simultaneous measurement of nine intratesticular steroids : evidence for reduced mitochondrial function in testis of elderly men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 56, 6, 1178-1187.
- TALAWAR P.P. 1965. Adolescent sterility in an Indian population. *Human Biology*, 37, 3, 256-261.
- TALBERT L.M. HAMMOND M.G. GROFF T. UDRY J.R. 1985. Relationship of age and pubertal development for ovulation in adolescent girls. *Obstetrics and Gynecology*, 66, 4, 542-544.
- TAURELLE R. TAMBORINI A. 1990. *La ménopause*. Paris, Abrégés de Médecine, Masson (éds.), 181 pages.
- TAURELLE R. TAMBORINI A. 1997 (1^{ère} édition : 1990). *La ménopause*. Paris, Abrégés de Médecine, Masson (éds.), 230 pages.
- TAYLOR W.F. 1969. The probability of fetal death. *International Congress Series*, n°204. Pg. 307-320, in : *Congenital Malformations*, publié sous la direction de

- Frasers F.C. Mc Kusik V.A. Robinson R. (publié sous la direction de), New York, Excerpta Medica.
- TEMPLETON A. MORRIS J.K. PARSLow W. 1996. Factors that affect outcome of in-vitro fertilisation treatment. *The Lancet*, 348, 9039, 1402-1406.
- TENOVER J.S. MATSUMOTO A.M. PLYMATE S.R. BREMNER W.J. 1987. The effects of aging in normal men on bioavailable testosterone and luteinizing hormone secretion : response to clomiphene citrate. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 65, 6, 1118-1126.
- TESTART J. LASSALLE B. FRYDMAN R. BELAISCH J.C. 1983. A study of factors affecting the success of human fertilization in vitro. II. Influence of semen quality and oocyte maturity on fertilization and cleavage. *Biology of Reproduction*, 28, 2, 425-431.
- THARAUX-DENEUX C. BOUYER J. JOB-SPIRA N. COSTE J. SPIRA A. 1998. Risk of ectopic pregnancy and previous induced abortion. *American Journal of Public Health*, 88, 3, 401-405.
- THEPOT F. WACK T. SELVA J. CZYGLIK F. MAYAUX M.J. 1993. Age paternel et issues de grossesses, expérience des CECOS. *Contraception, Fertilité, Sexualité*, 21, 5, 388-390.
- THEPOT F. MAYAUX M.J. CZYGLICK F. WACK T. SELVA J. JALBERT P. 1996. Incidence of birth defects after artificial insemination with frozen donor spermatozoa : a collaborative study of the French CECOS Federation on 11,535 pregnancies. *Human Reproduction*, 11, 10, 2319-2323.
- THIBAUT C. LEVASSEUR M.-C. (sous la direction de). 1991. *La reproduction chez les mammifères et l'homme*. Paris, Ellispes, INRA (éds.), 768 pages.
- THOMPSON M.W. MCINNES T.R. WILLARD H.F. 1995 (traduction de la 5^{ème} édition américaine, 1^{ère} édition : 1991). *Génétique médicale*. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 495 pages.
- THONNEAU P. SPIRA A. 1990. Prevalence of infertility : international data and problems of measurement. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 38, 1, 43-52.
- THONNEAU P. MARCHAND S. TALLEC A. FERIAL M.L. DUCOT B. LANSAC J. LOPES P. TABASTE J.M. SPIRA A. 1991. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Human Reproduction*, 6, 6, 811-816.
- THONNEAU P. 1992. Infécondité : le point de vue de l'épidémiologiste. *Contraception, Fertilité, Sexualité*, 20, 2, 164-173.
- THONNEAU P. QUESNOT S. DUCOT B. MARCHAND S. FIGNON A. LANSAC J. SPIRA A. 1992b. Risk factors for female and male infertility : results of a case-control study. *Human Reproduction*, 7, 1, 55-58.
- THONNEAU P. PATUREAU J. MOYSE C. MARCHAND S. TALLEC A. FERIAL M.L. LANSAC J. LOPES P. TABASTE J.M. DUCOT B. SPIRA A. 1992c. L'infécondité en France : résultats d'une étude multicentrique dans trois départements français (1988-1989). *Contraception, Fertilité, Sexualité*, 20, 1, 27-32.

- THONNEAU P. 1993. Fertilité et environnement : un nouveau challenge. *Contraception, Fertilité, Sexualité*, 21, 9, 639-641.
- THONNEAU P. BUJAN L. 1993b. Epidémiologie de l'infécondité masculine. *Revue du Praticien*, 43, 8, 936-940.
- THONNEAU P. DUCOT B. SPIRA A. 1993c. Risk factors in men and women consulting for infertility. *International Journal of Fertility and Menopausal Studies*, 38, 1, 37-43.
- THONNEAU P. DUCOT B. BUJAN L. MIEUSSET R. SPIRA A. 1996. Heat exposure as a hazard to male fertility. *The Lancet*, 347, 8995, 204-205. Comment in : *Lancet*, 347, 9003, 773.
- THONNEAU P. DUCOT B. BUJAN L. MIEUSSET R. SPIRA A. 1997. Effect of male occupational heat exposure on time to pregnancy. *International Journal of Andrology*, 20, 274-278.
- THONNEAU P. BUJAN L. MULTIGNER L. MIEUSSET R. 1998. Occupational heat exposure and male fertility : a review. *Human Reproduction*, 13, 8, 2122-2125.
- THONNEAU P. ABELL A. LARSEN S.B. BONDE J.P. JOFFE M. CLAVERT A. DUCOT B. MULTIGNER L. DANSCHER G. 1999. Effects of pesticide exposure on time to pregnancy: results of a multicenter study in France and Denmark. ASCLEPIOS Study Group. *American Journal of Epidemiology*, 150, 2, 157-163.
- THORBURN J. BERNTSSON C. PHILIPSON M. LINDBLOM B. 1986. Background factors of ectopic pregnancy. I. Frequency distribution in a case-control study. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 23, 5-6, 321-331.
- TIETZE C. GUTTMACHER A.F. RUBIN S. 1950. Unintentional abortion in 1,497 planned pregnancies. *The Journal of American Medical Association*, 142, 17, 1348-1350.
- TIETZE C. 1957. Reproductive span and rate of reproduction among Hutterite women. *Fertility and Sterility*, 8, 89-97.
- TOMER Y. LUNENFELD B. BEREZIN M. 1995. Andropause : myth or reality ? [article en hébreu]. *Harefuah*, 128, 12, 785-188.
- TOPFER-PETERSEN E. VOLCKER C. HEISSLER E. SCHILL W.B. 1987. Absence of acrosome reaction in polyzoospermia. *Andrologia*, numéro spécial, 225-228.
- TOPPARI J. LARSEN J.C. CHRISTIANSEN P. GIWERCMAN A. GRANDJEAN P. GUILLETTE L.J. JEGOU B. JENSEN T.K. JOUANNET P. KEIDING N. LEFFERS H. MCLACHLAN J.A. MEYER O. MULLER J. RAJPERT-DE MEYTS E. SCHEIKE T. SHARPE R. SUMPTER J. SKAKKEBAEK N.E. 1996. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environmental Health Perspectives*, 104, supplément 4, 741-803.
- TORDJMAN G. 1996. Vieillesse de l'homme et sexualité. *Contraception, Fertilité, Sexualité*, 24, 6, 501-504.
- TOULEMON L. LERIDON H. 1991. Vingt années de contraception en France : 1968-1988. *Population*, 46, 4, 777-812.
- TOULEMON L. 1994. La place des enfants dans l'histoire des couples. *Population*, 49, 6, 1321-1345.

- TOULEMON L. LAPIERRE-ADAMCYK E. 1995. Demographic patterns of motherhood and fatherhood in France. . In : *Seminar on Male fertility in the era of fertility decline, Zacatecas, Mexico, 13-16 November 1995*, Papers, Belgique, IUSSP (éds.), 32 pages.
- TOULEMON L. 1996. La cohabitation hors mariage s'installe dans la durée. *Population*, 51, 3, 675-716.
- TOULEMON L. DE GUILBERT-LANTOINE C. 1996b. Enquêtes sur la fécondité et la famille dans les pays de l'Europe (région ECE des Nations Unies). Résultats de l'enquête française. *Dossiers et Recherches de l'Institut National d'Etudes Démographiques (INED)*, 55, 84 pages.
- TOURNAYE H. STAESSEN C. CAMUS M. VERHEYEN G. DEVROEY P. VAN STEIRTEGHEM A. 1997. No evidence for a decreased fertilizing potential after in-vitro fertilization using spermatozoa from polyzoospermic men. *Human Reproduction*, 12, 10, 2183-2185.
- TRÉOLAR A.E. BOYNTON R.E. BEHN B.G. BROWN B.W. 1967. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *International Journal of Fertility*, 12, 1, 77-126.
- TRÉOLAR A.A. 1973. Variations in the human menstrual cycle. Pg. 64-77, in : *Proceedings of a research conference on natural family planning*, Uricchio W.A. Williams M.K. (publié sous la direction de), Washington D.C. USA, The Human Life Foundation (éds.), 316 pages.
- TRÉOLAR A.E. 1974. Menarche, menopause, and intervening fecundability. *Human Biology*, 46, 89-107.
- TRUSSELL J. WESTOFF C.F. 1980. Contraceptive practice and trends in coital frequency. *Family Planning Perspectives*, 12, 5, 246-249.
- TRUSSELL J. WILSON C. 1985. Sterility in a population with natural fertility. *Population Studies*, 39, 2, 269-286.
- TSEROTAS K. MERINO G. 1998. Andropause and the aging male. *Archives of Andrology*, 40, 2, 87-93.
- TSITOURAS P.D., BULAT T. 1995. The aging male reproductive system. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 24, 2, 297-315.
- TUBIANA M. 1997. *Rapport sur le tabagisme passif*. Académie Nationale de Médecine, 8 pages.
- TYLER J.P. CROCKETT N.G. DRISCOLL G.L. 1982. Studies of human seminal parameters with frequent ejaculation. I. Clinical characteristics. *Clinical Reproduction and Fertility*, 1, 4, 273-285.
- TYLER J.P. CROCKETT N.G. DRISCOLL G.L. 1982b. Studies of human seminal parameters with frequent ejaculation II. Spermatozoal vitality and storage. *Clinical Reproduction and Fertility*, 1, 4, 287-293.
- UDRY J.R. 1980. Changes in the frequency of marital intercourse from panel data. *Archives of Sexual Behaviour*, 9, 4, 319-325.
- UDRY J.R. DEVEN F.R. COLEMAN S.J. 1982. A cross-national comparison of the relative influence of male and female age on the frequency of marital intercourse. *Journal of Biosocial Science*, 14, 1, 1-6.

- UDRY J.R. CLIQUET R.L. 1982b. A cross-cultural examination of the relationship between ages at menarche, marriage and first birth. *Demography*, 19, 1, 53-63.
- ULSTEIN M. IRGENS A. IRGENS L.M. 1999. Secular trends in sperm variables for groups of men in fertile and infertile couples. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 78, 4, 332-335.
- ÜNALAN T. 1998. Problems of collecting information from men in demographic surveys : experience from the 1988 Turkish Population and Health Survey. *Seminar on Men, Family Formation and Reproduction*, Buenos Aires, 13-15 mai 1998, International Union for the Scientific Study of Population (IUSSP), IUSSP Committee on gender and population in collaboration with The Centro De Estudios De Población (CENEP), 11 pages.
- VALLERY-MASSON J. VALLERON A.J. POITRENAUD J. 1981. Factors related to sexual intercourse frequency in a group of French pre-retirement managers. *Age Ageing*, 10, 1, 53-59.
- VERMEULEN A. RUBENS R. VERDONCK L. 1972. Testosterone secretion and metabolism in male senescence. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 34, 4, 730-735.
- VERMEULEN A. 1993. Environment, human reproduction, menopause, and andropause. *Environmental Health Perspectives*, 101, supplément 2, 91-100.
- VERMEULEN A. 1993b. The male climacterium. *Annals of Medicine*, 25, 6, 531-534.
- VERMEULEN A. KAUFMAN J.M. 1995. Ageing of the hypothalamo-pituitary-testicular axis in men. *Hormone Research*, 43, 1-3, 25-28.
- VERMEULEN A. BELAISCH J. 1997. Vieillesse et fertilité de l'homme. *Andrologie*, 2, 212-219.
- VIGNALOU J. BOUCHON J.P. 1965. L'andropause existe-elle ? *Revue du Praticien*, 15, 15, 2065-2070.
- VIHKO R. APTER D. 1984. Endocrine characteristics of adolescent menstrual cycles : impacts of early menarche. *Journal of Steroid Biochemistry*, 20, 1, 231-236.
- VILLADSEN S.B. JEUNE T. KONGSHAWN T. PEDERSEN S.H. 1985. Alderen for menopausens indatræden : metodologiske problemer og geografiske sammenligninger. *Ugeskrift for Læger*, 147, 3637-3641.
- VINCENT P. 1950. La stérilité physiologique des populations. *Population*, 5, 1, 45-64.
- VINCENT P. 1956. Données biométriques sur la conception et la grossesse. *Population*, 11, 1, 59-82.
- VINCENT P. 1961. Recherches sur la fécondité biologique : étude d'un groupe de familles nombreuses. *Travaux et documents*, cahier n°37, Paris, Institut National d'Etudes Démographiques (INED) & Presses Universitaires de France (PUF) (éds.), 274 pages.
- VINE M.F. MARGOLIN B.H. MORRISON H.I. HULKA B.S. 1994. Cigarette smoking and sperm density : a meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 61, 1, 35-43.
- VINE M.F. TSE C.K. HU P. TRUONG K.Y. 1996. Cigarette smoking and semen quality. *Fertility and Sterility*, 65, 4, 835-842.

- VINE M.F. 1996b. Worldwide decline in semen quality might be due to smoking. *British Medical Journal*, 312, 7029, 506.
- VIRAG R. 1997. *Le sexe de l'homme*. Paris, Albin Michel (éds.), 681 pages.
- VOGEL F. RATHENBERG R. 1975. Spontaneous mutation in man. *Advances in Human Genetics*, 5, 223-318.
- VOGEL F. MOTULSKY A.G. 1979. *Human Genetics : problems and approaches*. Berlin - Heidelberg - New York, Springer-Verlag (éds.), 700 pages.
- VOLLMAN R.F. 1966. The length of the premenstrual phase by age of women. Pg. 1171-1175, in : *Proceedings of the V World Congress on Fertility and Sterility*, Excerpta Medical Series, n°133.
- VOLLMAN R.F. 1977. *The menstrual cycle*. Philadelphia - Pa. - London - Toronto, WB Saunders (éds.).
- WAINER R. MERLET F. BAILLY M. LOMBROSO R. CAMUS E. BISSON J.P. 1996. Facteurs pronostiques spermatiques des inséminations intra-utérines avec sperme du conjoint. *Contraception, Fertilité, Sexualité*, 24, 12, 897-903.
- WALLACE R.B. SHERMAN B.M. BEAN J.A. LEEPER J.P. TRELOAR A.E. 1978. Menstrual cycle patterns and breast cancer risk factors. *Cancer Research*, 38, 11 Pt 2, 4021-4024.
- WALLER K. SWEENEY A.M. 1996. Pregnancy and the timing of intercourse. *The New England Journal of Medicine*, 334, 19, 1266.
- WARBURTON D. FRASER F.C. 1964. Spontaneous abortion risks in man : data from reproductive histories collected in a medical genetics unit. *American Journal of Human Genetics*, 16, 1, 1-25.
- WASAO S. W. DONNERMEYER J.F. 1996. An analysis of factors related to parity among the Amish in Northeast Ohio. *Population Studies*, 2, 235-246.
- WEINBERG C.R. GLADEN B.C. 1986. The beta-geometric distribution applied to comparative fecundability studies. *Biometrics*, 42, 3, 547-560.
- WEINBERG C.R. BAIRD D.D. WILCOX A.J. 1994. Bias in retrospective studies of spontaneous abortion based on the outcome of the most recent pregnancy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 709, 280-286.
- WEINBERG C.R. GLADEN B.C. WILCOX A.J. 1994b. Models relating the timing of intercourse to the probability of conception and the sex of the baby. *Biometrics*, 50, 2, 358-367.
- WEINBERG C.R. BAIRD D.D. WILCOX A.J. 1994c. Sources of bias in studies of time to pregnancy. *Statistics in Medicine*, 13, 5-7, 671-681.
- WEINBERG C.R. WILCOX A.J. 1995. A model for estimating the potency and survival of human gametes in vivo. *Biometrics*, 51, 2, 405-412.
- WEINBERG C.R. WILCOX A.J. BAIRD D.D. GLADEN B.B. 1998. The probability of conception as related to the timing of intercourse around ovulation. *Genus*, 54, 3-4, 129-142.
- WEINSTEIN M. WOOD J. STOTO M. GREENFIELD D. 1990. Components of age-specific fecundability. *Population Studies*, 44, 3, 447-467.

- WEINSTEIN M. WOOD J. CHANG M-C. 1993. Age patterns of fecundability. Pg. 209-227, in : *Biomedical and demographic determinants of reproduction*, Gray R. Leridon H. Spira A. (publié sous la direction de), New York, Clarendon Press Oxford (éds.), 482 pages.
- WESTHOFF C. GENTILE G. LEE J. ZACUR H. HELBIG D. 1996. Predictors of ovarian steroid secretion in reproductive-age women. *American Journal of Epidemiology*, 144, 4, 381-388.
- WILCOX A.J. GLADEN B.C. 1982. Spontaneous abortion : the role of heterogeneous risk and selective fertility. *Early Human Development*, 7, 2, 165-178.
- WILCOX A.J. HORNEY L.F. 1984. Accuracy of spontaneous abortion recall. *American Journal of Epidemiology*, 120, 5, 727-733.
- WILCOX A.J. WEINBERG C.R. WEHMANN R.E. ARMSTRONG E.G. CANFIELD R.E. NISULA B.C. 1985. Measuring early pregnancy loss : laboratory and field methods. *Fertility and Sterility*, 44, 366-374.
- WILCOX A.J. WEINBERG C.R. O'CONNOR J.F. BAIRD D.D. SCHLATTERER J.P. CANFIELD R.E. ARMSTRONG E.G. NISULA B.C. 1988. Incidence of early loss of pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 319, 4, 189-194.
- WILCOX A.J. SANDLER D.P. EVERSON R.B. 1988b. Using father's age to explore the role of germ cell mutation as a cause of human cancer. *International Journal of Epidemiology*, 17, 2, 469-471.
- WILCOX A.J. WEINBERG C.R. BAIRD D.D. 1990. Risk factors for early pregnancy loss. *Epidemiology*, 1, 5, 382-385.
- WILCOX A.J. WEINBERG C.R. BAIRD D.D. CANFIELD R.E. 1993. Endocrine detection of conception and early foetal loss. Pg. 316-328, in : *Biomedical and demographic determinants of reproduction*, Gray R. Leridon H. Spira A. (publié sous la direction de), New York, Clarendon Press Oxford (éds.), 482 pages.
- WILCOX A.J. WEINBERG C.R. BAIRD D.D. 1995. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. *The New England Journal of Medicine*, 333, 23, 1517-1521.
- WILLETT W. STAMPFER M.J. BAIN C. LIPNICK R. SPEIZER F.E. ROSNER B. CRAMER D. HENNEKENS C.H. 1983. Cigarette smoking, relative weight, and menopause. *American Journal of Epidemiology*, 117, 6, 651-658.
- WILMUT I. SCHNIEKE A.E. MCWHIR J. KIND A.J. CAMPBELL K.H.S. 1997. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature*, 385, 6619, 810-813.
- WILSON C. OEPPEN J. PARDOE M. 1988. What is natural fertility ? The modeling of a concept. *Population index*, 54, 1, 4-20.
- WINTERS S.J. TROEN P. 1982. Episodic luteinizing hormone (LH) secretion and the response of LH and follicle-stimulating hormone to LH-releasing hormone in aged men : evidence for coexistent primary testicular insufficiency and an impairment in gonadotropin secretion. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 55, 3, 560-565.
- WOLF J.P. BULWA S. FENEUX D. DE ALMEIDA M. KERDRAIN C. AMER M. DIAZ I. KHEN N. RODRIGUES D. JOUANNET P. 1997. Physiologie de l'interaction gamétique dans l'espèce humaine. *Contraception, Fertilité, Sexualité*, 25, 1, 69-78.

- WOOD J.W. 1987. Problems of applying model fertility and mortality schedules to data from Papua New Guinea. Pg. 371-397, in : *The Survey under difficult conditions : demographic data collection in Papua New Guinea*, McDevitt T. (publié sous la direction de), New Haven, HRAF Press, 425 pages.
- WOOD J.W. WEINSTEIN M. 1988. A model of age-specific fecundability. *Population Studies*, 42, 1, 85-113.
- WOOD J.W. 1989. Fecundity and natural fertility in humans. *Oxford Reviews of Reproductive Biology*, 11, 61-109.
- WOOD J.W. WEINSTEIN M. 1990. Heterogeneity in fecundability : the effect of fetal loss. Pg. 171-188, in : *Convergent issues in genetics and demography*, Adams J. Lam D.A. Hermalin A.I. Smouse P.E. (publié sous la direction de), New York, Oxford University (éds.), 361 pages.
- WOOD J.W. 1990b. Fertility in anthropological populations. *Annual Review of Anthropology*, 19, 211-242.
- WOOD J.W. HOLMAN D.J. YASHIN A.I. PERTERSON R.J. WEINSTEIN M. CHANG M.-C. 1994. A multistate model of fecundability and sterility. *Demography*, 31, 3, 403-426.
- WOOD J.W. 1994b. *Dynamics of human reproduction, biology, biometry, demography*. New York, Adline de Gruyter (éds.), 653 pages.
- WOOLF C.M. 1965. Stillbirths and parental age. *Obstetrics and Gynecology*, 26, 1, 1-8.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (W.H.O.). 1983. Temporal relationships between indices of the fertile period. *Fertility and Sterility*, 3, 647-655.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (W.H.O.). 1992 (3^{ème} édition). *WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interactions*. Cambridge (United Kingdom), Cambridge University Press.
- YANG C.P. CHOW W.H. DALING J.R. WEISS N.S. MOORE D.E. 1987. Does prior infertility increase the risk of tubal pregnancy ? *Fertility and Sterility*, 48, 1, 62-66.
- YASUZUMI G. NAKAI Y. TSUBO I. YASUDA M. SUGIOKA T. 1967. The fine structure of nuclei as revealed by electron microscopy. IV. The intranuclear inclusion formation in Leydig cells of aging human testes. *Experimental Cell Research*, 45, 2, 261-276.
- YERUSHALMY J. 1939. Age of father and survival of offspring. *Human Biology*, 11, 3, 342-356.
- YERUSHALMY J. BIERMAN J.M. KEMP D.H. CONNER A. FRENCH F.E. 1956. Longitudinal studies of pregnancy on the island of Kauai. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 71, 80-96.
- ZERAH S. MOUZON (DE) J. PFEFFER J. TAAR J.P. 1997. Variations saisonnières des caractéristiques du sperme. *Contraception, Fertilité, Sexualité*, 25, 7-8, 519-523.
- ZHANG Y. KREGER B.E. DORGAN J.F. CUPPLES L.A. MYERS R.H. SPLANSKY G.L. SCHATZKIN A. ELLISON R.C. 1999. Parental age at child's birth and son's risk of prostate cancer. The Framingham Study. *American Journal of Epidemiology*, 150, 11, 1208-1212.

- ZHENG Y. BONDE J.P. ERNST E. MORTENSEN J.T. EGENSE J. 1997. Is semen quality related to the year of birth among Danish infertility clients ? *International Journal of Epidemiology*, 26, 6, 1289-1297.
- ZUKERMAN Z. RODRIGUEZ-RIGAU L.J. SMITH K.D. STEINBERGER E. 1977. Frequency distribution of sperm counts in fertile and infertile males. *Fertility and Sterility*, 28, 12, 1310-1313.
- ZUMOFF B. STRAIN G.W. KREAM J. O'CONNOR J. ROSENFELD R.S. LEVIN J. FUKUSHIMA D.K. 1982. Age variation of the 24-hour mean plasma concentrations of androgens, estrogens, and gonadotropins in normal adult men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 54, 3, 534-538.

ANNEXES

Annexe A :

Modèle biologique de Wood et Weinstein (1988)

Dans un article paru en 1988, James Wood et Maxime Weinstein présentait un modèle de microsimulation biologique de l'évolution de la fécondabilité effective en fonction de l'âge de la femme. L'objectif de cette annexe est de présenter ce modèle. Sur la base des informations fournies dans l'article de 1988, une implémentation a été réalisée.

1. Ecriture du modèle

√ Population cible du modèle

Le modèle est applicable à une population de femmes remplissant des conditions sociologiques d'exposition à la procréation (engagées dans une première union maritale, non séparées de leur mari, et ayant des relations sexuelles sans recours à des méthodes contraceptives), et des conditions biologiques d'exposition à la procréation (elles ne sont pas dans un état d'infécondité temporaire pouvant résulter d'une grossesse, d'un allaitement, ni dans un état de stérilité pathologique).

√ Notations

j	:	âge chronologique de la femme, en années
t	:	âge gynécologique de la femme, en années
a	:	âge de la femme au mariage, en années
ω	:	âge maximum à la ménopause
c	:	survenue d'une conception durant un cycle ovarien
o	:	survenue d'une ovulation durant un cycle ovarien

- k : survenue d'une conception suite à un seul jour sexuellement actif durant la période féconde (un jour sexuellement actif est un jour durant lequel survient au moins une relation sexuelle)
- m : survenue du décès du conceptus avant la naissance, sachant qu'il y a eu conception
- N : nombre de relations sexuelles survenues durant un cycle
- I : nombre de relations sexuelles survenues durant une période féconde
- X : nombre de périodes fécondes tombant, tout ou partie, dans un mois
- ζ : durée du mois, en jours
- d : espérance de la période de non-potentialité associée à un décès intra-utérin (temps de gestation de la grossesse qui se termine par un décès, et temps post-partum d'infécondité)
- θ_j : espérance de la durée du cycle menstruel, en jours, pour le groupe de femmes âgées de j années
- λ_j : espérance de la durée de la période féconde, en jours, pour le groupe de femmes âgées de j années
- q_j : probabilité de survenue d'une conception suite à un seul jour sexuellement actif (jour durant lequel survient au moins une relation sexuelle) durant la période féconde pour le groupe de femmes âgées de j années ($Pr_j(k)$)
- γ_j : probabilité de survenue d'un événement de décès du conceptus avant la naissance, sachant qu'il y a eu conception pour le groupe de femmes âgées de j années ($Pr_j(m)$)
- w_j : temps requis pour procréer une nouvelle fois après un événement de mortalité intra-utérin pour le groupe de femme âgées de j années
- ξ_j : probabilité d'être en période post-pubertaire et pré-ménopausique pour le groupe de femmes âgées de j années
- τ_j : probabilité journalière de relations sexuelles pour le groupe de femmes âgées de j années
- $p_r(i)$: probabilité qu'il y ait r jours sexuellement actifs durant la période féconde, sachant que $I=i$
- $g(\cdot)$: fonction de densité de probabilité de l'âge au premier mariage
- $g_s(\cdot)$: fonction de densité standardisée de probabilité de l'âge au premier mariage

- $f_j(\cdot)$: fonction de densité de probabilité de la durée d'union pour les femmes âgées de j années
- $h(\cdot)$: probabilité empirique journalière de relations sexuelles selon la durée d'union
- $\varphi(t)$: fonction de densité de probabilité de l'âge à la puberté
- $\psi(t)$: fonction de densité de probabilité de l'âge à la ménopause
- $\mathcal{V}(t)$: espérance de la durée du cycle ovarien à l'âge gynécologique t
- μ : moyenne de la fonction de densité de l'âge au premier mariage (g)
- σ^2 : variance de la fonction de densité de l'âge au premier mariage (g)
- $Pr_j(\cdot)$: probabilité de l'événement \cdot pour le groupe de femmes âgées de j années
- $Pr_j(c)$: fécondabilité totale par cycle sachant que la femme est en période post-pubertaire et pré-ménopausique pour le groupe de femmes âgées de j années
- p_j^m : fécondabilité mensuelle pour le groupe de femmes âgées de j années
- p_j^c : fécondabilité par cycle pour le groupe de femmes âgées de j années
- p_j^t : fécondabilité totale pour le groupe de femmes âgées de j années
- p_j^e : fécondabilité effective pour le groupe de femmes âgées de j années
- p_j^a : fécondabilité sachant que la femme est en période post-pubertaire et pré-ménopausique pour le groupe de femmes âgées de j années
- p_j : fécondabilité applicable à l'ensemble de la population de femmes âgées de j années, quel que soit leur statut par rapport à la puberté et à la ménopause

√ Hypothèses du modèle

Hypothèse n°1 : La fonction conditionnelle du risque de survenue d'une relation sexuelle durant la période inter-menstruelle est constante.

Hypothèse n°2 : La probabilité de conception résultant d'un seul jour sexuellement actif (au moins une relation sexuelle dans la journée) durant la période féconde est constante quel que soit le nombre de relations sexuelles survenues dans la journée.

Hypothèse n°3 : Les relations sexuelles ne sont pas limitées, autrement dit, plusieurs relations sexuelles peuvent survenir dans la même journée.

Hypothèse n°4 : Durant un mois, il peut y avoir zéro, une ou deux périodes fécondes.

- Hypothèse n°5* : Quand un mois contient une partie de la période féconde, il contient cette période dans son entier.
- Hypothèse n°6* : La fécondabilité est homogène (dans le cadre du calcul du temps requis pour concevoir après une fausse couche).
- Hypothèse n°7* : La durée du cycle ovarien à l'âge gynécologique t , est indépendante à la fois de l'âge à la puberté et de l'âge à la ménopause.
- Hypothèse n°8* : L'espérance de la durée de la période féconde est constante durant la vie reproductive de la femme.
- Hypothèse n°9* : La probabilité de conception, suite à une relation sexuelle durant la période féconde, est constante durant la vie reproductive de la femme.
- Hypothèse n°10* : La probabilité de conception, suite à une relation sexuelle durant la période féconde, est constante durant l'ensemble de la période féconde.

√ **Fécondabilité totale par cycle sachant que la femme est en période post-pubertaire et pré-ménopausique**

– Pour une exposition standard aux relations sexuelles

$$\Pr_j(c) = \sum_{n=0}^{\infty} \Pr_j(c/N=n) \Pr_j(N=n)$$

où :

$\Pr_j(c/N=n)$ est la composante de potentialité

$\Pr_j(N=n)$ est la composante d'exposition

La composante de potentialité :

$$\Pr_j(c/N=n) = \sum_{i=1}^n \Pr_j(c/I=i) \Pr_j(I=i/N=n, o) \Pr_j(o)$$

Hypothèse n°1 : La fonction conditionnelle du risque de survenue d'une relation sexuelle durant la période inter-menstruelle est constante (autrement dit indépendance entre la survenue des relations sexuelles).

Sous cette hypothèse : $I=i/N=n, o$ suit une loi Binomiale $(n, \lambda_j/\theta_j)$

$$\Pr_j(I=i/N=n, o) = \binom{n}{i} \left(\frac{\lambda_j}{\theta_j} \right)^i \left(\frac{\theta_j}{\lambda_j} - 1 \right)^{n-i} \quad i = 0, 1, \dots, n$$

On note :

$p_r(i)$: probabilité qu'il y ait r jours sexuellement actifs (un jour sexuellement actif est un jour durant lequel il y a au moins une relation sexuelle) durant la période féconde, sachant que $I=i$

alors :

$$p_r(i) = \binom{\lambda_j}{r} \binom{i-1}{r-1} / \binom{\lambda_j+i-1}{i} \quad r = 1, 2, \dots, \lambda_j \quad \text{et} \quad r \leq i$$

Soit $q_j = Pr_j(k)$

Hypothèse n°2 : La probabilité de conception résultant d'un seul jour sexuellement actif (au moins une relation sexuelle dans la journée) durant la période féconde est constante quel que soit le nombre de relations sexuelles survenues dans la journée.

Sous l'hypothèse 2, si r jours sexuellement actifs surviennent durant la période féconde,

alors la probabilité de conception durant la période féconde est égale à $\sum_{x=1}^r (1-q_j)^{x-1} q_j$.

La probabilité globale de conception, pour toutes les valeurs possibles de r , est simplement la moyenne pondérée de cette valeur :

$$\Pr_j(c/I=i) = \sum_{r=1}^{\lambda_j} \left[p_r(i) q_j \sum_{x=1}^r (1-q_j)^{x-1} \right] \quad \text{pour } i > 0$$

$$\Pr_j(c/I=i) = 0 \quad \text{pour } i = 0$$

La composante d'exposition :

Les auteurs se placent dans le cadre des hypothèses de relations sexuelles illimitées (il peut y avoir plus d'une relation sexuelle par jour) et uniforme (indépendance de la survenue d'une relation sexuelle avec les jours du cycle et avec la survenue des autres relations sexuelles). D'où :

Hypothèse n°1: La fonction conditionnelle du risque de survenue d'une relation sexuelle durant la période inter-menstruelle est constante.

Hypothèse n°3: Les relations sexuelles ne sont pas limitées, autrement dit, plusieurs relations sexuelles peuvent survenir dans la même journée.

Remarque : Wood et Weinstein supposent que les relations sexuelles sont illimitées. La distribution des relations sexuelles dans le cycle ovarien prennent en compte cette hypothèse (grâce au paramètre $p_r(i)$). Cependant, la probabilité de conception durant une journée sexuellement active est la même qu'il y ait eu 1, 2, 3 ... relations sexuelles dans la journée.

La distribution du nombre de relations sexuelles durant un cycle ovarien, N , peut être modélisée par une loi de Poisson (sous l'hypothèse n°1) :

$$\Pr_j(N=n) = \frac{\exp\left[-\left(\tau_j \theta_j\right)\right] \left(\tau_j \theta_j\right)^n}{n!} \quad n = 0, 1, 2, \dots$$

où τ_j est la probabilité journalière de relations sexuelles pour le groupe de femmes âgées de j années.

Le problème de l'estimation de la loi de N , revient à estimer le paramètre τ_j . La probabilité journalière de relations sexuelle (τ_j) est supposée varier uniquement en fonction de la durée d'union (elle est donc constante pour tous âges de la femme à une durée d'union donnée). La durée d'union est déterminée par l'âge au mariage. Pour estimer la probabilité journalière de relations sexuelles en fonction de l'âge de la femme, les auteurs ont calculé la distribution de la durée d'union en fonction de l'âge, puis ils ont pondéré les probabilités journalières de relations sexuelles en fonction de la durée d'union par les probabilités de durée d'union en fonction de l'âge de la femme.

On note $g(x)$, la fonction de densité de probabilité de l'âge au premier mariage (x).

$g_s(x)$ est une standardisation de $g(x)$ (moyenne = 0, variance = 1).

La fonction de densité originelle, $g(x)$ est une fonction de $g_s(z)$:

$$g(x) = \frac{1}{\sigma} g_s\left(\frac{x-\mu}{\sigma}\right)$$

où μ est l'espérance et σ^2 la variance de $g(x)$.

En posant a l'âge au mariage, la fonction de densité de probabilité de la durée d'union ($j-a$) pour le groupe de femmes âgées de j années, est définie comme suit :

$$f_j(j-a) = \frac{g(a)}{\int_0^j g(x) dx} \quad a < j$$

La fréquence journalière moyenne de relations sexuelles à l'âge j est alors estimée par la probabilité journalière empirique de relations sexuelles en fonction de la durée d'union, pondérée par la distribution de la durée d'union en fonction de l'âge j de la femme :

$$\tau_j = \int_0^\infty h(y) f_j(y) dy = \frac{\int_0^j h(j-a) g(a) da}{\int_0^j g(x) dx} \quad a < j$$

où $h(y)$ est calculée empiriquement à partir de la probabilité journalière de relations sexuelles pour une durée de mariage, y .

– *Pour une exposition maximum aux relations sexuelles*

Le but est de se placer dans un régime d'activité sexuelle maximum, équivalent ici à l'hypothèse de la survenue d'au moins une relation sexuelle par jour durant la période féconde. Les modèles d'exposition maximum sont des modèles de 'pure potentialité', puisque la composante d'exposition est maintenue constante. En d'autres termes, les modèles d'exposition maximum sont des modèles de la fertilité.

Sous une exposition maximum :

$$\Pr_j(c) = \Pr_j(c/\text{exposition maximum}, o) \Pr_j(o) = \Pr_j(o) q_j \sum_{x=1}^{\lambda_j} (1-q_j)^{x-1}$$

√ **Passage de la fécondabilité par cycle à la fécondabilité mensuelle**

Etant donné qu'une conception peut survenir uniquement lors de la période féconde, la probabilité de concevoir durant un unique cycle ovarien est égale à la probabilité de concevoir durant une unique période féconde. Selon la durée du cycle ovarien, zéro, une ou plusieurs périodes fécondes peuvent survenir durant un mois. On suppose que le nombre de périodes fécondes pouvant survenir durant un mois X est limité à deux.

Hypothèse n°4 : Durant un mois, il peut y avoir zéro, une ou deux périodes fécondes.

Hypothèse n°5 : Quand un mois contient une partie de la période féconde, il contient cette période dans son entier.

Cette hypothèse est acceptable si $\lambda_j \ll \zeta$ (λ_j négligeable devant ζ).

Soient p_j^m la fécondabilité mensuelle pour la classe d'âge j et p_j^c la fécondabilité par cycle pour la classe d'âge j .

$$p_j^m = \sum_{x=0}^2 \Pr_j(X=x) \Pr_j(\text{survenue d'une conception durant le mois} / X=x)$$

Le second terme de cette égalité est défini par :

x	$\Pr_j(\text{survenue d'une conception durant le mois} / X=x)$
0	0
1	p_j^c
2	$p_j^c + [1-p_j^c] p_j^c = p_j^c [2-p_j^c]$

normalisé pour que $\sum_{x=0}^2 \Pr_j(\text{survenue d'une conception durant le mois} / X=x)$ soit égale à une unité.

Le premier terme prend des valeurs différentes selon trois cas possibles :

Cas 1 : cycles longs $\zeta \leq \theta_j - \lambda_j$

$$\Pr_j(X=0) = 1 - (\lambda_j + \zeta) / \theta_j$$

$$\Pr_j(X=1) = (\lambda_j + \zeta) / \theta_j$$

$$\Pr_j(X=2) = 0$$

Cas 2 : cycles intermédiaires $\theta_j - \lambda_j < \zeta \leq \theta_j$

$$\Pr_j(X=0) = 0$$

$$\Pr_j(X=1) = 1 - \lambda_j / \theta_j$$

$$\Pr_j(X=2) = \lambda_j / \theta_j$$

Cas 3 : cycles courts $\zeta > \theta_j$

$$\Pr_j(X=0) = 0$$

$$\Pr_j(X=1) = 2 - (\lambda_j + \zeta) / \theta_j$$

$$\Pr_j(X=2) = (\lambda_j + \zeta) / \theta_j - 1$$

√ Passage de la fécondabilité totale à la fécondabilité effective

Le temps requis pour concevoir à nouveau, après un épisode de mortalité intra-utérine comprend deux paramètres :

- Une période de non-potentialité, notée d , associée au temps de gestation de la grossesse qui se termine par un décès, et au temps post-partum d'infécondité.
- Un temps requis pour procréer à nouveau, lors de l'exposition à la conception, noté w_j .

De plus, il faut prendre en compte que plusieurs événements de mortalité intra-utérine peuvent se succéder avant qu'une grossesse aboutissant à la naissance d'un enfant vivant survienne.

On pose $\gamma_j = Pr_j(m)$.

Hypothèse n°6 : La fécondabilité est homogène.

Sous cette hypothèse w_j , le temps requis pour procréer une nouvelle fois, est égal à $1/p_j$.

Le temps requis pour concevoir est alors défini comme suit :

$$\sum_{r=0}^{\infty} [(r+1) w_j + r d] \gamma_j^r (1-\gamma_j) = \frac{w_j + d \gamma_j}{1 - \gamma_j}$$

D'où la fécondabilité effective dans le groupe de femmes âgées de j années, donnée par l'inverse du temps requis pour concevoir:

$$p_j^e = \frac{p_j (1 - \gamma_j)}{1 + p_j d \gamma_j}$$

√ Passage d'une fécondabilité applicable à des femmes en période post-pubertaire et pré-ménopausique à une fécondabilité applicable à l'ensemble des femmes, quel que soit leur statut par rapport à la puberté et à la ménopause

ξ_j : Pr_j (femme en période post-pubertaire et pré-ménopausique)

p_j : fécondabilité ajustée à la période post-pubertaire et pré-ménopausique

p_j^a : fécondabilité applicable à une population de femmes en période post-pubertaire et pré-ménopausique

$$p_j = p_j^a \xi_j$$

2. Estimation des paramètres du modèle

Les estimations des paramètres du modèle en fonction de l'âge sont calculées pour une population de femmes contemporaines des pays industrialisés.

√ Durée du mois : ζ

ζ est posé égal à 30 jours.

√ Probabilité qu'une femme d'âge j , soit en période post-pubertaire et pré-ménopausique : ξ_j

L'estimation est basée sur les données de Tréolar (1974) qui portent sur 324 américaines. Dans cette étude l'âge à la ménopause n'était pas significativement corrélé à l'âge à la puberté.

**Tableau A.1 : Probabilité qu'une femme d'âge j
soit en période post-pubertaire et pré-ménopausique**

j	ξ_j	j	ξ_j	j	ξ_j
10	0,0062	26	1,0000	42	0,9846
11	0,0586	27	1,0000	43	0,9722
12	0,2269	28	1,0000	44	0,9460
13	0,5093	29	1,0000	45	0,9043
14	0,7623	30	1,0000	46	0,8503
15	0,9043	31	1,0000	47	0,7685
16	0,9707	32	1,0000	48	0,6512
17	0,9907	33	1,0000	49	0,5139
18	0,9954	34	1,0000	50	0,3812
19	0,9985	35	1,0000	51	0,2546
20	1,0000	36	1,0000	52	0,1497
21	1,0000	37	0,9969	53	0,0818
22	1,0000	38	0,9938	54	0,0386
23	1,0000	39	0,9938	55	0,0201
24	1,0000	40	0,9923	56	0,0077
25	1,0000	41	0,9892		

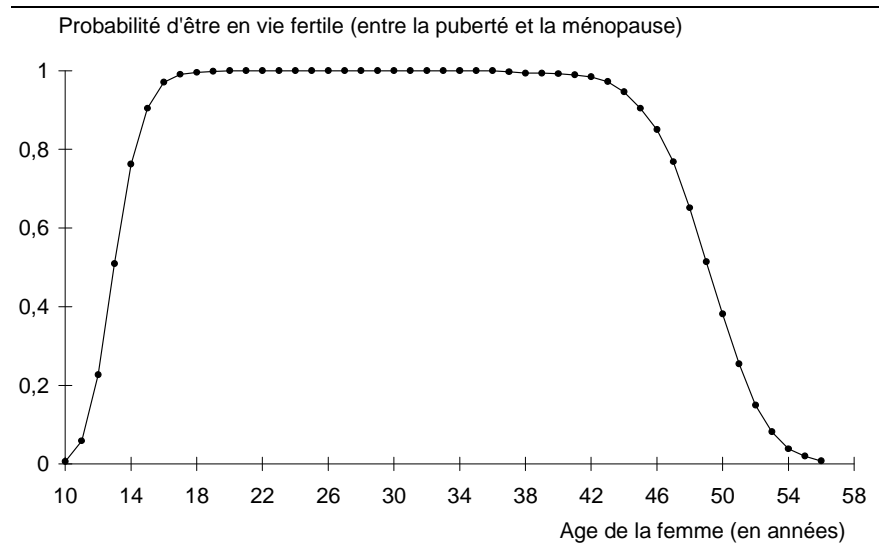


Figure A.1 : Probabilité qu'une femme d'âge j soit en période post-pubertaire et pré-ménopausique

√ **La durée des cycles ovariens à l'âge j : θ_j**

L'estimation est basée sur les données de Tréolar (1967) qui portent sur 27 947 cycles de 2 702 femmes américaines, suivies pendant en moyenne 9,6 ans chacune. Les données sont considérées comme non censurées.

La durée moyenne du cycle est donnée pour chaque âge chronologique entre 20 et 40 ans (inclus). Pour les âges extrêmes (avant 20 ans et après 40 ans), la durée du cycle est donnée par âge gynécologique, c'est-à-dire en nombre d'années depuis la puberté pour les plus jeunes, et en nombre d'années avant la ménopause pour les plus âgées. Ces données, en âges gynécologiques, peuvent être transformées en données en âges chronologiques.

Posons :

$\varphi(t)$: fonction de densité de probabilité de l'âge à la puberté

$\psi(t)$: fonction de densité de probabilité de l'âge à la ménopause

$\nu(t)$: espérance de la durée du cycle ovarien à l'âge gynécologique

ω : âge à la ménopause maximum possible

On suppose que $\nu(t)$ est indépendant à la fois de $\varphi(t)$ et de $\psi(t)$. D'où :

Hypothèse n°7 : La durée du cycle ovarien à l'âge gynécologique t , est indépendante à la fois de l'âge à la puberté et de l'âge à la ménopause.

Sous cette hypothèse, les convolutions suivantes peuvent être écrites :

$$\theta_j = \frac{\sum_{t=0}^j \varphi(j-t) v(t)}{\sum_{t=0}^j \varphi(j-t)} \quad j < 20$$

et

$$\theta_j = \frac{\sum_{t=0}^{w-j} y(j+t) v(-t)}{\sum_{t=0}^{w-j} y(j+t)} \quad j > 40$$

Les données ainsi obtenues sont ensuite lissées en moyennant

sur trois ans (θ_j calculé par Wood et Weinstein = moyenne de θ_{j-1} , θ_j , θ_{j+1} obtenue par le calcul des convolutions présentées ci-dessus).

Remarque : $v(9)$, $v(8)$ d'une part et $v(-15)$ à $v(-10)$ d'autre part, ne sont pas définies dans le texte de Tréolar. Il semblerait que Wood et Weinstein aient attribué au premier groupe la valeur de $v(7)$ et au second la valeur de $v(-9)$.

Tableau A.2 : Durée du cycle ovarien en fonction de l'âge de la femme

j	θ_j	j	θ_j	j	θ_j
10	36,90	26	29,76	42	29,05
11	36,85	27	29,66	43	30,32
12	36,71	28	29,42	44	31,96
13	36,26	29	29,37	45	34,10
14	35,41	30	29,23	46	36,83
15	34,29	31	29,04	47	39,86
16	33,15	32	28,81	48	42,83
17	32,19	33	28,58	49	45,56
18	31,46	34	28,42	50	48,06
19	30,78	35	28,21	51	50,12
20	30,29	36	28,04	52	51,61
21	30,01	37	27,89	53	52,52
22	30,00	38	27,74	54	54,32
23	29,99	39	27,52	55	55,81
24	29,93	40	27,60	56	57,14
25	29,90	41	28,06		

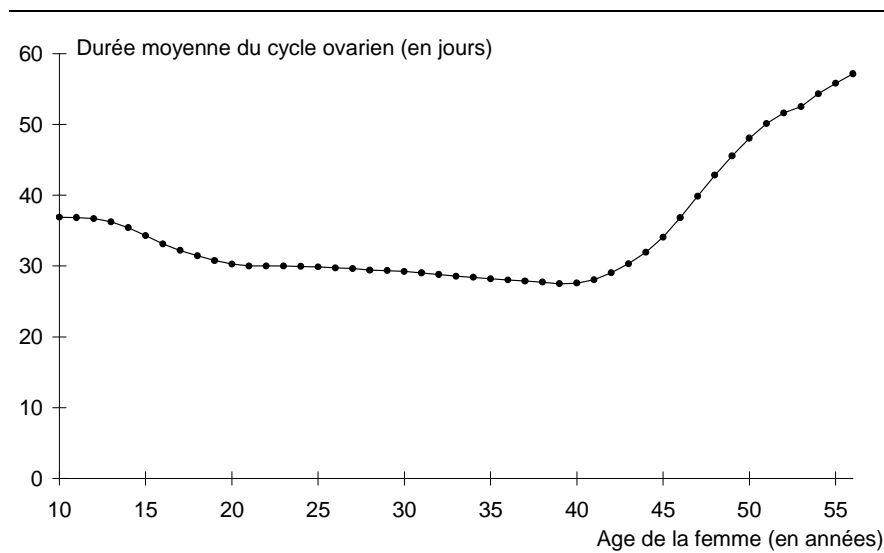


Figure A.2 : Durée du cycle ovarien en fonction de l'âge de la femme

√ **Probabilité d'ovulation par cycle à l'âge j : $Pr_j(o)$**

L'estimation est basée sur les données de Vollman (1977) qui portent sur 31 645 cycles de 656 femmes américaines. L'ovulation était détectée par la méthode des températures. Les probabilités d'ovulation sont rapportés par âges gynécologiques (années écoulées depuis la puberté).

La probabilité d'ovulation par âge chronologique a été obtenue par une convolution (même principe que ci-dessus pour la durée des cycles ovariens), puis un lissage en moyennant sur trois ans.

Tableau A.3 : Probabilité d'ovulation par cycle en fonction de l'âge de la femme

J	$Pr_j(o)$	j	$Pr_j(o)$	j	$Pr_j(o)$
10	0,4647	26	0,9514	42	0,9784
11	0,4691	27	0,9519	43	0,9753
12	0,4697	28	0,9548	44	0,9697
13	0,4873	29	0,9589	45	0,9625
14	0,5294	30	0,9617	46	0,9568
15	0,5900	31	0,9622	47	0,9414
16	0,6596	32	0,9622	48	0,9199
17	0,7221	33	0,9635	49	0,8896
18	0,7681	34	0,9670	50	0,8558
19	0,8060	35	0,9710	51	0,8248
20	0,8426	36	0,9740	52	0,8013
21	0,8784	37	0,9752	53	0,7805
22	0,9068	38	0,9762	54	0,7537
23	0,9283	39	0,9769	55	0,7132
24	0,9427	40	0,9778	56	0,6808
25	0,9505	41	0,9786		

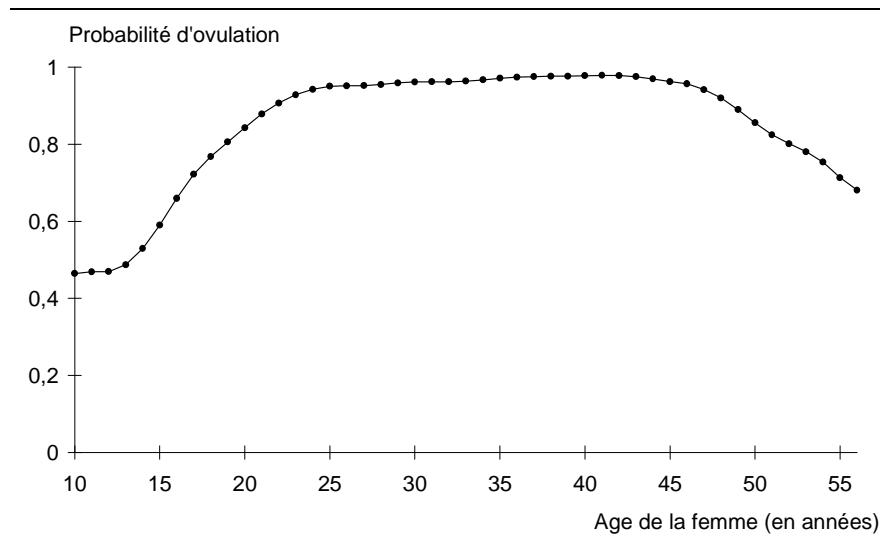


Figure A.3 : Probabilité d'ovulation par cycle en fonction de l'âge de la femme

√ **L'espérance de la durée de la période féconde à l'âge j : λ_j**

Wood et Weinstein posent $\lambda_j = 4$ sur la base de travaux récents, et plus particulièrement de WHO 1983, Collins 1984, Campbell 1985. Cette estimation repose sur l'hypothèse de stabilité de λ_j à chaque âge de la femme.

Hypothèse n°8 : L'espérance de la durée de la période féconde est constante durant la vie reproductive de la femme.

√ **Probabilité de conception suite à une relation sexuelle durant la période féconde à l'âge j : q_j**

Wood et Weinstein posent $q_j = 0,6$. Cette estimation repose sur des travaux récents qui déterminent q_j sur la base des durées de survie de l'ovule et du spermatozoïde (Edmonds 1982 ; Rolfe 1982).

Cette estimation repose sur deux hypothèses :

1) q_j est constante pour tout j .

Hypothèse n°9 : La probabilité de conception, suite à une relation sexuelle durant la période féconde, à l'âge j , est constante durant la vie reproductive de la femme.

Les auteurs commentent ainsi cette décision « there is little evidence that either value is much affected by age, although some recent preliminary results suggest a

modest decline in $Pr_j(k)$ with father's age (W.P. Collins, personnels communication) » (Wood 1988 : 98).

2) q_j est constante sur la période féconde.

Hypothèse n°10 : La probabilité de conception, suite à une relation sexuelle, est constante durant l'ensemble de la période féconde.

Les auteurs admettent que cette hypothèse est « unlikely to be true » (Wood 1988 : 98). Ils concluent cependant que cela ne pose pas de problème, car 0,6 est la valeur moyenne de q_j .

√ **Probabilité de décès du conceptus à l'âge j : γ**

D'anciennes études cliniques ont mis en évidence une courbe de variation du risque de mortalité intra-utérine en fonction de l'âge de la femme, mais ces études sous-estiment largement le niveau global de cette mortalité. D'un autre côté, des études plus récentes, se basant sur des tests hormonaux, ont soulevé des questions sur le niveau de mortalité intra-utérine mais n'ont pas permis de mettre en évidence l'effet de l'âge de la mère (du fait d'échantillon trop petit).

Wood et Weinstein traitent les deux problèmes, courbe de variation de la mortalité intra-utérine et niveau global de la mortalité, séparément :

- Estimation de la courbe de variation du risque de mortalité intra-utérine en fonction de l'âge.

Estimation basée sur neuf études, portant sur des populations du nord de l'Amérique, de l'Europe, de l'Asie, de l'Océanie et des Caraïbes (Yerushalmy 1956 ; Stevenson 1958 ; Warburton 1964, Potter 1965 ; Shapiro 1970 ; Naylor 1974 ; Resseguie 1974 ; Leridon 1976).

Remarque : Dans la note 56 (Wood 1988 : 98), Wood et Weinstein ne citent que huit articles et non pas neuf.

Les études ont été sélectionnées selon les critères suivants : (i) un nombre important de grossesses et (ii) pas ou peu d'avortements provoqués.

Pour donner à toutes les études le même poids, les neuf courbes ont été ajustées sur un risque global de 15% (quand le risque était sommé sur l'âge de la femme). Puis les neuf études ont été moyennées. L'estimation des paramètres d'une équation

quadratique a été menée afin d'ajuster les données (l'ajustement obtenu est excellent, $r^2 = 0,998$).

$$y = 0,27912 - 0,01307 x + 0,00028917 x^2$$

Une comparaison avec d'autres travaux, donne à penser que cette courbe de variation du risque de mortalité intra-utérine en fonction de l'âge est réaliste, au moins jusqu'à 45 ans.

– Niveau global du risque de mortalité intra-utérine.

Cependant, cette courbe sous-estime certainement le niveau global de risque (du fait de la mortalité précoce). Le niveau de mortalité, calculé à partir de l'implantation, pourrait varier entre 0,3 et 0,9. Wood et Weinstein ont préféré une estimation plus 'conservatrice' de 0,3 (« at least as a first approximation » (Wood 1988 : 99)).

La courbe finale du risque de mortalité intra-utérine est alors définie par la courbe quadratique (calculée ci-dessus), multipliée par 2,0728 (rapport du risque global 0,3 sur la moyenne de la distribution de l'âge à la maternité d'américaines en 1970).

D'où la courbe finale :

$$y_f = 2,0728 * [0,27912 - 0,01307 x + 0,00028917 x^2]$$

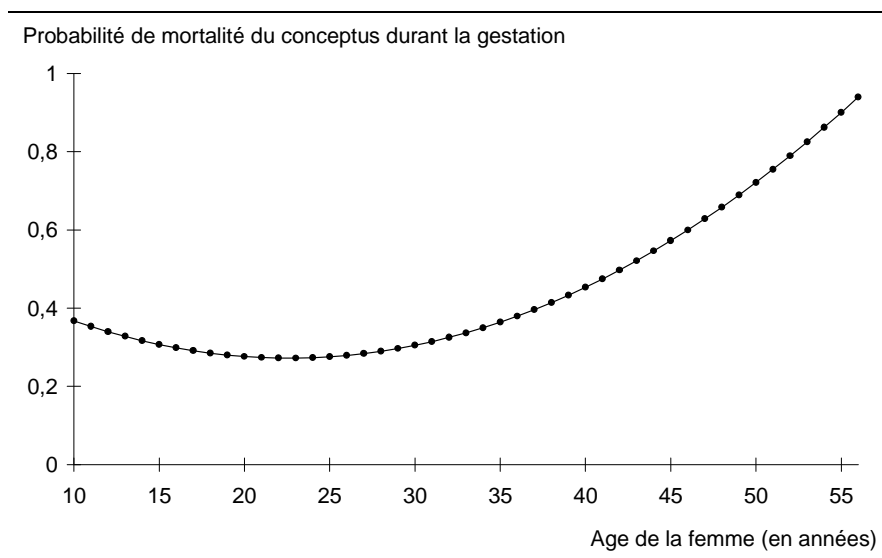


Figure A.4 : Probabilité de décès du conceptus en fonction de l'âge de la femme

√ **Espérance de la période de non-potentialité associée à un décès intra-utérin : d**

La période de non-potentialité associée à un décès intra-utérin est composée de deux parties : le temps de gestation de la grossesse qui se termine par un décès, et le temps post-partum d'infécondité

L'estimation du temps de gestation de la grossesse qui se termine par un décès, a été réalisée à partir de la table de French et Bierman (1962) à laquelle il est apporté trois corrections :

(1) French et Bierman comptent en semaines depuis les dernières menstruations, Wood et Weinstein comptent en semaines depuis la conception (= nombre de semaines depuis les dernières menstruations - 2 semaines).

(2) Correction de la table pour les événements de mortalité précoce qui y sont sous-estimés, en ajustant les données à une courbe exponentielle négative pour la période 2 à 22 semaines de gestation ($r^2 = 0,975$). Cette correction donne un taux de mortalité intra-utérine durant les deux premières semaines de 0,097, et un taux global de mortalité de 0,32 (proche du niveau global adopté dans l'estimation de γ).

(3) Exclusion des grossesses se terminant par une naissance vivante, pour obtenir une table portant uniquement sur des grossesses se terminant par un décès du conceptus.

L'estimation de la médiane ainsi obtenue est de 3,7 semaines de gestation pour les grossesses se terminant par un décès du conceptus.

La durée d'infécondité post-partum dépend de la durée de la gestation. En supposant que la durée de gestation puisse varier entre 0 et 37,9 semaines, et que la durée d'infécondité croisse linéairement entre ces deux extrêmes, la durée d'infécondité post-partum a été estimée à 0,3 semaines.

D'où une période de non-potentialité, associée à un décès intra-utérin, égale approximativement à 4 semaines, soit 0,9 mois.

√ **Fonction de densité standardisée de l'âge au premier mariage : $g_s(x)$**

L'estimation est basée sur les données du modèle de distribution de l'âge au premier mariage de Coale et McNeil's (1972). En fait, Wood et Weinstein partent d'une re-modélisation proposée par Rodriguez et Trussell (1980) :

$$g_s(z) = 1,2813 \exp\{ -1.145 (z + 0,805) - \exp[-1,896 (z + 0,805)] \}$$

Les constantes de l'équation ci-dessus, ont été choisies pour s'ajuster à une 'courbe standard de la distribution de l'âge au premier mariage', définie sur des données Suédoise entre 1865 et 1869 (Rodriguez et Trussell, 1980).

√ **Fonction de densité de l'âge au premier mariage : $g(x)$**

Pour simuler une courbe générale de mariage européenne, Wood et Weinstein ont posé un âge moyen au premier mariage égal à 23 ans, et une variance à 43. Il s'agit d'une courbe de nuptialité moyennement tardive et variable, proche de la courbe suédoise des données de Coale et McNeil's (1972). Cette courbe de nuptialité a été utilisée pour calculer la fréquence journalière de relations sexuelles en fonction de l'âge dans le cas d'une exposition standard aux relations sexuelles. Par opposition, 'l'exposition maximum' se rapporte au cas d'hypothèse de relations sexuelles journalières durant la période féconde.

√ **Probabilité journalière de relations sexuelles en fonction de la durée d'union : $h(y)$**

$h(y)$ a été estimée à partir de 1 430 femmes américaines mariées (données collectées par Udry et traitées par James 1983).

Le résultat de l'ajustement à ces données permet d'obtenir la courbe suivante :

$$\ln(h(y)) = -0,857 - 0,173 (\ln y)$$

Bien que Wood et Weinstein pensent que cette estimation puisse être améliorée, ils l'estiment assez largement applicable.

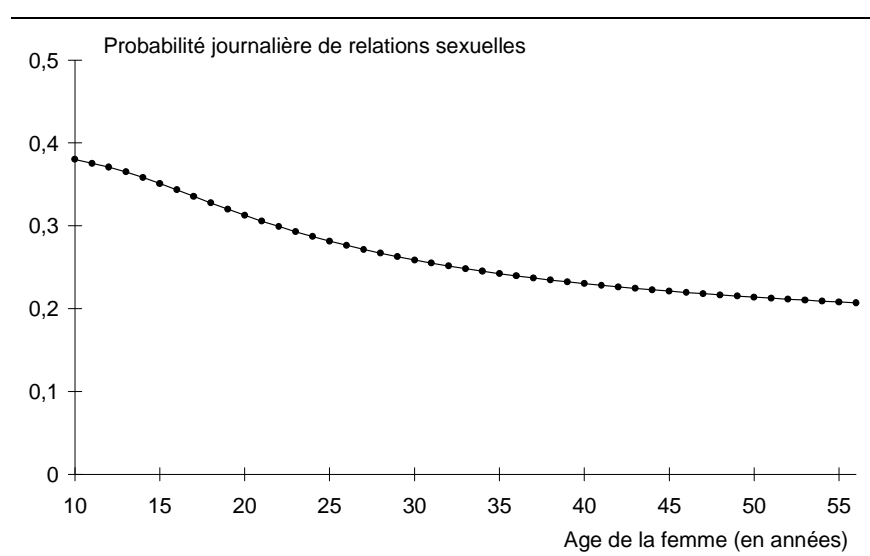
√ **Probabilité journalière de relations sexuelles : τ_j**

En appliquant les estimations trouvées ci-dessus pour $g_s(x)$, $g(x)$, $h(y)$, τ_j est calculé à partir des formules décrites ci-dessus.

**Tableau A.4 : Probabilité journalière de relations sexuelles
en fonction de l'âge de la femme**

j	τ_j	j	τ_j	j	τ_j
10	0,3803	26	0,2763	42	0,2263
11	0,3755	27	0,2715	43	0,2245
12	0,3709	28	0,2670	44	0,2227
13	0,3652	29	0,2627	45	0,2211
14	0,3585	30	0,2588	46	0,2195
15	0,3511	31	0,2550	47	0,2180
16	0,3434	32	0,2516	48	0,2166
17	0,3356	33	0,2483	49	0,2152
18	0,3277	34	0,2452	50	0,2139
19	0,3201	35	0,2424	51	0,2126
20	0,3128	36	0,2396	52	0,2114
21	0,3158	37	0,2371	53	0,2103
22	0,2992	38	0,2347	54	0,2092
23	0,2930	39	0,2324	55	0,2081
24	0,2870	40	0,2303	56	0,2071
25	0,2815	41	0,2282		

Remarque : Wood et Weinstein (1988) estiment de la probabilité journalière de relations sexuelles à partir de 10 ans. Aucune explication n'est donnée sur cette étonnante précocité.



**Figure A.5 : Probabilité journalière de relations sexuelles
en fonction de l'âge de la femme**

Le nombre de relations sexuelles est supposé suivre une loi de Poisson, de paramètre $(\tau_j\theta_j)$. Avec les estimations de τ_j fournies ci-dessus, la loi de probabilité du

nombre de relations sexuelles survenant durant un cycle ovarien, est de la forme suivante.

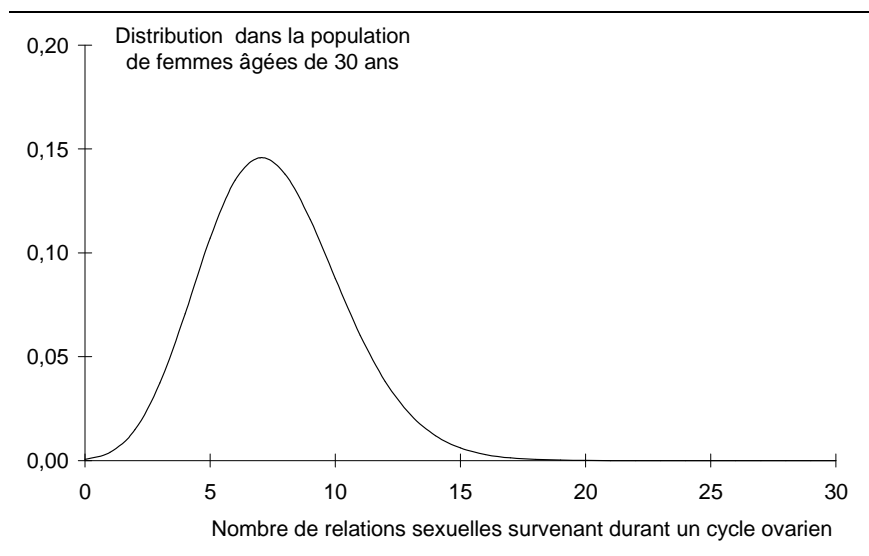
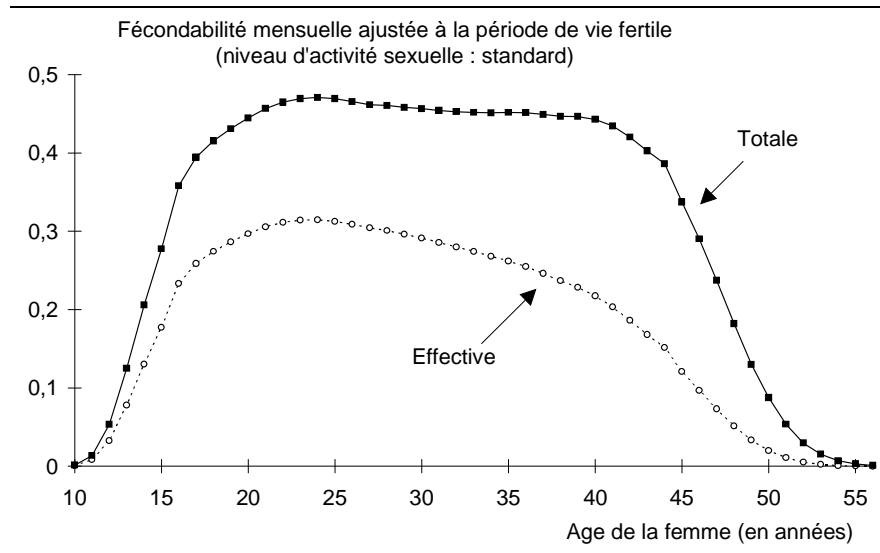


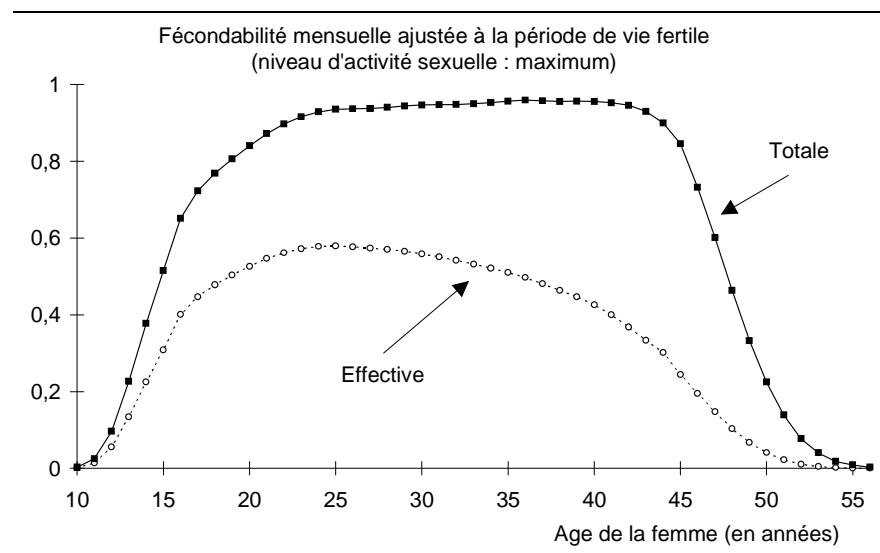
Figure A.6 : Distribution du nombre de relations sexuelles par cycle dans la population de femmes âgées de 30 ans

3. Résultats du modèle

L'implémentation du modèle a été réalisée en C (sous UNIX). Les principaux résultats sont présentés sur les trois figures : Figure A.7, Figure A.8 et Figure A.9. Ces résultats sont ceux obtenus à partir des informations fournies dans l'article de 1988. Lorsqu'ils sont comparés à ceux présentés par Wood et Weinstein, nous observons une légère sous estimation dans notre modèle (bien que la forme des courbes soit conservée) : il est donc possible qu'une information n'apparaisse pas dans les explications fournies dans le modèle de 1988.



**Figure A.7 : Fécondabilité effective et totale en fonction de l'âge de la femme
(niveau d'activité sexuelle standard)**



**Figure A.8 : Fécondabilité effective et totale en fonction de l'âge de la femme
(niveau d'activité sexuelle maximum)**

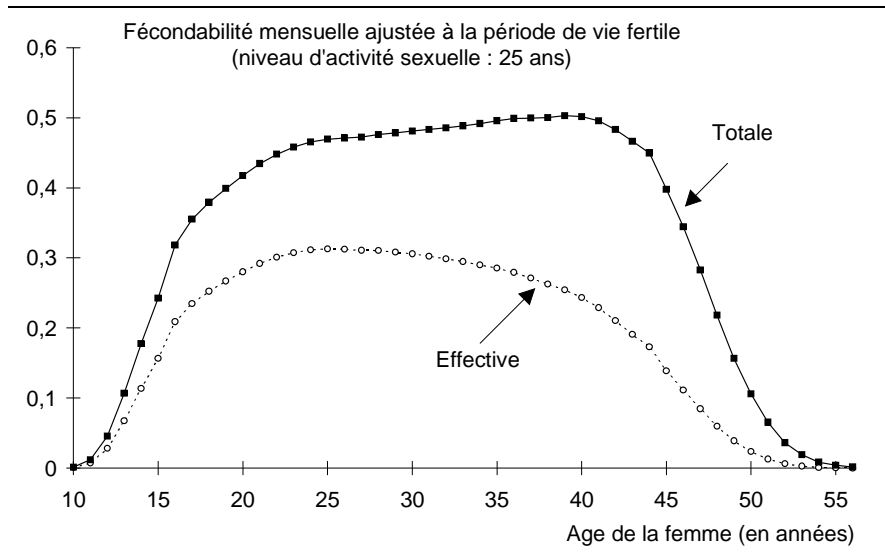


Figure A.9 : Fécondabilité effective et totale en fonction de l'âge de la femme (niveau d'activité sexuelle maintenu à celui de 25 ans)

4. Discussion.

Par construction du modèle, les variations avec l'âge de la fécondabilité totale par cycle pour un niveau de relations sexuelles maximum dépendent uniquement du taux d'ovulation.

Dans le cas d'un niveau de relations sexuelles standard, les variations de la fécondabilité en fonction de l'âge dépendent aussi de la probabilité journalière de relations sexuelle et de la durée du cycle menstruel. En fait, la durée du cycle menstruel intervient uniquement comme un facteur de temps d'exposition (i) dans la détermination de la fréquence des relations sexuelles survenant durant un cycle (le niveau de relations sexuelles étant défini par la probabilité journalière de relations sexuelles), (ii) dans la détermination de la répartition des relations sexuelles survenant durant la période féconde (dans le terme $\Pr_j(I=i/N=n,o)$).

De plus, la fécondabilité effective (pour un niveau de relations sexuelles standard ou maximum) dépend du risque de mortalité intra-utérine.

Le modèle de Wood et Weinstein définit donc les variations en fonction de l'âge de la fécondabilité comme étant le résultat de trois composantes :

- Une composante comportementale : la fréquence des relations sexuelles selon l'âge,
- Une composante biologique : le taux d'ovulation selon l'âge,

- Une deuxième composante biologique : le risque de mortalité intra-utérine selon l'âge.

Pour les développements futurs dans la direction d'un modèle biologique, cinq points semblent particulièrement intéressants :

- (1) Le modèle présenté ici se réfère uniquement à la femme et à son âge. Les auteurs indiquent que « future extensions of the model will need to incorporate these contributions [the male's contributions to fecundability] » (Wood 1988:112).
- (2) Le modèle ne prend pas en compte l'hétérogénéité entre les individus.
- (3) Le modèle est construit selon dix hypothèses *a priori*. Certaines ne posent pas de problème, d'autres au contraire sont discutables. La construction d'un modèle biologique basé sur des hypothèses moins contraignantes, pourrait être envisagée.
- (4) Le modèle est basé sur une approche *a priori* des différents paramètres déterminant le processus reproductifs et son évolution en fonction de l'âge. Trois éléments déterminent principalement cette évolution : le taux d'ovulation, le risque de mortalité intra-utérine et la probabilité journalière de relations sexuelles. D'autres paramètres pourraient être envisagés.
- (5) Le modèle suppose implicitement l'indépendance entre les différents paramètres du modèle. Les auteurs admettent que cette hypothèse est irréaliste d'un point de vue biologique (Wood 1988 : 86) mais avancent l'argument de simplicité.

Conclusion

Ce modèle biologique a été utilisé dans différentes applications. Wood et Weinstein (1988) ont effectué des tests de sensibilité afin de déterminer les paramètres biologiques à l'origine de la variabilité de la fécondabilité. Wood (1989, 1994b : 302-305) a repris ce modèle pour décrire les variations de la fécondabilité en fonction de l'âge de la femme, et pour analyser les composantes physiologiques et comportementales à l'origine de ce déclin. Weinstein *et al.* (1990, 1993) ont étudié une partition du déclin de la fécondabilité avec l'âge en fonction de ses composantes physiologiques et comportementales (fréquence des relations sexuelles) afin de déterminer la composante la plus importante dans la baisse de la fécondabilité.

Annexe B :

Présentation de l'enquête

« *European Studies of Infertility and Subfecundity* »

L'enquête *European Studies of Infertility and Subfecundity* (dite ESIS) a été menée en Europe en 1992.

√ **Cadre de l'enquête**

L'enquête ESIS a été réalisée dans le cadre du quatrième programme médical de recherche en santé de la Commission des Communautés Européennes pour les années 1987-1991. Le projet a été déposé par Jørn Olsen¹ sur les thèmes « problèmes de santé reliés à l'âge » et « environnement et santé ». L'objectif était d'estimer les fréquences de l'infécondité et de l'hypofertilité, mesurées par les délais d'exposition à la reproduction, dans différentes régions d'Europe afin de mener des comparaisons inter-géographiques et de mettre en évidence les facteurs de risque comportementaux, professionnels et environnementaux.

Ce projet ESIS est dirigé par un groupe de huit chercheurs européens : S. Juul (coordinateur du groupe, Danemark), W. Karmaus (Allemagne), J. Olsen (Danemark), T. Fletcher (Royaume-Uni), F. Bolúmar (Espagne), I. Figá-Talamanca (Italie), P. Thonneau (France), S. Pautelakis (Grèce).

¹ Institute of Epidemiology and Social Medicine - University of Aarhus - Danemark.

√ Présentation de l'enquête

Dans le cadre de l'enquête ESIS², 6 630 femmes ont été interrogées entre août 1991 et février 1993 au Danemark, en Allemagne, en Italie, en Pologne et en Espagne (Tableau B.1).

Tableau B.1 : Centres de l'étude ESIS

Pays	Effectif interrogé	Nombre d'échantillons
Allemagne	1 531	5
Danemark	1 028	1
Espagne	900	1
Italie	2 729	7
Pologne	442	1
Ensemble	6 630	15

L'enquête *ESIS* est multicentrique : chaque centre a suivi le même protocole et a utilisé le même questionnaire. Le questionnaire a été rédigé en anglais, traduit dans la langue nationale, puis re-traduit en anglais pour s'assurer de la pertinence de la traduction. Les quinze échantillons (Tableau B.1) ont été constitués par tirage aléatoire dans des registres de recensement et dans des listes électorales.

Les femmes interrogées étaient âgées de 25 à 44 ans, il s'agit donc d'une population de femmes en vie reproductive. En moyenne, les femmes étaient âgées de 34,4 ($\pm 5,8$) ans lors de l'interview (Tableau B.2). Pratiquement toutes les femmes (96,3%) vivaient ou avaient vécu en couple (Tableau B.3).

² En réalité, l'enquête ESIS est constituée de deux protocoles et de deux questionnaires : le C1 et le C2. L'objectif du C1 était d'interroger des femmes représentatives de la population générale. L'objectif du C2 était d'interroger des femmes venant d'accoucher. Nous n'avons pas utilisé les données du C2 car, dans ce protocole, les femmes étaient sélectionnées sur leur fertilité (obtention d'une naissance). Pour information, les enquêtes C2 ont été menées auprès de 4 035 femmes entre février 1992 et décembre 1992 au Danemark, en France, en Allemagne, en Italie et en Suède.

Tableau B.2 : Age des femmes interrogées lors de l'enquête ESIS

Age de la femme lors de l'interview (en années)	Distribution (%)					
	Danemark (n=1028)	Allemagne (n=1531)	Italie (n=2728)	Espagne (n=899)	Pologne (n=442)	Ensemble (n=6628)
Moyenne (±écart type)	33,5 (±5.8)	34.6 (±5.6)	34.2 (±5.8)	35.0 (±5.7)	35.4 (±5.6)	34,4 (±5,8)
25-29	31,9	22,8	19,2	22,1	19,2	26,1
30-34	25,6	28,7	23,1	27,4	23,1	25,8
35-39	22,2	25,3	30,1	24,2	30,1	24,2
40-44	20,3	23,2	27,6	26,3	27,6	23,9

Note : Sur 6 628 femmes, 2 observations manquantes.

Tableau B.3 : Statut marital des femmes interrogées lors de l'enquête ESIS

Statut marital	Distribution (%)					
	Danemark (n=1028)	Allemagne (n=1531)	Italie (n=2729)	Espagne (n=900)	Pologne (n=442)	Ensemble (n=6630)
<i>Vie en couple :</i>	80,8	88,9	86,9	87,5	85,6	86,5
Mariée	46,2	70,2	81,4	72,0	75,3	68,7
Union libre	34,6	18,7	5,4	15,5	10,3	17,8
<i>Vie seule :</i>	19,2	11,1	13,1	12,5	14,4	13,5
Après un mariage	6,0	4,1	4,7	2,2	3,8	3,6
Après une union libre	10,0	6,2	4,1	6,2	3,1	6,2
Jamais d'union	3,1	0,8	4,3	4,1	7,4	3,7

Les interviews ont été menés à domicile (sans présence d'un tiers) par des enquêtrices professionnelles et ont duré en moyenne 30 à 90 minutes. Les taux de participation varient entre 54 et 88% avec un taux moyen de 68%.

Les principales informations collectées portent sur l'histoire reproductive, le temps requis pour concevoir (TRC), les expositions à la reproduction n'ayant pas mené à une conception, les caractéristiques socio-démographiques, les facteurs de risques professionnels, environnementaux et comportementaux lors de l'exposition à la première et à la dernière grossesse. Le TRC est collecté à partir d'un questionnaire détaillé qui permet de définir précisément les conditions de l'exposition à la reproduction et la date d'exposition.

Annexe C :

Notions de génétique ¹

L'information héréditaire est portée par un ensemble de bâtonnets appelés *chromosomes*. Génétiquement, une espèce est définie par le nombre et la structure de ses chromosomes que l'on nomme *carte chromosomique* ou *caryotype*.

√ Nombre chromosomique

Dans la majorité des espèces, le nombre de chromosomes est pair, la mère et le père apportant un même nombre, n , de chromosomes. Le nombre de chromosomes, dit également *nombre chromosomique* ou *nombre modal*, est donc de $2n$. Le nombre n varie d'une espèce à l'autre ; chez l'homme, il est de 23 (soit 46 chromosomes). Parmi les n chromosomes apportés par la mère, $(n-1)$ sont morphologiquement identiques à un chromosome apporté par le père. On parle de *chromosomes homologues* ou *chromosomes autosomes*. La $n^{\text{ième}}$ paire est constituée de chromosomes qui peuvent être morphologiquement différents, il s'agit des *chromosomes sexuels*, appelés *gonosomes*. Chez l'être humain, les chromosomes sexuels sont nommés XX chez la femme et XY chez l'homme. Le nombre de paires de chromosomes, n , est nommé *ploidie*. Lorsqu'on fait référence à un lot de chromosomes ne contenant qu'un seul chromosome de chaque paire, on parle de lot *haploïde*. Lorsqu'on fait référence aux paires de chromosomes, on parle de lot *diploïde*. Par extension, on parle aussi de cellule haploïde ou diploïde selon qu'elle renferme un seul élément de la paire de chromosomes ou l'ensemble de la paire.

¹ Je remercie Gil Bellis (chargé de recherches à l'INED travaillant sur les questions de génétique des populations) de m'avoir guidée dans ma recherche bibliographique et de m'avoir ouvert sa bibliothèque. Cette annexe a été rédigée à partir des ouvrages suivants : Griffiths 1997 ; Passarge 1995 ; Thompson 1995 ; Gelehrter 1992 ; Vogel 1979.

√ Structure chromosomique

La structure d'un chromosome est déterminée par :

- La taille du chromosome. Les $n=23$ chromosomes de l'homme ont été classés en sept groupes par taille (Classification de Denver : Tableau C.1).

Tableau C.1 : Classification de Denver

Groupe	Chromosomes
A	1 - 2 - 3
B	4 - 5
C	6 - 7 - 8 - 9 - 10 - 11 - 12 - X
D	13 - 14 - 15
E	16 - 17 - 18
F	19 - 20
G	21 - 22 - Y

- La place du *centromère*. Les chromosomes sont observés lors de la division cellulaire, ils présentent alors un « goulot d'étranglement » qui constitue le centromère. Le *chromosome* est *télocentrique* si le centromère se situe à une extrémité, le *chromosome* est *acrocentrique* si le centromère se situe plus près d'une extrémité que de l'autre, c'est le cas dans l'espèce humaine pour les chromosomes 13, 14, 15, 21, 22 et Y, enfin le *chromosome* est *métacentrique* si le centromère se situe au milieu du chromosome. La place du centromère sur le chromosome délimite deux parties dit *bras du chromosome*.
- Les informations génétiques portées par le chromosome.

Chaque chromosome est formé d'une longue chaîne d'A.D.N. (Acide DésoxyriboNucléique, D.N.A en anglais) qui constitue le support moléculaire de l'information héréditaire. Cette chaîne est organisée en unités de fonction, appelées *gènes*. On nomme *locus* l'emplacement du gène sur le chromosome. Les différentes valeurs qu'un gène peut prendre, sont nommées *allèles*. Sur un locus donné des deux chromosomes homologues, on trouve des gènes dit *gènes allèles* car ils codent une même caractéristique de l'individu. Si les deux gènes portent une information identique, le caractère codé par le gène présente une *homozygotie*, dans le cas contraire il présente une *hétérozygotie*. Dans ce dernier cas, un seul de deux gènes s'exprimera. Cette expression des gènes se fait selon les lois de Mendel : si un gène s'exprime à l'état hétérozygote, il est dit *dominant*, s'il s'exprime uniquement à l'état homozygote, il est dit *récessif*. Il existe également des cas intermédiaires, il s'agit des gènes *codominants* (les deux gènes s'expriment conjointement) et des gènes à *dominance incomplète* (le

phénotype qui s'exprime à l'état hétérozygote est intermédiaire entre les deux phénotypes homozygotes).

L'A.D.N. possède deux caractéristiques fondamentales (Modèle de Watson et Crick) : être le support de l'information génétique et être capable de s'autoreproduire pour transmettre cette information.

√ **Reproduction de l'information héréditaire**

Il existe deux mécanismes de reproduction de l'information héréditaire : la mitose et la méiose.

La *mitose* est le processus biologique de reproduction cellulaire qui permet, à partir d'une cellule mère diploïde, d'obtenir deux cellules filles diploïdes strictement identiques à la cellule mère, autrement dit les cellules filles sont un clone de la cellule mère.

La *méiose* est le processus biologique de reproduction cellulaire qui permet, à partir d'une cellule mère diploïde d'obtenir quatre cellules filles haploïdes. Le principe de la méiose peut être résumé ainsi : le matériel héréditaire se réplique une fois alors que la cellule se divise deux fois. Lors de la première division méiotique, la cellule mère est divisée en deux cellules filles contenant chacune la moitié du matériel chromosomique de la cellule mère : on parle de *disjonction* ou *ségrégation* des chromosomes homologues.

√ **Modifications de l'information héréditaire**

L'information héréditaire d'un individu (caractérisée par un nombre chromosomique et par une structure chromosomique) peut être modifiée.

D'une part, des *mutations* peuvent modifier le message génétique, on parle d'*anomalie de structure*.

D'autre part, le nombre de chromosomes peut être modifié, on parle d'*anomalie de nombre*. Si la cellule possède un nombre de chromosomes supérieur à la normale, la cellule/l'organisme est dit *hyperdiploïde* en cas de diploïdie et *hyperhaploïde* en cas d'haploïdie ; si au contraire la cellule a un nombre de chromosomes inférieur à la normale, la cellule/l'organisme est dit *hypodiploïde* en cas de diploïdie et *hypohaploïde* en cas d'haploïdie. On peut également parler d'*hyperploïdie* et d'*hypoploïdie*. A l'état

normal, une cellule est *euploïde*, c'est à dire qu'elle présente un nombre de chromosomes multiple du nombre ploïde (n). Pour les gamètes, le facteur de multiplication est un, ils sont haploïdes, pour les autres cellules, le facteur de multiplication est deux, elles sont diploïdes. Les modifications du nombre de chromosomes peuvent être de deux types : euploïdes ou aneuploïdes. Dans le cas d'une modification euploïde du nombre de chromosomes, la cellule présente b lots de n chromosomes où le nombre b diffère de la normale (à l'état normal, $b=1$ pour les gamètes, $b=2$ pour les autres cellules). Si $b>2$, on parle de *polyploïdie*, si $b=3$ *triploïdie*, si $b=4$ *tétraploïdie*, si $b=5$ *pentaploïdie* ... Dans le cas d'*aneuploïdie*, le nombre de chromosomes dans la cellule n'est pas un multiple de n . Si une cellule normalement diploïde possède $2n+1$ chromosomes, il s'agit d'une *trisomie* ; si une cellule normalement diploïde possède $2n-1$ chromosomes, il s'agit d'une *monosomie* (on parle de *monosomie complète*) ; si une cellule normalement diploïde possède $2n-2$ chromosomes, il s'agit d'une *nullisomie* ; si une cellule normalement haploïde possède $n+1$ chromosomes, il s'agit d'une *disomie*. L'aneuploïdie est due principalement à une altération de la phase de disjonction durant la mitose ou la méiose : on nomme ce phénomène *non-disjonction* ou *anomalie de ségrégation*.

Modélisation de la baisse de la fertilité avec l'âge de la femme et l'âge de l'homme

Résumé

La fertilité d'un couple, c'est-à-dire sa capacité à procréer, pourrait varier en fonction de son âge. Dans une première partie, les travaux démographiques et épidémiologiques ont été analysés. Ils mettent en évidence un effet de l'âge de la femme sur la fertilité. Par contre, l'âge de l'homme n'a pour ainsi dire jamais été étudié. Afin d'étudier les effets de l'âge de la femme et de l'âge de l'homme sur la fertilité, deux analyses ont été menées.

Dans la deuxième partie, les effets de l'âge sur la fertilité ont été étudiés dans des modèles logistiques à partir des données d'une enquête multicentrique européenne. Cette analyse a mis en évidence une augmentation du délai de conception et du risque de fausse couche avec l'âge de la femme et l'âge de l'homme. La notion importante qui ressort de ce travail est l'intrication des effets des deux âges des conjoints : *c'est la rencontre entre une femme de plus de 35 ans et un homme de plus de 40 ans qui entraîne une baisse importante de la fertilité.*

Dans la troisième partie, les effets de l'âge sur la fertilité ont été étudiés à partir d'un modèle biologique. Ce modèle nous a conduit à deux conclusions. Pour la femme, l'étude des effets de l'âge nécessite de passer de la notion d'âge chronologique à celle d'*âge gynécologique*, c'est-à-dire de considérer un âge qui prend en compte les âges de survenue des premières règles et de la ménopause. Pour l'homme, nous avons proposé un *modèle de la probabilité de fécondation en fonction du nombre de spermatozoïdes morphologiquement normaux*. Cependant, aucun effet de l'âge de l'homme n'a pu être mis en évidence sur ce paramètre spermatique.

Mots-clés : fertilité ; âge de la femme ; âge de l'homme ; fausse couche ; délai de conception ; ovulation ; spermatozoïdes

Modelisation of the fecundity decrease with woman's age and man's age

Abstract

The fecundity of a couple, that is to say its aptitude to procreate, could vary with age. In a first part, demographic and epidemiologist researches were analyzed. They bring to the fore a woman's age effect on fecundity. On the other hand, man's age has virtually not been studied. In order to study the woman's age and the man's age effects on fecundity, two analyses were carried out.

In the second part, the age effects on fecundity were studied with logistic models using data from an European multicentric study. This analyze showed an increase in the time to conception and in the risk of miscarriage with woman's age and man's age. The important notion which emerges from this work is the entanglement of the two spouses' age effects : *it is the conjunction between a woman over 35 years of age and a man over 40 years of age which leads to a significant decrease of fecundity.*

In the third part, the age effects on fecundity were studied with a biologic model. This model brought us to two conclusions. For the woman, the study of the age effects requires to abandon the notion of chronological age and turn to the one of *gynecological age*, that is to say an age which takes account of the ages at the first menstrual bleeding and at the menopause. For the man, we proposed a *model where the fertilization probability is in function of the number of spermatozoa with normal morphology*. However, no man's age effect could be found on this sperm parameter.

Key words : fecundity ; woman's age ; man's age ; miscarriage ; time to conception ; ovulation ; spermatozoa