

Jacques de Mouzon

L'infertilité est, depuis plusieurs années, considérée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme une pathologie à part entière, dans le cadre du concept de santé reproductive qui reconnaît à chaque être humain le droit à la procréation.

Définitions et indices de fertilité

Les définitions utiles dans le domaine de l'infertilité ont été précisées grâce à un consensus international.

• **Infertilité** : maladie caractérisée par l'incapacité d'établir une grossesse clinique après 12 mois de rapports sexuels non protégés ou en raison de l'incapacité d'une personne ou de son (sa) partenaire de se reproduire. La prise en charge de l'infertilité peut être entreprise en moins d'un an en fonction des antécédents médicaux, sexuels et reproductifs, de l'âge, des résultats physiques et des tests de diagnostic. L'infertilité est une maladie, qui génère invalidité et déficit fonctionnel.

Principales définitions dans le domaine de l'infertilité

- Fertilité : capacité à établir une grossesse clinique.
- Fécondité : capacité à obtenir une naissance vivante.
- Grossesse clinique : grossesse diagnostiquée par la visualisation échographique d'un ou plusieurs sacs gestationnels ou par la présence de signes cliniques définitifs de grossesse. Cette définition inclut les grossesses ectopiques cliniquement documentées.
- Infertilité primaire : femme (ou homme) répondant aux critères d'infertilité et qui n'a jamais présenté de grossesse clinique.
- Infertilité secondaire : femme (ou homme) répondant aux critères d'infertilité, mais qui a déjà présenté au moins une grossesse clinique.

La mesure de la fertilité n'est actuellement possible qu'au niveau de populations/échantillons.

Indices de mesure de la fertilité

Trois indices principaux se retrouvent dans les publications :

- le délai nécessaire à concevoir (en anglais, « *Time to Pregnancy* ») par mois ou par cycle, dont la limite est l'absence de valeur pour les couples sans conception ;
- la probabilité de conception dans un temps donné, dont la limite est le risque de « perdus de vue » avec le temps ;
- la fécondabilité, ou probabilité mensuelle de conception, basée sur des modèles mathématiques.

La durée d'infertilité a un impact majeur sur l'évaluation des chances d'un couple d'obtenir une grossesse spontanément (en dehors de toute cause majeure d'infertilité).

Comme illustré dans le [tableau 1.1](#), sur 100 couples d'âge reproductif standard, qui consultent au bout de 6 mois d'infertilité, le pourcentage de couples définitivement stériles est de 11 %, la fécondabilité (chance mensuelle de conception) est de 24 %, et 78 % d'entre eux obtiendront une grossesse. En revanche, pour 100 couples qui consulteraient après 5 ans d'infertilité, les chiffres sont très abaissés : 89 %, 0,4 % et 4 %, respectivement. Ce tableau permet de constater qu'une attente raisonnable est certes un premier traitement (après 6 mois, 78 % des couples seraient traités inutilement), mais qu'une trop longue attente leur fait perdre des chances importantes de grossesse.

Tableau 1.1 Importance du délai d'attente

	Délai d'attente		
	6 mois	1 an	5 ans
Couples (n)	100	100	100
Stériles (n)	11	14	89
Hypofertiles (n)	89	86	11
Fécondabilités hypofertiles %	25 %	12 %	4 %
Fécondabilité totale %	24 %	10 %	0,4 %
Conceptions en 1 an (n)	78	69	4

Valeurs de la fertilité et prévalence de l'infertilité

Les mesures de fertilité naturelle ont été établies il y a déjà longtemps, que ce soit en France ou de manière internationale, à environ 25 % de grossesses aboutissant à une naissance au premier cycle d'exposition. Ce pourcentage diminue peu à peu mais, à un an, 85 % des couples d'âge reproductif moyen ont obtenu cette grossesse. La prévalence de l'infertilité se situe autour de 15 %, dans la plupart des études (tableau 1.2).

Tableau 1.2 Fréquence de l'infertilité dans la littérature

Pays	Auteur	Année	Étude	Prévalence
Canada	Bushnik	2012	Échantillon représentatif 4400 couples	16 %
Chine	Zhou	2018	Échantillon représentatif 18 571 couples	15,5 %
Danemark	Schmidt	1995	Échantillon représentatif 2865 femmes	15,7 %
France	Thonneau	1991	1686 couples, 3 départements	14,1 %
Angleterre	Datta	2016	Échantillon représentatif 8869 femmes	12,5 %
USA	Thoma	2013	Cohorte 7643 femmes	15,5 %
Monde	Bhattacharya	2010	Revue littérature, 55 études pays industrialisés	17,0 %

Facteurs de fertilité et causes d'infertilité

L'origine de l'infertilité est presque aussi souvent masculine que féminine. Elle peut également être d'origine mixte (féminine et masculine), dans environ 40 % des cas [5], et inexpliquée, pour environ 10 % des couples.

Chez les femmes, les causes ovulatoires varient de 25 % à 30 %, les tubaires de 15 % à 25 %, les autres causes étant diverses et moins fréquentes. On citera aussi l'endométriase ou les pathologies utérines (myomes, adénomyose...).

Chez l'homme, il s'agit le plus souvent d'oligo-asthéo-téatospermies à des degrés divers (49 %), plus rarement d'azoospermie non obstructive (6 %) ou obstructive (3 %).

Parmi les facteurs de fertilité, il faut noter, en particulier, le rôle de deux facteurs généraux : l'âge et le tabac.

Parmi les causes médicales, on citera aussi les infections sexuellement transmissibles, l'endométriase, les myomes et autres anomalies utérines, et l'évolution de la qualité du sperme.

Effet de l'âge

L'impact de l'âge de la femme est majeur et connu depuis longtemps. La fertilité diminue dès 35 ans, avec un point d'inflexion entre 37 et 38 ans, pour devenir presque nulle à 45 ans. On observe une courbe similaire en AMP : le taux de naissances vivantes passe de 20 % avant 35 ans à 6,9 % après 40 ans (tableau 1.3) dans le registre ESHRE. L'âge s'accompagne d'une diminution de la production ovocytaire, en nombre et en qualité, comme l'attestent la baisse du taux d'implantation et l'augmentation des fausses couches spontanées. Les études sur le don d'ovocytes montrent qu'il s'agit plus d'un problème de qualité ovocytaire que de qualité de l'endomètre. En effet, les taux de grossesses chez les receveuses sont élevés quel que soit leur âge, les ovocytes provenant tous de femmes jeunes. Par ailleurs, l'âge des hommes a aussi un impact sur la reproduction, avec une diminution des chances de grossesse, tant au niveau de la fertilité naturelle qu'en AMP, mais aussi une augmentation des fausses couches et des anomalies génétiques.

Tableau 1.3 Résultats de l'AMP selon l'âge des femmes, EIM 2016

	≤ 34	35–39	≥ 40	PTE type E
Grossesses/ ponction	26,3	22,9	12,9	< 0,001
Naissances/ ponction	20,0	15,8	6,9	< 0,001

D'après European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Wyns C, et al. ART in Europe, 2016 : results generated from European registries by ESHRE. Hum Reprod Open 2020.

Effet du tabac

L'effet de la consommation de cigarettes par la femme a été mis en évidence en reproduction naturelle, avec une diminution de 15 % du taux de grossesses à un an, avec une relation dose-effet et durée-effet. Dans ce sens, une étude portant sur les produits d'interruptions volontaires de grossesse a montré une diminution du nombre de cellules dans la gonade lorsque la mère fumait, tant pour les garçons que pour les filles, et tant sur les cellules germinales que sur les cellules somatiques. Un grand nombre d'hypothèses ont été élaborées : action de la nicotine générale sur l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien, ou locale sur le mucus cervical, la motilité tubaire, de la fonction ciliaire, action d'autres composés de la cigarette (notamment cadmium), de l'hypoxie, voire plus récemment une hypothèse génético-

hormonale. Les composants de la fumée de tabac tels que les hydrocarbures aromatiques polycycliques amènent à une up-régulation transcriptionnelle d'un grand nombre de gènes, comprenant des membres de la famille du cytochrome P450, ce qui pourrait shunter le chemin de l'estrogène disponible vers des estrogènes plus puissants, particulièrement les hydroxyestradiols 2 et 4 par la 16 α -hydroxylation.

La consommation de tabac amène aussi une diminution de la fertilité chez l'homme, comme l'a montré une méta-analyse portant sur 20 études et 5 865 participants. On observait une diminution de la numération, de la mobilité totale et des formes typiques, au spermogramme.

Messages clés

- Infertilité : Absence de grossesse clinique après 1 an de rapports sexuels réguliers et non protégés, chez un couple ayant un désir de grossesse.
- Prévalence de l'infertilité ~ 15 %.
- Impact majeur de l'âge de la femme et du tabagisme sur la fertilité.

Bibliographie

- Bhattacharya S, Johnson N, Tijani HA, et al. Female infertility. *BMJ. Clin Evid* 2010;819.
- Brandt JS, Cruz Ithier MA, Rosen T, Ashkinadze E. Advanced paternal age, infertility, and reproductive risks : A review of the literature. *Prenat Diagn* 2019;39:81–7.
- Bushnik T, Cook JL, Yuzpe AA, Tough S, Collins J. Estimating the prevalence of infertility in Canada. *Hum Reprod* 2012;27:738–46.
- Datta J, Palmer MJ, Tanton C, et al. Prevalence of infertility and help seeking among 15 000 women and men. *Hum Reprod* 2016;31:2108–18.
- de Mouzon J, Spira A, Schwartz D. A prospective study of the relation between smoking and fertility. *Int J Epidemiol* 1988;17:378–84.
- European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Wyns C, Bergh C, Calhaz-Jorge C, et al. ART in Europe, 2016 : results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod Open* 2020;2020. hoaa032.
- Hogan RG, Wang AY, Li Z, et al. Having a baby in your 40s with assisted reproductive technology : The reproductive dilemma of autologous versus donor oocytes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2020;60:797–803.
- Mamsen LS, Lutterodt MC, Andersen EW, et al. Cigarette smoking during early pregnancy reduces the number of embryonic germ and somatic cells. *Hum Reprod* 2010;25:2755–61.

- Marom-Haham L, Shulman A. Cigarette smoking and hormones. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2016;28:230–5.
- Schmidt L, Münster K, Helm P. Infertility and the seeking of infertility treatment in a representative population. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:978–84.
- Sharma R, Harlev A, Agarwal A, Esteves SC. Cigarette Smoking and Semen Quality: A New Meta-analysis Examining the Effect of the 2010 World Health Organization Laboratory Methods for the Examination of Human Semen. *Eur Urol* 2016;70:635–45.
- Thoma ME, McLain AC, Louis JF, et al. The prevalence of infertility in the United States as estimated by the current duration approach and a traditional constructed approach. *Fertil Steril* 2013;99:1324–31.
- Thonneau P, Marchand S, Tallec A, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod Oxf Engl* 1991;6:811–6.
- Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, et al. The international glossary on infertility and fertility care, 2017. *Hum Reprod Oxf Engl* 2017;32:1786–801.
- Zhou Z, Zheng D, Wu H, et al. Epidemiology of infertility in China : a population-based study. *BJOG* 2018;125:432–41.