

Assistance médicale à la procréation

Assisted reproductive technologies

p.261 **Éditorial – L'assistance médicale à la procréation : enjeux et mutations /**
Editorial – Assisted reproductive technologies: issues and changes

p.262 **Sommaire détaillé / Table of contents**

Coordination scientifique du numéro / *Scientific coordination of the issue* : Pierre Jouannet, Centre de recherche Sens, Éthique, Société (UMR 8137), CNRS-Université Paris Descartes, Paris, France et, pour le Comité de rédaction du BEH : Sandrine Danet, Drees, Paris, France et Hélène Therre, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

Éditorial / *Editorial*

L'assistance médicale à la procréation : enjeux et mutations *Assisted reproductive technologies: issues and changes*

Pr Pierre Jouannet

Centre de Recherche Sens, Éthique, Société (UMR 8137), CNRS-Université Paris Descartes, Paris, France

La médicalisation de la procréation, que ce soit pour limiter les naissances ou au contraire les favoriser, a été l'un des événements majeurs de l'histoire médicale de la fin du XX^e siècle. La maîtrise de plus en plus grande des processus cellulaires permettant la maturation gamétique, la fécondation et le développement embryonnaire précoce a donné de nombreux « outils » pour répondre aux demandes de plus en plus affirmées d'hommes et de femmes souhaitant procréer malgré tout, quand la procréation naturelle se révélait impossible voire dangereuse pour la santé du partenaire ou de l'enfant.

Du tri des spermatozoïdes les plus aptes à féconder à l'identification d'une mutation génique dans les cellules d'un embryon de trois jours, en passant par la cryoconservation de tissus germinaux pré-pubères, les techniques et les procédures qui ont été développées sont nombreuses et permettent les interventions les plus diverses. Si l'ensemble de ces techniques est couramment regroupé dans le concept d'assistance médicale à la procréation (AMP), les questions médicales, éthiques et sociales qu'elles suscitent sont elles aussi très diverses. En effet, le recours à l'AMP peut s'inscrire dans le cadre naturel et/ou social traditionnel de la procréation humaine mais il peut aussi le transgresser, d'où les difficultés rencontrées quand on essaye de traiter toutes les questions suscitées par l'AMP selon des raisonnements trop globalisants ou simplificateurs. Les enjeux et les conséquences d'une insémination artificielle ayant pour but de favoriser la rencontre *in vivo* des gamètes des futurs parents (IAC) ne sont pas identiques si la même technique est pratiquée alors que l'homme est décédé. Les questions sont d'une autre nature quand l'insémination est faite avec les spermatozoïdes d'un tiers donneur pour aider un couple stérile à devenir parents (IAD). Et les questions sont encore différentes quand l'IAD est utilisée pour permettre à des femmes seules ou des femmes homosexuelles de procréer.

Faut-il autoriser certaines pratiques et en interdire d'autres ? Quand elles sont autorisées, comment les mettre en œuvre ? Il s'agit là également d'un choix de société. Dans de nombreux pays tels que la Grande-Bretagne, l'Espagne ou la France, les choix sont inscrits dans la loi. Ils peuvent cependant être très différents, y compris dans des pays culturellement et socialement très proches. Pour d'autres pays comme les États-Unis, ces questions relèvent de l'intimité de chacun et il n'y a donc pas lieu de légiférer. Cette diversité explique en grande partie le recours à des circuits transnationaux, motivé par une offre de soins inadéquate ou impossible, car interdite dans les pays d'origine. Ce phénomène est croissant, notamment dans les pays nord-américains et européens, dont la France comme le présente V. Rozée dans ce numéro.

Près de 40 ans après la création du premier Centre de conservation des œufs et du sperme humains (Cecos) et 30 ans après la naissance d'Amandine, premier enfant issu d'une fécondation *in vitro* (FIV) en France, l'AMP n'est plus une pratique médicale marginale. En 2008, d'après le bilan de l'Agence de la biomédecine présenté par F. Thépot, 20 136 enfants sont nés suite à une AMP pratiquée en France, dont

18 920 avaient été conçus dans le cadre d'une AMP intraconjugale. Ces naissances faisaient suite à 48 898 cycles d'IAC, 50 488 tentatives de FIV avec transfert immédiat des embryons et 15 460 transferts d'embryons congelés. Par ailleurs, 1 055 enfants sont nés d'une AMP réalisée avec les spermatozoïdes d'un tiers donneur, 145 suite à un don d'ovocyte et 16 à partir d'embryons qui ne répondaient plus au projet parental de leurs géniteurs et qui ont été accueillis par un autre couple. Enfin, 71 enfants sont nés suite à un diagnostic préimplantatoire. La première génération des enfants conçus par AMP atteint maintenant l'âge adulte et eux-mêmes deviennent parents. Pourtant, les interrogations éthiques, sociales et juridiques les plus diverses persistent, comme en témoignent les débats et les controverses qui se sont encore exprimés récemment à l'occasion de la révision de la loi de bioéthique. Mais les questions médicales et scientifiques ne sont pas moins nombreuses. Elles concernent essentiellement l'efficacité et l'innocuité des traitements entrepris.

Apprécier les conséquences de l'AMP, notamment pour les femmes et les enfants, identifier les mesures qui pourraient assurer une meilleure qualité et l'innocuité des soins, améliorer les conditions de prise en charge sont des préoccupations qui restent très présentes dans de nombreux pays. L'évaluation ne peut non plus ignorer le devenir des couples et des femmes pour lesquels les traitements n'ont pas forcément eu les résultats espérés, question traitée par E. de La Rochebrochard *et coll.* dans ce numéro.

En développant un système d'AMP vigilance structuré et fonctionnel, décrit dans ce numéro par A. Pariente-Khayat *et coll.*, la France a pris une initiative originale et innovante qui devrait contribuer à améliorer la qualité et la sécurité des pratiques. Au-delà des incidents et des effets indésirables qui peuvent se manifester lors des traitements, les conséquences et les risques de l'AMP à court ou à plus long terme sur le vécu et la santé des enfants, sont toujours source d'interrogation. Les problèmes de santé ou les malformations de l'enfant, qu'ils soient la conséquence des techniques elles-mêmes ou de la stérilité des parents, font encore l'objet de nombreuses études qui sont évoquées dans l'article de C. Patrat *et coll.* Leur incidence relativement faible est rassurante. En revanche, l'AMP et notamment l'amélioration des techniques de FIV, est à l'origine d'une véritable épidémie de grossesses multiples qui pourrait être en grande partie maîtrisée par des stratégies de transfert embryonnaire adaptées comme le montre l'expérience d'équipes médicales de plus en plus nombreuses, et même quelquefois de pays entiers depuis une dizaine d'années (voir l'article « Peut-on réduire le risque de grossesse multiple après fécondation *in vitro* ? »).

Inexistantes il y a quelques dizaines d'années, la biologie et la médecine de la reproduction sont devenues un champ incontournable de l'activité médicale, qui connaîtra encore très probablement de nombreuses évolutions dans l'avenir et qui nécessitera sûrement que l'évaluation en soit poursuivie tant dans ses dimensions médicales que sociales.

Sommaire détaillé / *Table of contents*

ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION *ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES*

- p.263 **Assistance médicale à la procréation : état des pratiques en France**
Assisted reproductive technologies in France
-
- p.266 **Surveillance des effets indésirables et des incidents : le dispositif d'AMP vigilance**
Surveillance of adverse reactions and events: the ART vigilance system
-
- p.270 **L'AMP sans frontière**
ART without borders
-
- p.274 **Quelles sont les chances d'avoir un enfant durant ou après une prise en charge pour FIV ?
Une enquête de cohorte rétrospective en France**
What are the chances of having a child during or after IVF treatment? A retrospective cohort study in France
-
- p.278 **Peut-on réduire le risque de grossesse multiple après fécondation *in vitro* ?**
*Is it possible to reduce multiple pregnancy risk after *in vitro* fertilization?*
-
- p.282 **Santé des enfants conçus après assistance médicale à la procréation**
Health of children conceived by assisted reproductive technologies in France
-

Assistance médicale à la procréation : état des pratiques en France

François Thépot (francois.thepot@gmail.com)

Embryologiste et généticien

Résumé / Abstract

Les nombreuses questions éthiques, sociales et médicales suscitées par l'assistance médicale à la procréation (AMP), ont conduit le législateur à définir en 1994 en France les conditions d'accès aux actes d'AMP et les modalités de leur réalisation.

Le dispositif a été complété par la création en 2005 d'une autorité de régulation indépendante, l'Agence de la biomédecine, dont les missions principales relèvent d'un accès équitable à des soins de qualité.

En 2008, 121 515 cycles de traitement ont été réalisés en France toutes techniques confondues. Ils ont conduit à la naissance de 20 136 enfants, soit 2,4% de l'ensemble des naissances.

Aujourd'hui, l'objectif prioritaire est d'améliorer la qualité des résultats, c'est-à-dire de maîtriser autant que possible les risques et les contraintes de l'AMP tout en maintenant les meilleures chances d'obtenir une grossesse et une naissance.

La spécificité du dispositif de régulation en France, avec toutes ses contraintes, porte à s'interroger sur sa pertinence et son avenir dans l'environnement international.

Assisted reproductive technologies in France

The ethical, social and medical questions raised by the assisted reproductive technologies (ART) led the French legislator to define in 1994 the ART access and implementation terms.

The regulatory dispositions are completed by an independent regulation authority created in 2005, the French Biomedicine Agency, that is in charge of the security and quality of the ART procedure.

During 2008, 121,515 ART treatment cycles were performed in France, all techniques included. They gave birth to 20,136 children, 2.4% of all the newborns.

Nowadays, the main priority is to improve the results quality which means to control as best as possible the ART risks and constraints while maintaining the best chance of achieving a pregnancy and birth.

The specificity of the French ART framework has to be discussed in regard of the quality and the accessibility of those treatments in the international context.

Mots-clés / Key words

Assistance médicale à la procréation, cadre législatif, cadre réglementaire, France / Assisted reproductive technologies, regulation, France

Introduction

L'assistance médicale à la procréation (AMP) fait l'objet d'une définition explicite dans l'article L.2141-1 du Code de la santé publique : « les pratiques cliniques et biologiques permettant la conception *in vitro*, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle, ainsi que toute technique d'effet équivalent permettant la procréation en dehors du processus naturel... ». Cette définition prend en compte l'essentiel des actes médicaux et biologiques qui permettent de traiter les différentes formes d'infertilité, voire d'éviter aux membres du couple de transmettre à leur descendance une affection jugée grave. Elle exclut en revanche les stimulations ovariennes non suivies de manipulation de gamètes, pourtant très utilisées en matière de traitement primaire d'infécondité.

Concrètement, outre les inséminations artificielles avec ou sans recours à un tiers donneur et les différentes formes de fécondation *in vitro* (FIV) sans ou avec micro-injection de spermatozoïdes (ICSI - *Intra Cytoplasmic Sperm Injection*), les activités d'AMP incluent aussi les différentes formes de don de gamètes ou d'embryons, et l'autoconservation de gamètes ou de tissu gamétique pour prévenir une éventuelle infertilité, par exemple après un traitement à potentialité gamétotoxique.

L'AMP est soumise en France à un encadrement législatif et réglementaire strict, organisé par les lois de bioéthique de 1994 révisées en 2004 et en 2011¹.

Ce dispositif d'encadrement repose sur quatre types d'action :

- une autorisation, par les Agences régionales de l'hospitalisation (ARH), des établissements pouvant pratiquer les actes d'AMP ;
- un agrément des praticiens chargés de les exécuter, délivré par l'Agence de la biomédecine ;
- la création d'une autorité compétente, l'Agence de la biomédecine, avec comme missions principales d'organiser la sécurité des pratiques (cf. l'article de A. Pariente *et coll.* p. 266 de ce même numéro), d'assurer un accès équitable à des soins de qualité, notamment en participant à la transparence des résultats (publication d'un bilan annuel des établissements autorisés) ;

– enfin, la publication de recommandations de bonnes pratiques par arrêté de l'autorité ministérielle. Selon la volonté du parlement français, l'inspiration du cadre législatif et réglementaire a une finalité médicale très explicite, à savoir de considérer uniquement les techniques d'AMP comme participant à un traitement médical des infertilités ou permettant d'éviter la transmission d'une pathologie grave à l'enfant souhaité par le couple. Ce parti pris prend à contre pied d'autres choix sociétaux qui consisteraient à faire de l'AMP un nouveau mode de procréation disponible pour toutes les personnes qui souhaiteraient y recourir notamment par convenance personnelle. D'autres pays européens ont plus ou moins ouvertement choisi d'autres options, soit par philosophie générale (pays anglo-saxons, Danemark, Italie), soit par absence de choix réglementaire général (Espagne, Malte, Grèce).

Ce choix du législateur français en matière d'AMP a pour conséquence des conditions rigoureuses de prise en charge pour les couples (couple en âge de procréer et composé d'un homme et d'une femme, stérilité médicalement prouvée). En retour, puisqu'il s'agit d'une démarche thérapeutique, il ouvre la possibilité de faire porter par la solidarité nationale le coût des techniques de l'AMP. De ce fait, la France est un des rares pays où toutes ces techniques sont prises en charge totalement par l'assurance maladie, au même titre que les traitements et explorations relatifs à l'infertilité.

Ce texte a pour objectifs de discuter la pratique de l'AMP et la spécificité de son exercice en France, par rapport à ce qui est observé dans quelques pays européens pour lesquels notamment il existe un enregistrement exhaustif (registre) des tentatives. Il essaye de formaliser quelques enjeux qui conditionnent l'évolution de l'encadrement de l'AMP, en particulier à la lumière du positionnement de ces pratiques au regard des demandes de la société.

Pratiques nationales : quelques données chiffrées de 2003 à 2008

Les établissements autorisés à pratiquer les techniques d'AMP sont tenus de remettre chaque année un bilan de leur activité à l'Agence de la biomédecine. Cette dernière en assure le recueil, la compilation et l'analyse. Les résultats complets sont disponibles sur le site de l'Agence de la biomédecine (<http://www.agence-biomedecine.fr>) [1].

¹ Cet article a été rédigé au premier trimestre 2011, avant la fin du processus 2011 de révision des lois de bioéthique.

Tableau 1 Activités et résultats d'AMP en France en 2008* / Table 1 ART actions and results in France in 2008*

	Cycles (traitements)	Grossesses échographiques	Accouchements (% de traitements)	Enfants nés
Mode intraconjugal				
– Inséminations	48 898	6 174	4 915 (10,50%)	5 308
– FIV (sans ou avec ICSI)**	65 948***	15 213	11 845 (17,96%)	13 612
Tiers donneurs				
– Spermatozoïdes	5 835	1 152	940 (16,1%)	1 055
– Ovocytes	742	188	142 (19,1%)	145
Don d'embryons	92	20	14 (15,2%)	16
Total	121 515	22 747	17 853 (14,7%)	20 136

* D'après les bilans recueillis par l'Agence de la biomédecine.

** Fécondation *in vitro* (FIV) avec et sans micro-injection de spermatozoïdes (ICSI), y compris le transfert d'embryons cryo-conservés.

*** Incluant 15 460 transferts d'embryons congelés.

Avec un recul d'environ une vingtaine d'années et en tenant compte des données internationales qui peuvent comparer des registres conséquents [2;3], aucun effet délétère significatif et prouvé scientifiquement sur les enfants n'a été mis en évidence (cf. l'article de C. Patrat *et coll.*, p. 282 de ce même numéro). Ces faits rassurants ne doivent pas faire oublier que certaines difficultés pourraient survenir à la deuxième génération. Il est donc nécessaire de garder une vigilance stricte sur les effets à long terme de ces techniques.

Compte tenu de la spécificité du régime d'encadrement de l'AMP en France, il paraît légitime de s'interroger sur plusieurs aspects pour en évaluer la pertinence.

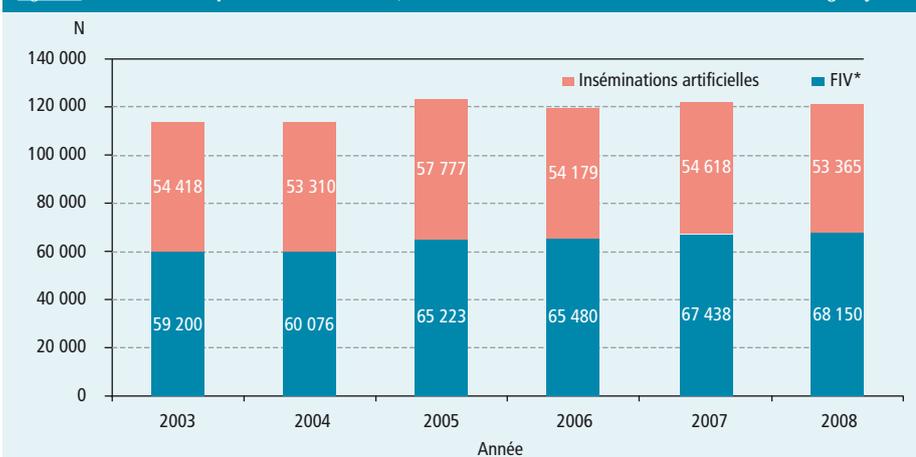
Quelle performance des centres français par rapport aux autres centres européens ?

La comparaison a porté sur les pays européens présentant des systèmes de santé comparables et pour lesquels existe un enregistrement exhaustif des tentatives, en particulier le Danemark, l'Allemagne, le Royaume-Uni. Ainsi, si on la compare à ces pays, la France se situe dans la moyenne en termes d'accès aux soins ou de résultats.

En matière d'accès aux soins par exemple, le Danemark déclare plus de 2 000 cycles de FIV par million d'habitants, l'Allemagne 750 et la France un peu plus de 1 000. La proportion des enfants issus d'AMP dans les naissances est de 4,2% au Danemark, de 1,7% en France pour la FIV et de 1,6% en Allemagne et au Royaume-Uni (tableau 2) [4;5].

Comparer les taux de grossesses, c'est-à-dire les résultats positifs bruts, ne peut se faire qu'en tenant compte des populations traitées, notamment des indications retenues pour l'AMP. Il est certain que les résultats exprimés en taux de grossesses seront meilleurs au Danemark qu'en France, compte-tenu des pratiques médicales, et par là même de la population traitée, qui ne sont pas similaires. Au Danemark, l'AMP y est mise en œuvre non seulement pour le traitement de l'infertilité, mais également en tant que nouveau mode de procréation.

Figure 1 Évolution des pratiques d'AMP en France de 2003 à 2008. Source : Agence de la biomédecine / Figure 1 Trends in ART procedures in France, 2003 to 2008. Source: The French Biomedicine Agency



* Fécondation *in vitro*, y compris ICSI (avec micro-injection de spermatozoïdes).

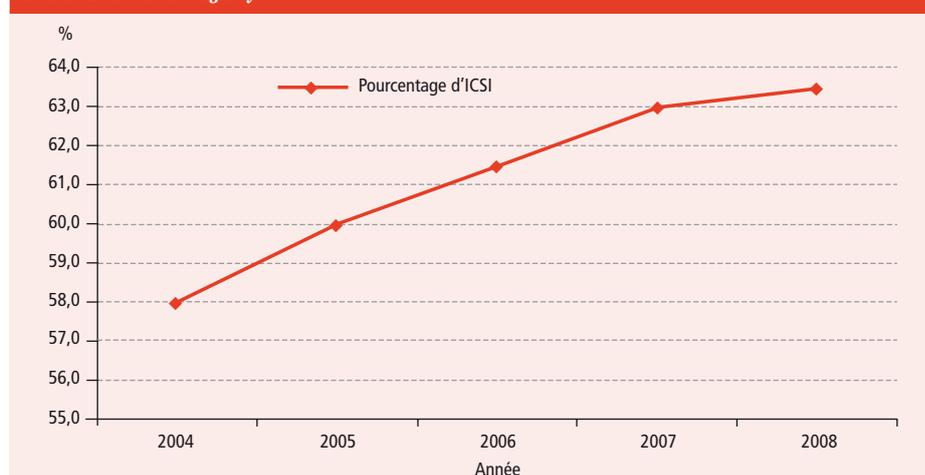
Le nombre de naissances d'enfants issus de l'AMP a représenté, en 2008, 2,4% des naissances, soit 20 136 enfants (tableau 1). Du fait de la limitation des indications imposée par la réglementation et de la structure de la demande en AMP, l'activité nationale depuis 2003 est stable (figure 1). Une stabilité qui témoigne d'une prise en charge de l'infertilité pathologique, au moins en France métropolitaine, répondant globalement à la demande. Cependant, les AMP avec recours à un tiers donneur, et en particulier le don d'ovocytes, restent problématiques en termes d'accès aux soins, même s'il faut noter que l'activité avec utilisation d'un tiers donneur (spermatozoïdes, ovocytes ou embryons) ne représente actuellement que 1% de l'activité globale d'AMP.

Toutes les techniques d'AMP ont leur limite. La multiplication des tentatives ne garantit pas la naissance d'un enfant. Ceci a été montré dès les années 1990 dans les publications de FIVNAT, association des praticiens de l'AMP créée en 1982 : le taux cumulé d'accouchements plafonne entre 60% et 70% selon l'âge en multipliant les tentatives et ce quelle que soit la technique. Forte notamment de cette observation, la réglementation française limite à quatre par couple le nombre de tentatives prises en charge par l'assurance maladie.

L'évolution la plus notable observée est l'utilisation de techniques de plus en plus sophistiquées. Ainsi, l'ICSI représente plus de 63% des tentatives de fécondation *in vitro* en 2008 vs. 58% en 2004 (figure 2).

Sur le plan qualitatif, les résultats enregistrés sur plusieurs années montrent une augmentation continue des taux de grossesses et de naissances avec, en revanche, une diminution du taux de grossesses multiples de haut rang [1] ; la fréquence élevée des grossesses gémellaires reste cependant discutée (cf. l'article de P. Jouannet *et coll.*, p. 278 de ce même numéro).

Figure 2 Évolution du pourcentage de FIV* associés à une ICSI** sur l'ensemble des FIV. Source : Agence de la biomédecine / Figure 2 Trends in percentage of IVF associated to ICSI on global IVF. Source: The French Biomedicine Agency



* FIV : Fécondation *in vitro*.

** ICSI : micro-injection de spermatozoïdes.

Tableau 2 Comparaison du nombre de cycles, accouchements, naissances en FIV, ICSI, TEC, DO cumulés* dans différents pays européens en 2004 (d'après [4], données ajustées pour la France) / Table 2 Comparison of numbers of cycles, deliveries, births, with IVF, ICSI, FET, and GIFT, cumulated* in different European countries in 2004 (according to [4], data adjusted for France)**

Pays	Danemark	Royaume-Uni	Allemagne	France
Nombre annuel de cycles ou de traitements	11 518	39 981	56 813	69 746
Nombre de centres d'AMP	21	74	120	100
Population du pays	5 413 392	60 270 708	75 212 900	60 424 213
Cycles/million d'habitants	2 128	663	755	1 154
Pourcentage d'ICSI sur le nombre total de FIV	42%	44%	68,5%	56,7%
Nombre d'accouchements après traitement	2 152	8 338	8 458	10 460
Taux d'accouchements par cycle en %	18,68	20,85	14,88	15
Nombre d'enfants nés après traitement	2 616	10 301	10 270	12 664
Nombre de naissances dans le pays	62 741	655 745	643 822	745 634
Enfants nés après traitement en %	4,2%	1,6%	1,6%	1,7%

* FIV : Fécondation *in vitro* ; ICSI : Fécondation *in vitro* avec micro-injection de spermatozoïdes ; TEC : Transfert d'embryon congelé et décongelé ; DO : AMP avec don d'ovocytes.

** Exemple d'activités de pays pour lesquels il existe un enregistrement exhaustif (registre) des tentatives pour l'année 2004.

En matière d'organisation des soins, le Danemark, avec une population de 5,5 millions de personnes, dispose de 21 structures pratiquant l'AMP ; en Allemagne, ce chiffre s'élève à 120 pour une population de 75 millions de personnes ; on comptait pour la même année, en France, 100 centres pour une population d'environ 60 millions de personnes et au Royaume-Uni, pour une population équivalente à celle de la France, 74 centres (tableau 2).

L'analyse des taux de succès doit aussi prendre en compte la proportion relative des types de techniques mises en œuvre. Par exemple, l'utilisation de tiers donneurs pour le traitement donne des résultats meilleurs en terme de grossesses que l'utilisation des gamètes du couple (activité dite intraconjugale). Autant d'éléments qui rendent délicates les comparaisons entre les pays. En particulier, il est nécessaire de prendre en compte le fait que, par exigence réglementaire, la population majoritairement traitée en France présente une infertilité de longue durée et pathologique, ce qui n'est pas toujours le cas dans d'autres pays européens.

La spécificité française est-elle encore tenable en 2011 ?

Cette question est primordiale pour envisager une évolution de la réglementation et des pratiques. Les enjeux sont clairement établis. Le dispositif français fournit un accès à l'AMP égalitaire et bien réparti sur le territoire en matière de traitement de l'infertilité, et il assure une protection maximum aux patients qui y ont recours. Enfin, les principes réglementaires qui associent la qualité, la sécurité, la gratuité, l'accès aux soins sont des principes fondateurs garantissant une mise en œuvre rassurante pour l'ensemble de la population.

Cet accès équitable se heurte au principe de l'enfant à tout prix. On peut considérer que le désir d'enfant est une démarche individuelle que chacun doit gérer selon ses convictions et sa situation. La situation actuelle en France pousse les couples en marge par rapport à cette réglementation à la recherche de structures pouvant les prendre en charge. Ceci a

développé ce que certains ont appelé le « business procréatique », c'est-à-dire un tourisme de l'AMP. Il faut aussi noter l'importance que prennent les moyens modernes de communication, qui diffusent cette offre de soins avec plus ou moins de transparence. Au total, la banalisation des techniques provoque le développement de véritables filières offrant des services à la demande, comme le partage d'ovocytes en Espagne et au Royaume-Uni pour financer les tentatives de fécondations *in vitro*, voire une rémunération d'éléments du corps humain dont la pratique est théoriquement interdite en Europe (Convention d'Oviedo sur les droits de l'Homme et la biomédecine).

Un changement de finalité de l'AMP en France poserait cependant le problème du remboursement par l'assurance maladie, puisqu'il y aurait amalgame entre les motifs thérapeutiques et les motifs de convenance personnelle.

Choix de société et développement de l'AMP

Pour apprécier l'impact des AMP en matière de soins, il faut aussi considérer le fait que, plus que les progrès techniques, ce sont les conséquences des choix sociétaux qui doivent faire l'objet d'une réflexion de fond, comme par exemple celui des populations pouvant relever de la mise en œuvre des AMP.

Si l'on examine la question de l'âge parental et du recours à l'AMP : l'insuffisance ovarienne pour une femme de moins de 40 ans est considérée comme une pathologie méritant la mise en œuvre d'une AMP avec don d'ovocyte, la fin de la fertilité naturelle étant médicalement fixée à 40 ans. Cependant, du fait de l'évolution des mœurs, le recours à l'AMP à cet âge et même au-delà de 45 ans pourrait paraître de plus en plus légitime, ce qui conduit à se poser la question de transgresser la fertilité naturelle. *A contrario*, lorsque l'âge de l'homme est évoqué comme cause d'insuffisance spermatique, c'est la femme qui subira essentiellement les conséquences médicales de l'AMP avec l'ICSI. De plus, la

notion de « couple en âge de procréer » qui, selon la loi, conditionne la prise en charge, est généralement l'objet de discussions sur la limite tolérable pour l'homme et est, au total, d'une application très variable selon les équipes. Ainsi, la relation entre prise en charge par AMP et âge dépend moins des choix médicaux que de l'image que la société se fait du couple et du désir d'enfant.

Les choix sociétaux impactent aussi les résultats. En Italie, l'interdiction, jusqu'à tout récemment, de l'AMP avec tiers donneur et de la congélation des embryons, et la limitation du nombre d'ovocytes prélevés expliquent en grande partie des taux de succès parmi les plus faibles d'Europe (9,3% de grossesses par tentative) avec des taux de grossesses multiples élevés [4;5].

Enfin, pour considérer l'avenir de l'AMP, il faut aussi constater que, comme pour d'autres activités médicales, l'offre internationale s'amplifie (cf. l'article de V. Rozée p. 270 de ce même numéro). On peut espérer que la qualité suivra, en particulier si la transparence et l'organisation des soins se standardisent.

Conclusion

Le dispositif français, relativement efficace, cohérent et équitable est confronté à l'accroissement d'une offre internationale dont les choix sociétaux sont divers. La différence entre les systèmes de soins se fera sur la qualité de la prise en charge qu'il est indispensable d'améliorer. Cela passe notamment par la réduction des taux de grossesses multiples, une meilleure information des couples sur les contraintes et résultats, un renforcement de l'AMP vigilance et du suivi à long terme. Il serait souhaitable aussi de corriger les insuffisances d'offre de soins dans certains domaines comme le don d'ovocytes. C'est à ce prix que l'AMP pourra être maintenue, voire développée en France dans le cadre défini par les lois de bioéthique passées ou à venir.

Références

- [1] Agence de la biomédecine. Rapport annuel 2009. Disponible à : <http://www.agence-biomedecine.fr/article/82>
- [2] Källén B, Finnström O, Nygren KG, Olausson PO. In vitro fertilization in Sweden: child morbidity including cancer risk. *Fertil Steril.* 2005;84(3):605-10.
- [3] Källén B, Finnström O, Nygren KG, Olausson PO. In vitro fertilization (IVF) in Sweden: infant outcome after different IVF fertilization methods. *Fertil Steril.* 2005;84(3):611-7.
- [4] Andersen AN, Goossens V, Ferraretti AP, Bhattacharya S, Felberbaum R, de Mouzon J, Nygren KG; European IVF-monitoring (EIM) Consortium; European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2004: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod.* 2008;23(4):756-71.
- [5] Nyboe Andersen A, Goossens V, Bhattacharya S, Ferraretti AP, Kupka MS, de Mouzon J, Nygren KG; European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology and intrauterine inseminations in Europe, 2005: results generated from European registers by ESHRE: ESHRE. The European IVF Monitoring Programme (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod.* 2009;24(6):1267-87.
- [6] ESHRE. Comparative analysis of medically assisted reproduction in the EU: Regulation and technologies. Final report. SANCO/2008/C6/051

Surveillance des effets indésirables et des incidents : le dispositif d'AMP vigilance

Ann Pariente-Khayat (ann.pariente khayat@biomedecine.fr), Gaëlle Lemardeley, Hervé Creusvaux

Agence de la biomédecine, Saint-Denis La Plaine, France

Résumé / Abstract

En France, le dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation (AMP vigilance) a été récemment mis en place pour surveiller les incidents relatifs aux gamètes, embryons, tissus germinaux utilisés à des fins thérapeutiques ou à des fins de préservation de la fertilité, et les effets indésirables observés chez les donneurs de gamètes ou chez les personnes qui ont recours à l'AMP. Débuté en février 2007 par une phase test, le dispositif a été complètement installé après la publication du décret de juin 2008 après transposition des directives européennes. La loi de bioéthique d'août 2004 a confié sa mise en œuvre à l'Agence de la biomédecine. De février 2007 à fin décembre 2010, 855 notifications ont été rapportées à l'Agence de la biomédecine : elles sont réparties en 70% d'effets indésirables et 30% d'incidents. Dans 78% des signalements, il s'agit d'effets indésirables ou d'incidents graves.

Sur la base de ces résultats, l'Agence de la biomédecine a recommandé des mesures correctives et préventives et a mis en place des actions spécifiques d'information des professionnels et des patients. Les enjeux à venir sont de mieux faire connaître le dispositif, de faciliter la déclaration et le retour d'information vers les professionnels.

Surveillance of adverse reactions and events: the ART vigilance system

In France, ART vigilance is a mandatory vigilance system which has been set up to monitor the adverse events regarding the use of gametes, embryos and germinal tissues for therapeutic purposes or preservation of fertility, and the adverse reactions which may occur in persons who are treated with ART (assisted reproductive technologies). Started in 2007 with a ministerial decree, the system was set up and fully operational in June 2008, following the transposition of the European directives. According to the 2004 bioethics law, the French Biomedicine Agency is responsible for the management of this system at national level.

A total of 855 incidents were registered at the French Biomedicine Agency from February 2007 to December 2010. These incidents consist of 70% of adverse reactions, and 30% of adverse events. 78% of the incidents were serious ones. Based on these figures, the Agency developed specific actions to inform patients and health professionals, and recommended corrective and preventive measures. The challenge for the Agency will be to further promote this system among health professionals, to facilitate the reporting of incidents, and to develop the feedback information, while maintaining the trust of health professionals in the system.

Mots-clés / Key words

Assistance médicale à la procréation, vigilance, sécurité des soins / Assisted reproductive technologies, vigilance, safety of care

Introduction

La vigilance relative à l'assistance médicale à la procréation (AMP vigilance) a pour objet la surveillance des incidents relatifs aux gamètes, tissus germinaux et embryons utilisés à des fins d'AMP ou à des fins de préservation de la fertilité, ainsi que des effets indésirables observés chez les donneurs de gamètes ou chez les personnes qui ont recours à l'AMP. La loi de bioéthique de 2004 a confié à l'Agence de la biomédecine la mission de suivre et d'encadrer les activités d'AMP, et notamment de mettre en œuvre le dispositif d'AMP vigilance (article L.1418-1 du Code de la santé publique) [1]. Cette nouvelle vigilance réglementée contribue à la sécurité des patients dans le champ de la veille et de la sécurité sanitaires, appliqué à l'AMP.

La loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires, et le décret n° 2010-1408 du 12 novembre 2010 relatif à la lutte contre les événements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé, ont renforcé les missions des établissements de santé en termes de lutte contre les événements indésirables liés à leurs activités dans une politique générale d'amélioration continue de la qualité, de la sécurité des soins et de gestion des risques [2;3]. L'AMP vigilance s'inscrit dans le dispositif de certification des établissements de santé piloté par la Haute autorité

de santé (HAS), le dispositif de gestion des événements indésirables faisant partie des pratiques exigibles prioritaires de la version V2010 du manuel de certification [4].

Le dispositif d'AMP vigilance a été mis en place depuis février 2007 dans le cadre d'une phase test. Ce système de vigilance a été rendu obligatoire en France depuis la publication du décret de juin 2008, par transposition de la directive européenne relative aux tissus et aux cellules qui a défini et complété l'ensemble du dispositif de vigilance [5;6]. Dès 2004, la directive européenne a préconisé de mettre en place dans les États-membres un système de notification des incidents et réactions indésirables liés à l'obtention, au contrôle, à la transformation, à la conservation, au stockage et à la distribution des tissus et cellules humains. Au sein des États-membres de l'Union européenne, la France et le Royaume-Uni font partie des États particulièrement en avance dans la mise en place de cette activité d'AMP vigilance [7].

Un bilan des déclarations est fait après trois années de fonctionnement de ce système de vigilance.

Matériel et méthodes

Définitions

Selon l'article R. 2142-41 du Code de la santé publique, un **effet indésirable** est défini comme toute réaction nocive survenant chez un donneur

ou chez une personne qui a recours à une AMP, liée ou susceptible d'être liée aux activités concernant les gamètes, les tissus germinaux et les embryons : recueil, prélèvement, préparation, conservation, transport, mise à disposition, importation, exportation, greffe, insémination ou transfert. L'effet indésirable est considéré comme grave quand il est susceptible d'entraîner la mort ou de mettre la vie en danger, d'entraîner une invalidité ou une incapacité, de provoquer ou de prolonger une hospitalisation ou tout autre état morbide ou susceptible de se reproduire chez un ou plusieurs donneurs ou personnes qui ont recours à l'AMP.

Un **incident** est défini comme tout accident ou erreur susceptible d'entraîner un effet indésirable chez un donneur ou chez une personne qui a recours à l'AMP, ou toute perte de gamètes, tissus germinaux ou embryons sans disparition des chances de procréation. L'incident est considéré comme grave lorsqu'il est susceptible d'entraîner des effets indésirables graves ou d'occasionner une erreur d'attribution ou une perte de gamètes, tissus germinaux ou embryons avec disparition des chances de procréation.

Le dispositif d'AMP vigilance

Ce dispositif comporte :

– le signalement et la déclaration de tout incident et de tout effet indésirable susceptibles d'être liés aux activités d'AMP ;

- le recueil et la conservation des informations relatives aux incidents et effets indésirables ;

- le recueil, dans le respect de la confidentialité, des informations relatives aux donneurs et aux personnes qui ont recours à l'AMP concernés par les effets indésirables ou les incidents ;

- l'évaluation et l'exploitation des informations en vue d'identifier la cause de l'incident ou de l'effet indésirable et de prévenir la survenue de tout nouvel incident ou effet indésirable ;

- la réalisation de toute étude et/ou action corrective relative à ces incidents ou effets indésirables.

Dans chaque centre d'AMP, un correspondant local d'AMP vigilance doit être désigné. Ce correspondant est un professionnel de santé doté d'une expérience dans le domaine. Il a pour missions de recueillir tous les incidents et les effets indésirables, de les déclarer sans délai à l'Agence de la biomédecine, d'informer les autres correspondants locaux d'AMP vigilance si nécessaire et les autres vigilances sanitaires concernées de son établissement, de participer aux investigations, d'aviser l'Agence de la biomédecine des résultats des investigations et en cas de difficultés de fonctionnement du dispositif (figure 1). Tout autre professionnel qui constate un incident ou un effet indésirable chez un patient doit le signaler directement à l'Agence de la biomédecine, ou de préférence auprès du correspondant local d'AMP vigilance du centre qui a pris en charge la personne dans le cadre de l'AMP. La gravité du signalement est cotée par le correspondant local d'AMP vigilance et réévaluée si besoin par l'Agence de la biomédecine selon une grille définie par un groupe de travail sur la base du décret de juin 2008 [5]. Les déclarations provenant des professionnels de santé ont été saisies par le Pôle sécurité-qualité de l'Agence de la biomédecine dans une base Access®. Depuis mars 2010, l'Agence de la biomédecine a déployé une application informatique appelée AMP Vigie, via un portail sécurisé qui permet aux correspondants locaux d'AMP vigilance de déclarer en ligne.

Résultats

Depuis la mise en place du dispositif d'AMP vigilance dans le cadre de la phase test en février 2007 et jusqu'à la fin décembre 2010, un total de 855 signalements d'incidents et d'effets indésirables ont été enregistrés au sein du Pôle sécurité-qualité de l'Agence de la biomédecine. Le nombre de signalements est passé de 86 en 2007 à 350 en 2010 (figure 2). Depuis la mise en place du dispositif, 81% des centres d'AMP et 5% des laboratoires d'insémination artificielle ont notifié au moins un signalement au système d'AMP vigilance. La proportion de cas graves a été de 78% (figure 3). En moyenne, la distribution entre les effets indésirables et les incidents a été de 70% d'effets indésirables et de 30% d'incidents. La plupart des signalements (97%) concernaient des procédures d'AMP intraconjugale, dont 3% en contexte viral.

Typologie des signalements

Concernant la typologie des signalements telle que définie dans la fiche de signalement :

Figure 1 Circuit de déclaration d'un incident ou d'un effet indésirable d'AMP vigilance, France / Figure 1 Circuit for reporting an incident in ART vigilance, France

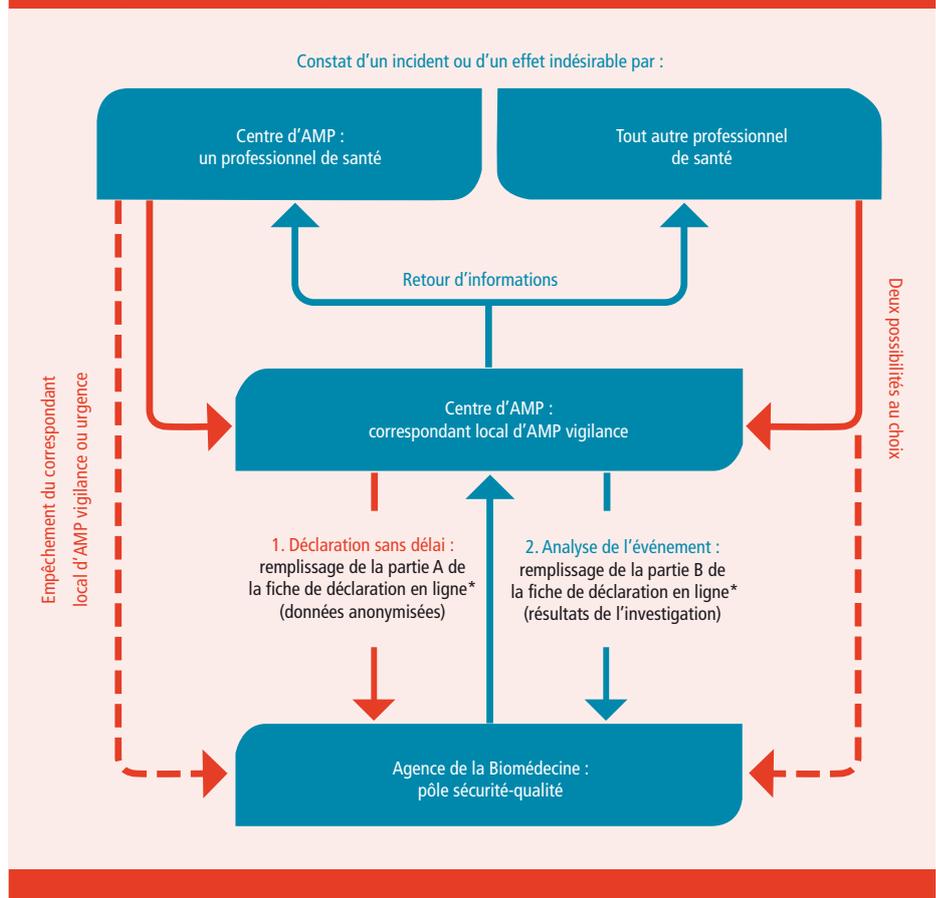
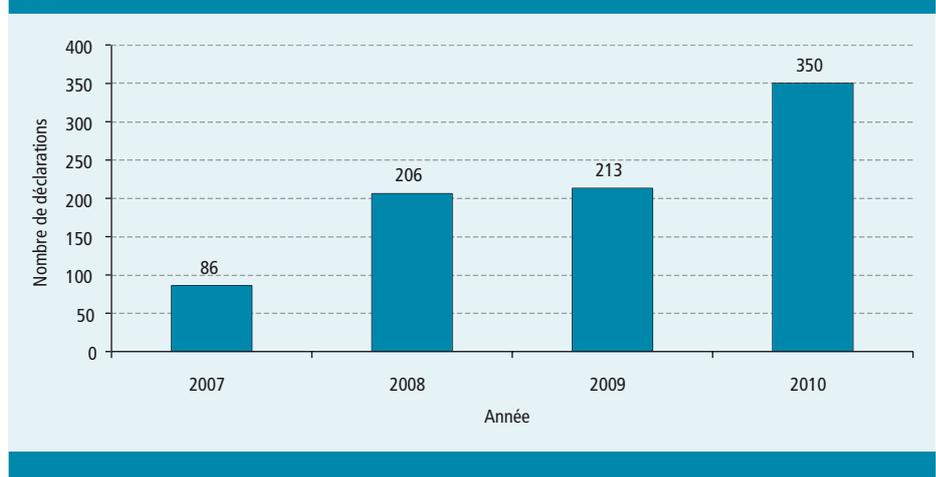


Figure 2 Évolution du nombre de déclarations d'AMP vigilance entre février 2007 et décembre 2010, France / Figure 2 Trends in the number of ART vigilance reports from February 2007 to December 2010, France



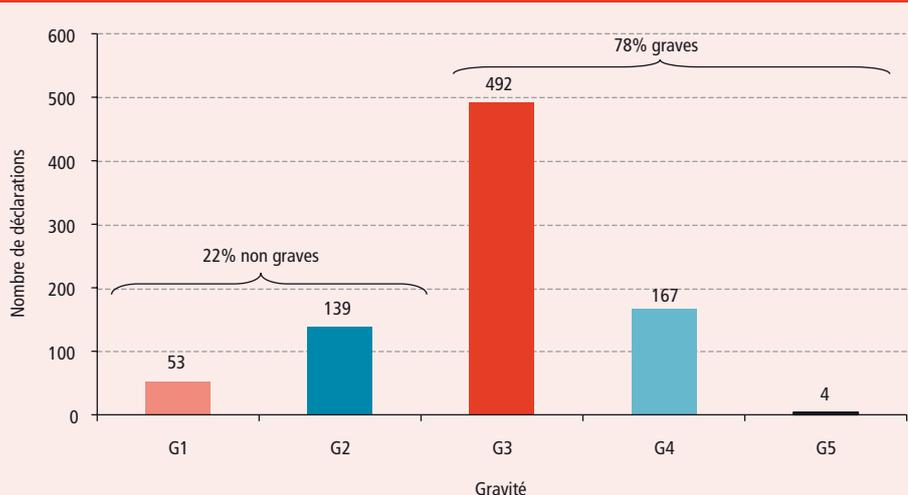
- 15% étaient relatifs à la perte de gamètes ou d'embryons (maladresse ou incident lié à un environnement ou à un matériel particulier, conservation ou décongélation inappropriée, transport inapproprié, équipement défectueux, perte de paillettes ou rupture de paillettes, perte de traçabilité, acte de malveillance, défaut de gamètes, tissus germinaux ou embryons, autres) ;

- 18% à un acte d'AMP (complications opératoires ou anesthésiques, maladies transmissibles ou événements infectieux, choc anaphylactique, altération grave des gonades, autres) ;

- plus de la moitié à des événements relatifs à la stimulation ovarienne ou au traitement associé (erreur ou anomalie d'administration, hyperstimulation ovarienne avec hospitalisation, accident thromboembolique, autres) (figure 4).

L'Agence de la biomédecine a reçu en mars 2007 et en juin 2008 deux signalements de décès par dissection aortique aiguë de jeunes femmes porteuses d'un syndrome de Turner, enceintes après un don d'ovocytes. Le premier signalement a motivé une revue de morbidité-mortalité au sein du centre d'AMP, une revue détaillée de la littérature et la

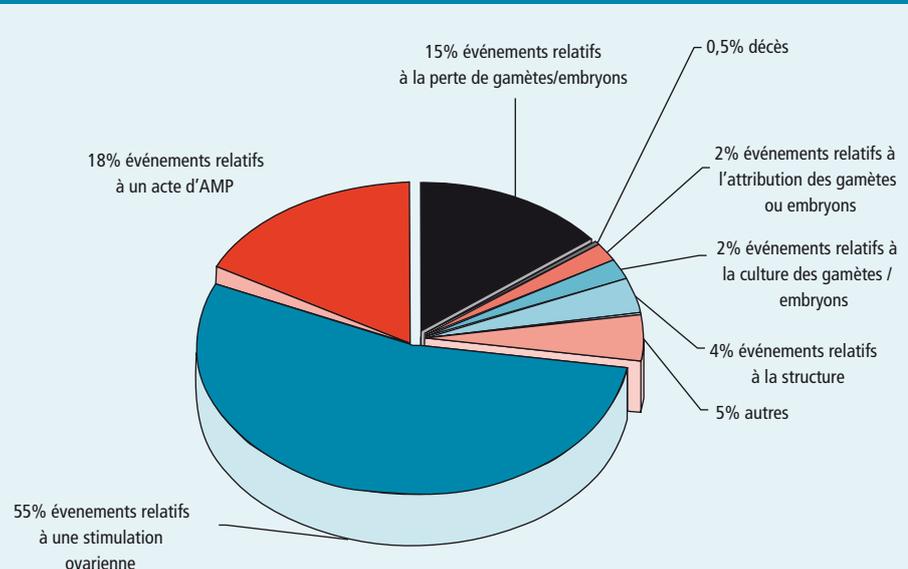
Figure 3 Distribution des incidents et des effets indésirables par gravité (n=855), AMP vigilance, France, 2007-2010 / **Figure 3** Distribution of incidents and adverse effects according to their severity (n=855), ART vigilance, France, 2007-2010



Niveaux de gravité

- G1** Diminution de la performance du processus, sans conséquence sur son résultat, et/ou source de contrainte opérationnelle acceptable.
- G2** Dégradation de la performance du processus susceptible ou ayant altéré de façon modérée son résultat et/ou source de contrainte opérationnelle non acceptable.
Perte d'embryons et/ou de gamètes sans disparition des chances de procréation sur la tentative.
- G3** Dégradation de la performance du processus ayant altéré de façon importante son résultat.
Complications liées au processus d'AMP avec hospitalisation supérieure à 24 h et/ou incapacité fonctionnelle mineure.
Intervention médicale ou chirurgicale afin d'exclure tout dommage permanent ou infirmité corporelle.
Risque de transmission d'affection(s) à morbidité modérée accessible(s) à un traitement.
Perte d'embryons et/ou des gamètes avec disparition des chances de procréation sur la tentative.
- G4** Acte ou procédure sur un patient autre (erreur d'attribution). Perte d'embryons et/ou des gamètes avec disparition définitive des chances de procréation pour le couple.
Complications sévères liées au processus d'AMP avec hospitalisation supérieure à 7 jours et/ou incapacité fonctionnelle majeure.
Risque de transmission par les gamètes d'affection(s) à morbidité sévère : affections transmissibles avec mise en jeu du pronostic vital.
- G5** Décès au cours du processus d'AMP.
Incapacité fonctionnelle majeure et permanente.

Figure 4 Distribution des incidents et des effets indésirables par typologie (n=878*), AMP vigilance, France, 2007-2010 / **Figure 4** Distribution of incidents and adverse effects according to their typology (n=878*), ART vigilance, France, 2007-2010



* Pour 23 signalements, plus d'une typologie a été cochée.

diffusion d'une lettre d'information aux professionnels des centres d'AMP en mars 2008 [8]. Le deuxième signalement a déclenché de la part de l'Agence de la biomédecine une demande d'expertise auprès du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), et a conduit à l'élaboration de recommandations de prévention et de prise en charge des patientes [9].

Des signalements d'erreurs d'attribution de gamètes ont été rapportés à l'Agence de la biomédecine par des correspondants locaux d'AMP vigilance. Au niveau national, 12 erreurs d'attribution et/ou d'identification, 8 erreurs d'étiquetage et 3 cas d'usurpation d'identité ont été rapportés au système d'AMP vigilance pour cette période. Le processus de l'AMP comporte des spécificités concernant l'identification des deux membres du couple, de leurs gamètes, de l'embryon qui résulte de la fécondation. Différents processus à risque sont identifiés : au moment du prélèvement d'ovocytes au bloc opératoire, lors du transfert du prélèvement entre le bloc opératoire et le laboratoire, au laboratoire lors du recueil de sperme, lors des étapes de congélation, décongélation, lors du transfert des embryons chez la patiente et à l'occasion du transport de gamètes ou d'embryons entre différents centres d'AMP. Ces signalements ont motivé l'envoi, en janvier 2010, d'une lettre de la Directrice générale de l'Agence de la biomédecine à tous les centres d'AMP, afin d'attirer leur attention sur les risques d'erreurs d'identification et d'attribution et de rappeler la nécessité de respecter la *check-list* du bloc opératoire élaborée et diffusée par la HAS en mars 2009 [10].

Des cas de thromboses artérielles ou veineuses ont été rapportés chez des patientes qui ont eu recours à l'AMP. Il s'agit de 6 cas de thromboses artérielles à type d'accidents vasculaires cérébraux, d'infarctus du myocarde et d'artérite des membres inférieurs, et de 12 cas de thromboses veineuses profondes dans les territoires des veines jugulaires, sous-clavières, du tronc brachio-céphalique, des veines humérales, des veines des membres inférieurs.

Mise en place d'actions spécifiques

Les signalements de syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères et de thromboses ont conduit l'Agence de la biomédecine à mettre en place des actions spécifiques avec l'aide des professionnels. Il s'agit de l'élaboration d'outils d'évaluation des pratiques professionnelles pour les syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères, ainsi que de la rédaction de recommandations de prévention et de prise en charge des thromboses dans le cadre de l'AMP.

Près de la moitié des signalements peuvent concerner un autre système de vigilance (41% la pharmacovigilance pour les syndromes d'hyperstimulation ovarienne et 7% la matériovigilance pour les équipements défectueux).

Discussion

Le système d'AMP vigilance est une nouvelle vigilance réglementée, de mise en place récente, qui vient en complément des autres systèmes de vigilance sani-

taire. Cette vigilance comporte une dimension transversale forte, impliquant souvent d'autres systèmes de vigilance. Il en résulte la nécessité de développer une coordination aussi bien au niveau local que national avec les autres systèmes, notamment la matériovigilance et la pharmacovigilance.

L'augmentation du nombre de centres d'AMP ayant notifié au moins un signalement au système d'AMP vigilance depuis la mise en place du dispositif en 2007 (phase test) témoigne de l'appropriation progressive du dispositif. L'augmentation du nombre de signalements annuels entre 2007 et 2010 ne témoigne probablement pas d'une augmentation réelle des incidents ou événements indésirables, mais d'une meilleure connaissance du dispositif et du développement de la culture du signalement chez les professionnels. Ce nombre de signalements est à rapporter aux données d'activité des centres d'AMP. Ainsi, pour l'année 2009, l'activité d'AMP a atteint 131 716 tentatives (par rapport à 122 056 en 2007) regroupant différentes techniques : inséminations, fécondations *in vitro* et transferts d'embryons congelés. Les inséminations artificielles occupent une large place (57 301 tentatives (43%) par rapport à 54 618 tentatives (45% en 2007) au sein des techniques disponibles. Les fécondations *in vitro* représentent 56 875 cycles (par rapport à 52 334 cycles en 2007).

Comme tout système de vigilance, il existe une probable sous-notification des incidents et des effets indésirables qui nécessite de mettre en place des actions facilitant sa connaissance et son appropriation par les professionnels de santé [11]. Cette sous-notification est probablement variable en fonction de la gravité et de la typologie des signalements, comme en témoigne la forte proportion de

cas graves et de syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères. S'agissant de la sous-notification, si on admet que les syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères avec hospitalisation compliquent 1,9% des stimulations ovariennes, on devrait recueillir environ 1 000 signalements par an, à comparer aux 152 syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères rapportés en 2010 [12].

Conclusion

Le développement d'un système de vigilance efficace est pour l'Agence de la biomédecine un enjeu important au vu du recours des couples aux techniques d'AMP. Depuis 2007, une montée en charge de l'AMP vigilance est observée, avec une participation croissante des centres d'AMP. Après trois années de mise en place, il est important de favoriser la notification des incidents et des effets indésirables en améliorant la connaissance du système, en facilitant la déclaration pour les professionnels de santé et le retour d'information vers eux, dans un objectif global de réduction des risques et d'amélioration des pratiques, dans l'intérêt des patients.

Remerciements

Les auteurs remercient les professionnels qui participent à l'expertise des signalements et les membres du groupe de travail AMP vigilance : A. Bourguignat, A. Devaux, B. Delépine-Panisset, J. de Mouzon, C. Giorgetti, C. Lebon, L. Larue, J. Mandelbaum, B. Nicolle, C. Roux, D. Royère, J.C. Sage, A. Papaxanthos, J.P. Taar.

Références

[1] Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 (Art. L.1418-1 du Code de la santé publique) relative à la bioéthique confiant à l'Agence de la biomédecine la mission de mettre en œuvre un dispositif de vigilance en matières d'activités cliniques et biologiques relatives à l'assistance médicale à la procréation.

[2] Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires.

[3] Décret n° 2010-1408 du 12 novembre 2010 relatif à la lutte contre les événements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé.

[4] Haute autorité de santé. Manuel de certification des établissements de santé V2010 révisé 2011 [Internet]. Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1037211/manuel-de-certification-v2010-revise-2011

[5] Décret n° 2008-588 du 19 juin 2008 transposant en matière de don de gamètes et d'assistance médicale à la procréation la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004.

[6] Directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains.

[7] Human Fertilisation and Embryology Authority. HFEA Code of Practice. Guidance note. Adverse Incidents. Version 1.0(27). 5 p. Disponible à : http://www.hfea.gov.uk/docs/CoP8_27adverseincidents_V01.pdf

[8] Boissonnas CC, Davy C, Bornes M, Arnaout L, Meune C, Tsatsaris V, *et al.* Careful cardiovascular screening and follow-up of women with Turner syndrome before and during pregnancy is necessary to prevent maternal mortality. *Fertil Steril.* 2009;91(3):929.e5-7.

[9] Cabanes L, Chalas C, Christin-Maitre S, Donadille B, Felten ML, Gaxotte V, *et al.* Turner syndrome and pregnancy: clinical practice. Recommendations for the management of patients with Turner syndrome before and during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;152(1):18-24.

[10] Haute autorité de santé. Check-list au bloc opératoire [Internet]. Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_957169/check-list-au-bloc-operatoire

[11] Vallano A, Cereza G, Pedròs C, Agustí A, Danés I, Aguilera C, *et al.* Obstacles and solutions for spontaneous reporting of adverse drug reactions in the hospital. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;60(6):653-8.

[12] Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertil Steril.* 2010;94(2):389-400.

L'AMP sans frontière

Virginie Rozée (virginie.rozee@ined.fr)

Institut national d'études démographiques, Paris, France

Résumé / Abstract

Introduction – Les disparités législatives et médicales régissant le recours à l'assistance médicale à la procréation (AMP) dans le monde, y compris en Europe, créent un réel recours transnational. Cet article présente les premiers résultats d'une étude réalisée en France, Belgique, Grèce et Espagne, dont l'objectif est d'identifier et de comprendre les circuits transnationaux empruntés par les Français pour recourir à une AMP à l'étranger.

Méthodes – Cette étude est basée sur des données quantitatives et qualitatives que nous recueillons actuellement dans les centres médicaux de trois pays européens identifiés comme étant les principales destinations des Français souhaitant bénéficier d'une AMP à l'étranger (Belgique, Espagne et Grèce). À ce jour, 39 auto-questionnaires ont été recueillis et 52 entretiens réalisés en Grèce et en Belgique.

Premiers résultats – Les circuits transnationaux liés à l'AMP sont essentiellement déterminés par les caractéristiques sociodémographiques des futurs parents et par la technique médicale sollicitée.

Discussion et conclusion – Le recours transnational observé concerne aussi bien les exclus de l'AMP que des couples qui auraient toute légitimité à être pris en charge en France. Ce recours témoigne donc de nouvelles attentes mais aussi de demandes insatisfaites en matière de traitement d'infertilité en France.

Mots clés / Key words

Assistance médicale à la procréation, circuits transnationaux, don de sperme, don d'ovocyte, gestation pour autrui / Assisted reproductive technologies, transnational paths, sperm donation, oocyte donation and surrogacy

Introduction

En France, le recours à l'assistance médicale à la procréation (AMP) est réservé aux hommes et aux femmes mariés, ou pouvant justifier d'une vie commune d'au moins deux ans, en âge de procréer (âge limité à 43 ans pour les femmes par l'assurance maladie) et dont l'infertilité a été médicalement constatée. La loi de bioéthique¹ qui régit cet accès ne permet donc pas aux personnes célibataires, aux couples de même sexe et aux femmes ménopausées de concevoir un enfant en France par AMP. Par ailleurs, certaines techniques ont un accès limité, le don de gamètes notamment qui est strictement gratuit et jusqu'à présent anonyme ; d'autres, telles que la gestation pour autrui (GPA), sont interdites. La philosophie générale de la loi française est de restreindre l'accès aux techniques procréatives à des cas relevant du « pathologique » et de protéger les principes de respect du corps humain et d'oblativité du don [1].

Dans le contexte mondial comme européen, la France fait partie, avec l'Italie, la Suisse, l'Allemagne et l'Autriche, des pays ayant une législation particulièrement restrictive en matière d'accès et d'offres médicales liés à l'AMP. D'autres pays, comme la

ART without borders

Introduction – There are legal and medical disparities in access to assisted reproductive technologies (ART) between various countries of the world, including in Europe, resulting in true cross-border fertility care. This article is part of an ongoing survey in France, Belgium, Greece and Spain. Its purpose is to examine transnational paths taken by French people in order to use ART.

Methods – The survey uses quantitative and qualitative data collected directly in foreign ART services in three countries that we have identified as being among the main European destinations of French patients (Belgium, Spain, and Greece). We have already collected 39 self-administrated questionnaires, and conducted 52 interviews in Greece and Belgium.

Preliminary results – Transnational ART paths are largely determined by the socio-demographic characteristics of the future parents and the medical care being sought.

Discussion and conclusion – Cross-border fertility care observed concerns both excluded people from ART and French people who could legitimately use ART in France. It sheds light on new expectations, but also unsatisfied demands in terms of infertility care in France.

Belgique, l'Espagne, la Grèce, Israël, le Royaume-Uni, l'Afrique du Sud pour n'en citer que quelques-uns, ont ouvert le recours à l'AMP à toutes les femmes, indépendamment de leur situation matrimoniale, de leur orientation sexuelle et/ou de leur âge [2]. Certains ont levé l'anonymat du don de gamètes ou proposent des dons à double entrée (anonyme et non-anonyme) ; d'autres encore ont reconnu la GPA comme une technique d'AMP (figure 1). Cette diversité d'encadrements législatifs et médicaux crée un recours transnational de l'AMP mis en exergue pour la première fois en Europe par une étude de la Société européenne de reproduction humaine et d'embryologie (ESHRE). D'après cette étude menée dans six pays européens, les raisons de ce recours seraient essentiellement légales et pour obtenir un meilleur traitement de l'infertilité [3]. Selon d'autres enquêtes, le recours transnational dans le monde serait également lié aux modalités du don de gamètes [4].

En France, l'AMP, et notamment les raisons qui pousseraient les Français vers un recours transnational, suscite de nombreuses réflexions éthiques et philosophiques et fait l'objet de vives polémiques scientifiques et médiatiques, comme en témoignent de nombreux articles parus dans la revue « Gynécologie Obstétrique et Fertilité » suite au débat lancé

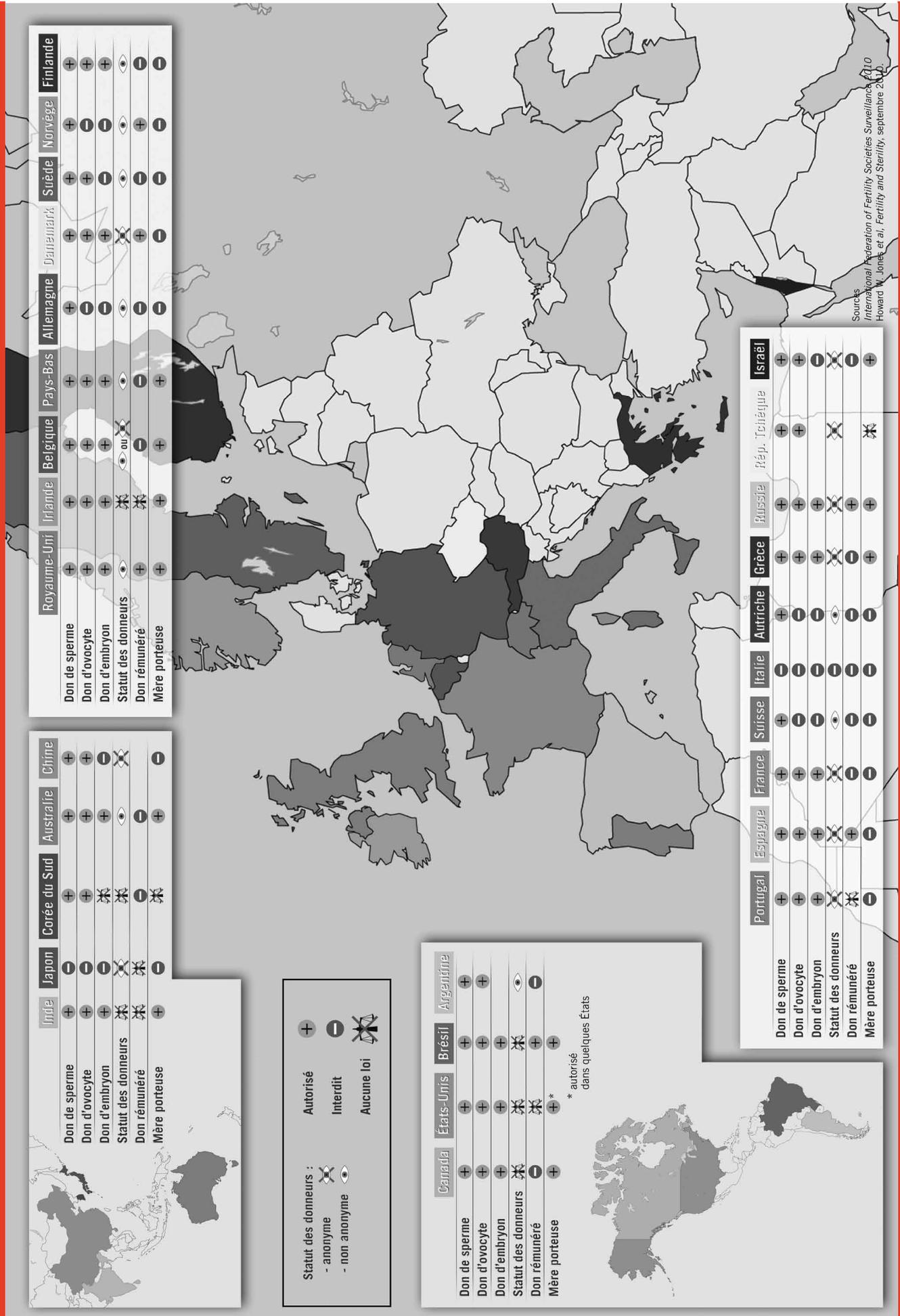
par J. Cohen [5]. Parmi les nombreux rapports officiels qui ont accompagné la révision de la loi de bioéthique depuis 2008, celui de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques aborde le thème du « tourisme procréatif », mais se focalise sur ses dérives mercantiles sans apporter d'éléments empiriques [6]. Peu d'études rendent véritablement compte en France de la réalité de ce recours transnational, ou celles-ci proviennent d'associations ou de médias. L'étude sociologique « AMP sans frontière » que nous réalisons depuis 2009 vise ainsi à apporter les premiers éléments empiriques pour comprendre ce (nouveau) phénomène social, identifier et analyser qui sont les patients français transfrontaliers, où ils vont et pourquoi.

Méthodologie

Dans un premier temps, nous avons réalisé en 2009 une étude préliminaire basée sur un état des lieux scientifique, législatif, associatif et médiatique de la question, ainsi que sur 17 entretiens menés auprès de responsables d'associations françaises, de médecins et de chercheurs européens et 26 entretiens réalisés auprès de femmes, d'hommes et de couples français (de même sexe ou non), contactés par le

¹ Loi n° 2004-800 du 6 août 2004.

Figure 1 Diversité des possibilités d'AMP en Europe et dans le monde / Figure 1 Different ART possibilities existing in Europe and worldwide



D'après l'infographie de Didier Muller, réalisée pour l'exposition « Les [nouvelles] façons d'avoir des enfants », présentée dans l'espace « Science Actualités » de la Cité des sciences et de l'industrie, Paris, novembre 2010-septembre 2011.

biais d'associations, qui s'étaient rendus ou avaient le projet de se rendre à l'étranger pour une AMP.

Ce premier volet de l'étude nous a permis d'identifier les principaux pays européens choisis par les Français pour recourir à une AMP, dont la Grèce, la Belgique et l'Espagne, et de sélectionner dans chacun d'entre eux l'un des centres médicaux recevant le plus de patientèle française. Dans ces centres, nous menons auprès de patients français des entretiens semi-directifs, anonymes et confidentiels, pour comprendre les raisons de leur présence dans ce pays et dans ce centre, les possibilités qu'ils ont explorées pour réaliser leur projet procréatif, les réseaux qu'ils ont mobilisés pour réaliser ce projet, et ce qu'ils souhaiteraient voir changer dans la prise en charge médicale de l'infertilité en France.

Nous avons à ce jour réalisé 52 entretiens : 31 entretiens auprès de tous les patients français pris en charge dans le centre médical grec pendant la durée de notre séjour (un mois) au début de l'année 2010, et 21 entretiens en Belgique entre octobre 2010 et janvier 2011. Le terrain en Espagne est prévu en 2011, même si sa réalisation s'annonce difficile du fait des nombreux refus essuyés de la part des centres espagnols sélectionnés et sollicités. Nous mettons également à la disposition des patients français, dans les centres médicaux de l'étude et par l'intermédiaire de médecins français et d'associations, des auto-questionnaires anonymes (et des enveloppes préaffranchies) destinés à relever leurs caractéristiques proprement sociodémographiques. Nous avons reçu, entre février 2010 et janvier 2011, 39 de ces auto-questionnaires provenant de patients pris en charge en Grèce (n=23) et en Belgique (n=16). Ces derniers ayant connu moins de succès et les données afférentes étant sensiblement les mêmes que celles obtenues *via* les entretiens, nous présentons ici essentiellement les résultats qualitatifs de l'étude préliminaire et apportons des éléments de compréhension à travers l'analyse des discours et histoires des patients français rencontrés en Grèce et en Belgique. Notre démarche est donc qualitative et globale ; elle ne prétend nullement à la représentativité de tous les patients ayant recours à l'AMP à l'étranger mais apporte des éléments de compréhension relatifs à ce recours transnational.

Premiers résultats

Notre étude préliminaire nous a permis de comprendre que les caractéristiques sociodémographiques et les parcours procréatifs des Français qui partent à l'étranger pour bénéficier d'une AMP s'inscrivent dans des circuits transnationaux pluriels et spécifiques. En effet, leurs caractéristiques et histoires dépendent fortement du pays dans lequel ils se rendent et de la technique visée [7]. Nous avons ainsi identifié trois principaux circuits.

Les circuits du don de sperme

Ils sont essentiellement empruntés par les couples de femmes et les femmes célibataires, et par certains couples hétérosexuels. Ces couples et femmes se tournent majoritairement vers l'Espagne et la Belgique, le choix du pays se faisant en fonction de son accessibilité géographique, financière et linguistique,

de la qualité et rapidité de la prise en charge médicale proposée. En Belgique, sur les 21 entretiens réalisés, 15 concernaient un don de sperme (6 femmes seules, 6 couples de femmes et 3 couples homme-femme). Les trois couples hétérosexuels rencontrés avaient toute légitimité à bénéficier d'une AMP en France puisque l'infertilité de l'homme avait été diagnostiquée et que la femme avait moins de 43 ans (et même moins de 40 ans). Ils ont cependant déclaré qu'ils préféreraient faire ces démarches en Belgique où leur prise en charge est quasi-immédiate, contrairement à la France où les délais sont selon eux trop longs. En Espagne et en Belgique, le don de sperme est anonyme. L'anonymat semble être un choix délibéré pour la plupart des couples de femmes rencontrés, mais a été présenté comme un choix par dépit chez les femmes seules interrogées. L'étude préliminaire a montré que certaines femmes célibataires ou en couple avec une autre femme préféreraient ainsi bénéficier d'un don de sperme dans des pays, nordiques pour la plupart (Danemark², Finlande, Pays-Bas), où le don de sperme non-anonyme est possible.

Les circuits du don d'ovocyte

Ils concernent surtout les couples hétérosexuels dont la femme a été considérée comme « trop âgée » par le personnel médical pour réaliser une AMP en France, et ceux qui souhaitent bénéficier d'une prise en charge plus rapide que celle proposée en France. Ces couples se tournent majoritairement vers des pays européens où le recours à un don est rapide, sans liste d'attente, et où les limites d'âge sont plus souples. C'est le cas notamment de la Grèce et de l'Espagne. Sur les 31 entretiens réalisés en Grèce, 15 couples auraient eu toute légitimité de commencer ou poursuivre des démarches en France, étant donné que les femmes avaient moins de 43 ans, qu'ils étaient en union depuis plus de deux ans et qu'ils étaient pris en charge dans le centre médical grec pour un don d'ovocyte (ou un transfert d'embryons congelés issus d'un don d'ovocyte) ; 13 couples ne pouvaient être pris en charge en France puisque la femme avait 43 ans ou plus (les 3 entretiens restants concernaient deux femmes seules et un couple venu pour un double don, technique illégale en France). Sur l'ensemble des 29 couples rencontrés, 23 avaient fait des démarches d'AMP en France : 13 parmi les femmes de moins de 43 ans et 10 parmi celles de 43 ans et plus. Dans l'ensemble, l'âge et les délais d'attente ont été décrits comme les principales raisons de leur venue dans le pays. En Grèce, le don de gamète est anonyme mais cette modalité n'est pas apparue comme un élément décisif dans le choix du pays. D'après l'étude préliminaire, de nouveaux circuits du don d'ovocyte auraient désormais pour destinations les pays de l'Europe de l'Est (République Tchèque, Croatie) où des cliniques ont été spécialement conçues pour les étrangers et où le don serait plus rapide et à moindre coût.

² La loi danoise préconisant l'anonymat ne s'applique qu'aux actes réalisés par les médecins. Le principe d'anonymat des dons ne concerne donc pas les autres professionnels tels que les sages-femmes qui pratiquent des inséminations artificielles.

Les circuits de la gestation pour autrui

Ils sont en général empruntés par les couples hétérosexuels dont l'infertilité du couple se situe au niveau de l'utérus de la femme³ et par les couples d'hommes ou les hommes seuls, et ont le plus souvent pour destination des pays non-européens. La principale destination observée reste les États-Unis dans les États où la pratique est autorisée, destination décrite comme chère mais considérée comme une option sûre : des agences spécialisées ont été créées et prennent en charge les démarches médicales, administratives et juridiques. Les couples d'hommes rencontrés dans le cadre de l'étude préliminaire ont également évoqué la possibilité d'aller en Inde, décrite comme le *low-cost* de la GPA, en Russie ou en Ukraine, pays cependant peu choisis en raison du manque de transparence de la pratique selon eux. Peu de couples homme-femme semblent aller en Belgique, où la pratique est autorisée dans deux centres médicaux du pays pour les couples hétérosexuels, y compris celui dans lequel nous avons mené notre étude, à la condition de venir avec la future gestatrice. Nous n'avons rencontré que quatre couples français concernés par la GPA en Belgique : deux couples en demande de GPA et deux autres couples où les femmes se proposaient de devenir gestatrices.

Discussion et conclusion

Le recours transnational à l'AMP que nous avons observé concernait autant les exclus de l'AMP (31 entretiens) que des couples qui auraient eu toute légitimité à bénéficier d'une prise en charge en France (21 entretiens). De façon plus générale, ce recours témoigne, d'une part, de nouvelles attentes sociales liées à l'évolution des formes de vie conjugale et familiale, telles que l'homoparentalité et la monoparentalité choisie, et met en lumière, d'autre part, certaines limites et failles du système médical français, qui créent ainsi une demande insatisfaite en matière de traitement d'infertilité.

Les délais d'attente en France pour recourir à un don de gamète sont relativement longs en comparaison avec des pays tels que la Belgique et la Grèce : de 12 à 18 mois pour un don de sperme [8], de plusieurs années pour un don d'ovocyte [9]. Selon certains spécialistes, ces délais s'expliquent par un nombre insuffisant de donneurs et de donneuses surtout, une pénurie liée, selon les patients rencontrés, à l'absence de dédommagement et de prise en charge immédiate lorsqu'une donneuse notamment se porte volontaire. Le dédommagement des donneuses a été décrit par les femmes interrogées en Grèce comme nécessaire et primordial, étant donné la lourdeur et la pénibilité des procédures médicales requises que la plupart d'entre elles connaissent. Par ailleurs, notre étude confirme qu'il s'opère en France un phénomène de sélection avant 40 ans [10], puisqu'un nombre important de femmes rencontrées en Grèce qui réunissaient toutes les conditions pour être prises en charge en France avait moins de 43 ans (15 sur 31).

³ Hystérectomie, syndrome de Mayer Rokitansky Küster Hauser, conséquences d'un cancer de l'utérus, effets secondaires du distillibène.

Les interdictions et restrictions françaises ont été décrites dans l'ensemble des entretiens comme non-conformes aux évolutions médicales, sociales et démographiques de la société française (exemple du recul de l'âge d'entrée en union et sur le marché du travail, qui justifient pour de nombreuses femmes rencontrées leur désir de maternité tardif), et comme incohérentes dans l'espace européen, puisque les couples peuvent bénéficier d'une prise en charge plus souple et rapide dans des pays frontaliers. Ainsi, elles sont davantage vécues et considérées comme des effets de normes issues des croyances religieuses et de la famille traditionnelle française. Joëlle Belaisch-Allart écrit à ce sujet « qu'une loi qui n'est pas vraie de l'autre côté de la frontière (...) ne peut représenter que des croyances sans fondement scientifique » [11].

La diversité des directives médicales et légales, ne serait-ce qu'en Europe, y compris entre pays proches géographiquement et culturellement, interroge en effet sur le fondement de l'encadrement légal français et son devenir. Les restrictions françaises sont justifiées par des arguments éthiques et médicaux, tels que la baisse des taux de succès avec l'âge. Mais elles font également fortement écho à un ensemble de normes sociales qui régissent la procréation (des femmes surtout) et la famille en France, dont quelques composantes ont déjà été décrites dans d'autres champs de la santé reproductive : la norme de l'âge maternel, la norme hétérosexuelle et intraconjugale de la procréation, la

norme de la filiation génétique [12]. Ainsi, ces restrictions et leur maintien (puisque le projet de loi de bioéthique adopté par l'Assemblée nationale le 15 février 2011 ne préconise aucun grand changement concernant l'AMP) s'expliqueraient par une volonté de conformité avec ces normes. Cependant, ces mêmes normes se transforment au gré des évolutions démographiques, économiques et ici médicales avec les avancées de la médecine de la reproduction. Le recours transnational à l'AMP accompagne et met en exergue ces mutations des pratiques et représentations procréatives et familiales en cours, « irréversibles » selon l'anthropologue Maurice Godelier. Ainsi doit-on se demander si, à défaut de les maîtriser, il ne vaudrait pas mieux les accompagner.

Remerciements

Nous remercions l'Institut Émilie du Châtelet de la région Île-de-France, l'Institut de recherche en santé publique et l'Agence de la biomédecine qui soutiennent financièrement cette étude.

Nous remercions également les gynécologues-obstétriciens qui ont donné leur accord pour que l'étude se réalise au sein de leur service ainsi que toutes les personnes, hommes et femmes, qui ont accepté de raconter leur histoire.

Références

- [1] Guibert J, Azria, E. Anonymat du don de gamètes : protection d'un modèle social ou atteinte aux droits de l'homme ? *Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2007;36(4):360-8.
- [2] Jones HW Jr, Cooke I, Kempers R, Brinsden P, Saunders D. International Federation of Fertility Societies Surveillance 2010: preface. *Fertil Steril.* 2011;95(2):491. Disponible à : http://www.iffs-reproduction.org/documents/IFFS_Surveillance_2010.pdf

[3] Shenfield F, de Mouzon J, Pennings G, Ferraretti AP, Andersen AN, de Wert G, et al; ESHRE Taskforce on Cross Border Reproductive Care. Cross border reproductive care in six European countries. *Hum Reprod.* 2010;25(6):1361-8.

[4] Nygren K, Adamson D, Zegers-Hochschild F, de Mouzon J; International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies. Cross-border fertility care. International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies global survey: 2006 data and estimates. *Fertil Steril.* 2010;94(1):e4-e10.

[5] Cohen J. Le tourisme procréatif : un pis-aller. *Gynecol Obstet Fertil.* 2006;34(10):881-2.

[6] Claeys A, Vialatte JS. Rapport sur l'évaluation de l'application de la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique. Paris : Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques. 2008. Disponible à : <http://www.assemblee-nationale.fr/13/pdf/rap-off/i1325-tl.pdf>

[7] Rozée V, Tain L. Le recours aux techniques procréatives : des disparités nationales aux circuits transnationaux. *in* Chasles V (dir). Santé et Mondialisation. Lyon : Université Jean Moulin Lyon 3, 2010.

[8] Pulman B. Mille et une façons de faire les enfants. La révolution des méthodes de procréation. Paris : Calmann-Lévy, 2010.

[9] Merlet F, Sénémaud B. Prise en charge du don d'ovocytes : réglementation du don, la face cachée du tourisme procréatif. *Gynecol Obstet Fertil.* 2010;38(1):36-44.

[10] Marchaudon V, Piccardino O, Dufour P, Subtil D, Deruelle P. Être enceinte après 45 ans grâce au don d'ovocyte à l'étranger. Merveille de la médecine ou transgression des règles éthiques ? *Gynecol Obstet Fertil.* 2007;35(12):1235-8.

[11] Belaisch-Allart J. Réponse de J. Belaisch-Allart à l'éditorial de J. Cohen. Le tourisme procréatif : un pis-aller. *Gynecol Obstet Fertil.* 2007;35(2):164-5.

[12] Rozée V, de La Rochebrochard E. L'accès à l'assistance médicale à la procréation en France : reflet de la norme procréative ? *Santé, Société et Solidarité.* 2010;(2) (sous presse).

Quelles sont les chances d'avoir un enfant durant ou après une prise en charge pour FIV ? Une enquête de cohorte rétrospective en France

Élise de La Rochebrochard (roche@ined.fr)^{1,2,3}, Pénélope Troude^{1,2,3}, Estelle Bailly¹, Juliette Guibert⁴, Jean Bouyer^{1,2,3}, pour le groupe DAIFI*

1/ Institut national d'études démographiques, Paris, France
2/ Inserm, CESP U1018, Le Kremlin-Bicêtre, France
3/ Univ Paris-Sud, UMRS 1018, Le Kremlin-Bicêtre, France
4/ Institut mutualiste Montsouris, Paris, France

Résumé / Abstract

Introduction – L'objectif est de mesurer les chances, pour un couple débutant un traitement par fécondation *in vitro* (FIV) dans un centre d'AMP, de finalement réaliser son projet parental grâce aux traitements, suite à une conception naturelle ou à l'adoption d'un enfant.

Méthodes – Une étude de cohorte rétrospective a été menée dans huit centres d'AMP en France auprès de 6 507 couples ayant réalisé une première FIV dans le centre en 2000-2002. Le parcours de ces couples a été reconstitué à partir des bases de données des centres d'AMP et d'une enquête postale menée en 2008-2010 auprès des couples, qui a permis de collecter 2 321 questionnaires.

Résultats et conclusion – Le traitement par FIV dans le centre d'AMP d'inclusion a permis à 41% des couples d'avoir un enfant. Parmi les couples n'ayant pas eu d'enfant durant le traitement dans le centre d'inclusion, 49% ont réalisé leur projet parental dans les années qui ont suivi (39% selon une estimation basse). Au final, 70% des couples (64% selon l'estimation basse) ont réalisé leur projet parental durant ou après le traitement par FIV : 48% grâce aux traitements médicaux (FIV ou autre), 11% suite à une conception naturelle et 11% en adoptant un enfant.

What are the chances of having a child during or after IVF treatment? A retrospective cohort study in France

Introduction – The objective of the study was to evaluate the probability for a couple beginning an *in vitro* fertilization (IVF) treatment in an ART (assisted reproductive technologies) centre of finally succeeding in their parental project through treatment, natural conception or adoption of a child.

Methods – A retrospective cohort study was carried out in eight ART centres in France including 6,507 couples who had a first IVF attempt in the centre in 2000-2002. The long-term outcome of these couples was analysed from the databases of the ART centres, and based on a mail survey carried out in 2008-2010 among the couples, which yielded 2,321 questionnaires.

Results and conclusion – The IVF treatment in the inclusion ART centre enabled 41% of the couples to have a child. Among the couples who had no child during treatment in the centre of inclusion, 49% succeeded in their parental project in the following years (39% according to a low estimation). Finally, 70% of the couples (64% according to the low estimation) succeeded in their parental project during or after IVF treatment, 48% after medical treatment (IVF or other), 11% by natural conception, and 11% through adoption.

Mots clés / Key words

Assistance médicale à la procréation, enquête épidémiologique de suivi, naissance, France / Assisted reproductive technologies, epidemiological follow-up study, birth, France

Introduction

Le recours à l'assistance médicale à la procréation (AMP) s'est considérablement développé depuis 30 ans en France. L'activité annuelle d'AMP française de 2008 a permis la naissance de plus de 20 000 enfants [1]. La proportion d'enfants conçus par la seule technique de fécondation *in vitro* (FIV) est désormais de 1,8% dans la population française, cette proportion augmentant de manière linéaire

depuis 30 ans [2]. Malgré ces nombreux succès, les chances de mettre au monde un enfant lors d'une tentative de FIV restent en moyenne de 23%¹ [1], proche du taux de succès de 25% par cycle d'exposition observé chez les couples de 25 ans concevant naturellement en population générale [3]. L'évaluation des taux de succès en FIV a donné lieu à de nombreuses publications [4-6]. Pourtant, ces recherches ne permettent pas d'avoir une vision globale des chances, pour un couple qui débute un traitement par FIV dans un centre d'AMP, de mener à bien son projet parental. Alors que la majorité des travaux vise à évaluer l'efficacité théorique (ou efficacité technique) de la FIV, très peu cherchent à mesurer son efficacité pratique (c'est-à-dire dans les conditions courantes d'utilisation). Un écart important pourrait pourtant exister entre l'efficacité théorique et l'efficacité pratique de la FIV, du fait des arrêts de traitement que la pénibilité tant physique que psychologique des procédures peut entraîner [7;8]. Des taux élevés d'arrêts de traite-

ment ont en effet été mis en évidence aussi bien en France [9] que dans d'autres pays, tels que le Royaume-Uni [10], la Suède [11], les Pays-Bas [12] ou les États-Unis [13].

Une fois le traitement arrêté, si celui-ci n'a pas permis la naissance de l'enfant désiré, se pose la question du devenir à long terme du projet parental. L'arrêt du traitement dans un centre d'AMP signifie-t-il l'arrêt du projet parental ou s'agit-il d'une réorientation de celui-ci, vers d'autres traitements ou vers l'adoption ? À l'heure actuelle, il n'existe que peu d'éléments de réponse à cette question, les recherches menées sur le devenir à long terme du projet parental après échec des traitements par FIV restant rares [14-17]. De plus, la portée des quelques études publiées en France, au Brésil, au Danemark et en Norvège, reste limitée par la faible taille des échantillons observés. Dans ce contexte, il apparaît nécessaire de développer une approche longitudinale du parcours des couples débutant une prise en charge pour FIV afin de pouvoir estimer leurs chances de mener à bien leur projet parental durant ou après la FIV.

* Le groupe Daifi inclut : Institut national d'études démographiques (Ined) ; Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) ; Université Paris-Sud XI : E. de La Rochebrochard (coordinatrice nationale), A. Bachelot, E. Bailly, J. Bouyer, J. Guibert, H. Leridon, P. Troude, P. Thuvin, L. Toulemon ; Auvergne : R. Peikrishvili, J.L. Pouly (CHU Estaing, Clermont-Ferrand) ; Basse-Normandie : I. Denis, M. Herlicoviez (CHU Clémenceau, Caen) ; Franche-Comté : C. Joanne, C. Roux (CHR Saint-Jacques, Besançon) ; Haute-Normandie : C. Avril, J. Roset (Clinique Mathilde, Rouen) ; Île-de-France : J. Belaisch-Allart, O. Kulski (Centre hospitalier des Quatre Villes, Sèvres) ; J.P. Wolf, D. de Ziegler (AP-HP, Hôpital Cochin, Paris) ; P. Granet, J. Guibert (Institut mutualiste Montsouris, Paris) ; Provence-Alpes-Côte d'Azur : C. Giorgetti, G. Porcu (Institut de médecine de la reproduction, Marseille).

¹ Taux calculé en incluant les accouchements suite aux transferts d'embryons congelés.

Matériel et méthodes

Une étude épidémiologique de cohorte rétrospective multicentrique (« Devenir après initiation d'un programme de fécondation *in vitro* », Daifi) a été menée dans huit centres d'AMP français (Besançon, Caen, Clermont-Ferrand, Marseille, Paris (2 centres) et sa région (1 centre), Rouen), soit dans un peu moins de 10% des centres d'AMP français. À partir des bases de données des centres d'AMP, la cohorte de couples ayant réalisé une première ponction dans le centre d'inclusion entre 2000 et 2002 a été identifiée.

Le parcours médical des couples dans les centres d'inclusion a été reconstitué à partir des dossiers médicaux informatisés : bilan d'infécondité, tentatives de fécondation *in vitro* et ses caractéristiques, réalisation de transferts d'embryons congelés, issue des traitements en termes de grossesses et de naissances. Les tentatives de FIV n'ayant pas conduit à une ponction n'étaient pas enregistrées dans tous les centres et ont été exclues de l'analyse (ces tentatives représentent environ 10% de l'ensemble des tentatives initiées). L'issue d'une tentative de FIV a été codée en succès/échec selon qu'elle ait mené ou

non à au moins une naissance vivante consécutive au transfert d'embryons frais et/ou suite aux transferts d'embryons congelés lors de la FIV.

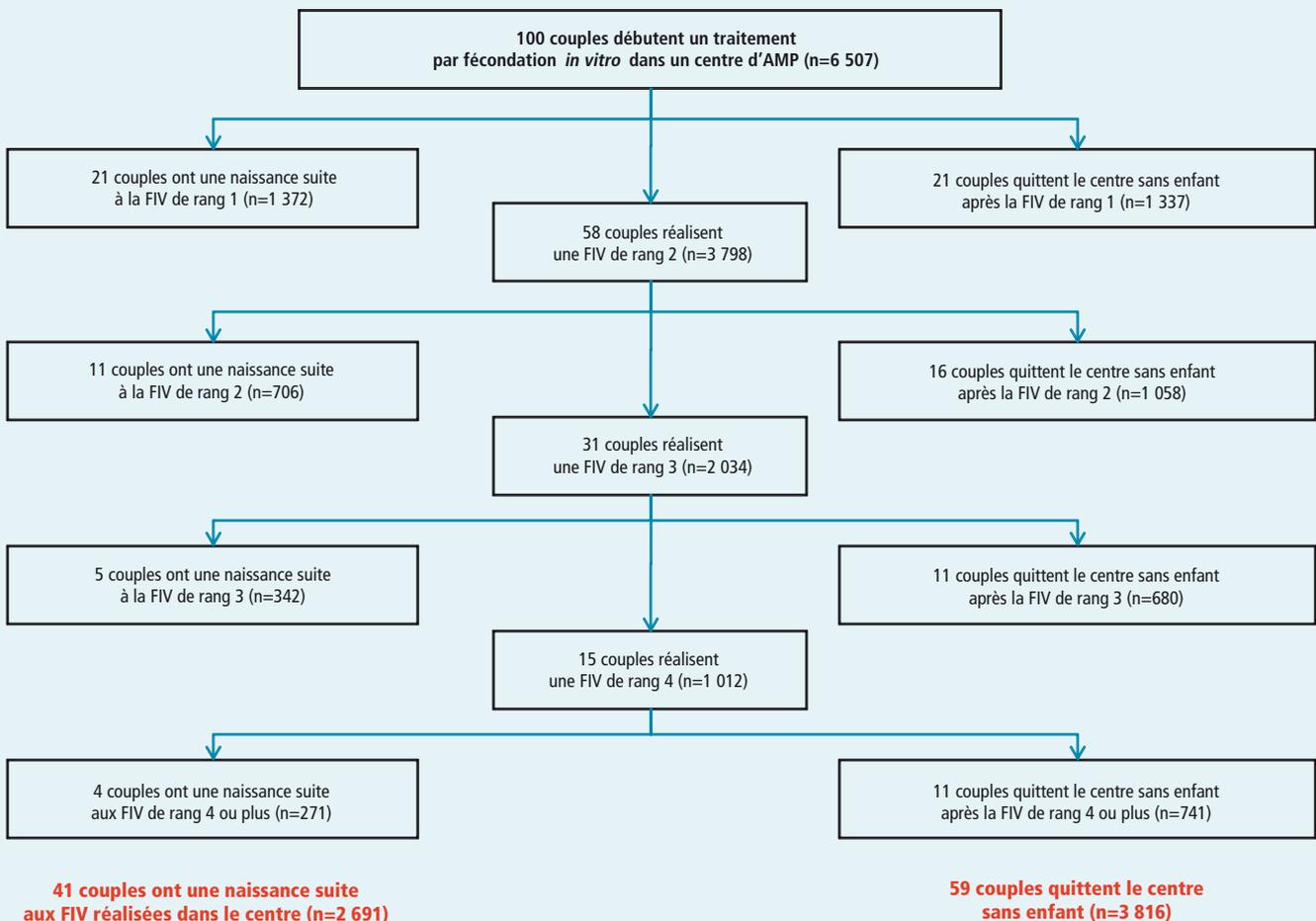
Une enquête postale a été menée en 2008-2010 auprès de l'ensemble des couples inclus dans la cohorte ayant réalisé une première ponction dans le centre d'inclusion entre 2000 et 2002. Le questionnaire a été envoyé à l'adresse enregistrée dans le centre d'AMP lors du traitement par FIV. Il portait sur le parcours du couple : début du projet parental, traitements suivis avant d'arriver dans le centre d'inclusion, parcours et vécu dans le centre, issue du traitement dans le centre, éventuelles décisions et raisons d'arrêt du traitement, parcours depuis le départ du centre d'AMP, en particulier : réalisation d'autres traitements en France ou à l'étranger, et issue de ces autres traitements, démarches entamées pour adopter un enfant et leur issue, survenue d'une naissance suite à une conception naturelle. La dernière section du questionnaire portait sur le bilan et les conséquences du traitement par FIV. La dernière page du questionnaire était laissée à la disposition du couple pour qu'il puisse s'y exprimer librement.

Résultats

Entre 2000 et 2002, 6 507 couples ont réalisé une première ponction dans l'un des huit centres participant à l'étude. Les femmes étaient alors âgées en moyenne de 33 ans et les hommes de 36 ans. Au final, 41% des couples ont obtenu une naissance vivante consécutive aux FIV réalisées dans le centre d'inclusion et 59% des couples sont partis du centre sans avoir obtenu la naissance qu'ils désiraient (figure 1).

La taille de la cohorte encore traitée diminue extrêmement rapidement (figure 1) : après la première tentative, 42% des couples sont déjà sortis de la cohorte, soit parce qu'ils ont obtenu la naissance désirée (21%), soit parce qu'ils ont interrompu la FIV dans le centre d'inclusion (21%). Les couples ayant obtenu la naissance d'un enfant à la suite des tentatives de FIV réalisées dans le centre d'inclusion (n=2 691) étaient âgés en moyenne, lors de leur première tentative de FIV dans le centre, de 32 ans pour la femme et 35 ans pour l'homme. La naissance est survenue à la suite de la première tentative de FIV pour 51% d'entre eux, après la deuxième tentative pour 26% et après la

Figure 1 Devenir, durant le traitement par fécondation *in vitro*, d'une cohorte de couples débutant un traitement dans un centre d'AMP : une enquête rétrospective de cohorte en France / **Figure 1** Long-term outcome during *in vitro* fertilization treatment in a cohort of couples beginning treatment in an ART centre: a retrospective cohort study in France



Source : DAIFI, données médicales de l'enquête recueillies auprès de 6 507 couples ayant réalisé entre 2000 et 2002 une première ponction pour fécondation *in vitro* dans l'un des huit centres d'AMP français participant à l'étude.

troisième tentative pour 13% ; les tentatives de rang quatre et plus ne représentant que 10% des naissances. Entre le début de recherche de la grossesse et la naissance de l'enfant conçu par FIV, le délai est en médiane de 5 ans (4-6 ans pour l'intervalle interquartile). La majorité des naissances ont été obtenues par transfert d'embryons frais (90%), les transferts d'embryons congelés ne représentant que 10% des naissances.

Les couples n'ayant pas obtenu de naissance vivante durant le traitement par FIV dans le centre d'inclusion (n=3 816) étaient âgés en moyenne, lors de la première tentative de FIV dans le centre, de 34 ans pour la femme et 36 ans pour l'homme. L'arrêt du traitement est survenu après la première tentative de FIV pour 35% d'entre eux, après la deuxième tentative pour 28% et après la troisième tentative pour 18%. Seuls 19% des couples n'ayant pas obtenu de naissance vivante durant la FIV dans le centre ont réalisé les quatre tentatives de FIV prises en charge par l'assurance maladie dans le centre d'inclusion. Parmi ces couples n'ayant pas obtenu de naissance vivante durant le traitement dans le centre d'inclusion, 7% dispose encore d'embryons congelés dans le centre à la fin de leur prise en charge.

En 2008-2010, une enquête postale a été mise en place, visant à contacter les 6 507 couples de la cohorte. Les adresses utilisées pouvaient être assez anciennes (jusqu'à 10 ans), une forte proportion de couples (38%) n'a pas pu être contactée (32% des courriers sont revenus avec la mention « n'habite pas à l'adresse indiquée », 6% n'ont pas été envoyés

car l'adresse était invalide ou hors métropole). Sous l'hypothèse que les courriers non revenus sont arrivés à leur destinataire, 4 029 couples ont pu être contactés (62% de la cohorte), dont 1 755 ayant obtenu la naissance d'un enfant à la suite des tentatives de FIV réalisées dans le centre d'inclusion et 2 274 n'ayant pas obtenu de naissance. Ces couples contactés ont renvoyé 2 321 questionnaires remplis et 156 fiches de refus. Parmi les couples contactés, le taux de questionnaires renvoyés diffère fortement selon l'issue du traitement dans le centre : 70% (1 221/1 755) parmi les couples ayant eu un enfant suite au traitement dans le centre d'inclusion versus 48% (1 100/2 274) parmi les couples n'ayant pas eu d'enfant suite au traitement.

Parmi les couples n'ayant pas eu d'enfant dans le centre d'inclusion et ayant répondu au questionnaire postal (n=1 100), 49% ont réalisé ailleurs leur projet parental, avec un délai médian entre le début de recherche de la grossesse et l'arrivée de l'enfant dans le foyer de 7 ans (5-9 ans pour l'intervalle interquartile). Les couples ont eu leurs enfants en adoptant dans 19% des cas (le délai est alors de 8 ans (7-10 ans)), après une conception naturelle pour 18% (délai de 6 ans (5-7 ans)), ou suite à de nouveaux traitements après avoir quitté le centre d'inclusion pour 12% (délai de 7 ans (6-9 ans)).

Pour avoir une vision complète des réalisations des projets parentaux, il faut ajouter 2% de femmes ayant réalisé leur projet parental avec un autre conjoint (dans 80% des cas suite à une conception naturelle). Après avoir quitté le centre d'inclusion, 26% des femmes ont suivi de nouveaux traitements et 47%

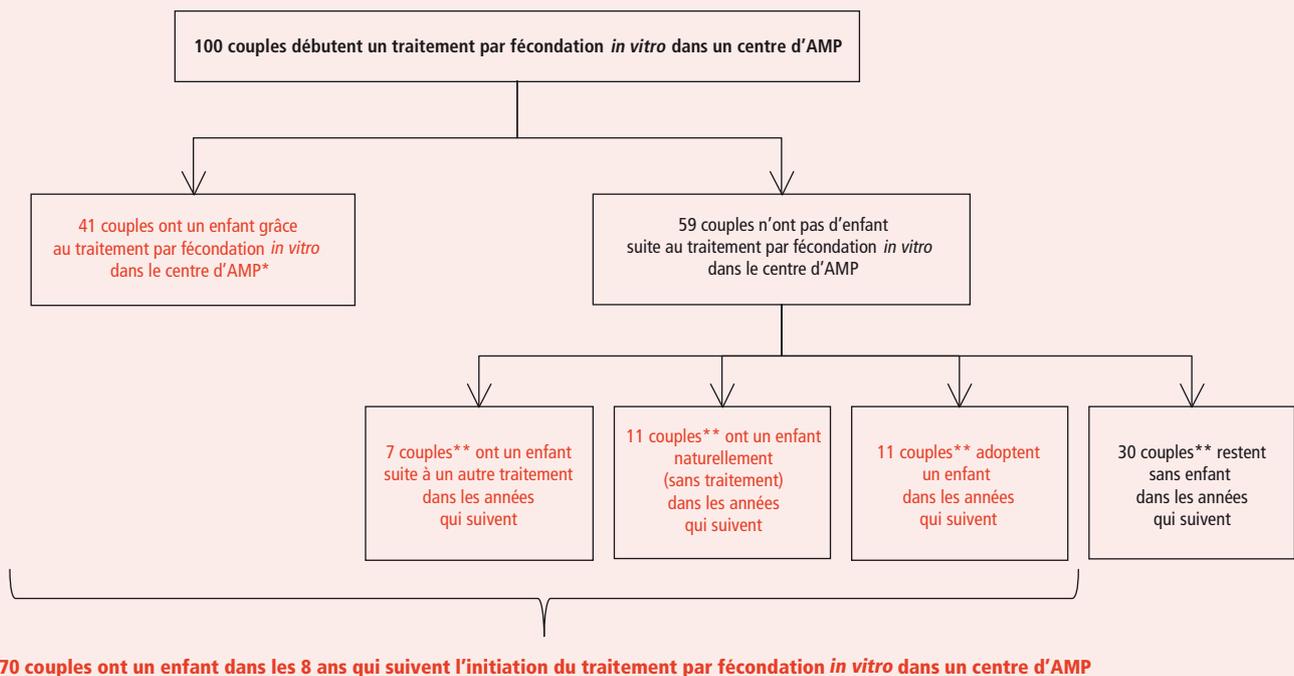
d'entre elles ont obtenu une naissance suite à ces traitements. Dans les questionnaires, 9% des femmes ont déclaré être séparées du conjoint avec lequel elles avaient réalisé des FIV dans le centre d'inclusion. Cette proportion est probablement très largement sous-estimée car, en cas de séparation, la probabilité de ne pas être contactée devait être élevée en raison des changements de domicile.

Parmi les couples qui vivaient toujours ensemble lors de l'enquête et qui n'avaient pas encore réalisé leur projet parental (n=477), 35% ont déclaré que leur projet était toujours en cours (3% suivaient encore des traitements ; 14% cherchaient à adopter ; 16% espéraient la survenue d'une grossesse naturelle ; 2% attendaient un enfant, une grossesse étant en cours au moment de l'enquête). Quelques couples (n=25) n'ayant pas réalisé leur projet parental avaient encore des embryons congelés dans le centre de FIV ; la majorité d'entre eux (n=21, 84%) n'avaient plus de projet parental en cours lors de l'enquête postale.

Discussion et conclusion

Dans une cohorte rétrospective multicentrique reconstituant le parcours de couples ayant suivi un traitement par FIV, 70% des couples ont réalisé leur projet parental après un délai médian, depuis le début de recherche d'une grossesse, de 5 ans pour ceux ayant eu un enfant durant le traitement FIV dans le centre et de 7 ans pour ceux ayant eu un enfant après la fin du traitement dans le centre (figure 2). Les modalités de cette réalisation sont

Figure 2 Devenir durant et après le traitement par fécondation *in vitro* d'une cohorte de couples débutant un traitement dans un centre d'AMP : une enquête rétrospective de cohorte en France / **Figure 2** Long-term outcome during and after *in vitro* fertilization treatment in a cohort of couples beginning treatment in an ART centre: a retrospective cohort study in France



Source : DAIF1, 6 507 couples ayant réalisé entre 2000 et 2002 une première ponction pour fécondation *in vitro* dans l'un des huit centres d'AMP français participant à l'étude, dont 2 321 couples ayant rempli en 2008-2010 un questionnaire sur leur devenir après avoir quitté le centre d'AMP.

* À partir des données médicales de l'enquête.

** À partir des données de l'enquête postale.

multiples : les traitements médicaux (FIV ou autre) ont un rôle majeur et permettent à 48% des couples d'obtenir une naissance. Cependant, d'autres voies sont possibles : 11% des couples adoptent et 11% ont une naissance suite à une conception naturelle. La proportion de réalisation du projet parental après arrêt du traitement dans le centre d'AMP (49%) est très probablement surestimée, l'information ayant été collectée sur la base du volontariat des couples à participer à l'enquête. Or, les couples ayant réalisé leur projet parental ont probablement été plus enclins à participer à l'enquête que les autres. À partir des données médicales de l'enquête, un tel biais différentiel de réponse est observé en fonction de l'issue du traitement dans le centre d'AMP : la proportion de couples ayant obtenu une naissance consécutive aux FIV réalisées dans le centre d'inclusion est 1,7 fois plus élevée (IC95%:[1,6-1,8]) parmi les répondants au questionnaire que parmi les couples contactés qui n'ont pas répondu. Dans l'enquête postale auprès des couples n'ayant pas eu de naissance consécutive aux FIV réalisées dans le centre d'inclusion, il est impossible de connaître la proportion de réalisation du projet parental chez les non-répondants. Néanmoins, si on suppose que cette proportion est également 1,7 fois moins élevée parmi les non-répondantes que parmi les répondantes (ce qui est probablement une hypothèse assez pessimiste), la proportion de réalisation de projet parental après arrêt du traitement sans obtention d'une naissance dans le centre d'inclusion serait alors de 39% au lieu de 49%². À ce biais de réponse, il faut probablement ajouter des biais de contact qui peuvent jouer en sens opposé : les couples séparés ont probablement moins été joints que les autres, les couples ayant mené à terme leur projet parental ont aussi été probablement moins joints car l'arrivée d'un enfant est une cause importante de déménagement et donc de perte de vue [18]. Au final, la proportion de réalisation du projet parental après arrêt du traitement sans obtention d'une naissance dans le centre d'inclusion est probablement comprise entre 39% et 49%. La proportion globale de réalisation du projet, durant ou après le traitement, serait alors comprise entre 64% et 70%.

Parmi les couples n'ayant pas eu d'enfants en FIV, environ 1 sur 5 réalise son projet parental suite à une conception naturelle. Cette proportion est en

accord avec les quelques études déjà publiées sur cette question dans d'autres pays [17]. Dans notre étude, les couples ayant eu une naissance naturelle après avoir quitté le centre d'AMP sans avoir obtenu de naissance avaient un délai médian de 6 ans entre le début de leur recherche de grossesse et la survenue de celle-ci. Ce délai correspond à un niveau de fécondabilité effective moyen extrêmement faible, de l'ordre de 0,31%, la fécondabilité effective moyenne en population générale étant environ 80 fois plus élevée (de l'ordre de 25% [3]). Ces premiers résultats descriptifs sur le parcours à long terme des couples pris en charge pour FIV auront besoin d'être développés dans de futures recherches, en particulier en analysant l'arrivée des enfants selon le délai écoulé depuis l'entrée dans le centre et en prenant en compte l'effet de l'âge de la femme qui influence fortement les chances de succès en FIV [4;19;20], ainsi que de possibles effets d'hétérogénéité entre les centres de FIV.

Pour conclure, cette étude offre un nouvel angle d'analyse des traitements par FIV en replaçant ceux-ci dans une dynamique longitudinale. La notion de succès a été élargie à celle de « projet parental » en incluant les différentes modalités tant médicales que sociales et naturelles qui peuvent mener à sa réalisation. Une telle approche met en évidence l'apport important du traitement par FIV pour ces couples, mais elle fait également apparaître que la FIV n'est pas l'ultime « chance » de ces couples et que d'autres voies sont possibles. Ces résultats nous rappellent que, dans les longs et douloureux parcours suivis par les couples inféconds, l'espoir reste possible.

Remerciements

L'enquête DAIFI a été réalisée avec le soutien financier de l'Agence nationale de la recherche (décision d'aide n°ANR-06-BLAN-0221-01). Les auteurs remercient très chaleureusement les femmes et les hommes qui ont accepté de témoigner dans le cadre de cette enquête.

Références

- [1] Agence de la biomédecine. Rapport annuel 2009. Activités : données essentielles. Saint-Denis : Agence de la biomédecine ; 2010. 225 p. Disponible à : <http://www.agence-biomedecine.fr/agence/le-rapport-annuel.html>
- [2] De La Rochebrochard E. 200 000 enfants conçus par fécondation *in vitro* en France depuis 30 ans. *Population et Sociétés*. 2008;(451):1-4.
- [3] Schwartz D. La notion de fécondabilité dans l'approche étiologique, diagnostique et thérapeutique de l'infécondité. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1980;9(6):607-12.

- [4] Templeton A, Morris JK, Parslow W. Factors that affect outcome of *in vitro* fertilisation treatment. *Lancet*. 1996;348(9039):1402-6.
- [5] Soullier N, Bouyer J, Pouly JL, Guibert J, de La Rochebrochard E. Estimating the success of an *in vitro* fertilization programme using multiple imputation. *Hum Reprod*. 2008;23(1):187-92.
- [6] Min JK, Breheny SA, MacLachlan V, Healy DL. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? The singleton, term gestation, live birth rate per cycle initiated: the BEST endpoint for assisted reproduction. *Hum Reprod*. 2004;19(1):3-7.
- [7] Bachelot A, de Mouzon J, Adjiman M. La fécondation *in vitro* : un parcours qui reste long et difficile. *In*: de La Rochebrochard E (dir). *De la pilule au bébé-éprouvette. Choix individuels ou stratégies médicales ?* Paris: Ined; 2008. pp. 243-61.
- [8] Redshaw M, Hockley C, Davidson LL. A qualitative study of the experience of treatment for infertility among women who successfully became pregnant. *Hum Reprod*. 2007;22(1):295-304.
- [9] De La Rochebrochard E, Soullier N, Peikrishvili R, Guibert J, Bouyer J. High *in vitro* fertilization discontinuation rate in France. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008;103(1):74-5.
- [10] Sharma V, Allgar V, Rajkhowa M. Factors influencing the cumulative conception rate and discontinuation of *in vitro* fertilization treatment for infertility. *Fertil Steril*. 2002;78(1):40-6.
- [11] Olivius C, Friden B, Borg G, Bergh C. Why do couples discontinue *in vitro* fertilization treatment? A cohort study. *Fertil Steril*. 2004;81(2):258-61.
- [12] Land JA, Courtar DA, Evers JL. Patient dropout in an assisted reproductive technology program: implications for pregnancy rates. *Fertil Steril*. 1997;68(2):278-81.
- [13] Pearson KR, Hauser R, Cramer DW, Missmer SA. Point of failure as a predictor of *in vitro* fertilization treatment discontinuation. *Fertil Steril*. 2009;91(4 Suppl):1483-5.
- [14] De La Rochebrochard E, Quelen C, Peikrishvili R, Guibert J, Bouyer J. Long-term outcome of parenthood project during *in vitro* fertilization and after discontinuation of unsuccessful *in vitro* fertilization. *Fertil Steril*. 2009;92(1):149-56.
- [15] Filetto JN, Makuch MY. Long-term follow-up of women and men after unsuccessful IVF. *Reprod Biomed Online*. 2005;11(4):458-63.
- [16] Sundby J, Schmidt L, Heldaas K, Bugge S, Tanbo T. Consequences of IVF among women: 10 years post-treatment. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2007;28(2):115-20.
- [17] Pinborg A, Hougaard CO, Nyboe Andersen A, Molbo D, Schmidt L. Prospective longitudinal cohort study on cumulative 5-year delivery and adoption rates among 1338 couples initiating infertility treatment. *Hum Reprod*. 2009;24(4):991-9.
- [18] Courgeau D, Lelièvre E. Estimation des migrations internes de la période 1990-1999 et comparaison avec celles des périodes antérieures. *Population*. 2004;59(5):797-804.
- [19] Soullier N, Bouyer J, Pouly JL, Guibert J, De La Rochebrochard E. Effect of the woman's age on discontinuation of IVF treatment. *Reprod Biomed Online*. 2011;22:in press.
- [20] Leridon H. Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age? A model assessment. *Hum Reprod*. 2004;19(7):1548-53.

² Le détail des calculs est disponible sur demande à la rédaction du BEH : redactionbeh@invs.sante.fr

Peut-on réduire le risque de grossesse multiple après fécondation *in vitro* ?

Pierre Jouannet (pierre.jouannet2@gmail.com)¹, Patricia Fauque², Catherine Patrat³

1/ Centre de Recherche Sens, Éthique, Société (UMR 8137), CNRS-Université Paris Descartes, Paris, France

2/ Cecos, CHU de Dijon, CNRS UMR 3215, Inserm U934, Paris, France

3/ Service de biologie de la reproduction, Hôpital Bichat, AP-HP ; Université Paris-Diderot, Paris, France

Résumé / Abstract

Depuis 20 ans, on assiste à une augmentation régulière des taux de naissances obtenus après fécondation *in vitro* (FIV). Malgré la réduction progressive du nombre d'embryons transférés, les taux de naissances gémellaires restent très élevés dans de nombreux pays, ce qui n'est pas sans risque pour la santé des mères et des enfants. Le transfert sélectif d'un seul embryon, choisi selon des critères morphologiques stricts, associé à un programme de congélation embryonnaire efficace pourrait permettre d'éviter les naissances multiples sans diminuer les chances d'avoir un enfant, au moins chez les femmes les plus jeunes et les plus fertiles.

Is it possible to reduce multiple pregnancy risk after *in vitro* fertilization?

For the last 20 years, birth rates after *in vitro* fertilization (IVF) have been increasing steadily. Although the number of transferred embryos was reduced, twin birth rates remain high in most countries with deleterious consequences for mother and child health. Elective transfer of a single embryo selected according to strict morphological criteria associated to an efficient freezing embryo program could reduce the risk of multiple births without lowering the chance of having a child, at least in younger and most fertile women.

Mots-clés / Key words

FIV, taux de naissance, naissances multiples, transfert mono-embryonnaire / IVF, birth rate, multiple births, single embryo transfer

Introduction

Environ 1% des grossesses consécutives à une procréation naturelle se terminent par l'accouchement de plus d'un enfant. En France, le taux de grossesses gémellaires, qui était de 8,8/1 000 en 1972, est passé à 15/1 000 en 2001 [1]. Si cette augmentation peut être en partie liée à l'âge plus avancé de la maternité [1], le recours de plus en plus fréquent à des traitements médicaux pour favoriser la procréation peut aussi l'expliquer, qu'il s'agisse de traitements inducteurs de l'ovulation associés ou non à une insémination artificielle ou de fécondations *in vitro* (FIV). Les grossesses multiples entraînent des coûts économiques, sociaux et psychologiques considérables [1;2]. Aussi, de nombreuses études ont été menées depuis une quinzaine d'années pour déterminer dans quelle mesure et comment il serait possible de réduire le risque de grossesses multiples après assistance médicale à la procréation (AMP). La revue présentée ici se limite aux grossesses multiples consécutives à une FIV¹, la technique d'AMP la plus encadrée dans de nombreux pays et ayant fait l'objet du plus grand nombre d'études.

La méthode utilisée pour cette analyse a été d'interroger la base de données *Medline* au moyen des mots-clés : « *IVF/Multiple birth/Single embryo transfer/Double embryo transfer* », sans limitation sur la période d'interrogation. Parmi les 54 articles sélectionnés identifiés, auxquels ont été ajoutés éventuellement d'autres articles cités dans leur bibliographie, les travaux les plus significatifs, tenant compte de leur originalité et de leur qualité scientifique, ont été retenus pour constituer la base de la revue présentée ci-dessous.

FIV et grossesses multiples

Quand les procédures de FIV se sont répandues dans les années 1980, les taux de réussite étaient relativement faibles [2]. Afin d'améliorer les résultats, il a été rapidement proposé d'augmenter le nombre d'ovocytes disponibles pour la fécondation en amenant plusieurs follicules ovariens à maturité par des stimulations hormonales appropriées. Il a été ainsi possible d'obtenir plusieurs embryons par tentative de FIV. Mais comme le transfert d'un seul d'entre eux dans l'utérus restait peu efficace, médecins et patients ont encouragé les pratiques de transfert de plusieurs embryons, notamment quand les techniques de congélation embryonnaire n'étaient pas encore disponibles ou peu performantes. Une nette amélioration des taux de grossesses et de naissances a alors été constatée, mais aussi une augmentation considérable des naissances multiples. Ainsi, parmi les 81 915 tentatives de FIV/ICSI (*Intra Cytoplasmic Sperm Injection*) pratiquées en 2000 aux États-Unis qui ont permis d'obtenir 37% de grossesses, 28% d'entre elles étaient des grossesses gémellaires et 7,5% des grossesses triples ou plus [2]. Dans ce pays, le nombre d'embryons transférés à chaque tentative est resté longtemps très élevé puisque en 2000, lors des tentatives de FIV/ICSI réalisées pour des femmes de moins de 35 ans, 63% des transferts étaient faits avec trois embryons ou plus, et même 6,5% avec cinq embryons ou plus. Dans ce dernier cas, 2,5% des grossesses obtenues étaient triples ou plus [2]. Pourtant, des progrès relativement importants ont été accomplis depuis le début des années 1980, que ce soit en matière de traitements pour contrôler la maturation folliculaire et ovocytaire, ou de techniques de laboratoire permettant d'obtenir des embryons ayant de meilleures capacités de développement. Il en a résulté une amélioration des taux

de grossesses, mais la proportion de naissances multiples est restée très élevée malgré la baisse du nombre d'embryons transférés dans l'utérus. Dans le dernier rapport publié par l'ESHRE (*European Society of Human Reproduction and Embryology*) portant sur 222 354 tentatives de FIV/ICSI avec transfert embryonnaire réalisées en 2006 dans 27 pays européens, le taux d'accouchements de plus d'un enfant était de 20,8%, avec cependant des variations très importantes d'un pays à l'autre (de 5,8% à 44,2%), le taux étant supérieur à 20% dans 59% des pays [3].

En France, le guide de bonnes pratiques élaboré par l'Agence de la biomédecine et publié sous forme d'arrêté ministériel en 2008, recommande de limiter autant que possible le nombre d'embryons transférés à deux [4]. En 2008, en France, plus de 86% des transferts ont été faits avec un ou deux embryons après FIV/ICSI [5]. Bien que le nombre moyen d'embryons transférés ait diminué au cours des années récentes, le taux d'accouchements n'a pas chuté, au contraire. Le taux de naissances multiples est resté élevé, atteignant 20% après FIV/ICSI (tableau 1).

Grossesses multiples : un risque de complications maternelles et infantiles majoré après FIV ?

Les grossesses multiples en général comportent un risque non négligeable de complications obstétricales et néonatales. La femme enceinte est davantage à risque d'hypertension, de pré-éclampsie ou d'anémie. Les accouchements sont plus souvent prématurés et le taux de césariennes est plus élevé. L'enfant prématuré a un poids de naissance plus faible. La grande prématurité est associée à un risque plus important de syndrome de détresse respiratoire, d'entérocolite nécrosante, d'hémorragie

¹ Sans ou avec ICSI, micro-injection de spermatozoïdes (*Intra Cytoplasmic Sperm Injection*).

Tableau 1 Activités d'assistance médicale à la procréation (AMP) et taux et types d'accouchements obtenus en France en 2003 et 2008^a / *Table 1 Assisted reproductive technology (ART) activities, delivery rates and types in France, 2003 and 2008^a*

	IIU ^b		FIV ^c		ICSI ^d	
	2003	2008	2003	2008	2003	2008
Nombre de cycles de traitement	47 663	40 858	20 971 ^e	19 327 ^e	25 876 ^e	31 161 ^e
Nombre moyen d'embryons transférés			2,1	1,9	2,2	1,9
Taux d'accouchements	8,2%	10,0%	16,5%	18,9%	18,1%	20,6%
Proportion d'accouchements de 2 enfants	10,7%	10,3%	21,9%	19,3%	19,8%	17,6%
Proportion d'accouchements de ≥3 enfants	0,5%	0,3%	0,5%	0,5%	0,5%	0,4%

^a Données du rapport médical et scientifique de la procréation et de la génétique humaines en France, 2008, Agence de la biomédecine. Disponible à : http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2009/donnees/procreation/01-amp/01_intra_synthese.php

^b IIU : Insémination artificielle intra-utérine ;

^c FIV : fécondation *in vitro* ;

^d ICSI : *Intra cytoplasmic sperm injection* ;

^e Cycles avec ponctions d'ovocytes.

cérébrale avec un risque accru de mortalité néonatale et, à plus long terme, de lésions neurologiques, qu'il s'agisse de troubles du développement ou même quelquefois d'infirmité motrice cérébrale [6]. Récemment, une étude réalisée dans l'unité de soins intensifs de l'Hôpital Royal Victoria de Montréal a montré que, sur les 75 enfants qui avaient été admis pendant une période de deux ans en 2005-2007 et qui étaient issus de grossesses multiples consécutives à une FIV (17% des admissions), 6 (8%) étaient décédés, 5 (6,7%) avaient eu une hémorragie intraventriculaire, 5 (6,7%) une dysplasie bronchopulmonaire et 4 (5,3%) avaient dû être opérés pour une rétinopathie [7].

Le risque peut être influencé par différents facteurs, comme l'âge de la femme. L'influence éventuelle de l'AMP sur les risques périnataux ou la santé des enfants issus de grossesses multiples est un sujet controversé. Une étude australienne portant sur tous les jumeaux nés en Australie occidentale entre 1994 et 2000, soit après AMP (n=700), soit après conception naturelle (n=4 097), a montré que les risques d'accouchement par césarienne, de prématurité, de faible poids de naissance étaient plus élevés en cas de grossesse gémellaire obtenue par FIV/ICSI qu'en cas de grossesse gémellaire consécutive à une conception naturelle. De plus, les jumeaux dizygotes ont été plus souvent hospitalisés au cours des deux premières années de la vie quand ils étaient issus d'une FIV [8]. Bien que l'âge des femmes ayant eu des enfants par AMP était légèrement plus élevé, il est impossible de savoir si la morbidité et les hospitalisations plus fréquentes des enfants peuvent être expliquées par la procédure d'AMP, par l'infertilité des parents ou par une plus grande inquiétude de parents ayant longuement désiré leurs enfants.

En 2003, quelques-uns des principaux responsables des programmes de FIV/ICSI à travers le monde se sont réunis pour traiter la question des grossesses multiples liées à l'AMP [2]. Après avoir observé que « les grossesses multiples dues aux traitements de l'infertilité étaient un enjeu physique, psychologique et financier majeur pour les couples et leurs enfants ainsi que pour la société toute entière », cette

conférence d'experts internationaux avait souligné la nécessité d'empêcher la survenue de grossesses triples et de diminuer le risque de grossesses gémellaires. Pour cela, elle a proposé d'évaluer l'intérêt respectif du transfert d'un ou de deux embryons pour obtenir une naissance vivante, tout en soulignant que l'amélioration de l'évaluation de la qualité embryonnaire et de la réceptivité utérine restaient des défis permanents [2]. Lors d'une réunion similaire organisée en France en 2004, un groupe d'expert nationaux concluait de la même manière que la diminution du taux de grossesses multiples passe par la diminution du nombre d'embryons transférés et que la réduction embryonnaire n'était qu'un « pis-aller » [1].

Transférer un seul embryon après FIV/ICSI : avantage ou handicap ?

Le transfert d'un embryon unique peut être envisagé dans deux types de circonstances. Soit il n'y a pas d'autre possibilité, en général le taux de grossesses est alors près de deux fois plus faible [9] car la situation est péjorative du fait d'une fonction ovarienne déficiente qui n'a pas permis de recueillir un nombre d'ovocytes suffisant et/ou parce que les caractéristiques des embryons sont très altérées. Soit plusieurs embryons sont transférables mais il peut être décidé de n'en transférer qu'un pour éviter une grossesse multiple. On parle alors de transfert sélectif d'un embryon unique (*elective single embryo transfer*, e-SET).

La première étude réalisée en Finlande et publiée en 1999 a comparé les résultats du transfert de deux embryons, d'un seul embryon quand aucun autre n'était disponible et d'un embryon sélectionné (e-SET). Les taux de grossesses ont été de 29,7%, 20,7% et 29,7% respectivement, avec 23,9% de grossesses gémellaires dans le premier groupe et aucune dans le second et le troisième [10].

Par la suite, de nombreuses études ont été publiées, montrant que les résultats de l'e-SET étaient tout à fait satisfaisants et proches de ceux des transferts de deux embryons à condition de proposer cette technique aux femmes les plus fertiles [6].

Récemment, les résultats de huit études randomisées ont été ré-analysés à partir des données individuelles de chaque patiente [11]. Au total, les résultats obtenus chez 683 femmes ayant eu un e-SET deux ou trois jours après une tentative de FIV/ICSI ont été comparés à ceux d'un groupe de 684 femmes chez lesquelles deux embryons ont été transférés (DET) dans les mêmes conditions. Les deux groupes étaient semblables pour les caractéristiques des femmes, l'origine de l'infertilité, les traitements et le suivi. Les e-SET ont conduit à 27% de naissances contre 42% après DET. Les taux de grossesses gémellaires ont été de 2% et 29% respectivement, avec un taux d'accouchements avant la 34^{ème} semaine inférieur à 4% après e-SET contre 16% après DET et une proportion d'enfants de poids < 2 500 g de 8% et 24% respectivement à la naissance. Ainsi, d'après les résultats de cette étude multicentrique, l'e-SET diminue les chances d'avoir un enfant mais réduit aussi le risque de prématurité. De plus, dans deux des centres participants, il a été également possible d'analyser les résultats du transfert d'un embryon supplémentaire qui avait été congelé dans le groupe e-SET. Dans ce cas, le taux de succès cumulé des naissances était de 38% après e-SET contre 42% après DET, avec 1% et 32% de grossesses gémellaires respectivement. Ces résultats montrent que le transfert successif de deux embryons (un immédiatement après la FIV/ICSI et l'autre ultérieurement) est pratiquement aussi efficace que le transfert de deux embryons immédiatement après la FIV/ICSI, avec un risque nul de grossesse gémellaire.

En France, dans une étude menée à l'hôpital Cochin à Paris, il a été proposé à 151 couples, dont le pronostic paraissait très favorable du fait de l'âge de la femme, de sa fonction ovarienne et de l'absence d'un nombre élevé de tentatives antérieures, de procéder au transfert d'un seul embryon après la FIV/ICSI quand les critères morphologiques du développement embryonnaire étaient optimaux. Quand les couples refusaient (n=98), deux embryons étaient transférés. Dans cette population très sélectionnée, les taux de naissance ont été très élevés et semblables dans les deux groupes (tableau 2) [12]. Il n'y a pas eu de naissance de jumeaux après le transfert d'un embryon, mais le taux de naissances gémellaires a été de 41,5% après DET, ce qui n'a pas été sans conséquences pour la santé des enfants (tableau 3). Le nombre d'enfants de faible poids de naissance et/ou ayant dû être hospitalisés était légèrement plus élevé chez les singletons issus d'un DET que ceux résultant d'un e-SET (tableau 3), mais la différence n'était pas significative. Cependant, il ne peut être exclu que l'environnement utérin était moins favorable en cas de DET puisque, par ailleurs, le taux d'implantation embryonnaire était significativement plus faible.

Quels critères considérer pour décider du transfert électif d'un embryon ?

Depuis les premiers essais d'e-SET, et afin d'optimiser les résultats, les équipes concernées ont toujours cherché à identifier l'embryon ayant les meilleures chances de conduire à la naissance d'un enfant en bonne santé afin de le transférer.

Tableau 2 Issue de grossesses après transfert de 1 ou 2 embryons de bonne qualité chez des femmes sélectionnées (début des tentatives, <35 ans, bonne fonction ovarienne). D'après [12] / *Table 2 Pregnancy outcomes after transfer of 1 or 2 high quality embryos in selected women (beginning of attempts at <35 years, good ovarian function). From [12]*

	Nombre d'embryons transférés	
	1	2
Nombre de femmes	53	98
Nombres de grossesses cliniques	26 (49,1%)	50 (51,0%)
Nombre d'accouchements	22 (41,5%)	41 (41,8%)
Nombre d'accouchements gémellaires	0	17 (41,5%)

Tableau 3 Santé des enfants après transfert de 1 ou 2 embryons de bonne qualité chez des femmes sélectionnées (début des tentatives, <35 ans, bonne fonction ovarienne). D'après [12] / *Table 3 Children health after transfer of 1 or 2 high quality embryos in selected women (beginning of attempts at <35 years, good ovarian function). From [12]*

Type d'accouchement	Nombre d'embryons transférés		
	1	2	
	Singleton	Singleton	Jumeaux
Nombre d'enfants	22	24	34
Poids de naissance 1 500 g à 2 500 g	0	4 (16,7%)	15 (44,1%)
Poids de naissance <1 500 g	0	1 (4,2%)	3 (8,8%)
Score APGAR \leq 6 (1 minute)	0	1 (4,2%)	7 (20,6%)
Admission en néonatalogie	0	1	10 (29,1%)
Enfants mort-nés	1	0	0
Décès néonatal	0	0	1

Quand le transfert a lieu deux ou trois jours après la fécondation, l'évaluation de l'embryon est faite sur des critères morphologiques, facilement accessibles à l'observation et qui peuvent être standardisés et intégrés dans des scores [6;11-13]. Les caractéristiques des autres embryons doivent aussi être prises en compte : en effet, le fait d'appartenir à une cohorte où se trouvent plusieurs embryons réunissant les meilleurs critères morphologiques améliore le pronostic si un seul d'entre eux est transféré [14]. La bonne maîtrise des techniques de congélation peut aussi favoriser le transfert électif d'un embryon. En effet, les taux cumulatifs de grossesses et de naissances observés après un e-SET suivi du transfert d'embryons congelés sont similaires à ceux obtenus quand deux embryons sont initialement transférés [6;11;12]. Les embryons les moins aptes à se développer résistent mal à la culture prolongée jusqu'au stade blastocyste, il a été proposé que l'e-SET soit pratiqué 5 ou 6 jours après la fécondation. Une analyse rétrospective des registres australiens et néo-zélandais indique que cette stratégie peut être efficace [13].

Dans l'avenir, il est probable que la mise au point de techniques de vidéo-microscopie en continu pour suivre le développement des embryons dans les enceintes de culture ainsi que de microtechniques permettant de caractériser les propriétés métaboliques, transcriptomiques, protéomiques et épi-

génétiques de l'embryon préimplantatoire, permettra d'identifier encore mieux les embryons les plus aptes à se développer normalement.

Les critères embryonnaires sont donc essentiels, mais les facteurs féminins jouent aussi un rôle important. La plupart des études comparant les résultats d'e-SET et de DET ont été réalisées chez des femmes de moins de 35 à 37 ans et *a priori* les plus fertiles car n'ayant pas eu d'échec de FIV auparavant [6;11;12]. Parfois, un critère supplémentaire d'inclusion était une fonction ovarienne normale évaluée par dosages hormonaux [12]. D'autres critères connus pour améliorer les résultats de la FIV peuvent aussi être pris en compte. Il a été ainsi montré que l'obésité et la consommation de tabac de la femme réduisaient les chances d'obtenir une naissance après le transfert d'un seul blastocyste [15].

Au total, la plus ou moins grande rigueur des critères embryonnaires et féminins exigés va conditionner la proportion de femmes susceptible de pouvoir bénéficier du transfert électif d'un embryon. En l'absence de l'ensemble des données disponibles pour des populations importantes, il est difficile d'estimer précisément le nombre de femmes qui pourraient être concernées. À partir des données disponibles sur les tentatives de FIV réalisées aux États-Unis en 2001, il avait été estimé qu'un e-SET aurait pu être réalisé pour 30% des cycles de traitement cette année là [16]. Les critères peuvent

varier d'un centre à l'autre ou d'un pays à l'autre en fonction des expériences, du type de populations traitées et des objectifs de réduction du taux de grossesses multiples [6]. Néanmoins, dans certains pays, le transfert d'un seul embryon est la pratique la plus répandue après FIV/ICSI (tableau 4).

Des stratégies sont-elles envisageables pour réduire le risque de survenue de grossesses multiples après FIV/ICSI ?

Suite aux recommandations professionnelles de réduire le nombre d'embryons transférés qui ont été exprimées depuis le début des années 2000 [17;18], les naissances de trois enfants et plus sont devenues très rares dans la plupart des pays. Cependant, le taux de naissances gémellaires reste encore souvent très élevé comme le montre le bilan européen [3]. La France fait partie des pays à fort taux de naissances multiples après FIV/ICSI (tableau 4). Les pays nordiques ont été les premiers à promouvoir à grande échelle le transfert d'un seul embryon, ce qui a entraîné une baisse spectaculaire des naissances multiples sans compromettre les taux de naissance qui sont restés similaires à ceux de pays comme la France ou le Royaume-Uni pour des populations de femmes d'âge équivalent (tableau 4). Le cas de la Suède est particulièrement intéressant. Au début des années 1990, plus de 70% des transferts y étaient réalisés avec au moins trois embryons et le taux de naissances multiples était supérieur à 30% [19]. En 1993, les centres de FIV suédois ont collectivement et volontairement décidé de réduire le nombre d'embryons transférés de trois à deux. Les naissances triples ont disparu mais le taux de naissances gémellaires est resté très élevé. Sur la base des résultats d'une étude multicentrique qui a démontré l'intérêt de l'e-SET associé au transfert ultérieur d'embryons congelés, la réglementation et les recommandations professionnelles ont évolué, le transfert d'un embryon unique devenant la norme à respecter à partir de 2003, au moins chez les femmes les plus jeunes et de bon pronostic. Cette mesure a abouti à un taux de naissances multiples 4 fois plus faible que dans les autres pays (tableau 4) [19].

Dans certains pays, des considérations éthiques ont été prédominantes dans les choix stratégiques. Ainsi en Italie, il est interdit de féconder plus de trois ovocytes, ce qui réduit les chances d'obtenir un embryon ayant les meilleures chances de se développer, et il est interdit de congeler les embryons, ce qui incite à transférer tous les embryons obtenus (tableau 4). Ce choix et l'âge plus avancé des femmes traitées expliquent très probablement les faibles taux de naissances observés dans ce pays où le taux de naissances multiples est parmi les plus élevés (23,8%) (tableau 4) [3]. Dans d'autres pays, des aspects économiques et sociaux ont été prioritaires. En Belgique, le remboursement de six tentatives de FIV/ICSI, institué à partir de 2003, a été subordonné au transfert d'un seul embryon chez les femmes de moins de 36 ans lors de la première tentative sans prise en compte de la qualité

Tableau 4 Activité de fécondation *in vitro* (FIV) et d'ICSI^a dans 6 pays européens en 2006 et nombre d'embryons non congelés transférés. D'après [3] / *Table 4 In vitro fertilization (IVF) and ICSI^a activity in 6 European countries in 2006 and number of non frozen transferred embryos. From [3]*

	Belgique	Finlande	France	Italie	Royaume-Uni	Suède
Nombre de centres	18	18	102	202	70	14
Nombre de cycles de traitement ^b	15 547	4 655	50 776	32 821	31 668	9 496
Taux de transferts d'un embryon	49,2%	54,7%	20,0%	18,7%	11,6%	69,3%
Taux de transferts de ≥3 embryons	8,8%	0,3%	16,7%	50,9%	4,8%	0
Taux d'accouchements	18,5%	21,2%	19,7%	12,6%	26,1%	24,6%
Taux d'accouchements >1 enfant	13,4%	12,0%	20,6%	23,8%	23,8%	5,8%
FIV						
Nombre de cycles de traitement ^b	3 619	2 770	20 409	7 429	15 530	4 917
% cycles pour des femmes <35 ans	ND ^c	54,8%	52,6%	36,7%	39,4%	46,8%
% cycles pour des femmes ≥40 ans	ND	12,6%	14,4%	23,6%	17,6%	12,7%
ICSI						
Nombre de cycles de traitement ^b	15 547	1 885	30 367	25 392	16 138	4 579
% cycles pour des femmes <35 ans	ND	58,2%	59,8%	38,2%	45,7%	55,0%
% cycles pour des femmes ≥40 ans	ND	9,5%	10,9%	23,9%	14,6%	8,8%

^a *Intra Cytoplasmic Sperm Injection.*

^b Les cycles de traitement correspondent à des cycles avec prélèvement d'ovocyte.

^c Non déterminé.

embryonnaire [6]. Cette mesure, qui était basée sur l'hypothèse que les dépenses engagées pour le remboursement seraient largement compensées par les économies induites par la diminution des naissances multiples, a été relativement efficace (tableau 4). Plusieurs études ont évalué les conséquences financières de stratégies de transferts embryonnaires en appréciant aussi les soins procurés à plus ou moins long terme aux enfants en cas de grossesses multiples ou non. Elles confirment en général que le meilleur rapport coût/efficacité est obtenu en pratiquant un e-SET suivi de transferts d'embryons congelés chez les femmes de bon pronostic [20]. Récemment, une étude finlandaise a comparé de manière rétrospective les conséquences financières de politiques de transferts électifs d'un embryon unique ou de deux embryons. Cette étude a trouvé que l'e-SET entraînait une économie de 19 889 euros par naissance vivante à terme, et que si l'analyse incluait le coût des soins pédiatriques et maternels de la période néonatale, l'économie s'élevait à 36 889 euros [21]. À partir des résultats acquis dans une unité de soins intensifs à Montréal, il a été estimé que l'application d'une politique d'e-SET à l'ensemble du Canada éviterait 729 admissions en soins intensifs, 35 220 journées d'hospitalisation et 30 décès d'enfants, et permettrait d'économiser 40 millions de dollars chaque année [7]. Enfin, la stratégie à adopter pour le transfert des embryons après FIV/ICSI ne peut ignorer l'attitude des médecins et des patients. Si un nombre croissant de praticiens pensent qu'il est souhaitable de réduire les taux de grossesses multiples consécutifs à l'AMP, d'autres pensent qu'il faut encourager les grossesses gémellaires pour satisfaire le plus rapidement possible le désir de femmes de plus en plus âgées

et infertiles d'avoir plusieurs enfants [22]. Les couples infertiles sont d'ailleurs plus enclins à accepter les risques des grossesses multiples que les couples fertiles [23]. Cependant, ils ne sont pas toujours bien informés des risques et leur attitude, qui est très influencée par celle des équipes médicales, peut évoluer rapidement [24].

Conclusion

Il existe maintenant de nombreux arguments démontrant que le taux de grossesses multiples et leurs inconvénients pour la femme et pour l'enfant peuvent être réduits après FIV/ICSI. La prise en compte attentive des situations cliniques des femmes et des caractéristiques morphologiques et évolutives des embryons, associée à des techniques efficaces de congélation embryonnaire, permet d'obtenir des taux très élevés de naissances après transfert d'un seul embryon. Le transfert d'un embryon unique après FIV/ICSI tend à devenir la norme, au moins chez les femmes les plus jeunes et les plus fertiles.

Références

- [1] Antoine JM, Audebert A, Avril C, Belaisch-Allart J, Blondel B, Bréart G, *et al.* Traitements de la stérilité et grossesses multiples en France : analyse et recommandations. *Gyn Obst Fertil.* 2004;32(7-8):670-83.
- [2] Adashi EY, Barri PN, Berkowitz R, Braude P, Bryan E, Carr J, *et al.* Infertility therapy-associated multiple pregnancies (births): an ongoing epidemic. *Reprod Biomed Online.* 2003;7(5):515-42.
- [3] De Mouzon J, Goossens V, Bhattacharya S, Castilla JA, Ferraretti AP, Korsak V, *et al.* ; European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod.* 2010;25(8):1851-62.

- [4] Arrêté du 3 Août 2010 modifiant l'arrêté du 11 avril 2008 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation. Disponible à : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000022809674&dateTexte=&categorieLien=id>
- [5] Agence de la biomédecine. Rapport annuel 2009. Activités : données essentielles. Saint-Denis : Agence de la biomédecine ; 2010. 225 p. Disponible à : <http://www.agence-biomedecine.fr/agence/le-rapport-annuel.html>
- [6] Gerris JM. Single embryo transfer and IVF/ICSI outcome: a balanced appraisal. *Hum Reprod Update.* 2005;11(2):105-21.
- [7] Janvier A, Spelke B, Barrington K. The epidemic of multiple gestations and neonatal intensive care unit use: the cost of irresponsibility. *J Pediatr.* 2011(sous presse).
- [8] Hansen M, Colvin L, Petterson B, Kurinczuk JJ, De Klerk N, Bower C. Twins born following assisted reproductive technology: perinatal outcome and admission to hospital. *Hum Reprod.* 2009;24(9):2321-31.
- [9] Agence de la biomédecine. Rapport annuel 2005. Saint-Denis : Agence de la biomédecine.
- [10] Vilksa A, Tiitinen A, Hydén-Granskog C, Hovatta O. Elective transfer of one embryo results in an acceptable pregnancy rate and eliminates the risk of multiple birth. *Hum Reprod.* 1999;14(9):2392-5.
- [11] McLernon DJ, Harrild K, Bergh C, Davies MJ, De Neubourg D, Dumoulin JC, *et al.* Clinical effectiveness of elective single versus double embryo transfer: meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *BMJ.* 2010;341:c6945.
- [12] Fauque P, Jouannet P, Davy C, Guibert J, Viallon V, Epelboin S, *et al.* Cumulative results including obstetrical and neonatal outcome of fresh and frozen-thawed cycles in elective single versus double fresh embryo transfers. *Fertil Steril.* 2010;94(3):927-35.
- [13] Holte J, Berglund L, Milton K, Garello C, Gennarelli G, Revelli A, *et al.* Construction of an evidence-based integrated morphology cleavage embryo score for implantation potential of embryos scored and transferred on day 2 after oocyte retrieval. *Hum Reprod.* 2007;22(2):548-57.
- [14] Wang YA, Kovacs G, Sullivan EA. Transfer of a selected single blastocyst optimizes the chance of a healthy term baby: a retrospective population based study in Australia 2004-2007. *Hum Reprod.* 2010;25(8):1996-2005.
- [15] Dessolle L, Fréour T, Ravel C, Jean M, Colombel A, Darai E, *et al.* Predictive factors of healthy term birth after single blastocyst transfer. *Hum Reprod.* 2011;26(5):1220-6.
- [16] Davis OK. Elective single-embryo transfer - has its time arrived? *New Engl J Med.* 2004;351(23):2440-2.
- [17] The Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Guidelines on number of embryos transferred. *Fertil Steril.* 2006;86:551-552.
- [18] Cutting R, Morroll D, Roberts SA, Pickering S, Rutherford A; BFS and ACE. Elective single embryo transfer: guidelines for practice. *British Fertility Society and Association of Clinical Embryologists.* *Hum Fertil (Camb).* 2008;11(3):131-46.
- [19] Karlström PO, Bergh C. Reducing the number of embryos transferred in Sweden-impact on delivery and multiple birth rates. *Hum Reprod.* 2007;22(8):2202-7.
- [20] Fiddellers AA, Steverens JL, Dirksen CD, Dumoulin JC, Land JA, Evers JL. Economic evaluations of single-versus double-embryo transfer in IVF. *Hum Reprod Update.* 2007;13(1):5-13.
- [21] Veleva Z, Karinen P, Tomás C, Tapanainen JS, Martikainen H. Elective single embryo transfer with cryopreservation improves the outcome and diminishes the costs of IVF/ICSI. *Hum Reprod.* 2009;24(7):1632-9.
- [22] Gleicher N, Barad D. Twin pregnancy, contrary to consensus, is a desirable outcome in infertility. *Fertil Steril.* 2009;91(6):2426-31.
- [23] Pinborg A. IVF/ICSI twin pregnancies: risks and prevention. *Hum Reprod Update.* 2005;11(6):575-93.
- [24] Coetzee K, Stewart B, Peek J, Hutton JD. Acceptance of single-embryo transfer by patients. *Fertil Steril.* 2007;87(1):207-9.

Santé des enfants conçus après assistance médicale à la procréation

Catherine Patrat (catherine.patrat@bch.aphp.fr), Sylvie Epelboin

Hôpital Bichat-Claude Bernard, AP-HP, Paris, France

Résumé / Abstract

On estime actuellement que 2 à 3% des enfants nés en France ont été conçus par assistance médicale à la procréation (AMP). Le suivi de ces enfants, à court et moyen terme, suscite donc un questionnement, du fait des caractéristiques même des patients pris en charge (âge, infertilité) et des moyens médicaux et techniques utilisés. L'interprétation des résultats est délicate, dans la mesure où il est difficile d'étudier un facteur isolément et que de nombreux éléments confondants peuvent fausser les conclusions. L'analyse des données de la littérature existante sur le sujet fait l'objet de cet article.

D'après celles-ci, il semble acquis que l'AMP est associée à un risque modéré de prématurité (OR de 1,93 à 2,04), d'hypotrophie (OR de 1,40 à 1,77) et de mortalité néonatale (OR de 1,68 à 2,40) par rapport à des enfants conçus naturellement, sans que l'origine de ce risque soit identifiée (infertilité ? procédures cliniques et biologiques ?). Il existe aussi une augmentation significative du taux de malformations congénitales (OR de 1,35 chez les singletons), touchant principalement le système cardiovasculaire, urogénital ou musculosquelettique, et des maladies épigénétiques chez les enfants conçus par AMP par rapport à la population générale. Mais, même si ces taux sont plus élevés que chez les enfants conçus naturellement, les risques absolus restent modérés et rassurants. Les données à plus long terme sont satisfaisantes, avec un développement statur pondéral et psychomoteur similaire à celui des enfants conçus naturellement. Il est nécessaire de poursuivre le suivi de ces enfants pour avoir une idée précise de leur développement à l'âge adulte, et notamment de leur fertilité.

Health of children conceived by assisted reproductive technologies in France

Around 2% to 3% of children born in France are conceived by assisted reproductive technologies (ART). The short or medium term follow-up of these children raises several questions, due to the characteristics of the patients (age, infertility), and to the clinical or biological procedures used. The results should be interpreted with caution, as it is difficult to study each factor alone, and as many other events can bias the conclusions.

According to the data from the existing literature, ART is likely to be associated with a moderate risk of prematurity (OR: 1.93-2.04), foetal hypotrophy (OR: 1.40-1.77) and neonatal complications (OR: 1.68-2.40), compared to naturally conceived children without the identification of this risk (infertility? clinical and biological procedures?). There is also increasing evidence that ART-conceived children present more epigenetic diseases and congenital malformations (OR: 1.35 in singletons), mainly concerning cardiovascular, urogenital and musculoskeletal systems, than naturally conceived children. Nevertheless, even if these rates are higher than in naturally conceived children, absolute risks remain moderate and reassuring. Follow up at longer term is encouraging, with correct growth and psychomotor development of these children, but the follow up must be continued in order to have precise data on their development in adulthood and namely on their fertility.

Mots-clés / Key words

Santé, développement, enfants, AMP / Health, development, children, ART, follow-up

Introduction

On estime actuellement que 2 à 3% des enfants nés ont été conçus par assistance médicale à la procréation (AMP), ce qui représente plus de 4 millions d'enfants dans le monde depuis la naissance de Louise Brown en 1978. En France, les enfants issus de l'AMP représentaient environ 2,4% des enfants nés dans la population générale en 2008 (Insee), soit 1,7% après fécondation *in vitro* (FIV) ou *Intra Cytoplasmic Sperm Injection* (ICSI) et 0,8% après insémination intra-utérine (IIU) en 2007 (Source : Institut national d'études démographiques). Bien que la première naissance après FIV ait été considérée comme une prouesse technologique, la mise en place de cette avancée médicale et *a fortiori* son développement suscitent de nombreuses interrogations, à la fois éthiques et morales, au premier rang desquelles les conséquences sur le développement embryonnaire pré- et postnatal.

La vie prénatale n'est en effet pas seulement le temps des changements majeurs sur le plan développemental, mais représente aussi un des moments les plus vulnérables de la vie. Durant cette période,

le *conceptus* doit répondre à des influences à la fois extrinsèques et intrinsèques, et sa susceptibilité peut en altérer le développement, avec de possibles conséquences en pré- et postnatal ou à plus long terme. L'embryon et le fœtus sont en effet conditionnés durant la période prénatale pour évoluer après la naissance (enfance et vie adulte) dans des conditions environnementales précises. Si cet environnement est différent de celui qui leur était destiné, ils devront s'adapter et cette adaptation constitue par elle-même un risque surajouté pour les maladies citées ci-dessous. C'est la théorie « *Developmental plasticity and human health* » développée par Bateson en 2004 [1].

Ainsi, l'AMP engendre des risques supplémentaires, liés aux caractéristiques des patients ayant recours à l'AMP (patients âgés, infertiles, gamétogénèse déficiente), aux traitements donnés (hyperstimulation ovarienne) ou encore aux conditions techniques employées en AMP (technique de fécondation, culture gamétique et embryonnaire, congélation embryonnaire). Toutes ces observations soulignent la nécessité d'un suivi exhaustif et rigoureux des enfants conçus par AMP à l'âge adulte, de façon à avoir une idée précise de leur

devenir à long terme. Une des difficultés de l'évaluation de la santé des enfants issus de l'AMP réside dans le fait qu'il est malaisé d'étudier un facteur isolément, et que de nombreux facteurs confondants peuvent fausser les conclusions. De même, les groupes contrôles parfaits sont difficiles à constituer, ce qui induit d'autres biais dont il est difficile de s'affranchir. En dépit de ces considérations, plusieurs centaines d'articles ont été publiés, dont seulement une cinquantaine concerne la santé des enfants après 2 ans. Les principales préoccupations concernent les données néonatales, les malformations, le développement, statur pondéral et psychomoteur, et l'insertion psychosociale de ces enfants.

Méthodologie

Nous avons effectué une recherche bibliographique avec *Medline*, entre 1998 et nos jours, en utilisant les mots-clés : *Children, Follow-up, Pregnancy, Assisted Reproduction* ou *IVF*, en anglais et en français. Plus de 600 articles ont été identifiés de la sorte. Cette recherche a été enrichie des références bibliographiques trouvées dans les articles. La

grande majorité des articles émanent d'Europe. Une vingtaine d'articles (22), dont deux revues, ont été pris en compte, sur la base soit des effectifs étudiés soit de la pertinence des résultats ou leur nouveauté.

Données à la naissance

Données néonatales

Les grossesses après AMP présentent de façon générale davantage de complications que les grossesses naturelles, avec un risque augmenté de prématurité, de petit poids de naissance et de mortalité périnatale. Ce sur-risque a longtemps été attribué aux seules grossesses multiples, qui engendrent par elles-mêmes plus de risques néonataux [2]. L'AMP a été en effet responsable de près de la moitié des grossesses multiples. À titre d'exemple, elle représentait 0,7% des grossesses aux États-Unis entre 1997 et 1999, 0,3% des grossesses uniques ou singletons mais 11,5% des grossesses gémellaires et même jusqu'à 47% des grossesses de haut rang [3]. Les praticiens de l'AMP, biologistes et cliniciens, ont progressivement pris conscience des risques surajoutés liés aux grossesses multiples. La réduction embryonnaire était systématiquement proposée pour les couples ayant une grossesse multiple, triple et plus. D'après une étude française réalisée entre 1986 et 1999, seulement 0,3% des grossesses gémellaires étaient réduites de 2 à 1, mais 35% des grossesses triples l'étaient, dont 85% de 3 à 2. Les professionnels de l'AMP ont également adapté leur pratique pour réduire le taux de grossesses multiples, principalement en limitant le nombre d'embryons transférés à un ou deux. Ainsi, en Suède, le transfert d'un unique embryon après FIV ou ICSI représentait 10% des transferts embryonnaires en 1994 et 70% en 2004 [4]. Parallèlement, le taux de grossesses multiples après AMP, FIV ou ICSI, a chuté de 25% à environ 7% durant cette même période.

Mais un consensus existe actuellement pour démontrer que les singletons conçus par AMP ont également un risque surajouté de prématurité (OR¹ de 1,93 à 2,04), d'hypotrophie (OR de 1,40 à 1,77) et de mortalité néonatale (OR de 1,68 à 2,40) par rapport à des enfants conçus naturellement (appariement selon la parité et/ou âge maternel et/ou autres facteurs confondants selon les études) [5]. À titre d'exemple, d'après la métaanalyse de Helmerhorst (2004) [6], la fréquence d'enfants nés avant terme (<37 SA) était de 11,4% (613/5 361) pour les singletons, significativement supérieure à celle observée dans une population de nouveau-nés appariés (6,1% soit 428/7 038). Le taux de mortalité était aussi plus élevé (1,24% (57/4 582) vs. 0,8% (45/5 641)). Il est en revanche difficile d'en identifier la cause : est-ce l'infertilité des couples dont on sait qu'elle est associée par elle-même à un risque accru de prééclampsie, de petit poids de naissance, de prématurité ou de mort périnatale ? Est-ce lié aux procédures utilisées (cliniques et biologiques) inhérentes à l'AMP ? Les données sont relativement divergentes selon les études. Il semblerait pour certains que le risque d'hypotrophie soit dû à la

prise en charge en AMP et non à l'infertilité *per se* [7]. Pour d'autres, cette augmentation des risques néonataux serait liée à l'infertilité des parents [8]. En revanche, certains facteurs comme la technique de fécondation, l'origine des spermatozoïdes utilisés ou encore l'existence d'une étape supplémentaire de congélation embryonnaire, ne semblent pas entraîner de risque additionnel.

Malformations congénitales

Les premières études ont rapporté un taux identique de malformations chez les enfants conçus par FIV ou ICSI par rapport aux enfants nés après conception naturelle [2;9]. Par la suite, des données contradictoires ont été publiées, la plupart des études postérieures allant dans le sens d'une augmentation des taux de malformations congénitales par rapport à la population générale, sans différence entre la FIV et l'ICSI ou la congélation embryonnaire [10]. On peut néanmoins souligner les limites de la plupart des travaux, avec des effectifs souvent faibles, un nombre élevé de perdus de vue, la non prise en compte des interruptions thérapeutiques de grossesse, la non standardisation dans les définitions des malformations congénitales, ou encore une évaluation des malformations à des âges variables de l'enfant selon les études car le taux de détection des malformations augmente avec l'âge d'observation.

Une métaanalyse, réalisée à partir des 25 études les plus contributives publiées entre 1998 et 2003 (18 d'origine européenne), a cependant confirmé l'incidence accrue des malformations chez les enfants conçus par FIV ou ICSI par rapport aux enfants conçus naturellement [11]. Deux tiers des travaux suggéraient une augmentation de plus de 25%. Cette augmentation concernait tous les nouveau-nés, qu'ils soient singletons, jumeaux ou triplés. Les données plus récentes ont confirmé ces résultats [12]. En 2005, une étude européenne concluait à une augmentation des malformations congénitales chez des enfants conçus par ICSI (n=540) par rapport à des enfants conçus naturellement (n=538 ; appariement sur l'âge de l'enfant, le sexe et l'âge maternel) avec un OR de 2,77 (IC95% [1,41-5,46]) [10], en excluant un risque supplémentaire lorsque les ICSI ont été réalisées avec des spermatozoïdes prélevés chirurgicalement (épididymaires ou testiculaires). Tous les types de malformations sont concernés, mais sont plus particulièrement observées des anomalies touchant le système cardiovasculaire, urogénital ou musculo-squelettique [13].

Risques épigénétiques²

Des données rétrospectives ont suggéré que l'AMP était associée à une fréquence plus accrue de maladies touchant les gènes soumis à empreinte parentale, comme les syndromes de Beckwith Wiedman (BWS), Willi-Prader ou de Silver Russel [14].

² Le terme épigénétique se définit par l'étude des changements stables et héréditaires de l'expression des gènes au cours des divisions cellulaires, sans modifications de la séquence primaire de l'ADN. Certains gènes, dits soumis à empreinte parentale, sont exprimés de façon mono allélique selon que la marque parentale soit maternelle ou paternelle. L'empreinte parentale résulte de marques ou modifications épigénétiques différentes entre les deux allèles parentaux.

Ces études, fondées à partir des registres de patients affectés, rapportent pour le BWS un risque de 4 à 9 fois plus élevé chez les enfants conçus par AMP par rapport à la population générale. Contrairement à ce qui est observé dans la population générale, des dérégulations épigénétiques sont majoritairement impliquées. Ainsi, dans la quasi-totalité des BWS issus de l'AMP, une perte de méthylation de l'ICR2 sur l'allèle maternel est observée, alors que ce mécanisme n'est impliqué que dans 60% des cas dans la population générale. Cette association entre AMP et épigénèse n'est pas surprenante quand on connaît les intrications entre le cycle de l'empreinte parentale et les différentes phases du développement.

Développement staturo-pondéral et psychomoteur

Développement staturo-pondéral

Toutes les études publiées vont dans le sens d'un développement staturo-pondéral normal chez les enfants nés après AMP par rapport aux enfants conçus hors AMP, avec des données anthropométriques ou cardiovasculaires (tension artérielle) identiques entre les deux populations, et ce jusqu'à la puberté [15;16]. Il semble en revanche que la courbe de croissance staturo-pondérale soit accélérée chez les enfants conçus par AMP, particulièrement entre l'âge de 3 et 6 mois, y compris chez les enfants issus de grossesses multiples, de telle sorte qu'ils « rattrapent » la même courbe de croissance que celle observée chez les enfants nés naturellement. Bien que les données soient encore en nombre limité, la puberté semble se dérouler sans particularité, à la fois chez les filles et les garçons. À noter cependant un âge osseux significativement plus en avance que l'âge chronologique chez les filles pubères conçues par AMP par rapport aux jeunes filles nées naturellement, associé à un taux plasmatique de LH plus élevé, sans différence de l'âge de la puberté et de l'âge de la ménarche entre les deux groupes [14].

Développement psychomoteur

Des données publiées à partir de 9 255 enfants vont dans le sens d'un risque accru d'infirmité motrice cérébrale chez les enfants conçus par AMP. Mais ce risque disparaît lorsque l'on ajuste les résultats aux grossesses multiples et à la prématurité [17]. Dans une étude prospective, Bowen *et coll.* [18] ont rapporté en 1998 un retard de développement psychomoteur chez 17% des enfants conçus par ICSI (*versus* 2% chez les enfants conçus par FIV et 1% après conception naturelle), à l'âge d'un an. Dans une étude rétrospective portant sur 5 680 enfants après FIV-ICSI appariés à des enfants conçus naturellement, Strömberg et son équipe [19] ont observé une fréquentation plus élevée des centres neurologiques par les enfants issus de l'AMP, sans que cela soit cependant confirmé chez les singletons. Il n'y avait pas de différence entre les enfants conçus par FIV ou ICSI [20]. Ces observations n'ont pas été confirmées par la suite et il semble que les développements, comportemental (étudié jusqu'à l'âge de 8 ans) et mental (étudié jusqu'à l'âge de 5 ans), ne diffèrent pas chez ces enfants de ceux des enfants

¹ Odd Ratio.

nés par conception naturelle [8]. De même, les tests de QI à l'âge de 5 ans ne sont pas différents entre les enfants conçus par FIV, ICSI ou conception naturelle. En revanche, l'influence de l'environnement familial dans lequel évoluent ces enfants a été soulignée [21]. Il n'y a pas d'études révélant un trouble des acquisitions cognitives ou d'ordre comportemental.

Pathologies médicales ou chirurgicales

Quelques études décrivent un surcroît d'hospitalisations de la petite enfance, en particulier secondaires à des interventions chirurgicales jusqu'à 5 ans [10;22], à prédominance génito-urinaire chez les garçons (conséquence des malformations). Cependant, aucune pathologie chronique n'émerge. Aucun des travaux ne trouve de problème de santé spécifique à 5 ans, en particulier aucune augmentation de problèmes de vision ou d'audition.

Cancer

À ce jour, il n'y a pas de risque formellement identifié même si des problèmes méthodologiques tenant aux travaux (effectifs limités, population de référence, ...) nous empêchent d'être totalement rassurés et incitent à une vigilance extrême. Une méta-analyse effectuée en 2007 avait exclu l'association entre fréquence élevée de cancer chez l'enfant et la FIV ou l'ICSI [8]. Certaines études ont néanmoins rapporté une incidence accrue de rétinoblastome (multipliée par 5) chez les enfants conçus par FIV et/ou ICSI par rapport aux enfants nés naturellement. Une étude suédoise récente rassemblant 26 692 enfants nés entre 1982 et 2005 a également observé un risque modérément augmenté de cancer chez les enfants conçus par FIV par rapport à la population générale (RR 1,42 (IC95% [1,09-1,87])). Il s'agissait principalement de cancers hématologiques, des tumeurs de l'œil ou du système nerveux central ou encore d'histiocytoses de Langerhans [23].

Conclusion

L'ensemble des données montre que l'AMP est associée à un sur-risque modéré de prématurité, d'hypotrophie, de complications néonatales et de malformations congénitales. Ces complications restent toutefois rares puisque la très grande majorité des enfants (plus de 95% selon les anomalies) en sont exempts. De même, la croissance et le suivi des enfants à des âges plus tardifs ne semblent pas indiquer de problèmes particuliers. Ces résultats doivent inciter les praticiens de l'AMP à diffuser une information rassurante auprès des couples pris en charge dans ce type de processus.

La connaissance de la santé et du développement à long terme des enfants conçus en AMP répond à deux objectifs contradictoires. Le premier est d'obtenir les données les plus fiables et exhaustives sur le long terme afin d'informer les couples, et d'être en mesure d'adapter les indications et les techniques à la connaissance de pathologies qui émergeraient. Le second est de veiller à ce que les études menées ne le soient pas au détriment des enfants et des familles déjà fort éprouvées par le parcours thérapeutique, par une marginalisation consécutive au rappel permanent de l'infertilité et du mode de conception médicalisée [24]. Une des missions de l'Agence de la biomédecine, agence publique nationale de l'État créée par la loi de bioéthique de 2004, est de suivre l'état de santé des femmes qui ont recours à l'AMP et des enfants qui en sont issus. Pour cela, elle a mis en place un registre national défini comme « le recueil continu et exhaustif de données nominatives » concernant le couple, le déroulement de la tentative de FIV, le suivi de la grossesse et l'accouchement jusqu'à la naissance du ou des enfants. Gageons que cet outil permettra d'assurer une surveillance aussi complète que précise de la santé de ces enfants à la naissance et contribuera à la réalisation d'études sur leur devenir à l'âge adulte.

Références

[1] Bateson P, Barker D, Clutton-Brock T, Deb D, D'Udine B, Foley RA, *et al.* Developmental plasticity and human health. *Nature*. 2004;430:419-21.
[2] Bonduelle M, Liebaers I, Deketelaere V, Derde MP, Camus M, Devroey P, *et al.* Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991-1999) and of 2995 infants born after IVF (1983-1999). *Hum Reprod*. 2002;17:671-94.
[3] Reynolds MA, Schieve LA, Jeng G, Peterson HB. Does insurance coverage decrease the risk for multiple births associated with assisted reproductive technology? *Fertil Steril*. 2003;80(1):16-23.
[4] Karlström PO, Bergh C. Reducing the number of embryos transferred in Sweden-impact on delivery and multiple birth rates. *Hum Reprod*. 2007;22(8):2202-7.
[5] Ceelen M, van Weissenbruch MM, Vermeiden JP, van Leeuwen, Delemarre-van de Waal HA. Growth and development of children born after *in vitro* fertilization. *Fert Steril*. 2008;90(5):1662-73.
[6] Helmerhorst FM, Perquin DAM, Donker D, Keirse M. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2004;328(7434):261-6.
[7] Romundstad LB, Romundstad PR, Sunde A, von Düring V, Skjaerven R, Gunnell D, *et al.* Effects of technology or maternal factors on perinatal outcome after assisted fertilisation: a population-based cohort study. *Lancet*. 2008;372(9640):737-43.
[8] Ludwig AK, Sutcliffe AG, Diedrich K, Ludwig M. Post-neonatal health and development of children born after assisted reproduction: a systematic review of controlled studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;127(1):3-25.

[9] Sutcliffe A, Taylor B, Saunders K, Thornton S, Liberman B, Grudzinskas J. Outcome in the second year of life after *in-vitro* fertilization by intracytoplasmic sperm injection: a UK case-control study. *Lancet*. 2001;357(9274):2080-4.
[10] Bonduelle M, Wennerholm U, Loft A, Peters C, Henriët S, Mau C, *et al.* A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, *in vitro* fertilization and natural conception. *Hum Reprod*. 2005;20(2):413-9.
[11] Hansen M, Kurinczuk J, Bower C, Webb S. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and *in vitro* fertilization. *N Eng J Med*. 2002;346(10):727-30.
[12] Zhu JL, Basso O, Obel C, Bille C, Olsen J. Infertility, infertility treatment, and congenital malformations: Danish national birth cohort. *BMJ*. 2006;333(7570):679.
[13] Hansen M, Bower C, Milne E, de Klerk N, Kurinczuk JJ. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects—a systematic review. *Hum Reprod*. 2005;20(2):328-38.
[14] Gicquel C, Gaston V, Mandelbaum J, Siffroi JP, Flahault A, Le Bouc Y. *In vitro* fertilization may increase the risk of Beckwith-Wiedemann syndrome related to the abnormal imprinting of the KCN10T gene. *Am J Hum Genet*. 2003;72(5):1338-41.
[15] Ceelen M, van Weissenbruch MM, Vermeiden JP, van Leeuwen FE, Delemarre-van de Waal HA. Pubertal development in children and adolescents born after IVF and spontaneous conception. *Hum Reprod*. 2008;23(12):2791-8.
[16] Ceelen M, van Weissenbruch MM, Prein J, Smit JJ, Vermeiden JP, Spreuwenberg M, *et al.* Growth during infancy and early childhood in relation to blood pressure and body fat measures at age 8-18 years of IVF children and spontaneously conceived controls born to subfertile parents. *Hum Reprod*. 2009;24(11):2788-95.
[17] Hvidtjorn D, Grove J, Schendel D, Svaerke C, Schieve LA, Uldall P, *et al.* Multiplicity and early gestational age contribute to an increased risk of cerebral palsy from assisted conception: a population-based cohort study. *Hum Reprod*. 2010;25(8):2115-23.
[18] Bowen JR, Gibson FL, Leslie GI, Saunders DM. Medical and developmental outcome at 1 year for children conceived by intracytoplasmic sperm injection. *Lancet*. 1998;351(9115):1529-34.
[19] Strömberg B, Dahlquist G, Ericson A, Finnström O, Köster M, Sjömqvist K. Neurological sequelae in children born after *in-vitro* fertilisation: a population-based study. *Lancet*. 2002;359(9305):461-5.
[20] Pinborg A, Loft A, Rasmussen S, Nyboe Andersen A. Hospital care utilization of IVF/ICSI twins followed until 2-7 years of age: a controlled Danish national cohort study. *Hum Reprod*. 2004;19(11):2529-36.
[21] Leslie GI, Gibson FL, McMahon C, Cohen J, Saunders DM, Tennant C. Children conceived using ICSI do not have an increased risk of delayed mental development at 5 years of age. *Hum Reprod*. 2003;18(10):2067-72.
[22] Källén B, Finnström O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Olausson PO. Cancer risk in children and young adults conceived by *in vitro* fertilization. *Pediatrics*. 2010;126(2):270-6.
[23] Koivuova S, Hartikainen AL, Gissler M, Hemminki E, Järvelin MR. Post-neonatal hospitalization and health care costs among IVF children: a 7-year follow-up study. *Hum Reprod*. 2007;22(8):2136-41.
[24] Epelboin S. De l'enfant désiré... À l'enfant né... Un si long parcours. *Contracept Fertil Sex*. 1991;19(3):253-9.

La publication d'un article dans le BEH n'empêche pas sa publication ailleurs. Les articles sont publiés sous la seule responsabilité de leur(s) auteur(s) et peuvent être reproduits sans copyright avec citation exacte de la source.

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin épidémiologique hebdomadaire sur <http://www.invs.sante.fr/BEH>

Directrice de la publication : Dr Françoise Weber, directrice générale de l'InVS
Rédactrice en chef : Judith Benrekassa, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr
Rédactrice en chef adjointe : Valérie Henry, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr
Secrétaires de rédaction : Laetitia Gouffé-Benadiba, Farida Mihoub
Comité de rédaction : Dr Sabine Abitbol, médecin généraliste ; Dr Thierry Ancelle, Faculté de médecine Paris V ; Dr Pierre-Yves Bello, Direction générale de la santé ; Dr Juliette Bloch, CNSA ; Dr Christine Chan-Chee, InVS ; Dr Sandrine Danet, Drees ; Dr Anne Gallay, InVS ; Dr Bertrand Gagnière, Cire Ouest ; Anabelle Gilg Soit Ilg, InVS ; Philippe Guilbert, Inpes ; Dr Rachel Haus-Cheymol, Service de santé des Armées ; Marie Jauffret-Roustide, InVS ; Eric Jougla, Inserm CépiDc ; Dr Nathalie Jourdan-Da Silva, InVS ; Dr Bruno Morel, ARS Rhône-Alpes ; Dr Valérie Schwoebel, Cire Midi-Pyrénées ; Dr Sandra Sinno-Tellier, InVS ; Hélène Therre, InVS.
N° AIP : AIP0001392 - N° INPI : 00 300 1836 - ISSN 0245-7466

Diffusion / Abonnements : Alternatives Économiques
12, rue du Cap Vert - 21800 Quétigny
Tél. : 03 80 48 95 36
Fax : 03 80 48 10 34
Courriel : ddorey@alternatives-economiques.fr
Institut de veille sanitaire - Site Internet : <http://www.invs.sante.fr>
Imprimerie : Bialec
95, boulevard d'Austrasie - 54000 Nancy