



bornes inférieure et supérieure limitent une zone où les taux de succès des centres peuvent être considérés comme non différents de la moyenne. Les taux de succès (ajustés) de chaque centre sont représentés par des points sur le graphique permettant de détecter ceux qui ont des résultats « hors norme », de façon à entreprendre des études complémentaires pour en comprendre les raisons.

Cette méthode doit donc être comprise comme un outil de détection et non de « diagnostic ». La représentation graphique a par ailleurs l'avantage de ne pas proposer de façon évidente un classement entre les centres, dont on a vu la fragilité.

Comparaison entre pays

Les résultats de l'AMP sont régulièrement publiés au niveau européen [43] ou au niveau mondial [42]. La question de leurs comparaisons éventuelles se pose dans des termes similaires à ce qui a été dit plus haut. Il faut cependant ajouter que les différences entre pays, au-delà des différences de caractéristiques des couples pris en charge évoquées plus haut, se situent à d'autres niveaux liés aux conditions de prise en charge, d'accès aux soins, de législation (nombre d'embryons implantés, possibilité de congélation, utilisation de sperme de donneur...). Il paraît donc beaucoup plus difficile de tenir compte des différences de recrutement entre pays, même de niveau de développement économique comparable, et donc de comparer leur taux de succès en FIV. En ce sens, comparer, par exemple, les taux bruts de succès entre la France et d'autres pays (d'Europe ou d'Amérique du Nord) pour en tirer des enseignements sur la qualité relative de la prise en charge des couples paraît pour le moins périlleux.

Notons enfin que les données internationales sont collectées de façon agrégée (et non pas tentative par tentative) et sont publiées « brutes », sans tenir compte donc du recrutement des centres, ce qui ajoute aux réserves sur leurs comparaisons. Il est cependant envisagé que les données européennes soient fournies dans le futur par classe d'âge des femmes, ce qui peut faire évoluer les choses [43].

Conclusion

Il est donc possible de comparer les centres d'AMP entre eux, à condition d'utiliser des méthodes appropriées. La comparaison entre pays est plus difficile car un plus grand nombre de facteurs de différences, notamment socio-économiques et de législation, intervient. La méthode de la population de référence, même si elle n'est pas la meilleure, est un premier pas, particulièrement utile en l'absence de données individuelles. La méthode du taux ajusté et de sa représentation sur un graphique de type « Funnel plot » est préférable quand on dispose des données individuelles des tentatives et de leurs caractéristiques.

Dans tous les cas, la publication de résultats par centre demande de la pédagogie pour expliquer ce qui est fait, à l'image de la section « Comprendre les taux de succès des centres de FIV » du site internet de la HFEA (<http://www.hfea.gov.uk/fertility-clinics-success-rates.html>).

Enfin, même si cela n'a pas été discuté ici, il ne faut pas oublier l'importance du choix de l'indicateur de succès. En soulignant qu'il n'est pas nécessairement unique, car la notion de succès a plusieurs facettes. Retenir plusieurs indicateurs a par ailleurs l'avantage d'empêcher un classement simpliste et peu fiable entre les centres. 

Les enfants de l'AMP

Sylvie Epelboin
Gynécologue
responsable du
Centre d'assistance
médicale à la
procréation, Hôpital
Bichat, Paris

Tandis qu'en 1978 Louise Brown était la seule enfant née par fécondation *in vitro* (FIV) parmi les 128 000 000 enfants venus au monde cette année-là, actuellement, en France, près de 3 % des naissances, soit 1 sur 40, sont consécutives à une AMP. D'un fait divers qui souleva en son temps bien des passions, sans cesse renouvelées à chaque avancée technologique, les naissances par AMP sont donc devenues une réalité sociale. Modes de conception connus et admis du grand public, les procréations assistées sont cependant encore à l'origine de représentations fantasmagiques, de l'ordre paradoxal de l'excès, des dérives ou des manques, et les enfants qui en sont conçus encore bien souvent considérés comme « hors-norme », prodiges sélectionnés, ou victimes d'une technologie abusive. Les médias relaient l'information en misant sur le sensationnel, d'où l'intérêt fondamental d'études

scientifiques menées sur de larges cohortes d'enfants issus de la technique, portant sur leur santé néonatale, et leur développement.

La démarche de suivi des enfants n'a pas été immédiate après les débuts de la FIV, mais l'a été dès les premières ICSI en raison des interrogations suscitées par le caractère intrusif de la technique. Il existe plusieurs dizaines de milliers de publications sur l'AMP, plusieurs centaines de papiers fournissent des données sur les enfants à la naissance, mais moins d'une cinquantaine concernent l'évolution des enfants de plus de 2 ans.

Ces suivis sont extrêmement précieux pour l'évaluation des techniques, mais il faut souligner qu'ils nécessitent la collaboration des parents qui acceptent de s'enrôler dans des enquêtes par questionnaires, ou de soumettre leurs enfants à des examens itératifs, alors qu'ils pourraient souhaiter oublier le parcours d'infertilité qui fut le

leur, et ne pas particulariser leurs enfants. Par ailleurs, les études sont rarement en mesure de faire la part, dans l'étiologie des problématiques retrouvées, entre les facteurs prédisposants liés à l'infertilité parentale, les conséquences de la stimulation hormonale ou des techniques elles-mêmes, et les pathologies consécutives à la grossesse, au premier rang desquelles les grossesses multiples, les facteurs étant souvent intriqués. Il faut également évoquer les variations méthodologiques rencontrées dans les études de suivi d'enfants et entre elles, rendant difficile leur lisibilité, qu'elles soient prospectives ou rétrospectives, telles que la fiabilité de la population témoin, les critères d'appariement, la taille des cohortes, le pourcentage et la signification des perdus de vue, le type de tests utilisés, et la classification des anomalies. Faire la part des choses est ardu, mais l'identification des facteurs de risque et la lecture critique des travaux dans ce domaine répondent à la nécessité de disposer d'une information claire à délivrer aux couples candidats à l'AMP.

Les données périnatales

Les grossesses après AMP présentent de façon générale plus de complications que les grossesses naturelles, avec un risque augmenté de prématurité, de petit poids de naissance et de mortalité périnatale. Ce surrisque a longtemps été attribué aux seules grossesses multiples, qui engendrent par elles-mêmes plus de risques néonataux.

Plusieurs études récentes ont cependant mis en évidence un taux de prématurité et d'hypotrophie fœtales deux fois supérieur chez les singletons nés après FIV comparés à une conception naturelle, les opinions divergeant quant à imputer ce risque accru à la prise en charge en AMP ou à l'infertilité des parents. Il est à noter que dans la cohorte des enfants uniques, 10,4 % sont issus d'une grossesse gémellaire débutante, ce qui est spécifique des grossesses post-AMP et transferts multiples. Une étude de 2005 suggère, à partir du registre danois, une augmentation significative des risques néonataux dans cette population comparée aux enfants d'« emblée » uniques.

Aucune étude ne relève de différence significative dans les complications observées selon la technique initiale FIV et ICSI ou l'origine des spermatozoïdes utilisés.

En ce qui concerne la technique de congélation embryonnaire, les observations sont rassurantes. Plusieurs études récentes cas témoins sur de larges cohortes d'enfants concordent pour indiquer que la cryopréservation embryonnaire n'altère pas, au contraire, les paramètres de santé à la naissance, objectivant des taux de prématurité et d'hypotrophie identiques ou moindres.

L'impact des grossesses multiples sur la survenue de complications périnatales

L'AMP a eu, et a encore, une responsabilité importante dans la genèse de grossesses multiples. Cet impact

n'a été réalisé qu'avec retard. La griserie des premiers succès en FIV, l'impossibilité — jusqu'à la fin des années 1980 — de congeler les embryons surnuméraires n'ont pas immédiatement fait prendre la mesure de la gravité des complications générées par les grossesses multiples. La prise de conscience a bien sûr d'abord concerné les grossesses de haut rang — triples et plus — et leurs corollaires pour les enfants : prématurité souvent sévère, retard de croissance, débuts de vie en néonatalogie ou réanimation, handicaps séquellaires. Les complications des grossesses multiples concernent cependant également 2 à 5 fois plus fréquemment les jumeaux que les enfants uniques, et représentent actuellement encore la majorité des risques des naissances après AMP, identiques après FIV ou ICSI, écrasant le rôle de la technique [15].

Dans certains pays néanmoins, au nom du rendement, de la charge financière imputée aux couples réalisant une AMP, le transfert facile de 3 embryons ou plus est encore pratique courante — et ce dans des pays où les infrastructures permettant la prise en charge obstétricale et néonatale des naissances multiples n'est pas toujours optimale. En Europe, si le nombre d'embryons transférés a drastiquement diminué, ce n'est qu'au début des années 2000 que la réflexion a porté sur les conséquences des grossesses gémellaires. Certains pays ont inscrit dans leur réglementation le transfert sélectif d'embryon unique chez les couples dont la femme est jeune et le pronostic optimiste. En France, la prise de risque de grossesse gémellaire par le transfert de 2 embryons subsiste encore, dans le souci, pour les professionnels, de maintenir les résultats, et sous la fréquente pression des couples dont les arguments dominants sont la crainte de perte de chances, le désir de rattrapage du temps perdu, la considération de la grossesse gémellaire comme banale — 1/80 dans la population générale —, dans la méconnaissance de l'augmentation des complications pour la mère et l'enfant.

Malformations et anomalies congénitales

C'est dans ce domaine sensible que les variations méthodologiques des études revêtent la plus grande importance et sont susceptibles de générer des conclusions contradictoires. Ainsi en est-il du mode de recueil (dossier pédiatrique ou questionnaire parental), de la classification de la pathologie (il existe plusieurs types de registres de malformations sans standardisation dans les définitions), de la date de recueil (post-natal immédiat ou suivi évolutif), de la prise en compte ou non des malformations ou anomalies congénitales détectées en anténatal et ayant conduit à une interruption médicale de grossesse (IMG). À titre d'exemple, la ré-analyse par une équipe de généticiens australiens d'une des premières études belges sur les malformations après ICSI faisait passer le taux de malformations majeures de 3,3 % à 7,4 %.

En outre, le suivi obstétrical et la conduite du diagnostic anténatal ne répondent pas toujours aux mêmes règles,



L'assistance médicale à la procréation

selon que la conception a été ou non médicalisée. Une attention particulière portée à ces grossesses a souvent pu générer des diagnostics qui, hors autre signe d'appel, n'auraient pas été autrement portés.

Tous les travaux doivent faire l'objet de lectures critiques

La problématique particulière de l'ICSI est doublement liée à l'indication (infertilité de l'homme) et à la technique de micro-injection de l'ovule. Les perturbations spermatiques sont en lien avec une fréquence accrue d'anomalies chromosomiques, ou de micro-délétions du Y. Cependant, la population d'hommes ayant recours à l'ICSI est hétérogène, selon que la pathologie spermatique est d'origine endocrine, génétique, toxique, infectieuse ou autre. Des données contradictoires ont été publiées, la plupart des études allant cependant 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. Les anomalies plus particulièrement observées touchent le système cardio-vasculaire, urogénital ou musculo-squelettique [21].

Plusieurs études portant spécifiquement sur le risque lié à l'origine spermatique, quand l'ICSI est pratiquée avec des spermatozoïdes prélevés dans l'épididyme ou le testicule, ne retrouvent pas d'augmentation du taux de malformations, sauf en ce qui concerne l'hypospadias.

Risques épigénétiques

Des données rétrospectives ont suggéré que l'AMP était associée à une survenue plus fréquente de maladies rares touchant les gènes soumis à empreinte parentale, comme les syndromes de Beckwith-Wiedemann (BWS), Willi-Prader ou de Silver-Russel. Ces études, fondées sur des registres, à partir de questionnaires envoyés à des familles d'enfants atteints, comportent des biais d'analyse. L'ensemble des travaux rapportent pour le BWS un risque 4 à 9 fois plus élevé chez les enfants conçus par AMP. Ces résultats, à confirmer, suggèrent que les techniques seraient susceptibles d'altérer les mécanismes de régulation des gènes.

Développement staturo-pondéral et psychomoteur

La récente méta-analyse de Ludwig constitue, entre autres, une revue de l'ensemble des études avec cas contrôle sur le développement des enfants issus de l'AMP [35].

L'immense majorité des études confirment la normalité de leur développement staturo-pondéral jusqu'à la puberté. 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.

Les premières données concernant le développement psychomoteur ont été alarmistes, dans le sens d'un risque accru d'infirmité motrice cérébrale, ce risque disparaissant néanmoins après ajustement sur les grossesses multiples et la prématurité. Des contradictions

ont émergé au fil du temps dans des travaux méthodologiquement proches : une étude rétrospective suédoise portant sur 5 680 enfants après FIV-ICSI appariés à des enfants conçus naturellement décrit une augmentation des séquelles neurologiques, même chez les singletons, tandis qu'une étude contemporaine menée au Danemark affirme l'absence de risque de séquelles neurologiques pour les enfants FIV-ICSI à 7 ans, même issus de grossesse gémellaire !

Les observations alarmantes n'ont pas été confirmées par la suite et il semble que les développements tant comportemental (étudié jusqu'à l'âge de 8 ans) que mental (étudié jusqu'à l'âge de 5 ans) ne diffèrent pas chez ces enfants de ceux des enfants naturels. 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

Pathologies médicales et chirurgicales

Aucune des études ne trouve de problème de santé spécifique à 5 ans ni d'augmentation de problèmes de vision ou d'audition [11]. Quelques études détaillent cependant un surcroît d'hospitalisations de la petite enfance. Aucune pathologie chronique n'émerge. Sur le plan chirurgical, on note seulement une fréquence accrue des interventions mineures ou à prédominance génito-urinaires chez les garçons jusqu'à 5 ans.

Cancer

Une méta-analyse effectuée en 2007 avait exclu l'association entre fréquence élevée de cancer chez l'enfant et l'AMP. Quelques études ont néanmoins rapporté une incidence accrue de rétinoblastome (x 5) chez les enfants conçus par FIV ou ICSI, posant la question de son origine épigénétique. 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 AMP. Il s'agissait principalement de cancers hématologiques, de tumeurs de l'œil ou du système nerveux central. Les auteurs insistent sur la nécessité de confirmer ces constatations par d'autres études [27].

Conclusion

Les enfants issus de l'AMP forment désormais une population mondiale conséquente. Une des difficultés de l'évaluation de leur santé réside dans le fait qu'il est difficile d'étudier un facteur isolément, et que de nombreux facteurs confondants peuvent fausser les conclusions.

La FIV et l'ICSI génèrent une augmentation des pathologies néonatales — prématurité, hypotrophie —, y compris, quoique de façon modérée, chez les enfants uniques, mais il faut retenir la responsabilité majeure des naissances multiples dans les pathologies et leurs séquelles sur la santé ultérieure des enfants.

Aucune étude n'incrimine plus l'ICSI que la FIV dans la survenue d'anomalies de la santé et du développement

des enfants, contrairement aux craintes initiales. L'origine des spermatozoïdes n'est facteur d'aucune spécificité. La congélation embryonnaire n'est pas à l'origine de perturbation de la santé néonatale.

L'analyse du taux de malformations dans la littérature est extrêmement délicate en raison de variations méthodologiques importantes et de défaut de population témoin répondant au même suivi. La tendance qui se dégage des études va cependant vers un taux de malformations majeures augmenté, principalement lié à des malformations urogénitales et aux cardiopathies. Il existe également un excès de syndromes génétiques rares, secondaires à des phénomènes épigénétiques, comme le BWS et le rétinoblastome.

Les données actuelles concernant la santé et le développement staturo-pondéral et psychomoteur des enfants nés après AMP sont rassurantes. Les données concernant la puberté sont encore rares mais rassurantes, rien n'est par contre connu sur la fertilité de cette génération née de parents infertiles. Concernant les cancers, il n'y a pas à ce jour de risque global formellement identifié, même si des études récentes nous incitent à la vigilance.

La poursuite des suivis de cohortes d'enfants semble nécessaire, mais justifie d'une attention particulière vis-à-vis du retentissement possible sur la vie des familles concernées. ○

AMP Vigilance en France : objectifs, missions et résultats

La vigilance relative à l'assistance médicale à la procréation (AMP Vigilance) est une vigilance récente dont la mise en place a été demandée par le législateur au travers de la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique et sa mise en œuvre confiée à l'Agence de la biomédecine. Les dispositions réglementaires prises ultérieurement au regard de la loi ont également intégré les exigences européennes en matière de notification des effets et incidents indésirables graves établies dans les directives 2004/23 et 2006/86 (cf. encadré). Cette nouvelle vigilance s'inscrit dans le cadre de l'exercice des prérogatives régaliennes concernant la sécurité des patients, précisément dans le champ de la veille et de la sécurité sanitaire appliquées à l'assistance médicale à la procréation (AMP). Il doit être souligné le choix de confier cette vigilance à l'Agence de la biomédecine, agence sanitaire mise en place en 2005, qui d'une part a pour missions d'améliorer la qualité et la sécurité sanitaire dans ses domaines de compétences, d'autre part ne dispose d'aucun pouvoir direct de police sanitaire à l'instar notamment de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) ou des agences régionales de santé (ARS). Le dispositif ainsi créé doit contribuer à améliorer la sécurité des patients et des couples qui ont recours à une activité qui a représenté, pour l'année 2008, 121 515 tentatives regroupant différentes techniques (inséminations, fécondations *in vitro* et transferts d'embryons) et permis la naissance de plus de 20 000 enfants pour cette même année [4].

Dispositif

Le dispositif d'AMP Vigilance a pour objet la surveillance des incidents relatifs aux gamètes, aux tissus germinaux

et aux embryons utilisés à des fins d'assistance médicale à la procréation 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. Son périmètre porte sur les éléments du corps humain concernés mais également les pratiques liées à l'utilisation de ces éléments dans le cadre de l'AMP. Le dispositif ainsi que l'obligation de signalement sont définis législativement et réglementairement (cf. encadré p. 56).

Le dispositif national est construit selon deux niveaux (figure 1) :

- Un niveau local représenté par les centres cliniques et/ou biologiques ayant une activité d'AMP. En 2008, 105 centres clinico-biologiques et 108 laboratoires étaient autorisés à pratiquer une ou plusieurs activités d'AMP. Chaque centre a l'obligation de désigner un correspondant local d'AMP Vigilance (CLA) qui remplit le rôle de déclarant et assure la mise en œuvre interne du dispositif au niveau du centre (cf. encadré). Au niveau local, c'est un acteur clé du dispositif car il déclare sans délai à l'Agence de la biomédecine tout incident ou effet indésirable, coordonne les investigations et les alertes en lien avec les autres professionnels — cliniciens et biologistes —, organise la gestion locale des informations recueillies, conduit les investigations nécessaires et communique, si besoin, avec les autres correspondants des vigilances sanitaires concernés. Il est également l'interlocuteur privilégié du niveau national, destinataire d'alertes descendantes ou dans le cadre d'investigations ou d'enquêtes consécutives aux déclarations.

- Un niveau national représenté par l'Agence de la biomédecine qui est destinataire de toutes les déclarations d'incidents et effets indésirables, des résultats

Hervé Creusvaux
Gaëlle Lemardeley
Ann Pariente-Khayat
Agence
de la biomédecine