E.P.U. DE L'HÔPITAL ARMAND TROUSSEAU

Les enfants nés après assistance médicale à la procréation (AMP) : quelle importance pour le pédiatre ?

→ L. FOIX-L'HÉLIAS[1, 2], M. GRYNBERG[3, 4, 5], B. DUCOT[6, 7], N. FRYDMAN[3, 4], V. KERBRAT[3], D. MITANCHEZ[2], J. BOUYER[6, 7], P. LABRUNE[8]

Depuis la naissance d'Amandine en 1982, premier bébé français né après fécondation in vitro (FIV), l'assistance médicale à la procréation (AMP) a connu un essor considérable. A ce jour, on estime qu'en France plus de 50 000 enfants naissent chaque année après AMP. La FIV fait désormais partie de l'arsenal thérapeutique classique de la prise en charge de l'infertilité. Si différents tests biologiques ou biochimiques sont indispensables et nécessaires à la réalisation de la FIV, le succès d'une assistance médicale à la procréation ne s'évalue pas sur un taux d'embryons ou un taux de grossesses, mais sur la naissance d'un enfant bien portant. C'est d'emblée poser la question de la nécessité d'un suivi particulier de ces enfants. Ces enfants ont-ils un risque de complications spécifiques ?

Sur le plan périnatal, les données de FIVNAT, régulièrement mises à jour, permettent de schématiser les caractéristiques de ces enfants : ils ont un risque de prématurité multiplié par 5, un risque d'hypotrophie multipliées par 3 et la conjugaison de l'augmentation de ces deux taux conduit à un taux d'hospitalisation multipliée par 3 et une mortalité néonatale multiplié par 6. Ces complications périnatales augmentées sont majoritairement attribuées aux grossesses multiples plus fréquentes.

A plus long terme, les complications spécifiques que ces enfants pourraient rencontrer doivent être évaluées :

> Sur un plan médical, des études, dont certaines récentes, ont soulevé des débats concernant le taux de malformations, les risques augmentés d'anomalies chromosomiques, le risque de tumeur (rétinoblastome), le développement staturo-pondéral des enfants conçus par FIV. Toutes ces études sont sujettes à discussion.

> Sur le plan psychologique, ces enfants longtemps très attendus sont souvent surinvestis par leur famille. Une évaluation de leur développement psychoaffectif, de l'existence de troubles alimentaires ou du sommeil et de leur intégration scolaire est particulièrement souhaitable.

Il apparaît à de nombreuses équipes qu'un suivi semble nécessaire afin de valider ou non l'existence de complications spécifiques à plus long terme. Le suivi de ces enfants nécessite un recueil d'informations auprès des familles et du médecin traitant. Il nécessite également un examen clinique et implique de facto un travail pluridisciplinaire. L'existence de bases de données est une aide précieuse à ce genre d'étude. Il apparaît donc que le suivi de ces enfants est nécessaire afin d'être en mesure d'affirmer que leur devenir n'est pas différent de celui des enfants issus de grossesses spontanées tout en insistant sur le fait que suivre les enfants conçus par FIV ne doit en aucune manière conduire à une surmédicalisation ni à une stigmatisation.

Contexte

A ce jour, on estime qu'un peu plus de trois millions d'enfants sont nés dans le monde après AMP dont plus de 200 000 après FIV. En France, l'AMP représente chaque année un peu plus de 5 % des naissances, c'est-à-dire environ 50 000 enfants. Depuis la naissance d'Amandine en 1982, premier bébé FIV français, d'autres naissances marquantes ont témoigné de l'essor considérable de l'AMP :
– 1986, Guillaume et Sarah nés après congélation embryonnaire ;

– 2000, Valentin, premier enfant né après diagnostic préimplantatoire (DPI) ;
– 2003, Iris, premier bébé né après maturation in vitro (MIV).

Si la FIV fait désormais partie de l'arsenal thérapeutique classique de la prise en charge de l'infertilité, de nouvelles techniques ne cessent de se développer, permettant une meilleure prise en charge des couples en désir d'enfant.

Différents examens biologiques, biochimiques ou génétiques sont souvent nécessaires, mais pour le pédiatre, le succès d'une AMP s'évalue non pas sur un taux d'embryons ou sur un taux de grossesses, mais sur la naissance et le développement d'un enfant bien portant. Dès lors, la question d'un suivi particulier de ces enfants s'est posée afin de s'assurer que leur devenir n'est pas différent de celui d'enfants issus de grossesses spontanées.

L'arsenal thérapeutique du médecin

1. FIV : fécondation in vitro "classique"

Cette technique repose sur une stimulation ovarienne par des gonadotrophines exogènes permettant d'obtenir plusieurs ovocytes matures qui sont ensuite recueillis par ponction échoguidée. La fécondation est réalisée en mettant en contact dans une éprouvette les ovocytes recueillis et les spermatozoïdes. Cela suppose que les spermatozoïdes sont en quantité et qualité suffisantes.

L'objectif est d'obtenir des embryons qui seront ultérieurement transférés dans la cavité utérine. Les embryons surnuméraires éventuels sont congelés pour des transferts ultérieurs.

Pendant des années, on a transféré classiquement trois embryons, mais parfois bien plus afin d'augmenter les chances d'obtenir une grossesse. Devant les risques majeurs liés aux grossesses multiples, les équipes ont revu leurs pratiques et ont adapté leur politique de transfert [1].

2. ICSI : intra-cytoplasmic sperm injection

Il s'agit d'une FIV avec micro-injection du spermatozoïde dans l'ovule. Cette technique nécessite l'intervention du biologiste qui devra sélectionner un seul spermatozoïde à injecter dans l'ovocyte pour induire la fécondation. Initialement réservée à l'infertilité masculine, l'ICSI est parfois proposée maintenant en cas d'échecs inexpliqués de FIV classique. Développée en France dans les années 90, les femmes subissaient une amniocentèse systématique devant les craintes d'anomalies chromosomiques plus élevées. Les données étant très rassurantes, l'amniocentèse n'est plus systématique depuis 1996.

L'ICSI représente actuellement jusqu'à 60 % des techniques d'assistance médicale à la procréation.

3. IMSI : intra-cytoplasmic magnified sperm injection

Cette technique est une ICSI classique qui utilise un très fort grossissement (x 10 000) en haute résolution afin de mieux visionner les spermatozoïdes et assurer une meilleure détection de leurs anomalies de structure.

4. MIV : maturation in vitro

Contrairement à la FIV classique où les ovocytes sont recueillis à un stade mature après stimulation ovarienne, cette technique utilise des ovocytes immatures et leur maturation est alors effectuée in vitro par le biologiste [2].

Cette technique est principalement réservée aux patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques ou aux patientes ayant présenté un syndrome d'hyperstimulation sévère lors d'une fécondation in vitro "classique".

6. DPI : diagnostic préimplantatoire

Le DPI a pour objectif de permettre à des parents ayant un risque établi de transmission d'une anomalie génétique grave (par exemple la mucoviscidose) d'avoir des enfants indemnes de cette anomalie [3].

Le DPI étudie les caractéristiques génétiques d'un embryon âgé de trois jours. Il est né de la pratique de la FIV et du développement des techniques de biologie et de cytogénétique moléculaires permettant une analyse génétique sur cellule unique. L'anomalie chromosomique ou la présence d'une mutation dans un gène sont alors détectées, permettant d'orienter le transfert in utero du ou des embryons sains.

L'avantage du DPI est d'éviter un diagnostic prénatal et son corollaire qu'est, le cas échéant, l'épreuve douloureuse d'une interruption médicale de grossesse (IMG) comme c'est le cas par exemple pour les couples ayant déjà un enfant atteint de mucoviscidose.

La pratique du DPI a débuté dans le monde il y a une quinzaine d'années environ. Depuis, plusieurs centaines d'enfants sont nés après utilisation de cette technique. Sa pratique demeure néanmoins toujours très restreinte et, en France, le DPI n'est autorisé que dans trois centres (Clamart, Strasbourg, Montpellier).

Face à l'évolution technologique, les équipes médicales sont confrontées d'une part à l'évaluation de ces techniques et d'autre part à l'analyse des éventuels retentissements sur la santé des enfants qui en sont issus.

Suivi des enfants : que faut-il surveiller et pourquoi ?

1. Les objectifs de cette surveillance

Les objectifs sont multiples :
– être en mesure de détecter et d'expliquer d'éventuels problèmes de santé ;

E.P.U. de l'hôpital Armand Trousseau

– pouvoir prendre en compte les conséquences de l'AMP : grossesses multiples plus fréquentes, ou le terrain même de l'infertilité ;
– pouvoir affirmer que si on ne décèle pas de problème de santé particulier, c'est qu'il n'y en a effectivement pas et que ce résultat n'est pas lié aux conditions de réalisation du suivi (mauvais indicateurs utilisés, mauvais protocole de suivi).

Il n'y a pas ou peu d'hypothèses physiopathologiques fortes, mais plusieurs raisons justifient néanmoins le suivi de ces enfants. Elles s'articulent autour de trois axes principaux :

> Les conséquences des techniques utilisées :
– production des ovocytes obtenus par stimulation hormonale ;
– manipulation des gamètes in vitro ;
– suppression des processus naturels de sélection ;
– milieu de culture des embryons ;
– politique de transfert des embryons.

> Les conséquences de l'hypofertilité parentale :
– transmission possible de l'infertilité aux enfants.

> Les conséquences du parcours d'infertilité des parents :
– longs délais d'attente, enfant "surinvesti".

De fait, le suivi de ces enfants s'attache à dépister des problèmes de nature médicale : malformations congénitales, anomalies chromosomiques, trouble de la croissance, cancer. Mais on doit également s'intéresser aux questions de nature psychologique : développement psychoaffectif, connaissance ou non du mode de conception (problème du don de gamète).

2. Les données

De nombreuses études se sont intéressées au devenir des enfants de l'AMP, mais les résultats sont parfois contradictoires [4, 5].

>>> Données périnatales

Quelle que soit la méthode utilisée, les grossesses obtenues chez les patientes infertiles sont à risque plus élevé de complications périnatales (prématurité, hypotrophie, mortalité néonatale). Ce devenir néonatal, moins favorable que celui d'enfants issus de grossesses spontanées, est difficile à attribuer aux traitements mêmes de l'infertilité. On évoque plutôt le terrain de l'infertilité (âge maternel élevé, infertilité masculine) ou le rôle des grossesses multiples [4].

>>> Malformations congénitales et anomalies chromosomiques

L'étude des malformations congénitales est particulièrement difficile, car les publications sont peu comparables entre elles [6] : les fausses couches ne sont pas toujours bien documentées, les définitions des malformations mineures et majeures ne sont pas toujours homogènes.

Certaines études sont rassurantes et ne rapportent pas d'augmentation significative des malformations [7, 8], mais d'autres ont néanmoins montré une augmentation du risque de malformations congénitales [6, 9-11].

>>> Développement psychomoteur et croissance

Les études récentes portant sur la croissance et le développement de l'enfant sont globalement rassurantes [10, 12-14]. Mais là encore, les difficultés méthodologiques des études (groupe témoin, durée de suivi variable, perdus de vue) exigent la prudence devant l'extrapolation des résultats.

>>> Maladies de l'empreinte

Récemment, quelques publications ont rapporté une relation entre AMP et pathologies liées à l'empreinte génétique chez l'homme [15]. L'empreinte parentale est la non-équivalence des deux génomes parentaux. Ce phénomène concerne différentes régions autosomiques et joue un rôle majeur dans le développement et la croissance du fœtus. Les syndromes de Wiedemann-Beckwith, de Willi-Prader ou d'Angelman sont en rapport avec des anomalies génétiques ou épigénétiques de régions chromosomiques soumises à empreinte parentale. Récemment, l'AMP a été incriminée dans l'augmentation de l'incidence de ces pathologies. L'anomalie mise en évidence est un défaut de méthylation d'un gène maternel, normalement méthylé et non fonctionnel [16].

Il apparaît dès lors important d'évaluer de manière précise si l'AMP comporte un risque d'anomalie épigénétique, notamment de troubles de la méthylation, et si oui, de déterminer si certaines techniques d'AMP sont spécifiquement associées à ce risque.

Evoquant toujours ce même mécanisme, la publication princeps de Moll [17] a fait état d'un risque accru de rétinoblastome chez les enfants nés après FIV. A contrario, une autre étude menée d'après le registre danois des enfants nés après FIV ou ICSI [15] ne retrouve aucune augmentation de maladies de l'empreinte par rapport aux enfants conçus spontanément. L'ensemble de ces pathologies sont des événements très rares (1/15 000-50 000) rendant difficile la mise en évidence d'un rôle éventuel de l'AMP. Une étude récente [18] portant sur la quasi-exhaustivité des cas de rétinoblastome (244 cas de formes non familiales) en France n'a pas retrouvé de risque accru de rétinoblastome en cas de traitement de l'infertilité, y compris la FIV.

Conclusion

A ce jour, des centaines de milliers d'enfants sont nés dans le monde après AMP. Le risque principal de ces enfants est d'être issus d'une grossesse multiple et donc d'être exposés à la prématurité. A

plus long terme, des interrogations subsistent. Sans pour autant les stigmatiser, un suivi de ces enfants est nécessaire afin d'être capable d'affirmer que leur développement ne sera pas différent de celui d'un enfant conçu spontanément.

Les modalités de ce suivi restent à définir : faut-il un suivi exhaustif et prospectif avec mise en place de cohortes comme c'est actuellement le cas pour les enfants DPI ou MIV ? Faut-il mettre en place des études "ad hoc" pour répondre à des questions spécifiques ?

Bibliographie

1. Antoine JM, Audebert A, Avril C *et al.* Traitements de la stérilité et grossesses multiples en France : analyse et recommandations. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité,* 2004 ; 32 : 670-683.
2. Soderstrom-Antilla V, Salokorpi T, Pihlaja M *et al.* Obstetric and perinatal outcome and preliminary results of development of childen born after in vitro maturation of ovocytes. *Human Reproduction,* 2006 ; 21 : 1 508-1 513.
3. Feyereisen E, Romana S, Kerbrat V *et al.* Indications et résultats du diagnostic pré-implantatoire (DPI). *J Gynecol Obstet Biol Reprod,* 2006 ; 35 : 356-372.
4. Schieve L, Rasmussen S, Buck G *et al.* Are children born after assisted reproductive technology at increased risk of adverse health outcomes ? *Obstet Gynecol,* 2004 ; 103 : 1 154-1 163.
5. Anthony S, Buitendijk S, Dorrepaal C *et al.* Congenital malformations in 4,224 children conceived after IVF. *Human Reprod,* 2002 ; 17 : 2 089-2 095.
6. Klemetti R, Gissler M, Phil D *et al.* Children born after assisted fertilization have an increased rate of major congenital anomalies. *Fertility and Sterility,* 2005 ; 84 : 1 300-1 307.
7. Bonduelle M, Liebars I, Dekelelaere V *et al.* Neonatal data on a cohort of 2 899 infants born after ICSI (1991-1999) and of 2 995 infants born after IVF (1983-1999). *Hum Reprod,* 2002 ; 17 : 671-694.
8. Erickson A, Kallen B. Congenital malformations in infants born after IVF : a population-based study. *Hum Reprod,* 2001 ; 16 : 504-509.
9. Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C *et al.* The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N Engl J Med,* 2002 ; 346 : 725-730.
10. Sutcliffe AG, Ludwig M. Outcome of assisted reproduction. *Lancet*, 2007 ; 370 : 351-359.
11. Tararbit K, Houyel L, Bonnet D *et al.* Risk of congenital heart defects associated with assisted reproductive technologies : a population-based evaluation. *Eur Heart J,* 2011 ; 32 : 500-508.
12. Basatemur E, Sutcliffe A. Follow-up of children born after ART. *Placenta,* 2008 ; 29 : 135-140.
13. Basatemur E, Sutcliffe A. Health of IVM children. *J Assist Reprod Genet,* 2011 ; 28 : 489-493.
14. Bonduelle M, Wennerholm U, Loft A *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 : 413-419.
15. Lidegaard O, Pinborg A, Andersen A. Imprinting diseases and IVF : Danish National IVF cohort study. *Human Reprod,* 2005 ; 20 : 950-954.
16. De Baun M, Niemitz E, Feinberg A. Association of in vitro fertilization with Beckwith-Wiedmann syndrome and epigenetic alterations of LIT1 and H19. *Am J Hum Genet,* 2003 ; 72 : 156-160.
17. Moll A, Saskia M, Cruysberg J *et al.* Incidence of retinoblastoma in children born after in-vitro fertilisation. *Lancet*, 2003 ; 361 : 309-310.
18. Foix-L'Helias L, Aerts I, Marchand-Martin L *et al.* Are children born after infertility treatment at increased risk of retinoblastoma ? *Hum Reprod,* 2012 ; 27 : 2 186-2 192.

1 INSERM, UMR S953, Epidemiological Research Unit on Perinatal Health and Women's and Children's Health, PARIS.
2 Hôpital Trousseau, Université Pierre et Marie Curie, UMR S953, PARIS.
3 Service de Gynécologie-Obstétrique et Médecine de la Reproduction, Hôpital Antoine-Béclère, CLAMART.
4 Université Paris-Sud, CLAMART.
5 INSERM, U782, CLAMART.
6 INSERM, CESP Centre for Research in Epidemiology and Population Health, U1018, Reproduction and Child Development, VILLEJUIF.
7 Univ Paris-Sud, UMRS 1018, VILLEJUIF.
8 Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, hôpital Antoine-Béclère, CLAMART.
Université Paris-Sud, LE KREMLIN-BICÊTRE.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.