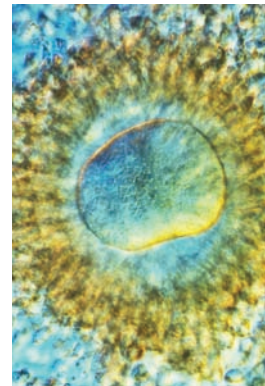


Les enfants de l'ICSI sous la loupe

Christiane Wittemer, Nadejda Machev, Stéphane Viville

> La santé des enfants conçus grâce aux techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) continue à susciter des questionnements. Cet article se propose de refaire le point après de récentes publications. Les auteurs s'accordent sur le fait que les patientes AMP sont en général plus âgées et plus souvent primipares, et présentent une augmentation des pathologies utérines et une anxiété accrue, ce qui résulte en une augmentation du taux de césariennes. Les enfants nés après AMP ont un risque accru d'être hypotrophiques ; bien que cet état soit souvent lié à la survenue de grossesses multiples, les singletons sont également concernés. Concernant le taux de malformations des enfants nés après injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI), les plus importantes études de suivi sont rassurantes. Cependant, des observations ponctuelles font état de défauts d'empreinte génomique, ce qui doit inciter à la vigilance. Enfin, le développement mental des enfants ICSI, de même que leur vécu familial et social, apparaissent similaires à ceux des enfants conçus naturellement. <



Service de biologie de la reproduction, CMCO-SIHCUS, 19, rue Louis-Pasteur, BP 120, 67303 Schiltigheim Cedex, France. viville@igbmc.u-strasbg.fr

après AMP, et en particulier après ICSI. À ce jour, les études concernant le suivi des enfants ICSI restent cependant sujettes à caution du fait d'effectifs limités, de méthodes de suivi non standardisées, de manque de suivi à long terme, d'observateurs multiples ou d'absence de population témoin. Plusieurs articles traitant du sujet sont parus récemment. Nous proposons ici de compléter notre précédente revue de la littérature [1] et de refaire le point sur les risques recensés à ce jour encourus par les enfants nés après AMP, et après ICSI en particulier.

Fréquence plus élevée de césariennes chez les patientes AMP

Depuis leur mise au point, les techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) ont bénéficié à des milliers de couples infertiles. Vingt-cinq ans après l'introduction de la fécondation *in vitro* (FIV) et dix ans après celle de l'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI), la santé des enfants issus d'AMP reste toutefois un sujet controversé. C'est ainsi que le Comité consultatif national d'éthique (CCNE) s'est récemment penché sur les questions éthiques soulevées par le développement de l'ICSI (avis n°75). En effet, certains travaux ont suggéré un taux d'anomalies accru

En comparaison des femmes concevant leur enfant naturellement, celles qui ont recours à une AMP sont plus âgées et moins susceptibles d'avoir eu un enfant auparavant. Dans leur étude, M. Hansen *et al.* analysent trois populations de femmes ayant accouché [2] : les 240 femmes ayant bénéficié d'une ICSI présentaient un âge moyen de $32,6 \pm 4$ ans et 76% d'entre elles étaient primipares ; les 676 femmes ayant subi une FIV avaient un âge moyen de $34,1 \pm 4,6$ ans et 67% étaient primipares ; enfin, l'âge moyen des 4 000 femmes ayant naturellement conçu leur enfant était de $28,2 \pm 4,4$ ans

(différence significative avec les patientes AMP), et 40% d'entre elles étaient primipares (différence significative avec les patientes AMP).

Outre ces caractéristiques d'âge et de parité chez les patientes AMP, l'enfant est né par césarienne dans 35,1% des cas d'ICSI *versus* 24,0% des grossesses naturelles ($p < 0,0015$) chez A.G. Sutcliffe *et al.* [3]; par ailleurs, on retrouve 42,1% de césariennes chez les patientes AMP *versus* 27,6% pour la population témoin ($p < 0,001$) chez Z. Kosinsky *et al.* [4]. Ce recours plus fréquent à la césarienne en cas de grossesse après AMP s'explique notamment par la coexistence de plusieurs facteurs : l'anxiété des couples et des obstétriciens devant ces grossesses dites « précieuses », les caractéristiques d'âge et de parité des patientes infertiles ainsi que la fréquence accrue de pathologies utérines.

Hypotrophie à la naissance

Le risque accru d'avoir un enfant de faible poids de naissance après une AMP est le plus souvent lié à la survenue de grossesses gémellaires ou triples. Cependant, une importante étude américaine [5] a comparé 42 463 enfants, nés en 1996 et 1997 après AMP, à 3 389 098 enfants conçus naturellement, nés en 1997. Parmi les singletons nés par AMP après 37 semaines d'aménorrhée, 12,8% avaient un poids de naissance inférieur à 2 500 g, soit un risque d'hypotrophie 2,6 fois supérieur à celui observé chez les nouveau-nés conçus naturellement. Pour les auteurs de cette étude, les différences observées, en particulier au niveau de l'âge maternel, de la parité ou de l'âge gestationnel à l'accouchement, ne suffisent pas à expliquer l'augmentation importante du risque d'hypotrophie des enfants nés après AMP. Pour les jumeaux, aucune différence de poids n'a été retrouvée entre les deux populations. Parmi les différentes techniques d'AMP, les enfants nés après ICSI sont moins hypotrophiques qu'après une FIV classique. Une autre étude de cohorte a été réalisée en Suède [6], comparant 5 856 enfants nés après AMP entre 1992 et 1995 à 1 505 724 enfants nés dans la population générale pendant cette même période. Parmi les singletons nés après AMP, 9% avaient un poids de naissance inférieur à 2 500 g, contre seulement 3,6% des nouveau-nés issus de la population témoin.

Le nombre plus élevé d'enfants hypotrophiques issus d'AMP semble plus lié à des caractéristiques inhérentes aux femmes ayant subi des traitements d'infertilité mais aussi à des facteurs utérins défavorables plutôt qu'aux techniques elles-mêmes, encore qu'une implication des gonadotrophines humaines administrées lors de l'AMP soit évoquée par certains auteurs [5].

Malformations congénitales, anomalies chromosomiques

Dans des études antérieures analysant la santé des enfants ICSI, l'incidence des malformations majeures détectées à la naissance ou pendant la période néonatale était comprise entre 0,95% et 3,6%, et n'apparaissait pas significativement différente de l'incidence observée chez les enfants issus de FIV ou attendue dans la population générale.

Une étude australienne [2] a comparé le taux de malformations congénitales majeures diagnostiquées à un an de vie chez 4 000 enfants conçus naturellement, ainsi que chez 837 enfants nés après FIV classique et chez 301 enfants nés après ICSI, entre 1993 et 1997. Ce travail tient compte des interruptions médicales de grossesse (IMG); toutes les observations sont colligées par un pédiatre indépendant ne connaissant pas le mode de conception des enfants. Les taux d'anomalies sont respectivement de 9% pour les FIV, 8,6% pour les ICSI et 4% dans la population générale : la différence est significative entre les enfants AMP (FIV + ICSI) et ceux conçus naturellement ($p < 0,001$). Pour éviter tout biais méthodologique, un ajustement a été effectué sur l'âge maternel, la parité, le sexe et l'âge de l'enfant au moment du diagnostic. Après ajustement, l'*odds ratio* d'anomalies est de 2,0 pour les ICSI (intervalle de confiance à 95% compris entre 1,3 et 3,2) comme pour les FIV (intervalle de confiance à 95% compris entre 1,5 et 2,9). Les anomalies les plus fréquentes sont chromosomiques et musculosquelettiques. Les statistiques restent valables si on limite les populations aux singletons. Bien que le nombre de cas dans les différentes catégories étudiées reste, une fois de plus, limité, et que le type d'anomalies retrouvées ne soit pas concordant avec les études antérieures, ce travail fait date et relance la polémique sur la santé des enfants issus d'AMP en général.

Au chapitre des inquiétudes, il faut mentionner les études rapportant un risque accru de développement de rétinoblastomes ou de défauts de l'empreinte génomique (EG) (→). Ainsi, une étude néerlandaise rapporte une incidence augmentée de rétinoblastomes chez des enfants conçus par FIV [7]. Cinq nouveaux cas ont été diagnostiqués entre novembre 2000 et février 2002, ce qui représente une augmentation du risque de 7,2%, ou 4,9%, selon que l'on considère que 1,0%, ou 1,5%, des enfants sont conçus par FIV aux Pays-Bas. Cependant, deux autres études ne font état que d'une légère [8] augmentation du risque de cancer chez les enfants conçus par FIV, voire d'une absence d'augmentation

(→) m/s
2000, n° 16,
p. 336

[9]. Plusieurs articles rapportent quant à eux une augmentation du nombre de syndromes liés à un défaut d'EG. Ainsi, trois cas d'enfants conçus par ICSI présentant un syndrome d'Angelman [10, 11] et 7 cas d'enfants conçus soit par ICSI (5 cas), soit par FIV (2 cas) atteints d'un syndrome de Beckwith-Wiedemann [12] ont été décrits. Cette dernière observation soulève la question du risque potentiel de défaut d'EG: serait-il lié aux conditions de culture des embryons lors de la pratique de la FIV, ou bien à un défaut de la gamétogenèse impliquant une ontogenèse de l'EG perturbée? Les deux hypothèses n'étant pas exclusives.

En revanche, plusieurs études récentes ayant recherché l'existence d'anomalies chez des enfants nés après AMP sont rassurantes. Ainsi, U.B. Wennerholm *et al.* ont comparé les malformations congénitales de 1008 enfants ICSI nés entre 1993 et 1998 (dont 400 jumeaux) à 5 446 enfants FIV, en prenant comme référence le registre national de l'ensemble des enfants nés en Suède pendant la même période [13]. Si les enfants ICSI semblent avoir un taux de malformations augmenté, celui-ci est essentiellement lié à la prématurité, du fait des grossesses gémellaires ou triples. La seule malformation anormalement fréquente chez les enfants ICSI *versus* FIV est l'hypospadias (7/1 008 *versus* 13/5 446, mais $p > 0,05$). De même, les conclusions de S. Anthony *et al.* [14] sur les malformations observées chez 4 224 enfants nés après AMP (FIV et ICSI) comparées à celles de 314 605 enfants conçus naturellement sont rassurantes. En effet, si une légère augmentation du risque de malformation congénitale est bien observée chez les enfants AMP, cette différence est à imputer aux mères qui présentent des particularités en termes d'âge et de parité. De plus, les enfants nés après AMP font l'objet d'une surveillance spéciale, ce qui explique que certains problèmes mineurs soient détectés chez eux alors que parents et pédiatres se posent moins de questions chez les enfants conçus naturellement.

Les travaux de M. Bonduelle *et al.*, qui font régulièrement le point sur les enfants nés après FIV et ICSI dans le centre d'AMP de Bruxelles, présentent les données concernant 2 889 enfants ICSI et 2 995 enfants FIV [15]. Ce travail montre que l'issue des grossesses FIV est la même que celle des grossesses ICSI, et que la santé des enfants ICSI et leur taux de malformations majeures sont similaires à ceux des enfants FIV. Cette étude ne compare pas les enfants FIV ou ICSI à ceux conçus naturellement, mais démontre que la technique d'ICSI en elle-même n'est pas plus délétère que la FIV. En ce qui concerne la santé des enfants ICSI, la qualité et l'origine du sperme (qu'il soit éjaculé, épидидymaire, testiculaire ou congelé) ne semblent pas jouer de rôle. Cette

observation confirme l'étude de A.G. Sutcliffe *et al.* [3] concernant 201 enfants ICSI. L'équipe de Bruxelles a également étudié le profil de méthylation du locus 15q11-q13 chez 92 enfants nés après ICSI. L'objet de cette étude [16] était de mettre en évidence un défaut d'EG dans la région impliquée dans le syndrome d'Angelman et de Prader-Willi : cette recherche a été négative chez tous les enfants étudiés.

La multiplication des études portant sur un grand nombre de cas apporte des éléments de réflexion quant à l'innocuité des techniques d'AMP sur la santé des enfants. La spécificité de la technique d'ICSI en elle-même ne paraît pas responsable de conséquences délétères.

Développement psychomoteur et mental

Le développement mental à l'âge de 5 ans des enfants nés après ICSI est similaire à celui des enfants FIV et des enfants conçus naturellement : cette conclusion ressort d'une étude australienne ayant mesuré le quotient intellectuel (QI) de 97 enfants ICSI, 80 enfants FIV et 110 enfants témoins [17]. Il est intéressant de noter que cette équipe avait conclu en 1998 à un retard de développement à un an des enfants ICSI, par rapport aux enfants FIV ou à ceux conçus naturellement [18], sur la base d'un score abaissé au test de Bayley. Ce même test appliqué par M. Bonduelle *et al.* [19] à 439 enfants ICSI et 207 enfants FIV âgés de deux ans n'a révélé aucune différence dans le développement psychomoteur des enfants ICSI comparés aux enfants FIV. Une étude anglaise très rigoureuse [3] a été menée sur des enfants âgés de deux ans, 208 nés après ICSI et 221 nés sans AMP ; tous ces enfants ont été examinés par le même pédiatre et des informations périnatales et sociodémographiques ont été collectées : les résultats recueillis montrent que les enfants ICSI ne sont pas différents des enfants conçus naturellement.

Les séquelles neurologiques des enfants nés après AMP entre 1982 et 1995 ont été recherchées dans une étude suédoise [20] qui a comparé 5 680 enfants AMP, âgés de 18 mois à 14 ans, à 11 360 enfants conçus naturellement. La différence éventuelle entre FIV et ICSI n'a pas été mesurée. Les enfants nés après AMP sont plus fréquemment sujets à des problèmes neurologiques, du type paralysie spastique centrale, que les enfants conçus naturellement, même après ajustement sur le poids de naissance, l'âge gestationnel, le sexe, l'âge maternel et la parité. Bien que cette augmentation des problèmes neurologiques soit en grande partie liée au taux élevé de grossesses gémellaires ou triples et à la prématurité qui leur est associée, les auteurs n'excluent pas un effet de la procédure d'AMP elle-même.

Autre étude, autre conclusion: une équipe italienne [21] a évalué le développement à 2 ans de 124 enfants issus d'ICSI, 111 de FIV et 146 conçus naturellement, et a cru déceler une verbalisation plus précoce des enfants AMP, qui pourrait sans doute être liée à un environnement familial différent (niveau social, valeur de l'enfant tant désiré, etc.).

Ces travaux démontrent bien, si besoin était, la nécessité d'établir un suivi rigoureux des enfants nés après AMP.

Vie de famille et développement social

L'infertilité est une situation difficile à vivre pour un couple, et ses aspects psychologiques ont été abondamment étudiés (pour revue voir [22]). Les relations entre les enfants issus d'AMP et leurs parents ont fait l'objet de nombreuses études (pour une revue de la littérature, voir [23]), qui dans l'ensemble donnent des résultats rassurants. Selon H. Colpin et S. Soenen [23], qui ont suivi 31 familles FIV et 31 familles témoins, l'attitude des enfants AMP que ce soit en famille ou à l'école ne présente pas de particularités. De même, dans une étude de I. Place et Y. Englert [24] concernant 66 familles ICSI, 52 familles FIV et 59 familles témoins, les parents AMP apparaissaient tout naturellement aptes à assumer leur rôle de parents. S. Golombok *et al.* se sont intéressés aux enfants de 11-12 ans issus soit de FIV (102 cas), soit d'insémination avec sperme de donneur (94 cas), soit adoptés (102 cas), soit conçus naturellement (102 cas), et ont constaté qu'à l'approche de l'adolescence, les enfants AMP sont des enfants «comme les autres» [25]. Par ailleurs, l'impact d'une grossesse multiple sur la vie de famille et ses conséquences socioéconomiques sont connues [26], et l'ICSI est, au même titre que la FIV, pourvoyeuse de ces grossesses à risque.

Conclusions

Depuis que la FIV, puis l'ICSI, sont devenues des traitements largement répandus de l'infertilité, des interrogations concernant la santé des enfants nés de ces pratiques se sont posées. De multiples études ont été publiées, avec des résultats parfois contradictoires. Un certain nombre de conclusions paraissent cependant émerger.

Les patientes incluses dans un protocole AMP présentent certaines spécificités par rapport aux femmes concevant spontanément : ainsi, il est bien établi que les femmes AMP sont en général des primipares, plus âgées ; le profil psychologique de ces femmes ne doit pas non plus être négligé.

Les grossesses obtenues par AMP se terminent plus fréquemment par une césarienne que les grossesses spontanées. Lors des tentatives d'AMP, le transfert de plusieurs embryons est généralement réalisé. Bien qu'une évolution s'amorce pour transférer moins d'embryons, les grossesses multiples restent fréquentes et constituent un facteur de risque obstétrical et néonatal important. Les naissances prématurées et le petit poids de naissance sont observés avec une fréquence accrue dans les grossesses AMP, même en cas de grossesse unique.

En ce qui concerne les risques de malformation encourus par les enfants issus d'AMP, en général, et d'ICSI en particulier, sont-ils inhérents à la technique d'AMP ou liés au terrain d'infertilité ? Concernant l'ICSI, aucune étude n'a pu démontrer jusqu'à présent que le caractère invasif de cette technique ou que l'origine du sperme utilisé soient responsables d'anomalies spécifiques chez les enfants. Des questions demeurent posées sur l'augmentation de fréquence de certains types d'anomalies, tels les défauts d'empreinte génomique, pour l'ensemble des enfants nés après une AMP.

Les données concernant le développement psychomoteur et mental des enfants ICSI, ainsi que leur vécu familial et social, sont rassurantes : les enfants, qu'ils soient issus de FIV ou d'ICSI, sont des enfants comme les autres. ♦

SUMMARY

Follow-up of children born by ICSI

The debate concerning the health of children conceived by artificial reproduction technology (ART) continues. Among these techniques, intracytoplasmic sperm injection (ICSI) is the subject of most attention. Indeed, several studies have concentrated on the evaluation of risks associated with ICSI. The publication of a few recent articles on the subject is providing an opportunity to reconsider the situation. Generally, women conceiving via ART are older, more often primipar and present increased rates of uterine pathologies compared to women conceiving naturally. Furthermore, ART pregnancies are sources of anxiety resulting in a significant increase rates of caesarean section. ART children present an increased risk of low birth rate often linked to multiple pregnancy, but this is also true for singleton pregnancy. Major studies have not revealed a significantly increased rate of malformations in ICSI children. However, sporadic observations of errors in genomic imprinting or of rare tumors in children conceived by ICSI point to a need for increased vigilance of ICSI practices. Finally, the mental development, the family and social life of ICSI children appears similar to children conceived naturally. ♦

RÉFÉRENCES

1. Guenedal ML, Falquet C, Warter S, et al. Les risques liés à l'injection intracytoplasmique du spermatozoïde (ICSI). *Med Sci (Paris)* 2001 ; 17 : 44-53.
2. Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, Webb S. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and *in vitro* fertilization. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 725-30.
3. Sutcliffe AG, Taylor B, Saunders K, et al. Outcome in the second year of life after *in vitro* fertilisation by intracytoplasmic sperm injection : a UK case-control study. *Lancet* 2001 ; 357 : 2080-4.
4. Kozinsky Z, Orvos H, Zadori J, et al. Is assisted reproduction a risk factor for singleton pregnancy? *18th annual meeting of the ESHRE*. Vienna : ESHRE, 2002 : 51 (abstract).
5. Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, et al. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 731-7.
6. Bergh T, Ericson A, Hillensjo T, et al. Deliveries and children born after *in vitro* fertilisation in Sweden 1982-95 : a retrospective cohort study. *Lancet* 1999 ; 354 : 1579-85.
7. Moll AC, Imhof SM, Cruysberg JR, et al. Incidence of retinoblastoma in children born after *in vitro* fertilisation. *Lancet* 2003 ; 361 : 309-10.
8. Bruinsma F, Venn A, Lancaster P, et al. Incidence of cancer in children born after *in vitro* fertilization. *Hum Reprod* 2000 ; 15 : 604-7.
9. Klip H, Burger CW, De Kraker J, et al. Risk of cancer in the offspring of women who underwent ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod* 2001 ; 16 : 2451-8.
10. Cox GF, Burger J, Lip V, et al. Intracytoplasmic sperm injection may increase the risk of imprinting defects. *Am J Hum Genet* 2002 ; 71 : 162-4.
11. Orstavik KH, Eiklid K, Van Der Hagen CB, et al. Another case of imprinting defect in a girl with Angelman syndrome who was conceived by intracytoplasmic semen injection. *Am J Hum Genet* 2003 ; 72 : 218-9.
12. Debaun MR, Niemitz EL, Feinberg AP. Association of *in vitro* fertilization with Beckwith-Wiedemann syndrome and epigenetic alterations of LIT1 and H19. *Am J Hum Genet* 2003 ; 72 : 156-60.
13. Wennerholm UB, Bergh C, Hamberger L, et al. Incidence of congenital malformations in children born after ICSI. *Hum Reprod* 2000 ; 15 : 944-8.
14. Anthony S, Buitendijk SE, Dorrepaal CA, et al. Congenital malformations in 4 224 children conceived after IVF. *Hum Reprod* 2002 ; 17 : 2089-95.
15. Bonduelle M, Liebaers I, Deketelaere V, et al. Neonatal data on a cohort of 2 889 infants born after ICSI (1991-1999) and of 2 995 infants born after IVF (1983-1999). *Hum Reprod* 2002 ; 17 : 671-94.
16. Manning M, Lissens W, Bonduelle M, et al. Study of DNA-methylation patterns at chromosome 15q11-q13 in children born after ICSI reveals no imprinting defects. *Mol Hum Reprod* 2000 ; 6 : 1049-53.
17. Leslie G, Cohen J, Gibson FCM, et al. ICSI children have normal development at school age. *18th annual meeting of the ESHRE*. Vienna : ESHRE, 2002 : 3 (abstract).
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 : 1529-34.
19. Bonduelle M, Ponjaert I, Steirteghem AV, et al. Developmental outcome at 2 years of age for children born after ICSI compared with children born after IVF. *Hum Reprod* 2003 ; 18 : 342-50.
20. Stromberg B, Dahlquist G, Ericson A, et al. Neurological sequelae in children born after *in vitro* fertilisation : a population-based study. *Lancet* 2002 ; 359 : 461-5.
21. Fusi F, Rabelloti E, De Santis L, et al. The outcome of ICSI : evaluation of a cohort of 677 babies. *18th annual meeting of the ESHRE*. Vienna : ESHRE, 2002 : 113 (abstract).
22. Wischmann T, Stammer H, Scherg H, et al. Psychosocial characteristics of infertile couples : a study by the «Heidelberg Fertility Consultation Service». *Hum Reprod* 2001 ; 16 : 1753-61.
23. Colpin H, Soenen S. Parenting and psychosocial development of IVF children : a follow-up study. *Hum Reprod* 2002 ; 17 : 1116-23.
24. Place I, Englert Y. The emotional and behaviour development of ICSI children. *18th annual meeting of the ESHRE*. Vienna : ESHRE, 2002 : 4 (abstract).
25. Golombok S, Brewaeys A, Giavazzi MT, et al. The European study of assisted reproduction families : the transition to adolescence. *Hum Reprod* 2002 ; 17 : 830-40.
26. The ESHRE Capri Workshop Group. Multiple gestation pregnancy. *Hum Reprod* 2000 ; 15 : 1856-64.

TIRÉS À PART
S. Viville