

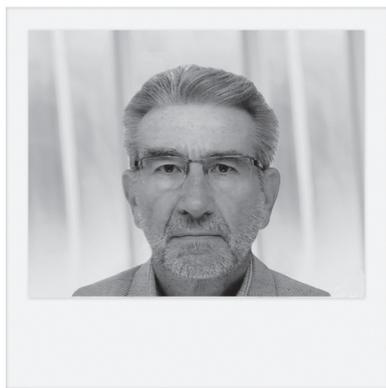
REVUES GÉNÉRALES

Assistance médicale à la procréation

Complications à long terme de l'ICSI : doit-on s'inquiéter ?

RÉSUMÉ : Depuis qu'elles existent, les différentes techniques d'AMP – notamment l'ICSI (*intracytoplasmic sperm injection*) – ont soulevé des questions sur l'avenir à long terme des enfants nés après une grossesse issue de ces pratiques, et de nombreuses publications ont débattu de ces questions. Cet article fait le point sur les données les plus récentes concernant les trois risques principaux de l'ICSI : risque de cancer, risque pour la santé mentale, risque malformatif.

Les données actuelles sont globalement rassurantes : il n'y a pas, chez les enfants nés après ICSI, de risque particulier de cancer ou de troubles mentaux ; seul existe peut-être un surrisque de malformation congénitale grave dont les futurs parents doivent être préalablement informés. Cependant, ce surrisque est de peu d'importance, et les principales malformations concernées conservent un risque de survenue très faible en valeur absolue.



→ **F. GOLD**

Professeur de Pédiatrie, Faculté de médecine Pierre-et-Marie-Curie, PARIS.

Selon le rapport d'activité annuel d'assistance médicale à la procréation (AMP) 2011 de l'Agence de la biomédecine (dernier rapport publié), 23 127 enfants sont nés cette année-là en France après une AMP, soit 2,8 % des 821 589 naissances de cette même année. Ces nombres indiquent qu'actuellement en France, 1 enfant sur 36 est issu d'une grossesse obtenue par AMP [1].

On a fêté le 24 février 2012 les 30 ans d'Amandine, premier bébé français né après fécondation *in vitro* (FIV), 4 ans après Louise Brown, premier "bébé-éprouvette" du monde, née le 25 juillet 1978 au Royaume-Uni. Depuis la loi de bioéthique du 29 juillet 1994 "relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'AMP et au diagnostic prénatal", confirmée lors des révisions de 2004 puis 2011, la France a choisi d'inscrire l'AMP dans le seul champ médical : "l'AMP a pour objet de remédier à l'infertilité d'un couple ou d'éviter la transmission à

l'enfant ou à un membre du couple d'une maladie d'une particulière gravité ; ce couple doit être composé d'un homme et d'une femme en âge de procréer" [2]. Malgré les revendications qui se sont manifestées à ce sujet lors de la dernière révision de la loi de bioéthique, les indications dites sociales (femmes seules, couples homosexuels, etc.) restent exclues en France du champ d'utilisation de l'AMP.

Depuis qu'elles existent, les différentes techniques d'AMP ont soulevé des questions sur l'avenir à long terme des enfants nés après une grossesse issue de ces pratiques, et de nombreuses publications ont débattu de ces questions. Elles ont déjà fait l'objet d'une mise au point dans *Réalités Pédiatriques* [3]. Mais de nouvelles données, publiées très récemment dans la littérature médicale, sont venues renouveler l'intérêt de ce sujet qui – compte tenu de la fréquence toujours croissante du recours à l'AMP – concerne désormais tous les professionnels de santé de l'enfance.

De quelles techniques parle-t-on ?

La FIV est la technique d'AMP actuellement la plus utilisée. Elle recouvre : – l'ICSI (*intracytoplasmic sperm injection*) : il s'agit d'une FIV avec micro-injection du spermatozoïde fécondant dans l'ovule (**fig. 1**), après sélection de ce spermatozoïde sous microscope. Initialement mise au point pour surmonter les infertilités masculines, elle a vu secondairement ses indications élargies aux échecs répétés de la FIV classique. L'IMSI (*intracytoplasmic magnified*

sperm injection) est une ICSI utilisant le recours à un très fort grossissement pour l'examen des spermatozoïdes sous microscope, préalablement au choix des spermatozoïdes "élus" pour la micro-injection, dans le but d'augmenter les chances de dépistage des anomalies morphologiques ou fonctionnelles des spermatozoïdes examinés ; – la FIV sans ICSI : la fécondation est obtenue en éprouvette par simple mise en présence des ovules matures recueillis chez la femme par ponction échoguidée après stimulation ovarienne et des spermatozoïdes de l'homme recueillis

après masturbation, sans autre intervention technique ;

– le transfert *in utero* d'embryons congelés, obtenus précédemment par FIV à l'aide de gamètes du couple concerné ou de géniteurs différents (don de gamètes).

Parmi les 23 127 enfants nés après AMP en France en 2011, 9 018 sont nés après ICSI (dont 8 698 après ICSI intraconjugale) et 4 676 sont nés après FIV hors ICSI (dont 4 541 après FIV hors ICSI intraconjugale). L'ICSI est donc actuellement deux fois plus utilisée que la FIV hors ICSI par les centres français d'AMP (**tableau I**).

	Nombre de centres actifs**	Tentatives*	Grossesses échographiques	Accouchements	Enfants nés vivants
Intraconjugal					
Insémination intra-utérine	193	54 789	6 418	5 230	5 709
FIV hors ICSI	103	21 339	4 877	3 959	4 541
ICSI	102	38 358	9 352	7 725	8 698
TEC	103	19 832	3 471	2 666	2 849
Spermatozoïdes de donneur					
Insémination intra-utérine	104	4 004	802	652	723
Insémination intracervicale	10	225	33	25	25
FIV hors ICSI	56	387	94	82	94
ICSI	81	810	208	158	186
TEC	68	332	75	60	71
Don d'ovocytes					
FIV hors ICSI	7	195	47	37	41
ICSI	25	620	140	109	134
TEC	25	303	42	33	33
Accueil d'embryons					
TEC	14	83	25	21	23
Total	195	141 277	25 584	20 757	23 127

* Tentative : cycles d'insémination artificielle (IIU, IIC) ; ponctions d'ovocytes dans le cadre des fécondations *in vitro* (FIV, ICSI) ; mises en fécondation *in vitro* dans le cadre du don d'ovocytes ; transferts d'embryons congelés (TEC). ** Les centres actifs sont les centres ayant déclaré une activité et envoyé leur rapport d'activité à l'Agence en 2011. À noter : deux centres faisant appel à une même unité biologique ont transmis un seul rapport.

TABLEAU I : Résumé de l'activité et des résultats de l'AMP en France en 2011 [1].

REVUES GÉNÉRALES

Assistance médicale à la procréation



Fig. 1: Micro-injection du spermatozoïde dans l'ovule au cours d'une ICSI.

De quelles causes d'inquiétude parle-t-on ?

Compte tenu des indications actuelles des différentes méthodes d'AMP dans notre pays, les causes d'inquiétude pour l'avenir à long terme des enfants obtenus par ICSI relèvent de deux catégories principales : les conséquences éventuelles des techniques utilisées pour obtenir une grossesse, les conséquences éventuelles de l'infertilité parentale.

1. Conséquences des techniques utilisées

>>> Les inquiétudes concernent principalement les conséquences éventuelles : de la stimulation hormonale utilisée pour l'obtention des ovules, de la manipulation *in vitro* des gamètes, de la sélection artificielle du spermatozoïde fécondant chaque ovule, même en cas d'IMSI, de la culture *in vitro* des embryons obtenus avant transfert dans l'utérus.

>>> À ces inquiétudes "classiques" viennent maintenant s'ajouter celles qui pourraient résulter des nouvelles activités développées dans les centres d'AMP pour améliorer les résultats de l'AMP en termes d'enfants nés vivants :
 – culture prolongée des embryons *in vitro* avant transfert (plus 3 jours en moyenne);
 – éclosion assistée, qui consiste à léser une partie de la zone pellucide pour favoriser l'implantation de l'embryon dans la muqueuse utérine;

– maturation ovocytaire *in vitro*, correspondant au recueil d'ovules immatures chez la patiente qui sont ensuite maturés *in vitro* avant la FIV.

Ces nouvelles activités sont encore peu utilisées dans les centres français puisqu'elles ne concernent qu'un quart environ des tentatives (IMSI incluse); mais il semble probable qu'elles seront amenées à connaître d'importants développements dans l'avenir.

>>> Les conséquences éventuelles pour l'enfant de ces techniques concernent principalement : les malformations et anomalies chromosomiques, les anomalies de croissance somatique, les cancers.

2. Conséquences de l'infertilité parentale :

– mauvaise "qualité" des gamètes, qui majore le risque malformatif;
 – transmission aux enfants de l'infertilité/hypofertilité parentale;
 – conséquences psychologiques sur les enfants : du parcours d'infertilité du couple, habituellement long et douloureux; de la révélation (ou non révélation) du mode de leur conception.

Quelles sont les données récentes ?

Elles concernent trois des risques envisagés ci-dessus : le risque de cancer, le risque pour la santé mentale, le risque malformatif. Pour les autres catégories d'inquiétudes, on se reportera avec profit à l'article précédemment publié sur le sujet dans cette revue [3].

1. Le risque de cancer

Il est en rapport avec l'existence d'altérations épigénétiques découvertes dans les embryons humains, le sang du cordon et le placenta après AMP. On sait que ces modifications de la partie

non codante du patrimoine génétique peuvent jouer un rôle dans la carcinogénèse, à la fois de façon directe et indirecte par l'intermédiaire de troubles de l'empreinte génomique, c'est-à-dire de la non équivalence des contributions paternelle et maternelle au patrimoine génétique de l'individu.

Ce risque vient de faire l'objet d'une publication dans le *New England Journal of Medicine* [4]. Elle concerne une grande étude nationale britannique en population portant sur 106 013 enfants nés par AMP sans don de gamète, entre janvier 1992 et décembre 2008, et suivis en moyenne pendant 6,6 ans; suivi au cours duquel ont été diagnostiqués chez ces enfants avant l'âge de 15 ans 108 cancers, alors que 109-110 cas étaient attendus statistiquement (compte tenu des données en population générale). Le risque de cancer n'était pas augmenté pour la plupart des cancers de l'enfant : leucémie, neuroblastome, rétinoblastome, cancers du système nerveux central, cancer du rein, cancer des cellules germinales. Seul existait un risque légèrement accru d'hépatoblastome (6 cas) et de rhabdomyosarcome (10 cas), cancers rares et dont le risque reste très faible en valeur absolue. Aucun des enfants atteints d'un tel cancer n'avait d'anomalie de l'empreinte génomique.

Les résultats de cette large étude de cohorte sont donc rassurants : il n'y a pas d'augmentation du risque global de cancer chez les enfants issus d'une grossesse obtenue par AMP.

2. Le risque pour la santé mentale

Les conséquences psychologiques éventuelles envisagées plus haut font penser à un risque sur la santé mentale des enfants nés par AMP. Le *British Medical Journal* a publié en 2013 une grande étude danoise en population qui fait le point sur ce sujet, puisqu'elle a comparé la santé mentale des enfants nés après un traitement de l'inferti-

POINTS FORTS

- ⇒ Il n'y a pas d'augmentation du risque global de cancer chez les enfants issus d'une grossesse obtenue par AMP.
- ⇒ Les enfants nés par FIV, avec ou sans ICSI, n'ont pas plus de risques mentaux que les enfants issus d'une conception naturelle.
- ⇒ Les enfants nés par ICSI ont peut-être un léger surrisque de malformation congénitale grave, ce dont les futurs parents doivent être préalablement informés. On ne sait pas actuellement si ce surrisque est en rapport avec l'ICSI elle-même et/ou avec l'infertilité des couples ayant recours à cette procédure.

lité avec celle des enfants issus d'une conception naturelle [5].

Tous les enfants nés au Danemark entre 1995 et 2003 et inscrits dans le registre national danois ont été suivis jusqu'en 2012, année où ils étaient âgés de 8 à 17 ans. Parmi eux, 33 139 étaient nés après un traitement de l'infertilité, dont 14 991 après FIV/ICSI et 18 148 après induction de l'ovulation/insémination intra-utérine, et 555 828 après conception naturelle. En 2012, un trouble mental avait été diagnostiqué, en moyenne à 9,3 ans, chez 23 278 sujets soit 4 %. Le risque absolu de développer un tel trouble était de 3,9 % chez les enfants nés après conception naturelle, 3,5 % chez les enfants nés par FIV/ICSI et 4,1 % chez les enfants nés par stimulation de l'ovulation/insémination artificielle, avec une prévalence plus importante chez les garçons (5,8 %) que chez les filles (2,1 %).

Les enfants nés après une induction de l'ovulation, avec ou sans insémination intra-utérine, avaient donc un risque légèrement accru de pathologie psychiatrique. Il s'agissait principalement de trouble autistique, trouble hyperkinétique, trouble de l'émotivité, du comportement ou de la sociabilité et de tics nerveux. Aucun risque n'était systématiquement relié à un type par-

ticulier de traitement hormonal de l'infertilité. Soulignons à ce sujet qu'en France, l'induction de l'ovulation non associée à une autre procédure n'est pas incluse dans les techniques d'assistance à la procréation qui tombent sous le coup de la loi de bioéthique et font l'objet d'une surveillance de l'Agence de la biomédecine (**tableau 1**).

En revanche, les enfants nés après FIV avec ou sans ICSI ne présentaient pas plus de risques mentaux que les enfants issus d'une conception naturelle; à l'exception d'un léger surrisque de présenter des tics, le risque absolu demeurant très faible (0,3 %). Ce résultat, apparemment paradoxal, plaide en faveur du fait que les effets mentaux indésirables seraient plus en rapport avec l'infertilité du couple qu'avec les procédures d'AMP.

3. Le risque malformatif

C'est un des risques les plus anciennement considérés, avec jusqu'ici des résultats controversés. La publication récente la plus commentée sur le sujet est une étude australienne parue dans le *New England Journal of Medicine* en 2012 [6].

>>> Dans cette étude, parmi les 308 974 sujets enregistrés dans l'état

de l'Australie du Sud, 6 163 fœtus (d'au moins 20 semaines d'âge gestationnel ou 400 g de poids corporel) et enfants étaient issus d'une grossesse obtenue par AMP. Trois méthodes différentes d'AMP étaient distinguées : stimulation ovarienne, FIV hors ICSI et ICSI. Le risque malformatif étudié concernait les seules malformations congénitales graves, du type atrésie de l'œsophage ou défaut de fermeture du tube neural, diagnostiquées chez les fœtus (et ayant éventuellement donné lieu à une interruption de grossesse) ou chez les enfants avant l'âge de 5 ans.

Le nombre de malformations congénitales graves était de 513 après AMP (8,3 %) et de 17 546 après conception naturelle (5,8 %), soit un risque $\times 1,47$ après AMP, ramené à $\times 1,28$ après ajustement prenant en compte les facteurs parentaux connus pour majorer le risque malformatif (âge de la mère, temps passé à attendre une grossesse, etc.). Le taux de 5,8 % chez les enfants issus d'une conception naturelle paraît élevé, mais il s'explique probablement par la prise en compte des fœtus ayant fait l'objet d'une interruption de la grossesse.

En distinguant les différentes procédures d'AMP, le taux de malformations était de 7,2 % (165 cas) chez les enfants nés par FIV hors ICSI et de 9,9 % (139 cas) chez les enfants nés par ICSI, soit un risque ajusté de $\times 1,07$ (IC 95 % = 0,90-1,26, soit non significatif) après FIV hors ICSI et de $\times 1,57$ (IC 95 % = 1,30-1,90, soit significatif) après ICSI. Donnée importante : ce taux était de 8,6 % dans les couples ayant des antécédents d'infertilité mais ayant conçu naturellement pour la grossesse considérée.

>>> De cette étude, on peut conclure que la conjugaison de l'infertilité du couple et des procédures d'AMP utilisées pour surmonter cette infertilité comporte un risque légèrement accru de malformation congénitale grave chez l'enfant. Après FIV hors ICSI,

REVUES GÉNÉRALES

Assistance médicale à la procréation

ce surrisque disparaît après prise en compte des facteurs parentaux connus pour augmenter le risque malformatif. Il n'en est pas de même après ICSI, qui comporte encore après ajustement un surrisque malformatif faible (le risque demeurant très faible en valeur absolue).

Les toutes dernières données sur le risque malformatif ne confirment pas totalement ces résultats. Dans une étude californienne comparant 4 795 enfants nés par FIV et 46 025 enfants conçus naturellement, le risque de malformation congénitale grave était $\times 1,25$ après FIV ; il n'était pas augmenté après stimulation de l'ovulation ou insémination intra-utérine. Les malformations concernaient principalement les yeux, le cœur et l'appareil génito-urinaire [7].

Conclusion provisoire

Les enfants nés par ICSI ont peut-être un léger surrisque de malformation congénitale grave, ce dont les futurs parents doivent être préalablement informés. On ne sait pas actuellement si ce surrisque est en rapport avec l'ICSI elle-même et/ou avec l'infertilité des couples ayant recours à cette procédure.

Bibliographie

1. AGENCE DE LA BIOMÉDECINE. Rapport d'activité annuel d'AMP 2011. Site Internet : www.agence-biomedecine.fr (consulté le 23.11.2013).
2. AGENCE DE LA BIOMÉDECINE. L'encadrement juridique du don de gamètes en France et les nouveaux enjeux de la loi de bioéthique. Site Internet : www.agence-biomedecine.fr (consulté le 23.11.2013).
3. FOIX-L'HÉLIAS L, GRYNBERG M, DUCOT B *et al.* Les enfants nés après assistance médicale à la procréation (AMP) : quelle importance pour le pédiatre ? *Réalités Pédiatriques*, 2013;176:1-4.
4. WILLIAMS CL, BUNCH KJ, STILLER CA *et al.* Cancer risk among children born after assisted conception. *N Engl J Med*, 2013;369:1819-1827.
5. BAY B, MORTENSEN EL, HVIDTJØRN D *et al.* Fertility treatment and risk of childhood and adolescent mental disorders: register based cohort study. *BMJ*, 2013;347:f3978.
6. DAVIES MJ, MOORE VM, WILSON KJ *et al.* Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med*, 2012;366:1803-1813.
7. KELLEY-QUON L. Congenital malformations associated with assisted reproductive technology: a California statewide analysis. American Academy of Pediatrics national conference and exhibition, New Orleans, 20.10.2013. Site Internet : www.newswise.com (consulté le 26.11.2013)

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

Bourse de recherche Biocodex

C'est au cours des JFHOD 2014 (Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive) dont le thème principal était précisément le microbiote intestinal que Biocodex a remis sa bourse de recherche 2014 : Microbiote intestinal et pathologies digestives.

Le lauréat 2014 est le Dr Yann Touchefeu, gastroentérologue au CHU Hôtel-Dieu de Nantes. Son projet de recherche a pour but d'étudier les liens entre la dysbiose, en particulier la diminution de *Faecalibacterium prausnitzii*, et la population de lymphocytes régulateurs activés par cette bactérie dans la cancérogenèse colique.

L'appel à candidatures pour la Bourse Biocodex 2015 est lancé. Pour toute information : bourse-microbiote-intestinal@biocodex.fr

J.N.

D'après un communiqué de presse du laboratoire Biocodex