

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2011

N° 133

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES gynécologie médicale

Par

Anne-Lise JEGU MENU

Née le 2 mai 1980 à Pontoise

Présentée et soutenue publiquement le 8 novembre 2011

**SUIVI DU PROJET DE PARENTALITE :
ETUDE DE COHORTE DE 253 COUPLES EN FECONDATION IN VITRO**

Président : Monsieur le Professeur Paul BARRIERE

Directeur de thèse : Madame le Docteur Agnès COLOMBEL

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Henri-Jean PHILIPPE

Monsieur le Professeur Jean-Marc CLASSE

Table des matières

I. INTRODUCTION.....	5
II. GENERALITES	6
A) Définitions.....	6
B) Prévalence et facteurs d'infertilité	7
C) Principales étiologies d'infécondité	8
D) Pronostic hors traitement des couples infertiles	9
E) Historique des techniques d'AMP [16].....	10
F) Indications de la FIV	11
G) Activité de FIV France [25].....	12
H) Activité de FIV en 2004 dans différents pays européens [26].....	13
I) Facteurs prédictifs des taux de réussite en FIV.....	16
J) Après l'échec des techniques d'AMP intra-conjugale	18
1. Le don de sperme	18
2. Le don d'ovocytes	19
3. L'adoption.....	20
III. MATERIEL ET METHODE	22
A) Description de l'étude	22
1. Paramètres étudiés	22
2. Recueil de données.....	23
B) Description de la prise en charge.....	24
1. Stimulation ovarienne.....	24
2. Prévention du pic prématuré de LH	24
3. Modalités de surveillance de la stimulation ovarienne et déclenchement	24
4. Ponction ovocytaire	25
5. Supplémentation lutéale.....	25
6. Description de la procédure de FIV/ICSI et transfert embryonnaire	25
C) Analyse statistique	26
IV. RESULTATS	27
A) Taux cumulé de naissances vivantes par FIV	27
1. 1 ^{ère} demande	27
2. 2 ^{ème} demande	28
3. Apport de la congélation embryonnaire	28

B)	Description de la population.....	29
1.	Type et durée moyenne d'infécondité.....	29
2.	Population féminine.....	29
3.	Population masculine	31
C)	Caractéristiques de la population en relation avec le succès en FIV	33
D)	Caractéristiques de la première tentative de FIV en lien avec le succès global en FIV	37
E)	« Drop out ».....	39
F)	Réalisation globale du projet parental à 5 ans	40
1.	Taux cumulé de naissance par FIV	40
2.	Naissances spontanées	40
3.	Don de sperme.....	40
4.	Don d'ovocytes.....	41
5.	Adoption.....	41
G)	Grossesses multiples.....	43
H)	Devenir des grossesses.....	43
I)	Séparation et décès.....	43
V.	DISCUSSION.....	44
A)	Comparaison des taux cumulés de naissances par FIV publiés dans la littérature.....	44
B)	Impact des facteurs d'infertilité.....	49
C)	Impact des différentes étiologies d'infécondité	51
D)	Poursuite de la prise en charge par FIV et Drop Out.....	52
E)	Grossesses multiples.....	53
F)	Réalisation du projet parental	53
VI.	CONCLUSION	57
VII.	BIBLIOGRAPHIE.....	59

Table des tableaux

Tableau 1 : Activité de FIV en Europe en 2004	13
Tableau 2 : Résultats des FIV classiques en 2004 dans différents pays européens	14
Tableau 3 : Résultats des FIV ICSI en 2004 dans différents pays européens.....	14
Tableau 4 : Résultats des transferts d'embryons congelés en 2004 dans différents pays européens	15
Tableau 5 : Nombre d'embryons transférés et risque de grossesses multiples.....	15
Tableau 6 : Résultats des dons d'ovocytes en 2006 dans différents pays [35].....	20
Tableau 7 : Caractéristiques cliniques des couples en relation avec le succès en FIV	34
Tableau 8 : Taux cumulé de naissances vivantes par FIV en fonction des caractéristiques de la population féminine.....	35
Tableau 9 : Taux cumulé de naissance vivante par FIV en fonction des étiologies de l'infécondité	36
Tableau 10 : Caractéristiques de la première tentative de FIV en lien avec le succès global en FIV	38
Tableau 11 : Caractéristiques en lien avec le taux de drop out.....	39
Tableau 12 : Taux cumulés de naissances par FIV publiés dans la littérature	48
Tableau 13 : Analyse de la littérature portant sur la réalisation du projet parental	56
Figure 1	42
Figure 2 Figure 3	42
Figure 4	46

I. INTRODUCTION

Depuis sa mise au point dans les années 80, la fécondation in vitro (FIV) est une pratique qui s'est largement développée dans les différents pays du monde. La plupart des pays tiennent des registres exprimant les résultats de la FIV en taux de grossesses par cycles. Ces chiffres sont intéressants pour comparer l'efficacité des différents centres d'assistance médicale à la procréation (AMP) mais ne répondent pas à l'attente principale des couples qui s'engagent dans un parcours de FIV : quelle est leur chance d'obtenir un enfant à l'issue de la prise en charge ?

Les taux cumulés de succès en FIV par couple permettent de répondre à cette interrogation. De nombreuses études dans la littérature s'y intéressent, mais les critères d'inclusion et de succès sont disparates.

Les taux cumulés de naissances par FIV observés dans la littérature sont étroitement liés aux taux de « Drop out », couples ne poursuivant pas les tentatives malgré l'échec des cycles précédents. Les estimations des taux cumulés de succès permettant de s'affranchir de ces couples sont-elles valables ?

En France, 4 cycles de FIV avec transfert embryonnaire sont pris en charge à 100% par l'assurance maladie. Mais est-ce suffisant ? Combien de cycles de FIV doivent réaliser les couples pour obtenir un enfant ?

Enfin, pour les couples pris en charge en FIV, peu d'études prennent en compte les naissances spontanées et les solutions alternatives dans la réalisation globale du projet parental. Les couples sont-ils nombreux à avoir recours au don de gamètes ou à l'adoption ?

Notre travail tente d'apporter des réponses à ces questions.

II. GENERALITES

A) Définitions

La difficulté à procréer s'énonce selon une sémantique bien définie par les démographes [2].

La fécondité est un état : c'est le fait d'avoir procréé. L'infécondité représente donc le fait pour un couple de ne pas avoir conçu de manière volontaire ou involontaire durant une période de temps. L'infécondité est secondaire lorsque le couple a déjà conçu auparavant et primaire lorsque le couple n'a jamais conçu.

La fertilité est la capacité pour un couple donné d'obtenir un enfant, c'est une potentialité. L'infertilité est l'incapacité à procréer. Un individu est hypofertile lorsque sa capacité à concevoir est diminuée et stérile si son infertilité est absolue et définitive.

La fécondabilité est la probabilité pour un couple à concevoir au cours d'un cycle menstruel. Le délai nécessaire à concevoir (DNC) dépend du taux de fécondabilité.

Les techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) développées pour permettre aux couples infertiles d'avoir des enfants favorisent la rencontre des gamètes in vivo lors des inséminations artificielles et in vitro lors de la fécondation in vitro.

B) Prévalence et facteurs d'infertilité

En France d'après l'étude de Thonneau et al [3], la prévalence de l'infertilité à un an est de 14.1%. Un couple sur sept sera concerné durant sa vie reproductive. Dans le monde, la prévalence d'infertilité à un an est estimée à 9 % et 56% des couples concernés consultent pour ce problème [4].

Pourtant, le nombre de couples consultants pour un désir de grossesse est très supérieur au nombre de couples qui sont réellement infertiles [5].

Le facteur temps est un élément important à prendre en compte. Le DNC et la fécondabilité sont étudiés par Wang et al [6] dans une étude prospective qui suit 518 ouvrières chinoises en désir de grossesse après leur mariage. Dans cette cohorte, environ la moitié des femmes conçoivent durant les 2 premiers mois et près de 90% des femmes ont conçu après 6 mois. La fécondabilité observée est de 30-35%. Ces résultats sont concordants avec l'étude de Gnoth et al [7] menée en Allemagne, dans laquelle 92% des femmes qui stoppent leur contraception ont conçu après 12 cycles d'exposition à la grossesse. Une étude plus ancienne [8] rapporte des chiffres moins favorables avec des taux cumulatifs de grossesse de 63% après 6 cycles, 80% après 12 cycles et 90% après 18 cycles.

Si on prend en compte la variabilité de la fécondabilité dans la population [9], 2.9% des couples de fécondabilité moyenne et 15% des couples de fécondabilité basse resteront inféconds au terme de 2 ans.

Ainsi le délai d'infertilité est à considérer de façon primordiale : plus il s'allonge, plus l'hypofertilité risque d'être sévère. Selon Habbema et al [10], après 1 an d'infécondité (10% de la population), les couples présentent une hypofertilité modérée à sévère et après 2 ans (5% de la population), une hypofertilité sévère.

L'âge est également un facteur très important. Chez la femme, la fécondabilité est maximale vers 25 ans pour devenir quasiment nulle après 45 ans [11]. Chez l'homme, le DNC est 5 fois plus long après 45 ans [12]. L'âge à la première grossesse est de 30 ans en 2010, contre 26,5 ans en 1977. Ce recul de l'âge à la première grossesse explique une bonne partie des demandes d'assistance médicale pour infertilité dite « inexpliquée », due en fait à la baisse de fertilité liée à l'âge de l'homme et de la femme.

C) Principales étiologies d'infécondité

Dans la littérature, plusieurs études s'intéressent aux caractéristiques des couples consultants pour infertilité dans des centres de soins primaires.

La plus récente est celle de Donkers et al [13]. Elle est menée aux Pays-Bas sur 946 couples adressés par des centres de soins primaires. Les étiologies répertoriées sont les facteurs masculins (25%), les troubles ovulatoires (17%), les altérations tubaires (7%) et les infertilités inexpliquées (10%). Les autres causes ne sont pas détaillées.

Snick et al [14] rapportent, eux, 30% d'infertilité inexpliquée, 30% d'infertilité masculine dont 4,5% d'azoospermie, 26% de troubles ovulatoires, 13% d'altérations tubaires, 3,2% d'endométriose et 28% d'altération de la glaire cervicale.

Ces résultats sont proches de l'enquête française publiée par Thoneau et al [3] : les causes d'infertilité sont d'origine féminine dans 33% des cas, d'origine masculine dans 20% des cas, d'origine mixte dans 39 % des cas et inexpliquées dans 8 % des cas. Chez la femme, les principales causes d'infertilité sont les troubles ovulatoires (32 %), les obstructions tubaires (26 %), l'endométriose (4 %), les anomalies de la glaire cervicale (4 %) et les hyperprolactinémies isolées (4 %). Chez l'homme, on trouve une oligo-asthéo-tératospermie (OATS) dans 21% des cas, une asthénospermie dans 17% des cas, une tératospermie dans 10 % des cas, une azoospermie dans 9% des cas, dont 6 % d'azoospermie sécrétoire et 3 % d'azoospermie excrétoire.

D) Pronostic hors traitement des couples infertiles

Pour Snick et al [14], le taux cumulé de naissance spontanée après 2 ans est de 41,9%. Les facteurs prédictifs négatifs sont les causes tubaires, les dysovulations, les tests post-coïtaux négatifs et les infertilités inexplicables supérieures à 24 mois.

Dans leur étude prospective observationnelle qui étudie 2198 couples non traités ou en attente de traitement, Collins et al [15] rapportent 25,2% de naissances spontanées à 3 ans. Cette étude met également en évidence des facteurs pronostics négatifs qui sont les altérations tubaires, l'endométriose et les altérations du spermogramme. L'infertilité secondaire, une infertilité inférieure à 3 ans et un âge féminin inférieur à 30 ans apparaissent comme des facteurs pronostics positifs.

Ces 2 études concernent des couples consultants pour une infertilité supérieure à 1 an, les taux plus faibles observés dans la seconde étude sont probablement liés à des facteurs d'infertilité des couples plus sévères dans la mesure où il s'agit d'un centre de soins tertiaires.

E) Historique des techniques d'AMP [16]

- fin du XVIIIe siècle : première insémination artificielle intra-conjugale en Ecosse.
- Début du XIXe siècle : premières inséminations artificielles intra-conjugales réalisées en France.
- Fin du XIXe siècle : première insémination artificielle avec don de spermatozoïdes aux États-Unis.
- 1959 : première grossesse obtenue après injection de gonadotrophines en Israël.
- 1968 : développement des banques de sperme congelé aux États-Unis.
- 1973 : en France organisation du don de sperme selon des règles éthiques d'anonymat et de gratuité par les CECOS (Centres d'Etudes et de Conservation des Œufs et du Sperme humain).
- 1978 : naissance de Louise Brown, premier enfant né après une fécondation in vitro en Grande-Bretagne [17].
- 1982 : naissance d'Amandine, premier bébé français né après une fécondation in vitro [18].
- 1983 : première grossesse obtenue par don d'ovocytes en Australie [19].
- 1984 : naissance de Zoé en Australie, première naissance après le transfert d'embryon congelé [20].
- 1986 : les progrès successifs permettent une meilleure maîtrise des traitements hormonaux et une augmentation des taux de succès. L'utilisation des analogues de la GnRH prévient les ovulations prématurées [21]. L'utilisation des ultrasons permet d'améliorer le monitoring des stimulations et de réaliser les ponctions ovocytaires trans-vaginales échoguidées [22].
- 1988 : création des centres agréés et de la Commission nationale de médecine et de biologie de la reproduction.
- 1992 : mise au point de l'injection directe du spermatozoïde dans le cytoplasme de l'ovocyte (ICSI) à Bruxelles [23].
- 1994 : naissance d'Audrey, premier bébé français conçu grâce à une ICSI.

Vote des premières lois de bioéthique en France définissant l'AMP, pratiques réservées aux couples homme/femme, vivants, en âge de procréer, mariés ou pouvant justifier de deux ans de vie commune.

- 2004 : naissance en France après accueil d'embryon. Révision des lois de bioéthique et création de l'Agence de la biomédecine

F) Indications de la FIV

Selon les recommandations du CNGOF de 2010 [24], les indications de la FIV en France sont les pathologies tubaires définitives sans recours possible à la chirurgie réparatrice, l'endométriose sévère, l'infertilité inexpliquée, l'infertilité avec dégradation des caractéristiques spermiologiques sans possibilité de recours aux inséminations. Il n'est pas recommandé d'avoir recours à la FIV en cas d'infécondité en rapport avec une adénomyose ou une anomalie de l'ovulation, en dehors de circonstances particulières. Il n'est pas recommandé de pratiquer une ICSI en dehors des cas où il y a une anomalie avérée sévère du sperme.

Aux Pays-Bas, les centres d'AMP suivent un guide de bonnes pratiques national beaucoup plus précis : la FIV classique peut être indiquée d'emblée en cas d'occlusion tubaire bilatérale et d'endométriose sévère. En cas d'altérations tubaires relatives, la FIV peut-être indiquée après un délai d'infertilité d'un à deux ans. Pour les infertilités inexpliquées ou les endométrioses minimales, la FIV est indiquée après échec des inséminations pour des délais d'infertilité supérieurs à 3 ans. En cas de troubles ovulatoires, la FIV est indiquée après 2 ans d'infertilité dont 12 mois d'induction de l'ovulation et échec des inséminations. De même pour les infertilités masculines modérées, si les fractions de capacitation sont comprises entre 1 et 10 millions de spermatozoïdes mobiles, la FIV pourra être envisagée après 2 ans d'infertilité et échec des inséminations. Enfin une FIV avec ICSI peut également être réalisée d'emblée si la fraction de capacitation est inférieure à 1 million. Pour toutes les étiologies, le délai d'infertilité doit être raccourci si la femme a plus de 36 ans.

G) Activité de FIV France [25]

D'après l'agence de biomédecine le nombre de ponctions ovocytaires en France est relativement stable entre 2004 et 2009 aux alentours de 50000 /an, le taux d'ICSI croissant légèrement (57 % en 2004, 62,5 % en 2009).

Pour la FIV classique, en 2004 le taux de grossesses cliniques par ponction était de 22,6% et le taux d'accouchements par ponction de 17% (18,8 % en 2009). Le taux de grossesses gémellaires était de 22,4% par accouchement (18,1 % en 2009) et celui de grossesses triples de 0,6% (0,2% en 2009). En moyenne le nombre d'ovocytes recueillis par ponction était de 8,7 (8,5 en 2009) et le nombre d'embryons transférés de 2,1 (1,8 en 2009).

Pour l'ICSI, en 2004 le taux de grossesses cliniques par ponction était de 23,9% et le taux d'accouchements par ponction de 18,3% (20,7% en 2009). Le taux de grossesses gémellaires était de 21,8% par accouchement (18,1% en 2009) et celui de grossesses triples de 0,5% (0,4% en 2009). En moyenne le nombre d'ovocytes recueillis par ponction était de 9,5 (9,3 en 2009) et le nombre d'embryons transférés de 2,2 (1,8 en 2009).

En 2004, 11865 transferts d'embryons congelés ont été réalisés (16838 en 2009). Environ 21% des embryons obtenus en FIV et ICSI ont été cryopréservés. Le taux d'accouchements par transfert était de 11,6 % (13,3 % en 2009) avec 13,8% de grossesses gémellaires.

H) Activité de FIV en 2004 dans différents pays européens [26]

Tableau 1 : activité de FIV en Europe en 2004

Pays	Nombre d'habitants (millions)	Cycles de FIV débutés	Cycles d'ICSI débutés	Transferts d'embryons congelés	Don d'ovocytes	Naissances après AMP (%)
France	60,4	23926	31291	14069	264	1,7
Royaume-Uni	60,3	17072	13303	7349	2150	1,6
Allemagne	75,2	12211	26613	17989	Non autorisé	1,6
Pays-Bas	16,3	9178	6119	NR	NR	NR
Belgique	10,3	4053	9741	4802	513	2,4
Suède	9	4887	4706	3205	73	2,9

NR = non renseigné

Tableau 2 : Résultats des FIV classiques en 2004 dans différents pays européens

Pays	Nombre de ponctions	Grossesses par ponction (%)	Accouchements par ponction (%)
France	21749	22,7	17,3
Royaume-Uni	14898	26,8	23,5
Allemagne	12211	25,7	16,4
Pays-Bas	8273	29,6	NR
Belgique	4053	21,5	13,5
Suède	4490	30,2	23,8

NR = non renseigné

Tableau 3 : Résultats des FIV ICSI en 2004 dans différents pays européens

Pays	Nombre de ponctions	Grossesses par ponction (%)	Accouchements par ponction (%)
France	28443	23,8	18,3
Royaume-Uni	13275	27,4	24,5
Allemagne	26613	26,7	17,6
Pays-Bas	5686	31,7	NR
Belgique	9741	20	12,9
Suède	4492	30,2	23,8

NR = non renseigné

Tableau 4 : Résultats des transferts d'embryons congelés en 2004 dans différents pays européens

Pays	Nombre de transferts	Grossesses par transfert	Accouchements par transfert
France	12072	16,4	11,8
Royaume-Uni	6563	19	16,3
Allemagne	17043	17,3	10,3
Pays-Bas	2023	21	NR
Belgique	3825	13,3	10,3
Suède	2696	25,4	18,5

NR = non renseigné

Tableau 5 : Nombre d'embryons transférés et risque de grossesses multiples

Pays	Transfert de 1 embryon (%)	Transfert de 2 embryons (%)	% grossesses gémellaires par accouchement	% grossesses triples par accouchement
France	17,5	59,1	21,9	0,5
Royaume-Uni	9,4	85,1	23,9	0,3
Allemagne	11,6	61,3	20,7	1,1
Belgique	48,9	42,1	10,2	0,2
Suède	67,4	32,5	5,6	0

I) Facteurs prédictifs des taux de réussite en FIV

L'étude pivot sur les facteurs prédictifs de succès ou d'échec en FIV est l'étude de Templeton et al [27]. Cette étude analyse tous les cycles de FIV débutés au Royaume-Uni entre août 1991 et avril 1994 avec exclusion des dons de gamètes et des cycles d'ICSI, soit 36961 cycles. L'âge de la femme est le facteur primordial avec des taux de succès maximal à 25-30 ans et une décroissance significative des naissances vivantes lorsque l'âge augmente. Aucune grossesse n'est observée après 45 ans. La durée d'infertilité affecte, comme en grossesse spontanée, les chances de succès. Les chances d'obtenir une naissance vivante en FIV diminuent significativement lorsque le délai d'infertilité augmente. Les différentes causes d'infertilité ne modifient pas les taux de naissances vivantes, toutefois les taux d'échec de fécondation sont plus importants dans les infertilités inexplicées. Un antécédent de grossesse apparaît comme un facteur prédictif positif de succès en FIV, avec un impact plus important quand la grossesse a été menée à terme ou qu'elle a été obtenue par FIV. Enfin les taux de naissances vivantes sont maximaux à la première tentative et diminuent significativement avec le nombre de tentatives.

L'âge de la femme est également le facteur prédictif de succès le plus puissant dans la méta-analyse récente réalisée par Van Loendersloot et al [28]. Les autres facteurs prédictifs mis en évidence sont la durée d'infertilité, le taux de FSH de base et le nombre d'ovocytes recueillis. Tous ces facteurs sont liés à l'âge des patientes, ainsi la diminution des taux de succès est liée à la diminution de la réserve ovarienne avec diminution du nombre et de la qualité des ovocytes. Pour Sunkara et al [29], après analyse de 400135 cycles de FIV du registre national du Royaume-Uni, le recueil de 15 ovocytes à la ponction offre les meilleures chances de naissances vivantes.

A partir du même registre, Hirst et al [30] analysent 119930 transferts frais et 19918 transferts d'embryons congelés entre 2000 et 2005, ICSI inclus. Après régression logistique multivariée, l'âge féminin et le nombre total d'embryons obtenus apparaissent être les meilleurs facteurs prédictifs de naissance vivante. Le taux de naissances vivantes chute dès 32 ans et si le nombre d'embryons obtenus est supérieur ou égal à 6, les chances de naissances vivantes sont doubles par rapport à s'il est inférieur ou égal à 2. Les étiologies d'infécondité, le nombre de cycle, la durée d'infertilité, le caractère primaire ou secondaire de l'infertilité apparaissent être des facteurs prédictifs plus faibles.

Récemment, Cai et al [31] ont analysé le premier cycle de FIV/ICSI complet, transfert d'embryons congelés inclus, de 2450 patients. Avant 40 ans, le nombre total d'embryons de bonne qualité obtenus apparaît être un meilleur facteur prédictif de grossesse clinique que l'âge de la patiente. En revanche, après 40 ans, les scores morphologiques utilisés sont insuffisants pour mesurer la qualité embryonnaire [32].

J) Après l'échec des techniques d'AMP intra-conjugale

Lorsque les techniques d'AMP intra-conjugale n'ont pas permis d'obtenir l'enfant désiré, les couples peuvent abandonner leur projet parental ou se tourner vers des solutions alternatives telles que les techniques d'AMP avec don de gamètes ou l'adoption.

Les paragraphes suivant dressent un état des lieux non exhaustif du don de gamète et de l'adoption en France.

1. Le don de sperme

En 2009 environ 6000 tentatives d'AMP ont été réalisées à partir des spermatozoïdes d'un donneur, ce qui est globalement stable par rapport aux années précédentes.

Le nombre de demandes de don de sperme reste nettement supérieur aux donneurs. La plupart des donneurs ont été sollicités par un couple demandeur bien que leur don soit anonyme. Moins souvent il s'agit d'une démarche personnelle ou d'une auto-conservation avant vasectomie. Les donneurs de sperme bénéficient d'un bilan génétique et bactério-virologique pour éliminer tout risque de transmission de maladies infectieuses comme la gonococcie, la syphilis, les hépatites B et C et le VIH. Aucun cas de contamination par le virus VIH n'a été signalé.

Depuis le développement de l'ICSI, les indications du don de spermatozoïdes ont bien diminué. Les indications sont très majoritairement des azoospermies sécrétoires. Les OATS, les indications génétiques du fait d'une maladie génétique grave du conjoint et les séro-discordances HIV sont très minoritaires.

En France en 2009, le taux d'accouchements est de 15,7 % pour les inséminations avec donneur (IAD) et 24 % pour les FIV avec don de sperme (FIV-D).

Une enquête prospective de l'INSERM a étudié plus de 20000 grossesses. Le taux de fausses couches et de malformations est identique à celui de la population générale [33].

2. Le don d'ovocytes

L'activité d'AMP avec don d'ovocytes en France augmente progressivement, passant de 696 tentatives en 2007 à 933 en 2009. Cette activité reste encore malheureusement très inférieure à la demande et la situation de pénurie s'aggrave. Les listes d'attente de couples demandeurs s'allongent et de nombreux couples, confrontés à de très longs délais d'attente, sont amenés à se déplacer en Europe (Espagne, Grèce, Belgique et Grande-Bretagne), mais également aux Etats-Unis et au Canada, où des « organisations » différentes facilitent le recours à une AMP avec don d'ovocytes.

La synchronisation des cycles donneuses-receveuses avec transfert d'embryons frais sous couvert du respect de conditions sanitaires établies n'est possible en France que depuis la révision des lois de bioéthique en 2004.

En France, le don d'ovocytes est soumis à des règles strictes: les donneuses doivent vivre en couple, être mères d'au moins un enfant et être âgées de moins de 36 ans. Elles réalisent bénévolement une stimulation et une ponction ovocytaire pour un don anonyme. La majorité des donneuses sont des donneuses relationnelles. Dans une minorité de cas, il s'agit de donneuses spontanées ou de patientes déjà mères par AMP motivées par le corps médical, s'inscrivant dans un désir de contre-don [34].

Selon le groupe d'études pour le don d'ovocytes (GEDO), les indications sont majoritairement des cas d'insuffisance ovarienne prématurée, on note également des cas d'échec d'AMP en intra-conjugal et rarement une cause génétique.

Tableau 6 : Résultats des dons d'ovocytes en 2006 dans différents pays [35]

Pays	Nombre de transferts	Grossesses par transfert (%)	Accouchements par transfert (%)
Espagne	6547	49,9	30,8
France	573	24,1	16,2
UK	1763	33,2	29,4
Belgique	563	22,7	16,7
Suède	148	31,2	23,6

3. L'adoption

L'adoption crée un lien de filiation entre l'adopté et le ou les adoptants, qui ne sont pas ses parents biologiques. Selon les régimes légaux, l'adoption peut être simple, auquel cas certains liens subsistent entre l'adopté et sa famille biologique, ou plénière, ce qui a pour effet de supprimer tout lien préexistant avec cette dernière.

Les conditions exigées pour la demande d'adoption en France sont différentes de celles exigées pour l'accès à l'AMP: Il faut avoir 28 ans minimum ou être mariés depuis plus de deux ans si l'un des époux a moins de 28 ans. Les concubins ou les « pacsés » ne peuvent adopter ensemble un enfant, mais peuvent le faire de manière individuelle, y compris pour les homosexuels.

La personne ou le couple doit tout d'abord obtenir du conseil général de son département la délivrance d'un agrément. L'agrément s'obtient après une enquête sociale et psychologique.

Le délai pour obtenir cet agrément est normalement de 9 mois mais certains départements mettent jusqu'à 20-22 mois pour le délivrer.

En 2008 environ 10000 demandes d'agrément ont été déposées, 7027 personnes l'ont obtenu. Les autres se sont vus opposer un refus ou ont renoncé à leur projet. Au total 30000 candidats agréés étaient dans l'attente d'un enfant [36].

Dans le cas de l'adoption internationale, l'adoptant se voit confier un enfant d'un pays étranger, soit par l'intermédiaire d'un Organisme autorisé pour l'adoption (OAA) ou de l'Agence française de l'adoption (AFA), soit via une démarche individuelle dans le pays d'origine. L'adoption peut être une décision administrative ou le plus souvent un jugement étranger. Si la décision est administrative, il faut introduire une demande d'adoption plénière en France. En cas de jugement étranger, il doit être validé en France. La procédure d'adoption plénière comprend une phase préalable, le placement de l'enfant en vue de l'adoption puis une phase judiciaire devant le tribunal de grande instance.

En 2007, les tribunaux de grande instance ont rendu 3 678 jugements prononçant une adoption plénière, se rapportant à 3 964 enfants. L'adoption internationale représentait 71,2 % des cas, l'adoption nationale 22,3 % et l'adoption intrafamiliale 6,5 %. Les cas d'adoptions simples sont essentiellement intra-familiales.

Dans l'adoption plénière internationale (dominante dans l'adoption plénière), les enfants, tous nés à l'étranger, sont accueillis dans leur foyer adoptif en moyenne à 2 ans et 3 mois. Neuf mois plus tard est déposée la requête en adoption, le jugement étant prononcé dans un délai moyen de trois mois. Au final, entre la naissance de l'enfant et le jugement prononçant l'adoption plénière internationale, il s'est écoulé en moyenne 3 ans et 3 mois.

L'adoption nationale se caractérise par l'adoption d'enfants particulièrement jeunes. Ils n'ont qu'un an, en moyenne, quand ils arrivent dans le foyer adoptif, et la requête en adoption est déposée 1 an et 4 mois plus tard : ils ont alors un peu plus de 2 ans. Au prononcé du jugement, les enfants ont 2 ans et 8 mois en moyenne.

III. MATERIEL ET METHODE

A) Description de l'étude

Deux cent quatre-vingt huit couples ont été inclus dans l'analyse. Ils avaient réalisé une première ponction ovocytaire, toute demande incluse, en vue d'une FIV conventionnelle ou d'une FIV-ICSI dans le service de Biologie et Médecine de la Reproduction du CHU de Nantes entre le 1er janvier et le 31 décembre 2004. Les couples dont le suivi était inférieur à 5 ans et pour lesquels nous n'avons pas eu connaissance de la réalisation préalable du projet parental, ont été exclus de l'analyse. Trente-cinq couples ont été « perdus de vue », soit 12,2%. Au total, notre étude analyse le devenir du projet parental de 253 couples suivis après une prise en charge en FIV pendant une durée d'au minimum 5 ans.

1. Paramètres étudiés

L'objectif principal de l'étude est de connaître le taux de réalisation à 5 ans du projet parental des couples engagés dans un parcours de FIV.

Le choix de l'analyse s'est porté sur l'année 2004, pour permettre un suivi de 5 ans avec des pratiques comparables aux pratiques actuelles.

Les paramètres majeurs étudiés sont le taux cumulé de naissances vivantes par FIV, le taux d'arrêt de traitement sans succès : taux de « Drop out », le taux de naissances spontanées, le taux de naissances par dons de sperme et d'ovocytes, le taux d'adoption, le taux de naissance gémellaire et le taux de séparation des couples.

Les paramètres secondaires étudiés concernent les caractéristiques cliniques des couples et les caractéristiques de la première tentative de fécondation in vitro.

En ce qui concerne les caractéristiques cliniques des couples, nous nous sommes intéressés à la durée d'infécondité, au caractère primaire ou secondaire de l'infertilité, à l'âge, à la consommation tabagique et à l'indice de masse corporelle des patientes (IMC), aux différentes étiologies d'infécondité féminine telles que l'altération tubaire, les troubles de l'ovulation, les pathologies utérines et l'endométriose et aux facteurs d'infécondité masculine tels que l'oligo-asthéo-tératospermie (OATS).

En ce qui concerne la première tentative de FIV, nous nous sommes intéressés aux protocoles de stimulation, à l'oestradiol le jour du déclenchement, au nombre d'ovocytes ponctionnés, au nombre d'embryons transférés et à la possibilité de congélation embryonnaire.

2. Recueil de données

Dans un premier temps, tous les dossiers des patientes ayant réalisé leur première ponction ovocytaire dans le centre entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2004 ont été analysés. Les couples qui avaient réalisé d'autres ponctions ovocytaires dans d'autres centres d'AMP ont été exclus. L'analyse des dossiers du service a permis d'obtenir les caractéristiques cliniques des couples et des cycles de FIV réalisés. Pour certains couples, environ 24 %, l'ensemble des paramètres étudiés étaient renseignés dans les dossiers du service.

Pour les autres couples, les médecins correspondants référencés par les patients ont été contactés par téléphone ou par courrier. A l'issue du recueil de données, la totalité des paramètres étudiés sont renseignés avec un recul de 5 ans pour 86 % des patients de l'analyse.

B) Description de la prise en charge

1. Stimulation ovarienne

La stimulation multifolliculaire est réalisée par l'administration de FSH recombinante (Puregon®, Laboratoire Schering-Plough, France et Gonal F®, Laboratoire Merck Serono, France) seule ou associée à de la LH recombinante (Luveris®, Laboratoire Merck Serono, France). On utilise également parfois un composé regroupant FSH et LH urinaires (Ménopur®, Laboratoire Ferring, RS).

Les injections sont quotidiennes par voie sous-cutanée. La dose de départ est déterminée en fonction de l'âge de la patiente, de son poids et de ses antécédents.

2. Prévention du pic prématuré de LH

La désensibilisation hypophysaire est réalisée dans la majorité des protocoles par agonistes de la GnRH. La molécule utilisée est la triptoréline (Décapeptyl®).

Dans certains cas, un protocole antagoniste est réalisé. Les antagonistes de la GnRH utilisés sont le ganirelix (Orgalutran®, Laboratoire Schering Plough, France) et le cétrorélix, (Cétrotide® Laboratoire Merck Serono, France).

3. Modalités de surveillance de la stimulation ovarienne et déclenchement

La surveillance rapprochée de la réponse ovarienne à la stimulation par gonadotrophines comprend des dosages plasmatiques (oestradiol, LH et progestérone) et des échographies par voie endo-vaginale. Les résultats du monitoring sont évalués quotidiennement par un staff pluridisciplinaire, les doses de gonadotrophines et le rythme de surveillance sont adaptés en fonction de la réponse ovarienne de la patiente.

Le déclenchement est assuré par l'injection sous-cutanée de 250 µg d'hCG recombinante (Ovitrelle®, Laboratoire Merck Serono, France) en présence d'au moins 3 follicules de diamètre supérieur à 17 mm et d'un taux d'oestradiol concordant (100-200 pg/ml par follicule de plus de 14 mm).

4. Ponction ovocytaire

Le prélèvement ovocytaire échoguidé est réalisé 36 heures après le déclenchement, par voie vaginale, sous anesthésie locale ou générale, au bloc opératoire du service de Gynécologie-Obstétrique du CHU de Nantes.

5. Supplémentation lutéale

Toutes les patientes bénéficient d'un traitement de soutien de la phase lutéale par 400 mg de progestérone naturelle intravaginale quotidienne pendant les 15 jours qui suivent la ponction ovocytaire.

6. Description de la procédure de FIV/ICSI et transfert embryonnaire

La préparation du sperme, les procédures de FIV conventionnelle, d'ICSI et de la culture embryonnaire respectent les données initialement décrites par Van Steirteghem et al [37] et Gardner et al [38].

Lors d'une première tentative, l'ICSI est uniquement réalisée en cas de facteur masculin d'infertilité [39]. Pour les tentatives ultérieures, on réalisera également une micro-injection en cas d'échec de fécondation [40].

En 2004, la politique de transfert du centre privilégie le transfert de 2 embryons à J2-J3 pour une première tentative [41]. Le transfert d'un embryon unique au stade blastocyste à J5-J6 n'est réalisé que dans de rares cas de contre-indication aux grossesses gémellaires.

Les embryons surnuméraires sont cryopréservés s'ils présentent des critères de bonne qualité et après consentement du couple en respectant les principes établis par Lassalle et al [42].

C) Analyse statistique

L'ensemble de l'analyse statistique a été réalisée avec l'aide d'un praticien du Pôle d'Information Médicale et d'Evaluation en Santé Publique (PIMESP) du CHU de Nantes.

Les intervalles de confiance ont été obtenus par méthode asymptotique et corrigés par la méthode de Wilson pour les pourcentages trop faibles

En ce qui concerne le taux cumulé de naissances après 4 tentatives de FIV, pour compléter le taux observé, une estimation a été réalisée par la méthode de Kaplan-Meier [43].

En ce qui concerne les comparaisons bivariées :

- un test de Chi2 ou un test de Fisher (lorsque les conditions du Chi2 n'étaient pas réunies) a été utilisé pour les comparaisons de proportions.
- un test de Student ou un test de Mann-Whitney (en cas de distribution anormale de la variable) a été utilisé pour les comparaisons de moyennes.

L'ensemble des analyses a été réalisée avec R 2.12.2 (R Development Core Team (2011). R : A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

IV. RESULTATS

A) Taux cumulé de naissances vivantes par FIV

1. 1^{ère} demande

Le taux cumulé de naissances vivantes par FIV observé est de 53,4 % [47,2% ; 59,5%].

En France, 4 tentatives de FIV avec transfert embryonnaire sont prises en charge à 100 % par l'assurance maladie. Dans notre étude, le taux cumulé observé de naissances vivantes après 4 ponctions ovocytaires est de 52,2 % [46,4 % ; 58 %]. Pour une première demande, les couples réalisent en moyenne $2,2 \pm 1,2$ ponctions ovocytaires avec un maximum de 7 ponctions. Au total pour les 253 couples, 565 ponctions ovocytaires sont réalisées ainsi que 88 transferts d'embryons congelés.

A l'issue de la première tentative, TEC inclus, 55 couples (21,7 %) ont obtenus une naissance vivante. Les couples « Drop out » sont les couples qui ne réalisent pas d'autres tentatives malgré l'échec de la précédente tentative. Trente-quatre couples stoppent la prise en charge après échec de la première tentative, ce qui correspond à un taux de « Drop out » de 13,4 %. Les 164 couples restants poursuivent la prise en charge en réalisant une deuxième ponction ovocytaire.

Les taux de naissances vivantes par ponction, TEC inclus, sont de 27,4 %, 27,8 % et 18,4 % lors des deuxième, troisième et quatrième ponctions ovocytaires. Les taux cumulés de « Drop out » sont de 24,9 % et 35,6 % après les deuxième et troisième ponctions ovocytaires. Enfin les taux cumulés de naissances vivantes, TEC inclus, sont de 39,5 %, 49,4 % et 52,2 % après les deuxième, troisième et quatrième ponctions ovocytaires.

Le taux estimé de naissances par la méthode Kaplan Meïer après 4 ponctions ovocytaires est de 64,4 % [58,9 % ; 69,9 %]. Cette méthode permet de s'affranchir des patients « Drop out » en considérant que les patients qui stoppent la prise en charge sans obtenir de grossesse auraient eu les mêmes chances de succès que ceux qui poursuivent, s'ils avaient eux même réalisé 4 cycles.

Ces taux prennent en compte les couples qui, à notre connaissance, ont eu une naissance vivante par FIV dans un autre centre de procréation médicalement assistée. Vingt-quatre couples soit 8,3% des couples réalisent d'autres ponctions dans d'autres centres, la moitié d'entre eux obtiennent une naissance vivante.

Rang	1	2	3	4	>4
Nombre de couples	253	164	90	38	14
Nombre cumulé de naissances vivantes	55	100	125	132	135
Nombre cumulé de patients Drop Out	34	63	90	107	NI
Taux cumulé de naissances vivantes (%)	21,7	39,5	49,4	52,2	53,4
Drop Out cumulé (%)	13,4	24,9	35,6	NI	NI

NI = non informatif

2. 2ème demande

Parmi les couples qui ont une naissance vivante par FIV, 68, soit la moitié, réitèrent leur prise en charge en FIV pour une deuxième demande. Ils réalisent 102 ponctions ovocytaires et 65 transferts d'embryons congelés. Le taux cumulé de naissance vivante par FIV en deuxième demande, TEC inclus, est de 51,5 %.

3. Apport de la congélation embryonnaire

Quinze couples soit 5,9 % [3% ; 8,8%] des couples ont une naissance vivante par transfert d'embryons congelés. Sept couples en première demande, soit 5,2 % des naissances vivantes par FIV. Pour 4 couples, ce sont les embryons congelés lors de la tentative qui a permis la première naissance, qui permettent d'obtenir une deuxième naissance.

B) Description de la population

1. Type et durée moyenne d'infécondité

Les couples inclus dans cette étude présentent une infécondité primaire dans 75 % des cas (n=190), une infécondité secondaire dans 13 % des cas (n=33) et une infécondité primo-secondaire dans 12 % des cas (n=30).

Pour les 33 cas d'infertilité secondaire, 24 d'entre eux ont conçu spontanément, 9 ont eu recours à des stimulations simples ou à des inséminations. Les couples ayant déjà conçu par FIV ont été exclus de cette étude.

La durée moyenne de l'infécondité est de 4 années $\pm$ 2,2.

2. Population féminine

L'âge moyen de la population féminine est de 30,9 ans. L'Indice de Masse Corporelle (IMC) moyen est de 22,8 kg/m². 31,6 % des patientes présentent une intoxication tabagique (n=80).

Les patientes ont des cycles menstruels réguliers de 28 à 35 jours dans 51,8 % des cas (n=131), des cycles courts inférieurs ou égal à 26 jours dans 19 % des cas (n=48), une spanioménorrhée (cycles 35-60 jours) dans 20,6 % des cas (n=52) et une aménorrhée (n=22) dans 8,6 % des cas.

Le bilan étiologique féminin comporte au minimum un bilan hormonal réalisé au 3ème jour du cycle avec dosage de la FSH et de l'oestradiolémie et une hystérosalpingographie.

Les autres examens complémentaires sont réalisés en fonction du contexte clinique. Près d' 1/3 des patientes ont réalisé une coelio-chirurgie pelvienne exploratrice (n=83).

Les patientes ont en moyenne un bilan hormonal à J3 normal: le taux moyen de FSH est de 6,9 UI/L, le taux moyen de LH de 4,8 UI/L et le taux moyen d' oestradiol de 43,5 pg/ml.

En ce qui concerne les marqueurs de la réserve ovarienne couramment utilisés actuellement tels que l'hormone anti-müllérienne (AMH) et le compte des follicules antraux (CFA), ceux-ci n'étaient pas d'usage en 2004 avant une première tentative de fécondation in vitro. L'AMH est renseignée dans 71 % des dossiers mais sa mesure est réalisée de manière rétrospective après échec d'une ou plusieurs tentatives de fécondation in vitro. La valeur moyenne de l'AMH renseignée est de 2,88 ng/mL. Le CFA n'est pas suffisamment renseigné pour être étudié.

Les étiologies de l'infécondité rapportées dans la population féminine sont:

- une dysovulation dans 45 % des cas
 - avec syndrome des ovaires polykystiques OPK (critères diagnostiques de la conférence de consensus de Rotterdam 2003) : 35 cas soit 13,8% de la population féminine.
 - avec signes d'altération ovarienne débutante ($FSH \geq 10$ UI/l ou $E2 \geq 60$ et modification des cycles hors OPK): 38 cas soit 15% de la population féminine.
 - avec aménorrhée d'origine centrale dans 2% des cas.
 - avec spanioménorrhée ou aménorrhée indéterminée: 36 cas soit 14,2% des cas
- une altération des trompes dans 17,4% des cas (n=44) avec 7,9% d'obstructions bilatérales (n=20)
- une pathologie utérine dans 13,4% des cas (n=34): altérations endométriales (16 cas), myomes sous-muqueux et/ou utérus polymyomateux (9 cas), distilbène syndrome (4 cas), malformations utérines (3 cas), antécédents de conisation (2 cas).
- une endométriose pelvienne dans 13,8 % des cas avec 6% d'endométriose sévère (stade III et IV)
- aucune dans 30,8 % des cas.

3. Population masculine

L'âge moyen de la population masculine est de 34,3 ans.

Le bilan étiologique masculin comporte au minimum un spermogramme avec une fraction de capacitation.

Selon les normes OMS 1999 en vigueur à la date des prises en charge, la majorité des patients (environ 2/3) ont un spermogramme altéré. Les altérations du sperme nécessitent un recours à l'ICSI pour 56,9 % des couples.

Dans 21,7 % des cas (n=55), il existe une oligospermie sévère (concentration < 5 millions/mL dans l'éjaculat). Dans 5,1 % des cas (n=13), il existe une cryptozoospermie (concentration < 100 000/ mL dans l'éjaculat) dont 1 cas lié à une microdélétion AZFc du chromosome Y.

Enfin il existe une azoospermie dans 14,2 % des cas (n=36). Parmi les 36 patients présentant une azoospermie, on retrouve:

- un trouble de l'éjaculation dans 5,6 % des cas (n=2)
- une origine excrétoire dans 25 % des cas (n=9) dont:
 - un cas post vasectomie
 - 6 cas d'agénésie déférentielle avec 4 cas liés à la mutation $\Delta F508$ et 1 cas lié à une translocation t(15;17)
 - 2 obstructions épидидymaires
- une origine sécrétoire dans 69,4 % des cas (n=25)
 - avec antécédent de cryptorchidie dans 16,7 % des cas (n=6).
 - de cause iatrogène (radio-chimiothérapie) dans 13,9 % des cas (n=5). Trois patients sur 5 disposent de paillettes d'autoconservation, les autres ont recours au don après biopsie testiculaire négative.
 - avec syndrome de Klinefelter dans 8,3 % des cas (n=3). La biopsie testiculaire est positive dans 1 cas sur 3.
 - autres anomalies génétiques: 1 cas de translocation t(11;15) et 1 cas de translocation t(X;1).

On retrouve un antécédent de cryptorchidie dans 36 cas soit 14 % de la population masculine avec 8 % de cryptorchidie unilatérale et 6 % de cryptorchidie bilatérale. Cette cryptorchidie est associée à un hypospade chez un patient et à un antécédent de cancer testiculaire chez un autre patient. Dans notre étude, parmi les patients aux antécédents de cryptorchidie, seulement 11 % (n=4) ont un spermogramme normal accessible à de la FIV conventionnelle. On retrouve une oligospermie sévère dans 50 % des cas (n=18) et une azoospermie sécrétoire dans 20 % des cas (n=7). Dans un cas, la biopsie testiculaire est négative.

C) Caractéristiques de la population en relation avec le succès en FIV

Les couples qui obtiennent une naissance vivante par FIV ne présentent pas, dans notre étude, une infécondité significativement plus courte. De même, la répartition entre infécondité primaire, secondaire et primo-secondaire n'est pas significativement différente en cas de succès ou d'échec des FIV.

En ce qui concerne la population féminine, plusieurs éléments apparaissent statistiquement significatifs : l'âge est plus élevé en cas d'échec, la proportion de fumeuses est plus importante en cas d'échec, les cycles sont moins souvent réguliers et plus souvent courts en cas d'échec, enfin la FSH et l'oestradiol au 3^{ème} jour du cycle sont plus élevés en cas d'échec.

Les taux cumulés de naissances vivantes sont significativement plus bas en cas d'âge supérieur à 37 ans et de consommation tabagique. Notre étude ne montre pas de différence significative pour un IMC supérieur à 25.

Dans notre étude, la seule cause d'infécondité qui modifie les taux cumulés de naissances vivantes par FIV est l'altération ovarienne débutante.

L'âge masculin et l'antécédent de cryptorchidie ne sont pas des facteurs significativement différents en cas de succès ou d'échec dans notre étude. Il n'existe pas de différences significatives entre les taux cumulés de naissances vivantes par FIV classique et ICSI. En ce qui concerne les patients présentant une azoospermie, pour notre petite cohorte (n=36), les taux cumulés de naissances vivantes par FIV sont de 66,7 % en cas d'origine obstructive (n=9), de 28,6 % en cas d'origine sécrétoire avec sperme chirurgical (n=14) et de 90,9 % en cas d'azoospermie sécrétoire avec recours au don d'emblée (n=11).

Tableau 7 : Caractéristiques cliniques des couples en relation avec le succès en FIV

		Succès FIV (n=135)	Échec FIV (n=118)	p
Infécondité	Durée (années)	3,8 ± 1,7	4,2 ± 2,7	NS
	Primaire	73,3%	77,10%	NS
	Primo-secondaire	13,3%	10,20%	
	Secondaire	13,3%	12,70%	
Population féminine	Age (années)	30,3 ± 4	31,7 ± 4,8	0,01
	IMC (kg/m ²)>25	19,3%	26,5%	NS
	Consommation tabagique	25,2%	38,5%	0,02
	Cycles réguliers	65,2%	44,9%	0,03
	Cycles courts (≤ 27 jours)	13,3%	25,4%	
	Spanioménorrhée aménorrhée	28,9%	29,7%	
	FSH à J3 (UI/L)	6,7 ± 1,8	7,2 ± 2,4	0,037
	E2 à J3 (pg/mL)	41,1 ± 17,8	47,3 ± 26,2	0,04
Population masculine	Age (années)	33,7 ± 5,6	35 ± 6,7	NS
	Cryptorchidie	13,3%	15,20%	NS

NS=non significatif

Tableau 8 : Taux cumulé de naissances vivantes par FIV en fonction des caractéristiques de la population féminine

	n	Taux cumulé NV/FIV	p
Total	253	53,4%	
Age < 37 ans	231	55,8%	0,01
Age ≥ 37 ans	22	27,3%	
Tabagique	79	40,5%	0,02
Non tabagique	174	58%	
IMC > 25 kg/m ²	57	45,6%	NS
IMC ≤ 25 kg/m ²	196	55,6%	

NV=naissances vivantes

NS=non significatif

Tableau 9 : Taux cumulé de naissance vivante par FIV en fonction des étiologies de l'infécondité

Etiologies		n	Taux cumulé NV/FIV	p
Causes féminines	Aucune	107	58,9%	NS
	Obstruction tubaire bilatérale	20	55%	
	Altérations tubaires	44	50%	
	Pas d'altération tubaire	189	54%	
	SOPK	39	51,4%	NS
	Pas de SOPK	214	54,7%	
	Altération de la réserve ovarienne	38	34,2%	0,01
	Pas d'altération de la réserve ovarienne	215	56,7%	
	Endométriose sévère	15	46,7%	NS
	Endométriose modérée	20	55%	
	Pas d'endométriose	218	53,7%	
Causes masculines	Aucune	109	56%	NS
	OATS avec ICSI	108	49,1%	
	Azoospermie	36	58,3%	

NV=naissances vivantes

NS=non significatif

D) Caractéristiques de la première tentative de FIV en lien avec le succès global en FIV

Les protocoles longs agonistes concernent 62 % des cycles, les protocoles courts agonistes 9 % des cycles et les protocoles antagonistes 29 % des cycles.

Le déclenchement est réalisé en moyenne à J 11,6 $\pm$ 1,5 avec un oestradiol moyen de 3068 $\pm$ 1325. Le nombre moyen d'ovocytes recueillis est de 10 $\pm$ 5,3.

Sur l'ensemble de la première tentative, 53 % des cycles correspondent à de l'ICSI, 43 % à de la FIV conventionnelle. Dans 4,3 % des cas, on note un recours à un sperme de donneur d'emblée. Le sperme, le jour de la tentative, provient d'un éjaculat frais dans 84,1 % des cas. Le sperme d'origine chirurgicale représente 8 % des cas. Les prélèvements testiculaires sont cryopréservés avant la ponction ovocytaire pour éviter les ponctions ovocytaires inutiles. Dans 3,6 % des cas, il existe un recours à des paillettes d'auto-conservation.

Le nombre moyen d'embryons transférés à J2-J3 est de 1,7 $\pm$ 0,7. Des embryons sont congelés dans 23 % des cycles. Le taux de grossesse (β HCG positifs à 15 jours) après transfert frais est de 28,9 % et le taux de naissance vivante de 20,9%.

En ce qui concerne les caractéristiques de la première tentative de FIV : l'oestradiol le jour du déclenchement, le nombre d'ovocytes ponctionnés et le nombre d'embryons transférés sont significativement plus élevés en cas de succès global de la prise en charge en FIV. Enfin la proportion de couples qui bénéficient d'une congélation embryonnaire lors de la première tentative est plus importante en cas de naissance vivante par FIV.

Tableau 10 : Caractéristiques de la première tentative de FIV en lien avec le succès global en FIV

	Succès FIV (n=135)	Échec FIV (n=118)	p
E2 le jour du déclenchement (pg/mL)	3253 ± 1397	2858 ± 1210	0,018
Nombre d'ovocytes ponctionnés	10,7 ± 5,6	9,2 ± 4,9	0,02
Nombre d'embryons transférés	1,8 ± 0,6	1,5 ± 0,9	0,001
Embryons congelés	30,4% (n=41)	14,4% (n=17)	0,002

E) « Drop out »

Plusieurs critères apparaissent significativement différents entre les couples qui après échec de la première tentative poursuivent et ceux qui stoppent les FIV. En ce qui concerne les patientes Drop Out, elles sont significativement plus âgées, leur taux de FSH à J3 est significativement plus élevé et elles présentent significativement plus d'altération de la réserve ovarienne. En ce qui concerne les caractéristiques de la première stimulation, le taux d'oestradiol le jour du déclenchement est significativement plus faible, mais il n'y a pas de différences significatives en termes de nombre d'ovocytes ponctionnés et d'embryons transférés.

Tableau 11 : Caractéristiques en lien avec le taux de drop out

	Échec et poursuite (n=164)	Drop Out (n=34)	p
Age (années)	30,8 ± 4,4	32,8 ± 4,6	0,01
FSH à J3 (UI/L)	6,7 ± 1,9	7,6 ± 3,1	0,02
Altération de la réserve ovarienne	10,4%	32,4%	0,002
E2 le jour du déclenchement (pg/mL)	3158 ± 1350	2372 ± 914	0,001
Nombre d'ovocytes ponctionnés	10,1 ± 5,2	8,3 ± 4,9	0,05
Nombre d'embryons transférés	1,7 ± 0,8	1,4 ± 0,9	NS

NS=non significatif

F) Réalisation globale du projet parental à 5 ans

La figure 1 représente l'évolution de la réalisation du premier projet parental au cours des tentatives de ponctions ovocytaires. Les figures 2 et 3 représentent la répartition des différentes modalités de réalisation du projet parental en première et deuxième demande. Parmi les couples qui réalisent des FIV, 73,1% [67,7% ; 78,6%] réalisent leur projet parental et ont au moins un enfant (figure 1).

1. Taux cumulé de naissance par FIV

Le taux cumulé de naissances vivantes par FIV observé est de 53,4% [47,2 ; 59,5%]. Parmi les couples qui réalisent leur projet parental, 73% le réalisent grâce à la fécondation in vitro dont 4% après transfert d'embryon congelé (figure 2).

2. Naissances spontanées

Une naissance spontanée est obtenue par 15,4% [11% ; 19,9%] des couples (n=39). Pour 22 couples, la naissance survient après échec des FIV, dont 2 couples après une adoption. Pour 17 couples, elle a lieu après une naissance par FIV.

Parmi les couples qui réalisent une première fois leur projet parental, 10,8% conçoivent naturellement (figure 2). Vingt-huit pour cent des couples qui finalisent un second projet de parentalité le réalisent spontanément (figure 3).

3. Don de sperme

Le don de sperme permet à 3,6 % [1,9 ; 6,6] des couples (n=9) de réaliser leur projet parental après échec de la prise en charge autologue.

Seize couples se tournent vers le don de sperme après échec de la prise en charge autologue, ils réalisent 56 cycles d'inséminations avec donneur et 8 cycles de FIV-D. Pour 2 de ces couples, la prise en charge autologue avait permis une première naissance, mais avait échoué pour une deuxième demande. Neuf couples soit 56,2%, réalisent leur projet parental par le don de sperme. Un couple adopte après échec en don de sperme.

Dans notre étude, 11 patients avec une azoospermie ont une prise en charge en FIV avec donneur de sperme (FIV-D) d'emblée en raison d'un refus ou d'un résultat négatif de la biopsie testiculaire après échec des inséminations avec donneur. Dix d'entre eux soit 91 % réalisent leur projet parental par FIV-D. Les naissances obtenues sont comptabilisées dans les taux cumulés de naissance par FIV.

Au total : 10,7% des couples ont une prise en charge en don de sperme et 7,5 % des couples réalisent leur projet par le don de sperme.

4. Don d'ovocytes

Le don d'ovocytes permet à 3,6 % [1,9 % ; 6,6 %] des couples (n=9) de réaliser leur projet parental.

Douze couples (4,7 %) se tournent vers le don d'ovocytes à l'étranger, ils réalisent 19 cycles. Neuf couples soit 75 % des couples qui se tournent vers le don d'ovocytes réalisent leur projet parental grâce au don d'ovocytes. Dans un cas, la prise en charge autologue avait permis une première naissance, le couple se tourne vers le don pour une deuxième naissance. Dans un cas, une naissance spontanée a lieu après échec d'un don d'ovocytes.

5. Adoption

L'adoption permet à 5,5 % [3,3 % ; 9,1 %] des couples de réaliser leur projet parental. Onze couples adoptent un enfant et 3 couples 2 enfants. Huit couples se déclarent en projet d'adoption.

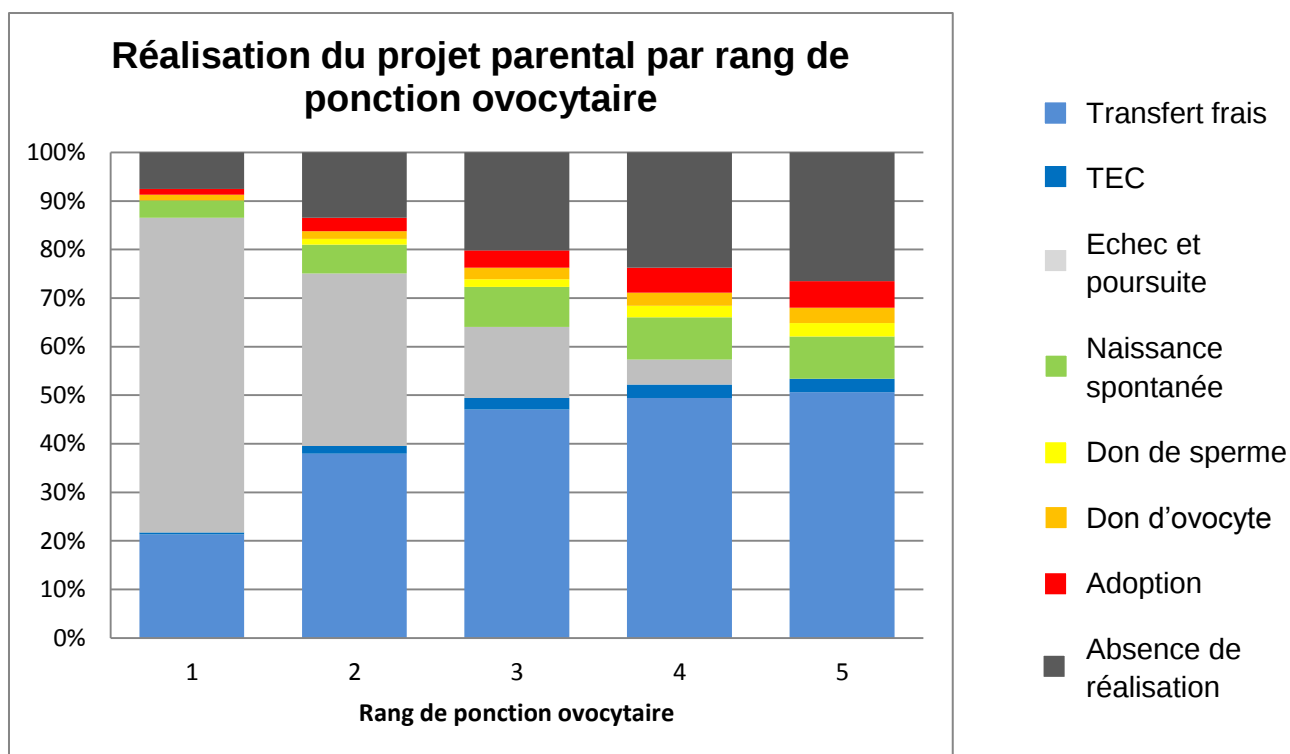


Figure 1

Répartition des modalités de réalisation du projet parental

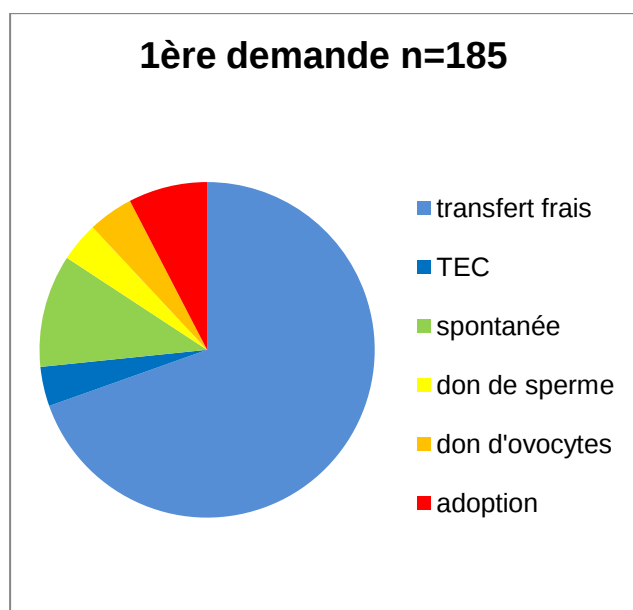


Figure 2

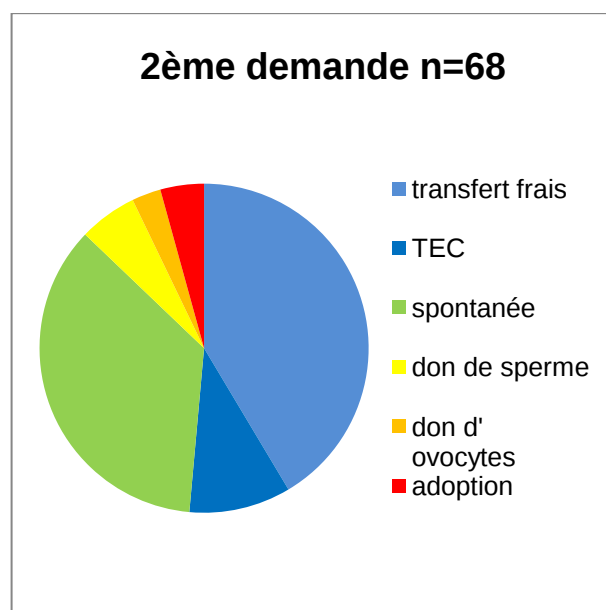


Figure 3

G) Grossesses multiples

Une naissance gémellaire est obtenue par 16,6 % [12 ; 21,2%] des couples (n=42). Cette naissance gémellaire est obtenue en première demande pour 32 couples, en deuxième demande pour 10 couples (dont un couple qui avait déjà obtenu une naissance gémellaire en première demande) et en troisième demande pour un couple. Parmi les 43 grossesses gémellaires (1 couple a obtenu 2 naissances gémellaires) : 34 ont été obtenues par FIV sur transfert frais, 2 par TEC, 3 par don d'ovocytes, 2 par don de sperme, 1 par stimulation simple de l'ovulation après échec des FIV et 1 spontanément. Un couple a obtenu une naissance triple.

H) Devenir des grossesses

Parmi les couples qui réalisent des FIV, 20,9% des couples présentent au moins une fausse couche du 1^{er} trimestre et 1,6% des couples une grossesse extra-utérine.

Trois interruptions médicales de grossesse ont été réalisées : une pour trisomie 21, une pour rupture prématurée des membranes associée à un retard de croissance et une pour détresse maternelle avec malformation d'un membre. On note également une trisomie 21 non diagnostiquée en anténatal et un cas de tétralogie de Fallot.

Une patiente a présenté une mort in utero.

Seize femmes accouchent prématurément, dont 10 dans le cadre d'une grossesse gémellaire avec perte d'un jumeau pour 2 couples.

I) Séparation et décès

A 5 ans, 10,7 % [6,9 % ; 14,5 %] des couples sont séparés. Parmi les 27 couples qui se séparent, 6 avaient obtenus une naissance par FIV et un couple avait adopté.

Parmi la cohorte, 3 hommes sont décédés. Un de ces hommes présentait un antécédent de cancer de l'estomac en rémission avant la prise en charge en FIV et est décédé d'une rechute. La prise en charge en FIV avait permis la naissance de jumeaux.

V. DISCUSSION

A) Comparaison des taux cumulés de naissances par FIV publiés dans la littérature

Dans la littérature, de nombreuses études s'attachent à déterminer les taux cumulés de succès des programmes de FIV. Plusieurs éléments rendent la comparaison des taux cumulés de succès difficile.

Tout d'abord les populations étudiées peuvent différer et les caractéristiques cliniques des couples ne sont pas toujours décrites. Par exemple, la répartition d'âge ou l'âge moyen de la population féminine, ne sont pas exprimés dans les études de Land et al [44] et d'Alsaili et al [45]. De même, la plupart des études n'évoquent pas la durée d'infertilité des couples et le caractère primaire ou secondaire de l'infertilité.

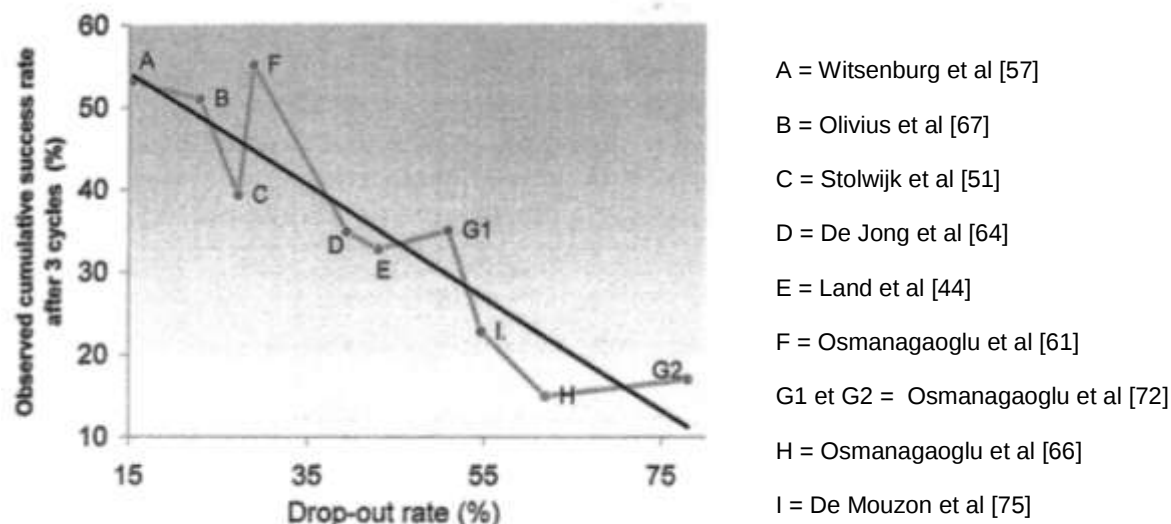
Ensuite, les pratiques diffèrent d'un centre à l'autre et les réglementations peuvent varier selon les pays. Par exemple, la réglementation allemande n'autorise la culture embryonnaire après le stade zygote que pour les embryons qui seront transférés, soit 2 ou 3 embryons. Les embryons surnuméraires sont congelés au stade zygote [46]. Le nombre d'embryons transférés varie d'une étude à l'autre. Dans notre étude, le nombre moyen d'embryons transférés lors de la première tentative est de $1,7 \pm 0,7$. Le transfert de 3 embryons est exceptionnellement réalisé en cas de pronostic défavorable. La même politique de transfert est appliquée dans les études de Soullier et al [47] et d'Olivius et al [48]. L'étude de De Neubourg et al [49] évalue l'impact de l'introduction du transfert embryonnaire unique dès les premières tentatives pour les couples de pronostic favorable. Le nombre moyen d'embryons transférés est de 1,32. Cependant le nombre moyen d'embryons transférés n'est pas communiqué dans toutes les études [50], [51], [53], [45], [54] et il est souvent supérieur à 2 [55], [56], [57], [58], [59], [60], [61], [62] et [45].

Le critère de succès considéré n'est pas toujours, comme dans notre étude, une naissance vivante. Pour Lintsen et al [50], Roest et al [53], Land et al [44] et Dor et al [54], le critère de succès est une grossesse évolutive à 7-8 SA. Pour Stolwijk et al [51] et De Vries et al [60], le critère de succès est une grossesse évolutive à 12-14 SA. Enfin pour Osmanagaoglu et al [61], il s'agit d'un accouchement après 25 SA.

Les taux cumulés de naissances correspondent à un taux de naissances par couple. Les couples considérés diffèrent d'une étude à l'autre. Dans notre étude, les couples inclus sont les couples réalisant une première ponction ovocytaire. Pour Witsenburg et al [57], Olivius et al [48], Land et al [44] et Alsalili et al [45], tous les couples débutant une première stimulation ovarienne en vue d'une ponction ovocytaire sont pris en compte. Les proportions d'arrêt de stimulation avant la ponction ovocytaire pour défaut de recrutement ou hyperstimulation varient de 3 à 16% [46], [44]. Pour Malizia et al [55], ce sont les couples qui réalisent leur premier transfert embryonnaire qui sont pris en compte. L'étude de Stern et al [63] analyse les données de 14265 couples. Mais les couples ne sont pas inclus après leur premier cycle. La base de données ne permet pas d'exclure ceux qui ont eu d'autres tentatives avant la période « d'étude ».

De plus, toutes les études n'intègrent pas les transferts d'embryons congelés dans leurs taux cumulés de succès [50], [56], [58], [59], [60], [61], [44], [54] et [45]. Dans notre étude, la contribution additionnelle des TEC est de 5,2%. De Neubourg et al [49] et Witsenburg et al [57] trouvent des résultats similaires aux nôtres avec respectivement 5 et 4,5%. Pour De Jong et al [64], elle est de 2%, alors que pour Bergh et al [62] elle est de 19%. Cet apport peut paraître faible, mais il faut rappeler que c'est la congélation embryonnaire qui autorise la stimulation multifolliculaire en France et qu'elle permet parfois de répondre à une deuxième demande.

Les taux cumulés de succès sont très dépendants des taux de « Drop out ». Plus les taux de drop out sont importants, moins bons sont les taux cumulés observés (figure 4) [57].



Witsenburg, Cohort follow-up of IVF/ICSI patients. Fertil Steril 2005.

Figure 4

Dor et al introduisent en 1980 [65] l'utilisation des analyses de tables de vies basées sur la méthode Kaplan Méier pour mesurer l'efficacité des inductions de l'ovulation. Certaines études ne décrivent pas leurs taux cumulés de succès observés mais uniquement leurs estimations par la méthode Kaplan Méier [46],[59],[52],[54],[45]. Pour certains ([60], [61] et [53]), les caractéristiques cliniques des patients « Drop out » ne sont pas différentes de ceux qui poursuivent. Dans notre étude les patientes qui abandonnent après l'échec du premier cycle sont significativement plus âgées, leur taux de FSH à J3 est significativement plus élevé et elles présentent significativement plus d'altération de la réserve ovarienne. Enfin, le taux d'oestradiol le jour du déclenchement est significativement plus faible. Ces données sont en accord avec les études de Malizia et al [55], Soullier et al [47], Sharma et al [58] et Stolwijk et al [51]. Ces différences permettent de conclure que la méthode Kaplan Meier surestime probablement le taux cumulé de naissances vivantes puisqu'elle considère que les chances de succès sont les mêmes pour les patientes Drop Out.

Pour pallier à cette surestimation, certains développent des méthodes plus réalistes, par imputabilité multiple en prenant en compte les raisons de l'arrêt des traitements ou des caractéristiques cliniques des patients « Drop out » [47],[48],[51] et [44]. Nous n'avons pas réalisé ce type d'analyse, compte tenu de la petite taille de notre cohorte.

L'ensemble des études précédemment citées, (à l'exception de celle d'Osmanagaoglu et al [61]), suivent les patients jusqu'à l'obtention du critère de succès ou jusqu'à l'échec de la dernière tentative effectuée dans leur centre. Dans notre étude, notre objectif principal n'était pas d'obtenir le taux cumulé de naissances vivantes par FIV mais de connaître le taux de réalisation du projet parental des couples engagés en FIV cinq ans plus tard. Ainsi nous avons exclu les perdus de vue qui, à notre connaissance, n'avaient pas réalisé leur projet de parentalité (12,2%). Si l'on avait suivi la même méthodologie que les études précédemment citées, ils auraient été inclus dans les « Drop out ». Le taux cumulé de naissances vivantes observé serait alors de 46,9%. Enfin contrairement aux autres études, nos taux cumulés de naissances vivantes par FIV prennent en compte les couples qui obtiennent une naissance vivante dans un autre centre (4,7% des couples).

Tableau 12 : Taux cumulés de naissances par FIV publiés dans la littérature

Références	Taux cumulé de NV observé (%)		Drop out cumulé avant le 3 ^{ème} cycle (%)	Taux cumulé de NV estimé par Kaplan Méier (%)		Taux cumulé de NV estimé par imputabilité multiple (%) pour 4 cycles
	4 cycles	Total des cycles		4 cycles	Total des cycles	
Notre étude	52,2	53,4	24,9	64,4	NR	
Malizia et al [55]	49	51	36	62	72	
Soullier et al [47]	37	37	47,8	52	52	46
Elizur et al [56]	30,1	35,7	47,3	41,7	87	
Witsenburg et al [57]	56,3	59,1	26,7	NR	80,5	
Olivius et al [48]	54,7	54,7	65	69,2	69,2	65,2
Sharma et al [58]	34,7	34,7	64,2	66	66	
Osmanagaoglu et al [61]	58	60	34,3	76	88	
Bergh et al [62]	51,3	51,3	45,5	NR	NR	

NV=naissances vivantes

NR=non renseigné

B) Impact des facteurs d'infertilité

Comme l'ensemble des séries qui étudient l'impact de l'âge de la femme sur les taux cumulés de naissances vivantes par FIV [55], [56], [57], [48], [58], [61], notre étude trouve des taux significativement plus faibles lorsque l'âge féminin augmente : 27,3% après 37 ans contre 55,8% avant et 38% après 35 ans contre 58% avant. Nous n'avons pas isolé les patientes entre 35 et 37 ans car leur effectif était trop faible (n=24). La comparaison de nos résultats avec ceux des autres études est difficile car les tranches d'âge utilisées diffèrent d'une étude à l'autre. Les 27,3% de naissances vivantes que l'on observe après 37 ans sont comparables aux 26% attendus par Osmanagaoglu et al [66] chez les femmes âgées de 38 à 39 ans. Dans notre effectif seulement 5 femmes avaient plus de 40 ans lors de la première tentative de FIV, deux d'entre elles obtiennent une naissance par FIV. Pour Van Disseldorp et al [67], le taux cumulé de naissance vivante par FIV chez les femmes de 41 à 43 ans avec des marqueurs de réserve ovarienne favorables est de 17%.

Bien que plus court dans notre étude, le délai d'infertilité des couples n'était pas significativement différent en cas de succès ou d'échec de la prise en charge globale en FIV. Les taux cumulés de naissances par FIV n'étaient pas modifiés par le caractère primaire ou secondaire de l'infertilité. Lintsen et al [50] ont étudié le taux cumulé de grossesse par FIV de près de 5000 couples. Le taux cumulé de grossesse est significativement plus faible en cas de délai d'infertilité supérieur à 6 ans. Ils ne mettent pas en évidence de différence des taux cumulés de grossesse selon le caractère primaire ou secondaire de l'infertilité. Ces résultats sont concordants avec l'analyse d'Hirst et al [30], pour qui, ces facteurs sont faiblement prédictifs du succès des cycles de FIV.

Aucune des études portant sur le taux cumulé de naissances vivantes par FIV n'évalue l'impact du tabac. Notre étude met en évidence un taux cumulé de naissances vivantes par FIV significativement plus faible en cas de consommation tabagique, 40,5% contre 58%. Ces résultats sont en accord avec la méta-analyse de Waylen [68] et al qui, après analyse de 21 études, conclue que la consommation tabagique diminue de moitié les chances de grossesses cliniques par cycle de FIV (Odds Ratio à 0,56), augmente les risques de fausses couches spontanées et de grossesses extra-utérines et diminue les chances de naissances vivantes par cycle de FIV (OR à 0,54).

Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence un impact du BMI de la femme sur le taux cumulé de naissances vivantes par FIV. Dans leur méta-analyse étudiant l'impact du surpoids et de l'obésité de la femme en AMP, Maheshwari [69] et al concluent que les taux de grossesses sont significativement plus faibles et les taux de fausses couches spontanées significativement plus élevées en cas de BMI supérieur à 25. Mais les preuves sont insuffisantes en termes de naissances vivantes. Plus récemment, après analyse de 6500 cycles de FIV et régression linéaire pour éliminer les facteurs de confusions, Bellver [70] et al concluent que le surpoids et l'obésité affectent négativement le taux de naissances vivantes par FIV sans altérer la qualité embryonnaire laissant supposer un rôle important de l'endomètre.

C) Impact des différentes étiologies d'infécondité

Initialement développée pour pallier aux stérilités d'origine tubaire, la FIV a vu le champ de ses indications s'étendre aux différentes étiologies d'infécondité. Plusieurs études s'attachent à comparer les taux cumulés de succès selon les différentes causes d'infécondité [50], [57], [54], [45], [62].

Les taux cumulés de succès par FIV ne diffèrent pas significativement selon les étiologies féminines de l'infécondité. Seul Witsenburg et al [57] trouvent des taux significativement moins bons en cas de dysovulation ce qui est concordant avec notre étude. Toutefois l'origine de la dysovulation n'est pas précisée.

L'étude d'Alsaili et al [45] trouvait des taux cumulés de succès significativement plus faible en cas de facteur masculin mais cette étude était parue avant l'essor de l'ICSI. Plus récemment, l'étude d'Osmanagaoglu et al [61] démontre que les taux cumulés de succès de l'ICSI ne sont pas modifiés selon la sévérité de l'OATS. Le pronostic d'un cycle d'ICSI est essentiellement lié à l'âge maternel.

En ce qui concerne les patients présentant une azoospermie dans notre étude, le taux cumulé de naissances observé est de 66,7 % lorsque l'azoospermie est obstructive (n=9) alors qu'il est de 28,6 % pour les azoospermies non obstructives avec biopsie testiculaire (n=14). Ces résultats sont concordants avec les études de Vernaev et al [71] et d'Osmanagaoglu et al [72]. Les taux de grossesses sont significativement plus faibles : 31% pour les azoospermies non obstructives (n= 235) contre 48% pour les azoospermies obstructives (n=364) [72]. D'autres auteurs rapportent des taux cumulés de naissances plus importants en cas d'azoospermie non obstructive qui seraient essentiellement déterminés par les facteurs féminins [73] [74].

D) Poursuite de la prise en charge par FIV et Drop Out

Le nombre de cycle de FIV à réaliser pour obtenir un enfant est difficile à établir. Bien que l'expérience des cycles de FIV échouant permette une meilleure adaptabilité des protocoles de stimulation, les taux de succès par FIV diminuent lorsque le rang de tentative de FIV augmente [27], [30], [75]. Dans l'étude de De Mouzon et al [75] les taux cumulés de naissances théoriques atteignent un plateau après un plus faible nombre de cycles après 35 ans. En France, 4 tentatives de FIV avec transfert embryonnaire sont prises en charge par l'assurance maladie. Pour De Mouzon et al [75] le gain théorique au de-là du 4^{ème} cycle est de 30%. Dans notre étude, 15 couples poursuivent au de-là du 4^{ème} cycle, 3 de ces couples obtiennent une naissance par FIV soit un gain réel de 1,2%. Les études de Soullier et al [47] et d'Osmanagaoglu et al [61] trouvent également une augmentation minime du taux cumulé de naissances au de-là du 4^{ème} cycle de FIV. En effet, l'étude de De Mouzon et al [75] analyse le registre de FIVNAT dont l'exhaustivité n'est pas parfaite, notamment en ce qui concerne les cycles de FIV infructueux. Enfin le nombre de 4 tentatives remboursées semble raisonnable dans notre étude pour la grande majorité des couples. Seulement 28 couples sur 118 qui n'ont pas obtenu de naissance par FIV, soit 24%, les réalisent.

Dans notre étude, le taux de « Drop out » est de 35,6% avant le 4^{ème} cycle de FIV et serait de 41,3% si l'on avait appliqué la méthodologie des autres études (« perdus de vue » non exclus). Pour Land et al [44] et Olivius et al [48], il est de 62 et 65% avant 3 cycles pris en charge par les assurances maladies. Pour Sharma et al [58], le taux de « Drop out » est de 64% après un cycle de FIV payant. Pour Domar et al [76] et Olivius et al [77], la première cause de « Drop out » est le stress. Les traitements prennent trop de place dans la relation de couple et la poursuite des cycles engendre anxiété et dépression [76]. Les autres raisons d'arrêt citées sont le faible pronostic, le changement de centre, la réalisation du projet parental par d'autres voies (naturelle, don de gamètes, adoption) et la séparation des couples. Les effets secondaires des traitements et les injections sont les causes les moins fréquemment citées. Verhaak et al [78] montrent que 3 ans après l'échec, les états de stress et de dépression sont plus faibles si le couple abandonne son projet de naissance. Cet abandon peut être actif en stoppant les FIV ou passif en arrêtant d'espérer une grossesse spontanée.

E) Grossesses multiples

Les grossesses multiples sont la complication iatrogénique de l'AMP la plus fréquente et la plus importante. Elles augmentent la mortalité et la morbidité maternelle et fœtale. Pour Min et al [79], les taux de succès des cycles de FIV devraient s'exprimer en taux de naissance singleton menée à terme. Dans notre étude, 15% des couples (n=38) ont une naissance multiple à l'issue de la prise en charge autologue. Le développement du transfert embryonnaire unique pour une population cible pourrait remédier à cette complication. Mais pour Hirst et al [30], les facteurs prédictifs du risque de grossesses multiples sont similaires aux facteurs prédictifs de succès en FIV. L'impact du transfert embryonnaire unique sur les taux cumulés de naissances par FIV reste à évaluer.

F) Réalisation du projet parental

De la Rochebrochard [80] élargit la notion de succès d'un programme de FIV en considérant la réalisation globale du projet parental. L'importance de l'apport de la FIV est mise en évidence mais elle n'est pas ultime, d'autres possibilités existent telles que les naissances spontanées, le recours au don de gamètes et l'adoption. Dans la littérature, 6 études s'intéressent à la réalisation du projet parental des couples engagés en FIV. Deux de ces études sont des études prospectives longitudinales. L'étude d'Osmanagaoglu [61] est un programme de suivi des couples débutant une prise en charge en ICSI. L'étude de Pinborg [81] est un programme de suivi de couples infertiles nouvellement pris en charge dans des centres tertiaires de procréation médicalement assistée au Danemark. Ainsi ces deux populations ne sont pas tout à fait comparables à la nôtre. Dans la première, la FIV conventionnelle n'est pas incluse. Dans la deuxième, les inséminations sont prises en compte et 57% des couples ont déjà eu une prise en charge dans d'autres centres.

Dans toutes les études, les patients sont directement contactés pour recueillir les données sur leur projet parental. Pour notre étude, nous avons choisi de recueillir les données par l'intermédiaire des médecins correspondants qui nous avaient adressé les patients. Ce choix nous a permis d'éviter un biais de sélection positif quant à la réalisation du projet parental. En effet ceux qui réalisent leur projet parental, répondent davantage aux enquêtes qui leur sont soumises. Ce biais est bien mis en évidence par Pinborg et al [81] : lorsqu'ils croisent les données des registres de naissances avec la cohorte initiale (n=1338), ils obtiennent un taux de conceptions de 69,4%, alors que ce taux est de 74,7% parmi ceux qui répondent à l'enquête (n=817), soit environ 5% de différence pour un taux de « perdus de vue » de 39%.

Dans notre étude, les patients sont suivis jusqu'à la réalisation de leur projet parental ou pendant une période d'au minimum 5 ans en l'absence de réalisation. Les 12,2% de « perdus de vue » sans réalisation du projet parental ont été exclus de l'analyse. A l'issue du recueil de données, le suivi est d'au minimum 5 ans pour 75,6% de la cohorte initiale et 86,2% des patients inclus. Notre taux de perdus de vue est comparable aux autres études, seul Osmanagaoglu et al [61] rapportent 9 % de perdus de vue pour un suivi de 4-5 ans.

Les taux de réalisations du projet parental rapportés dans les différentes études sont concordants aux alentours de 70%. Seul Lande et al [83] rapportent un taux de réalisations de 93,2%. Cette étude est réalisée en Israël où la pression culturelle et religieuse pour concevoir est très importante et où un nombre illimité de tentatives est pris en charge par les assurances. Dans cette étude, le nombre de cycles maximal réalisé est de 22 et une naissance est obtenue après 19 tentatives. Le taux de drop out est seulement de 6,5% après le 6^{ème} cycle, ce qui permet d'obtenir 76,9% de taux cumulé de naissances par FIV chez des patientes de moins de 35 ans.

Notre taux de grossesses spontanées pour une première naissance est de 7,9%. Il est comparable aux autres études de suivi équivalent [81], [82]. Il est inférieur pour Osmanagaoglu [61] qui prend en charge uniquement des patients avec une OATS sévère. Il est légèrement plus élevé pour les études de suivi plus long avec un maximum de 15% sur 10 ans [84].

De même, notre taux d'adoptions de 5,5% est comparable aux autres études de suivi équivalent [81], [82], [61]. Il est plus élevé pour les études de suivi plus long avec un maximum de 15% sur 10 ans [84].

Le recours au don après échec de la prise en charge autologue est très peu documenté. Il est également faible pour Lande [82] et Osmanagaoglu [61]. Pourtant dans une étude ancienne [85], 61% des hommes présentant une infertilité masculine très sévère se déclaraient prêts à avoir recours au don de sperme après échec de la prise en charge autologue, contre 21% qui envisageaient un recours à l'adoption. Il serait intéressant d'étudier si le recours au don de sperme et d'ovocytes est plus important aujourd'hui pour les couples débutant une prise en charge en FIV.

Tableau 13 : analyse de la littérature portant sur la réalisation du projet parental

	Notre étude	De La Rochebrochard et al [80]	Lande et al [82]	De La Rochebrochard et al [83]	Pinborg et al [81]	Sündby et al [84]	Osmanagaoglu et al [61]
Lieu	Nantes	8 centres en France	Israël	Cochin et Clermont-Ferrand	Danemark	Norvège	Belgique
Durée du suivi	5-7 ans	8-10 ans	4 ans	7-8 ans	5 ans	10 ans	4-5 ans
Nombre de couples inclus	253	2321	134	724	1338	66	498
Perdus de vu ou refus de participation (%)	12,2	64,3	21,6	27,6	38,9	58	9
Taux de réalisations du projet parental (%)	73,1	70	93,2	66	70,6	77	70,7
Taux cumulé de naissances par FIV (%)	53,4	48	76,9	43	58,1	47	60,9
Taux de naissances spontanées (%)	7,9	11	8,2	11	6,6	15	4,6
Taux de naissances par don de sperme (%)	2,8	NR	3,7	NR	NR	NR	1
Taux de naissances par don d'ovocytes (%)	3,2	NR	0,7	NR	NR	NR	0,2
Taux d'adoptions (%)	5,5	11	3,7	12	5,9	15	4
Taux de séparations (%)	10,7	9	1,5	NR	7,1	NR	NR

NR=non renseigné

VI.CONCLUSION

Parmi les couples qui réalisent des ponctions ovocytaires, 53,4% obtiendront une première naissance grâce à la fécondation in vitro, dont seulement 5,2% grâce au transfert d'embryon congelé. Les taux cumulés de naissances vivantes sont significativement plus bas en cas d'âge féminin supérieur à 37 ans et de consommation tabagique. Certaines caractéristiques de la première tentative de FIV apparaissent prédictives du succès global de la prise en charge par FIV. Le nombre d'ovocytes ponctionnés et le nombre d'embryons transférés sont plus élevés et la proportion des couples bénéficiant d'une congélation embryonnaire est plus importante en cas de succès.

Les couples réalisent en moyenne 2,2 ponctions ovocytaires. L'augmentation du taux cumulé de naissances vivantes au de-là du 4^{ème} cycle de FIV est minime et seulement 24% des couples qui n'ont pas obtenu de naissance réalisent les quatre cycles de FIV pris en charge par l'assurance maladie. Notre étude et l'analyse de la littérature permettent de conclure que la prise en charge par l'assurance maladie de 4 cycles de FIV semble raisonnable.

Les taux cumulés de naissances par FIV observés dans la littérature sont étroitement liés aux taux de « Drop out ». Plus les taux de « Drop out » sont importants, moins bons sont les taux cumulés observés. La méthode Kaplan Meier a été développée pour s'affranchir de ces couples « Drop out ». Notre étude, en accord avec la littérature, permet de conclure que les taux cumulés de naissances obtenus par la méthode Kaplan Meier sont surestimés. Les couples qui stoppent la prise en charge autologue après l'échec d'un cycle présentent des caractéristiques associées à un plus mauvais pronostic. Les méthodes d'estimation par imputabilité multiple prenant en compte le pronostic des patients « Drop Out » sont intéressantes, mais elles ne tiennent pas compte de la réalité : la première cause d'arrêt de traitement par les couples est le stress.

Parmi les couples pris en charge en FIV, 73,1% réalisent leur projet parental. La prise en charge autologue est efficace mais elle n'est pas ultime. En effet parmi les couples qui réalisent leur projet parental, 10,8% le réalisent naturellement et 15,7% ont recours aux solutions alternatives telles que le don de gamète ou l'adoption.

Il serait intéressant de confirmer nos résultats par une étude prospective incluant un plus grand nombre de couples.

VII. BIBLIOGRAPHIE

- [1] Lansac J, Guerif F. L'assistance médicale à la procréation. 2005 ; Masson, Paris
- [2] Leridon h. stérilité, hypofertilité et infécondité en France. *Population*, 1982 4-5 :807-836
- [3] Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, Lopes P, Tabaste JM, Spira A. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod*. 1991 Jul;6(6):811-6.
- [4] Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod*. 2007 Jun;22(6):1506-12.
- [5] Olsen J, Küppers-Chinnow M, Spinelli A. Seeking medical help for subfecundity: a study based upon surveys in five European countries. *Fertil Steril*. 1996 Jul;66(1):95-100.
- [6] Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, French J. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. *Fertil Steril*. 2003 Mar;79(3):577-84.
- [7] Gnoth C, Godehardt D, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Freundl G. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Hum Reprod*. 2003 Sep;18(9):1959-66.
- [8] Weir WC, Cicchinelli al. prognosis for the infertile couple. *Fertil Steril*. 1964 Nov-Dec;15:625-33.
- [9] Schwartz D. The concept of fecundability in the etiologic, diagnostic and therapeutic approach to infertility. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 1980;9(6):607-12.
- [10] Habbema JD, Collins J, Leridon H, Evers JL, Lunenfeld B, te Velde ER. Towards less confusing terminology in reproductive medicine: a proposal. *Hum Reprod*. 2004 Jul;19(7):1497-501.
- [11] Spira A. Epidemiology of human reproduction. *Hum Reprod*. 1986 Feb;1(2):111-5. Review.
- [12] Hassan MA, Killick SR. Effect of male age on fertility: evidence for the decline in male fertility with increasing age. *Fertil Steril*. 2003 Jun; 79 Suppl 3:1520-7.

- [13] Donckers J, Evers JL, Land JA. The long-term outcome of 946 consecutive couples visiting a fertility clinic in 2001-2003. *Fertil Steril*. 2011 Jul;96(1):160-4.
- [14] Snick HK, Snick TS, Evers JL, Collins JA. The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Walcheren primary care study. *Hum Reprod*. 1997 Jul; 12(7):1582-8.
- [15] Collins JA, Burrows EA, Wilan AR. The prognosis for live birth among untreated infertile couples. *Fertil Steril*. 1995 Jul;64(1):22-8.
- [16] <http://www.procreationmedicale.fr/histoire-de-amp/>
- [17] Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet*. 1978 Aug 12;2(8085):366.
- [18] Testart J, Frydman R. Full-term delivery after intrauterine implantation of an embryo obtained by in vitro fertilization. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 1982;11(7):855-9. Trounson
- [19] Trounson A, Leeton J, Besanko M, Wood C, Conti A. Pregnancy established in an infertile patient after transfer of a donated embryo fertilised in vitro. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983 Mar 12;286(6368):835-8.
- [20] Zeilmaker GH, Alberda AT, van Gent I, Rijkman CM, Drogendijk AC :two pregnancies following transfert of intact frozen-thawed embryos. *Fertil Steril* 1984;42:293-96
- [21] Fleming R, Coutts JR. Induction of multiple follicular growth in normally menstruating women with endogenous gonadotropin suppression. *Fertil Steril*. 1986 Feb;45(2):226-30.
- [22] Feichtinger W, Kemeter P. Transvaginal sector scan sonography for needle guided transvaginal follicle aspiration and other applications in gynecologic routine and research. *Fertil Steril*. 1986 May;45(5):722-5.
- [23] Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet*. 1992 Jul 4;340(8810):17-8.
- [24] Amar-Hoffet A, Hédon B, Belaisch-Allart J. Assisted reproductive technologies place. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2010 Dec;39(8 Suppl 2):S88-99.

- [25] <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2010/donnees/procreation/01-amp/pdf/amp.pdf>
- [26] 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 Apr;23(4):756-71.
- [27] Templeton A, Morris JK, Parslow W. Factors that affect outcome of in-vitro fertilisation treatment. *Lancet*. 1996 Nov 23;348(9039):1402-6.
- [28] van Loendersloot LL, van Wely M, Limpens J, Bossuyt PM, Repping S, van der Veen F. Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010 Nov-Dec;16(6):577-89.
- [29] Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod*. 2011 Jul;26(7):1768-74.
- [30] Hirst W, Vail A, Brison DR, Roberts SA. Prognostic factors influencing fresh and frozen IVF outcomes: An analysis of the UK national database. *Reprod Biomed Online*. 2011 Jan 26. [Epub ahead of print]
- [31] Cai QF, Wan F, Huang R, Zhang HW. Factors predicting the cumulative outcome of IVF/ICSI treatment: a multivariable analysis of 2450 patients. *Hum Reprod*. 2011 Sep;26(9):2532-40.
- [32] Terriou P, Sapin C, Giorgetti C, Hans E, Spach JL, Roulier R. Embryo score is a better predictor of pregnancy than the number of transferred embryos or female age. *Fertil Steril*. 2001 Mar;75(3):525-31.
- [33] Lansac J, Thepot F, Mayaux MJ, Czyglick F, Wack T, Selva J, Jalbert P. Pregnancy outcome after artificial insemination or IVF with frozen semen donor: a collaborative study of the French CECOS Federation on 21,597 pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1997 Aug;74(2):223-8.
- [34] Letur H. Current practices of oocyte donation in France and Europe. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2007 Dec;36(8):727-37.

- [35] de Mouzon J, Goossens V, Bhattacharya S, Castilla JA, Ferraretti AP, Korsak V, Kupka M, Nygren KG, Nyboe Andersen A; 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 Aug;25(8):1851-62.
- [36] http://www.adoption.gouv.fr/IMG/pdf_1_1_stat_adoptions07_20090611.pdfrod. 1998 Dec;13 Suppl 4:218-25. Review.
- [37] Bhattacharya S, Hamilton MP, Shaaban M, Khalaf Y, Seddler M, Ghobara T, Braude P, Kennedy R, Rutherford A, Hartshorne G, Templeton A. Conventional in-vitro fertilisation versus intracytoplasmic sperm injection for the treatment of non-male-factor infertility: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2001 Jun 30;357(9274):2075-9.
- [38] Devroey P, Van Steirteghem A. A review of ten years experience of ICSI. *Hum Reprod Update.* 2004 Jan-Feb;10(1):19-28.
- [39] Staessen C, Nagy ZP, Liu J, Janssenswillen C, Camus M, Devroey P, Steirteghem AC. One year's experience with elective transfer of two good quality embryos in the human in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection programmes. *Hum Reprod.* 1995 Dec;10(12):3305-12.
- [40] Lassalle B, Testart J, Renard JP. Human embryo features that influence the success of cryopreservation with the use of 1,2 propanediol. *Fertil Steril.* 1985 Nov;44(5):645-51.
- [41] Bland JM, Altman DG. Survival probabilities (the Kaplan-Meier method). *BMJ.* 1998 Dec 5;317(7172):1572.
- [42] Land JA, Courtar DA, Evers JL. Patient dropout in an assisted reproductive technology program: implications for pregnancy rates. *Fertil Steril.* 1997 Aug;68(2):278-81.
- [43] Alsalili M, Yuzpe A, Tummon I, Parker J, Martin J, Daniel S, Rebel M, Nisker J. Cumulative pregnancy rates and pregnancy outcome after in-vitro fertilization: > 5000 cycles at one centre. *Hum Reprod.* 1995 Feb;10(2):470-4.
- [44] Gnoth C, Maxrath B, Skonieczny T, Friol K, Godehardt E, Tigges J. Final ART success rates: a 10 years survey. *Hum Reprod.* 2011 Aug;26(8):2239-46.

- [45] 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 Jan;23(1):187-92.
- [46] Olivius K, Friden B, Lundin K, Bergh C. Cumulative probability of live birth after three in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril.* 2002 Mar;77(3):505-10.
- [47] De Neubourg D, Daels C, Elseviers M, Mangelschots K, Vercruyssen M, Van Royen E. Cumulative live-birth delivery after IVF/ICSI since the progressive introduction of single-embryo transfer. *Reprod Biomed Online.* 2010 Jun;20(6):836-42.
- [48] Lintsen AM, Eijkemans MJ, Hunault CC, Bouwmans CA, Hakkaart L, Habbema JD, Braat DD. Predicting ongoing pregnancy chances after IVF and ICSI: a national prospective study. *Hum Reprod.* 2007 Sep;22(9):2455-62.
- [49] Stolwijk AM, Wetzels AM, Braat DD. Cumulative probability of achieving an ongoing pregnancy after in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection according to a woman's age, subfertility diagnosis and primary or secondary subfertility. *Hum Reprod.* 2000 Jan;15(1):203-9.
- [50] Engmann L, Maconochie N, Bekir JS, Jacobs HS, Tan SL. Cumulative probability of clinical pregnancy and live birth after a multiple cycle IVF package: a more realistic assessment of overall and age-specific success rates? *Br J Obstet Gynaecol.* 1999 Feb;106(2):165-70.
- [51] Roest J, van Heusden AM, Zeilmaker GH, Verhoeff A. Cumulative pregnancy rates and selective drop-out of patients in in-vitro fertilization treatment. *Hum Reprod.* 1998 Feb;13(2):339-41.
- [52] Dor J, Seidman DS, Ben-Shlomo I, Levran D, Ben-Rafael Z, Mashlach S Cumulative pregnancy rate following in-vitro fertilization: the significance of age and infertility aetiology. *Hum Reprod.* 1996 Feb;11(2):425-8.
- [53] Malizia BA, Hacker MR, Penzias AS. Cumulative live-birth rates after in vitro fertilization. *N Engl J Med.* 2009 Jan 15;360(3):236-43.
- [54] Elizur SE, Lerner-Geva L, Levron J, Shulman A, Bider D, Dor J. Cumulative live birth rate following in vitro fertilization: study of 5,310 cycles. *Gynecol Endocrinol.* 2006 Jan;22(1):25-30.

- [55] Witsenburg C, Dieben S, Van der Westerlaken L, Verburg H, Naaktgeboren N. Cumulative live birth rates in cohorts of patients treated with in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2005 Jul;84(1):99-107.
- [56] Sharma V, Allgar V, Rajkhowa M. Factors influencing the cumulative conception rate and discontinuation of in vitro fertilization treatment for infertility. *Fertil Steril*. 2002 Jul;78(1):40-6.
- [57] Fukuda J, Kumagai J, Kodama H, Murata M, Kawamura K, Tanaka T. Upper limit of the number of IVF-ET treatment cycles in different age groups, predicted by cumulative take-home baby rate. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001 Jan;80(1):71-3.
- [58] De Vries MJ, De Sutter P, Dhont M. Prognostic factors in patients continuing in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection treatment and dropouts. *Fertil Steril*. 1999 Oct;72(4):674-8.
- [59] Osmanagaoglu K, Tournaye H, Camus M, Vandervorst M, Van Steirteghem A, Devroey P. Cumulative delivery rates after intracytoplasmic sperm injection: 5 year follow-up of 498 patients. *Hum Reprod*. 1999 Oct;14(10):2651-5.
- [60] Bergh C, Josefsson B, Nilsson L, Hamberger L. The success rate in a Swedish in-vitro fertilization unit: a cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1995 Jul;74(6):446-50.
- [61] Stern JE, Brown MB, Luke B, Wantman E, Lederman A, Missmer SA, Hornstein MD. Calculating cumulative live-birth rates from linked cycles of assisted reproductive technology (ART): data from the Massachusetts SART CORS. *Fertil Steril*. 2010 Sep;94(4):1334-40.
- [62] de Jong D, Eijkemans MJ, Beckers NG, Pruijsten RV, Fauser BC, Macklon NS. The added value of embryo cryopreservation to cumulative ongoing pregnancy rates per IVF treatment: is cryopreservation worth the effort? *J Assist Reprod Genet*. 2002 Dec;19(12):561-8.
- [63] Dor J, Itzkowicz DJ, Mashach S, Lunenfeld B, Serr DM. Cumulative conception rates following gonadotropin therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 1980 Jan 1;136(1):102-5.
- [64] Osmanagaoglu K, Tournaye H, Kolibianakis E, Camus M, Van Steirteghem A, Devroey P. Cumulative delivery rates after ICSI in women aged >37 years. *Hum Reprod*. 2002 Apr;17(4):940-4.

- [65] van Disseldorp J, Eijkemans MJ, Klinkert ER, te Velde ER, Fauser BC, Broekmans FJ. Cumulative live birth rates following IVF in 41- to 43-year-old women presenting with favourable ovarian reserve characteristics. *Reprod Biomed Online*. 2007 Apr;14(4):455-63.
- [66] Waylen AL, Metwally M, Jones GL, Wilkinson AJ, Ledger WL. Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009 Jan-Feb;15(1):31-44.
- [67] Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology--a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2007 Sep-Oct;13(5):433-44.
- [68] Bellver J, Ayllón Y, Ferrando M, Melo M, Goyri E, Pellicer A, Remohí J, Meseguer M. Female obesity impairs in vitro fertilization outcome without affecting embryo quality. *Fertil Steril*. 2010 Feb;93(2):447-54.
- [69] Vernaëve V, Tournaye H, Osmanagaoglu K, Verheyen G, Van Steirteghem A, Devroey P. Intracytoplasmic sperm injection with testicular spermatozoa is less successful in men with nonobstructive azoospermia than in men with obstructive azoospermia. *Fertil Steril*. 2003 Mar;79(3):529-33.
- [70] Osmanagaoglu K, Vernaëve V, Kolibianakis E, Tournaye H, Camus M, Van Steirteghem A, Devroey P. Cumulative delivery rates after ICSI treatment cycles with freshly retrieved testicular sperm: a 7-year follow-up study. *Hum Reprod*. 2003 Sep;18(9):1836-40.
- [71] Giorgetti C, Chinchole JM, Hans E, Charles O, Franquebalme JP, Glowaczower E, Salzmann J, Terriou P, Roulier R. Crude cumulative delivery rate following ICSI using intentionally frozen-thawed testicular spermatozoa in 51 men with non-obstructive azoospermia. *Reprod Biomed Online*. 2005 Sep;11(3):319-24.
- [72] Ishikawa T, Shiotani M, Izumi Y, Hashimoto H, Kokeguchi S, Goto S, Fujisawa M. Fertilization and pregnancy using cryopreserved testicular sperm for intracytoplasmic sperm injection with azoospermia. *Fertil Steril*. 2009 Jul;92(1):174-9.
- [73] de Mouzon J, Rossin-Amar B, Bachelot A, Renon C, Devecchi A. FIVNAT. Influence of attempt rank in in vitro fertilization]. *Contracept Fertil Sex*. 1998 Jul-Aug;26(7-8):466-72.

- [74] Domar AD, Smith K, Conboy L, Iannone M, Alper M. A prospective investigation into the reasons why insured United States patients drop out of in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril*. 2010 Sep;94(4):1457-9.
- [75] Olivius C, Friden B, Borg G, Bergh C. Why do couples discontinue in vitro fertilization treatment? A cohort study. *Fertil Steril*. 2004 Feb;81(2):258-61.
- [76] Verhaak CM, Smeenk JM, Nahuis MJ, Kremer JA, Braat DD. Long-term psychological adjustment to IVF/ICSI treatment in women. *Hum Reprod*. 2007 Jan;22(1):305-8.
- [77] 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 BESST endpoint for assisted reproduction. *Hum Reprod*. 2004 Jan;19(1):3-7.
- [78] de La Rochebrochard E, Troude P, Bailly E, Guibert J, Bouyer J. quelles sont chances d'avoir un enfant Durant ou après une prise en charge pour FIV? Une enquête de cohorte rétrospective en France. *BEH* 23-24. Juin 2011 : 274-77
- [79] 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 Apr;24(4):991-9.
- [80] Lande Y, Seidman DS, Maman E, Baum M, Dor J, Hourvitz A. Couples offered free assisted reproduction treatment have a very high chance of achieving a live birth within 4 years. *Fertil Steril*. 2011 Feb;95(2):568-72.
- [81] 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 Jul;92(1):149-56.
- [82] Sundby J, Schmidt L, Heldaas K, Bugge S, Tanbo T. Consequences of IVF among women: 10 years post-treatment. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2007 Jun;28(2):115-20.
- [83] Abyholm T, Stray-Pedersen S. A follow-up study among 285 men with azoospermia and severe oligozoospermia. *Int J Androl*. 1981 Aug;4(4):421-30.

Titre de Thèse : Suivi du projet de parentalité : étude de cohorte de 253 couples en fécondation in vitro

RESUME

Les taux cumulés de naissances vivantes par Fécondation in Vitro expriment les chances pour un couple d'obtenir un enfant à l'issue de la prise en charge par Fécondation In Vitro. Notre étude rétrospective suit 253 couples du début de leur prise en charge par FIV jusqu'à la réalisation de leur projet parental ou pendant une période d'au minimum 5 ans. Le taux cumulé de naissance vivante par FIV observé est de 53,4% dont 5,2% par transfert d'embryon congelé. Parmi ces couples, 73,1% réalisent leur projet parental. La prise en charge autologue est efficace mais elle n'est pas ultime. Puisque parmi les couples qui réalisent leur projet parental, 10,8% le réalisent naturellement et 15,7% en ayant recours aux alternatives telles que le don de gamète ou l'adoption.

MOTS-CLES

Fécondation In Vitro

Transfert d'embryon congelé

Taux cumulé de naissances vivantes

« Drop out »

Naissances spontanées

Don de gamètes

Adoption