




ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com

Revue d'Épidémiologie
et de Santé Publique
Epidemiology and Public Health

Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique 59 (2011) 97–105

Article original

Procédure de suivi d'une cohorte d'enfants FIV. Intérêts et limites de l'outil développé pour un suivi longitudinal et monocentrique

Procedure used to follow-up a cohort of IVF children. Interests and limits of tools performed to longitudinal follow up for a monocentric cohort

L. Meddeb^{a,d}, M. Boyer^{a,*}, V. Pauly^b, P. Tourame^a, B. Rossin^a, B. Pfister^c, P. Boyer^a

^a Service de médecine et biologie de la reproduction, hôpital Saint-Joseph, 26, boulevard de Louvain, 13008 Marseille, France

^b Département d'information médicale, hôpital Sainte-Marguerite, 13009 Marseille, France

^c Centre CLARA, 52, cours Mirabeau, 13100 Aix-en-Provence, France

^d Laboratoire de santé publique, faculté de médecine, 27, boulevard Jean-Moulin, 13005 Marseille, France

Reçu le 5 janvier 2010 ; accepté le 22 novembre 2010

Résumé

Position du problème. – Le suivi des enfants nés après fécondation in vitro (FIV) est recommandé par la Haute Autorité de Santé. Le service de médecine et biologie de la reproduction de l'hôpital Saint-Joseph à Marseille a mis en place une procédure spécifique de suivi de la santé de ces enfants. L'objectif de cet article est de décrire cet outil de surveillance.

Méthodes. – La procédure a été mise en place en 2004. Elle était centrée pour chaque enfant né, sur la collecte de données existantes, provenant des dossiers de la tentative, des comptes rendus médicaux du déroulement de la grossesse et des carnets de santé (CS) des enfants depuis leur naissance. Des questionnaires remis aux parents sont venus compléter ces informations. La qualité des données a été évaluée par une analyse des variables prénatales et postnatales. Les données anthropométriques longitudinales du CS ont été utilisées pour décrire les percentiles des poids et taille de la naissance à six ans dans cette population.

Résultats. – Le suivi a concerné les 2081 enfants nés depuis 1995, pour lesquels 68,9 % de réponses ont été obtenues avec présence du CS de l'enfant dans 65 % des cas. Une analyse descriptive de la cohorte à la naissance est présentée. Le calcul des percentiles des données de croissance (poids, taille) entre zéro et six ans a pu être fait à partir de 225 CS représentatifs des 1053 enfants âgés de plus de cinq ans.

Conclusion. – La procédure adoptée pour le suivi des enfants a répondu aux exigences qualitatives fixées et a présenté un caractère non invasif au plan médical. Les résultats obtenus, notamment ceux représentés par le calcul des percentiles longitudinaux des poids et tailles, ont montré l'intérêt de la collecte des informations du CS. Ces données de croissance représentent un indicateur qui reflète à la fois l'aspect évolutif de la santé des enfants et qui présente aussi un caractère prédictif de la santé.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Étude de cohorte ; Étude de suivi ; Fécondation in vitro ; Enfant ; Croissance et développement ; Méthode épidémiologique

Abstract

Background. – Follow-up of in vitro fertilization (IVF) children is recommended by the French health authorities. Follow-up procedures were set-up in a medically assisted reproduction unit at the Saint-Joseph Hospital in Marseille. The objective was to ensure effective follow-up. In this context, it is important to determine whether the designated tools are appropriate for evaluating the desired developmental outcomes. This study was designed to describe the surveillance tool and to demonstrate its usefulness and limitations.

Methods. – The procedure was initiated in 2004. All existing data for every livebirth child were collected, including data concerning all IVF attempts, medical reports of pregnancy, and child health records. Parents were asked to complete questionnaires and provide their child's personal health records since birth. The quality of the data was evaluated using prenatal and postnatal analysis. The longitudinal anthropometric data of the health records were used to describe the percentiles of weights and heights from birth to 6 years in this population at age-specific reference intervals.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : mboyer@hopital-saint-joseph.fr (M. Boyer).

Results. – The follow-up concerned 2081 children born since 1995 with a response rate of 68,9%. A brief descriptive analysis was performed for the cohort and for a group of 1053 children aged five years and older, 225 representative personal health records were used to estimate quintiles for anthropometric data.

Conclusion. – The procedure adopted for the follow-up of in vitro fertilization children meets the established qualitative health requirements. This method provides many benefits with no risk for the children. Data collection from personal health records enabled an exploitation of growth data by including the calculation of anthropometric percentiles in this IVF population. This report presents the first set of IVF child growth standards used as health indicator and health trend measurement.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: In vitro fertilization; Child; Follow-up study; Cohort study; Growth and development; Method

1. Introduction

Le suivi des enfants issus de l'assistance médicale à la procréation (AMP) répond aux recommandations légales en France; le devenir des grossesses obtenues est indispensable pour établir le bilan d'activité que chaque centre remet annuellement à l'Agence de la biomédecine. Le rapport de la Haute Autorité de santé (HAS) du 4 mai 2007 [1], met quant à lui en exergue « la nécessité . . . de mettre en place un suivi à long terme des enfants conçus par AMP et de leur descendance et tout particulièrement de l'*intracytoplasmic spermatozoa injection* (ICSI), en tenant compte des questions éthiques posées ». En revanche, mis à part la remarque concernant l'aspect éthique de l'enjeu soulevé par l'HAS, en l'absence de procédures définies par les autorités, la décision de mener ce suivi et les modalités de sa mise en œuvre sont laissées à l'appréciation de chaque équipe. Un service de médecine et biologie de la reproduction (SMBR) de Marseille propose une procédure de suivi à long terme depuis 2004 grâce au soutien de la Fondation Saint-Joseph et la présence d'un médecin spécialiste en térato-vigilance. Ce projet a également reçu l'approbation de l'Agence de la biomédecine en 2007. La ligne directrice du projet se fonde sur une cohorte historique d'enfants nés vivants après fécondation in vitro (FIV) avec ou sans micromanipulation (ICSI) au sein du SMBR depuis le début de l'activité. L'objet de ce travail est de présenter ce projet et d'étudier ses apports dans la description et la connaissance de l'état de santé des enfants issus de FIV.

2. Méthodes

2.1. Population étudiée

Le suivi a concerné l'ensemble des 2081 enfants nés après FIV dans le centre depuis 1995 à fin 2006. L'ensemble des données recueillies concernant ces enfants a permis de dresser un bilan de faisabilité du suivi. La population a fait l'objet d'une description des données à la naissance.

Pour mettre en avant l'aspect longitudinal de ce suivi et atteindre l'objectif, une grande partie de l'étude s'est focalisée sur les données de la croissance des 1053 enfants âgés d'au moins cinq ans. Dans ce groupe « croissance », les enfants d'une même fratrie, n'étaient représentés que par des jumeaux. S'il y avait un frère ou une sœur plus jeune, il ne pouvait pas appartenir au groupe étudié en raison du critère de l'âge au moment de la collecte des données.

Les exclusions concernaient les enfants dont les parents n'avaient pu être joints, n'avaient pas répondu ou avaient refusé leur participation au suivi et les enfants pour lesquels les carnets de santé ont été récusés.

2.2. Le recueil des données

Tous les couples ayant fait l'objet d'une prise en charge avaient été informés, avant la tentative, de l'intérêt d'un suivi à long terme. Dès 1995, cela a concerné les couples dont le traitement prévoyait une micromanipulation et l'information était transmise au cours d'une consultation. À partir de 2004, tous les couples ont été sensibilisés au cours d'une réunion d'information avant la tentative, en plus de la consultation spécifique pour les tentatives ICSI. Le recueil des données auprès des parents a débuté en 2004, huit ans après la première naissance. Les parents ont été contactés dans l'année suivant la naissance pour collecter les informations sur les premiers mois de vie de l'enfant, nécessaires à l'établissement du bilan d'activité, puis recontactés après la date anniversaire de la cinquième année. Les parents des enfants nés avant 2004 ont été contactés pour un recueil global des données de la naissance jusqu'au moment de la requête de suivi. Les parents devaient fournir les photocopies de toutes les pages du carnet de santé (CS) de chaque enfant, que répondre à un questionnaire (Q) et, le cas échéant, fournir une copie des comptes-rendus médicaux (CR) en leur possession ou donner les coordonnées de leur médecin. Le consentement écrit des parents a été requis lors de l'envoi du questionnaire par courrier. L'étape de collecte des données a été conduite dans un souci de confidentialité. Préalablement à tout envoi de courrier, une mise à plat de tous les renseignements disponibles issus des dossiers informatiques et papiers des tentatives, comptes rendus d'accouchements, faire parts et informations spontanément transmises a été effectuée, et les éléments disponibles ont été intégrés dans chaque courrier ainsi personnalisé. Le courrier tenait aussi compte du nombre d'enfants de la fratrie nés par FIV. Les courriers n'ont pas été informatisés.

Un journal des réponses et de la qualité des documents fournis a été enregistré : familles retrouvées, réponses, refus, présence des photocopies du CS, de CR médicaux, des questionnaires.

Chaque cahier d'observation contenait l'anamnèse familiale de la tentative d'AMP : âge, poids, taille et profession des parents ; pathologies en cours ou susceptibles de retentir sur la descendance ; traitements hormonaux et biologiques au cours

de la tentative ; date de début de grossesse et date de naissance du ou des enfants. Toutes ces données étaient présentes dans le dossier tentative. Le déroulement de la grossesse et de l'accouchement, et le suivi de l'enfant ont été documentés à partir des questionnaires, des CS et des CR. Les dossiers d'observation ont été instruits systématiquement par un médecin et, chaque fois que cela a été nécessaire, ils ont été enrichis de comptes-rendus d'hospitalisation. Les variables telles que le nombre de bébés nés, le terme de naissance, le poids et la taille de naissance ont pu être validées par une source unique, soit un appel téléphonique de la famille ou du cabinet du gynécologue, soit un questionnaire, soit un compte-rendu médical, soit un CS. D'autres variables, en revanche, ont fait l'objet d'un recueil multi sources systématique assuré par un médecin qui a pris en compte tous les éléments dont il disposait. Ces variables étaient représentées par l'hospitalisation du nouveau-né, les pathologies néonatales rapportées, une rééducation suivie par l'enfant, un acte chirurgical, d'autres hospitalisations, d'autres pathologies. Lorsque le questionnaire était isolé et qu'il était fait mention d'une pathologie ou d'un acte spécifique, une recherche active de compte-rendu a été déclenchée. S'il s'agissait d'une rééducation ou d'une pathologie ne nécessitant pas d'hospitalisation, plusieurs questions du questionnaire concouraient à valider l'information en croisant les réponses : par exemple type de pathologie, traitements suivis par l'enfant, suivi spécialisé, etc. Lorsque des questions restaient sans réponse, l'information recherchée correspondante devenait une donnée inconnue. Lorsque le CS était isolé, la lecture attentive de toutes les informations qu'il contenait (régime, traitement, consultations spécialisée...) a permis la même démarche de recherche active ou au contraire de valider l'absence de morbidité.

Certaines informations ont pu être déterminées par le médecin responsable du suivi : par exemple une hospitalisation néonatale a pu être renseignée comme ayant eu lieu dès lors que l'enfant était né avant 35 semaines ou de très petit poids de naissance (< 2400 g). De la même façon, un enfant dont le poids de naissance était inférieur au cinquième percentile pour son terme suivant les données de l'Audipog aura été codé en pathologie néonatale correspondante (P05). Cela sous-entendait que chaque enfant avait fait l'objet d'un dossier médical personnel avec tous les éléments obtenus et leur conclusion médicale avant le codage et la saisie. Les poids, tailles et dates de mesure enregistrés dans tous les carnets de santé recueillis ont aussi été saisis pour chaque enfant.

2.3. L'analyse des données et outils statistiques

Les données ont été saisies sur Microsoft Excel et analysées sur le logiciel SPSS 15 pour l'analyse descriptive. La différence entre les groupes pour les variables continues a été testée en utilisant l'analyse de la variance (Test *t* de Student ou Anova). Le test de Chi² a été utilisé pour les variables discrètes.

Certaines variables ont été prises en compte pour évaluer un éventuel biais de sélection du groupe retenu pour l'étude de la croissance. Ont été retenues des variables familiales : l'âge, le poids et la taille des parents ; des variables personnelles : terme

de naissance, sexe, percentile du poids de naissance ; des variables liées au traitement telle que la micromanipulation, des variables liées à la grossesse telle que la gémellarité.

Les percentiles des poids et taille en fonction de l'âge ont été estimés à partir d'une méthode de traitement transversal des données longitudinales [2] de la naissance jusqu'à la sixième année. La distribution des valeurs anthropométriques à chaque tranche d'âge a été calculée avec SPSS 15.

Pour établir les percentiles des mesures anthropométriques, il était nécessaire de disposer pour un même individu des mesures de poids et de la taille pour différentes tranches d'âge. Les classes d'âge ont été modélisées selon les méthodes adoptées dans les travaux de Rolland Cachera [3,4] pour la construction des courbes de croissance. La fréquence des mesures est de dix par an jusqu'à l'âge de 18 mois puis de deux par an. Lorsque les données relevées étaient plus fréquentes, c'est la moyenne des mesures disponibles qui a été retenue, lorsque les données étaient absentes dans une classe d'âge, elles ont constitué des données manquantes. Les carnets de santé ont été exclus de l'analyse lorsqu'il y avait deux données manquantes ou plus dans deux classes successives de l'âge entier, de la naissance jusqu'à la sixième année.

3. Résultats

3.1. Bilan du recueil des données

Toutes les issues de grossesses étaient connues depuis 1995, début de l'activité du centre et les naissances représentaient 2081 enfants jusqu'à la fin 2006.

Ce chiffre correspond à 1657 grossesses, 1242 singletons, 405 paires de jumeaux, et dix naissances triples, soit 2081 bébés vivants et un jumeau mort-né.

Pour les enfants nés des FIV à partir de 2004 ($n = 637$), les variables de suivi concernent la période de zéro à neuf mois minimum. Pour les enfants nés des FIV avant 2004 ($n = 1444$), ce suivi couvre toute la période de la naissance à quatre ans et plus (dont 1053 enfants de plus de six ans).

Parmi les 2081 enfants nés, 1738 ont été retrouvés (83,5 %). Parmi ces enfants, une réponse a été obtenue pour 1433 enfants (68,9 %), représentant 1160 couples ; 15 couples ont manifesté un refus de participation (20 enfants).

Il y a une différence dans le taux de réponse selon la technique ; parmi le groupe qui a répondu, le sous-groupe ICSI est de 51,3 %, alors que ce groupe représente 44,6 % pour l'ensemble de la cohorte. De même, il y a une différence selon le nombre d'enfants à la naissance ; parmi le groupe qui a répondu, le sous-groupe des jumeaux est de 35,3 % alors que ce groupe représente 38,9 % pour l'ensemble la cohorte. Il n'y a pas de différence dans le taux de réponse en fonction de l'âge de la mère ou du père, du poids de naissance de l'enfant, du terme de naissance et du sex-ratio. Ces valeurs sont comparables dans le groupe renseigné à celles observées sur l'ensemble de la cohorte.

Le niveau général de documentation était important (Tableau 1), 66,41 % des dossiers contenaient au moins un

Tableau 1
Bilan du recueil de données.

Bilan de recueil		Sources des données ^a							
Indicateurs	<i>n</i>	Informations multiples				Information unique			
Types de source ^a		Q + CR + CS	Q + CS	Q + CR	CR + CS	CS	CR	Q	Téléphone ^b
Total	2081	292 (14,03)	783 (37,63)	68 (3,27)	14 (0,67)	26 (1,25)	199 (9,56)	88 (4,28)	611 (29,31)
Sexe	2069	292 (14,11)	783 (37,84)	68 (3,29)	14 (0,68)	26 (1,26)	199 (9,62)	88 (4,25)	599 (28,95)
Non renseigné	12	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dates de naissance	1919	292 (15,22)	783 (40,82)	67 (3,49)	14 (0,73)	26 (1,36)	197 (10,26)	88 (4,58)	452 (23,60)
Non renseigné	162	0 (0)	0 (0)	1 (0,61)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1,23)	159 (98,10)
Hospitalisation néonatale									
Oui	364	86 (23,63)	172 (47,25)	23 (6,32)	6 (1,65)	0 (0)	57 (15,66)	10 (2,75)	10 (2,75)
Non	1052	202 (19,71)	607 (59,22)	37 (3,61)	8 (0,78)	26 (2,54)	77 (7,51)	68 (6,63)	0 (0,0)
Non renseigné	692	4 (0,58)	4 (0,58)	8 (1,16)	0 (0)	0 (0)	65 (9,39)	10 (1,40)	601 (86,80)
Rééducation									
Oui	179	49 (27,37)	106 (59,2)	9 (5,03)	1 (0,56)	0 (0)	5 (2,79)	9 (5,03)	0
Non	1094	242 (22,12)	675 (61,7)	52 (4,75)	12 (1,10)	13 (1,19)	27 (2,47)	73 (6,67)	0 (0,0)
Non renseigné	808	1 (0,12)	2 (0,25)	7 (0,87)	1 (0,12)	13 (1,61)	167 (20,67)	6 (0,70)	611 (29,40)
Chirurgie									
Oui	211	61 (28,91)	109 (51,66)	8 (3,79)	1 (0,47)	1 (0,47)	19 (9)	8 (3,79)	4 (1,89)
Non	1085	230 (21,20)	673 (62,03)	54 (4,98)	13 (1,20)	14 (1,29)	27 (2,49)	74 (6,82)	0 (0,0)
Non renseigné	785	1 (0,13)	1 (0,13)	6 (0,76)	0 (0)	11 (1,40)	153 (19,26)	7 (0,89)	607 (77,30)
Pathologie néonatale									
Oui	646	122 (18,91)	313 (48,53)	33 (5,12)	7 (1,08)	7 (1,08)	68 (10,50)	26 (4,03)	70 (10,85)
Non	740	166 (22,43)	464 (62,70)	15 (2,03)	7 (0,94)	19 (2,57)	31 (4,19)	30 (4,05)	8 (1,08)
Non renseigné	695	4 (0,57)	6 (0,86)	20 (2,87)	0 (0)	0 (0)	100 (14,40)	32 (4,60)	533 (87,20)

^a Types de source : Q : questionnaire ; CR : compte rendu ; CS : carnet de santé.

^b Téléphone auprès des parents ou du cabinet médical.

document médical (CS ou CR) accompagné ou non d'un questionnaire.

Le pourcentage de données valides n'était pas identique pour toutes les variables étudiées, certaines étaient connues à 100 % ou presque et ont été utilisées pour évaluer les biais de sélection éventuels lors des évaluations statistiques (Tableau 2).

Le type de technique utilisée était renseigné à 100 %. D'autres variables telles que la date de naissance, le sexe, le nombre de bébés nés et le poids de naissance ont été considérées fiables dès lors que l'information était délivrée par la famille, et ces variables comportaient très peu de données manquantes. L'âge des parents était celui calculé au début de la grossesse avec 100 % de données connues. Le terme de naissance est une valeur calculée à partir de la date de début de grossesse, connue à 100 % dans ce cas précis, et la date de naissance de l'enfant, connue à 92,20 %.

L'existence ou non d'une hospitalisation néonatale a été renseignée à plus de 90 % par un document écrit de source médicale, par exemple un CR de maternité ou un examen de sortie dans le CS. De même, 94,32 % des chirurgies enregistrées le sont à partir d'un document médical (CS ou CR) accompagné d'un questionnaire. En l'absence de chirurgie, 93,18 % des dossiers ont été vérifiés par un document médical.

Les données de poids et taille issues du CS ont été utilisées pour une analyse longitudinale de la croissance. Il y avait au total 1115 CS, dont 489 concernaient les enfants de plus de six ans. Il a été possible de décrire ces données anthropométriques en calculant les percentiles de la croissance staturo-pondérale

entre zéro et 6,5 ans à partir du groupe d'enfants qui répondaient aux critères d'âge et de données manquantes pour le poids et la taille, soit 228 enfants représentant près de 20 % de l'ensemble ($n = 1053$). Ce groupe ne présentait pas de biais de sélection pour les variables connues à la naissance (Tableau 3).

3.2. Bilan de la santé des enfants

3.2.1. Variables à la naissance

Les Tableaux 1 et 2 étudient les caractéristiques des nouveau-nés issus de grossesses obtenues après technique de FIV Classique ou FIV ICSI, soit 2081 enfants répartis comme suit : 1152 enfants nés suite à une FIV Classique et 929 enfants nés suite à une FIV ICSI.

L'ensemble de la cohorte comprenait 50,10 % de garçons et 49,9 % de filles. Elle était constituée de 59,7 % de singletons et 38,9 % de jumeaux (Tableau 2). Le pourcentage d'enfants nés à terme était de 79,36 %, avec un terme moyen de $37,98 \pm 2,6$ semaines et un poids moyen de naissance de 2865 ± 684 grammes. À la naissance, 25,71 % des enfants avaient eu une hospitalisation néonatale. À l'âge d'un an, 14,06 % avaient suivi une rééducation et 16,28 % avaient subi une intervention chirurgicale. Enfin, 46,60 % présentaient une pathologie à la naissance (Tableau 1).

3.2.2. Variables de croissance

Le groupe sélectionné pour l'étude de la croissance comptait 225 enfants après exclusion des enfants nés grands prématurés. Les percentiles des poids et taille dans chaque tranche d'âge

Tableau 2
Description des variables à la naissance.

	<i>n</i> total <i>n</i> par groupe ou valeur	% renseigné % par groupe
<i>Technique</i>	2081	100,00
FIV	1152	55,40
ICSI	929	44,60
<i>Âge de la mère</i>	2081	100,00
Moyenne ± écart-type	32,2 ± 4,2	
Minimum – Maximum	20 – 44	
<i>Âge moyen du père</i>	2046 ^a	98,30
Moyenne ± écart-type	35 ± 5,7	
Minimum – Maximum	19 – 63	
<i>Gémellarité</i>	2081	100,00
Singleton	1242	59,70
Jumeaux	809	38,90
Triples	30	1,44
<i>Sexe</i>	2068	99,37
Garçon	1036	50,10
Fille	1032	49,90
Indéterminé	1	0,05
<i>Terme de naissance</i> (Semaines d'aménorrhée)	1919	92,21
Moyenne ± écart-type	37,98±2,6	
Minimum – Maximum	25,1 – 39,2	
<i>Prématurité</i>	1919	92,21
Naissance à terme	1427	79,36
Naissances prématurées (avant 37 semaines)	425	22,15
Naissances grand prématurés (avant 32 semaines)	67	3,49
<i>Poids de naissance (grammes)</i>	1811	87,00
Moyenne ± écart-type	2865 ± 684	
Minimum – Maximum	600 – 4710	
<i>Taille de naissance (centimètres)</i>	1481	71,20
Moyenne ± écart-type	48,8 ± 3,3	
Minimum – Maximum	25 – 56	

^a Enfant conçu par FIV avec sperme du conjoint (hors donneurs).

entre zéro et six ans et les effectifs qui ont été utilisés pour les calculs sont présentés dans les Tableaux 4 et 5 détaillant le troisième, dixième, 50^e, 90^e et le 97^epercentiles.

Ces résultats peuvent être comparés en termes d'effectifs de mesures et en termes de distribution des valeurs anthropométriques à ceux d'une population de référence française [4]. Par exemple ; (Tableau 4) l'analyse des percentiles les plus élevés dans notre cohorte à l'âge de deux ans dans le groupe des garçons, et pour lequel 84 mesures de poids et tailles sont disponibles, montre que la valeur du 90^e percentile de la taille est de 95,7 cm et celle du poids est de 15 070 g. En comparaison, la distribution d'une population de référence française fixe la valeur du 90^e percentile de la taille et du poids (pour un même âge et sexe) à 91 cm et 14 600 g. Cette même analyse à l'âge de quatre ans dans le groupe des garçons (avec 60 mesures disponibles) présente la même tendance : la valeur du 90^e percentile de notre cohorte est fixée à 112 cm pour la taille et à 20 830 g pour le poids. Celle d'une population de référence est fixée à 108 cm pour la taille et à 19 800 g pour le poids. À l'âge de six ans, la valeur du 90^e percentile est de 126,4 cm et 28 000 g pour le sous-groupe des garçons de notre

cohorte et elle est de 121 cm et 24 200 g pour la population de référence.

En se référant aux Tableaux 4 et 5, des analyses similaires de comparaison peuvent aussi être effectuées pour les percentiles les plus bas ou la médiane.

4. Discussion

Les études sur l'état de santé des enfants conçus in vitro sont de plus en plus nombreuses [5–18], cependant les données françaises sont limitées, elles concernent essentiellement les données du FIVNAT [19].

Les designs d'étude adoptés pour suivre les enfants FIV sont hétérogènes. Certaines exploitent les données existantes, en utilisant les données de registres [6,11,14] : il s'agit d'études sur de larges échantillons, ciblées sur un critère de surveillance particulier. L'avantage majeur de ce type d'étude est la pertinence des résultats de comparaison, les mêmes données pour des enfants FIV et des enfants conçus naturellement, avec les mêmes sources. Précisons que ces études faites à partir de registres sont possibles dans certains pays comme le Danemark et la Suède, où ces registres sont couramment utilisés. Dans d'autres études [7–9,18], les chercheurs se rapprochent des parents à un instant *t* via des centres d'AMP et des maternités, pour un recueil de données transversales ou longitudinales par questionnaires ou par visite médicale ou par compte-rendus et dossiers médicaux. Les parents sont toujours recrutés sur la base du volontariat pour participer au suivi à long terme, et le taux de réponses enregistrés est de 60 à 70 %. Une étude transversale récente est particulièrement remarquable car c'est la première à s'intéresser aux jeunes adultes qui sont devenus les premiers enfants de la FIV [5]. Cette étude volontariat conduite par une équipe universitaire qui a récupéré la liste de contacts d'un réseau de trois centres d'AMP, enregistre un taux de perdus de vue de 50 %. Pour illustrer la diversité des résultats de suivi en fonction de la méthodologie de recueil, une étude internationale sur le développement psychologique des enfants semble pertinente [20]. Cette étude porte sur trois cohortes d'enfants de pays différents et regroupe les deux types de recueils : un recueil sur registre (cohorte suédoise) sans de perdus de vue et un recueil d'équipes universitaires auprès des centres d'AMP (cohortes américaine et belge), avec près de 25 % de perdus de vue.

L'étude présentée dans cet article est une des premières concernant un suivi interne reposant sur une procédure de recherche et de recueil des données orientée vers l'amélioration constante de la quantité et de la qualité des données. C'est l'une des seules qui se base sur une diversité de sources tout en accordant une importance à toutes les données présentes dans le CS. Le taux de réponse est optimisé par une grande souplesse dans l'organisation ; il a été montré [21] un taux de réponse plus élevé lors du recueil par courrier que lorsque les parents sont sollicités pour une visite médicale. Dans l'étude présente, les parents ont tous été sollicités par courrier mais se sont vus aussi proposer une consultation s'ils le souhaitent. Du fait de cette organisation, une recherche continue des familles perdues de vue. La qualité des données était aussi une préoccupation

Tableau 3

Cohorte des enfants de plus de six ans : comparaison des enfants inclus et exclus de l'établissement des percentiles de croissances.

Variables	Groupe inclus n1 = 228		Groupe exclus n0 = 825		p
	Effectif	%	Effectif	%	
<i>Sexe</i>					
Garçons	110	48,2	420	50,9	0,09
Filles	118	51,8	391	47,7	
Inconnus	0	0	14	1,7	
<i>Technique</i>					
Classique	138	60,5	515	62,4	0,64
ICSI	90	39,5	310	37,6	
<i>Naissances</i>					
Singletons	137	60,1	475	57,6	0,68
Jumeaux (et triple)	91	39,9	347	42,4	
<i>Grade de prématurité</i>					
Non prématurés	173	75,9	487	73,7	0,66
Prématurés	52	22,8	147	22,2	
Grands prématurés	3	1,3	27	4,1	
Inconnu	0		164		
<i>Percentile du poids de naissance</i>					
[0–10]	47	20,6	142	25,8	
[10–90]	176	77,2	397	72,1	
[95–97]	2	0,9	4	0,7	
[97 et plus]	3	1,3	8	1,5	
Inconnu	0		274		
<i>Statut pondéral de la mère (IMC)</i>					
Du minimum à 18,5	7	4,9	14	7,8	0,63
[18,5–24,9]	103	71,5	128	71,5	
[25,5–29,9]	26	18,1	32	17,9	
De 30 au maximum	8	5,5	5	2,8	
Inconnu	40		473		
<i>Statut pondéral du père (IMC)</i>					
Du minimum à 18,5	1	0,8	1	0,6	0,79
[18,5–24,9]	61	47,3	82	51,9	
[25,5–29,9]	50	38,8	60	38	
De 30 au maximum	17	13,2	15	9,5	
Inconnu	54		493		
<i>Âge des parents</i>					
	Moyenne	δ	Moyenne	δ	p
Âge moyen de la mère	32,1	4,0	32,2	4,3	0,677
Âge moyen du père	34,7	5,4	34,8	5,8	0,838

majeure de ce travail. Les données préconceptionnelles entre les antécédents reproductifs du couple, la nature de l'infertilité, le type de traitement proposé et la technique utilisée ont été facilement connues pour tous les enfants puisqu'il s'agissait des couples traités dans le service. Les variables liées à l'issue de la grossesse (sexe, terme, poids de naissance) ont été renseignées à plus de 87 % et le suivi est actuellement disponible pour 69 % des cas dans la cohorte totale. Ces pourcentages tiennent compte de l'initiation tardive du recueil pour tous les parents traités entre 1995 et 2002 contactés pour la première fois en 2004. Le taux d'enfants pour lequel les données à la naissance sont connues atteint 90 % après 2004 (début du recueil). En comparaison, une expérience française d'un centre de tératovigilance annonçait 80 % de suivi à la naissance [22]. De manière générale, il y a peu d'expériences de suivi à long terme chez l'enfant et les outils de mesure à disposition ne sont pas toujours adaptés à l'évaluation que l'on souhaite [23]. La difficulté réside aussi dans l'évolution des pratiques au fil du

temps, les enfants du début de la cohorte ne sont pas tout à fait nés dans les mêmes conditions thérapeutiques que les suivants.

Le pourcentage de singletons était plus faible chez les enfants de plus de six ans (58,11 %) (Tableau 3) que dans l'ensemble de la cohorte (59,7 %) (Tableau 2). Cela était en rapport avec le nombre d'embryons transférés qui tendait à diminuer au fil du temps (2,4 embryons replacés en moyenne en 1995, 1,5 en 2007). Le corollaire est un pourcentage de naissance à terme également plus faible chez les plus de dix ans (62,68 % versus 79,36 %).

La prématurité et la gémellarité étaient liées, et 20,6 % avaient un poids de naissance inférieur au dixième percentile de la population de référence probablement à cause de la prépondérance des jumeaux (Tableau 2). Cette tendance s'inverse avec le temps, puisqu'à partir de deux ans le 90^e percentile du poids et de la taille étaient plus élevés, notamment chez les garçons, pouvant suggérer que les jumeaux rattrapent

Tableau 4
Valeurs anthropométriques des garçons de la naissance à 6,5 ans.

Classes d'âges	Effectifs	Poids (grammes)					Taille (centimètres)				
		3 ^e	10 ^e	50 ^e	90 ^e	97 ^e	3 ^e	10 ^e	50 ^e	90 ^e	97 ^e
0	108	2096	2333	3397	4144	4584	43,4	45,4	50,7	54,2	55,8
0,1	94	3096	4005	4985	5790	6211	45	52	56,2	59,5	61,1
0,2	93	4057	4872	6000	6714	7361	51,9	54,7	60	64	65
0,3	97	5209	5740	6690	7650	8442	57,5	60,2	63,5	67	69
0,4	86	6261	6488	7455	8544	8898	61,1	62,5	66,5	69	71,5
0,5	79	6392	7010	8200	9270	9816	63,5	65	69	72	73,6
0,60	58	7092	7436	8925	10 055	10 923	65,4	68	71,2	74	77,4
0,70	79	7071	7600	9200	10 200	10 908	66,9	69	72,5	75	77
0,80	50	7773	8150	9475	10 597	11 100	68,9	71,1	74	78,9	80,7
0,90	57	6867	8190	9800	11 450	11 985	67,7	71,4	75	79	81
1	64	8267	8795	10 160	11 470	12 050	71,9	73	76,7	81	83,7
1,10	36	8544	9105	10 565	11 860	12 694	73	75	78,2	82	82,9
1,20	40	8139	9325	10 815	12 347	12 885	71,8	75,1	79,2	82,4	84,6
1,30	53	9005	9680	11 220	12 580	13 128	75,6	77	80,5	85	88,6
1,40	43	8755	8964	11 160	12 912	13 236	75,9	77,2	82	85,6	94,6
1,50	91	9644	10 035	11 965	13 962	14 620	78,8	81	85,7	90	93
2	84	10 540	10 860	13 000	15 070	17 000	81,4	85	90,3	95,7	97,5
2,50	71	10 677	12 040	14 235	16 500	19 840	85,2	91,0	95	100	102
3	65	11 482	12 478	15 300	18 500	22 804	89,9	94	99	105,1	107,5
3,50	66	12 802	13 385	16 500	20 075	23 985	94,0	97,2	102,2	109,6	112,2
4	60	13 232	15 050	17 733	20 830	24 244	98,9	102,1	106,6	112	114,3
4,50	51	14 228	15 000	18 900	22 680	28 189	98,7	103,2	109	117	120,9
5	60	14 664	16 100	20 000	24 480	27 153	101,2	106,5	113	119,9	123,5
5,50	61	15 860	17 180	21 000	27 000	31 210	104,7	108,2	116,5	124	127,2
6	47	16 550	18 400	22 900	28 000	32 560	109,0	114,4	120	126,4	130,6
6,50	40	19 230	20 400	24 833	32 800	37 386	115	116,0	123,7	132,9	135,5

Tableau 5
Valeurs anthropométriques des filles de la naissance à 6,5 ans.

Classes d'âges	Effectifs	Poids (grammes)					Taille (centimètres)				
		3 ^e	10 ^e	50 ^e	90	97 ^e	3 ^e	10 ^e	50 ^e	90 ^e	97 ^e
0	117	1741	2321	3155	4095	4553	41,0	45,4	49,2	53,4	55,3
0,1	102	3060	3530	4452	5371	5665	49	50,1	55,1	58,7	60
0,2	96	3385	4242	5400	6400	6862	49	53,3	58,5	62,1	64,2
0,3	99	4180	5130	6100	7240	7800	54	57,7	61,5	64,5	67,5
0,4	95	4661	5750	6780	8076	8665	55,9	60	65	67,6	69,4
0,5	73	5355	5900	7300	8540	9591	58,7	61,1	66,5	69,9	71
0,60	71	5141	6342	7850	9073	10 620	61,5	63,1	68,5	71,5	74,1
0,70	79	6240	7140	8440	9450	10 480	64,2	66,5	71	73	75,3
0,80	43	5516	6822	8350	10 192	12 296	59,7	65,8	71,5	75,1	81,6
0,90	66	6684	7728	9000	10 245	10 859	66,5	68,8	74,5	76,6	78,5
1	62	6304	7464	9075	10 500	11 754	64,5	69,5	75	78,7	82,0
1,10	35	7183	8120	9400	10 638	10 850	70,6	72,6	76,5	79,6	80,5
1,20	55	7481	8258	9700	11 040	13 003	71,7	73,4	77,7	81,4	85,6
1,30	47	7470	8560	10 000	12 350	14 728	68,7	74,5	79,5	83,1	87,4
1,40	44	7806	8755	10 050	11 825	14 860	73,7	76	80,5	84,5	90,9
1,50	97	8760	95,32	10 965	12 770	14 072	75,9	78,7	84,5	88,3	91
2	80	9372	10 500	11 800	13 979	16 423	80,5	83	88	93,1	95,3
2,50	68	10 695	11 450	13 154	15 510	18 395	86	88,9	94,2	98	100,9
3	74	11 310	12 215	14 262	16 800	20 412	91,1	92	98	103,2	108,7
3,50	72	12 400	12 921	15 000	17 400	19 134	89,54	95,6	101,1	106	108,3
4	72	12 186	14 000	16 375	18 587	20 952	97,1	100	104,7	110,7	112,8
4,50	58	13 954	14 870	17 600	21 460	25 309	99,1	103,2	109	114,5	120,1
5	66	15 203	16 140	19 000	23 300	27 183	101,5	106	112,2	118	121
5,50	60	15 500	16 080	20 000	23 950	26 625	103,7	108,5	115	121	126,7
6	51	15 208	17 520	20 500	25 867	30 816	104,6	110,2	117	124,6	134
6,50	40	16 615	18 000	21 100	26 960	34 851	105,9	114,1	120	128,5	142,1

les singletons. C'est une des raisons qui motive un recueil de données permettant une approche dynamique de l'évolution de la croissance pouvant être ultérieurement étudiée dans différents groupes.

Ce premier travail permet d'établir un bilan de santé de base des enfants de la cohorte. Dans le cas présent, la santé globale doit pouvoir être évaluée et la tranche d'âge des enfants de la cohorte paraît particulièrement bien ciblée pour une étude anthropométrique [24]. La méthodologie adoptée confirme l'intérêt d'une étude longitudinale, la preuve en est apportée par le calcul des percentiles des données anthropométriques de poids et de taille. Les carnets de santé ont été utilisés parce qu'il s'agit d'un outil existant où la collecte des données se fait de manière prospective et permettant un recueil non invasif. Il existe des objections sur la qualité des informations diverses qui y sont contenues [25,26]. L'utilisation du CS pour une étude anthropométrique a été déjà évaluée. Les auteurs concluent à une grande variabilité des mesures chez le nourrisson, quelle que soit la méthodologie initialement prévue, car il est très compliqué de recueillir des mesures dans des conditions idéales tout au long d'un suivi longitudinal : changement d'examineur, de balance, de toise [27]. Pour une même tranche d'âge et pour un même enfant, le recueil dans le CS a permis de collecter une ou plusieurs mesures et d'en faire la moyenne, réduisant d'éventuelles aberrations ou erreur de mesures cliniques. Sur l'ensemble de la cohorte, les effectifs inclus dans chaque tranche d'âge (Tableau 3) sont comparables à ceux rapportés pour la population de référence [3,4]. Il a été choisi de ne conserver pour l'évaluation de la méthode que les CS dans lesquels les mesures étaient présentes au moins jusqu'à six ans, et dont la fréquence des mesures permettaient d'avoir une dynamique d'évolution non perturbée par des mesures isolées. Le choix a été fait à la lumière d'autres études anthropométriques françaises [27].

Une étude comparative mériterait de nombreux ajustements, en particulier sur le critère singleton ou jumeaux et le critère technique. La gémellarité peut influencer la dynamique de croissance. D'autres facteurs que ceux de l'infertilité ou de son traitement pourraient expliquer des différences avec la population de référence. Les enfants de la cohorte sont plus jeunes de dix à 15 ans et vivent dans une région différente que ceux de la population de référence [3]. Les travaux sur l'évolution des paramètres de croissance chez l'enfant ne cessent de rappeler l'augmentation de la prévalence de l'obésité de l'accroissement de la stature dans la population, et des facteurs de risques environnementaux sur le développement de l'enfant [28–29]. Une comparaison avec une population témoin permettrait de tester l'hypothèse d'un retentissement épi génétique de l'AMP sur la croissance et sa dynamique ; hypothèse évoquée par des travaux expérimentaux [30] et des études rétrospective (tumeurs, maladies génétiques d'empreinte) [31,32] et aussi plus récemment par des études centrées sur la croissance et le métabolisme des enfants [7,9,15,17].

Plus généralement, il existe un enjeu de santé publique pertinent au regard du nombre cumulatif croissant de naissances après traitements d'infertilité. Il est important d'adopter une méthodologie rigoureuse qui garantit des

données de qualité et qui peuvent à tout moment être vérifiées ou recodées pour s'adapter au besoin d'une nouvelle enquête selon différents référentiels de codage international des maladies (CIM), EUROCAT, enquêtes sur la santé des enfants de l'OMS. . .

Une réflexion est entreprise pour un suivi à plus long terme avec le bénéfice du lien amorcé auprès des familles par l'étude initiale.

5. Conclusion

Ce travail répond aux objectifs d'AMP vigilance dans la surveillance de l'état de santé des enfants. Cette expérience apporte des résultats encourageants sur le taux de réponse. L'outil utilisé comme principal support d'observation, le CS, semble fournir des informations riches et fiables sur l'évolution des enfants. La méthodologie adoptée pour le suivi répond aux objectifs de santé publique qui recommande la mise en œuvre de tous les moyens qui permettent d'assurer la traçabilité des traitements proposés à la population et de leurs effets. En l'absence d'évaluation d'outils de surveillance spécifique, il est apparu indispensable de vérifier la faisabilité et la fiabilité de la procédure, avant de recourir à une étude comparative. Les standards de croissance staturo-pondérale obtenus pour cette cohorte FIV peuvent être utilisés pour une évaluation globale de l'état de santé de ces enfants.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Haute Autorité de Santé. Évaluation de la fécondation in vitro avec micromanipulation (Intracytoplasmic sperm injection [ICS]) : indications, coût efficacité et risques pour la descendance. Décembre 2006.
- [2] Brus A, Hauspie R, Panuel M, Boëtsh G. Analyse auxologique de données longitudinales féminines. *Antropol* 2006;11:177–87.
- [3] Deheeger M, Rolland-Cachera MF. Longitudinal study of anthropometric measurements in Parisian children aged ten months to 18 years. *Arch Fr Pediatr* 2004;11:1139–44.
- [4] Rolland-Cachera MF. Body mass index in 7–9-y-old French children: frequency of obesity, overweight, thinness. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26(12):1610–6.
- [5] Beydoun HA, Sicignano N, Beydoun MA, Matson DO, Bocca S, Stadtmayer L, et al. A cross sectional evaluation of the first cohort of young adults conceived by in vitro fertilization in the United States. *Fertil Steril* 2010 [sous presse].
- [6] Kallen B, Finnstrom O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Otterblad Olausson P. Blastocyst versus cleavage stage transfer in in vitro fertilization: differences in neonatal outcome? *Fertil Steril* 2010 [sous presse].
- [7] Sakka SD, Loutradis D, Kanaka Gantenbein C, Margeli A, Papastamataki M, Papassotiriou I, et al. Absence of insulin resistance and low grade inflammation despite early metabolic syndrome manifestations in children born after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2009 [sous presse].
- [8] Wisborg K, Ingreslev HJ, Henriksen TB. In vitro fertilization and preterm delivery, low birth weight, and admission to the neonatal intensive care unit: a prospective follow-up study. *Fertil Steril* 2010 [sous presse].
- [9] Basatemur E, Shevlin M, Sutcliffe A. A growth of children conceived by IVF and ICSI up to 12 years of age. *Reprod Biomed Online* 2010;20(1): 144–9.

- [10] Ludwig AK, Hansen A, Katalanic A, Sutcliffe AG, Diedrich K, Ludwig M, et al. Assessment of vision and hearing in children conceived spontaneously and by ICSI: a prospective controlled, single-blinded follow-up study. *Reprod Biomed Online* 2010;20(3):391–7.
- [11] Pelkonen S, Koivunen R, Gissler M, Nuojua-Hutten S, Suikar AM, Hyden Granskog C, et al. Perinatal outcome of children born after frozen and fresh embryo transfer: the Finnish cohort study 1995–2006. *Hum Reprod* 2010;25(4):914–23.
- [12] Sutcliffe AG, Manning JT, Katalanic A, Ludwig A, Mehta M, Lim J, et al. Perturbations in finger length and digit ratio (2D:4D) in ICSI children. *Reprod Biomed Online* 2010;20(10):134–43.
- [13] Sakka SD, Malamitsi-Puchner A, Loutradis D, Chrousos GP. Euthyroid hyperthyroidism in children born after in vitro fertilization. *J Clin Endoc Metab* 2009;94(4):1338–41.
- [14] Koivurova S, Hartikainen, Gissler M, Hemminki E, Järvelin MR. Post-neonatal hospitalization and health care costs among IVF children: a 7-year follow-up study. *Hum Reprod* 2007;22(8):2136–41.
- [15] Miles HL, Hofman PL, Peek J, Harris M, Wilson D, Robinson EM, et al. In vitro fertilization improves childhood growth and metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3441–5.
- [16] Ludwig AK, Sutcliffe AG, Diedrich K, Ludwig M. Post-natal health and development of children born after assisted reproduction. A systematic review of controlled studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;127:3–25.
- [17] Kai CM, Main KM, Andersen A, Loft AN, Chellakooty M, Skakkebaek NE, et al. Serum Insulin-Like Growth Factor-I (IGF-I) and growth in children born after assisted reproduction. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(11):4352–60.
- [18] Bonduelle M, Wennerholm UB, Loft A, Tarlatzis BC, Peters C, Henriët S, et al. A multi-center cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection in vitro fertilization and natural conception. *Human Reprod* 2005;20:413–9.
- [19] Pouly J.L. Bilan général 2000–2004. In: Dossier FIVNAT 2006, France 2007 Organon en fertilité ed.
- [20] Ponjeart-K I, Tjus T, Nekkebroeck J, Squires J, Verté D, Heimann M, et al. Psychological follow-up study of 5-year-old ICSI children. *Human Reprod* 2004;19:2791–7.
- [21] Ceelen M, Van Weissenbruch MM, Roos JC, Vermeiden JP, van Leeuwen FE, Delemarre-van de Waal HA. Body composition in children and adolescents born after in vitro fertilization or spontaneous conception. *J Clin Endocrin Metab* 2007;92:3417–23.
- [22] Elefant E, Boyer M, Boyer P, Galliot B, Roux C. Teratogenic agent information centre: fifteen years of counselling and pregnancy follow-up. *Teratology* 1992;46:5–44.
- [23] Sinha I, Jones L, Smyth RL. A systematic review of studies that aim to determine which outcomes to measure in clinical trial in children. *PLoS Med* 2008;5:569–78.
- [24] World Health Organization Child growth standards. Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Method and development 2006.
- [25] Troude P, Foix L, Helias L, Raison-Boulley AM, Castel C, Bouyer J, De La Rochebrochard E. Apgar scores reported in personal child health records: validity for epidemiological studies? *J Paed Child Health* 2008;44:665–9.
- [26] Vincelet C, Tabone MD, Berthier M, Bonnefoi MC, Chevallier B, Lemaire JP, et al. How are personal child health records completed? A multi-centric evaluation study. *Arch Fr Pédiatr* 2003;10:403–9.
- [27] Remontet L, Mamelle N, Locard E, Lehingue Y. Courbes de croissance de la naissance à 6 ans : croissance en poids, taille et périmètre crânien selon le sexe. *Arch Pédiatr* 1999;6:520–9.
- [28] Livingstone B. Epidemiology of childhood obesity in Europe. *Eur J Pédiatr* 2000;159:14–34.
- [29] Verger P, Saliba B, Guagliardi V, Bouhnik AD, Eichenbaum-Voline S. Individual social characteristics, municipal environment and the prevalence of weight problems in early childhood: a multilevel analysis. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2007;55(5):347–56.
- [30] Sinclair KD, McEvoy TG, Maxfield EK, Maltin CA, Young LE, Wilmot I, et al. Aberrant foetal growth and development after in vitro culture of sheep zygote. *J Reprod Fertil* 1999;116:177–86.
- [31] Manipalviratn S, DeCherney A, Segars J. Imprinting disorders and assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2009;91:305–15.
- [32] Georgiou I, Syrrou M, Pardalidis N, Karakitsios K, Mantzavinos T, Giotitsas N, et al. Genetic and epigenetic risks of intracytoplasmic sperm injection method. *Asian J Androl* 2006;8(6):643–73.