

UNIVERSITÉ D'AIX-MARSEILLE
HÔPITAL SAINT JOSEPH DE MARSEILLE
ED62-ÉCOLE DOCTORAL SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ

EA 3279 — CENTRE D'ETUDES ET DE RECHERCHE SUR LES SERVICES DE SANTE
ET LA QUALITE DE VIE (CEReSS)
SMBR — SERVICE DE MÉDECINE ET DE BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION

Thèse présentée pour obtenir le grade universitaire de docteur
Mention : Pathologie Humaine
Spécialité : Recherche Clinique et Santé Publique

Any Alejandra BELTRÁN ANZOLA

Titre de la thèse : Évaluation de l'état de santé périnatal des enfants nés après Assistance
Médicale à la Procréation : trois études transversales réalisées à partir d'une cohorte
monocentrique incluant 3829 issues de grossesse

Thesis title : Evaluation of the perinatal health of children born after assisted reproductive
technologies: three cross-sectional studies carried out from a monocentric cohort including
3829 pregnancy outcomes

Soutenue le 15/11/2018 devant le jury :

Pr Roland SAMBUC	EA 3279 - CEReSS - Marseille	Directeur de thèse
Dr Marie GERVOISE-BOYER	Hôpital Saint Joseph - Marseille	Co-directrice de thèse
Pr Gérard BREART	UMR 1153 - Épidémiologie et Biostatistique - Paris	Rapporteur
Dr Geneviève BOVERO	Maison Départemental de la Solidarité - Marseille	Examineur
Dr Catherine GIRE	Service de Néonatalogie, AP-HM - Marseille	Examineur
Pr Françoise VENDITTELLI	Service de Gynécologie, CHU de Clermont Ferrand	Rapporteur

RÉSUMÉ

L'Assistance Médicale à la Procréation est considérée comme une solution thérapeutique en cas d'infertilité. Plusieurs techniques permettent aujourd'hui de répondre aux problèmes de l'infertilité des couples. Au-delà des questions économiques et éthiques qui sont soulevées au niveau de la société, l'impact sur la santé des enfants nés grâce à ces techniques pose de nombreuses questions. En effet, ces techniques ont été introduites chez l'homme sans aucun essai clinique ni aucune évaluation sur les effets à long terme sur la santé. Des publications scientifiques évoquent une augmentation des problèmes de santé chez les enfants nés de ces techniques. Cependant, les différentes recherches sur ce sujet ne peuvent pas encore établir le lien de cause à effet entre les techniques d'Assistance Médicale à la Procréation et les complications de santé des enfants, soit par des limites méthodologiques, soit par des résultats qui divergent des résultats obtenus dans les modèles animaux. L'ensemble des personnes impliquées dans la recherche et le développement de l'Assistance Médicale à la Procréation préconisent un suivi rapproché et exhaustif des enfants conçus, de la naissance à l'âge adulte. Le principal intérêt de ce travail de thèse a été de contribuer au débat existant sur la sécurité de ces techniques en termes de santé et de bien-être des enfants et d'ouvrir de nouvelles perspectives pour de futures recherches sur ce sujet.

Dans ce travail, nous présentons trois études réalisées à partir d'une cohorte de plus de 3000 enfants (singletons et jumeaux) constituée depuis 1994 au sein du service de médecine et de biologie de la reproduction de l'Hôpital Saint Joseph à Marseille. Nous avons évalué différents indicateurs de la santé périnatale (la prématurité, le faible poids et la macrosomie à la naissance, l'hypotrophie et l'hypertrophie pondérales par rapport à l'âge gestationnel et les anomalies congénitales), chez des enfants conçus à partir de différentes techniques : fécondation *in vitro* classique, fécondation *in vitro* avec micromanipulation, fécondation après transfert d'embryon congelé et fécondation après vitrification et réchauffement ovocytaire.

Nos résultats ont suggéré que l'Assistance Médicale à la Procréation, quelle que soit la technique mise en œuvre, était associée à des problèmes de santé chez les enfants nés grâce à ces techniques. Il est nécessaire de continuer à développer des systèmes de surveillance visant à rendre plus performant le suivi de l'état de santé à long terme des enfants concernés, d'autant plus que de nouvelles techniques et procédés continueront à être développés.

Mots clés : Assistance Médicale à la Procréation / santé périnatale / anomalies congénitales / hypotrophie pondérale par rapport à l'âge gestationnel / hypertrophie pondérale par rapport à l'âge gestationnel

ABSTRACT

Assisted reproductive technologies are considered as a therapeutic solution in infertility cases. Several techniques allow today to respond to couples' infertility problems. Beyond the economic and ethical questions that arise at the societal level, the impact on children's health born after these techniques raises many questions. Indeed, these techniques have been introduced to the human without any clinical trial or assessment of long-term health effects. Scientific publications evoke an increase in health problems in children born from these techniques. However, when exploring this subject, it cannot yet be established the link of cause and effect between these techniques and the complications on children's health, either by methodological limits or by results which diverge from results obtained in animal models. All those involved in the research and development of assisted reproductive technologies recommend exhaustive monitoring of children born, from birth to adulthood. The main interest of this thesis is to contribute to the existing debate on the safety of these techniques regarding children's health and well-being and to open new perspectives for future research on this subject.

This research presents three studies based on a cohort of more than 3000 children (singletons and twins) constituted since 1994 in the Medicine and Reproductive Biology Department at the Saint Joseph Hospital in Marseille. The thesis evaluates various indicators of perinatal health (preterm birth, low birth weight and macrosomia, small and large for gestational age, and congenital anomalies) in children conceived from different techniques: classical In Vitro fertilisation, In Vitro fertilisation with micromanipulation, fertilisation after frozen embryo transfer and fertilisation after vitrified/warmed oocyte.

The results suggest that assisted reproductive technologies, regardless of the technique used, were associated with health problems in children born through these techniques. There is a need to continue to develop surveillance systems to improve the long-term monitoring of the health status of children, especially as new techniques and procedures will continue to be developed.

Keywords :

Assisted reproductive technologies / perinatal health / congenital anomalies / small for gestational age / large for gestational age

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier les membres du jury pour leur intérêt qu'ils portent à cette recherche en acceptant de l'évaluer et de l'enrichir par leurs propositions. En second lieu, je tiens à remercier mon directeur de thèse le professeur Roland Sambuc, pour son soutien inconditionnel et son encadrement tout au long de ces années de travail, ainsi que ma codirectrice le docteur Marie Gevoise-Boyer, pour la confiance et l'orientation, pilier de la concrétisation de ce travail de recherche.

Je remercie le docteur Pierre Boyer pour m'avoir accueillie dans son service et pour la confiance qu'il m'a accordée afin de mener à terme ce travail. Je le remercie aussi de m'avoir fait profiter du fruit de ses années de recherche. Merci également à l'ensemble de l'équipe du Service de Médecine et de Biologie de la Reproduction de l'Hôpital Saint Joseph à Marseille, particulièrement le docteur Debbie Montjean pour son soutien amical.

Je remercie également le docteur Vanessa Pauly, pour ses conseils méthodologiques et sa participation active en tant que statisticienne dans la réalisation de cette thèse, ainsi que pour son amitié et son soutien.

Je tiens à remercier également, madame Bénédicte Devictor pour son travail de relecture et ses commentaires qui ont contribué à l'amélioration de cette thèse. De la même façon, je remercie le docteur Noémie Resseguier pour son aide, son soutien et sa compagnie lors de l'écriture de ce travail.

Enfin, je souhaite remercier ma famille, particulièrement mon compagnon Philippe qui a su être patient et m'a soutenu moralement tout au long de ce travail. Je remercie aussi ma famille en Colombie et à ma belle-famille qui ont toujours cru en moi. Merci également à la famille Rharbaje, spécialement à Christine pour son travail de relecture et de correction concernant la langue française. Je remercie également mes amis qui m'ont toujours encouragé. Je remercie enfin tous ceux qui, d'une manière ou d'une autre, ont contribué à la réussite de ce travail et qui n'ont pas pu être cités ici.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	8
CHAPITRE I - PROCÉDÉS BIOLOGIQUES ET TECHNIQUES DE L'ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION	14
1.1. L'Insémination Artificielle (IA)	14
1.2. La fécondation <i>In Vitro</i> (FIV).....	15
1.3. La fécondation <i>in vitro</i> avec micromanipulation ICSI.....	16
1.4. La congélation des gamètes et des embryons	17
1.4.1. Congélation lente	18
1.4.2. Vitrification	18
1.5. La culture prolongée des embryons	19
1.6. Prise en charge particulière d'AMP.....	20
1.6.1. Le diagnostic préimplantatoire (DPI)	20
1.6.2. Dépistage génétique préimplantatoire ou PGS.....	20
1.6.3. Préservation de la fertilité	21
1.6.4. Le don de gamètes	22
1.6.5. Le don et l'accueil d'embryons	23
CHAPITRE II - LE SUIVI DE L'ÉTAT DE SANTÉ DES ENFANTS NÉS APRÈS ASSISTANCE MÉDICALE A LA PROCRÉATION	24
2.1. Les principaux registres au niveau international.....	24
2.1.1. Le registre Européen EIM	24
2.1.2. Le registre Australien ANZARD.....	25
2.1.3. Le registre Nord-Américain NASS	25
2.1.4. Le registre Canadien CARTR.....	26
2.1.5. Le registre Latino-Américain REDLARA	26
2.2. Les études de cohorte au niveau international	27
2.3. Le suivi de la santé des enfants issus d'AMP en France	28
2.3.1. Le registre de l'association FIVNAT	28
2.3.2. Le suivi à long-terme du projet « Follow-up »	29
2.3.3. L'Agence de la Biomédecine	29
2.3.4. L'intérêt d'un suivi à long terme de la santé des enfants issus d'AMP en France	31
2.3.4.1. <i>La cohorte des enfants conçus après FIV et ICSI de l'Hôpital Saint Joseph de Marseille</i>	<i>32</i>

CHAPITRE III - CRITÈRES D'ÉVALUATION	36
3.1. Les anomalies congénitales.....	36
3.1.1. Le diagnostic prénatal (DPN)	39
3.1.2. La surveillance des anomalies congénitales en Europe	40
3.1.2.1. Le réseau EUROCAT.....	40
3.1.3. Les Registres des anomalies congénitales en France.....	41
3.1.4. Les anomalies congénitales des enfants nés après AMP	44
3.1.4.1. Surveillance des anomalies congénitales des enfants nés après AMP en France - L'application informatique DAM	46
3.2. La croissance fœtale.....	47
3.2.1. Facteurs impliqués dans le développement et la croissance fœtale	48
3.2.2. La surveillance de la croissance fœtale.....	50
3.2.3. Les anomalies de la croissance à la naissance	51
3.2.4. La surveillance de la croissance fœtale par le réseau AUDIPOG en France ...	55
3.2.5. La croissance fœtale des enfants nés après AMP.....	57
3.3. Axes de recherche	58
CHAPITRE IV - MÉTHODOLOGIE	60
4.1. Codage des pathologies maternelles pendant la grossesse	60
4.2. Codage des pathologies périnatales	61
4.3. Codage des anomalies congénitales.....	61
4.4. Codage de l'hypotrophie et l'hypertrophie fœtale	62
4.5. Variables analysées	63
CHAPITRE V - RÉSULTATS	68
5.1. Étude concernant la vitrification et réchauffement ovocytaire	68
5.2. Étude concernant les anomalies congénitales	84
5.3. Étude concernant l'hypotrophie et l'hypertrophie	107
CHAPITRE VI - DISCUSSION, CONCLUSION ET PERSPECTIVES	140
6.1. Perspectives	145
6.1.1. Les maladies chroniques.....	146
6.1.2. Les maladies chroniques chez les enfants et les adolescents nés après AMP	148
6.1.3. Enquête EMCeFIV	149
6.1.3.1. Avancement de l'enquête EMCeFIV.....	150
BIBLIOGRAPHIE	154
ANNEXES	178
LISTE DES TABLES.....	252

LISTE DES FIGURES	253
ABREVIATIONS	254

INTRODUCTION

Ce travail de recherche s'inscrit dans le cadre du suivi de l'état de santé d'enfants nés après Assistance Médicale à la Procréation (AMP) et dans la continuité du travail réalisé par le docteur Marie Gervoise-Boyer, médecin embryologiste et le travail de thèse en santé publique de Line Meddeb au sein de l'Hôpital Saint Joseph (HSJ) de Marseille (Boyer *et al.*, 2011; Meddeb *et al.*, 2011, 2017; Meddeb, 2015).

L'infertilité est définie comme l'incapacité, pour un homme, une femme ou un couple, d'obtenir une naissance vivante (souhaitée); elle est médicalement diagnostiquée par une absence de naissance après 2 ans de rapports sexuels non protégés (Inserm, 2013). L'infertilité comporte des enjeux en matière de santé publique, car elle a des conséquences sur le plan personnel, familial, social et professionnel de l'individu.

Dans le rapport publié par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) sur la prévalence de l'infertilité au niveau régional, national et mondial, le nombre de couples confrontés à cet évènement pour l'année 2010 pourrait être estimé à 48.5 millions dans le monde (Mascarenhas *et al.*, 2012). Selon l'Institut National de Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) et l'Agence de la Biomédecine (ABM), la proportion, en France, de couples restants sans grossesse au bout d'un an de rapports sexuels non protégés en 2013 était de l'ordre de 15 à 20 % (Inserm, 2013). Cette prévalence reste cependant difficilement mesurable pour l'ensemble de la population mondiale en raison de la diversité des méthodologies d'estimation utilisées et de la fiabilité des informations recueillies pour son évaluation. Des études permettent de l'estimer pour un échantillon donné, en utilisant des indicateurs de fertilité de couple (infécondité involontaire, difficultés à concevoir perçues, indicateurs biologiques individuels), ce qui permet d'établir des statistiques approximatives.

L'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) est proposée comme une solution thérapeutique au problème humain de l'infécondité. Elle est définie en France par l'article L2141-1 du Code de Santé Publique, comme « toute pratique clinique et biologique permettant la conception *in vitro*, la conservation des gamètes, des tissus germinaux et des embryons, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle ». Elle est autorisée pour les couples vivants, en âge de procréer et consentants préalablement au transfert des embryons ou à l'insémination. Dans le cas du don, elle peut être mise en œuvre lorsqu'il existe un risque de transmission d'une maladie au futur enfant, lorsque les techniques d'AMP n'aboutissent pas ou lorsque le couple renonce à une AMP intraconjugale ("Code de la santé publique - Article L2141-1," 2011). Par ces faits, elle présente de nombreux enjeux pour la

société au niveau économique et éthique. Le recours aux techniques d'AMP est pour certains, une porte qui leur ouvre la possibilité de parentalité et ne pas passer dans une démarche d'adoption.

Plusieurs processus thérapeutiques permettent aujourd'hui de répondre aux problèmes de l'infertilité des couples : l'Induction de l'Ovulation (IO) ; l'Insémination Artificielle (IA) ; la Fécondation *In Vitro* (FIV) et la FIV avec micromanipulation connue comme l'ICSI (IntraCytoplasmic Sperm Injection) dont le procédé consiste à injecter dans le cytoplasme ovocytaire un spermatozoïde. Ces deux dernières techniques impliquent une culture *in vitro* des embryons avant leur transfert dans l'utérus.

La découverte de *Spallanzani* et de *Montegazza* en 1866, concernant l'immobilisation des spermatozoïdes par le froid et leur récupération de la mobilité après réchauffement, ainsi que les travaux de *Jean Rostand* en 1950, concernant le rôle cryoprotecteur du glycérol, rendant la congélation de spermatozoïdes dans l'azote liquide possible, ont permis d'obtenir la première grossesse à l'aide des spermatozoïdes humains congelés aux années 60 (Moutel, 1997). Depuis, divers procédés tels que la culture prolongée, la congélation des embryons, la vitrification et réchauffement ovocytaire (pour ne citer qu'eux) ont été développés au cours des 20 dernières années afin de mieux répondre aux problèmes de l'infertilité des couples, d'améliorer les chances de réussites lors de l'utilisation de la FIV classique et de la FIV avec ICSI, et de diminuer le risque de complication lié à l'utilisation de ces méthodes. La préservation de la fertilité grâce au développement de ces nouveaux procédés peut être proposée aux personnes dont la fertilité est en danger en raison d'une pathologie ou de son traitement. De la même façon, elle est utilisée couplée au diagnostic génétique dans le cas de dépistage de maladies génétiques graves, il s'agit du diagnostic préimplantatoire (DPI). D'autres techniques de recherche de maladies génétique sur l'embryon humain sont mises en œuvre dans certains pays en particulier, le Preimplantatory Genetic Screening (PGS).

La sécurité et la qualité des pratiques d'AMP en France, leur suivi et leur évaluation sont aujourd'hui inscrits dans les missions de l'Agence de la Biomédecine, encadrés par la Loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique dont les dispositions ont été incluses dans le Code de Santé Publique (article L1418-1).

En France en 2015, 24 839 enfants sont nés après AMP, soit environ 3.1 % des 818 565 enfants nés cette même année (source Insee) (Agence de la Biomédecine, 2016a). Parmi les enfants nés après AMP, 36.0 % ont été conçus par ICSI, 17.3 % par FIV classique, 24.8 % par IA et 21.7 % sont nés après une congélation embryonnaire.

Les techniques de procréation médicalement assistée sont de plus en plus utilisées dans le monde. Elles se sont développées dans le but de prendre en charge divers types d'infertilité, comme l'infertilité masculine, qui est en augmentation dans les pays industrialisés (Rolland *et al.*, 2013), et de réduire les complications en matière de santé pour la future mère et son enfant. Cependant, de nombreuses questions ont été posées sur les conséquences, à court et à long terme, sur la santé des enfants nés de ces techniques (Bouillon and Fauque, 2013). En effet, elles ont été introduites chez l'homme sans aucun essai clinique ni aucune évaluation sur les effets à long terme sur la santé de ces enfants.

Lors de l'apparition de la FIV avec micromanipulation ICSI en 1992 (Palermo *et al.*, 1992), les équipes de recherche se sont intéressées de façon plus approfondie aux conséquences de la manipulation des gamètes sur le développement de l'embryon et sur la santé des enfants à plus long terme. Pendant la période préconceptionnelle, les gamètes et par la suite l'embryon sont exposés à des conditions particulières (environnement hormonal, milieux de culture, conditions thermiques, etc.) qui peuvent remettre en cause un développement optimal du fœtus (Epelboin, 2016).

Des publications, évoquent une augmentation des problèmes de santé chez les enfants nés d'AMP (Bouillon and Fauque, 2013; Fauser *et al.*, 2014; Shankaran, 2014; Dhalwani *et al.*, 2016; Qin *et al.*, 2017).

Un article d'une équipe française, publié en 2013, reprend différents points sur la santé d'enfants issus d'AMP (Bouillon and Fauque, 2013). Cela concerne les grossesses multiples, conséquence fréquente d'AMP, qui sont associées à des complications néonatales et sont à l'origine de morbi-mortalité infantile et maternelle importante (Tuck *et al.*, 1988; Ombélet *et al.*, 2005). De la même façon, ils ont indentifié un risque plus élevé de prématurité (RR 2.04, IC95 % 1.80-2.32), d'hypotrophie (RR 1.70, IC95 % 1.50-1.90), de morbi-mortalité périnatale (RR 1.68, IC95 % 1.11-2.55) et des malformations majeures chez les singletons issus d'AMP (Helmerhorst *et al.*, 2004; Schieve *et al.*, 2006; Ceelen *et al.*, 2008; Hansen *et al.*, 2013). Des pathologies rares liées aux modifications d'une famille de gènes soumis à une empreinte parentale comme le syndrome d'Angelman, le syndrome de Silver Russell et le syndrome de Beckwith-Widemann ont été également rapporté chez des enfants nés après AMP. Ces pathologies peuvent être reliées à une mutation du gène ou à une modification de l'empreinte. Les enfants nés d'AMP et porteurs du syndrome ont tous une anomalie de l'empreinte liée à ce gène sans être porteur de la mutation (Bouillon and Fauque, 2013).

Des études épidémiologiques s'intéressent aussi à l'aspect neuro-développemental des enfants. Une revue de la littérature parue en 2013 a recensé 79 études concernant le neuro-développement des enfants nés après AMP (Bay *et al.*, 2013), comparés aux enfants nés en dehors de toute technique d'AMP. Ils ont catégorisé les études en quatre domaines : le développement cognitif, le développement comportemental et socioémotionnel, le développement psychomoteur et les désordres mentaux. Ils ont conclu que les enfants issus d'AMP ne semblaient pas présenter une augmentation de ces déficits, évalués à des âges différents compris entre 0 et 1 an, 1 et 2 ans, 3 et 5 ans, 5 et 12 ans ainsi que des enfants de plus de 12 ans. Cependant, les méthodologies employées par ces différentes études restent discutables, car plusieurs critères non pris en compte pourraient biaiser ces résultats (sélection du groupe de référence, taille de l'échantillon, non-ajustement ou appariement sur certains critères de confusion, entre autres).

Des études concernant la croissance des enfants ont été aussi mises en place depuis plusieurs années. Selon une revue de la littérature parue en 2017 (Chen and Heilbronn, 2017), la plupart des études n'ont pas mis en évidence des différences significatives concernant la croissance des enfants nés après AMP, par rapport à ceux conçus spontanément sans aucun traitement d'infertilité. Cependant, selon les auteurs, ces résultats restent contradictoires dans la littérature. En effet, certaines études rapportaient des différences au niveau de la croissance chez ces enfants (Koivurova *et al.*, 2003; Miles *et al.*, 2007; Green *et al.*, 2013). L'étude de *Line Meddeb et ses collaborateurs* (Meddeb *et al.*, 2017) portant sur l'évolution de la croissance anthropométrique des singletons (âgés de 0 et 5 ans) issus de la cohorte de l'HSJ a montré qu'au cours de la première année de vie de l'enfant, la courbe d'acquisition des masses grasses des enfants de la cohorte FIV/ICSI suit la même pente que la courbe observée chez un groupe non exposé (constitué des singletons conçus sans aucun traitement d'infertilité). En revanche, entre un et deux ans, période de l'acquisition de la marche, les enfants issus de la cohorte d'AMP perdaient moins de masse grasse que ceux du groupe non exposé, provoquant ainsi une légère chute dans la pente de la courbe de l'Indice de Masse Corporelle (IMC), cette courbe est rattrapée à l'âge de 5 ans, ce qui leur permet de retrouver la même distribution de l'IMC que le groupe non exposé. Cependant des études supplémentaires au-delà de 5 ans sont nécessaires pour évaluer le rebond d'adiposité à différentes périodes et déterminer s'il existe ou pas une différence dans l'évolution de la croissance anthropométrique chez les enfants d'AMP.

Une revue de littérature et méta analyse parue en 2017 (Guo *et al.*, 2017), a analysé 19 études concernant le profil cardio-métabolique des enfants issus de la FIV-ICSI. Les résultats ont montré que chez ces enfants, il y avait une augmentation mineure mais

significativement statistique de la pression artérielle comparé à celle des enfants conçus spontanément (en dehors de toute technique l'AMP). Les auteurs évoquent que cette augmentation peut être attribuée à quatre facteurs qui exercent des effets entrelacés : l'infertilité des parents, les procédures d'AMP, l'environnement intra-utérin et le mode de vie des adultes. Cependant, ils préconisent qu'un suivi à long terme et des recherches plus approfondies sur le profil cardio-métabolique sont nécessaires.

En pratique, à chaque âge du suivi, les variables à étudier pour une même problématique changent, rendant plus difficile le choix d'une méthodologie validée et accessible à toutes les équipes. De plus, les études ont du mal à faire la part des choses entre le rôle joué par les problèmes d'infertilité des parents, les procédés d'AMP et les complications de la grossesse, dans la survenue des maladies chez les enfants issus d'AMP (Epelboin, 2016).

Sans qu'un lien de cause à effet ait pu être établi sur le risque de complications de santé des enfants issus de techniques d'AMP (soit par des limites méthodologiques, soit par des résultats qui divergent des résultats obtenus dans les modèles animaux, entre autres), l'ensemble des personnes impliquées dans la recherche et le développement d'AMP préconisent un suivi rapproché et exhaustif des enfants conçus par AMP, de la naissance à l'âge adulte (Bouillon and Fauque, 2013; Brison *et al.*, 2013; Hansen *et al.*, 2013; Chen *et al.*, 2015; Qin *et al.*, 2017).

Le principal intérêt de ce travail de thèse est de contribuer au débat existant sur la sécurité de ces techniques en termes de santé et de bien-être et d'ouvrir de nouvelles perspectives pour de futures recherches sur ce sujet.

Ce travail s'est articulé autour de l'évaluation des trois indicateurs impliqués dans la santé périnatale : les anomalies congénitales, l'hypotrophie et l'hypertrophie pondérale par rapport à l'âge gestationnel ; chez des enfants conçus à partir de la FIV classique et de la FIV avec micromanipulation ICSI. Ces trois critères d'évaluation ont été sélectionnés pour leur rôle central dans la mortalité et morbidité périnatale. Les bébés qui naissent avec des malformations, ou très prématurés avec un faible poids ou avec une macrosomie ont des besoins importants au niveau médical, social et éducatif tout au long de leur vie (EUROPERISTAT, 2010). Selon la théorie de l'origine des maladies, une anomalie de la croissance foétale peut être associée à des maladies qui surviennent plus tardivement dans la vie comme l'hypertension, les maladies métaboliques et les pathologies cardiaques (Barker, 1990).

Ces trois types de manifestations, déjà étudiés par différentes équipes au niveau international, semblent être plus fréquentes chez les enfants issus d'AMP que chez les enfants nés en dehors de ces techniques. Cependant, les résultats de ces différentes équipes ne peuvent pas être transposables totalement à l'ensemble des enfants nés d'AMP en France. À ce jour, peu de données françaises existent sur la santé à la naissance des enfants nés après AMP ce qui rend pertinent ce travail de recherche. Nos résultats pourront apporter un début de réponse aux questions soulevées sur la santé des enfants nés après AMP en France. De plus, ils pourront fournir une base préliminaire pour des études cibles sur plusieurs indicateurs de santé à partir du registre constitué par l'Agence de la Biomédecine.

Cette recherche a été réalisée au sein du centre d'AMP de l'Hôpital Saint Joseph de Marseille. Celui-ci a ouvert ses portes à la fin de l'année 1994 et a réalisé depuis un suivi exhaustif de toutes les tentatives en matière d'AMP. À partir de 1999 un recueil rétrospectif a été mise en place en vue de compléter les données périnatales des enfants nés et d'enregistrer des données jusqu'à l'âge atteint par l'enfant au moment du recueil ; puis un recueil prospectif s'est progressivement mis en place. Cela a permis, après 20 ans d'activité, d'évaluer des paramètres de santé à la naissance sur une cohorte de près de 3 200 grossesses. L'intention de cette recherche était d'évaluer les risques pour la santé des enfants, singletons et jumeaux, des traitements des gamètes et des embryons avec les techniques utilisées dans le centre d'AMP de l'Hôpital Saint Joseph de Marseille.

Après une présentation des principales techniques d'AMP et de leur évolution dans le premier chapitre, le second chapitre sera consacré au suivi mis en place par différentes équipes pour évaluer l'état de santé des enfants issus d'AMP, dans un cadre réglementaire national et international. Le troisième chapitre décrit l'intérêt des critères d'évaluation choisis pour le suivi de l'état de santé de ces enfants. La méthodologie employée pour répondre aux critères d'évaluation est présentée dans le chapitre quatre. Les résultats se trouvent dans le chapitre cinq où nos publications sur les thématiques traitées sont incluses. Enfin, le dernier chapitre de ce travail présente une discussion et des conclusions qui peuvent être formulées ainsi que des perspectives de recherches qui se dégagent pour le futur.

CHAPITRE I - PROCÉDÉS BIOLOGIQUES ET TECHNIQUES DE L'ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION

1.1. L'Insémination Artificielle (IA)

La première grossesse obtenue avec de « l'aide » dans l'espèce humaine a été produite en 1770 à Londres par le chirurgien John Hunter. Il a déposé dans le vagin d'une femme avec une seringue, le sperme de son mari, porteur d'un hypospadias (malformation des voies génitales masculines distales) (Ombelet and Van Robays, 2015).

L'insémination artificielle permet la rencontre des spermatozoïdes avec l'ovocyte *in vivo*, c'est-à-dire à l'intérieur du corps de la femme. Elle se justifie lorsque, pour une raison ou une autre, les spermatozoïdes ne parviennent pas à atteindre l'ovocyte pour le féconder. Elle est envisagée dans le cas d'infertilités inexplicables ou liées à des altérations de la glaire cervicale ou du sperme. Elle est proposée quand un nombre suffisant de spermatozoïdes mobiles et à morphologie normale peut être obtenu après préparation du sperme et qu'au moins l'une des deux trompes est perméable (Agence de la Biomédecine, 2011).

Ce procédé biologique est simple et indolore. Le jour de l'insémination, le sperme est recueilli par masturbation dans le laboratoire d'AMP. Il peut être utilisé immédiatement (sperme non traité) ou traité afin de récupérer les spermatozoïdes mobiles, en les séparant du liquide séminal. Dans certains cas, il est congelé dans un milieu de conservation approprié en petits tubes plastiques fermés des deux côtés dénommés « paillettes » pour ensuite être conservés dans de l'azote liquide. Les spermatozoïdes seront décongelés pour être traités ou non le jour de l'insémination. Ils peuvent également provenir d'une banque de sperme issu de donneurs (Agence de la Biomédecine, 2011).

L'insémination est faite obligatoirement en période ovulatoire. Une fois les spermatozoïdes récupérés, ils sont introduits à l'aide d'un cathéter, soit au niveau du col de l'utérus (Insémination intracervicale [IIC]), soit directement dans la cavité de l'utérus (Insémination intra-utérine [IIU]). Ces deux procédés peuvent être réalisés en cycle spontané (cycle normal d'ovulation) ou après une stimulation ovarienne. Cette technique ne nécessite pas d'hospitalisation, elle est simple et peu coûteuse.

Le rapport d'activité des centres d'AMP en France pour l'année 2015, publié par l'Agence de la Biomédecine en 2016, signale que cette technique occupe toujours une large place au

sein des activités d'AMP (37 % de l'ensemble des tentatives d'AMP). En 2015, l'IA a donné naissance à 6 160 enfants (Agence de la Biomédecine, 2016a).

1.2. La fécondation *In Vitro* (FIV)

En 1978, Patrick Steptoe et Robert G. Edwards ont annoncé la naissance de la première fille née après une Fécondation *In Vitro* (FIV). Louise Brown est née le 25 juillet 1978 en Angleterre ; elle pesait 2700 grammes et a été reconnue comme le premier « bébé éprouvette » de l'histoire (Steptoe and Edwards, 1978). Cette première mondiale a été obtenue après plus de 20 ans de travaux menés sur les petits mammifères puis transposés à l'espèce humaine. En 2010, le Professeur *Edwards* a été récompensé par le prix Nobel de médecine pour cette contribution au traitement de l'infertilité (Agence de la Biomédecine, 2013).

La FIV consiste à mettre en présence les ovocytes et les spermatozoïdes pour obtenir la fécondation au laboratoire « *in vitro* ». Le recueil d'ovocytes nécessite une ponction des follicules présents à la surface de l'ovaire, qui se réalise le plus souvent après une stimulation ovarienne. Plus il y a d'ovocytes recueillis, plus il y a de chances d'obtenir des embryons.

Lors d'une stimulation, la réponse ovarienne est variable. Elle peut être insuffisante ou bien très forte ; dans ce dernier cas, l'hyperstimulation ovarienne peut exposer la patiente à des complications sévères, en particulier thrombo-emboliques, pouvant engager son pronostic vital (Fanchin *et al.*, 2012). Pour cette raison, il est indispensable d'établir un profil des femmes susceptibles de faire une hyperstimulation, afin de sélectionner un protocole adapté à ces patientes (Beltrán Anzola *et al.*, 2015) (Voir Annexe 1).

En l'absence d'hyperstimulation le jour de la ponction, le sperme est traité pour sélectionner les spermatozoïdes les plus mobiles. Puis, ils sont placés avec les ovocytes prélevés dans un milieu de culture favorable à leur survie. Au bout de 24 h d'incubation, le biologiste vérifie que la fécondation a eu lieu. Après 48 à 72 heures d'incubation *in vitro*, le transfert d'embryon peut se dérouler.

Le choix du nombre d'embryons transférés dépend de divers facteurs tels que l'âge de la femme, les antécédents, la parité, la qualité des embryons, entre autres. La diminution des grossesses multiples en AMP est un enjeu en matière de santé publique. Il est important de réduire les complications lors de la grossesse et de l'accouchement pour préserver la santé

de la mère et de sa descendance (Pandian *et al.*, 2013; Shaulov *et al.*, 2015; Takeshima *et al.*, 2016). Pour cela, une politique de transfert d'un seul embryon apporte une réponse favorable à cet enjeu.

1.3. La fécondation *in vitro* avec micromanipulation ICSI

La stérilité masculine a impulsé la médecine reproductive à développer de nouvelles techniques permettant aux couples de concevoir un enfant sans le recours à l'adoption ou au don de sperme. Dans 50 % des cas d'infertilité, le facteur masculin est évoqué seul ou associé à un facteur féminin, cependant la cause de cette infertilité masculine est difficile à trouver dans 30 à 80 % des cas à l'issu d'un bilan étiologique standard (Pollet-Villard and Lévy, 2016). La France comme tous les pays industrialisés est confronté à l'augmentation de l'infertilité masculine ; une étude française publiée en 2013 portant sur 26 600 hommes (âgés entre 18 et 70 ans), issus des couples où la femme était infertile, a montré une diminution significative et continue de la concentration moyenne de spermatozoïdes et une diminution significative et presque continue du pourcentage de formes morphologiques normales entre 1989 et 2005. Les auteurs considèrent que ces tendances observées dans les paramètres des spermatozoïdes, pourraient être liées aux effets de facteurs environnementaux, y compris les perturbateurs endocriniens, des effets épigénétiques au cours du développement gonadique *in utero*, ainsi qu'aux facteurs connus de modification du sperme qui auraient changé au cours de la période d'étude, comme une augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC), le stress, la nutrition ou les infections. Ils soulignent la nécessité de soutenir les efforts de recherche sur cette question (Rolland *et al.*, 2013).

En 1992, *Palermo et ses collaborateurs*, publient la première naissance après injection d'un spermatozoïde directement dans le cytoplasme ovocytaire, connu sous le nom d'ICSI (IntraCytoplasmic Sperm Injection) (Palermo *et al.*, 1992). Cette technique, est un outil thérapeutique devant une infertilité masculine sévère, car elle permet d'assurer dans plus de 98 % des cas une fécondation totale ou partielle de la cohorte d'ovocytes obtenues après stimulation ovarienne (Pollet-Villard and Lévy, 2016). L'ICSI implique une préparation des ovocytes et des spermatozoïdes. La couronne de cellules qui entoure l'ovocyte est enlevée pour visualiser l'endroit où le spermatozoïde sera microinjecté. Le biologiste choisira un spermatozoïde en fonction de sa morphologie et de sa mobilité pour l'injecter à l'intérieur de l'ovocyte. Après 48 à 72 heures d'incubation, l'embryon peut être transféré dans l'utérus.

Cette technique est aujourd'hui couramment utilisée dans la plupart des centres d'AMP en France. Cependant, un arrêté de 1999, modifié par celui du 12 septembre 2017, toujours en

vigueur, relatif aux règles des bonnes pratiques cliniques et biologiques de l'Assistance Médicale à la Procréation, établit que cette procédure ne peut être mise en œuvre que dans le cas où une fécondation traditionnelle (FIV) est impossible à faire ou bien quand les chances de réussite sont faibles (Amprou, 2017).

Elle est donc proposée dans le cas d'infécondités masculines sévères ou en cas d'échec de fécondation lors de tentatives antérieures. Le choix de cette technique est expliqué clairement aux couples et est consigné dans le dossier médical.

En raison de la particularité de cette technique du fait du caractère invasif et de la sélection arbitraire d'un spermatozoïde fécondant et des possibles risques de transmission de l'infertilité masculine et/ou des maladies génétiques, un rapport a été réalisé par la Haute Autorité de la Santé (HAS) en 2006, dans le but d'évaluer la pertinence de cette nouvelle procédure et les conséquences du geste technique sur la descendance (Haute Autorité de Santé (HAS), 2006).

1.4. La congélation des gamètes et des embryons

La congélation des gamètes (spermatozoïdes, ovocytes) vise à préserver la fertilité d'un individu. En France on y recourt lorsque le patient présente un risque d'altération pathologique de sa fertilité ou lorsqu'il suit un traitement toxique pouvant entraîner une anomalie dans ses cellules germinales (Agence de la Biomédecine, 2013). La cryoconservation des gamètes peut aussi avoir lieu dans le but de donner ses gamètes à un autre couple.

La première grossesse réussie après congélation et décongélation de spermatozoïdes a été publiée en 1964 (Perloff *et al.*, 1964). À la suite de cet événement, des « banques » de spermatozoïdes ont été créées dans différents pays. En France, la première banque appelée initialement « Centre d'Étude et de Conservation du Sperme (CECOS) » a été créée officiellement par *Georges David* à l'hôpital Kremlin-Bicêtre à Paris en 1973. Aujourd'hui, plusieurs banques au niveau national assurent la congélation des spermatozoïdes et la préservation de la fertilité.

La première naissance après congélation d'ovocytes puis ICSI sur l'ovocyte décongelé a été publiée en 1986 par *C. Chen et ses collaborateurs* (Chen, 1986). Compte tenu de la complexité et des résultats décevants de ce procédé, la congélation dite « lente » des ovocytes n'a pas été utilisée dans les centres d'AMP. Cependant, avec l'arrivée d'une

nouvelle technique de congélation, la vitrification ; la cryopréservation des ovocytes s'est développée en AMP. La première naissance après vitrification et réchauffement ovocytaire a été publiée en 1999 par *Kuleshova et Trounson* (Kuleshova *et al.*, 1999).

La congélation des embryons est couramment utilisée depuis plus de 20 ans. La première grossesse chez la femme après un transfert d'embryon congelé puis décongelé a été publiée en 1983 (Trounson and Mohr, 1983). Le développement de cette technique a permis de conserver les embryons dits surnuméraires, ce qui a contribué largement à la réduction des grossesses multiples.

1.4.1. Congélation lente

La congélation lente consiste à refroidir les cellules de la température du corps (37 °C) à celle de l'azote liquide (-196 °C). Cette température permet de conserver les cellules pendant de très longues périodes afin d'être utilisées ultérieurement. La durée de la conservation ne modifie pas la viabilité des cellules tant que les niveaux d'azote sont maintenus (Boyer *et al.*, 2009). Cependant, la cristallisation de l'eau qui se trouve dans le cytoplasme des cellules peut conditionner leur survie. Afin de résoudre ce problème, des solutions hypertoniques et des cryoprotecteurs sont ajoutés ; ils permettent d'extraire l'eau des cellules en réduisant la taille des cristaux de glace et en protégeant les membranes. La température est réduite progressivement dans des congélateurs programmables. Cette technique est utilisée avec succès pour les spermatozoïdes, elle a été longtemps mise en œuvre pour les embryons avec des résultats suffisant pour justifier son utilisation.

1.4.2. Vitrification

La vitrification est une technique qui permet la solidification d'un liquide par une élévation de la viscosité au cours du refroidissement (Fahy *et al.*, 1984). Elle utilise des substances cryoprotectrices à haute concentration ce qui évite la formation de cristaux de glace intracellulaires, nocifs pour les cellules.

À la différence de la congélation lente, la vitrification utilise une baisse de la température ultra rapide qui empêche la formation des cristaux et l'expansion du volume de la cellule vitrifiée. Elle utilise par contre de fortes concentrations de cryoprotecteurs, contrairement à la congélation lente. Deux approches sont possibles, le système ouvert qui met en contact direct la cellule et l'azote liquide et le système fermé, où une barrière thermo-isolante divise par 10 la vitesse de refroidissement, ce qui convient parfaitement aux embryons, mais donne

de moins bon résultats avec les ovocytes (Boyer *et al.*, 2016). La vitrification est la seule technique utilisée actuellement pour la conservation des ovocytes et remplace peu à peu la congélation lente des embryons.

1.5. La culture prolongée des embryons

Le but de la culture prolongée est d'identifier des embryons à fort potentiel de développement, capables de s'implanter puis de permettre la naissance d'enfants vivants (Menezo *et al.*, 1990). Lors de cette procédure, l'embryon est cultivé dans un milieu de culture adéquat jusqu'à obtenir le stade blastocyste (Jour 5 [J5] ou Jour 6 [J6]). Ce procédé permet d'augmenter les chances d'implantation par rapport à un transfert à Jour 2 [J2] ou Jour 3 [J3], et de réduire un certain nombre de fausses couches liées à des anomalies chromosomiques responsables de l'arrêt du développement (Agence de la Biomédecine, 2013).

Depuis le développement de cette méthode dans les années 1990-2000, le recours à cette pratique n'a pas cessé d'augmenter. Cette méthode exige un programme optimal de culture *in vitro*, car le métabolisme de l'embryon va se modifier au cours du passage au stade blastocyste. Cela implique une connaissance approfondie de la technique de la part de l'équipe du laboratoire et un équipement suffisant et adapté pour éviter un stress embryonnaire, qui peut mettre en danger la survie de l'embryon et son développement.

Cette procédure compte de nombreux avantages en ce qui concerne le choix de l'embryon capable de se développer *in vitro*, pour ensuite être transféré dans la cavité utérine. Ce transfert dont la date est plus proche de la fenêtre d'implantation d'une reproduction naturelle, améliore le taux d'implantation. Cette augmentation du taux d'implantation permet d'envisager le transfert d'un seul embryon, ce qui contribue largement à la diminution des grossesses multiples. De plus, il semblerait que les embryons atteignant le stade blastocyste présentent moins d'aberrations chromosomiques que les embryons n'atteignant pas ce stade (Menezo *et al.*, 1990). Cette technique présente un intérêt particulier en matière de santé publique, car elle semble contribuer à une amélioration de la santé périnatale.

Selon le rapport de l'ABM publié en 2016, la culture prolongée est utilisée en France dans près de 28.1 % et 26.3 % dans les fécondations *in vitro* et les ICSI et près de 43 % dans le cas du transfert d'embryons congelés (Agence de la Biomédecine, 2016a).

1.6. Prise en charge particulière d'AMP

1.6.1. Le diagnostic préimplantatoire (DPI)

Le diagnostic préimplantatoire (DPI) permet d'identifier une anomalie génétique avant l'implantation de l'embryon issu d'une Fécondation *In Vitro*. En 1990, l'équipe du Professeur A. Handyside obtient la première grossesse après DPI (Handyside *et al.*, 1990).

En France, cette procédure est règlementée par la loi de bioéthique du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal, révisée en 2004 et en 2011.

Le DPI est autorisé à titre exceptionnel pour les couples au sein duquel l'un des deux membres ou les deux membres sont porteurs d'une anomalie chromosomique (soit un remaniement chromosomique ou une maladie monogénique), dont la gravité pour l'enfant à naître est incurable au moment du diagnostic. Ce point doit être attesté par un médecin exerçant son activité dans un centre de diagnostic prénatal. Seuls les embryons sains ou porteurs sains seront transférés dans l'utérus (Merviel, 2005; Le Bras-Mayeur *et al.*, 2016).

Cette démarche est très complexe, car elle implique une coordination médicale pluridisciplinaire, une maîtrise des techniques de biologie moléculaire qui permettent d'assurer une efficacité maximale et un risque d'erreur et de contamination minimal pour l'embryon. Le défi majeur après le DPI reste le taux de réussite des grossesses par transfert évalué aujourd'hui à 30 % (Le Bras-Mayeur *et al.*, 2016).

1.6.2. Dépistage génétique préimplantatoire ou PGS

Le dépistage génétique préimplantatoire ou PGS est une technique qui permet de sélectionner les embryons issus d'une Fécondation *In Vitro* sans aucune anomalie chromosomique et donc supposés « normaux ». Ce dépistage est proposé dans la plupart des cas à des couples qui subissent des fausses couches à répétition et pour les femmes de plus de 38 ans. Il consiste à rechercher, grâce à un examen génétique, une anomalie du nombre de chromosomes (dépistage des aneuploïdes). Toutefois, pour des raisons d'éthique, cette technique qui correspond à une sélection génétique est interdite en France.

1.6.3. Préservation de la fertilité

En France, la préservation de la fertilité s'inscrit dans la loi de bioéthique depuis 2004. L'article L. 2141-11 prévoit que « Toute personne dont la prise en charge médicale est susceptible d'altérer la fertilité, ou dont la fertilité risque d'être prématurément altérée, peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes ou de ses tissus germinaux, en vue de la réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une Assistance Médicale à la Procréation ou en vue de la préservation et de la restauration de sa fertilité » ("Code de la santé publique - Article L2141-11," 2011).

Les personnes atteintes de cancer sont particulièrement concernées par la préservation de leur fertilité, en raison des traitements toxiques (chimiothérapies) qu'elles reçoivent. Cette préservation peut également être proposée dans le cas de pathologies non oncologiques, dont le traitement ou l'histoire naturelle de la maladie peuvent conduire à une dégradation des gamètes ; chez les femmes, certaines pathologies peuvent être responsables d'une insuffisance ovarienne.

La préservation de la fertilité masculine est pratiquée depuis environ 30 ans. Elle a été rendue possible grâce à la congélation des spermatozoïdes qui possèdent peu d'eau intracellulaire. En 2013, 40 000 hommes disposent de sperme congelé en France. Quand la spermatogenèse n'est pas encore en place, comme dans le cas des garçons prépubères, il est tenté de prélever et de congeler du tissu testiculaire, avec l'objectif de réaliser une maturation *in vitro* des cellules germinales immatures (Menon *et al.*, 2009; Inserm and Grynberg, 2013).

Dans la plupart des cas, la préservation de la fertilité féminine nécessite une stimulation ovarienne en vue du recueil d'ovocytes mûr *in vivo*. Cette stimulation est adressée à toute femme pubère ne présentant pas de contre-indication à la stimulation et dont le début du traitement de la maladie peut différer d'environ 2 à 3 semaines, correspondant à la durée nécessaire à la stimulation. Le recueil d'ovocytes en dehors d'une stimulation ovarienne est un procédé très contraignant, car les ovocytes doivent mûrir *in vitro*, et seule la moitié d'entre eux atteint le stade métaphase à l'issue de cette maturation. Leur potentiel après une vitrification est moins bon que lorsqu'ils ont été obtenus par stimulation ovarienne (Duros *et al.*, 2016).

La congélation des ovocytes est beaucoup plus complexe que celle des spermatozoïdes, en raison des cristaux qui peuvent se former lors d'une congélation lente à l'intérieur de la

cellule. Cette difficulté a été levée grâce à la vitrification, technique qui évite la formation de cristaux et rend possible la conservation de l'ovocyte dans l'azote liquide. De la même façon, il est aussi possible de proposer une conservation du tissu ovarien chez les femmes pubères et prépubères. Cette technique est indiquée en cas de traitement très toxique pour les ovaires et d'impossibilité de cryoconserver des ovocytes matures (Inserm and Grynberg, 2013).

1.6.4. Le don de gamètes

Le don de gamètes, comme tous les dons des tissus et cellules du corps humain, est encadré en France par la loi de bioéthique. Il concerne les couples en âge de procréer qui doivent recourir à une AMP avec tiers donneur pour l'impossibilité d'utiliser les gamètes en intraconjugal parce qu'ils n'existent pas ou soit parce qu'il existe un risque de transmission d'une maladie particulièrement grave à l'enfant (Agence de la Biomédecine, 2016b).

Le don de spermatozoïdes est réalisé par des praticiens habilités, dans des centres autorisés. Il est volontaire, gratuit et anonyme. En France, la loi limite à 10 le nombre de naissances issues d'un même donneur. Elle précise aussi qu'aucune filiation ne pourra être établie entre l'enfant issu du don et le donneur. Aujourd'hui, selon l'Agence de la Biomédecine, le nombre de dons de spermatozoïdes en France n'est pas suffisant pour répondre à la demande des couples concernés. Les délais d'attente peuvent aller jusqu'à 2 ans.

En France comme pour le don de spermatozoïdes, le don d'ovocytes est volontaire, gratuit et anonyme. Il s'effectue dans des organismes à but non lucratif autorisés par périodes de 5 ans par l'Agence Régionale de la Santé (ARS), placés sous la responsabilité de médecins cliniciens et biologistes en mesure de prouver leur compétence (Letur, 2016). Cependant, le don d'ovocyte reste rare en France. Il existe une disparité entre l'offre et la demande. En 2012, plus de 2 000 couples étaient inscrits sur une liste d'attente pour un don d'ovocyte. Cela est partie dû aux contraintes pour les femmes donneuses qui doivent suivre plusieurs étapes invasives avant de pouvoir faire un don de leurs ovocytes (consultation, examens médicaux, consultation psychologique, stimulation ovarienne, surveillance après stimulation, prélèvement des ovocytes). Cette situation participe à l'augmentation d'un tourisme procréatif, que dans certains cas peut mettre en péril la santé de la futur maman et sa descendance. En effet, la législation concernant les bonnes pratiques d'AMP, variée d'un pays à un autre posant des questions d'ordre éthique, des problèmes de sécurité sanitaire et d'équité (Taboulet, 2014).

1.6.5. Le don et l'accueil d'embryons

Les embryons congelés d'un couple ayant réalisé leur projet parental ou pas, peuvent après consentement, être donnés pour être accueillis par des couples qui ont une double infertilité ou des risques de transmission à l'enfant d'une maladie génétique connue. Le couple donneur doit respecter un critère d'âge ; moins de 38 ans pour la femme et moins de 45 ans pour l'homme.

Cette procédure reste complexe à l'heure actuelle, car elle relève de la décision médicale d'une équipe pluridisciplinaire (clinicien, biologiste, psychologues) qui doit émettre un avis favorable pour le couple donneur mais aussi de la décision du juge compétent validant les compétences psychologiques et sociales de l'accueil (Montagut, 2016).

Selon le rapport d'inspection transmis à l'ABM, édition 2016, « cette activité ne se développe que très lentement pour des raisons psychologiques, juridiques et techniques et nécessite un engagement fort des équipes et un réseau s'agissant des embryons donnés en vue de leur accueil » (Agence de la Biomédecine, 2016a).

CHAPITRE II - LE SUIVI DE L'ÉTAT DE SANTÉ DES ENFANTS NÉS APRÈS ASSISTANCE MÉDICALE A LA PROCRÉATION

Le suivi de l'état de santé des enfants nés après AMP est l'une des principales préoccupations des praticiens d'AMP. En effet, l'augmentation de l'utilisation de ces techniques ainsi que les avancées technologiques et scientifiques de ces procédés, rendent pertinent l'importance d'un suivi à long terme de la santé des enfants concernés. Les registres et les cohortes sont largement utilisés par différents pays pour l'évaluation de l'état de santé des enfants nés après les techniques d'AMP.

2.1. Les principaux registres au niveau international

Cinq grands registres de surveillance des procédés d'AMP et des données périnatales ont été mis en place au niveau mondial, depuis les années 90 : l'Européen, l'Australien (y compris la Nouvelle-Zélande), le Nord-Américain (États-Unis), le Canadien et le Latino-Américain. Dans la continuité, d'autres registres ont été créés : le Sud-Coréen (en 2006), l'Israélien (en 2012) et le Sud-Africain (en 2013) (Kushnir *et al.*, 2017). Les données collectées par ces registres sont recueillies par le Comité International pour la Surveillance des Techniques de l'Assistance Médicale à la Procréation (ICMAR) pour établir un bilan concernant les activités d'AMP au niveau mondial.

2.1.1. Le registre Européen EIM

Le Registre Européen EIM « European *In Vitro* Fertilisation Monitoring » a commencé en 1999, grâce à l'initiative de la Société Européenne de Reproduction Humaine et Embryologie (ESHRE). L'ESHRE a lancé une invitation aux représentants nationaux de la FIV de toute l'Union Européenne (UE) pour participer à la collecte des données, afin de mettre en place un registre des FIV réalisées dans chacun des pays.

Au début, 18 pays de l'Union Européenne se sont réunis dans un consortium pour en discuter et adopter un programme de surveillance des FIV. Leur objectif initial était de publier les résultats cliniques des pays membres, et dans un futur proche, de publier des données concernant les effets secondaires ainsi que le suivi à long terme de la santé des enfants et l'offre d'AMP proposée par chaque pays. Le consortium a décidé de collecter toutes les données cliniques des FIV initialisées au cours l'année 1997, en incluant les cohortes concernant les issues des accouchements (Nygren and Andersen, 2001).

Le rapport publié en 2017 (European IVF-monitoring Consortium (EIM) *et al.*, 2017) regroupe les données de 38 pays de l'UE. Il concerne les résultats de la FIV, l'ICSI, le transfert d'embryons congelés, la vitrification, le DPI et le PGS. En effet, au cours des années, d'autres pays ont adhéré au consortium et de nouvelles données ont été collectées.

Bien que leurs résultats ne soient pas représentatifs, en raison de la variabilité des méthodologies employées par chaque pays participant, ils permettent toutefois d'établir un portrait de l'évolution des pratiques d'AMP au niveau européen.

2.1.2. Le registre Australien ANZARD

Le registre Australien ANZARD (Australia and New Zealand Assisted Reproduction Database) a été mis en place en 2004, à l'initiative de la société de fertilité australienne (FSA). Son objectif est de fournir des informations concernant les données périnatales d'AMP et d'évaluer l'efficacité des traitements ("Australian & New Zealand Assisted Reproduction Database (ANZARD) | National Perinatal Epidemiology and Statistics Unit (NPESU)," n.d.).

Ce registre inclut des informations concernant la fécondation *in vitro*, la micromanipulation ICSI, le transfert intra tubaire de gamètes (GIFT Gamete intrafallopian transfer), l'IA et l'IA avec donneur. Il contient également des informations concernant le type de transfert (frais ou congelé), ainsi que les données périnatales (poids à la naissance, âge gestationnel, parité, mortalité périnatale et morbidité) ("Australian & New Zealand Assisted Reproduction Database (ANZARD) | National Perinatal Epidemiology and Statistics Unit (NPESU)," n.d.).

Le dernier rapport publié (Fitzgerald *et al.*, 2017) a présenté la compilation de données issues des procédés d'AMP de 40 centres. Cette information collectée dans la plupart des cas de façon informatisée est validée par l'unité de statistique et d'épidémiologie périnatale nationale (NPESU), qui travaille en partenariat avec l'ANZARD. Les données concernant le déroulement de la grossesse et les résultats périnataux ne sont pas exhaustives, car leur suivi est assuré dans certains cas par des professionnels de santé qui ne sont pas concernés par l'AMP. De plus, chaque centre a des méthodologies de suivi différentes.

2.1.3. Le registre Nord-Américain NASS

Les données issues d'AMP sont collectées depuis 1986 par la Société Américaine SART (Society for Assisted Reproductive Technology) aux États-Unis, suite à un scandale

provoqué par une clinique de fertilité illégale. Une loi a imposé en 1992 la collecte annuelle de ces données au CDC (Centre for Disease Control and Prevention). Cet organisme centralise toutes les informations enregistrées dans chaque centre d'AMP. En 1997, le CDC, en collaboration avec la SART, publie le premier rapport d'AMP, largement accepté par les patients et les praticiens. En 2004 le système de surveillance NASS (National ART Surveillance Summary) collecte l'ensemble des données issues d'AMP des différents centres, via le CDC ou à travers une alternative validée par les autorités compétentes. Les informations collectées concerne la démographie, l'obstétrique, les antécédents médicaux, le diagnostic d'infertilité, les paramètres cliniques et biologiques de la procédure d'AMP, ainsi que les issues des grossesses et les naissances ("National ART Surveillance | Assisted Reproductive Technology (ART) | Reproductive Health | CDC," 2017).

2.1.4. Le registre Canadien CARTR

Le registre Canadien a débuté en 1988 à l'initiative du Docteur *Stan Brown* suite à un premier échec de la création d'un registre national dans les années 80. Le Dr Brown envoie des questionnaires concernant les données issues de la FIV à 15 centres d'AMP. 11 d'entre eux répondent au questionnaire, ce qui a permis d'établir les premières statistiques du pays. Suite à cette initiative, le registre canadien CARTR (Canadian Assisted Reproductive Technologies Register) a été établi en 1999. Il inclut des données concernant la FIV, la FIV avec micromanipulation ICSI et le transfert des embryons congelés. Le premier rapport qui présentait les résultats des différents cycles réalisés en 2001 a été publié en 2005 (Gunby and Daya, 2007).

2.1.5. Le registre Latino-Américain REDLARA

Le registre Latino-Américain d'AMP, connu sous le nom de REDLARA (Red Lationamericana de Reproduccion Assistida), a été formé en 1995. Il couvre actuellement environ 90 % des centres d'AMP, ce qui représente environ 177 institutions et 500 membres indépendants (Urbina, 2016). Ce registre permet de collecter, d'analyser et de publier les résultats issus des tentatives, des accouchements, les résultats périnataux et les malformations, obtenus par chaque centre affilié. Depuis sa création 17 rapports ont déjà été publiés.

REDLARA a aussi développé des programmes régionaux d'éducation qui permettent de former des professionnels compétents en embryologie, indispensables pour l'accréditation des centres (Zegers-Hochschild *et al.*, 2013).

L'objectif à long terme est la création d'un registre unique pour chaque pays membre, afin d'analyser les particularités de chaque pays. En effet, l'une des limites de ce registre est la non-accréditation de tous les centres d'AMP en Amérique Latine, ce qui réduit l'exhaustivité et la représentativité par pays des données collectées (Zegers-Hochschild *et al.*, 2017).

2.2. Les études de cohorte au niveau international

Plusieurs études de cohorte ont été mise en place par différentes équipes de recherche au niveau international (Sutcliffe *et al.*, 2001; Koivurova *et al.*, 2003; Bonduelle *et al.*, 2005; Romundstad *et al.*, 2008). Elles ont permis d'évaluer divers indicateurs de santé dès la naissance à l'âge adulte, chez des nouveau-nés conçus après l'AMP. Parmi ces indicateurs les plus étudiés concernent les anomalies congénitales, la croissance, le développement mental et cognitif, les maladies métaboliques, les risque de cancers, entre autres (Shankaran, 2014).

L'équipe hospitalo-universitaire de génétique médicale à Bruxelles, du professeur *Maryse Bonduelle* a mené une des premières études de cohorte prospective monocentrique en 1983. Pour les couples qui souhaitaient y participer et pour lesquels une prise en charge en FIV ou en ICSI a été réalisée, cette équipe médicale a demandé une autorisation du recueil d'informations concernant : le conseil génétique, le déroulement de la grossesse et le suivi de l'état de santé de l'enfant à la naissance, à 2 mois et à 2 ans. Elle a également demandé une autorisation de réaliser un caryotype parental et un diagnostic génétique préimplantatoire systématique sur l'embryon. Parallèlement, un entretien avec les couples a permis de recueillir des informations concernant : la consommation des médicaments, le statut tabagique, l'exposition professionnelle à des facteurs de risque ainsi que de données concernant le statut socioprofessionnel (Bonduelle *et al.*, 2002). Cette cohorte a permis d'étudier des indicateurs de santé chez ces enfants à différents âges comme : les anomalies congénitales (Bonduelle *et al.*, 1995, 2002), le développement mental (Bonduelle *et al.*, 1998, 2003), le développement moteur et cognitif (Leunens *et al.*, 2006, 2008). De plus, des études à l'adolescence (Belva *et al.*, 2012a, 2012b) ainsi qu'à l'âge adulte (Belva *et al.*, 2016a, 2017, 2018) ont été mise en place.

Le suivi des enfants nés après FIV-ICSI en Royaume Uni a été organisé de manière monocentrique puis multicentrique grâce à des financements apportés par l'Europe. Tout d'abord, les centres d'AMP ont mise en place des suivis de cohorte et ont constitué un registre national, qui est venu par la suite intégrer le registre de l'an 2000 ou mieux connu comme « Millenium Children Survey (MCS) ». Le professeur *Alastair Sutcliffe* a mis en place

une de plus importante étude de cohorte au sein du Département Universitaire de Pédiatrie et de santé des Enfants en Royaume Uni. L'équipe du Pr *Sutcliffe* a mené une étude comparative à partir de cette cohorte en 2001 (*Sutcliffe et al.*, 2001). Ils ont comparé des indicateurs de santé entre des enfants nés après FIV-ICSI et des enfants nés spontanément. A partir de différentes sources d'information (dossier clinique des couples, dossier médicale de l'enfant né, entretiens auprès des parents...), l'équipe a évalué et comparé entre ces deux groupes d'enfants, des données concernant les parents (niveau sociodémographique et économique, statut tabagique, consommation des boissons alcoolisées pendant la grossesse) et de données concernant l'enfant né (poids, taille, sexe, score Apgar, terme, mode d'accouchement, développement neurologique et mental, anomalies congénitales...) (*Sutcliffe et al.*, 2001).

Le développement de la technique de micromanipulation ICSI, a encouragé plusieurs équipes de recherche à se réunir pour évaluer l'état de santé des enfants nés après cette technique innovante. Une de plus grande étude de cohorte européenne regroupant 5 nations a été mise en place aux années 2000 « The International Collaborative Study of ICSI Child and Family Outcomes (ICSI – CFO) ». Elle avait pour objectif principal la surveillance de l'apparition des problèmes de santé chez les enfants âgés de 5 ans nés après l'ICSI. Les pays participants ont été le Royaume-Uni, la Suède, la Belgique, le Danemark et la Grèce. Cette cohorte européenne a permis d'étudier les aspects relatifs au fonctionnement familial et au développement socioémotionnel (*Barnes et al.*, 2004), à la croissance, la morbidité et les malformations (*Bonduelle et al.*, 2005) ainsi qu'au développement cognitif et moteur de ces enfants (*Ponjaert-Kristoffersen et al.*, 2005).

2.3. Le suivi de la santé des enfants issus d'AMP en France

2.3.1. Le registre de l'association FIVNAT

Le suivi des pratiques d'AMP est initialisé grâce à l'association FIVNAT qui a créé le premier registre au monde en 1986. Il a été conçu par des professionnels d'AMP qui avaient pour objectif d'établir un registre d'informations épidémiologiques des données individuelles de chaque tentative de FIV.

Chaque centre adhérent envoyait une fiche individuelle anonyme concernant les caractéristiques du couple, les paramètres de la tentative, la décongélation d'embryons, l'évolution de la grossesse et l'état de santé en période prénatale et à la naissance de l'enfant.

Chaque donnée recueillie faisait l'objet d'un contrôle de cohérence qui permettait de les corriger et d'améliorer leur qualité. Une fois la saisie et l'analyse réalisées, FIVNAT publiait un bilan de l'année, qui portait sur plus de 90 % des FIV ou ICSI réalisées en France (FIVNAT, 2005).

Les bilans annuels publiés par FIVNAT, ont permis de suivre l'évolution des pratiques d'AMP en France. Leur dernier rapport publié en 2002 (accessible en ligne) témoigne de la volonté des centres de diminuer les grossesses multiples et de mettre en place une politique du transfert d'un seul embryon (FIVNAT, 2005).

Ce registre a été une modèle pour le suivi des pratiques d'AMP au niveau mondial. Cependant le manque de soutien financier n'a pas permis de mettre en place un suivi à long terme de la santé des enfants issus des différents procédés. Néanmoins, il a été le point de départ dans la motivation de différentes équipes à mettre en place un suivi longitudinal.

2.3.2. Le suivi à long-terme du projet « Follow-up »

Le projet « Follow-up » a été mise en place par l'initiative « privée » de *Chantal Ramogida* en 1998. L'objectif a été de suivre au moins jusqu'à l'âge de 3 ans les enfants nés après l'AMP de centres participants. Ce projet a démarré avec 5 centres d'AMP, puis à la fin 2006, 27 centres ont intégré ce projet. Les informations ont été recueillies par téléphone au cours de la grossesse et puis par auto-questionnaire envoyé au domicile après la naissance, concernaient essentiellement le développement psychomoteur et environnemental familial des enfants (Cohen-Bacrie and Ramogida, 2008). Ce projet a permis d'amener des études concernant le développement psychomoteur de l'enfant (Olivennes *et al.*, 2005; Freeman *et al.*, 2007; Golombok *et al.*, 2007). Cependant, ces différentes études n'ont pas pu disposer d'un groupe d'enfants conçus en dehors de toute technique d'AMP pour comparer leurs résultats. Après ces quatre publications le projet a été arrêté.

2.3.3. L'Agence de la Biomédecine

L'Assistance Médicale à la Procréation est encadrée depuis 1994 en France par des textes législatifs qui se sont adaptés au fil des années (1994, 1999, 2001, 2001, 2004, 2006, 2011) aux évolutions scientifiques (Haut Conseil de la Santé Publique, 2011). La modification de 2004, relative à la bioéthique, inscrite dans le Code de Santé Publique a confié le suivi et l'évaluation des activités cliniques et biologiques d'AMP à l'Agence de la Biomédecine (ABM).

Cette agence a pour objectif d'améliorer les pratiques et la prise en charge des couples dans de bonnes conditions de qualité et de sécurité.

En 2005, l'Agence de la Biomédecine a souhaité s'appuyer sur les données collectées par l'association FIVNAT et le soutien d'une équipe pluridisciplinaire de professionnels (cliniciens, biologistes, biostatisticien, épidémiologistes ...) afin de mettre en place un registre national de Fécondation *In Vitro*. La transmission des données de FIVNAT a débuté cette même année.

Au cours de l'année 2006, l'Agence a développé une méthodologie de transmission des données par fichier informatique avec un format unique et prédéfini. Ce fichier permet d'une part, aux centres d'AMP de gérer une information systématique des dossiers patients et d'autre part, de développer une application informatique qui permettait d'identifier les parcours des couples.

En 2007, la CNIL « Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés » a donné son accord pour la transmission de données nominatives, ce qui a permis après l'agrément des couples, de relier les différentes tentatives et de décrire le parcours suivi en AMP, sur plusieurs années et dans différents centres.

En 2008, l'Agence a mis en place un dispositif informatique performant et sécurisé, GAIA « Gestion et Analyses Informatisées de l'Assistance Médicale à la Procréation », qui permet aux centres qui le souhaitent de saisir en ligne les données d'AMP.

Aujourd'hui, le registre permet le recueil nominatif, continu et exhaustif des données concernant le couple, le déroulement de la tentative, le suivi de la grossesse et de l'accouchement ainsi que l'état de santé de l'enfant à la naissance (Haut Conseil de la Santé Publique, 2011). Il a pour objectif d'analyser en termes quantitatifs et qualitatifs les activités d'AMP, de comparer les activités et les résultats des centres d'AMP, d'évaluer les conséquences sur la santé des personnes et d'assurer la transparence de l'activité (Agence de la Biomédecine, 2017).

La réglementation établit que chaque centre d'AMP doit produire un rapport d'activité au 31 décembre de chaque année. Ces rapports sont utilisés par l'Agence pour établir une synthèse de l'activité nationale chaque année.

Les derniers rapports de l'ABM dans son évaluation de l'activité des centres ne donnent pas encore de données concernant l'état de santé de l'enfant dans le temps.

2.3.4. L'intérêt d'un suivi à long terme de la santé des enfants issus d'AMP en France

Les différentes études réalisées à partir des registres et de suivi de cohortes réalisés au niveau international, ont mis en évidence une augmentation des problèmes de santé chez les enfants issus d'AMP. Cependant, ces résultats ne peuvent pas être transposables totalement à l'ensemble des enfants nés d'AMP en France, en raison des différentes définitions, méthodologies et protocoles utilisés par chaque équipe de recherche. D'autant plus, que la prise en charge sociale en France de ces traitements rend leur accès possible à une large couche de la population française. Les différences socio-économiques possiblement présentes dans les pays concernés par les études organisées au niveau international peuvent introduire des biais dans les résultats, rendant impropre leur interprétation pour décider des stratégies de prévention ou de surveillance dans la population française. Les différentes études françaises réalisées à partir du registre FIVNAT et du projet Follow-up ont présenté également des limites méthodologiques pour réaliser un suivi à long terme de l'état de santé des enfants (taille de l'échantillon, données manquantes, recours à des groupes de comparaison témoins...). Le registre de l'agence de la biomédecine, permettra d'évaluer l'état de santé des enfants à la naissance au niveau national, rendant ainsi des résultats avec une forte puissance statistique. Cependant un suivi à long terme n'est pas encore envisagé.

Suite à ces constats concernant le manque de suivi à long terme des enfants issus d'AMP en France, le Service de Médecine et de Biologie de la Reproduction (SMBR) à l'Hôpital Saint Joseph (HSJ) de Marseille a constitué une cohorte monocentrique d'enfants nés après FIV avec ou sans micromanipulation ICSI depuis 1994, au démarrage de cette activité dans l'Hôpital. Le but a été de constituer une source de données, la plus exhaustives possible, permettant d'analyser des indicateurs de santé (mode d'accouchement, terme, malformations congénitales, poids à la naissance...) replacés dans le contexte de la tentative d'AMP. A notre connaissance, cette cohorte est la seule existante en France, qui porte sur plus de 2 000 enfants et pour laquelle une évaluation du suivi a été réalisée (Meddeb *et al.*, 2011). Ce travail de recherche est fait à partir de cette cohorte.

2.3.4.1. La cohorte des enfants conçus après FIV et ICSI de l'Hôpital Saint Joseph de Marseille

La cohorte des enfants conçus après FIV et ICSI a été initiée par le Dr Marie Gervoise-Boyer, médecin en charge du suivi des enfants dans le SMBR du Dr Pierre Boyer à l'HSJ de Marseille, et codirectrice de ce travail de thèse. Elle a mis en place un recueil de données qui a permis de collecter des données concernant les enfants nés par FIV ou ICSI au-delà de la période néonatale. Toutes les données issues des grossesses et les données périnatales ont été recueillies prospectivement depuis 1994.

Cette initiative de suivi a été soutenue par l'Agence de la Biomédecine (ABM), encouragée par la loi de bioéthique du 6 août 2004 et les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) du 4 mai 2007. Ces instances préconisent le suivi à long terme des enfants issus d'AMP et soutiennent activement les actions mises en place pour établir un tel suivi.

Sous la responsabilité du Dr Marie Gervoise-Boyer, et grâce au soutien de la Fondation Saint Joseph et de l'Agence la Biomédecine, le projet SEMPER Fi « Suivi des Enfants d'AMP : actions d'amélioration de l'Enregistrement et de Fiabilité des Informations » a été mis en place en 2006. L'objectif était d'établir un suivi de la cohorte, d'instruire un dossier d'AMP vigilant et d'entretenir des liens durables avec les familles (Boyer and Gervoise-Boyer, 2007). Cette étude est décrite par Line Meddeb dans son travail de thèse intitulé « Méthodes de suivi de la santé des enfants nés après Fécondation *In Vitro*. Mise en place d'une cohorte monocentrique et évaluation de la croissance anthropométrique (Meddeb, 2015) ».

Grâce aux actions mises en place par l'équipe du Dr Gervoise-Boyer, la cohorte a permis au recueil d'atteindre un niveau de qualité important avec des données fiables. Elle a rendu possible le développement d'une méthodologie de suivi de l'état de santé de l'enfant grâce à des questionnaires adressés aux familles. La méthodologie a été validée par une étude préliminaire, portant notamment sur la fiabilité des données qui ont été rapportées dans des questionnaires administrés aux parents et par la collecte systématique des photocopies du carnet de santé de l'enfant (Boyer *et al.*, 2011). La méthodologie du suivi de cette cohorte a été publiée dans la Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique en 2011 (Meddeb *et al.*, 2011).

À partir de cette cohorte, une étude portant sur la croissance longitudinale des enfants âgés de 5 à 10 ans a permis de se familiariser avec le recours à un groupe de comparaison d'enfant nés en dehors d'AMP, recherchés en établissement scolaire. L'étude a porté sur un

échantillon de 120 enfants conçus après FIV avec ou sans micromanipulation ICSI qui ont été comparés à 300 enfants non exposés à l'AMP du même âge. La méthodologie a été inspirée par une étude de l'Organisation mondiale de Santé (OMS) sur la croissance des enfants de 0 à 5 ans (World Health Organization *et al.*, 2006). Cette étude a montré des résultats rassurants sur l'évolution de la croissance des enfants FIV et ICSI (Meddeb *et al.*, 2017).

Une des missions de l'Agence de la Biomédecine a été d'organiser le suivi des enfants nés après AMP. Ce suivi est effectué depuis 2008 par l'Agence et a mis fin au suivi des enfants dans la cohorte de l'Hôpital Saint Joseph. Au total, 2 626 enfants conçus par FIV ou ICSI entre 1994 et 2009 ont été inclus dans la cohorte.

À partir de 2010, seules les données concernant les pathologies pendant la grossesse, mode d'accouchement, terme, nombre d'enfants nés, poids, taille et périmètre crânien de l'enfant ainsi que les malformations congénitales sont récoltées dans une démarche de suivi et d'évaluation de l'activité du centre. Les données recueillies font partie des informations transmises annuellement à l'ABM.

La table ci-dessous décrit l'activité du service du Dr Boyer au cours de la période comprise entre 1994 et 2014. Au total, 12 318 ponctions d'ovocytes ont été effectuées en intraconjugal et 194 dans le cadre du don du sperme. Le taux de grossesses débutantes par transfert a été de 27.2 % en intraconjugal et de 28.2 % avec donneur. Le taux de fausses couches par grossesse débutantes a été de 18.7 % en intraconjugal et de 15.5 % avec donneur. Au cours de ces 20 ans, 96 grossesses extra-utérines (GEU) ont été notifiées en intraconjugal. Parmi les 3 269 grossesses évolutives déclarées entre 1994 et 2014, il y a eu 41 interruptions médicales de grossesse (IMG), 2 grossesses perdues de vue, 3 177 accouchements en intraconjugal et 49 accouchements avec donneur de sperme. Pour l'ensemble, il y a eu 3767 issues de grossesses en intraconjugal et 62 avec don de sperme. Parmi les accouchements en intraconjugal, on dénombre 33 Morts Fœtales *In Utero* (MFIU), 7 morts per-partum et 3727 nés vivants. Il y a eu 13 morts néonatales.

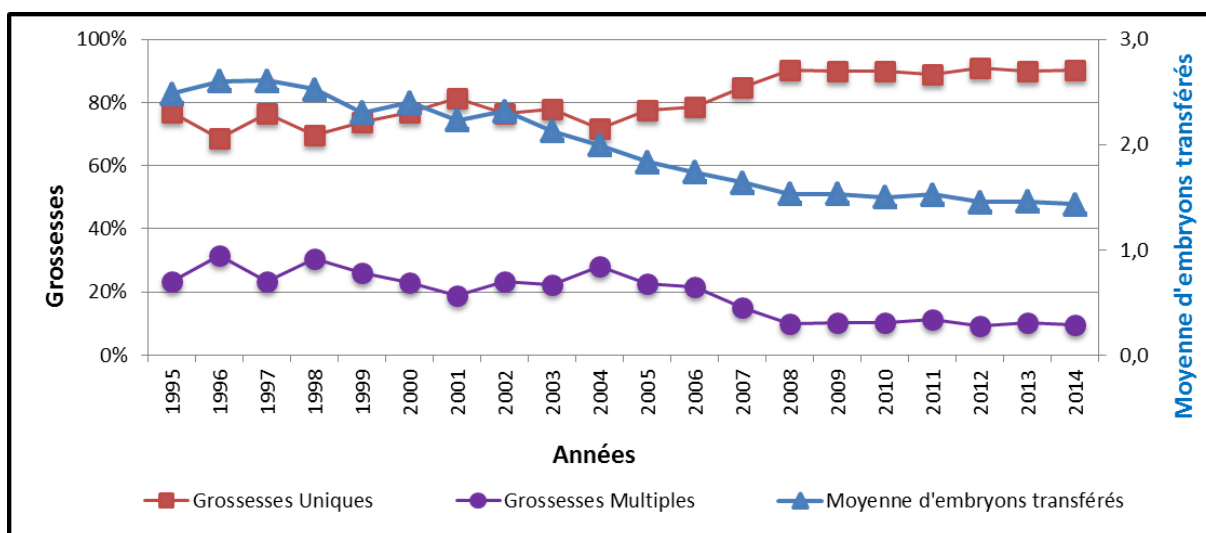
Tableau 1 Rapport d'activité du SMBR entre 1994 et 2014

Intraconjugal et Donneur	FIV hors ICSI	ICSI		TEC	VO	Sperme Donneur			
		Sperme éjaculé	Sperme Chirurgical			FIV hors ICSI	ICSI	TEC	VO
Ponctions d'ovocytes (FIV ou ICSI)	6 578	5 406	334	-	-	150	44	-	-
Transferts	5 422	4 909	281	4 007	362	112	43	44	7
Grossesses débutantes (hCG > 100 UI)	1 631	1 581	112	683	73	35	15	6	2
FCS avant 12 SA	295	256	20	122	18	6	2	1	0
FCS tardives (12 - 21 SA)	19	22	0	11	1	0	0	0	0
GEU	49	26	0	19	2	0	0	0	0
Grossesses évolutives	1 268	1 277	92	531	52	29	13	5	2
IMG quel que soit l'âge gestationnel	20	15	0	6	0	0	0	0	0
Perdus de vue	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Accouchements (enfant > 22 SA ou > 500 g)	1 246	1 262	92	525	52	29	13	5	2
Uniques	1 003	1 028	73	452	43	21	9	4	2
Gémellaires	242	224	18	73	9	8	4	1	0
Triples et plus	1	10	1	0	0	0	0	0	0
Issues de grossesses	1 490	1 506	112	598	61	37	17	6	2
MFIU	18	12	1	2	0	0	0	0	0
Mort pré-partum	3	4	0	0	0	0	0	0	0
Enfants nés vivants	1 469	1 490	111	596	61	37	17	6	2
Mort néonatale	5	5	0	3	0	0	0	0	0

Note : FIV (Fécondation *In Vitro*) ; ICSI (FIV avec micromanipulation [IntraCytoplasmic Sperm Injection] ; TEC (Transfert d'Embryon Congelé) ; VO (Vitrification Ovocytaire) ; hCG (hormone Chorionique Gonadotrope humaine) ; FCS (Fausse Couche Spontanée) ; SA (Semaine d'Aménorrhée) ; GEU (Grossesses Extra-Utérines) ; IMG (Interruptions Médicale de Grossesse) ; MFIU (Morts Foetales *In Utero*).

Lors de ces 20 dernières années, l'équipe du Docteur Pierre Boyer a mis en place une politique de transfert d'un seul embryon, ce qui a permis une réduction des grossesses multiples de 20 % en 1995 à 9.7 % pour l'année 2014 (Voir Figure 1).

Figure 1 Diminution des grossesses multiples grâce à la politique du transfert d'un seul embryon



Différentes méthodes ont été cumulées pour récupérer les informations concernant l'évolution de la grossesse, le déroulement de l'accouchement, l'issue de grossesses et l'état de santé de l'enfant (dossier biologique et clinique, questionnaires, appels téléphoniques, carnets de santé, compte rendu d'hospitalisation...). La cohorte a permis de collecter un très grand nombre de données que nous avons analysées pour la réalisation de ce travail de recherche.

CHAPITRE III - CRITÈRES D'ÉVALUATION

L'état de santé des enfants dans les premières années de leur vie est mesuré particulièrement par le taux de mortalité et morbidité. Ces deux indicateurs permettent d'évaluer le statut de santé d'une population et de rendre compte, globalement de la qualité du système de santé dans la prise en charge des enfants en période périnatale. Les grands principaux déterminants de la mort périnatale incluent les anomalies congénitales, les très grands prématurés, et la restriction de croissance fœtale (EURO-PERISTAT, 2010).

Le pourcentage des anomalies congénitales, de l'hypotrophie et de l'hypertrophie pondérale par rapport à l'âge gestationnel des enfants nés après AMP ont été évaluées à travers trois études. Nous avons ainsi évalué ces trois déterminants pour les quatre procédures d'AMP (FIV, FIV avec micromanipulation, fécondation après transfert d'embryon congelé [TEC] et fécondation après vitrification et réchauffement ovocytaire [ROV]) utilisées quotidiennement après leur mise en place respective au fil du temps chez des enfants conçus entre 1994 et 2014.

3.1. Les anomalies congénitales

Les malformations ou anomalies congénitales sont définies comme toute déviation structurelle ou fonctionnelle qui survient durant la vie intra-utérine et qui peut être identifiées avant la naissance, à la naissance ou plus tard dans la vie. Cette définition ne tient pas compte de la sévérité de la malformation, qui peut être majeure ou mineure, ni de sa nature, isolée ou associée à d'autres malformations (polymalformation) (E-Razavi *et al.*, 2008; "OMS | Anomalies congénitales," 2015).

Un syndrome malformatif, désigne un ensemble polymalformatif relevant de la même cause, tandis qu'une association définit la présence non aléatoire de plusieurs malformations, sans cause identifiée. Une séquence est définie comme une cascade d'anomalies consécutives.

Les morts fœtales *in utero* et les enfants nés vivants, touchés par des malformations « monstruosités », étaient autrefois considérés comme le reflet d'un phénomène surnaturel ou au contraire comme des accidents sans significations particulières. En 426 av. J.-C., un médecin grec a rapporté l'accouchement d'un enfant sans tête. Pour les Grecs ce genre d'enfants faisait partie de la liste des punitions que « les dieux » infligeaient aux couples désobéissants. Cette interprétation a évolué vers une démarche analytique depuis que

William Harvey (1578 -1657) les a attribués à un arrêt du développement embryonnaire (E-Razavi *et al.*, 2008).

Les travaux d'*Étienne et Isidore Geoffroy Saint-Hilaire* (1822-1826) au milieu du XVIII^{ème} siècle ont défini ce monstre comme un organisme dont le développement s'est interrompu à un stade donné, correspondant donc à un homme inachevé. Ils ont apporté une classification rigoureuse et un lexique rationnel, en introduisant le terme de « Tératologie » issus de grec ancien « *téras* » désignant *monstre* et « *logia* » désignant « *étude de* ». Plus tard, *Camille Dareste* (1855-1897) a fourni la preuve expérimentale en inventant la « Tératogenèse ». En agissant directement sur l'œuf de poules au cours de la période d'incubation, il a obtenu des poulets monstrueux (Warkany, 1975; Martin, 2002; Ujházy *et al.*, 2013).

L'expérimentation chez les mammifères a débuté au début du XX^e siècle par *Tousey* (1905) qui a mis en évidence pour la première fois une létalité embryonnaire induite par des rayons X chez le chat. *Hippel* (1907) a observé des malformations oculaires après irradiation de la lapine gravide. En 1993, *Hale* démontre l'action tératogène, en imposant à des truies enceintes une diète en hypovitaminose A, ce qui a donné lieu à des porcelets malformés nés sans yeux. Il en a conclu que ce déficit nutritionnel affecte des facteurs qui contrôlent le mécanisme du développement de l'œil. Les études de *Josef Warkany* (1943 et 1947) ont affirmé l'implication de la partie génétique et/ou environnementale dans l'apparition des malformations (Warkany, 1975; Elefant *et al.*, 1986).

En 1941, *Norman Gregg* a mis en évidence le rôle embryotoxique de la rubéole, lors d'une épidémie de cataracte congénitale, ce qui a permis de prouver pour la première fois l'effet de cet agent tératogène sur l'homme. La tragédie de la thalidomide (1962) a été un événement important qui a contribué au progrès de la tératologie ; ce médicament sédatif et anti-nauséeux très toxique pour l'embryon, a provoqué de graves malformations congénitales. En réponse à cette catastrophe, de très nombreuses études et des travaux expérimentaux se sont intéressés aux facteurs tératogènes chez les humains (Warkany, 1975; Elefant *et al.*, 1986).

La compréhension des facteurs et/ou des causes qui participent à la survenue des malformations congénitales a été marquée par les avancées scientifiques de la biologie moléculaire. Cependant, aujourd'hui, les causes des anomalies congénitales restent encore inconnues dans environ 50 % des cas (E-Razavi *et al.*, 2008). Le tableau suivant présente certains facteurs identifiés au cours des dernières années :

Tableau 2 Causes des malformations congénitales

Classification	Facteur suspecté	Possibles causes
Malformation primaire	Génétique ou Chromosomique	Maladies monogéniques : Anomalies d'un gène (ou d'un groupe de gènes proches. Peuvent être héritées ou de novo provoquées au moment de la gamétogenèse.
		Mutations récessives autosomiques : Union de deux hétérozygotes pour la même mutation qui peut conduire à l'état homozygote. Favorisé par la consanguinité parentale.
		Mutations dominantes autosomiques : Maladie de l'état hétérozygote. Peuvent être héritées ou se produite de novo.
		Mutations récessives liées aux gonosomes : Les mutations du chromosome X. Maladie de l'état hémizygote. Seuls les garçons peuvent exprimer la maladie.
		Maladies multigéniques/multifactorielles : Affections héréditaires attribuées à l'effet additif de plusieurs gènes.
		Autres groupes des maladies géniques : – Les mutations ou délétion de l'ADN mitochondriale : Sont d'origine ovulaire et sont à l'origine de maladies pouvant être transmises par la mère. – La méthylation de l'ADN : Phénomène épigénétique qui contrôle l'inactivation du chromosome X et les gènes soumis à l'empreinte.
		Maladies chromosomiques : – Les anomalies de nombre : Résultent d'une non-disjonction chromosomique (par excès ou par défaut), pouvant survenir au cours de la gamétogenèse ou après la fécondation. – Les anomalies de structure : Sont la conséquence de cassures et de réarrangements de la molécule d'ADN.
Malformation secondaire	Environnement	Disomies Uniparentales : Présence de deux chromosomes provenant du même parent. Si le chromosome impliqué porte un gène soumis à l'empreinte parentale (ou un allèle muté), elle induira des anomalies (Ex : Syndrome de Prader Willi, Syndrome d'Angelman). Agents tératogènes : Résultent de l'interaction d'un agent tératogène avec le développement d'un individu dont le génotype : - Les radiations - Certaines infections virales ou parasitaires - Exposition à certains médicaments ou produits toxiques - Facteurs nutritionnels - Déformations (contrainte mécanique)
Autres malformations	Multifactorielles	Intrication des facteurs génétiques et environnementaux (Ex : spina-bifida, fente palatine)
	Inconnue	Dans 50 % de cas

3.1.1. Le diagnostic prénatal (DPN)

Le diagnostic prénatal (DPN), permet de dépister certaines malformations congénitales et de surveiller des fœtus à risque. Il est réalisé par la visualisation du fœtus et l'analyse de prélèvements *in utero*. On peut retrouver les moyens suivants :

Tableau 3 Certains moyens utilisés pour faire un Diagnostic Prénatal (DPN)

		Moyen		Examens
Méthodes non invasives	Mère	Echographie	Imagerie par ultrason sur le ventre de la mère	Observation de l'embryon/fœtus
		Ponction veineuse	L'excrétion placentaire ou le passage transplacentaire d'un certain nombre d'éléments (protéines, cellules sanguines) du fœtus vers la mère permet un accès indirect et non invasif aux données fœtales.	Analyse de l'ADN fœtale circulant
Méthodes invasives	Fœtus	Amniocentèse (entre 14-15 SA)	Prélèvement de liquide amniotique	Caryotype fœtal Analyse de l'ADN, ARN Études biochimiques
		Choriocentèse (entre 11-13 SA)	Prélèvement de villosités chorales (tissu d'origine fœtale)	
		Ponction de cordon (à partir de 19 SA)	Ponction d'un vaisseau fœtal. Tous les examens réalisables à partir du sang périphérique sont envisageables sur du sang fœtal.	

Le DPN soulève des problèmes d'éthique quand la découverte d'une anomalie d'une particulière gravité est mise en évidence ; le couple doit alors décider s'il demande une interruption de la grossesse. Il s'agit d'anomalies ne pouvant pas être prise en charge médicalement ou chirurgicalement avec l'espoir d'un retentissement minimisé sur le développement de l'enfant.

En France, la loi de bioéthique encadre strictement les activités de diagnostic prénatal. L'Agence de la Biomédecine, dans le cadre de cette loi, délivre les autorisations nécessaires à l'activité du DPN à des centres pluridisciplinaires. Aujourd'hui, il existe près d'une cinquantaine de centres répartis sur tout le territoire français. Ces équipes accompagnent et conseillent les couples lors de leur prise en charge.

Le diagnostic préimplantatoire (DPI), pratiqué avec une prise en charge d'AMP (quand un fort risque de transmettre une maladie génétique à l'enfant à naître est présent), est une alternative au DPN, car certains couples souhaitent bénéficier d'un DPI suite à plusieurs interruptions de grossesse (IMG) après un DPN.

3.1.2. La surveillance des anomalies congénitales en Europe

La surveillance des anomalies congénitales a été mise en place dans de nombreux pays industrialisés à la suite du drame de la thalidomide, responsable de la naissance de milliers d'enfants porteurs de malformations sévères entre 1956 et 1961 (Perthus *et al.*, 2008).

Différents registres ont été créés en Europe pour la surveillance de la prévalence des anomalies congénitales. Leur principal objectif est de pouvoir répondre rapidement à la recherche d'un éventuel agent tératogène et/ou d'autres facteurs, face à une augmentation de la prévalence d'une malformation au sein de la population (Khoshnood *et al.*, 2013).

3.1.2.1. Le réseau EUROCAT

Le réseau EUROCAT (European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins) est un registre européen qui a pour mission la surveillance épidémiologique des anomalies congénitales en Europe. Fondé en 1979 à Bruxelles, il regroupe actuellement 43 registres issus de 23 pays ; il couvre 29 % des naissances européennes, ce qui équivaut à plus de 1.7 million de naissances par an en Europe. En plus de permettre l'identification des agents tératogènes qui nuisent à la santé de la population européenne et l'évaluation des systèmes de santé, le registre est utilisé dans la surveillance quotidienne des malformations, ce qui permet de réaliser des études ad hoc avec des hypothèses spécifiques. Chaque membre du registre EUROCAT transmet des informations concernant le nouveau-né, la mère et le père. Un guide de référence permet d'assurer une standardisation des données collectées (EUROCAT, 2013).

Lors de la saisie des données, chaque membre dispose des variables destinées aux malformations et aux syndromes. Toutes les malformations saisies pour le registre EUROCAT doivent être codées avec la Classification Internationale des Maladies (CIM-10). Le registre exclut toute malformation mineure, sauf quand elles sont associées à des malformations majeures. Cependant ces malformations mineures ne font pas partie de la classification EUROCAT. Le système d'enregistrement du registre permet le codage de 8 malformations maximum. Si l'enfant présente plus de 8 malformations, elles sont

enregistrées dans la 8^e variable en forme de texte. Si l'enfant présente deux syndromes, le syndrome principal sera codé dans la case syndrome et le deuxième sera codé comme une malformation.

Selon la CIM-10, le registre EUROCAT a défini des sous-groupes pour lesquels des prévalences sont systématiquement calculées. Un enfant va être compté en plusieurs sous-groupes, s'il présente des multiples malformations. La table suivante illustre la prévalence des anomalies congénitales en France pour l'année 2015.

Tableau 4 Prévalences des anomalies congénitales en France pour l'année 2015

Types d'anomalies	Prévalence par 10 000 naissances (IC 95 %)
Anomalies du Système Nerveux	46.89 (38.51 – 56.56)
Anomalies des yeux	7.31 (4.26 – 11.71)
Anomalies de l'oreille, du visage et du cou	3.44 (1.48 – 6.79)
Anomalies cardiaques congénitales	78.29 (67.34 – 90.52)
Anomalies respiratoires	6.02 (3.29 – 10.11)
Fente labio-palatine	8.17 (4.92 – 12.77)
Anomalies du système digestif	18.50 (13.39 – 24.91)
Anomalies congénitales de la paroi abdominale	3.87 (1.76 – 7.36)
Anomalies du système urinaire	44.31 (36.17 – 53.73)
Anomalies génitales	24.52 (18.58 – 31.77)
Anomalies des membres	67.11 (57.00 – 78.50)
Anomalies chromosomiques	45.17 (36.95 – 54.67)

3.1.3. Les Registres des anomalies congénitales en France

À l'heure actuelle, la France compte six registres d'anomalies congénitales (4 registres en France Métropole et 2 Registres en outremer). Ils assurent l'enregistrement continu et exhaustif de tous les cas d'un évènement de santé donné, dans la population résidant dans la zone couverte pour chaque registre (Meddeb, 2015).

- Le registre de Paris (1981)
- Le registre de Rhône-Alpes (2007)
- Centre d'études des malformations congénitales en Auvergne (1997)

- Le registre de Bretagne (2010)
- Le registre d'Ile de la Réunion (2001)
- Le registre des Antilles (2008)

Le registre de Paris a été créé officiellement en 1981. Il assure la surveillance épidémiologique des anomalies congénitales dans la population parisienne. Il enregistre en continu toutes les femmes résidant à Paris ou dans les départements de la Petite Couronne (92, 93, 94) ayant accouché d'un enfant né vivant ou mort-né, ainsi que les interruptions médicales de grossesse (IMG), soit environ 39 000 naissances annuelles. Il prend en compte tous les cas de malformations et d'anomalies chromosomiques issus de dossiers médicaux avec un repérage actif des cas dans différents services comme : les maternités, les services spécialisés en néonatalogie, en réanimation et chirurgie infantile, les Services Mobiles d'Urgence et de Réanimation (SMUR) pédiatriques, les services de cytogénétique et fœtopathologie, les départements d'informations médicales, les sages-femmes du Programme Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), les certificats de santé issus de la Direction de la famille et de la petite enfance (Lelong *et al.*, 2012).

En 1978, le registre Centre-Est a été créé par la société d'assurance Groupama dans le cadre de l'institut européen des génotypes. À cette époque, il a assuré la surveillance de la région Rhône-Alpes puis il s'est étendu à l'Auvergne en 1983, puis au Jura, la Côte-d'Or, la Nièvre et la Saône-et-Loire. Pour des raisons financières, il a été contraint de déposer le bilan le 31 décembre 2006 (Perthus *et al.*, 2008).

Le registre du Rhône-Alpes, connu comme registre REMERA, créé le 1^{er} janvier 2007, a succédé au registre Centre-Est. Le registre REMERA recense les malformations sur 4 départements (Rhône, Isère, Loire et Savoie). Il abrite aujourd'hui dans ses archives plus de 60 000 dossiers d'enfants porteurs de malformations. Il recueille tous les cas de malformations et anomalies congénitales chromosomiques parmi les naissances vivantes, les mort-nés (au-delà de 20 semaines de grossesse) ainsi que les IMG, quel qu'en soit l'âge gestationnel. Tous les types de malformations sont pris en compte, qu'il s'agisse de malformations isolées, de syndromes polymalformatifs, identifiés ou non, à caryotype normal ou anormal (ORS Rhône-Alpes, 2012).

Le Centre d'études des malformations congénitales en Auvergne (CEMC-Auvergne) est devenu indépendant financièrement en 1997 du registre du Rhône-Alpes. Son objectif premier est d'assurer la surveillance épidémiologique des malformations congénitales, avec un rôle d'alerte face à d'éventuels agents tératogènes environnementaux. Tous les enfants

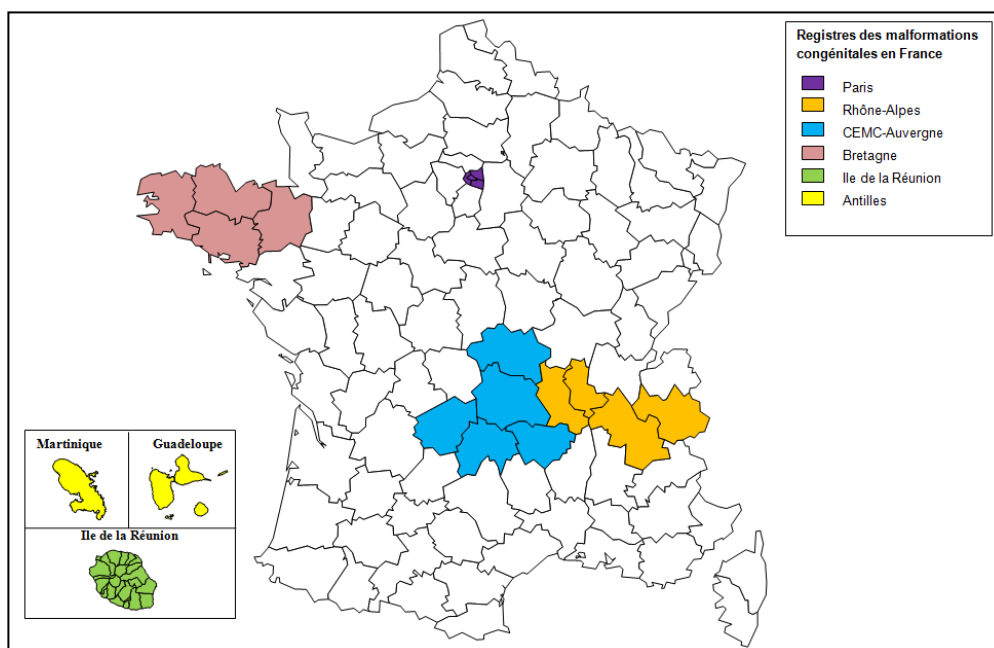
malformés sont recensés, qu'ils soient nés vivants ou mort-nés, après une grossesse de 22 semaines d'aménorrhée (SA), ou bien un IMG quel qu'en soit le terme. Le registre couvre l'ensemble des accouchements des mères résidentes dans les quatre départements de la région (Allier, Puy-de-Dôme, Cantal, Haute-Loire). Depuis 2008, il s'est étendu au département de la Corrèze. Il couvre environ 16 000 grossesses issues de ces départements.

Le registre des malformations congénitales Bretagne a été créé en 2010, sous l'impulsion du Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal de Rennes et du réseau périnatal « Bien Naître en Ile-et-Vilaine ». Il recense tous les accouchements d'enfants nés vivants ou mort-nés (terme $\geq$ 22 SA) à partir du 1^{er} septembre 2010 (IMG comprise, quel qu'en soit le terme) des mères domiciliées en Bretagne. L'information est collectée auprès de 106 centres déclarants (publics et privés) situés dans les 4 départements de la Bretagne (Côtes-d'Armor, Ile-et-Vilaine, Morbihan et Finistère) (Rouget, 2012).

Le registre des malformations congénitales de l'île de la Réunion a été créé en 2001 par l'Association « Naître Aujourd'hui » en collaboration avec le conseil général et toutes les instances et autorités médicales du département (Shaikh, 2014). Il assure la surveillance épidémiologique des anomalies congénitales dans la population réunionnaise et l'identification des facteurs de risque des malformations, avec un objectif d'alerte face à d'éventuels agents tératogènes. Il recense les malformations isolées, les syndromes polymalformatifs et les anomalies chromosomiques chez les nouveau-nés jusqu'à la fin de la première année de vie, ainsi que chez les mort-nés (de 22 SA ou plus) et les IMG, quel qu'en soit l'âge gestationnel.

Le registre des Antilles (REMALAN) a été créé en 2008, suite à une convention signée entre l'Institut de Veille Sanitaire et le CHU de Fort-de-France. Son objectif principal est la surveillance épidémiologique, avec suivi dans le temps et l'espace de la prévalence de malformations et l'identification d'un éventuel agent tératogène de l'environnement. Il inclut les anomalies morphologiques ou chromosomiques observées lors des IMG quel qu'en soit l'âge gestationnel, les mort-nés à partir de 22 SA et les nés vivants jusqu'à l'âge de un an (Schaub *et al.*, 2010).

Figure 2 Répartition des registres des malformations en France



Ces 6 registres couvrent 19 % des naissances en France. Tous les registres codent les malformations selon la CIM-10, afin de s'harmoniser avec les autres registres internationaux. Cependant, il existe des variations d'un registre à l'autre, que ce soit pour la durée de recueil de l'information ou les caractéristiques de la population. Compte tenu de la couverture inégale de ces registres dans le territoire français, seule l'agrégation des données permet d'apporter des résultats à peu près fiables en cas d'alerte environnementale (agent tératogène) ou pour évaluer de nouvelles stratégies de santé publique (Perthus *et al.*, 2008). Un des points positifs est que ces registres sont tous membres du réseau européen EUROCAT qui contribue à la standardisation et classification des malformations.

3.1.4. Les anomalies congénitales des enfants nés après AMP

La surveillance des malformations chez les enfants nés après FIV ou ICSI reste une question d'actualité. L'association des facteurs liés à l'infertilité du couple ou aux procédures d'AMP comme les conditions du milieu, la durée de la culture, entre autres, peuvent contribuer à augmenter le risque des malformations chez ces enfants (Hansen *et al.*, 2013). Diverses études ont souligné une augmentation du risque des anomalies congénitales chez les enfants nés après AMP (Hansen *et al.*, 2013; Pelkonen *et al.*, 2014; Seggers *et al.*, 2015).

En 2012, Rimm and Katayama (Rimm and Katayama, 2012) ont attribué l'augmentation du risque des malformations chez les enfants d'AMP, aux problèmes d'infertilité ; cependant

Hansen et ses collaborateurs, (Hansen and Bower, 2014) suggèrent que les deux facteurs (infertilité et techniques d'AMP) peuvent contribuer aux malformations et autres maladies.

En 2013, *Hansen et ses collaborateurs* (Hansen et al., 2013) ont publié un article sur une méta-analyse (45 études analysées) qui a inclus 92 672 enfants nés après AMP, ce qui représente 2 % des 5 millions de bébés nés après les techniques d'AMP dans le monde. En comparant le risque de malformation chez les enfants nés par l'AMP et les enfants nés en dehors d'AMP, ils ont estimé un risque relatif (RR) de 1.32 (IC 95 % 1.24-4.42), ce qui signifie une augmentation de 30 % du risque de malformations chez les enfants d'AMP. Chez les singletons ce risque a été estimé à 1.36 (IC 95 % 1.30-1.43), cependant chez les multiples, il n'a pas été mis en évidence une différence significative entre ces deux groupes. La même année *Kelley-Quon et ses collaborateurs* (Kelley-Quon et al., 2013), contrairement à ce qui a été dit par *Hansen et ses collaborateurs* (Hansen et al., 2013) ont trouvé un risque significatif de malformations chez les multiples (OR 1.35, IC 95 % 1.18-1.54) et non chez les singletons (OR 1.12, IC 95 % 0.93-1.36).

En 2014, *Pelkonen et ses collaborateurs* (Pelkonen et al., 2014) ont estimé une augmentation des anomalies congénitales de 1.24 (IC 95 % 1.05-1.47) ajusté sur l'année de naissance, l'âge maternel, la parité et statut socio-économique, chez des singletons issus d'AMP (n=209) par rapport à des singletons conçus en dehors d'AMP (n=994). Leur analyse de la prévalence des anomalies congénitales entre les singletons issus d'un transfert d'embryons frais en comparaison aux singletons issus de la congélation embryonnaire n'a pas montré de différence significative (aOR 0.95 IC 95 % 0.71– 1.27).

L'étude réalisée par *Seggers et ses collaborateurs* en 2015 (Seggers et al., 2015) a montré que les naissances issues des couples peu fertiles (conception au-delà de 12 mois de rapport sexuels non protégés ou avec un recours à l'AMP) présentent une augmentation des malformations de la paroi abdominale (aOR 2.43 IC 95 % 1.05-5.62), des hypospadias (aOR 9.83 IC 95 % 3.58-27.04) et des obstructions de la voie d'éjection du ventricule droit (aOR 1.77 IC 95 % 1.05-2.96). Il a été également démontré au cours de cette étude que les désordres de l'empreinte résultant d'une méthylation de l'ADN ont été plus souvent présents dans le groupe peu fertile que dans le groupe fertile (aOR 13.49 IC 95 % 2.93-62.06).

Une étude américaine rétrospective de cohorte a comparé 11 791 730 enfants nés vivant entre 2011 et 2013 sans recours à l'AMP versus 71 050 conçu après AMP. Leurs résultats pointent à une augmentation des anomalies cardiaques (OR 2.74, IC 95% 2.42-3.09), des fentes labiales (OR 1.47, IC 95% 1.14-1.89), et des hypospadias (OR 1.77, IC 95% 1.42-

2.19), chez les enfants nés après AMP (Shechter-Maor *et al.*, 2018). Ces résultats sont en accord avec une méta-analyse réalisée par une équipe italienne en 2017 ; les auteurs ont conclu que les fœtus conçus après une FIV et/ou une ICSI ont une augmentation du risque de développer une anomalie congénitale cardiaque que ceux conçu en dehors de ces techniques (Giorgione *et al.*, 2018).

De grandes études prospectives sont nécessaires pour pouvoir confirmer s'il existe ou non un risque important de malformation chez les enfants d'AMP. Par ailleurs, il est indispensable de déterminer le rôle que peuvent jouer les différentes techniques d'AMP ainsi que les anomalies génétiques des parents au sujet de ces malformations

3.1.4.1. Surveillance des anomalies congénitales des enfants nés après AMP en France - L'application informatique DAM

L'Agence de la Biomédecine a mis en place une plateforme qui permet l'enregistrement des anomalies et des malformations congénitales des enfants qui sont issus de l'Assistance Médicale à la Procréation. Cette application informatique appelée DAM (Déclaration des Anomalies et Malformations), est utilisée par les centres d'AMP en France, via le portail de l'Agence avec un accès interne sécurisé. Cet outil remplace le formulaire de déclaration des anomalies congénitales que rendait annuellement, avec le rapport d'activité, chaque centre d'AMP. Chaque centre désigne un référent qui devra saisir les anomalies congénitales diagnostiquées selon la classification de la CIM-10 (Classification Internationale des Maladies), à l'exception des étiologies qui ont été modifiées par la classification de l'EUROCAT (*European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins*).

Quelle que soit la technique d'AMP et l'origine de gamètes, le centre doit fournir des informations par rapport aux :

- Anomalies génétiques (identifiées ou fortement suspectées)
- Malformations (majeures et isolées) décelées chez les fœtus ou les enfants nécessitant une prise en charge médicale ou chirurgicale dès la première année ou syndromes associant plusieurs malformations même mineures

Grâce à cette information, l'ABM pourra suivre la fréquence et les caractéristiques des anomalies diagnostiquées, ce qui lui permettra d'identifier les facteurs de risque des anomalies, en fonction des spécificités de la tentative utilisée.

La fiche de déclaration des anomalies comprend trois parties :

Partie 1 : Les caractéristiques de la tentative qui permettent de faire le lien avec la tentative dans le registre national de FIV. Elle comporte 5 items obligatoires (numéro de dossier biologique ; date de naissance de la mère ; date de transfert ou d'insémination ; techniques d'AMP et origine de gamètes) et 1 item qui n'est pas à renseigner par les laboratoires d'insémination (numéro de dossier clinique).

Partie 2 : Les caractéristiques du Fœtus/Enfant où tous les items sont obligatoirement à renseigner. Elle comporte 4 items (issue de grossesse ; date de fin de grossesse ou d'accouchement ; grossesse multiple et sexe). S'il y a eu une grossesse multiple, il faudra renseigner une fiche pour chaque fœtus/enfant.

Partie 3 : Le syndrome/malformation comporte un item qui permet de rechercher le code de l'anomalie selon la classification CIM-10 et de valider la fiche.

Un guide d'utilisation et une fiche d'aide à la saisie ont été créés pour aider les centres dans l'enregistrement des anomalies au sein de la plateforme DAM et sont disponibles sur le site Web de l'ABM. Pour toute information complémentaire, un numéro de téléphone a été mis à disposition.

À partir des différents logiciels utilisés dans chaque centre pour la collecte des données médicales de chaque couple, les issues des grossesses permettent de recompiler l'information nécessaire qui doit être transmise à l'ABM pour l'évaluation des anomalies chez les enfants issus de ces tentatives.

3.2. La croissance fœtale

La croissance fœtale est un paramètre indispensable au suivi des grossesses. Elle est évaluée par les cliniciens à l'aide de courbes de croissance *in utero* lors des échographies et des courbes de croissance anthropométriques à la naissance. Le développement et la croissance fœtale sont caractérisés par un accroissement de la taille, une élaboration des structures complexes et une maturation des fonctions du fœtus (WHO Technical Consultation Towards the Development of a Strategy for Promoting Optimal Fetal Development, 2006).

La croissance fœtale par la taille (croissance staturale liée à celle du squelette) et par le poids (croissance pondérale qui est proportionnelle à celle du placenta) sont deux paramètres couramment utilisés comme des indicateurs de l'état de santé du nouveau-né à la naissance (Lepercq and Boileau, 2005). Cependant, leur utilisation à eux seuls présente

des limites, car ces paramètres ne permettent pas de prendre en compte une naissance prématurée ou une croissance suboptimale (WHO Technical Consultation Towards the Development of a Strategy for Promoting Optimal Fetal Development, 2006). Pour cette raison, le poids et la taille sont évalués en fonction d'autres paramètres qui permettent de mieux évaluer la santé périnatale, comme la taille et le poids de la mère, l'âge gestationnel, les malformations, le poids du placenta entre autres.

3.2.1. Facteurs impliqués dans le développement et la croissance fœtale

Cette croissance fœtale semble être conditionnée par des facteurs génétiques en première partie de grossesse et par des facteurs placentaires et nutritionnels en deuxième partie de grossesse (WHO Technical Consultation Towards the Development of a Strategy for Promoting Optimal Fetal Development, 2006; Marpeau *et al.*, 2010).

La croissance fœtale se déroule en trois phases. Pendant les 16 premières semaines, les cellules fœtales augmentent rapidement en nombre, ce qui est connu comme la phase d'hyperplasie cellulaire. La deuxième phase de la croissance fœtale est caractérisée par une hyperplasie et une hypertrophie cellulaire, c'est-à-dire, une augmentation du nombre et de la taille des cellules. Dans la troisième phase, qui commence à la 32^{ème} semaine de gestation, la croissance est caractérisée par une hypertrophie cellulaire rapide (augmentation de la taille cellulaire), la constitution de réserves graisseuses et le dépôt de glycogène (Haddad, 2006). Cependant, les mécanismes impliqués dans sa régulation sont encore mal connus à l'heure actuelle (Lepercq and Boileau, 2005). Parmi les principaux facteurs impliqués dans le développement et la croissance fœtale, nous retrouvons les facteurs génétiques parentaux et fœtaux, les facteurs environnementaux, les facteurs placentaires et nutritionnels, ainsi que la régulation hormonale.

Les facteurs génétiques parentaux tels que le poids et la taille de la mère influencent la croissance fœtale. En effet, une mère de petite taille avec un faible poids ou, au contraire un poids supérieur à la normale, aura beaucoup plus de risque de mettre au monde un enfant d'une taille qui n'est pas optimale par rapport à son âge gestationnel (WHO Technical Consultation Towards the Development of a Strategy for Promoting Optimal Fetal Development, 2006). Les facteurs nutritionnels font également partie du développement et de la croissance du fœtus. Ils sont nécessaires à la formation des tissus. Au début de la grossesse, les nutriments sont apportés par l'ovule et le milieu qui forment l'appareil reproducteur de la mère, puis par l'intermédiaire du placenta. Les nutriments apportés par la mère dépendent de son alimentation, de ses réserves et de la capacité de son métabolisme

à apporter un environnement nutritif tout au long du développement de l'embryon puis du fœtus (Brauner and Dezegher, 1993). Les facteurs placentaires jouent un rôle majeur dans la croissance du fœtus. En effet, le poids du placenta est corrélé au poids du fœtus. Le poids du placenta augmente progressivement tout au long de la grossesse jusqu'à la 33^e semaine. Le placenta sécrète l'hormone de croissance placentaire qui joue un rôle dans la croissance fœtale et l'hormone lactogène, dont le rôle dans la croissance fœtale n'est pas encore bien connu (Brauner and Dezegher, 1993). La figure suivante reprend différents facteurs qui ont été identifiés, pour leur rôle dans la croissance et le développement fœtal.

Figure 3 Différents facteurs qui peuvent influencer la croissance et le développement fœtal



Un dysfonctionnement des facteurs de croissance peut entraîner une anomalie de la croissance fœtale ce qui a des conséquences sur le développement du nouveau-né (Brauner and Dezegher, 1993; Lepercq and Boileau, 2005; WHO Technical Consultation Towards the Development of a Strategy for Promoting Optimal Fetal Development, 2006). Selon les dernières hypothèses, la dérégulation des facteurs ayant un rôle dans la

croissance fœtale, peut être liée à la survenue de maladies chroniques à l'âge adulte, tel que le diabète, l'hypertension, les maladies cardiaques et certains cancers (Barker *et al.*, 2009; Barker and Thornburg, 2013; Ehr and Versen-Höynck, 2016; Fleming *et al.*, 2018). Des études sur l'animal ont montré qu'une modification de l'apport en nutriments chez la mère pendant la période périconceptionnelle peut entraîner des modifications épigénétiques qui peuvent avoir des conséquences sur le métabolisme fœtal (Lillycrop and Burdge, 2011). La plupart des altérations sur la croissance fœtale ont des conséquences phénotypiques évidentes à la naissance, comme le retard de croissance intra-utérin (RCIU) ou la macrosomie fœtale, responsables d'une hausse de la morbi-mortalité périnatale et des complications obstétricales (Lepercq and Boileau, 2005; Hocquette, 2016).

3.2.2. La surveillance de la croissance fœtale

La surveillance de la croissance fœtale est essentiellement réalisée à partir de courbes de croissance qui ont évolué en fonction des caractéristiques anthropométriques des populations surveillées et de l'amélioration de la méthodologie employée pour sa construction (Tsatsaris *et al.*, 2012). Trois types de courbes sont actuellement employés : les courbes de croissance en population standard, les courbes échographiques et les courbes individualisées parues dans les années 1990 (Ego *et al.*, 2008).

Pour la construction de courbes standard, la mesure de l'âge gestationnel est le plus grand défi. En effet, sa datation, basée sur la date des dernières règles et/ou sur l'échographie, rend son calcul approximatif et entraîne une surestimation ou une sous-estimation des disparités du poids. Les courbes échographiques sont basées sur l'estimation du poids *in utero* qui tient compte de la biométrie fœtale et des formules d'estimation du poids. Ces courbes sont faciles à utiliser, mais le biais de sélection est très fréquent. En effet, elles sont construites à partir de petits échantillons, qui peuvent présenter des données manquantes, particulièrement pour les échographies du troisième trimestre. Le manque de ces données conduit à l'exclusion d'un nombre de sujets important ce qui réduit la puissance du test statistique dans l'analyse finale. En effet les dossiers médico-obstétricaux sont très incomplets ou approximatifs à ce sujet. Les courbes individualisées, proposées par *Gardosi et ses collaborateurs*, sont élaborées à partir de paramètres individuels et sur la modélisation du poids fœtal *in utero*. Elles permettent de prendre en compte les critères biologiques (poids de la mère, taille de la mère, âge maternel, parité, sexe de l'enfant...), ce qui les rend plus pertinentes dans l'évaluation du poids fœtal de l'enfant. Leur utilisation permet de mieux identifier les enfants atteints d'une restriction de croissance et les macrosomes (Ego, 2007; Ego *et al.*, 2008). À partir de cette nouvelle façon d'évaluer la croissance fœtale, divers outils

ont été mis en place. L'équipe du professeur *Gardosi* a créé une application disponible sur internet qui permet aux cliniciens d'élaborer une courbe de poids adaptée en fonction des paramètres biologiques de l'enfant ("Gestation Network," n.d.). En France, le réseau AUDIPOG (Association des Utilisateurs de Dossiers Informatisés en Pédiatrie, Obstétrique et Gynécologie) a été précurseur dans l'élaboration des courbes individuelles. De plus, grâce aux échographies de la clarté nucale qui sont réalisées en France de façon presque systématique, l'estimation du début de grossesse, facilite l'élaboration de ces courbes.

3.2.3. Les anomalies de la croissance à la naissance

Les anomalies de la croissance à la naissance sont caractérisées par un faible ou un excès de poids.

Le faible poids à la naissance est caractérisé par un poids inférieur à 2 500 g ou 1 500 g (très faible poids à la naissance). Ces deux anomalies peuvent être le résultat d'un âge gestationnel inférieur à 37 semaines ou d'une restriction de croissance intra-utérine. Ces enfants sont à risque de morbidité et mortalité périnatale importante. Le terme le plus utilisé pour repérer un enfant qui présente un faible poids à la naissance est l'hypotrophie, elle est définie comme une croissance fœtale insuffisante. Elle est mesurée par un poids à la naissance inférieure à une norme définie pour un âge gestationnel donné. On peut retrouver deux situations : un fœtus hypotrophe avec un RCIU ou un fœtus hypotrophe sans RCIU. En anglais l'hypotrophie fœtale est connue sous le terme de « Small for Gestational Age (SGA) » (Tsatsaris *et al.*, 2012). Selon la définition utilisée et la population étudiée, la fréquence de l'hypotrophie varie entre 3 % pour un poids situé à deux déviations standards de la moyenne (inférieur au 3^e ou 5^e percentile) et à 10 % pour un poids inférieur au 10^e percentile (Haddad, 2006).

Lorsque, un enfant présente un retard de croissance intra-utérine (RCIU) ou une restriction de croissance intra-utérine, on parle d'une croissance fœtale insuffisante par rapport à la croissance génétique programmée du fœtus. Une restriction de croissance intra-utérine peut avoir des conséquences au niveau néonatal pouvant entraîner des problèmes au niveau du développement cognitif de l'enfant et selon les dernières hypothèses, à des maladies chroniques à l'âge adulte (Wardlaw *et al.*, 2004). La restriction de croissance intra-utérine entraîne une mortalité périnatale de 10 à 20 fois plus élevée que chez les enfants nés eutrophiques (poids normal), due principalement à l'hypoxie et aux malformations congénitales. D'autres complications sont également identifiées en période néonatale comme la polycythémie, l'hyperbilirubinémie et l'hypoglycémie (Das and Sysyn, 2004).

Selon l'aspect clinique d'une hypotrophie, elle est différenciée en trois types : l'hypotrophie symétrique (type 1), l'hypotrophie asymétrique (type 2) et l'association de l'hypotrophie symétrique et asymétrique (type 3). Le 1^{er} type correspond à une diminution identique de la croissance céphalique et de l'abdomen, elle représente 20 à 30 % des hypotrophies. Le 2^e type qui représente 60 à 70 % des hypotrophies correspond à une diminution dominante de la croissance de l'abdomen par rapport à celle de la zone céphalique. En effet, le fœtus est capable de distribuer sa croissance en fonction des organes vitaux qui sont nécessaires à sa survie (Haddad, 2006). Le 3^e type correspond à l'association des types 1 et 2. Cette altération se produit pendant le second trimestre de la grossesse. Elle est peut être due à des infections embryonnaires (rubéole, cytomégalovirus, toxoplasmoses...) en plus des agents toxiques qui peuvent affecter le fœtus (médicaments, drogues et toxines) (Nardoza et al., 2012).

Les causes et les facteurs de risque impliqués dans une restriction de croissance sont multiples et leurs mécanismes sont encore peu connus. Le tableau suivant résume les principaux facteurs et causes identifiés dans une restriction de croissance :

Tableau 5 Facteurs impliqués dans la restriction de la croissance (selon Lin and Santolaya-Forgas, 1998 (Lin and Santolaya-Forgas, 1998) et Nardoza, 2012 (Nardoza et al., 2012))

Facteurs fœtaux (Représentent 15 à 20 %, leur apparition est précoce et de type symétrique)	Aberrations Chromosomiques
	Infections
	Malformations
	Grossesses multiples
	Facteurs Génétiques
	Erreurs innées du métabolisme
Facteurs maternels	Pathologies maternelles (hypertension, diabète, pathologies rénales...)
	Déficit nutritionnel maternel
	Tabac, alcool et drogues
	Antécédents obstétricaux (RCIU pour une grossesse antérieure)
	Autres facteurs (ethnie, stress, dépression...)
Facteurs placentaires	Invasion trophoblastique anormale
	Pathologie funiculaire
	Placenta prævia et circumvallata
	Chorioangiome
	Infarctus placentaires multiples
	Anomalies d'insertion du cordon

Le diagnostic d'une restriction de la croissance est initialement réalisé au cours d'un examen clinique durant lequel on mesure la hauteur utérine (croissance de l'utérus), on identifie les facteurs environnementaux et les risques pathologiques maternels ou obstétricaux qui pourraient être associés à une restriction de la croissance. Les cliniciens utilisent des courbes individuelles qui les aident à déterminer un retard de croissance en fonction de l'âge gestationnel ainsi que sur des caractéristiques maternelles (poids, taille, âge). La biométrie fœtale réalisée par l'échographie est beaucoup plus précise pour évaluer une restriction de croissance et permet de confirmer ou d'écarter le diagnostic réalisé cliniquement. La mesure de la circonférence de l'abdomen est pour le moment la meilleure façon d'identifier un problème de croissance (Haddad, 2006; Nardoza *et al.*, 2012).

Une autre anomalie de croissance fœtale est l'excès de cette croissance qui peut entraîner une macrosomie fœtale. Elle est définie habituellement par un poids à la naissance supérieur à 4 000 g (ou 4 500 g). Cependant, cette définition ne tient pas compte de l'âge gestationnel. Pour cette raison, il est plus pertinent de définir un enfant macrosome par un poids supérieur au 90^e percentile en fonction de son âge gestationnel (hypertrophie fœtale) et de son sexe. En anglais l'hypertrophie fœtale est connue sous le terme de « Large for Gestational Age (LGA) ». Le poids à la naissance est, entre autres, influencé par l'ethnie et l'environnement géographique, ce qui conduit à l'élaboration de courbes de référence pour chaque population étudiée (Lepercq *et al.*, 2000; Haddad, 2006).

L'indice pondéral qui est calculé en fonction du poids et la taille du nouveau-né ($\text{poids} \times 100 / \text{taille}^3$), est un outil indispensable pour classer la macrosomie, car il ne dépend ni du sexe, ni de l'ethnie. En fonction de l'âge gestationnel et de l'indice pondéral, la macrosomie peut-être classifiée en deux types : le 1^{er} type correspond à une macrosomie dite « segmentaire », définie par un indice pondéral supérieur au 90^e percentile (enfants nés dans la plupart des cas, de mère diabétique). Le second type correspond au macrosome dit « global », où l'indice pondéral est inférieur au 90^e percentile (Lepercq *et al.*, 2000; Haddad, 2006).

Au moins un tiers des causes et des facteurs de risque impliqués dans un excès de croissance fœtale sont encore inconnus (Das and Sysyn, 2004). Le tableau suivant résume quelques-uns des principaux facteurs et causes identifiés dans un excès de croissance fœtale :

Tableau 6 Facteurs impliqués dans l'excès de la croissance fœtale

Facteurs fœtaux	Désordres génétiques ou chromosomiques
Facteurs maternels	Diabète prégestationnel et gestationnel
	Obésité
	Antécédents familiaux
	Taille de la mère
	Prise du poids pendant la grossesse
	Multiparité
Facteurs placentaires	Augmentation de l'expression placentaire des transporteurs du glucose (GLUT)
	Hyperleptinémie fœtale

Le diagnostic clinique est réalisé initialement à partir de la mesure de la hauteur utérine ; dans le cas d'un enfant macrosome à terme, cette hauteur est supérieure ou égale à 34 cm. Elle est supérieure ou égale à 37 cm chez les enfants nés avec un poids supérieur à 4500 g. Le diagnostic par échographie est basé sur des mesures du diamètre bipariétal (largeur du crâne du fœtus entre ses deux oreilles, d'une tempe à l'autre), du périmètre abdominal et du fémur, qui sont supérieurs au 90^e percentile. En utilisant des tests de probabilité et les différentes mesures effectuées, les cliniciens estiment un excès de croissance fœtale, cependant, la sensibilité des tests (capacité à détecter tous les malades) n'est pas très élevée (Haddad, 2006; Aye *et al.*, 2010).

Les enfants nés de mère diabétique représentent environ 10 % à 20 % des enfants nés hypertrophiques en poids (excès de croissance en fonction de l'âge gestationnel). Dans le cas d'un enfant atteint d'une macrosomie diabétique, si le poids fœtal de l'enfant est supérieur à 4 200 g ou 4 500 g, une césarienne est recommandée.

Les complications, pour la mère, d'un accouchement d'un enfant macrosome sont, essentiellement les hémorragies de la délivrance, les déchirures périnéales et quelques rares ruptures utérines lors de l'extraction du bébé. Pour le fœtus, la survenue d'une dystocie des épaules lors de l'accouchement, entraîne un traumatisme fœtal qui peut avoir comme conséquences des lésions du plexus brachial dû aux mouvements excessifs sur la tête du bébé pour l'extraction, des fractures, et, suite à la phase d'expulsion, une asphyxie périnatale. D'un point de vue métabolique chez le nouveau-né, une macrosomie peut entraîner une hypoglycémie néonatale, une polyglobulie (augmentation de l'hématocrite) et une détresse respiratoire.

3.2.4. La surveillance de la croissance fœtale par le réseau AUDIPOG en France

L'Association des Utilisateurs de Dossiers Informatisés en Pédiatrie, Obstétrique et Gynécologie (AUDIPOG) est une association œuvrant depuis 1980 pour le développement d'un système d'information en périnatalité. Leur principal objectif est de surveiller, en continu, la santé périnatale en France et d'évaluer les pratiques médicales (AUDIPOG, 2018).

Cette association est structurée autour de 5 grands objectifs :

- a) La structuration des données médicales dans le cadre de dossiers papier et informatisés
- b) Le maintien d'une base de données périnatale
- c) La mise à disposition à des professionnels de différents outils pour l'analyse des pratiques
- d) L'élaboration d'autres outils (courbes de croissance, etc.)
- e) Le soutien logistique (épidémiologique, statistique, élaboration de masque de saisie dans le cadre d'études extérieures à l'AUDIPOG, etc.)

Grâce au réseau sentinelle AUDIPOG constitué depuis 1994, la France dispose d'une grande base de données qui comprend 739 559 dossiers recueillis, visant à surveiller la santé périnatale et l'évaluation des pratiques médicales à l'échelon local, régional ou national (AUDIPOG, 2018). Le réseau sentinelle est constitué d'un ensemble de maternités volontaires publiques et privées, provenant de toutes les régions de la France, utilisant ou non un dossier obstétrical AUDIPOG, informatisé ou non (AUDIPOG, 2018).

Estimation du potentiel de croissance après la naissance.

Les données recueillies au sein du réseau sentinelle ont permis de calculer une limite individuelle de poids ou de taille en dessous de laquelle un enfant doit être considéré comme ayant subi une Restriction de Croissance Fœtale en Poids et/ou en Taille (RsCFP ou RsCFT) par rapport à leur potentiel de croissance. En effet, les données recueillies ont permis d'établir une définition du potentiel de croissance d'un enfant, qui ne disposait pas d'une définition claire et standardisée dans la littérature. Le poids et la taille de naissance ont été modélisés en prenant en compte l'âge gestationnel, le sexe, le rang de naissance de l'enfant ainsi que la taille et le poids de la mère.

Grâce à cette nouvelle définition, deux concepts assez semblables ont pu être distingués : l'hypotrophie ou « petit pour l'âge gestationnel » qui comprend les enfants qui n'ont pas

atteint une valeur seuil de référence (en poids ou en taille) et la restriction de croissance fœtale qui comprend les enfants qui n'ont pas atteint leur potentiel de croissance *in utero*.

La table suivante montre les caractéristiques utilisées pour l'évaluation de ces deux concepts :

Tableau 7 Définition de l'hypotrophie et de la restriction de croissance fœtale (AUDIPOG)

Concept	Définition	Caractéristiques
Hypotrophie fœtale	Poids ou taille à la naissance inférieure au 5 ^e percentile des distributions de poids pour l'âge gestationnel et le sexe	<ul style="list-style-type: none"> • Âge gestationnel • Sexe de l'enfant
Retard de Croissance fœtale (RsCF)	Poids ou taille inférieur(e) à une limite tenant en compte le <u>potentiel de croissance</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Âge gestationnel • Sexe de l'enfant • Rang de naissance • Âge, poids et taille de la mère

Quatre sous-groupes ont été ainsi distingués suite à la nouvelle définition du RsCF :

- Les normaux : Non RsCF, non hypotrophiques
- Les constitutionnellement petits et/ou minces : Non RsCF, mais hypotrophiques
- Les RsCF_I : RsCF et hypotrophiques
- Les RsCF_{II} : RsCF, mais non hypotrophiques

À partir de cette modélisation, des courbes morphométriques néonatales ont été créées à la demande de cliniciens qui jugent plus facile l'utilisation de ces courbes. Elles sont disponibles en ligne sur le site web de l'AUDIPOG. Un module d'estimation de la croissance néonatale des nouveau-nés est disponible en ligne également ; il permet de tracer la courbe de croissance néonatale de l'enfant, prenant en compte l'âge gestationnel et le sexe en fonction du potentiel de croissance de l'enfant.

Un logiciel d'estimation de la croissance néonatale créé également par AUDIPOG et vendu sur leur site web, permet de tracer une courbe individuelle de croissance du nouveau-né et de réaliser un diagnostic à la naissance. Les données des enfants entrées sur ce logiciel peuvent être sauvegardées, consultées, modifiées ou imprimées ultérieurement. Un aperçu statistique global des données collectées est aussi disponible.

3.2.5. La croissance fœtale des enfants nés après AMP

L'étude de la croissance des enfants nés d'AMP, a toujours intéressé le monde scientifique. Une augmentation des anomalies de croissance fœtales chez les enfants d'AMP par rapport aux enfants nés en dehors de ces techniques a ainsi été mise en évidence. (Helmerhorst *et al.*, 2004; McDonald *et al.*, 2005; Pandey *et al.*, 2012; Pinborg *et al.*, 2013b; Levi Dunietz *et al.*, 2017).

La méta-analyse publiée par *Pandey et ses collaborateurs* en 2012 (Pandey *et al.*, 2012), montre un risque plus important de faible poids à la naissance ($< 2\,500\text{ g}$), d'un risque d'un très faible poids à la naissance ($< 1\,500\text{ g}$) et un risque d'hypotrophie pour les enfants nés après FIV et/ou ICSI par rapport à des enfants nés après une conception en dehors d'AMP (RR 1.65, IC [1.56-1.75] / RR 1.93, IC [1.72-2.17] / RR 1.39, IC [1.27-1.52]).

Les récentes publications suggèrent que les enfants nés après transfert d'embryons congelés ont de meilleures issues périnatales que les enfants nés après transfert d'embryon frais, telles qu'une diminution du faible poids à la naissance et du pré-terme. Cependant, la prévalence de l'hypertrophie fœtale et de la macrosomie semble être plus importante chez ces nouveau-nés (Pelkonen *et al.*, 2010; Wennerholm *et al.*, 2013; Pinborg *et al.*, 2014; Korosec *et al.*, 2016). En 2013, *Wennerholm et ses collaborateurs* (Wennerholm *et al.*, 2013) ont mis en évidence un risque plus important d'hypertrophie chez les enfants nés après un transfert d'embryon congelé par rapport à des enfants nés après un transfert d'embryon frais (OR 1.45, IC [1.27-1.64]) et par rapport à un groupe contrôle (OR 1.29, IC [1.15-1.45]).

Ces résultats périnataux, peu favorables en termes de croissance et de développement fœtal chez les enfants nés d'AMP, peuvent être la conséquence des caractéristiques parentales et/ou des procédures d'AMP utilisées. Cependant, la variabilité des méthodologies employées par les différentes études dans l'évaluation de ces indicateurs peut aussi biaiser ces résultats. En effet dans certains cas, des facteurs de confusion qui interagissent avec ces indicateurs, tels que la parité, l'âge de la mère, la condition socioéconomique, entre autres, ne sont pas toujours pris en compte lors de l'analyse en raison de la non-disponibilité de ces données (Hansen and Bower, 2014).

En France, un suivi systématique de la croissance fœtale n'a pas encore été mis en place. Cependant, la collecte des données réalisées par l'Agence de la Biomédecine concernant les procédés d'AMP, pourrait être le point de départ d'études et d'un suivi à long terme de la santé des enfants.

3.3. Axes de recherche

Suite aux différents constats concernant les problèmes de santé des enfants nés après AMP, nous nous sommes interrogé sur l'état de santé périnatale chez les enfants conçus après AMP issus de la cohorte constituée à l'Hôpital Saint Joseph de Marseille.

Lors de mon arrivée au service d'AMP à l'Hôpital Saint Joseph, l'équipe du Dr Boyer travaillé activement sur le développement et le suivi de la vitrification et réchauffement ovocytaire au sein du son service. Cette technique a été le point de départ pour nous interroger sur les principaux déterminants de la mortalité périnatale chez les enfants. En effet, selon la littérature, cette nouvelle technique ne semble pas avoir des conséquences au niveau de la santé des enfants (Cobo *et al.*, 2014), cependant aucune étude n'avait été réalisée en France et nous voulions établir un premier rapport sur ce sujet. Pour cela, nous avons décidé d'évaluer l'état de santé des 50 premiers enfants nés après vitrification et réchauffement ovocytaire à travers six déterminants de la santé périnatale (la prématurité, le faible poids et la macrosomie à la naissance, l'hypotrophie et l'hypertrophie pondérale par rapport à l'âge gestationnel et les anomalies congénitales), en les comparant leur pourcentage à ceux enfants nés après un transfert d'embryon frais réalisé à la suite d'une FIV avec ICSI.

Le pourcentage des anomalies congénitales sur tous les enfants de la cohorte conçus après une FIV ou une FIV avec ICSI a été l'objet d'une seconde analyse. En effet, la littérature suggère que les enfants issus d'AMP sont plus exposés à un risque de développer des anomalies congénitales en comparaison aux enfants nés en dehors de ces techniques (Hansen *et al.*, 2013). De plus, il semblait avoir une augmentation de ce risque chez les enfants issus d'une FIV avec ICSI en comparaison aux enfants conçus après une FIV classique (Wen *et al.*, 2012). A la suite à ces constats, nous voulions savoir si les enfants issus de la cohorte de l'HSJ présentent de différences concernant le pourcentage des anomalies congénitales en fonction des techniques utilisées, tout en prenant en compte l'évolution de ces techniques au cours de 20 dernières années au sein du centre d'AMP de l'HSJ.

Nous avons en dernier lieu mis en place une étude comparative cette fois avec un groupe non exposé aux techniques d'AMP, concernant le poids à la naissance des enfants. L'étude a permis l'évaluation de l'hypotrophie par rapport à l'âge gestationnel chez les enfants conçus après un transfert d'embryon frais et l'hypertrophie par rapport à l'âge gestationnel chez les enfants conçus après un transfert d'embryon congelé. Selon la littérature, les enfants issus d'AMP sembleraient avoir un risque du faible poids à la naissance voir

d'hypotrophie en comparaison aux enfants nés en dehors de ces techniques (Pandey *et al.*, 2012). Le transfert d'embryon frais semble jouer un rôle dans l'augmentation de la prévalence de l'hypotrophie (Levi Dunietz *et al.*, 2017), tandis que le transfert d'embryon congelé semblait jouer un rôle dans l'augmentation de l'hypertrophie (Korosec *et al.*, 2016). À la suite à ces constats, nous voulions savoir si les enfants conçus après un transfert d'embryon frais ou congelé issu de la cohorte de l'HSJ présentaient une différence dans le pourcentage de ces deux paramètres en les comparant à un groupe d'enfants conçus en France en dehors de toute technique d'AMP.

CHAPITRE IV - MÉTHODOLOGIE

Ce travail de recherche est fondé sur les données collectées par l'équipe de l'Hôpital Saint Joseph de Marseille. Grâce aux données recueillies par le Dr Marie Gervoise-Boyer et par le travail de recherche réalisé par Line Meddeb (Meddeb, 2015), nous avons constitué une base de données contenant les 3 267 issues de grossesses notifiées entre 1994 et 2014.

Dans le but de répondre aux critères d'évaluation, nous avons vérifié et recodé l'ensemble des variables collectées. Toute donnée qui n'a pas pu être vérifiée par le dossier clinique, biologique, administratif et/ou par les comptes rendus d'hospitalisation ou par les copies du carnet de santé des enfants a été considérée comme donnée manquante.

4.1. Codage des pathologies maternelles pendant la grossesse

Les pathologies maternelles ont été codées en utilisant la dixième Classification Internationale (CIM-10). Le Dr Marie Gervoise-Boyer, médecin en charge du projet de suivi des enfants a retenu les pathologies suivantes comme facteur d'ajustement dans les différentes études :

Tableau 8 Codage des pathologies maternelles selon la CIM-10

Pathologie Maternelle	CIM-10
Diabète préexistant au cours de la grossesse	O24.0, O24.1, O24.2, O24.3
Diabète gestationnel au cours de la grossesse	O24.4, O24.9
Hypertension préexistante	O10.9
Hypertension gestationnelle / prééclampsie / éclampsie	O13, O14, O15, O16
Placenta prævia	O44.0, O44.1

4.2. Codage des pathologies périnatales

Les pathologies périnatales ont été codées également à partir de la CIM-10. Au total ont été identifiés :

Tableau 9 Codage des pathologies périnatales selon la CIM-10

Pathologie Périnatales	CIM-10
Retards de croissance et malnutrition du fœtus	P05
Anomalies liées à une brièveté de la gestation et un poids insuffisant à la naissance,	P07
Anomalies liées à une gestation prolongée et un poids élevé à la naissance	P08

4.3. Codage des anomalies congénitales

La CIM-10 a été aussi utilisée pour le codage des anomalies congénitales puis elles ont été classées selon la classification de l'EUROCAT en 13 groupes (cf. Table 10).

Tableau 10 Classification EUROCAT des anomalies congénitales selon la CIM-10

Classification EUROCAT	CIM-10
Anomalies du système nerveux	Q00, Q01, Q02, Q03, Q04, Q05, Q06, Q07
Anomalies des yeux	Q10-Q15
Anomalies de l'oreille, du visage et du cou	Q16, Q17, Q18
Anomalies cardiaques congénitales	Q20-Q26
Anomalies respiratoires	Q300, Q32-Q34
Fente labio-palatine	Q35-Q37
Anomalies du système digestif	Q38-Q45, Q790
Anomalies congénitales de la paroi abdominale	Q792, Q793, Q795
Anomalies du système urinaire	Q60-64, Q794
Anomalies génitales	Q50-Q52, Q54-Q56
Anomalies des membres	Q65-Q74
Anomalies chromosomiques	Q90-Q93, Q96-Q99 (exclu Q936)

Toutes les anomalies mineures ont été exclues selon la guide de référence de l'EUROCAT (EUROCAT, 2013), sauf lorsqu'elles étaient associées à une malformation majeure. Les

enfants présentant plusieurs malformations du même groupe ont été comptés une seule fois dans le groupe (ex : communication inter auriculaire + transposition de gros vaisseau = 1 anomalie cardiaque). En revanche, les enfants présentant plusieurs malformations n'appartenant pas au même groupe ont été comptés dans chacun des groupes (ex : *tétralogie de Fallot* + *Hydronéphroses* = 1 anomalie cardiaque et 1 anomalie du système urinaire). Toutes les anomalies identifiées ont été confirmée par un médecin à partir des consultations, des comptes rendu d'hospitalisation et/ou de la copie du carnet de santé de l'enfant.

4.4. Codage de l'hypotrophie et l'hypertrophie fœtale

Pour l'identification et le codage de l'hypotrophie et de l'hypertrophie par rapport à l'âge gestationnel, le partenariat avec l'Association des Utilisateurs de Dossiers Informatisés en Pédiatrie, Obstétrique et Gynécologie (AUDIPOG) a été indispensable.

Grâce à leur travail de recherche portant sur la définition de l'hypotrophie et le retard de croissance intra-utérin en fonction du potentiel de croissance *in utero* (Mamelle *et al.*, 1996, 2001), l'AUDIPOG a établi deux formules permettant de calculer des z-scores et par conséquent, des percentiles, pour le poids à la naissance de l'enfant en fonction des caractéristiques définies ci-dessous.

Tableau 11 Classification des enfants en fonction de leur statut

Groupe	Statut	Définition	Caractéristiques intégrées dans le calcul du percentile
Croissance fœtale	Enfant présentant un retard de croissance fœtale	Poids inférieur au 5 ^e percentile	<ul style="list-style-type: none"> • Âge gestationnel • Sexe de l'enfant • Rang de naissance • Âge, poids et taille de la mère
	Enfant présentant un excès de croissance fœtale	Poids supérieur au 95 ^e percentile	<ul style="list-style-type: none"> • Âge gestationnel • Sexe de l'enfant • Rang de naissance • Âge, poids et taille de la mère
Morphométrie néonatale	Enfant présentant une hypotrophie fœtale	Poids inférieur au 5 ^e percentile	<ul style="list-style-type: none"> • Âge gestationnel • Sexe de l'enfant
	Enfant présentant une hypertrophie fœtale	Poids supérieur au 95 ^e percentile	<ul style="list-style-type: none"> • Âge gestationnel • Sexe de l'enfant

Pour cette étude, seules l'hypotrophie et l'hypertrophie fœtale ont été utilisées comme critère d'évaluation. Le retard de croissance fœtale n'a pas été retenu en raison du nombre de données manquantes concernant le poids et la taille de la mère.

4.5. Variables analysées

Une fois le codage des anomalies congénitales de l'hypotrophie et de l'hypertrophie fœtale réalisé, nous avons établi une base de données spécifique pour l'analyse statistique. Seules les issues de grossesses intraconjugales ont été retenues. Nous avons décidé d'exclure tous les enfants des grossesses triples (n=36 nouveau-nés) car cette population est très restreinte pour une analyse comparative. Au total 3 214 issues de grossesses et 41 IMG ont été enregistrées dans cette base de données, ce qui représente 3 834 fœtus et nouveaux-nés.

Le tableau suivant décrit l'ensemble des variables incluses dans la base des données définitives ainsi que leur codage :

Tableau 12 Variables incluses dans la base de données

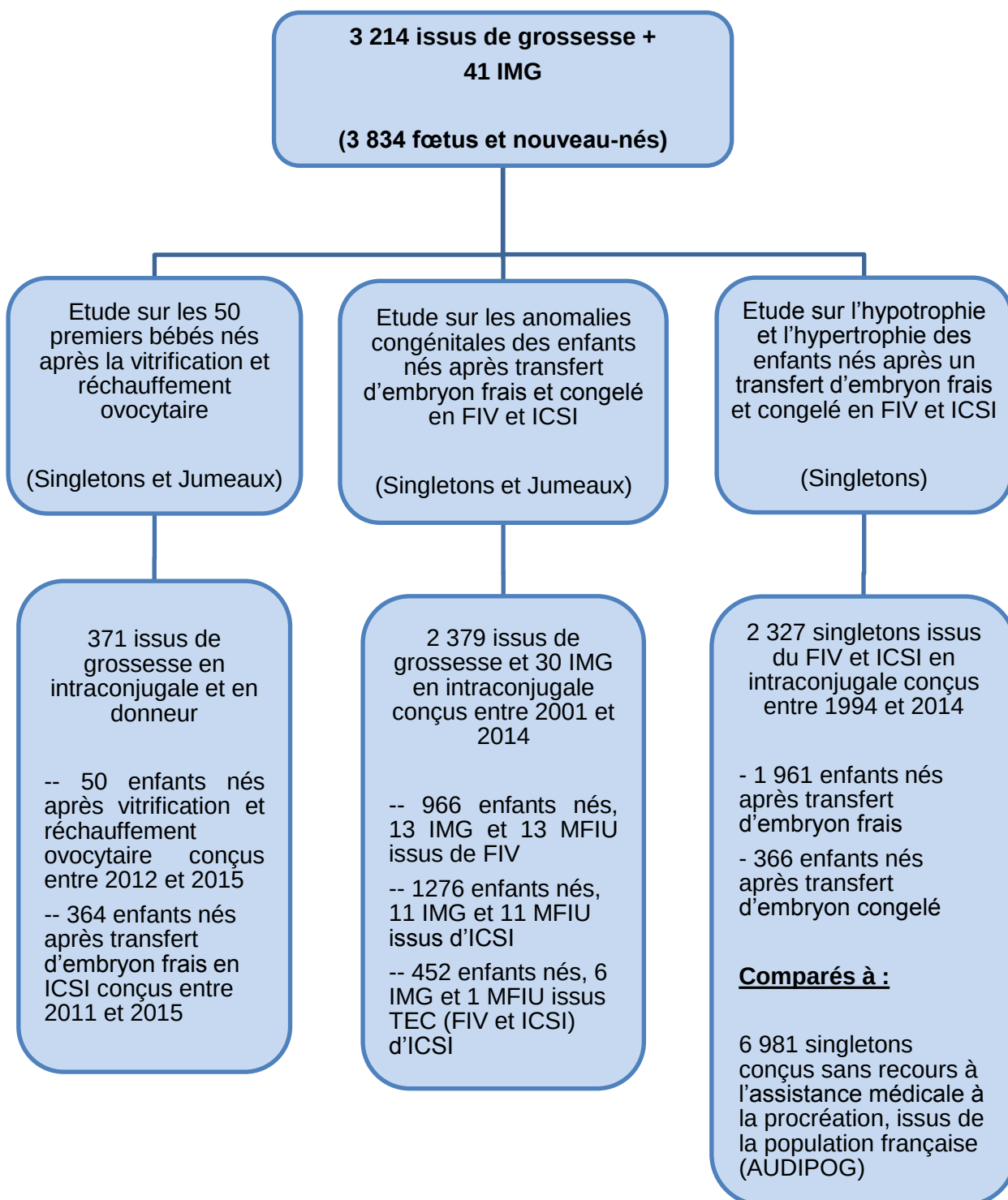
Variable étudiée		N total Données manquantes n (%)	N total Données complétées n (%)	Mesure/Codage
Variables concernant la grossesse (n=3 255)	Âge de la mère	0	3255 (100%)	Âge à l'IMG ou à l'accouchement
	Indice de Masse Corporelle (IMC) de la mère	641 (19.6%)	2614 (80.4%)	Poids/Taille ²
	Consommation du tabac chez la mère	254 (7.8%)	3001 (92.2%)	0 : Non 1 : Oui
	Mère exposée au diéthylstilbestrol (DES) <i>in utero</i>	119 (3.6%)	3136 (96.4%)	0 : Non 1 : Oui
	Diabète prégestationnel	119 (3.6%)	3136 (96.4%)	0 : Non 1 : Oui
	Âge du père	49 (1.5%)	3206 (98.5%)	Âge à l'IMG ou à l'accouchement
	Type d'infertilité	10 (0.3%)	3245 (99.7%)	1 : Masculine 2 : Féminine 3 : Mixte 4 : Idiopathique
	Parité	9 (0.3%)	3246 (99.7%)	1 : Primipare 2 : Plus d'un enfant
	Technique	0	3255 (100%)	1 : FIV classique 2 : FIV-ICSI 3 : FIV avec TEC 4 : FIV-ICSI avec TEC 5 : Vitrifaction ovocytaire
	Congélation embryonnaire	0	3255 (100%)	1 : Congélation lente (FIV avec TEC) 2 : Vitrifaction (FIV avec TEC) 3 : Congélation lente (FIV-ICSI avec TEC) 4 : Vitrifaction (FIV-ICSI avec TEC)
	Culture prolongée	2 (0.1%)	3253 (99.9%)	0 : Non 1 : Oui
	Nb d'embryons transférés	0	3255 (100%)	1 : 1 ou 2 embryons 2 : Plus de 2 embryons

	Diabète gestationnel	327 (10.0%)	2928 (90.0%)	0 : Non 1 : Oui
	Hypertension au cours de la grossesse	327 (10.0%)	2928 (90.0%)	0 : Non 1 : Oui
	Placenta prævia	327 (10.0%)	2928 (90.0%)	0 : Non 1 : Oui
	Issus de grossesses	0	3255 (100%)	1 : Singleton 2 : Jumeaux
	Année de naissance	142 (4.3%)	3113 (95.7%)	Année
	Terme	142 (4.3%)	3113 (95.7%)	Semaine d'aménorrhée (SA)
	Accouchement prématuré <37 SA	142 (4.3%)	3113 (95.7%)	0 : Non 1 : Oui
	Accouchement prématuré <32 SA	142 (4.3%)	3113 (95.7%)	0 : Non 1 : Oui
	Mode d'accouchement	579 (17.7%)	2676 (82.3%)	1 : Voie basse 2 : Voie basse avec instruments 3 : Césarienne
Variables concernant le fœtus ou le nouveau-né (n=3 834)	Évolution de la grossesse	0	3834 (100%)	1 : Enfant né vivant 2 : MFIU 3 : Mort per-partum 4 : Mort néonatale 5 : IMG
	Sexe	19 (0.5%)	3815 (99.5%)	1 : Garçon 2 : Fille 3 : indéterminé
	Anomalies congénitales	271 (7.0%)	3563 (93.0%)	0 : Non 1 : Oui
	Type d'anomalie congénitale	271 (7.0%)	3563 (93.0%)	Classification EUROCAT
	Poids du nouveau-né ^a	283 (7.3%)	3510 (92.7%)	En grammes
	Taille du nouveau-né ^a	838 (21.7%)	2955 (78.3%)	En centimètres
	Petit poids à la naissance ^a (<2500 grammes)	283 (7.3%)	3510 (92.7%)	0 : Non 1 : Oui
	Très petit poids à la naissance ^a (<1500 grammes)	283 (7.3%)	3510 (92.7%)	0 : Non 1 : Oui

	Macrosomie (>4000 grammes) ^a	283 (7.3%)	3510 (92.7%)	0 : Non 1 : Oui
	Morphométrie néonatale ^a	283 (7.3%)	3510 (92.7%)	0 : Eutrophique 1 : Hypotrophique 2 : Hypertrophique
TEC : Transfert d'embryon congelé IMG : Interruption Médicale de Grossesse MFIU : Mort Fetal <i>In Utero</i> EUROCAT : "European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins" ^a Ne tient pas compte des fœtus issus des IMG (n=41), au total nous avons 3793 nouveau-nés				

À partir de cette base de données, trois études concernant les différentes techniques ont été mises en place pour répondre aux trois critères d'évaluation.

Figure 4 Études réalisées à partir de la base de données



CHAPITRE V - RÉSULTATS

Dans le but de répondre aux questions soulevées dans le cadre de ce travail de recherche, nous avons mis en place trois études à partir de la base de données issue du recueil réalisé par le Dr Marie Gervoise-Boyer et lors du travail de thèse du doctorat en Santé Publique de Line Meddeb (Meddeb, 2015). Ces trois études, nous ont permis de décrire et de comparer le pourcentage des anomalies congénitales, l'hypotrophie et l'hypertrophie pondérale par rapport à l'âge gestationnel des enfants, à travers des quatre techniques utilisées par l'équipe du Dr Pierre Boyer au sein du centre d'AMP à Marseille.

5.1. Étude concernant la vitrification et réchauffement ovocytaire

En premier lieu nous avons décidé d'évaluer les naissances issues de la vitrification et réchauffement ovocytaire, car cette nouvelle technique est en encore peu utilisée par les centres d'AMP en France. Le Dr Pierre Boyer et son équipe ont été l'un des précurseurs dans le développement, l'application et la validation de cette technique en France (Boyer *et al.*, 2009, 2012, 2013, 2015 ; Boyer, 2014 ; Montjean *et al.*, 2014, 2015).

Nous avons jugé utile d'évaluer l'état de santé des 50 premiers enfants conçus à partir de cette technique à Marseille, en raison de la diffusion possible de la méthode et du faible nombre de publications concernant la santé des enfants conçus après utilisation des ovocytes vitrifiés. L'évaluation de la santé des enfants issus de cette technique représente une information utile pour les couples traités mais également pour l'avenir des enfants issus de la même technique lors de la préservation de la fertilité, qui se développe de façon exponentielle sans retour en termes de naissance.

Pour cela, nous avons comparé des paramètres cliniques, biologiques, maternels et périnataux entre ces enfants et ceux qui ont été conçus après une FIV avec micromanipulation ICSI. Ce choix repose sur le fait que tous les ovocytes vitrifiés et réchauffés ont bénéficié d'une FIV avec micromanipulation ICSI avant leur transfert dans l'utérus de la femme. L'étude a porté sur les singletons et les jumeaux conçus entre 2011 et 2014 en intraconjugale. Des équations d'estimation généralisées ont été utilisées pour l'analyse statistique, car elles ont permis de prendre en compte les données corrélées dues aux jumeaux inclus dans l'analyse.

Les résultats de cette étude ont souligné que la santé des enfants nés après l'utilisation des ovocytes vitrifiés ne semble pas être différente de celle des enfants nés après un transfert des embryons frais en ICSI.

Ce travail de recherche a été présenté en 2015 à l'oral et en poster aux 20^e journées de la Fédération Française d'Étude de la Reproduction (FEER) à Montpellier (Voir Annexe 2).

L'article présent ci-après a été aussi publié en 2015 dans la revue « *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* » sous la référence « *Anzola AB, Pauly V, Geoffroy-Siraudin C, Gervoise-Boyer MJ, Montjean D, Boyer P. The first 50 live births after autologous oocyte vitrification in France. J. Assist. Reprod. Genet. 2015 ; 32:1781–1787* »

The first 50 live births after autologous oocyte vitrification in France

BELTRAN ANZOLA Any^{1,2,*}, PAULY Vanessa^{2,3}, GEOFFROY-SIRAUDIN Cendrine¹,
GERVOISE-BOYER Marie-José¹, MONTJEAN Debbie¹, BOYER Pierre¹.

¹ Hôpital Saint Joseph
Service de Médecine et Biologie de la Reproduction
13 008 Marseille, France

² Aix-Marseille Université, Faculté de médecine
Département de Santé Publique et Maladies Chroniques, Unité de recherche EA 3279
13 005 Marseille, France

³ Assistance Publique Hôpitaux de Marseille
Service d'information médicale,
13009 Marseille, France

*Corresponding address:
E-mail : beltran_any@yahoo.com
Phone : +33. 4. 91.80.64.58
Fax : +33,4 91 80 68 00

Abstract

Purpose

To describe the newborn's parameters of the 50 first children conceived after autologous oocyte vitrification in France.

Methods

The 50 children born after autologous oocyte vitrification/warming cycle (VAO children) have been retrospectively compared with 364 children conceived by micromanipulation using freshly recovered non vitrified oocytes (ICSI children). Children included in the study were born between 2011 and 2015. Maternal characteristics (age, body mass index, smoking habits), obstetric outcomes (diabetes, hypertension, placenta praevia, parity, mode of delivery) and perinatal outcome (twinning, sex, birth weight, macrosomia, birth defects) were analyzed. The generalized estimating equation for correlated data was performed to evaluate perinatal outcomes and caesarean section.

Results

No statistically significant difference was found between VAO children and ICSI children, even after adjusting confounding factors (Low Birth Weight Odds Ratio (OR) 0.8, 95% Confidence Interval (CI) 0.3-2.2, adjusted (AOR) 0.5, 95% CI 0.2-1.7; Large for Gestational Age OR 1.5, 95% CI 0.3-7.0, AOR 1.6, 95% CI 0.3-7.5; Birth defects OR 0.4, 95% CI 0.1-3.2, AOR 0.5, 95% CI 0.1-3.7; Caesarean section OR 1.8, 95% CI 0.9-3.4, AOR 1.8, 95% CI 0.9-3.7).

Conclusions

According to our results, newborn parameters of children conceived in our center by micromanipulation using vitrified/warmed autologous oocytes seem not to be different from children born after micromanipulation on freshly recovered oocytes.

Key words: Vitrication, autologous oocytes, children health, retrospective study.

Capsule This is the first report on the health of children born after ICSI using vitrified/warmed autologous oocytes as compared to children conceived by ICSI on freshly recovered non vitrified oocytes in France.

INTRODUCTION

Since the birth of first baby conceived by In Vitro Fertilization (IVF) in 1978, the field of human IVF has considerably evolved including improvements in ovarian stimulation protocols, oocyte recovery (with the use of ultrasound), embryo culture and cryobiology development. These advances enabled elective embryo transfer, reducing the number of embryo transferred and thus twinning rate while also providing better results and safer outcomes in terms of children's health (1). Improvement in cryobiology allowed the development of female gamete vitrification that has dramatically changed the habits of professionals. Many applications for this lately developed technique were subsequently proposed such as oocyte donation and female fertility preservation (2–7). Furthermore, producing large number of embryos for transfer became obsolete and can be avoided thanks to oocyte vitrification, particularly in some countries where embryo freezing is not allowed (8). Similarly, French authorities encourage practitioners to limit embryo freezing (Article 31 Law n° 2011-814 July 7, 2011). Therefore, since the introduction and the first evaluation of oocyte vitrification in France (9), it has been used in routine management of infertility and proposed to couples in cases where a large number of mature oocyte was collected, embryo transfer was contraindicated for medical reasons and when no or too few spermatozoa were available for Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) on the day of oocyte retrieval (9,10).

In order to objectively evaluate the welfare of the children born after in vitro fertilization with micromanipulation (ICSI), we have constituted a historical cohort comprising 3200 children whose follow-up is performed in our centre and still ongoing (11). As recommended when a new technique has been introduced in a laboratory (12), we evaluated data collected from children born after ICSI using vitrified/warmed autologous oocytes. Finally, 3 years after the opening of the oocyte vitrification program in our centre, we are able to report on the first 50 live births obtained in France after ICSI on vitrified/warmed autologous oocytes as compared to 364 children of our historical cohort.

MATERIAL AND METHODS

Study Design

This study is a retrospective analysis of a historical mono-centric cohort of children born after IntraCytoplasmic Sperm Injection (ICSI). Written, informed consent was obtained for oocyte vitrification and the study was approved by the Institutional Review Board (3rd April 2008, reference number 208 R06).

Population

Singletons and twins born after ICSI on vitrified/warmed autologous oocytes (VAO children) and ICSI on freshly recovered non-vitrified autologous oocytes (ICSI children) issued from a historical cohort were selected for the present study (11) (Fig.1). No pregnancies have been lost to follow-up since the beginning of the cohort in 1995.

Oocyte collection

In both groups, ICSI cycles were conducted according to standard procedures, ovarian stimulation was performed with conventional protocols based on pituitary control with GnRH agonist or antagonist, administration of u-FSH or r-FSH was used to induce ovulation and oocyte recovery was performed approximately 36 hours after triggering ovulation by hCG administration, under transvaginal ultrasound-guided aspiration.

Oocyte vitrification and warming

Oocytes were vitrified on Cryotop® device using Kitazato vitrification kit (BioPharma, France) with the following protocol. Briefly, ES (Equilibration Solution : 7.5% ethylene glycol + 7.5% dimethylsulfoxide [DMSO]) and VS (Vitrification Solution : 15 % ethylene glycol + 15 % DMSO+ 0.5M sucrose) solutions were allowed to warm up to room temperature (20-27 °C). Oocytes were subjected to a gradient of ES solution during 15 min, and then exposed to VS solution, placed on the Cryotop® strip in a minimum volume and were directly immersed into liquid nitrogen within 1 minute.

The number of oocytes to warm was decided on the basis of several criteria: fertilisation rate of fresh sibling oocytes (when available), oocytes survival rate after warming, maternal age, attempt rank, parity. Oocyte warming cycles were performed using Kitazato warming kit following the manufacturer's recommendations: The Thawing Solution (TS), 1.0 M sucrose in tissue culture media + 20% synthetic serum substitute was let overnight to warm up at 37°C in a dish. The strip of the Cryotop® was quickly immersed into the TS. Oocytes were aspirated within the end of the capillary 1 minute after immersion into TS. At room temperature, oocytes were transferred in the diluent solution: (0.5M sucrose) for 3 minutes and washed twice in droplets of wash solution (5 minutes and 1 minute). Oocytes were incubated at 37°C, CO₂ 6%, for at least 2 hours before micro-injection. Embryos obtained during oocyte warming cycles were transferred in the context of a spontaneous ovarian cycle (when women ovulated normally) or using hormone therapy (in other cases) for endometrium preparation. A maximum of 2 embryos were transferred.

Embryo culture

Embryos derived from ICSI on freshly recovered oocytes and vitrified/warmed ones were cultured under exactly the same conditions; in Global medium (LifeGlobal®, France) microdrops covered with mineral oil under standard culture conditions. Although day 5 embryo transfer was privileged, depending on embryo quality, transfer on day 2 and day 3 was punctually offered. As oocyte warming cycles involved smaller numbers of oocyte than fresh ICSI cycles, day 2 or day 3 embryo transfer was most often performed in warming cycles. Poor quality embryos were discarded. Pregnancies were assessed by blood hCG detection (>100UI/L) followed by ultrasound assessment of fetal heartbeat.

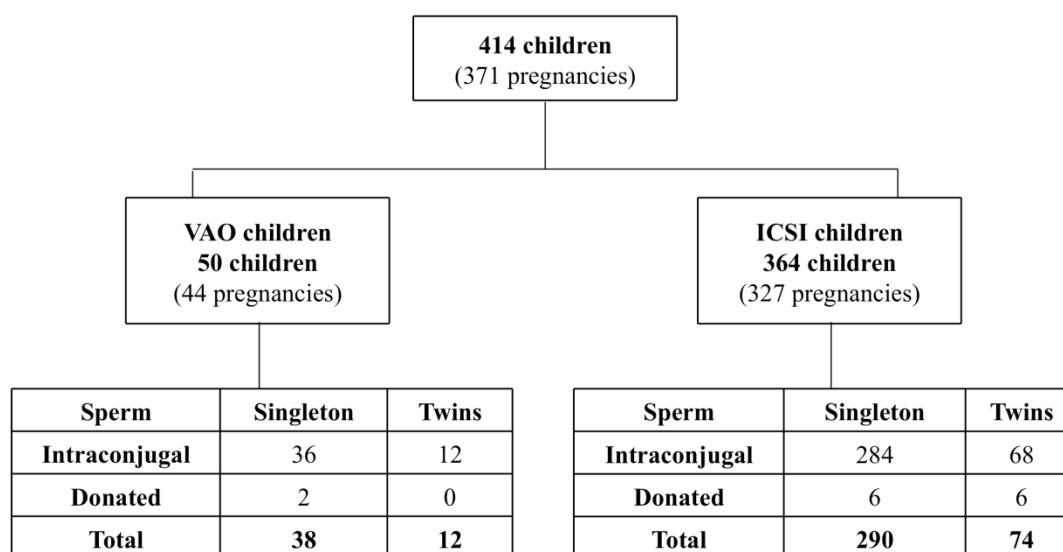
VAO children

Vitrification of at least a part of autologous oocytes was proposed at day 0 to patients enrolled in an infertility treatment program, in three situations: (1) more than 6 mature oocytes were obtained cohort at pick up (68.3%), (2) when embryo transfer was contraindicated for medical reasons (26.8%) and (3) when very few or no spermatozoa was available for ICSI at day 0 (4.9%). The 50 VAO children reported in the present study included 38 singletons and 12 twins (for a total of 44 pregnancies) who were conceived between 2012 and 2015 (Fig.1).

ICSI children

ICSI children were conceived in the centre from 1995 to 2015. The 364 ICSI children comprise 290 singleton and 74 twins conceived between 2011 and 2015 (327 pregnancies) (Fig.1). These children served as a comparison group for VAO children health investigation.

Fig1 Flowchart showing the distribution of the sample population. ICSI children, born after ICSI using freshly recovered non-vitrified oocytes and VAO children, born after ICSI on vitrified/warmed exclusively autologous oocytes.



Data collection

Data compiled for both groups of children, namely VAO and ICSI children, were collected by auto-questionnaire filled by parents. This information was validated from maternity hospitalization report and/or a copy of the personal child health record document delivered to every parent at child birth. Missing data correspond to information which could not be verified by a medical report.

Maternal characteristics and obstetrics outcomes

Maternal characteristics were previously recorded in the database when preparing infertility assessment and the medical folder for infertility treatment: main cause of infertility (male factor infertility, tubal origin, idiopathic, other), day of embryo transfer (day 2 or 3 and blastocyst stage), number of embryos transferred, number of foetal sac, maternal age (years), mother's Body Masse Index (BMI) (kg/m^2), smoking habit and parity.

The obstetric outcomes were extracted from Medifirst Software (Montigny le Bretonneux, France), used in the centre for recording medical, clinical and biological data such as pregnancy outcomes (diabetes, high blood pressure and placenta praevia), mode of delivery (vaginal deliveries and caesarean section).

Perinatal outcomes

Nine perinatal outcomes measures were analyzed between two groups: gender, percentage Pre-Term Birth (PTB) defined as birth < 37 weeks of gestational age, Very Pre-Term Birth (VPTB) defined as birth <32 weeks of gestational age; percentage Low Birth Weigh (LBW)

defined as a birth-weight < 2500 gram; percentage Very Low Birth Weight (VLBW) defined as a birth-weight < 1500 gram; Small for Gestational Age (SGA) and Large for Gestational Age (LGA) were calculated using the Audipog Software, version 1.3 (Association des Utilisateurs de Dossiers Informatisés en Pédiatrie, Obstétrique et Gynécologie, Lyon, France). This statistical model estimates the expected birth weight taking into account gestational age, sex and birth rank of the infant, maternal age, maternal height and pre-pregnancy weight (13). Macrosomia was defined as a birth-weight > 4000 gram. Birth defects in the studied population of children were coded using the European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins (EUROCAT) classification (14). The EUROCAT system is a European network of registries for the epidemiologic surveillance of congenital anomalies based on data collected in general population. It comprises 14 subgroups of anomalies, namely: nervous system, eye, ear, face and neck, congenital heart defects, respiratory, oro-facial clefts, digestive system, abdominal wall defects, urinary, genital, limb, other anomalies/syndromes and chromosomal. Other minor anomalies were excluded of EUROCAT list.

Statistical Analysis

All variables were described by proportions N (%) and means (SD) with 95% Confidence Intervals (95 % CI). Student's t-test was used to compare quantitative variables and Pearson Chi-Square or Fisher's Exact Test is used for qualitative variables. Risk differences in maternal characteristics, obstetrics outcomes and perinatal outcomes were reported as a crude odds ratio (ORs) in VAO children versus ICSI children (Table 1).

To analyse perinatal outcomes and caesarean section according to technique (VAO versus non-vitrified autologous oocytes) and adjusted on other confounding factors, we performed a generalized estimating equation for correlated data, due to the multiple pregnancies. The perinatal outcomes were adjusted (AOR) on maternal age (years), mother's BMI (kg/m^2), parity (first or higher order), singleton and twins. The caesarean section prevalence was evaluated with adjustment on maternal age (years), mother's BMI (kg/m^2) and singleton/twins (Table 2).

Statistical analyses were performed using Statistical Package for Social Sciences, version 1.7 (SPSS, IBM corporation, USA). A two-sided p-value of <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Clinico-biological results

For informational purposes we have calculated clinico-biological data for the whole population involved in ICSI program and the population who benefited oocyte warming cycles

at the same period as the reported groups in our center. Fertilization rate is 62.5% and 67.2% in fresh oocytes and vitrified warmed oocytes. A clinical pregnancy rate of 30.3% was obtained after the transfer of embryo deriving from fresh oocytes and of 22.0% after the transfer of embryo deriving from vitrified/warmed oocytes and 15.9% of pregnancy obtained after the transfer of embryo deriving from fresh oocytes ended in a miscarriage and 17.0% for vitrified warmed oocytes.

Maternal characteristic and obstetric outcomes

The baseline characteristics and risk factors are shown in Table 1. No statistically significant difference was found between the two studied groups, except for the proportion of day embryo transfer day 2-3/day 5 ($p=0.001$) and the number of embryos transferred ($p<0.001$). The mean age and mother's BMI in the two groups were similar, approximately 33 years and 22.5 kg/m^2 , respectively. Mothers who smoked during pregnancy represented around 11% in each group. Approximately 6% of mothers presented gestational diabetes in VAO children. Women pregnant with ICSI children showed higher blood pressure (3.4%) than pregnancies obtained after ICSI on warmed oocyte VAO children (2.3%), but this difference was not significant (0.99). Primipare women represented more than 80% of pregnancies in both groups. Caesarean sections were more frequent in VAO children (43.2%) than in ICSI children (29.8%), but the difference remains not significant ($p=0.07$), even after adjusting the potential confounding factors ($p=0.09$) (Table 2). In mothers of the VAO children, no case of placenta praevia was found.

Perinatal outcomes

The perinatal outcomes are described in Table 1. No statistically significant difference was found between VAO children and ICSI children, even after adjusting confounding factors (Table 2). The percentage of singletons and twins is similar in the two groups. The singletons represented 79% (88.3% monofoetal pregnancies) of the sample and twins 21% (11.7% twins pregnancies). The proportion of children born before 37 weeks of gestational age and having a birth defect was more substantial in ICSI children (15.1% and 4.7%) when comparing to VAO children (10.0% and 2.0%). The percentage of children with LBW and SGA was higher in ICSI children (17.0% and 8.2%) than in VAO children (14.0% and 6.0%), unlike, the percentage of children with LGA and macrosomia that turned out to be more representative in VAO children (4.0% and 8.0%) than in ICSI children (2.7% and 5.8%).

Table 1. Baseline characteristics and risk factors

Maternal Characteristics and obstetric outcomes N = 371 pregnancies		Vitrified Oocytes N = 44	Fresh Oocytes N = 327	p value
Maternal Age (years) (m±SD ^a)		33,3 (+4,0)	33,0 (+4,6)	0,71
Maternal BMI ^b (kg/m ²) (m±SD)		22,4 (+3,2)	22,6 (+3,9)	0,62
Smoking habit, N (%) (4 missing data - Fresh Oocytes)		5 (11,4)	41 (12,7)	0,80
Pregnancy Outcome, N(%) (29 missing data - Fresh Oocytes)	Gestational diabetes	3 (6,8)	16 (5,4)	0,72
	Pregnancy induced high blood pressure	1 (2,3)	10 (3,4)	0,99
	Placenta praevia	0 (0)	7 (2,3)	0,60
Parity, N(%)	Primipare	39 (88,6)	269 (82,3)	0,29
	Higher order	5 (11,4)	58 (17,7)	
Main cause of infertility, N(%)	Male factor infertility	25 (56,8)	171 (52,3)	0,57
	Tubal origin	4 (9,1)	30 (9,2)	0,99
	Idiopathic	10 (22,7)	71 (21,7)	0,88
Day of embryo transfer, N(%)	Day 2,3	21 (47,7)	77 (23,5)	0,001
	Day 5	23 (52,3)	250 (76,5)	
No. of embryos transferred (m±SD)		1,8 (+0,4)	1,4 (+0,5)	<0,001
No. of foetal sac (m±SD)		1,2 (+0,4)	1,1 (+0,3)	0,45
Mode of Delivery, N(%) (5 missing data - Fresh Oocytes)	Vaginal deliveries	25 (56,8)	226 (70,2)	0,07
	Caesarean section	19 (43,2)	96 (29,8)	

Perinatal Outcomes N(%) N = 414 children		Vitrified Oocytes N = 50	Fresh oocytes N = 364	p value
Singleton		38 (76,0)	290 (79,7)	0,55
Twins		12 (24,0)	74 (20,3)	
Female		26 (52,0)	190 (52,2)	0,98
PTB ^c (<37 WGA ^d)		5 (10,0)	55 (15,1)	0,34
VPTB ^e (<32 WGA)		1 (2,0)	2 (0,5)	0,32
LBW ^f (<2500 g)		7 (14,0)	62 (17,0)	0,59
VLBW ^g (<1500 g)		0 (0)	5 (1,4)	0,99
SGA ^h		3 (6,0)	30 (8,2)	0,78
LGA ⁱ		2 (4,0)	10 (2,7)	0,65
Macrosomia (>4000 g)		4 (8,0)	21 (5,8)	0,53
Birth defects (42 missing data - Fresh Oocytes)		1 (2,0)	15 (4,7)	0,71

^aStandard Deviation, ^bBody Mass Index, ^cPre-Term Birth, ^dWeeks of Gestational Age, ^eVery Pre-Term Birth, ^fLow Birth Weight, ^gVery Low Birth Weight, ^hSmall for Gestational Age, ⁱLarge for Gestational Age

Table 2. Adjusted odds ratio for mode of delivery and perinatal outcomes

Maternal Characteristics and obstetric outcomes	Crude OR [95%CI] p value	Adjusted OR [95%CI] p value*
Caesarean section	1,8 [0,9-3,4] 0,08	1,8 [0,9-3,7] 0,09
*Adjusted OR (VAO children vs ICSI children) : Maternal age (years), Mother's BMI (kg/m²), Singleton/twins		

Perinatal Outcomes	Crude OR [95%CI] p value	Adjusted OR [95%CI] p value*
Female	1,0 [0,6-1,7] 0,98	1,0 [0,6-1,8] 0,99
PTB (<37 weeks)	0,6 [0,2-2,2] 0,47	0,5 [0,1-1,7] 0,26
LBW (<2500 g)	0,8 [0,3-2,2] 0,65	0,5 [0,2-1,7] 0,28
SGA	0,7 [0,2-2,4] 0,58	0,7 [0,2-2,3] 0,53
LGA ^a	1,5 [0,3-7,0] 0,62	1,6 [0,3-7,5] 0,57
Macrosomia (>4000 g) ^b	1,4 [0,5-4,4] 0,54	1,6 [0,5-5,1] 0,41
Birth defects	0,4 [0,1-3,2] 0,40	0,5 [0,1-3,7] 0,46

***Adjusted OR (VAO children vs ICSI children): Singleton/twins, Maternal age (years), Mother's BMI (kg/m²), parity (Primipare or Higher order).**

^{a,b}The adjusted odds ratio does not include twins, because there were no cases of LGA and macrosomia in the twins studied in both populations studied.

DISCUSSION

This is the first French report on children born after ICSI performed on exclusively autologous vitrified/warmed oocyte as compared to children conceived by ICSI realized on non-vitrified freshly recovered autologous oocytes. Maternal characteristics, obstetric outcomes and perinatal outcome were evaluated for the purpose of the present study. The present data are consistent with recently published Spanish evaluation (15), since they also demonstrate the safety of oocyte vitrification regarding the health of children. Indeed maternal characteristics, obstetrics and perinatal outcomes are similar in VAO children group when comparing with ICSI children group. The present evaluation points out only two significant differences among the parameters assessed between the two compared groups: more embryos are transferred with a lesser percentage of day 5 embryos transferred in the VAO group. These differences are not informative since they are the result of bias introduced by the study design.

In order to limit embryo cryopreservation as recommended by French authorities, oocyte warming cycles involved smaller number of oocyte as compared to fresh ICSI cycles. Consequently, as fewer embryos were available, our results show that day2/day3 embryo transfer was more frequently proposed in oocyte warming cycle. Although we adhere to

single embryo transfer policy, the transfer of 2 embryos was favoured by both couples and gynaecologists during oocyte warming cycle to enhance the success chances. Oocyte warming cycles are more often conducted subsequently to pregnancy failure with fresh oocytes. Therefore, patients and gynaecologists tend to ask for the transfer of two embryos rather than only one to enhance success chances during warming cycles. As a result of lower implantation rate after day2/day3 embryo transfer, twinning rate is not higher in VAO children even though more embryos are transferred in this group.

Pregnancy is known to be related to health complications such as diabetes, placenta praevia and high blood pressure. These diseases were studied in the IVF pregnancies, and in some cases their prevalence is more important than the prevalence observed in the general population (16–18). Therefore we evaluated whether VAO pregnancies were at higher risk for such pathologies. The present data show that pregnancy outcomes are comparable in VAO and ICSI groups. This observation is consistent with recent results showing that similarly to other pregnancy-related complications, hypertension incidence is similar in children born after ICSI using vitrified/warmed oocyte and naturally conceived children (15). Interestingly, pregnant women belonging to the VAO group suffered less frequently from pregnancy induced hypertension than those in the ICSI one. As in spontaneous conception, VAO pregnancies were obtained in the context of natural or hormonal replacement therapy ovarian cycle with no ovarian hyperstimulation. Supraphysiological hormone levels in IVF-ICSI may have cardiovascular effect (16). The absence of ovarian hyperstimulation in the VAO group may account for the lower incidence of hypertension when comparing to ICSI pregnancies. Furthermore, ovarian hyperstimulation has been reported to adversely affect cardiovascular and metabolic profile of children conceived with assisted reproductive technologies (19–21), this is an interesting aspect to be evaluated in VAO children.

The literature shows that children born after frozen embryo transfer (FET) display an increased risk to be LGA and macrosomic compared with singleton born after fresh embryos and naturally conceived ones (22–25). The authors conclude that the absence of ovarian stimulation in FET cycles has a positive effect on perinatal outcome. Although our results are not significant, we observe similar tendency of LGA and macrosomia in VAO children while ICSI children are SGA and display LBW. A larger cohort of VAO children is required to clarify this issue. However, this observation reinforces the hypothesis that the absence of ovarian stimulation favours better clinical outcome.

Lower placenta praevia prevalence was described in frozen embryos transfer FET (23,26–27), which may suggest that freezing does not lead to placental abnormalities and that likely the absence of ovarian hyperstimulation supports a better implantation. Likewise, in our study we did not find any case of placenta praevia in the VAO group.

The limitation in this study is the small sample size in VAO children which considerably reduces the probability of highlighting significant difference, if any. Despite this limitation, the present study is the first publication dealing with children born after exclusively autologous oocytes vitrified in France. Moreover it is an original report on perinatal outcomes whose data were reliable and accurate since they were collected and verified by a medical doctor of the team, in charge of children follow-up (11). Overall, our preliminary data about perinatal outcomes after oocyte vitrification are promising and warmly encourage other centres to use autologous oocyte vitrification as a routine technique in infertility management. Indeed, this procedure helped to rescue sensible situations at risk of hyperstimulation syndrome and cases where no spermatozoon was available on the day of oocyte retrieval. Development of autologous oocyte vitrification especially in Europe may add new data in already existing registries which will enable large scale reporting on newborn's parameters (22,28–29).

The present study participates in the quality and safety control when new techniques become used at a large scale. Our results suggest that VAO children seem not to be at increased risk to develop perinatal trouble when comparing to children conceived with fresh oocytes.

Ethical approval: All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent : Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

REFERENCES

1. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. Blastocyst culture and transfer in clinical-assisted reproduction: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013;1;99:667–72.
2. Ubaldi F, Anniballo R, Romano S, Baroni E, Albricci L, Colamaria S, et al. Cumulative ongoing pregnancy rate achieved with oocyte vitrification and cleavage stage transfer without embryo selection in a standard infertility program. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2010;25:1199–205.
3. Anderson RA, Wallace WHB. Fertility preservation in girls and young women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75:409–19.
4. Cobo A, Diaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2011;96:277–85.

5. Cobo A, Remohí J, Chang C-C, Nagy ZP. Oocyte cryopreservation for donor egg banking. *Reprod Biomed Online*. 2011;23:341–6.
6. Cobo A, Garrido N, Crespo J, José R, Pellicer A. Accumulation of oocytes: a new strategy for managing low-responder patients. *Reprod Biomed Online*. 2012;24:424–32.
7. Cobo A, de los Santos MJ, Castellò D, Gámiz P, Campos P, Remohí J. Outcomes of vitrified early cleavage-stage and blastocyst-stage embryos in a cryopreservation program: evaluation of 3,150 warming cycles. *Fertil Steril*. 2012;98:1138–46.e1.
8. Rienzi L, Cobo A, Paffoni A, Scarduelli C, Capalbo A, Vajta G, et al. Consistent and predictable delivery rates after oocyte vitrification: an observational longitudinal cohort multicentric study. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2012;27:1606–12.
9. Boyer P, Montjean D, Tourame P, Gervoise-Boyer M. [Oocyte vitrification in an ART laboratory]. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2013 ; 41:551–3.
10. Montjean D, Courageot J, Altié A, Amar-Hoffet A, Rossin B, Geoffroy-Siraudin C, et al. Normal live birth after vitrified/warmed oocytes intracytoplasmic sperm injection with immotile spermatozoa in a patient with Kartagener's syndrome. *Andrologia*. 2014;1.
11. Meddeb L, Boyer M, Pauly V, Tourame P, Rossin B, Pfister B, et al. [Procedure used to follow-up a cohort of IVF children. Interests and limits of tools performed to longitudinal follow up for a monocentric cohort]. *Rev Dépidémiologie Santé Publique*. 2011 ; 59:97–105.
12. Harper J, Magli MC, Lundin K, Barratt CLR, Brison D. When and how should new technology be introduced into the IVF laboratory? *Hum Reprod Oxf Engl*. 2012;27:303–13.
13. Mamelle N, Cochet V, Claris O. Definition of fetal growth restriction according to constitutional growth potential. *Biol Neonate*. 2001;80:277–85.
14. EUROCAT-Guide-1.4-Section-3.3.pdf [Internet]. [cited 2015 Jul 22]. Available from: <http://www.eurocat-network.eu/content/EUROCAT-Guide-1.4-Section-3.3.pdf>
15. Cobo A, Serra V, Garrido N, Olmo I, Pellicer A, Remohí J. Obstetric and perinatal outcome of babies born from vitrified oocytes. *Fertil Steril*. 2014;102:1006–15.e4.
16. Westerlund E, Brandt L, Hovatta O, Wallén H, Ekblom A, Henriksson P. Incidence of hypertension, stroke, coronary heart disease, and diabetes in women who have delivered after in vitro fertilization: a population-based cohort study from Sweden. *Fertil Steril*. 2014;102:1096–102.
17. Ashrafi M, Gosili R, Hosseini R, Arabipour A, Ahmadi J, Chehrizi M. Risk of gestational diabetes mellitus in patients undergoing assisted reproductive techniques. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;176:149–52.

18. Takemura Y, Osuga Y, Fujimoto A, Oi N, Tsutsumi R, Koizumi M, et al. Increased risk of placenta previa is associated with endometriosis and tubal factor infertility in assisted reproductive technology pregnancy. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2013;29:113–5.
19. Gao Q, Pan H-T, Lin X-H, Zhang J-Y, Jiang Y, Tian S, et al. Altered protein expression profiles in umbilical veins: insights into vascular dysfunctions of the children born after in vitro fertilization. *Biol Reprod*. 2014;91:71.
20. Seggers J, Haadsma ML, La Bastide-Van Gemert S, Heineman MJ, Middelburg KJ, Roseboom TJ, et al. Is ovarian hyperstimulation associated with higher blood pressure in 4-year-old IVF offspring? Part I : multivariable regression analysis. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2014;29:502–9.
21. Pontesilli M, Painter RC, Grooten IJ, van der Post JA, Mol BW, Vrijkotte TGM, et al. Subfertility and assisted reproduction techniques are associated with poorer cardiometabolic profiles in childhood. *Reprod Biomed Online*. 2015;30:258–67.
22. Pelkonen S, Koivunen R, Gissler M, Nuojua-Huttunen S, Suikkari A-M, Hydén-Granskog C, et al. Perinatal outcome of children born after frozen and fresh embryo transfer: the Finnish cohort study 1995-2006. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2010;25:914–23.
23. Sazonova A, Källen K, Thurin-Kjellberg A, Wennerholm U-B, Bergh C. Obstetric outcome in singletons after in vitro fertilization with cryopreserved/thawed embryos. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2012;27:1343–50.
24. Kato O, Kawasaki N, Bodri D, Kuroda T, Kawachiya S, Kato K, et al. Neonatal outcome and birth defects in 6623 singletons born following minimal ovarian stimulation and vitrified versus fresh single embryo transfer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;161:46–50.
25. Pinborg A, Henningsen AA, Loft A, Malchau SS, Forman J, Andersen AN. Large baby syndrome in singletons born after frozen embryo transfer (FET): is it due to maternal factors or the cryotechnique? *Hum Reprod Oxf Engl*. 2014;29:618–27.
26. Maheshwari A, Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of frozen thawed versus fresh embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2012;98:368–77.e1–9.
27. Korosec S, Ban Frangez H, Verdenik I, Kladnik U, Kotar V, Virant-Klun I, et al. Singleton pregnancy outcomes after in vitro fertilization with fresh or frozen-thawed embryo transfer and incidence of placenta praevia. *BioMed Res Int*. 2014; 2014:431797.
28. Wennerholm U-B, Henningsen A-KA, Romundstad LB, Bergh C, Pinborg A, Skjaerven R, et al. Perinatal outcomes of children born after frozen-thawed embryo

transfer: a Nordic cohort study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2013;28:2545–53.

29. Henningsen A-KA, Pinborg A. Birth and perinatal outcomes and complications for babies conceived following ART. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014;19:234–8

5.2. Étude concernant les anomalies congénitales

Dans un second lieu, nous avons évalué le pourcentage des anomalies congénitales, chez les enfants conçus par FIV classique, FIV avec micromanipulation ICSI et FIV et ICSI avec transfert d'embryon congelé (TEC). En effet, comme cela a été déjà décrit dans le chapitre III (section 3.1.4) de ce travail de recherche, des publications scientifiques ont suggéré un risque plus important des anomalies congénitales chez les enfants nés après AMP par rapport à ceux nés en dehors de ces techniques (Lancaster, 1986; Rimm *et al.*, 2004; Bonduelle *et al.*, 2005; Källén *et al.*, 2010b; Hansen *et al.*, 2013; Giorgione *et al.*, 2018; Shechter-Maor *et al.*, 2018). Une méta-analyse réalisée en 2012 a inclus 24 études, les résultats issus de cette méta-analyse ont suggéré que les enfants nés après ICSI ont plus de risque de développer une anomalie congénitale en comparaison aux enfants nés par FIV (Wen *et al.*, 2012). Des études ont suggéré aussi, que les enfants nés après un transfert d'embryon congelé ont de meilleurs résultats périnataux, à savoir, une diminution dans la prévalence des anomalies congénitales par rapport aux enfants nés après un transfert d'embryon frais (Maheshwari *et al.*, 2012; Wennerholm *et al.*, 2013).

Des données françaises concernant l'état de santé des enfants nés après AMP et plus particulièrement de données concernant la prévalence des anomalies congénitales, ne sont pas très nombreuses dans la littérature (Olivennes *et al.*, 1997; Sagot *et al.*, 2012; Cassuto *et al.*, 2014), ce que consolide l'intérêt de réaliser cette étude.

À partir de la cohorte de l'HSJ, nous avons mis en place une étude, qui a permis de récupérer des informations précises et vérifiées sur la présence d'une malformation congénitale de 2 379 issues de grossesses (singletons et jumeaux), déclarées entre 2001 et 2014.

Le pourcentage des anomalies congénitales a été comparée pour 2 349 accouchements (847 issus de FIV ; 1 103 issus de FIV/ICSI ; 206 issus de TEC-FIV et 193 issus de TEC-ICSI), et 30 interruptions médicales de grossesse (IMG). Des paramètres concernant les parents ainsi que des paramètres biologiques, obstétricaux et périnataux ont été aussi évalués entre ces 4 procédures d'AMP. Des équations d'estimation généralisées ont été utilisées pour l'analyse statistique, car elles ont permis de prendre en compte les données corrélées dues aux jumeaux inclus dans l'analyse.

Les résultats de cette étude ont montré que le pourcentage des anomalies congénitales pour l'ensemble des 4 procédures d'AMP a été de 4.9 %. Par ailleurs, ce pourcentage ne différait

pas significativement entre les 4 procédures évaluées ($p=0.39$), même en ajustant sur des facteurs de confusion ($p=0.40$). Les anomalies les plus représentatives ont été les anomalies cardiaques, chromosomiques et urinaires.

Ce travail de recherche a été sélectionné pour présentation écrite « poster » en 2014 à la 19^e journée de la Fédération Française d'Étude de la Reproduction (FEER) à Paris (Voir Annexe 3).

L'article ci-après a été publié en 2017 dans la revue « Journal of Assisted Reproduction and Genetics » sous la référence « Beltran Anzola A, Pauly V, Montjean D, Meddeb L, Geoffroy-Siraudin C, Sambuc R, Boyer P, Gervoise-Boyer MJ. No difference in congenital anomalies prevalence irrespective of insemination methods and freezing procedure: cohort study over fourteen years of an ART population in the south of France. *J Assist Reprod Genet.* 2017 Jul;34 (7) : 867-876 ».

No difference in congenital anomalies prevalence irrespective of insemination methods and freezing procedure: Cohort study over fourteen years of an ART population in the south of France.

BELTRAN ANZOLA Any^{1,*}, PAULY Vanessa^{1,2}, MONTJEAN Debbie³, MEDDEB Line⁴, GEOFFROY-SIRAUDIN Cendrine³, SAMBUC Roland^{1,2}, BOYER Pierre³, GERVOISE-BOYER Marie-José³

¹Département de Santé Publique et Maladies Chroniques, Unité de recherche EA 3279 Aix-Marseille Université - Faculté de médecine, 27 Boulevard Jean Moulin, 13005 Marseille, France

²Assistance Publique Hôpitaux de Marseille - Service d'information médicale, Hôpital de la Conception, 147 Boulevard Baille, 13 005 Marseille, France

³Hôpital Saint Joseph - Service de Médecine et Biologie de la Reproduction, 26 Boulevard du Louvain, 13008 Marseille, France

⁴Assistance Publique Hôpitaux de Marseille - Service des Maladies Infectieuses, Hôpital de la Conception, 147 Boulevard Baille, 13005 Marseille, France

*Corresponding author:

Email : any-alejandra.BELTRAN-ANZOLA@univ-amu.fr

Phone number: (+33) 4 91 32 45 20

Fax number: (+33) 4 91 79 75 20

ABSTRACT

Purpose A retrospective cohort study was conducted to evaluate and compare the prevalence of congenital anomalies in babies and fetuses conceived after 4 procedures of Assisted Reproduction Technologies (ART).

Methods The prevalence of congenital anomalies was compared retrospectively between 2750 babies and fetuses conceived between 2001 and 2014 In Vitro Fertilization with standard insemination (IVF), IVF with IntraCytoplasmic Sperm Injection (ICSI), IVF with Frozen Embryo Transfer (FET-IVF) and ICSI with Frozen Embryo Transfer (FET-ICSI). Congenital anomalies were described according to EUROCAT classification. The parental backgrounds, biologic parameters, obstetric parameters and perinatal outcomes were

compared between babies and fetuses with and without congenital anomalies. Data were analyzed by the generalized estimating equation.

Results Between 2001 and 2014, a total of 2477 evolutionary pregnancies were notified. Amongst these pregnancies, 2379 were included in the analysis. 134 babies and fetuses had a congenital anomaly (4.9%). The major prevalences found among the recorded anomalies were congenital heart defects, chromosomal anomalies and urinary defects. However, the risk of congenital anomalies in babies and fetuses conceived after FET was not increased compared with babies and fetuses conceived after fresh embryo transfer, even when adjusted for confounding factors ($p=0,40$).

Conclusions There is no increased risk of congenital anomalies in babies and fetuses conceived by fresh versus frozen embryo transfer after In Vitro Fertilization with and without micromanipulation. Indeed, distribution of congenital anomalies found in our population is consistent with the high prevalence of congenital heart defects, chromosomal anomalies and urinary defects that have been found by others authors in children conceived by infertile couples when comparing to children spontaneously conceived children.

Capsule : The congenital anomalies prevalence was not different between fresh or frozen embryo transfers nor with or without micromanipulation among 2750 children born in a fourteen-year period.

Key words

Congenital anomalies, perinatal outcomes, In Vitro Fertilization, Intra Cytoplasmic Sperm Injection, Frozen Embryo Transfer

INTRODUCTION

Assisted Reproduction Technologies (ART) have been used increasingly worldwide since the birth of the first child conceived by *In Vitro* Fertilization with standard insemination (IVF) in 1978 [1]. This is a consequence of environment and social behavior changes and rising demand for male and female infertility treatment.

The introduction of the In Vitro Fertilization with IntraCytoplasmic Sperm Injection (ICSI) in 1992 allowing the treatment of male infertility [2] and the substantial development of cryobiology have considerably contributed to ART efficiency improvement. A recent meta-analysis showed that the use of Frozen Embryo Transfer (FET) significantly improved clinical and ongoing pregnancy rates [3]. Due to these late major evolutions in technical procedures, it remains essential to evaluate the safety of our practice regarding maternal outcomes and children health.

The evaluation of children health is a complex task due to the coexistence of multiple confounding factors such as technique procedure used to treat infertility, parental background [4,5] and the necessity to perform studies over a long term period to measure the risk variation.

Congenital anomalies are one of the main criteria used for assessing the safety of the procedure and children health. Their prevalence in European general population is estimated to 2.4% between 1998 and 2012 according to the European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Register [6]. The World Health Organization (WHO) defines them as structural or functional anomalies that occur during intrauterine life and can be identified prenatally, at birth or later in life. The EUROCAT oversees epidemiological surveillance of such anomalies by collecting data on major structural defects caused by abnormal morphogenesis (congenital malformations, deformation, disruptions, and dysplasia), chromosomal abnormalities, inborn errors of metabolism and hereditary diseases [7].

Several independent studies have already described increased risks of congenital anomalies in children born after the ART [8–13]. A systematic review and a meta-analysis [14] of 45 studies allowed evaluating the risk of congenital anomalies in children born after ART versus non-ART children. When pooling the data of 45 studies, results indicated a significant 30% increased the risk of birth defects in children born after ART (Risk Ratio [RR] 1,32, 95 % CI 1,24 – 1,42). This risk increased when they studied only major birth defects and the singletons (RR 1.36, 95 % CI 1,30 – 1,43) [14]. Besides, a meta-analysis of 24 studies comparing children conceived by IVF and those born after ICSI failed to identify an increase in the risk of congenital anomalies in ICSI children compared with IVF (RR 1.05, 95 % CI 0,91 – 1,20) [15]. Several studies have evaluated the health of children born after FET [16–20]. The latest publications suggested that these children have better perinatal outcomes compared with children born after fresh embryo transfer [21,22] but have an increased risk of being born Large for Gestational Age (LGA) [23]. The prevalence of congenital anomalies was not different in these children against prevalence in children born after fresh embryo transfer (Odds Ration [OR] 0,95, 95 % CI 0,71-1,27) [24].

Although the surveillance of ART procedures outcome (excluding the follow-up of children health) in France was established in 1986 by a national register for IVF [25,26], the health of children born after ART has been addressed only by few authors in France [27–31]. In 2013, the rate of children born after ART in France was estimated to 2.9% [32]. *Sagot* and colleagues estimated that among French singletons born after In vitro Fertilization technologies (IVF, ICSI and FET) the congenital anomalies prevalence was 4.2%. They showed an increased prevalence of major congenital malformations in these singletons than in an unexposed group (OR 2,0, 95 % CI 1.3-3.1) [30].

As too few data on children born after ART procedure in France were available, we have launched a long-term follow-up of IVF and ICSI children in 2003 based on the collection of data concerning a historical cohort that started in 1994, at the opening of the center [33–35]. The present study was conducted to provide further data to feed the existing debate on the health of children conceived by ART procedures. The aim of the present study was double. Firstly, to assess and to compare the prevalence of congenital anomalies in babies and fetuses conceived with 4 distinct ART procedures: i-the transfer of fresh embryo obtained after IVF (IVF), ii- the transfer of fresh embryo obtained after (ICSI), iii-the transfer of frozen embryo obtained after IVF (FET-IVF) iv-and the transfer of frozen embryo obtained after ICSI (FET-ICSI). Secondly, we compared biologic, obstetric and perinatal characteristics between fetuses/babies with and without congenital anomalies.

MATERIAL AND METHODS

Study Design

This study was a retrospective analysis of fetuses and babies conceived after ART procedures from a historical cohort of a French center (donor excluded). This research focused on congenital anomalies in four groups of infertility treatment: IVF, ICSI, FET-IVF and FET-ICSI. These four groups were chosen because they correspond to the four techniques the most used in our center. ART are strictly regulated in France [36]. Data used to conduct the present study were obtained in accordance with French Bioethics Law that controls the collection of data related to ART programs and children follow-up. No further data outside the legal framework were requested to the couples.

ART procedures

Ovarian stimulation was performed with conventional protocols based on pituitary control with Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) agonist or antagonist, administration of Follicle Stimulating Hormone (FSH) urinary (u-FSH) or recombinant (r-FSH) was used to induce ovulation. In the IVF, oocyte-cumuli complexes were inseminated with motile spermatozoa. In the case of ICSI, oocyte denudation was performed after oocyte retrieval. Subsequently to denudation, oocytes were incubated in a BM1 medium before ICSI. The embryo culture conditions and embryo transfer policy have considerably changed since the opening of the laboratory in 1994. Basically, before 2003, embryos obtained after IVF and ICSI were cultured from Day 1 (D1) to Day 2/Day 3 (D2/D3) in the same BM1 medium. Subsequently, Day 4 to Day 5 (D5) embryos were cultured under other conditions. From 2003 to presently, D1 to D5 embryos obtained after from IVF and ICSI are cultured under the same single step Global medium conditions. Since 2004, no more than two embryos were proposed for transfer whatever the clinical situation including maternal age. Although D5

embryo transfer was privileged, depending on embryo quality, transfer on D2/D3 is still punctually proposed to the couple. Poor-quality embryos were discarded [37]. For slow freezing, after successive incubations at room temperature in solutions containing propanol; embryos were loaded in Polyethylene Terephthalate Glycol (PETG) clear rigid embryo straw and were subsequently subjected to slow freezing in a programmable freezer. A maximum of 2 frozen/thawed embryos were transferred in the spontaneous ovarian cycle (in normal ovulatory women) or using substitute hormonal treatment (in other cases) for endometrium preparation. Since 2013, embryo cryopreservation is performed using Dimethyl Sulfoxide with Ethylene Glycol (DMSO/EG) exposure before vitrification. Embryos were not genetically tested prior to transfer.

Pregnancies were assessed by blood human chorionic gonadotropin (hCG) detection (>100 UI/L) followed by ultrasound assessment of fetal heartbeat. Data concerning pregnancies from the beginning to the delivery were collected in a software dedicated to the follow-up of couples involved in an ART program (Médifirst® database).

Data collection

Background characteristics

The details of treatment with ART were provided by the medical folder, used in the center for recording medical, clinical and biological data of couples. The parental backgrounds and biologic parameters were filled in using this medical folder. The obstetric parameters were provided by the maternity hospitalization report.

The background characteristics of biologic and obstetric results comprise:

- a) Parental backgrounds: maternal and paternal age at conception (years); maternal and paternal body mass index (BMI) (kg/m^2); maternal smoking behavior; antecedents (preexisting diabetes, and women exposed in utero to Diethylstilbestrol (DES daughter); parity.
- b) Biologic parameters: the day of embryo transfer (D2/D3 or D5); the number of embryos transferred.
- c) Obstetric parameters: pregnancy complications (placenta previa, high blood pressure induced by pregnancy and gestational diabetes), caesarean section, and the twin pregnancy).

Perinatal Outcomes

Data compiled for Medical Termination of Pregnancy (MTP) and deliveries were collected from maternity hospitalization report or a copy of the personal child health record document. The information about the perinatal outcomes and congenital anomalies in the neonatal period, provided by the auto-questionnaire filled by parents were verified and validated by a

medical report. When this information could not be verified, the babies and fetuses were excluded from the analysis. Perinatal outcomes were: Pre-Term Birth (PTB) defined by delivery with less 37 WGA, the Low Birth Weight (LBW) defined by less of 2500g, gender, and the congenital anomalies.

Congenital anomalies

This study concerns only the congenital anomalies detected at birth or in the neonatal period (within 28 days after birth). The follow-up of these defects was not studied in the present article. The congenital anomalies were coded by a medical doctor using the International Classification of Diseases (ICD10). Only major congenital anomalies were classified according to the European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) guidelines in 13 classes: Nervous system; eyes; ears, face and neck; congenital heart defects; respiratory; oro-facial clefts; digestive system; abdominal wall defects; urinary; genital; limb; others anomalies/syndromes and chromosomal. According to EUROCAT guide, revised in October 2010, the following cases were not registered 1) Cases of cerebral palsy, 2) Cases with only minor defects, excluding when those anomalies were associated with major anomalies.

A child displaying several different malformations was counted in more than one class of malformation, except when a child showed a syndrome (the anomalies associated with the syndrome were not counted separately).

Population

The full cohort included 3165 clinical pregnancies from 1994 to 2014. We have restricted the analysis to babies and fetuses conceived between 2001 and 2014 where the data reliability rate was over 90% (Supplementary Fig. 1).

This study comprised the MTP and the deliveries (live births, stillbirths after 22 weeks gestational age [WGA]) from IVF, ICSI, FET-IVF and FET-ICSI procedures between 2001 and 2014. The evolution of pregnancies and neonatal data were collected prospectively, except for babies born before 2004. Neonatal data of these babies were collected retrospectively [34].

The following situations were not included in the study: a) Triplets babies (n=12), because we did not have enough children, and their background characteristics could bias the results. b) Babies born after vitrified/warmed embryos (n=76), because this procedure was introduced in 2012 and it is too early to draw any conclusion on the technical changes of the freezing.

Statistical Analysis

All variables were described by proportions N (%) and mean ($\pm$ Standard Deviation [$\pm$ SD]). We then compared the four groups of procedures (IVF, ICSI, FET-IVF, and FET-ICSI) among background characteristics and perinatal outcomes. We used Generalized Estimating Equations (GEE) for correlated data to compare the four groups of procedures (IVF, ICSI, FET-IVF, and FET-ICSI) among background characteristics and perinatal outcomes. The GEE allowed taking into account the correlation between subjects due to multiple pregnancies and siblings (same mother). To analyze if procedures have an impact on the risk of congenital anomalies we performed an etiological analysis, modeling the congenital anomalies depending on risk factors including the group of procedures. Firstly we compared and described the two groups (babies and fetuses with congenital anomalies versus babies and fetuses without congenital anomalies). Secondly, we performed a multivariate GEE to adjust for confounding factors. All variables with a p-value < 0.20 in the univariate analysis were included in the multivariate GEE (maternal smoking behavior, parity, high blood pressure induced by pregnancy and twins). Using a backward selection method, we finally retained one variable, namely twins, in the final adjusted model. The groups (IVF, ICSI, FET-IVF, and FET-ICSI) were systematically added into the multivariate analysis. Statistical analyses were performed using Statistical Package for Social Sciences, version 17 (SPSS, IBM Corporation, USA). A two-sided p-value of <0.05 was considered as statistically significant.

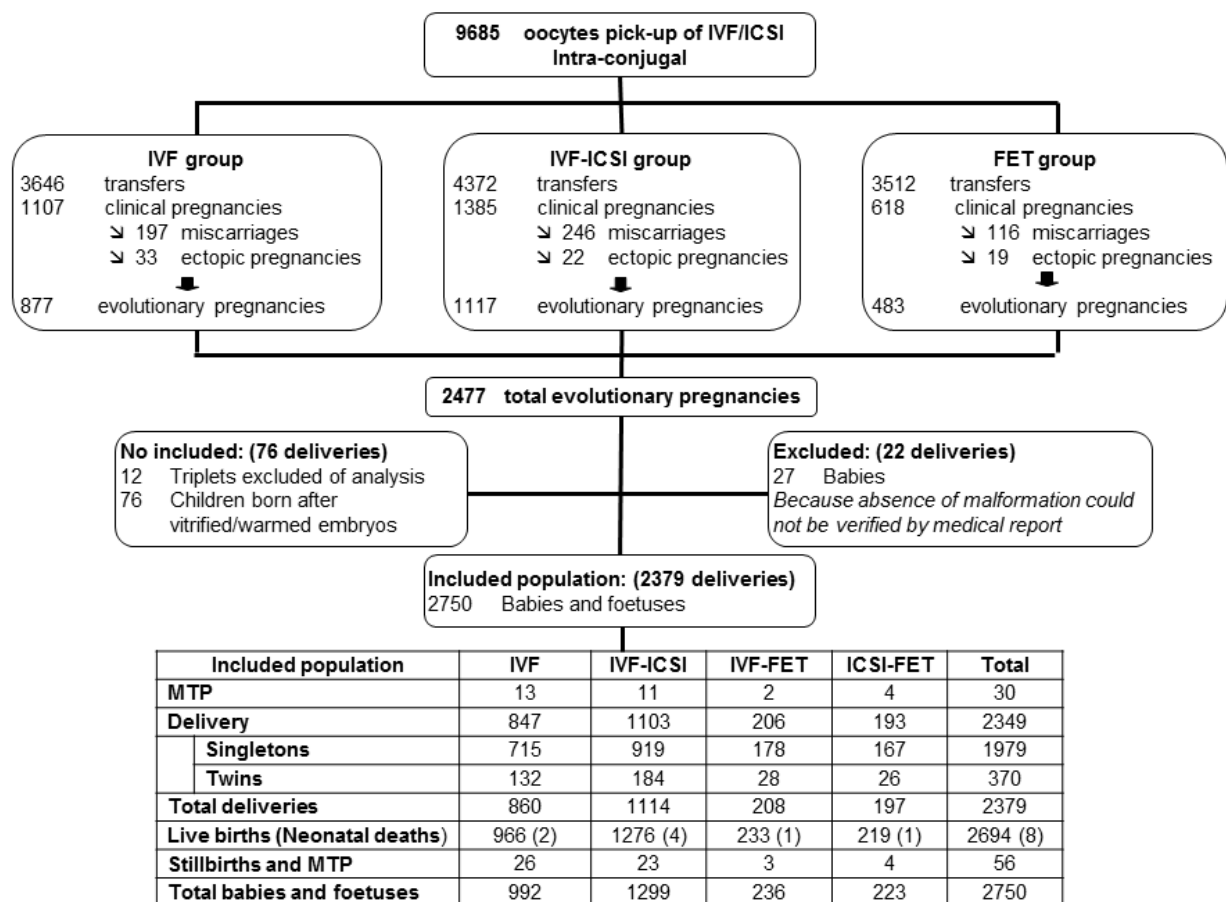
RESULTS

Inclusion

Between 2001 and 2014, a total of 9685 oocytes retrievals were performed in our center. 11530 embryo transfers (fresh and frozen embryos) were achieved. The pregnancy rate after embryo transfer during this period was 27% with a miscarriage rate of 18 %.

A total of 2349 deliveries were included in the analysis; 847 occurred after IVF, 1103 after ICSI, 206 after FET-IVF and 193 after FET-ICSI treatment. 30 MTP were reported. Among these deliveries, 2750 children were born (2694 live births and 56 stillbirths/fetuses or MTP); 8 neonatal deaths were reported (2 after IVF, 4 after ICSI, 1 after FET-IVF and 1 after FET-ICSI) (Fig. 1).

Fig. 1 Flowchart showing the activity of the center between 2001 and 2014 and the description of the population included in the analysis



MTP	Medical termination of pregnancy
IVF	In Vitro Fertilization with standard insemination
ICSI	In Vitro Fertilization with Intra Cytoplasmic Sperm Injection
FET	Frozen Embryo Transfer

Characteristics according to ART procedures

The description and comparison of background characteristics and perinatal outcomes between the four procedures (IVF, ICSI, FET-IVF, and FET-ICSI) are shown in Table 1. The percentage of primiparas and babies with LBW are higher in IVF and ICSI procedures than FET-IVF and FET-ICSI.

Table 1 Background characteristics and perinatal outcomes according to ART procedures
(univariate *p*-values obtained by GEE)

Background characteristics (n=2379 deliveries)	Total of missing data n (%)	N	IVF (n=860) Values	ICSI (n=1114) Values	FET-IVF (n=208) Values	FET-ICSI (n=197) Values	<i>p</i> -value
Parental Backgrounds:							
Maternal age (y)	0	2379	33.3 (±4.2)	32.5 (±4.5)	33.7 (±4.3)	32.7 (±4.2)	0.07
Maternal BMI (kg/m ²)	227 (9.5)	2152	21.4 (±3.4)	22.3 (±4.3)	21.4 (±3.3)	22.3 (±4.2)	<0.01 ^a
Paternal age (y)	0	2379	35.4 (±5.6)	35.6 (±6.0)	35.5 (±5.1)	35.9 (±6.4)	0.04 ^a
Paternal BMI (kg/m ²)	579 (24.3)	1800	24.5 (±3.4)	24.7 (±3.3)	24.5 (±3.2)	25.2 (±3.6)	0.22
Maternal smoking behavior	59 (2.5)	2320	93 (11.1)	118 (10.9)	30 (14.4)	33 (16.8)	0.99
DES daughter	6 (0.3)	2373	3 (0.4)	7 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	0.31
Preexisting diabetes	6 (0.3)	2373	1 (0.1)	8 (0.7)	0	0	0.23
Primipara	6 (0.3)	2373	765 (89.3)	951 (85.4)	136 (66.3)	119 (60.4)	<0.01 ^a
Biologic Parameters:							
Day 5 of embryo transfer	0	2379	372 (43.3)	698 (62.7)	76 (36.5)	79 (40.1)	0.87
Over two embryos transferred	0	2379	50 (5.8)	56 (5.0)	8 (3.8)	10 (5.1)	0.91
Obstetric Parameters:							
Placenta Previa	76 (3.2)	2303	30 (3.7)	32 (2.9)	5 (2.6)	3 (1.5)	0.60
High blood pressure induced by pregnancy	76 (3.2)	2303	50 (6.1)	60 (5.5)	14 (7.2)	6 (3.1)	0.13
Gestational diabetes	76 (3.2)	2303	45 (5.5)	61 (5.6)	14 (7.2)	11 (5.6)	0.64
Caesarean section*	119 (5.1)	2211	270 (34.2)	353 (33.6)	64 (34.4)	59 (31.9)	0.16
Twins Pregnancies	0	2379	132 (15.3)	185 (16.6)	28 (13.5)	26 (13.2)	0.87
Perinatal outcomes (n=2750 babies and fetuses)	Total of missing data n (%)	N	IVF (n=992) Values	ICSI (n=1299) Values	FET-IVF (n=236) Values	FET-ICSI (n=223) Values	<i>p</i> -value
Live births		2686	964 (97.2)	1272 (97.9)	232 (97.8)	218 (97.8)	
Neonatal deaths	0	8	2 (0.2)	4 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	0.48
Stillbirths		25	13 (1.3)	11 (0.8)	1 (0.4)	0	
MTP		31	13 (1.3)	12 (0.9)	2 (0.8)	4 (1.8)	
PTB**	0	2694	189 (19.6)	233 (18.3)	37 (15.9)	36 (16.4)	0.14
LBW**	3 (0.1)	2691	211 (21.8)	276 (21.7)	36 (15.5)	35 (16.0)	0.02 ^a
Sex Ratio (Male/Female)**	0	2694	1,0	0,9	0,8	0,9	0,16
All anomalies (yes)		134	50 (5.0)	68 (5.2)	6 (2.5)	10 (4.5)	0.30
Singleton		88	37 (5,1)	38 (4,1)	4 (2,2)	9 (5,3)	0,28
Twins	0	46	13 (4.9)	30 (8.1)	2 (3.6)	1 (1.9)	0.78

Note : Values are n (%) or mean (standard deviation)

IVF= In Vitro Fertilization with standard insemination, ICSI= In vitro fertilization with IntraCytoplasmic Sperm Injection, FET=Frozen Embryo Transfer

BMI= Body Mass Index, *DES daughter*= Women exposed in utero to Diethylstilbestrol, *MTP*= Medical Terminations of Pregnancy, *PTB*= Preterm birth (<37 weeks of gestational age), *LBW*= Low Birth Weight (<2500 g)

^aStatistically significant result, p value< 0.05

*This variable was evaluated only to live births and neonatal deaths (n=2330 deliveries)

**These variables were evaluated only to live births and neonatal deaths (n=2694 babies and fetuses)

Etiological analysis: Risk factors on congenital anomalies prevalence

The risks factors between babies and fetuses with and without congenital anomalies are shown in Table 2. The frequencies of twins, caesarean section, PTB and LBW were higher in babies and fetuses with congenital anomalies than in babies and fetuses without congenital anomalies. The prevalence of congenital anomalies was not different between the four procedures (IVF, ICSI, FET-IVF, and FET-ICSI), even when adjusted for confounding factors.

Table 2 Risk factors on congenital anomalies prevalence in babies and fetuses conceived after four ART procedures (univariate and multivariate logistic GEE)

Background Characteristics and Perinatal Outcomes 2750 Babies and fetuses	N	Babies and fetuses without congenital anomalies 2616 Babies and fetuses Values	Babies and fetuses with congenital anomalies 134 Babies and fetuses Values	Crude p-value	Adjusted p-value
Parental Backgrounds:					
Maternal age (y)	2750	32.8 ($\pm$ 4.3)	32.9 ($\pm$ 5.1)	0.80	-
Maternal BMI (kg/m ²)	2473	21.9 ($\pm$ 3.9)	22.2 ($\pm$ 4.0)	0.45	-
Paternal age (y)	2750	35.5 ($\pm$ 5.7)	36.0 ($\pm$ 7.2)	0.41	-
Paternal BMI (kg/m ²)	2039	24.7 ($\pm$ 3.4)	24.4 ($\pm$ 3.0)	0.27	-
Maternal smoking behavior	2687	293 (11.4)	9 (7.5)	0.18	-
DES daughter	2744	12 (0.5)	1 (0.8)	0.74	-
Preexisting diabetes	2744	11 (0.4)	0	NA	-
Primipara	2744	2181 (83.5)	106 (79.7)	0.21	-
Biologic Parameters:					
Day 5 of embryo transfer	2750	1322 (50.5)	67 (50.0)	0.90	-
Over two embryos transferred	2750	146 (5.6)	6 (4.5)	0.80	-
Obstetric Parameters:					
Placenta Previa	2661	73 (2.9)	6 (4.5)	0.42	-
High blood pressure induced by pregnancy	2661	171 (6.8)	4 (3.0)	0.09	-
Gestational diabetes	2661	148 (5.9)	5 (3.8)	0.32	-
Caesarean section*	2555	927 (37.6)	47 (51.1)	0.03^a	-
Twins	2750	696 (26.6)	46 (34.3)	0.06	0.06
Perinatal outcomes:					

Live births n(%)		2588 (98.9)	98 (73.1)		
Neonatal deaths	2750	7 (0.3)	1 (0.7)	<0.01^a	-
Stillbirths and MTP		21 (0.8)	35 (26.1)		
PTB*	2694	466 (18.0)	29 (29.3)	<0.01^a	-
LBW*	2691	528 (20.4)	30 (30.9)	0.08	-
Sex Ratio (Male/Female)*	2694	0.9	1.2	0.35	-
Procedures:					
IVF		942 (36.0)	50 (37.3)		
ICSI	2750	1231 (47,1)	68 (50,7)	0.39	0.40
FET-IVF		230 (8.8)	6 (4.5)		
FET-ICSI		213 (8,1)	10 (7,5)		

Note : Values are n (%) or mean (standard deviation). The statistical unit was the babies and fetuses.

IVF= In Vitro Fertilization with standard insemination, *ICSI*= In vitro fertilization with

IntraCytoplasmic Sperm Injection, *FET*=Frozen Embryo Transfer

BMI= Body Mass Index, *DES daughter*= Women exposed in utero to Diethylstilbestrol, *MTP*=

Medical Terminations of Pregnancy, *PTB*= Preterm birth (<37 weeks of gestational age),

LBW= Low Birth Weight (<2500 g), *NA*= Statistical test not applicable

*These variables were evaluated only to live births and neonatal deaths (n=2694 babies and fetuses)

^aStatistically significant result, p value< 0.05

Adjusted analysis: Twins

Description of congenital anomalies

The descriptions and the frequencies of congenital anomalies in the four groups are shown in Table 3. Among the 134 babies and fetuses with congenital anomalies, the major prevalences concerned the congenital heart defects (22.4%), the chromosomal anomalies (16.4%) and the urinary defects (11.9%).

Table 3 Description of the number of cases and prevalence of congenital anomalies according to EUROCAT classification in the four groups (2001-2014)

Congenital Anomalies of 134 Babies and fetuses	IVF n=992	ICSI n=1299	FET-IVF n=236	FET-ICSI n=223	Total prevalence [95 % CI] n= 2750
All anomalies (yes)	50 (5.0)	68 (5.2)	6 (2.5)	10 (4.5)	4.9 (4.1-5.7)
Congenital heart defects (CHD)	7 (0.3)	19 (0.7)	1 (0.01)	3 (0.1)	1.1 (0.7-1.5)
Severe CHD	2 (0.1)	2 (0.1)	0	0	
Double outlet right ventricle	0	1 (0.025)	0	0	
Transposition of great vessels	0	1 (0.025)	0	1 (0.033)	
Ventricular septal defect	0	3 (0.1)	0	0	
Atrial septal defect	2 (0.1)	7 (0.3)	1 (0.01)	0	
Atrioventricular septal defect	0	3 (0.1)	0	1 (0.033)	
Tetralogy of Fallot	1 (0.033)	0	0	0	
Pulmonary valve stenosis	0	1 (0.025)	0	0	
Pulmonary valve atresia	1 (0.033)	0	0	0	
Mitral valve anomalies	1 (0,033)	0	0	0	
Other causes	0	1 (0.025)	0	1 (0.033)	
Chromosomal	9 (0.3)	11 (0.4)	0	2 (0.1)	0.8 (0.5-1.2)
Down Syndrome	4 (0,1)	5 (0,2)	0	2 (0,1)	
Patau syndrome	1 (0.033)	0	0	0	
Edward syndrome	1 (0,033)	1 (0,01)	0	0	
Turner syndrome	1 (0,033)	2 (0,1)	0	0	
Other causes	2 (0.1)	3 (0.1)	0	0	0.6 (0.3-0.9)
Urinary	9 (0.3)	6 (0.5)	0	1 (0.01)	
Congenital hydronephrosis	8 (0.26)	6 (0.5)	0	1 (0.01)	
Bladder exstrophy and/or epispadia	1 (0.04)	0	0	0	0.4 (0.2-0.7)
Nervous System	3 (0.1)	6 (0.2)	1 (0.01)	2 (0.1)	
Eyes	0	0	0	1 (0.01)	<0.01 (0.01-0.1)
Respiratory	0	1 (0.01)	0	0	<0.01 (0.01-0.1)
Oro-facial clefts	2 (0.1)	1 (0.01)	0	0	0.1 (0.01-0.3)
Digestive system	3 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.01)	0	0.2 (0.1-0.4)
Genital	5 (0.2)	9 (0.3)	0	0	0.5 (0.3-0.8)
Limb	8 (0.3)	6 (0.2)	0	1 (0.01)	0.5 (0.3-0.9)
Other anomalies / syndromes	6 (0,2)	8 (0,3)	3 (0,1)	0	0.6 (0.4-0.9)

Note : Values are n (%)

IVF= In Vitro Fertilization with standard insemination, ICSI= In vitro fertilization with IntraCytoplasmic Sperm Injection, FET=Frozen Embryo Transfer

DISCUSSION

The present study compared the prevalence of congenital anomalies found in 4 groups of fetuses/babies of our ART center (IVF, ICSI, FET-IVF, and FET-ICSI) between 2001 and 2014.

Our results suggested that there was no difference in congenital anomalies between these four procedures ($p=0.39$), even when adjusted for confounding factors ($p=0.40$) (Table 2).

The background characteristics and the perinatal outcomes in fetuses/babies conceived using one of the four studied ART procedures did not show significant statistical differences (except for maternal BMI, paternal age, the prevalence of primiparas and LBW) (Table 1). The increased prevalence of primiparas in the IVF and ICSI procedures compared to FET-IVF and FET-ICSI procedure could be coherent with patients' profile. In fact, women receiving a FET frequently come to achieve a second pregnancy, which explains the low prevalence of primiparas in this group. The rise of LBW in the IVF and ICSI procedures is in line with the literature. Indeed, Pinborg and collaborators highlighted that FET children have a lower risk of LBW than children born after fresh embryo transfer [23].

A sensitivity analysis was performed to rule out any biases potentially introduced by the evolution of procedures in our center. Indeed, in 2004 we introduced major changes in our daily practice that has been consistent since then: all embryos are cultured under the same conditions, no more than two embryos are proposed for intrauterine transfer and blastocysts stage embryo transfer is privileged. Therefore, the sensitivity analysis included only babies and fetuses conceived from 2004 to 2014 and did not show any difference between the four studied procedures. Data found in the present study are in line with the literature questioning the health of IVF children as compared to ICSI ones [12,15,38] and children born after fresh versus frozen embryo transfer [20,22,39].

A supplementary analysis was performed to assess the differences in outcome between fresh embryos transfer compared to frozen embryos transfer. No significant difference was observed in prevalence of babies and fetuses with congenital anomalies versus babies and fetuses without congenital anomalies ($p=0.16$), even when adjusted for the same confounding factors ($p=0.17$) (Supplemental Table 1).

These results also showed that micromanipulation (ICSI) and ovarian stimulation did not impact the malformation prevalence. At the same time, our results suggested that there is no increased risk of congenital anomalies after blastocyst transfer compared to cleavage-stage transfer ($p=0.90$) (Table 2).

The prevalence of congenital anomalies in the French EUROCAT population was 2.7%, between 2001 and 2014 [6]. In our population, the prevalence in the four procedures was 4.9% for all congenital anomalies, which could support the fact that ART children are more at risk to develop congenital anomalies [12,40]. Seggers and colleagues have evaluated the prevalence in each sub-group of congenital anomalies, between a sub-fertility group (139 conceptions after IVF/ICSI and 201 natural conceptions) and a fertile group (4185 conceptions) [41]. Their results showed an increased risk to polydactyly hand in conception after IVF/ICSI versus the sub-fertility conceived naturally (OR 2,78, 95 % CI 1,53-5,07). Additionally, they found a higher risk of abdominal wall defects (OR 2,43, 95 % CI 1,05-5,62), penoscrotal hypospadias (OR 9,83, 95 % CI 3.58-27.04), and right ventricular outflow tract

obstruction (OR 1,77, 95 % CI 1,06-2,97) in the sub-fertility group versus fertile group. The major prevalences in our sample were found in congenital heart defects (1,1 95 % CI [0.7-1.5]), chromosomal anomalies (0,8 95 % CI [0.5-1.2]) and urinary defects (0,6 95 % CI [0.3-0.9]). However, it is crucial to compare our results with a control group before being able to draw any definitive conclusion.

Our results were not representative of ART centers at the national level, particularly in terms of number of embryo transferred. The number of single embryo transferred is more important in our center than in the national average of ART centers (59,9 % vs. 37,2 %). This point explains the lower percentage of twin deliveries in our center than national average (9,4 % vs. 15,9 %) [26,42].

We are conscious that geographic characteristics, such as lifestyle, environmental parameters and the socio-economic conditions could affect patients' clinical results. However, Medically Assisted Reproduction (MAR) has a specific legislation in France. The French national health insurance system provides heterosexual couples reimbursement up to 100% of ART procedure expenses. This allows every couple regardless their socio-economic situation to benefit MAR treatment, which limits the difference between our population and that of others fertility centers in France. According to the report published in 2013 by French Biomedicine Agency, our clinical and biological characteristics are similar to the ones of the national average of ART centers (maternal age 34.6 years vs. 34.4 years in the national average of ART centers, mean number of oocytes retrieved 8.3 vs. 8.7, couples without any viral pathology 100% vs. 98.2%, pregnancies after fresh embryo transfer 26.1% vs. 25.6%).

In the analysis of risk factors on congenital anomalies prevalence in the present study, it appeared that twins were more often observed in the group of babies and fetuses with congenital anomalies. This explains the higher prevalence in caesarean section, pre-term and low birth weight in this group. This observation provides a major argument to support our single embryo transfer policy. Indeed it was shown in the report published in 2013 that our prevalence of twins is lower than in French ART population. In fact, limiting multiple pregnancies minimizes complications during pregnancy and improves the health of children [43]. It would be interesting to investigate this factor in a multicenter analysis and adjust it for confounding factors.

One of the strengths of this study was the coding of congenital anomalies in the EUROCAT classification. This classification was ensured by the medical doctor in charge of the children follow-up [34]. Embryological medical control and validation of the information was assessed in all the obtained reports or copies of the personal child health record document. Diagnosis of congenital anomalies was established after a medical examination to ensure a high quality of data.

Moreover, our study included all fetuses from the medical terminations that were made in most cases by a congenital anomaly. The inclusion of babies and fetuses allowed an exhaustive description of our population. However, some birth defects remain undiagnosed in the neonatal period. Our experience following-up these children in the long-term, allowed verifying that the congenital anomalies included in the EUROCAT classification were diagnosed in the neonatal period and not at later ages [33]. The congenital anomalies diagnosed at later ages, after the neonatal period, were not included in the EUROCAT classification.

Another strength of our study was the selection of confounding factors, which have been identified to have an effect on congenital anomalies or affect the results of the other studies [17,44–46].

It would be more pertinent to compare our data with a group of naturally conceived children, with the EUROCAT Register, and evaluate these anomalies during the neonatal period and at later ages. Nevertheless, our preliminary results are in line with the epidemiological studies that have shown an increased risk of cardiovascular anomalies, urogenital and genetic defects for babies of infertile couples [40,47]. This point could be considered in a future study.

CONCLUSION

In conclusion, our results suggested that the prevalence of congenital anomalies was not different between fresh or frozen embryo transfer after IVF or ICSI. Consistently with the literature [48], our data showed that the transfer of only one embryo improves the health of the offspring. Our policy allowed over the past 20 years a progressive decrease in the rate of twins delivery to 10% in the last 7 years, while to the national rate was 17.4% in 2011 [49]. The association of single embryo transfer policy and the development of cryobiology turns out to be an interesting way to limiting malformations prevalence in children conceived in ART program.

Ethical approval: All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Data used to conduct the present study were obtained in accordance with French Bioethics Law. This study did not require Ethic Committee approval. For this type of study format, consent is not required.

REFERENCES

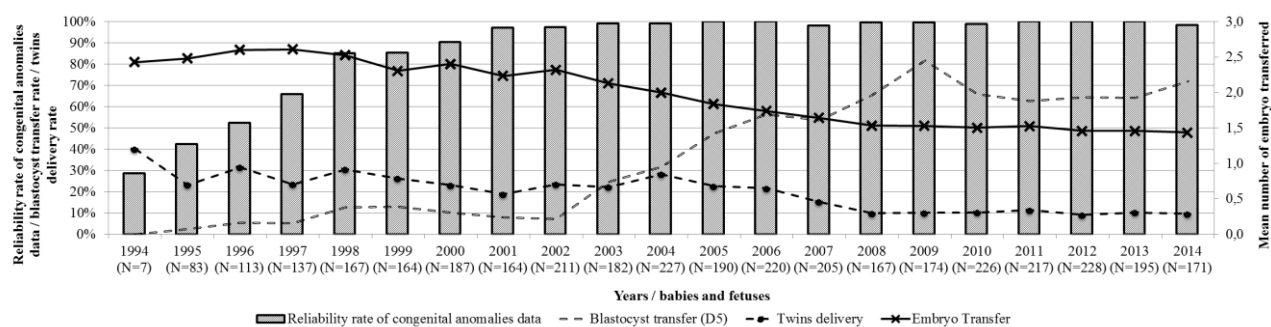
1. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet Lond. Engl.* 1978;2:366.
2. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet Lond. Engl.* 1992;340:17–8.
3. Roque M, Lattes K, Serra S, Solà I, Geber S, Carreras R, et al. Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2013;99:156–62.
4. Nygren K-G, Finnström O, Källén B, Olausson PO. Population-based Swedish studies of outcomes after in vitro fertilisation. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2007;86:774–82.
5. Brison DR, Roberts SA, Kimber SJ. How should we assess the safety of IVF technologies? *Reprod. Biomed. Online.* 2013 ; 27:710–21.
6. EUROCAT —European Surveillance of Congenital Anomalies. Number of cases and prevalence per 10,000 births of All Anomalies, for All Full Member Countries, from 1980-2012. 2015. <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>. Accessed 25 Apr 2016.
7. Boyd PA, Haeusler M, Barisic I, Loane M, Garne E, Dolk H. Paper 1: The EUROCAT network—organization and processes†. *Birt. Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.* 2011;91:S2–15.
8. Lancaster PA. Health registers for congenital malformations and in vitro fertilization. *Clin. Reprod. Fertil.* 1986;4:27–37.
9. Rimm AA, Katayama AC, Diaz M, Katayama KP. A meta-analysis of controlled studies comparing major malformation rates in IVF and ICSI infants with naturally conceived children. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2004 ; 21:437–43.
10. Bonduelle M, Wennerholm U-B, Loft A, Tarlatzis BC, Peters C, Henriët S, et al. A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 2005;20:413–9.
11. Olson CK, Keppler-Noreuil KM, Romitti PA, Budelier WT, Ryan G, Sparks AET, et al. In vitro fertilization is associated with an increase in major birth defects. *Fertil. Steril.* 2005;84:1308–15.
12. Källén B, Finnström O, Lindam A, Nilsson E, Nygren K-G, Otterblad PO. Congenital malformations in infants born after in vitro fertilization in Sweden. *Birt. Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.* 2010;88:137–43.
13. Wen SW, Leader A, White RR, Léveillé M-C, Wilkie V, Zhou J, et al. A comprehensive assessment of outcomes in pregnancies conceived by in vitro

- fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010 ; 150:160–5.
14. Hansen M, Kurinczuk JJ, Milne E, de Klerk N, Bower C. Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update.* 2013 ; 19:330–53.
 15. Wen J, Jiang J, Ding C, Dai J, Liu Y, Xia Y, et al. Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2012;97:1331-1337-4.
 16. Wennerholm UB, Albertsson-Wikland K, Bergh C, Hamberger L, Niklasson A, Nilsson L, et al. Postnatal growth and health in children born after cryopreservation as embryos. *Lancet Lond. Engl.* 1998;351:1085–90.
 17. Källén B, Finnström O, Nygren KG, Olausson PO. In vitro fertilization (IVF) in Sweden: risk for congenital malformations after different IVF methods. *Birt. Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.* 2005;73:162–9.
 18. Belva F, Henriët S, Van den Abbeel E, Camus M, Devroey P, Van der Elst J, et al. Neonatal outcome of 937 children born after transfer of cryopreserved embryos obtained by ICSI and IVF and comparison with outcome data of fresh ICSI and IVF cycles. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 2008;23:2227–38.
 19. Aflatoonian A, Mansoori Moghaddam F, Mashayekhy M, Mohamadian F. Comparison of early pregnancy and neonatal outcomes after frozen and fresh embryo transfer in ART cycles. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2010 ; 27:695–700.
 20. Pinborg A, Loft A, Aaris Henningsen A-K, Rasmussen S, Andersen AN. Infant outcome of 957 singletons born after frozen embryo replacement: the Danish National Cohort Study 1995-2006. *Fertil. Steril.* 2010;94:1320–7.
 21. Wennerholm U-B, Henningsen A-KA, Romundstad LB, Bergh C, Pinborg A, Skjaerven R, et al. Perinatal outcomes of children born after frozen-thawed embryo transfer: a Nordic cohort study from the CoNARTaS group. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 2013;28:2545–53.
 22. Maheshwari A, Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of frozen thawed versus fresh embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2012;98:368-377-9.
 23. Pinborg A, Henningsen AA, Loft A, Malchau SS, Forman J, Andersen AN. Large baby syndrome in singletons born after frozen embryo transfer (FET): is it due to maternal factors or the cryotechnique? *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 2014;29:618–27.
 24. Pelkonen S, Hartikainen A-L, Ritvanen A, Koivunen R, Martikainen H, Gissler M, et al. Major congenital anomalies in children born after frozen embryo transfer: a cohort study 1995-2006. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 2014;29:1552–7.

25. De Mouzon J, Bachelot A, Spira A. Establishing a national in vitro fertilization registry: methodological problems and analysis of success rates. *Stat. Med.* 1993;12:39–50.
26. FIVNAT. Pregnancies and births resulting from in vitro fertilization: French national registry, analysis of data 1986 to 1990. FIVNAT (French In Vitro National). *Fertil. Steril.* 1995;64:746–56.
27. Olivennes F, Schneider Z, Remy V, Blanchet V, Kerbrat V, Fanchin R, et al. Perinatal outcome and follow-up of 82 children aged 1-9 years old conceived from cryopreserved embryos. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 1996;11:1565–8.
28. Olivennes F, Kerbrat V, Rufat P, Blanchet V, Fanchin R, Frydman R. Follow-up of a cohort of 422 children aged 6 to 13 years conceived by in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 1997;67:284–9.
29. Epelboin S. [Children born of ICSI]. *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.* 2007;36 Suppl 3:S109-113.
30. Sagot P, Bechoua S, Ferdynus C, Facy A, Flamm X, Gouyon JB, et al. Similarly increased congenital anomaly rates after intrauterine insemination and IVF technologies: a retrospective cohort study. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 2012;27:902–9.
31. Cassuto NG, Hazout A, Bouret D, Balet R, Larue L, Benifla JL, et al. Low birth defects by deselecting abnormal spermatozoa before ICSI. *Reprod. Biomed. Online.* 2014 ; 28:47–53.
32. Agence de la Biomédecine. Le rapport annuel médical et scientifique 2014. 2014. <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2014/donnees/sommaire-proc.htm>. Accessed 16 Mar 2016.
33. Boyer M, Meddeb L, Pauly V, Boyer P. Suivi des enfants de l'AMP : Expérience d'un centre français. *Physiol. Pathol. Thérapie Reprod. Chez L'humain.* Springer Paris ; 2011. pp. 665–76.
34. Meddeb L, Boyer M, Pauly V, Tourame P, Rossin B, Pfister B, et al. [Procedure used to follow-up a cohort of IVF children. Interests and limits of tools performed to longitudinal follow up for a monocentric cohort]. *Rev. Dépidémiologie Santé Publique.* 2011 ; 59:97–105.
35. Anzola AB, Pauly V, Geoffroy-Siraudin C, Gervoise-Boyer M-J, Montjean D, Boyer P. The first 50 live births after autologous oocyte vitrification in France. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2015 ; 32:1781–7.
36. Merlet F. Regulatory framework in assisted reproductive technologies, relevance and main issues. *Folia Histochem. Cytobiol. Pol. Acad. Sci. Pol. Histochem. Cytochem. Soc.* 2009 ; 47:S9–12.
37. Boyer P, Boyer M. [Non invasive evaluation of the embryo: morphology of preimplantation embryos]. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2009 ; 37:908–16.

38. Lie RT, Lyngstadaas A, Ørstavik KH, Bakketeig LS, Jacobsen G, Tanbo T. Birth defects in children conceived by ICSI compared with children conceived by other IVF-methods; a meta-analysis. *Int. J. Epidemiol.* 2005;34:696–701.
39. Wennerholm U-B, Söderström-Anttila V, Bergh C, Aittomäki K, Hazekamp J, Nygren K-G, et al. Children born after cryopreservation of embryos or oocytes: a systematic review of outcome data. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 2009;24:2158–72.
40. Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, Van Essen P, Priest K, Scott H, et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N. Engl. J. Med.* 2012;366:1803–13.
41. Seggers J, de Walle HEK, Bergman JEH, Groen H, Hadders-Algra M, Bos ME, et al. Congenital anomalies in offspring of subfertile couples: a registry-based study in the northern Netherlands. *Fertil. Steril.* 2015;103:1001 – 1010.e3.
42. Agence de la Biomédecine. Le rapport annuel médical et scientifique 2014. 2014. <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2014/donnees/sommaire-proc.htm>. Accessed 19 Jan 2017.
43. Sazonova A, Källen K, Thurin-Kjellberg A, Wennerholm U-B, Bergh C. Neonatal and maternal outcomes comparing women undergoing two in vitro fertilization (IVF) singleton pregnancies and women undergoing one IVF twin pregnancy. *Fertil. Steril.* 2013;99:731–7.
44. Glinianaia SV, Rankin J, Wright C. Congenital anomalies in twins: a register-based study. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 2008;23:1306–11.
45. Kalfa N, Paris F, Soyer-Gobillard M-O, Daures J-P, Sultan C. Prevalence of hypospadias in grandsons of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy: a multigenerational national cohort study. *Fertil. Steril.* 2011;95:2574–7.
46. Tournaire M, Epelboin S, Devouche E, Viot G, Le Bidois J, Cabau A, et al. Adverse health effects in children of women exposed in utero to diethylstilbestrol (DES). *Thérapie.* 2016 ; 71:395–404.
47. ESHRE Capri Workshop Group. Birth defects and congenital health risks in children conceived through assisted reproduction technology (ART): a meeting report. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2014 ; 31:947–58.
48. Grady R, Alavi N, Vale R, Khandwala M, McDonald SD. Elective single embryo transfer and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2012;97:324–31.
49. European IVF-Monitoring Consortium (EIM), European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Kupka MS, D'Hooghe T, Ferraretti AP, de Mouzon J, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2011: results generated from European registers by ESHRE. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 2016;31:233–48.

Supplementary Fig. 1 Reliability rate of congenital anomalies data, blastocyst transfer rate, twin deliveries rate and mean number of embryo transferred between 1994 and 2014



Supplementary Table 1 Background characteristics and perinatal outcomes according to fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer (*univariate p-values obtained by GEE*)

Background characteristics (n deliveries = 2379)	Fresh embryo transfer n = 1974		Frozen embryo transfer n = 405		p-value
	N	Values	N	Values	
Parental Backgrounds:					
Maternal age (y)	1974	32.8 (+4.4)	405	33.2 (+4.3)	0.12
Maternal BMI (kg/m ²)	1782	22.0 (+3.9)	370	21.8 (+3.8)	0.66
Paternal age (y)	1974	35.6 (+5.9)	405	35.7 (+5.8)	0.77
Paternal BMI (kg/m ²)	1501	24.6 (+3.3)	299	24.8 (+3.4)	0.36
Maternal smoking behavior	1915	211 (11.0)	405	63 (15.6)	0.01 ^a
DES daughter	1971	10 (0.5)	402	2 (0.5)	0.99
Preexisting diabetes	1971	9 (0.5)	402	0	NA
Primipara	1971	1716 (87.1)	402	255 (63.4)	<0.01 ^a
Biologic Parameters:					
Day 5 of embryo transfer	1974	1070 (54.2)	405	155 (38.3)	<0.01 ^a
Over two embryos transferred	1974	106 (5.4)	405	18 (4.4)	0.11
Obstetric Parameters:					
Placenta Previa	1912	62 (3,2)	391	8 (2,0)	0,22
High blood pressure induced by pregnancy	1912	110 (5.8)	391	20 (5.1)	0.62
Gestational diabetes	1912	106 (5.5)	391	25 (6.4)	0.46
Caesarean section*	1840	623 (33.9)	371	123 (33.2)	0.56
Twins pregnancies	1974	317 (16.1)	405	54 (13.3)	0.13

Perinatal outcomes (n=2750 babies and fetuses)	Fresh embryo transfer n = 2291		Frozen embryo transfer n = 459		p-value
	N	Values	N	Values	
Perinatal outcomes:					
Live births		2236 (97.6)		450 (98.0)	
Neonatal deaths	2291	6 (0.3)	459	2 (0.4)	0.14
Stillbirths and MTP		24 (1.0)		1 (0.2)	
PTB**	2242	422 (18.8)	452	73 (16.2)	0.18
LBW**	2239	487 (21.8)	452	71 (15.7)	<0.01 ^a
Sex Ratio (Male/Female)**	2242	1,0	452	0,8	0,12
All anomalies (yes)	2291	118 (5.2)	459	16 (3.5)	0.16 ^b

Note : Values are n (%) or mean (standard deviation)

BMI= Body Mass Index, DES daughter= Women exposed in utero to Diethylstilbestrol, MTP= Medical Terminations of Pregnancy, PTB= Preterm birth (<37 weeks of gestational age), LBW= Low Birth Weight (<2500 g), NA= Statistical test not applicable

*This variable was evaluated only to live births and neonatal deaths (n=2330 deliveries)

**These variables were evaluated only to live births and neonatal deaths (n=2694 babies and fetuses)

^aStatistically significant result, p value < 0.05

^bp-value = 0.17 when we adjusted analysis for twins

5.3. Étude concernant l'hypotrophie et l'hypertrophie

Dans un dernier lieu, nous avons évalué le pourcentage d'une anomalie de croissance intra-utérine, en partenariat avec l'AUDIPOG, chez les enfants conçus après FIV classique, FIV avec micromanipulation ICSI, FIV avec un transfert d'embryon congelé (TEC) et ICSI avec TEC, tout en excluant les enfants conçus par TEC après une vitrification embryonnaire. En effet, comme cela a été déjà décrit dans le chapitre III (section 3.2.5) de ce travail de recherche, les enfants nés après les différentes techniques d'AMP semblent être plus exposés à développer une anomalie de croissance que les enfants nés en dehors de ces techniques (Pandey *et al.*, 2012; Pinborg *et al.*, 2014; Levi Dunietz *et al.*, 2017; Luke *et al.*, 2017). Certaines études qui ont évalué le faible poids et l'hypotrophie chez des enfants nés après transfert d'embryons frais suggèrent qu'il existe un risque plus important de ces morbidités chez ces enfants, par rapport à ceux nés après une grossesse spontanée (Koudstaal *et al.*, 2000; Marino *et al.*, 2014; Levi Dunietz *et al.*, 2017). Concernant les enfants nés après un transfert d'embryon congelé, des études suggèrent que ces enfants sont plus à risque de naître avec un poids plus élevé par rapport aux enfants nés sans recours à des techniques d'AMP (Wennerholm *et al.*, 2013; Pinborg *et al.*, 2014; Luke *et al.*, 2017; Vidal *et al.*, 2017).

Des études françaises concernant le poids à la naissance des enfants issus d'AMP ne sont pas très nombreuses dans la littérature (Olivennes *et al.*, 1993; FIVNAT, 1995; Ménézo *et al.*, 1999; Foix-L'Hélias *et al.*, 2014). De plus, en raison des facteurs de confusions qui peuvent influencer le poids à la naissance du bébé (âge maternel, poids de la mère, niveau socioéconomique des parents...) et qui sont propres à chaque population étudiée ; les résultats issus des études internationales peuvent ne pas représenter la situation des enfants issus d'AMP en France.

Grâce aux données recueillies par le Dr Marie Gervoise-Boyer nous avons établi une base de données de 2 327 singletons pour lesquels nous disposons du poids à la naissance. Ils ont été appariés en fonction du sexe, de l'année de naissance, de l'âge maternel et de la parité à 6981 singletons nés après une conception spontanée issue de la base de données de l'AUDIPOG.

Le pourcentage de l'hypotrophie pondérale par rapport à l'âge gestationnel a été comparé chez les singletons nés après un transfert d'embryon frais versus un groupe d'enfants non exposé à l'AMP. De même, le pourcentage de l'hypertrophie pondérale par rapport à l'âge gestationnel chez les singletons nés après un transfert d'embryon congelé a été comparé à

celle d'un groupe d'enfant non exposés composé des singletons issus d'une conception spontanée. Des équations d'estimation généralisées ont été utilisées pour l'analyse statistique, car elles ont permis de prendre en compte les données corrélées dues à l'appariement réalisé.

Les résultats de cette étude ont montré que le pourcentage de l'hypotrophie pondérale chez les singletons issus d'un transfert d'embryon frais ne diffère pas de celle des singletons issus d'une conception spontanée, tandis que l'hypertrophie pondérale chez les singletons issus d'un transfert d'embryon congelé diffère de celle des singletons issus d'une conception spontanée.

Ce travail de recherche a été sélectionné pour présentation écrite « poster » en 2018 à la 34^e journée de la Société Européenne de Reproduction Humaine et d'Embryologie (ESHRE) à Barcelone, Espagne (Voir Annexe 4).

L'article ci-après a été soumis dans la revue « Reproductive BioMedicine Online », le 15 juillet 2018. Suite aux commentaires des lecteurs, une version corrigée est en cours de préparation pour une nouvelle soumission dans la même revue.

TITLE

Monitoring IVF children birth weight is still a current issue

AUTHORS

Any BELTRAN ANZOLA^{a,b}, Vanessa PAULY^c, Olivier RIVIERE^d, Roland SAMBUC^{a,c}, Pierre BOYER^b, Françoise VENDITTELLI^{d,e}, Marie-José GERVOISE-BOYER^b

^aEA 3279 - Centre d'Etudes et de Recherche sur les Services de Santé et la Qualité de Vie (CEReSS), Aix-Marseille Université - Faculté de médecine - 27, Boulevard Jean Moulin, 13005 Marseille, France / Phone number: (+33) 4 91 32 44 20

^bCentre Sainte Colette - Service de Médecine et Biologie de la Reproduction, Hôpital Saint Joseph - 26, Boulevard de Louvain, 13008 Marseille, France / Phone number: (+33) 4 91 80 64 58

^cService d'information médicale, Hôpital de la Conception, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille - 147, Boulevard Baille, 13005 Marseille, France / Phone number: (+33) 4 91 38 14 65

^dAUDIPOG (Association des Utilisateurs de Dossiers informatisés en Pédiatrie, Obstétrique et Gynécologie), Université Claude Bernard Lyon 1 - Laennec - 7, Rue Guillaume Paradin, 69372 Lyon Cedex 08, France / Phone number: (+33) 4 78 77 10 31

^eService de Gynécologie-obstétrique, Université Clermont Auvergne, CNRS, Institut Pascal, CHU de Clermont-Ferrand - 1 place Lucie-Aubrac, 63003 Clermont-Ferrand, France / Phone number: (+33) 4 73 75 01 55

*Corresponding author.

ABSTRACT

Research Question

Are singletons born after fresh and frozen embryo transfer more exposed to a risk of being Small for Gestational Age (SGA) and Large for Gestational Age (LGA) rather than spontaneous conception ones?

Design

The study design is an historical exposed cohort of singletons conceived after fresh embryo transfer (fresh ET-exposed group 1) and frozen embryo transfer (FET-exposed group 2)

matched to three singletons conceived after a Spontaneous Conception (SC-unexposed group).

Results

SGA percentage was not statistically significant different between babies born after fresh ET 135 (6.9%) and babies born after a SC 399 (6.8%) ($p=0.86$), while the percentage of low birth weight (8.6%) was higher in this exposed group in comparison to SC babies (7.0%) ($p=0.02$). The significant factors influencing the SGA percentage were a low rate of multiparity (aOR 0.5 [95%CI 0.3-0.7]), an advanced maternal age (aOR 1.1 [95%CI 1.0-1.2]), maternal underweight at the beginning of pregnancy (aOR 1.5 [95%CI 1.1-2.1]), maternal smoking or withdrawal during pregnancy (aOR 1.9 [95%CI 1.4-2.4]), and hypertension during pregnancy (aOR 2.4 [95%CI 1.8-3.4]).

LGA percentage was higher in babies born after FET 24 (6.6%) than born after a SC ones 35 (3.2%) ($p=0.01$). LGA percentage was influenced by a high maternal weight at the beginning of pregnancy (aOR 2.3 [95%CI 1.3-4.3]) and the transfer of frozen embryos (aOR 2.2 [95%CI 1.3-3.8]).

Conclusions

The FET was a statistically significant factor to increase the LGA risk. However, contradictory to precedent studies, we did not find a higher risk of SGA in babies born after fresh ET.

Keywords

ART; singletons; small for gestational age; large for gestational age

INTRODUCTION

The Assisted Reproductive Technologies (ART) are used as a therapeutic solution for treating human infertility. In 2014, about 3% of children had been conceived in France with ART (Agence de la Biomédecine, 2015).

Since the first baby conceived after In Vitro Fertilization (IVF) was born in 1978 (Steptoe and Edwards, 1978), the procedures for assisted reproduction have been developed to treat different types of infertility, taking into account the medical risks for mothers and their offspring. In 1984, the publication about the first baby born after Frozen Embryo Transfer (FET) opened a new field in the development and the use of ART (Zeilmaker et al., 1984). This process of embryo freezing has been adopted routinely by centres, to preserve embryos called «supernumerary » for a delayed transfer.

The literature has shown that singletons conceived after IVF either with or without micromanipulation IntraCytoplasmic Sperm Injection (ICSI) have a higher risk of low birth weight under 2500g, preterm birth before 37 gestational weeks, congenital anomalies and small for gestational age (SGA), compared to singletons born without IVF (McDonald et al.,

2009; Pandey et al., 2012; Pinborg et al., 2013). Among , studies that have been performed, some assessing the perinatal outcomes of babies born after fresh embryo transfer (ET) in comparison with those born after FET (Maheshwari et al., 2016; Pelkonen et al., 2010; Sha et al., 2018; Shih et al., 2008; Vidal et al., 2017), and few studies have focused in babies born after fresh ET evaluating the birth weight for gestational age (Dickey et al., 2016; Koudstaal et al., 2000; Levi Duniets et al., 2017; Li et al., 2014; Marino et al., 2014), in comparison with a spontaneous conception population.

In addition, recent publications suggest that children born after FET have better perinatal outcomes compared to children born after fresh ET, such as an increase in birth weight and a decrease in prematurity. However, the rate of macrosomia over 4000g and Large for Gestational Age (LGA) seems to be greater in these FET newborns (Korosec et al., 2016; Pelkonen et al., 2010; Pinborg et al., 2014; Wennerholm et al., 2013). It seems useful to verify this result because the role of cryobiology in our practices is increasingly important.

Birth weight is one of the most important pregnancy outcome parameters; it is associated with infant mortality during the first month of life, but also with mortality in later years as a child or as an adult (Wilcox, 2001). Many factors can influence birth weight such as maternal age, ethnicity, educational level, preeclampsia and hypertension, gestational diabetes, gestational weight gain and smoking during pregnancy (Wilcox, 2001).

Different hypotheses have emerged to explain the increase of SGA in babies born after fresh ET such as ovarian stimulation (Liu et al., 2017; Shih et al., 2008). Likewise one of the factors associated with an increase of LGA and macrosomia in babies born after FET might be an epigenetic changes in the embryos due to the culture media (Gu et al., 2016; Pinborg et al., 2016; Shapiro et al., 2016).

The principal aim of the present work was to assess if the percentage of SGA in singletons conceived after fresh ET differs than those conceived without ART. The secondary aims were to assess if the percentage of LGA in singletons conceived after FET differs than those conceived without ART, and likewise to research the linked factors of SGA and LGA.

MATERIALS AND METHODS

Study design

The study design was a historical exposed cohort (singletons conceived after fresh ET or after FET), and unexposed cohort (singletons conceived without ART [spontaneous conception (SC)]. The first exposed-unexposed subcohort (subcohort 1) involved singletons conceived after fresh ET [exposed group 1] and their matched singletons conceived without ART [unexposed group 1]. The second exposed-unexposed subcohort (subcohort 2) involved singletons conceived after FET [exposed group 2] and their matched singletons conceived without ART [unexposed group 2].

Population

This study involved singletons (≥ 22 weeks or ≥ 500 g) conceived after two procedures of ART ([IVF] and IVF with ICSI [IVF-ICSI]) at one hospital in the South of France (Meddeb et al., 2011). Singletons were born after fresh ET and FET between 1995 and 2015. The evolution and changes of these procedures during the last 20 years and the methods of data collection were described and in a previous paper (Beltran Anzola et al., 2017; Meddeb et al., 2011). ART data were collected in accordance with the guidelines of the French biomedical agency (*Agence de la Biomédecine*). No additional data were collected from the couples outside of data collection for usual medical care in our ART centre.

Singletons babies of the SC group (unexposed matched group) were obtained from French AUDIPOG sentinel network (Association of Users of Computerized Medical Records in Perinatology, Obstetrics, and Gynecology). This network receives data concerning deliveries from public and private maternities from each region of France (Mamelle and Maria, 2004). Every report is controlled before entry in the databank. This databank contains 739 599 files collected between 1994 and 2012 and obtained from 249 maternities participating in this sentinel network. About 200 variables have been collected by the sentinel network concerning the parental backgrounds, obstetric parameters, and perinatal outcomes (Vendittelli et al., 2008a, 2008b).

This study included all singletons born after ART enrolled in the cohort of Hospital South of France. For both subcohorts (subcohort 1 with fresh ET and their unexposed group and subcohort 2 with FET transfer and their unexposed group), we performed a 1:3 matching for the exact year of birth, maternal age (completed years), parity (all infants born at a gestational age > 22 weeks (or a birthweight > 500 g) not included the studied child), and sex (1 singleton born after fresh ET for 3 singletons born after SC, and 1 singleton born after FET for 3 singletons born after SC).

Data collection

The data analysed in this study involved the following parameters available in both databases (ART and AUDIPOG) :

- a) for couples treated with ART procedures: IVF, ICSI, the day of embryo transfer (D2/D3 or D4/D5/D6); the number of embryos transferred and the cause of infertility;
- b) maternal background: maternal age (completed years), maternal body mass index at the beginning of pregnancy (BMI) (kg/m^2); maternal smoking or withdrawal during pregnancy, parity (all infants born at a gestational age > 22 weeks (or a birthweight > 500 g) not included the studied child) and preexisting diabetes;
- c) obstetric parameters: hypertension during pregnancy (gestational hypertension, pre-eclampsia and eclampsia - www.cngof.asso.fr), gestational diabetes (the glucose tolerance

test - www.cngof.asso.fr), mode of delivery (spontaneous, operative vaginal and caesarean section) and foetal presentation (cephalic, breech and other presentation);

d) perinatal outcomes: birth weight (g), Pre-Term Birth (PTB) defined as delivery of fewer than 37 weeks gestational age (<37 WGA), Very Pre-Term Birth (VPTB) defined as delivery of less than 32 WGA (<32 WGA), Low Birth Weight (LBW) defined as a birth weight of less than 2500g (<2500g), Very Low Birth Weight (VLBW) defined as less than 1500g (<1500g), macrosomia was defined as birth weight higher than 4000g (>4000g), and major congenital anomalies detected at birth or in the neonatal period (within 28 days after birth).

Z-score calculation

The z-score for each baby was calculated using the AUDIPOG equations, based on data derived from the reference population included in their database (n=211 337 infants) (<http://www.audipog.net>). These equations allow estimating the expected birth weight, taking into account gestational age and sex. The term SGA at birth describe a foetus whose foetal weight is below the 5th percentile and the term LGA at birth describe a foetus whose foetal above the 95th percentile (Mamelle et al., 1996).

Statistical Analysis

First, we compared the biologic parameters between the two groups of procedures (fresh ET and FET) using Pearson chi-squared or Fisher's exact test or binomial logistic regression. All variables were described using proportions N (%) and means ($\pm$ Standard Deviation [$\pm$ SD]).

Secondly, we compared the maternal background, obstetric parameters and perinatal outcomes (including SGA and LGA), between fresh ET vs their unexposed group (SC) and compared the same characteristics between FET to their respective unexposed group (SC). To do so, we performed univariate analyses using Generalized Estimating Equations (GEE) for correlated thus taking into account correlation between subjects due to matching.

Then, to analyse the factors influencing the percentage of SGA and LGA, particularly fresh ET and FET, we performed two multivariate analyses (one for each sub-cohorts). In the first one, using the subcohort 1 (fresh ET vs SC matched), we performed a multivariate GEE analysis (backward elimination process) to determine if the exposure (fresh ET) was associated with SGA adjusted for confounding factors. The second multivariate GEE analysis was performed on the subcohort 2 (FET vs SC matched), to determine if the exposure to FET was associated with LGA and adjusting for confounding factors.

Due to missing data, we performed a multiple imputation method of these missing data (Little and Rubin, 2002; Rubin, 1987) when performing GEE analyses. The variables used to impute the missing data were maternal age, parity, maternal smoking or withdrawal during pregnancy, maternal weight at the beginning of pregnancy, maternal height, pre-existing and

gestational diabetes, hypertension during pregnancy, mode of delivery and foetal presentation.

All variables with a p-value < 0.20 in the univariate analysis were included in the multivariate GEE. Using a backwards selection method, we finally retained variables with a p-value < 0.05, in the final adjusted model. Statistical analyses were performed using Statistical Analysis System, version 9.4 (SAS). A two-sided p-value of <0.05 was considered as statistically significant.

Ethical approval

An Institutional Review Board approval was not required because ART data collection is part of the regular activity of the ART centre and the AUDIPOG database has been reported to the French Data Protection Authority (*Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés*) under the report number 95-2623.

RESULTS

Population

This study involved 9308 children, 2327 singletons conceived by infertile -couples undergoing IVF or IVF-ICSI using autologous oocytes- and 6981 singletons born after a SC between 1995 and 2015. Among them, 1961 babies were born after fresh ET and they were compared to 5883 babies born after a SC and 366 were born after FET and they were compared to 1098 babies born after a SC between 1995 and 2015.

ART population

The comparison of the biologic parameters between singleton pregnancies after fresh ET and FET was shown in Table 1. In the fresh ET group, the embryo transfers at day 2 or 3 ($p<0.001$), as well as the frequency of ICSI procedure ($p=0.03$) and cause of both male and idiopathic infertility ($p=0.003$), were higher than in FET group. The number of embryos transferred was not significantly different between women who conceived singletons after fresh ET or after FET ($p=0.13$).

Table 1 Clinical parameters in singleton pregnancies after fresh ET and FET (exposed groups 1 and 2)

Biologic Parameters	Exposed group 1 Fresh ET N= 1961 Value	Exposed group 2 FET N= 366 Value	p-value
N° of embryo transferred			0.126
Single embryo transferred	747 (38%)	124 (34%)	
More than one embryo transferred	1214 (62%)	242 (66%)	
Fertilization procedure			0.031^a
IVF	903 (46%)	191 (52%)	
ICSI	1058 (54%)	175 (48%)	
Cause of infertility			0.003^a
Male factor	779 (40%)	140 (38%)	
Female factor	257 (13%)	55 (15%)	
Idiopathic	479 (24%)	63 (17%)	
Other/unknown	446 (23%)	108 (30%)	
Embryo stage			<0.001^a
Day 2, 3	1028 (52%)	130 (36%)	
Day 4, 5, 6	933 (48%)	236 (64%)	

Note: *ET*= Embryo Transfer, *FET*= Frozen Embryo transfer, *IVF*= In Vitro Fertilization with standard insemination, *ICSI*= In vitro fertilisation with IntraCytoplasmic Sperm Injection

^aStatistically significant result, p-value < 0.05

Maternal, obstetric and perinatal parameters in both exposed and unexposed population

The description and comparison of maternal background, obstetric parameters and perinatal outcomes of singletons born after fresh ET and FET to their respective unexposed group were shown in Table 2 and 3.

In the exposed group 1, mothers had a higher rate of a delivery with a breech presentation ($p=0.004$) and a lower rate of gestational diabetes ($p=0.04$) in comparison with mothers of unexposed group. Singletons conceived after fresh ET had a higher rate of birth with a low weight ($p=0.02$) and major congenital anomalies ($p=0.001$) than the singletons born after a SC. There was no significant difference in PTB rate between babies born after fresh ET and those born after SC ($p=0.07$). The univariate analysis showed that percentage of SGA was not statistically significant different between singletons born after fresh ET and babies born after a SC ($p=0.86$).

Table 2 Maternal characteristics and obstetric parameters in singletons born after fresh ET and FET with their unexposed group (univariate analyses)

Maternal background and obstetric parameters	Subcohort 1				Subcohort 2			
	Missing data	Exposed group 1 Fresh ET (n=1961 babies) Values	Unexposed group 1 Spontaneous Conception (n=5883 babies) Values	p-value	Missing data	Exposed group 2 FET (n=366 babies) Values	Unexposed group 2 Spontaneous Conception (n=1098 babies) Values	p-value
Maternal age (completed years)^a	0	32.8 ($\pm$ 4.4)	32.8 ($\pm$ 4.4)	-	0	33.1 ($\pm$ 4.3)	33.1 ($\pm$ 4.3)	-
Maternal BMI at the beginning of pregnancy (kg/m^2)^b	1579			0.360	271			0.763
Normal		1191 (71%)	3225 (70%)			254 (72%)	602 (72%)	
Underweight		148 (9%)	374 (8%)			30 (9%)	67 (8%)	
Overweight		256 (15%)	675 (15%)			50 (14%)	117 (14%)	
Obese		83 (5%)	313 (7%)			18 (5%)	55 (6%)	
Maternal smoking or withdrawal during pregnancy	1443	206 (11%)	524 (12%)	0.246	258	56 (15%)	89 (11%)	0.019^e
Parity^a	0			-	0			-
Nulliparous		1723 (88%)	5169 (88%)			240 (66%)	720 (66%)	
Primiparous ^c		210 (11%)	630 (11%)			111 (30%)	333 (30%)	
Multiparous ^d		28 (1%)	84 (1%)			15 (4%)	45 (4%)	
Preexisting diabetes	1136	7 (0.4%)	32 (1%)	0.128	218	0 (0)	6 (1%)	NA
Gestational diabetes	1238	91 (5%)	294 (6%)	0.043^e	232	20 (6%)	57 (7%)	0.607
Hypertension during pregnancy	1222	85 (5%)	236 (5%)	0.526	231	12 (3%)	35 (4%)	0.639
Mode of delivery	205			0.616	32			0.861
Spontaneous		1000 (56%)	3173 (54%)			200 (59%)	631 (58%)	
Operative Vaginal		285 (16%)	1279 (22%)			44 (13%)	207 (19%)	
Caesarean section		506 (28%)	1396 (24%)			94 (28%)	256 (23%)	
Foetal Presentation	706			0.004^e	115			0.473
Cephalic presentation		1358 (93%)	5373 (95%)			273 (95%)	999 (94%)	
Breech presentation		95 (7%)	263 (5%)			14 (5%)	53 (5%)	
Other presentation		11 (1%)	38 (1%)			0 (0)	10 (1%)	

Note: Values are n (%) or mean ($\pm$ standard deviation)

ET=Embryo Transfer, FET=Frozen Embryo Transfer, BMI=Body Mass Index, NA= Not applicable

^aMatched Variables. ^bMaternal BMI categories= Underweight (BMI <18.5), Normal (BMI ≥18.5 and <25), Overweight (BMI ≥25 and <30) and Obese (BMI ≥30). ^cPrimiparous= History of one infant born at a gestational age > 22 weeks (or a birthweight > 500 g) not included the studied child. ^dMultiparous= History of ≥2 infants born at a gestational age > 22 weeks (or a birthweight > 500 g) not included the studied child. ^eStatistically significant result, p-value < 0.05

Table 3 Perinatal outcomes in singletons born after fresh ET and FET with their unexposed group

Perinatal outcomes	Subcohort 1			Subcohort 2		
	Exposed group 1	Unexposed group 1	p-value	Exposed group 2	Unexposed group 2	p-value
	Fresh ET (n=1961 babies) Values	Spontaneous Conception (n=5883 babies) Values		FET (n=366 babies) Values	Spontaneous Conception (n=1098 babies) Values	
PTB (<37 weeks)	161 (8%)	411 (7%)	0.071	23 (6%)	67 (6%)	0.899
VPTB (<32 weeks)	20 (1%)	71 (1%)	0.501	4 (1%)	14 (1%)	0.773
Male sex^a	968 (49%)	2904 (49%)	-	168 (46%)	504 (46%)	-
Birth weight (g)						
Means	3206.1 (±555.6)	3233.7 (±547.5)	0.054	3345.3 (±510.2)	3242 (±524.4)	0.001^b
SGA <5 th percentiles	135 (7%)	399 (7%)	0.856	12 (3%)	53 (5%)	0.257
LGA >9 th percentiles	73 (4%)	205 (3%)	0.610	24 (7%)	35 (3%)	0.012^b
Macrosomia (>4000g)	115 (6%)	356 (6%)	0.761	27 (7%)	60 (5%)	0.207
LBW (<2500 g)	168 (9%)	412 (7%)	0.021^b	21 (6%)	74 (7%)	0.502
VLBW (<1500 g)	19 (1%)	75 (1%)	0.286	3 (1%)	14 (1%)	0.459
Major congenital anomalies	57 (3%)	54 (2%)	0.001^b	9 (2%)	10 (2%)	0.471

Note: Values are n (%) or mean (±standard deviation)

ET=Embryo Transfer, FET=Frozen Embryo Transfer, PTB= Pre-Term Birth, VPTB=Very Pre-Term Birth, SGA=Small for Gestational Age, LGA=Large for Gestational Age, LBW=Low Birth Weight, VLBW=Very Low Birth Weight

^aMatched Variable. ^bStatistically significant result, p-value < 0.05

In the exposed group 2, the rate of maternal smoking or withdrawal during pregnancy ($p=0.02$) and the average birth weight ($p=0.001$) were significantly higher in comparison to their unexposed group. The percentage of macrosomia was not statistically significant different between babies born after FET and babies born after a SC, although it was higher in the FET group ($p=0.21$). The univariate analysis showed that singletons born after FET had a high risk to born LGA than their unexposed group ($p=0.01$).

Statistical modelling of SGA and LGA with missing data imputation

Results concerning the linked factors to SGA in the subcohort 1 (fresh ET vs SC matched) were shown in Table 4 and the results concerning the linked factors to LGA in the subcohort 2 (FET vs SC matched) were shown in Table 5.

In Table 4, we observed that the transfer of fresh embryos did not affect the percentage of SGA (aOR 1.0 [95% CI 0.8-1.3]). In the multivariate analysis of this group, the significant factors influencing the percentage of SGA were a low rate of multiparity (aOR 0.5 [95% CI 0.3-0.7]), an advanced maternal age (aOR 1.1 [95% CI 1.0-1.2]), maternal underweight at the beginning of pregnancy (aOR 1.5 [95% CI 1.1-2.1]), maternal smoking or withdrawal during pregnancy (aOR 1.9 [95% CI 1.4-2.4]), and a hypertension during pregnancy (aOR 2.4 [95% CI 1.8-3.4]).

In Table 5, we found that the transfer of frozen embryo was associated with an excess of risk of being LGA (aOR 2.2 [95% CI 1.3-3.8]) as well as a high maternal BMI at the beginning of pregnancy (aOR 2.3 [95% CI 1.3-4.3]).

Table 4 Factors influencing SGA and the univariate and multivariate analysis with missing data imputation in babies born after fresh ET and their unexposed group: Subcohort 1

Factors influencing SGA in babies born after fresh ET	Univariate and multivariate analysis with missing data imputation			
	SGA N = 534	Eutrophic N = 7032	Crude OR [95% CI]	Adjusted OR [95% CI]
Procedure			1.0 [0.8-1.3]	1.0 [0.8-1.3]
Fresh ET	135 (25%)	1753 (25%)		
Spontaneous Conception	399 (75%)	5279 (75%)		
Maternal age (<i>completed years</i>)	33.1 ($\pm$ 4.6)	32.8 ($\pm$ 4.4)	1.0 [0.9-1.0]	1.1 [1.0-1.2]^c
Maternal BMI at the beginning of pregnancy (kg/m^2)^a				
Normal	250 (47%)	3761 (54%)	1	1
Underweight	78 (15%)	712 (10%)	1.5 [1.1-2.1]^c	1.5 [1.1-2.1]^c
Overweight	62 (12%)	820 (12%)	1.2 [0.9-1.5]	1.2 [0.9-1.5]
Obese	31 (6%)	329 (5%)	1.3 [0.9-2.0]	1.1 [0.7-1.7]
Maternal smoking or withdrawal during pregnancy	86 (16%)	623 (9%)	1.9 [1.4-2.4]^c	1.9 [1.4-2.4]^c
Multiparous^b	34 (6%)	866 (12%)	0.5 [0.3-0.7]^c	0.5 [0.3-0.7]^c
Preexisting diabetes	1 (0.2%)	30 (0.4%)	0.7 [0.1-4.5]	
Gestational diabetes	26 (5%)	326 (5%)	1.1 [0.7-1.6]	
Hypertension during pregnancy	50 (9%)	262 (4%)	2.5 [1.8-3.4]^c	2.4 [1.8-3.4]^c
Male sex	259 (48%)	3471 (49%)	1.0 [0.8-1.2]	

Note: Values are n (%) or mean ($\pm$ standard deviation). Babies born LGA were excluded in this analysis.

ET=Embryo Transfer, SGA=Small for Gestational Age, BMI=Body Mass Index

^aMaternal BMI categories= Underweight (BMI <18.5), Normal (BMI $\geq$ 18.5 and <25), Overweight (BMI $\geq$ 25 and <30) and Obese (BMI $\geq$ 30)

^bMultiparous= History of $\geq$ 2 infants born at a gestational age > 22 weeks (or a birthweight > 500 g) not included the studied child

^cStatistically significant result, p-value < 0.05

Table 5 Factors influencing LGA and the univariate and multivariate analysis with missing data imputation in babies born after FET and their unexposed group: Subcohort 2

Factors influencing LGA in babies born after FET	Univariate and multivariate analysis with missing data imputation			
	LGA N = 59	Eutrophic N = 1340	Crude OR [95% CI]	Adjusted OR [95% CI]
Procedure			2.1 [1.2-3.6]^c	2.2 [1.3-3.8]^c
FET	24 (41%)	330 (25%)		
Spontaneous Conception	35 (59%)	1010 (75%)		
Maternal age (completed years)	32.8 ($\pm$ 4.2)	33.1 ($\pm$ 4.3)	0.9 [0.9-1.0]	
Maternal BMI at the beginning of pregnancy (kg/m²)^a				
Normal	30 (51%)	788 (59%)	1	1
Underweight	1 (2%)	92 (7%)	0.4 [0.1-2.8]	0.5 [0.1-3.0]
Overweight	15 (25%)	145 (11%)	}2.2 [1.0-4.1]^d	}2.3 [1.3-4.3]^d
Obese	5 (9%)	65 (5%)		
Maternal smoking or withdrawal during pregnancy	6 (10%)	125 (9%)	0.9 [0.3-2.4]	
Multiparous^b	27 (46%)	462 (34%)	1.6 [0.9-2.8]	
Preexisting diabetes	1 (2%)	5 (0.4%)	3.8 [0.4-40.0]	
Gestational diabetes	3 (5%)	72 (5%)	0.9 [0.3-3.0]	
Hypertension during pregnancy	4 (7%)	36 (3%)	2.1 [0.7-6.3]	
Male sex	30 (51%)	614 (46%)	1.2 [0.7-2.1]	

Note: Values are n (%) or mean ($\pm$ standard deviation). Babies born SGA were excluded in this analysis.

FET=Frozen Embryo Transfer, LGA=Large for Gestational Age, BMI=Body Mass Index

^aMaternal BMI categories= Underweight (BMI <18.5), Normal (BMI $\geq$ 18.5 and <25), Overweight (BMI $\geq$ 25 and <30) and Obese (BMI $\geq$ 30)

^bMultiparous= History of $\geq$ 2 infants born at a gestational age > 22 weeks (or a birthweight > 500 g) not included the studied child

^cStatistically significant result, p value < 0.05

^dStatistically significant result, p value < 0.05 (Evaluated for the association of overweight and obese)

DISCUSSION

This was the first study conducted in France which involved a follow-up a cohort exhaustively of over 2000 singletons born after IVF or ICSI with fresh ET and FET from infertile women (Meddeb et al., 2011). Moreover, this is one of few studies focussed particularly in assessing the association between fresh ET and FET on birth weight for gestational age, contrary to conventional studies that evaluate the perinatal outcomes, without focusing in one parameter. Our results suggested that fresh ET was not a linked factor to increasing SGA percentage, contradictory to the precedent studies. On the other hand and according to recent studies, our results also suggested that FET is a linked factor to increase LGA percentage.

According to our results, the percentage of SGA in babies conceived after fresh ET was not higher than in babies after a SC (both equal to 7%). On that point, literature was not consistent throughout studies. Some studies and meta-analyses comparing ART vs non-ART found differences in the percentage of SGA (Jackson et al., 2004; Pandey et al., 2012; Zhu et al., 2007) while others did not find such differences (Fujii et al., 2010; Hayashi et al., 2012; Sazonova et al., 2011), but they did not separate fresh ET vs FET. Studies focusing particularly on fresh ET (Koudstaal et al., 2000; Levi Dunietz et al., 2017; Marino et al., 2014) found that fresh transfer was related to SGA.

The risk of low birth weight and growth retardation observed in ART, including monofoetal pregnancies, is often attributed to epigenetic modifications induced by in vitro manipulation of gametes and embryos or by the supraphysiologic hormonal environment (Amor, 2009; McDonald et al., 2009).

Indeed, several studies suggested that perinatal outcomes of newborns conceived by women who have undergone IVF procedures were negatively affected by the controlled ovarian stimulation in fresh ET cycles (Liu et al., 2017; Pereira et al., 2015; Shih et al., 2008; Wang et al., 2005), which seems to act negatively on implantation due to hyperestrogenic blood level that affects endometrial receptivity (Pereira et al., 2017).

The role of epigenetics in placental functions and the impact on foetal growth and birth weight has been clearly demonstrated in both animals and humans. Many placental genes are involved in the dialogue with the embryo (Choux et al., 2018, 2015).

One of the hypothesis to explain the absence of difference in SGA rates linked to fresh ET could be the higher rate of fresh ET at day 5 or day 6 (particularly to blastocyst stage) in our centre. This delayed embryo transfer is a particularity of our centre, because we found 48% of fresh embryos were transferred at day 4/5/6 compared to around 27% at a national level (Agence de la Biomédecine, 2015). These results could suggest that embryo exposed at a better physiological timing for intrauterine environment, especially under high dose of

progesterin could be less affected by epigenetic dysregulation. Further research is nevertheless necessary to explore this hypothesis.

Different protocols and culture media used in the ART centres do not make possible a comparison of our blastocyst stage rate in the fresh ET with international studies. Moreover, blastocyst culture has been found to be associated with increased preterm rates and a decrease of SGA birth weight rates, compared to D2-D3 embryo transfer (Dar et al., 2013; Ginström Ernstad et al., 2016; Martins et al., 2016). We performed non-adjusted sub-analyses to compare SGA rates among fresh ET group vs SC group separately for D4-D5-D6 and then for D2-D3. We found that (Supplemental Table 1 and Table 2) SGA rate was equal to 6.5% for fresh delayed transfer at blastocyst stage vs 6.8% for their matched unexposed group ($p=0.77$). For cleavage stage (D2-D3), this rate was slightly higher in the fresh embryo 7.2% vs 6.7% for their matched unexposed group, although non-statistically significant ($p=0.60$). Consequently, complementary analyses would be necessary to conclude and clarify the potential limits and advantages of blastocyst transfer.

Another hypothesis to this absence of a relation between SGA and fresh ET in our study might be related to the higher rates of SGA (7%) in the unexposed population (Table 3) that the 5th expected (based on the 5th percentile) in the national AUDIPOG database (Vendittelli et al., 2008a). This might be due to the matching of the subgroup (on year of birth, maternal age, parity, and sex). In fact, the unexposed subgroup is formed by older mothers 38% aged to over 34 years vs 18% and more frequently nulliparous: 88% vs 45% observed in the population included in the national AUDIPOG database (Vendittelli et al., 2008a). Those two factors are already known to be related to higher rates of SGA (Delbaere et al., 2007; Luke and Brown, 2007; Shah and Knowledge Synthesis Group on Determinants of LBW/PT births, 2010).

Concerning LGA, we found that the percentage of LGA among babies born after FET is higher than in the unexposed group (SC) 7% vs 3% (Table 3). Likewise, a high maternal body mass index at the beginning of pregnancy (BMI) is associated with an increase in the LGA rate in babies (Table 5). These results are in line with data published by Korosec and collaborators (Korosec et al., 2016) who studied the LGA risk according to the different procedures of IVF and maternal background factors in singleton pregnancies. They showed that a higher maternal BMI increases the LGA risk significantly in FET children in comparison to the SC group. Moreover, they observed in the FET births that factor like maternal smoking behaviour, gestational diabetes, high blood pressure, ICSI procedure, transfer of two embryos and, multiparity did not significantly influence the LGA risk (Korosec et al., 2016).

The growth and development of the foetus seem to be conditioned by genetic, placental growth and nutritional factors (WHO Technical Consultation Towards the Development of a

Strategy for Promoting Optimal Fetal Development, 2006). The incidence of LGA has increased in different parts of the world like the USA, Canada, Germany, Scotland and Denmark (Aye et al., 2010). This rise is influenced by maternal factors, as an increase of maternal obesity, a gestational weight gain and diabetes and; by foetal factors as gene disorders and syndromes (Aye et al., 2010; Das and Sysyn, 2004).

One explanation of the increase of LGA percentage in frozen cycles could be the epigenetic changes. In fact, the freezing/thawing could be altering the development process of the embryo stages which could introduce modifications in the imprinting genes involved in the growth and the metabolic profile (Luke et al., 2017; Pinborg, 2012). However, further studies must be conducted to improve the knowledge about causes of the increased risk of LGA in FET children.

An increase in the risk of LGA and macrosomia in babies is associated with numerous neonatal and maternal complications (Henriksen, 2008; Weissmann-Brenner et al., 2012a, 2012b). Furthermore, several studies have highlighted that LGA children have an increased risk of developing insulin resistance, obesity, diabetes and cardiovascular diseases later in life (Das and Sysyn, 2004; Giapros et al., 2014; Ng et al., 2010).

Our study presents some limitations. First, we were unable to take into account the vanishing embryo syndrome. A valuable information is not available in the databases we used. Several authors pointed out a higher risk for LBW for survivors in the vanishing twin situation (Evron et al., 2015; Pinborg et al., 2005; Shebl et al., 2008; Zhou et al., 2016). However, a recent meta-analysis on the vanishing twin syndrome concluded that the risk of SGA was probably overvalued by the earlier studies (Sun et al., 2017). Due to these conflicting results, additional research is necessary. Secondly, we compared exposed to the unexposed population by matching them thus conferring better comparability, but they did not rely on the same geographical area, while regional discrepancies concerning maternal obesity may exist. Data from the exposed population were collected only in one ART centre in the South of France, and the unexposed group was recruited via the AUDIPOG sentinel network which population are distributed geographically in the five French regions. They use a standardisation technique of rates, which allows the joint distribution of deliveries in France according to the geographical situation and the type of centre. A recent study on the prevalence of the maternal obesity pointed out that the North of France was the first region with the highest rates of overweight and obesity (Garabedian et al., 2016). However, our data indicated that the percentage of overweight and obesity in both ART groups were not significantly different from their unexposed group.

One of the strength of this analysis was the inclusion of an unexposed group matched for multiple factors identified to affect birth weight (Glasser et al., 2011; Kozuki et al., 2013; Schimmel et al., 2015). Factors as maternal BMI and maternal smoking or withdrawal during pregnancy are also known to influence birth weight (Cogswell and Yip, 1995; Phillips et al., 2018). Nevertheless, due to missing data of these factors in our database, we decided to adjust them in the multivariate statistical model after performing a multiple imputation method for missing data to preserve our sample size and statistical power.

Another strength of our analysis is the use of missing data imputation which provide more statistical power to our analyses. Indeed, our results concerning the influence of fresh ET in SGA percentage were similar in both analyses (with vs without multiple imputations, p-value = 0.73 vs 0.67); concerning the influence of FET in LGA percentage, the multiple imputation analysis allowed to reach the statistical significance (p-value <0.05) while the analysis without multiple imputations was only close to the statistical significance (p-value = 0.06). As a comparison, results without multiple imputations were included in a supplemental table (Supplemental Table 3 and Table 4).

The advantage of the matching design can be seen in particular in the difference of SGA and LGA rates for the unexposed groups between the original AUDIPOG population and the matched unexposed population issued from this AUDIPOG population (5.1% vs 6.8% for SGA and 4.5% vs 3.2% for LGA). These differences linked to matching criteria illustrated how much these populations (FET, fresh ET) can be unbalanced from SC populations on factors already known to influence SGA and LGA; this reinforced the decision to use a matching analysis to finally balance the groups on these factors and provide non biased results. In fact, when comparing different subgroups mostly unbalanced on factors known to be related to both, the outcome and the subgroup, studies asserted that it was better to match than to adjust only on these factors (Aschengrau and Seage, 2013; Stuart, 2010).

Our results were closely related to the definition we used for SGA and LGA. Indeed, the definition of two parameters varies across studies and may be based on the 3rd, 5th or 10th percentile to SGA and on the 97th, 95th or 90th to LGA (Ego, 2013; Seeds and Peng, 1998; Xu et al., 2010). Further, there are two methods used to estimate them. In the first, a z-score is calculated based on the sex and gestational age of girls and boys separately, and in the second, an individual limit of birth weight is estimated to take into account gestational age, birth rank and sex of the infant as well as maternal height and weight (Ego, 2013; Mamelle et al., 2001). Throughout literature, conflicting results concerning differences in LGA rates and SGA rates in ART population may be partly due to the use of different definitions. In our study, we decided to use the 5th percentiles to define SGA and 95th to define LGA. Indeed, using more restrictive definitions like the 3rd or 5th and 95th or 97th percentile leads to characterizing more severe situations than the use of broader percentile (Mlynarczyk et al.,

2017; Xu et al., 2010). In addition, an international consensus statement, recommends that SGA be defined as weight less than -2 standard deviations (SD) (Clayton et al., 2007). According to a Canadian study published in 2010, the optimal cut-off seems to be the 97th percentile to define LGA (Xu et al., 2010). Moreover, in our study, we wanted to use thresholds which may represent the possible situations involving specific medical conditions (Clayton et al., 2007; Dhalwani et al., 2016). We made sensitivity analyses using the 3rd and 10th percentile for the definition of SGA and using the 97th and 90th percentile for LGA definition and our conclusions were the same (data not shown).

Children born after ART, whether or not they have been exposed to cryobiology, should continue to be monitored, in particular for the potential increase of the cardiovascular and metabolic diseases as already described elsewhere (Guo et al., 2017). Indeed, several publications suggested that these pathologies could be the result of a low or high birth weight (Barker, 1990; Barker et al., 2009; Das and Sysyn, 2004; Giapros et al., 2014; Ng et al., 2010; Visentin et al., 2014).

Acknowledgements

The authors acknowledge gynaecologists who sent patients to the service; the families which send the information about ART population and keep in touch with us; the technicians and all staff of laboratory.

The authors also acknowledge the physicians that participate at the AUDIPOG sentinel network.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Declarations of interest

None

REFERENCES

- Agence de la Biomédecine, 2015. Le rapport médical et scientifique de l'assistance médicale à la procréation et de la génétique humaines en France - Activité d'Assistance Médicale à la Procréation 2014.
- Amor, D.J., 2009. Genomic imprinting, small babies and assisted reproduction. Eur. J. Hum. Genet. 17, 1–2. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.199>

- Aschengrau, A., Seage, G.R., 2013. *Essentials of Epidemiology in Public Health*, 3rd Revised edition. ed. Jones and Bartlett Publishers, Inc, Burlington, MA.
- Aye, S.S., Miller, V., Saxena, S., Farhan, D.M., 2010. Management of large-for-gestational-age pregnancy in non-diabetic women. *The Obstetrician & Gynaecologist* 12, 250–256. <https://doi.org/10.1576/toag.12.4.250.27617>
- Barker, D.J., 1990. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ* 301, 1111.
- Barker, D.J.P., Osmond, C., Kajantie, E., Eriksson, J.G., 2009. Growth and chronic disease: findings in the Helsinki Birth Cohort. *Ann. Hum. Biol.* 36, 445–458. <https://doi.org/10.1080/03014460902980295>
- Beltran Anzola, A., Pauly, V., Montjean, D., Meddeb, L., Geoffroy-Siraudin, C., Sambuc, R., Boyer, P., Gervoise-Boyer, M.-J., 2017. No difference in congenital anomalies prevalence irrespective of insemination methods and freezing procedure: cohort study over fourteen years of an ART population in the south of France. *J. Assist. Reprod. Genet.* 34, 867–876. <https://doi.org/10.1007/s10815-017-0903-9>
- Choux, C., Binquet, C., Carmignac, V., Bruno, C., Chapusot, C., Barberet, J., Lamotte, M., Sagot, P., Bourc'his, D., Fauque, P., 2018. The epigenetic control of transposable elements and imprinted genes in newborns is affected by the mode of conception: ART versus spontaneous conception without underlying infertility. *Hum. Reprod.* 33, 331–340. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex366>
- Choux, C., Carmignac, V., Bruno, C., Sagot, P., Vaiman, D., Fauque, P., 2015. The placenta: phenotypic and epigenetic modifications induced by Assisted Reproductive Technologies throughout pregnancy. *Clin Epigenetics* 7, 87. <https://doi.org/10.1186/s13148-015-0120-2>
- Clayton, P.E., Cianfarani, S., Czernichow, P., Johannsson, G., Rapaport, R., Rogol, A., 2007. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92, 804–810. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2017>

Cogswell, M.E., Yip, R., 1995. The influence of fetal and maternal factors on the distribution of birthweight. *Semin. Perinatol.* 19, 222–240.

Dar, S., Librach, C.L., Gunby, J., Bissonnette, F., Cowan, L., IVF Directors Group of Canadian Fertility and Andrology Society, 2013. Increased risk of preterm birth in singleton pregnancies after blastocyst versus Day 3 embryo transfer: Canadian ART Register (CARTR) analysis. *Hum. Reprod.* 28, 924–928. <https://doi.org/10.1093/humrep/des448>

Das, U.G., Sysyn, G.D., 2004. Abnormal fetal growth: intrauterine growth retardation, small for gestational age, large for gestational age. *Pediatr. Clin. North Am.* 51, 639–654, viii. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2004.01.004>

Delbaere, I., Verstraelen, H., Goetgeluk, S., Martens, G., De Backer, G., Temmerman, M., 2007. Pregnancy outcome in primiparae of advanced maternal age. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 135, 41–46. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2006.10.030>

Dhalwani, N.N., Boulet, S.L., Kissin, D.M., Zhang, Y., McKane, P., Bailey, M.A., Hood, M.-E., Tata, L.J., 2016. Assisted reproductive technology and perinatal outcomes: conventional versus discordant-sibling design. *Fertil. Steril.* 106, 710–716.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.04.038>

Dickey, R.P., Xiong, X., Pridjian, G., Klempel, M.C., 2016. Singleton birthweight by gestational age following in vitro fertilization in the United States. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 214, 101.e1–101.e13. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.008>

Ego, A., 2013. [Definitions: small for gestational age and intrauterine growth retardation]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 42, 872–894. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2013.09.012>

Evron, E., Sheiner, E., Friger, M., Sergienko, R., Harlev, A., 2015. Vanishing twin syndrome: is it associated with adverse perinatal outcome? *Fertil. Steril.* 103, 1209–1214. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.02.009>

Fujii, M., Matsuoka, R., Bergel, E., van der Poel, S., Okai, T., 2010. Perinatal risk in singleton pregnancies after in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 94, 2113–2117. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.12.031>

- Garabedian, C., Servan-Schreiber, E., Rivière, O., Vendittelli, F., Deruelle, P., 2016. [Maternal obesity and pregnancy: Evolution of prevalence and of place of birth]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 45, 353–359. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2015.06.012>
- Giapros, V.I., Challa, A.S., Cholevas, V.I., Evagelidou, E.N., Bairaktari, E.T., Andronikou, S.K., 2014. Vitamin D, parathormone, and insulin resistance in children born large for gestational age. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 27, 1145–1150. <https://doi.org/10.1515/jpem-2013-0327>
- Ginström Ernstad, E., Bergh, C., Khatibi, A., Källén, K.B.M., Westlander, G., Nilsson, S., Wennerholm, U.-B., 2016. Neonatal and maternal outcome after blastocyst transfer: a population-based registry study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 214, 378.e1-378.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.12.040>
- Glasser, S., Segev-Zahav, A., Fortinsky, P., Gedal-Beer, D., Schiff, E., Lerner-Geva, L., 2011. Primiparity at very advanced maternal age (≥ 45 years). *Fertil. Steril.* 95, 2548–2551. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.02.031>
- Gu, F., Deng, M., Gao, J., Wang, Z., Ding, C., Xu, Y., Zhou, C., 2016. The effects of embryo culture media on the birthweight of singletons via fresh or frozen-thawed embryo transfer: a large-scale retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth* 16, 270. <https://doi.org/10.1186/s12884-016-1077-7>
- Guo, X.-Y., Liu, X.-M., Jin, L., Wang, T.-T., Ullah, K., Sheng, J.-Z., Huang, H.-F., 2017. Cardiovascular and metabolic profiles of offspring conceived by assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 107, 622-631.e5. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.12.007>
- Hayashi, M., Nakai, A., Satoh, S., Matsuda, Y., 2012. Adverse obstetric and perinatal outcomes of singleton pregnancies may be related to maternal factors associated with infertility rather than the type of assisted reproductive technology procedure used. *Fertil. Steril.* 98, 922–928. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.05.049>
- Henriksen, T., 2008. The macrosomic fetus: a challenge in current obstetrics. *Acta Obstet Gynecol Scand* 87, 134–145. <https://doi.org/10.1080/00016340801899289>

- Jackson, R.A., Gibson, K.A., Wu, Y.W., Croughan, M.S., 2004. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 103, 551–563. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000114989.84822.51>
- Korosec, S., Frangez, H.B., Steblovnik, L., Verdenik, I., Bokal, E.V., 2016. Independent factors influencing large-for-gestation birth weight in singletons born after in vitro fertilization. *J. Assist. Reprod. Genet.* 33, 9–17. <https://doi.org/10.1007/s10815-015-0601-4>
- Koudstaal, J., Braat, D.D., Bruinse, H.W., Naaktgeboren, N., Vermeiden, J.P., Visser, G.H., 2000. Obstetric outcome of singleton pregnancies after IVF: a matched control study in four Dutch university hospitals. *Hum. Reprod.* 15, 1819–1825.
- Kozuki, N., Lee, A.C.C., Silveira, M.F., Sania, A., Vogel, J.P., Adair, L., Barros, F., Caulfield, L.E., Christian, P., Fawzi, W., Humphrey, J., Huybregts, L., Mongkolchat, A., Ntozini, R., Osrin, D., Roberfroid, D., Tielsch, J., Vaidya, A., Black, R.E., Katz, J., Child Health Epidemiology Reference Group Small-for-Gestational-Age-Preterm Birth Working Group, 2013. The associations of parity and maternal age with small-for-gestational-age, preterm, and neonatal and infant mortality: a meta-analysis. *BMC Public Health* 13 Suppl 3, S2. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-S3-S2>
- Levi Dunietz, G., Holzman, C., Zhang, Y., Talge, N.M., Li, C., Todem, D., Boulet, S.L., McKane, P., Kissin, D.M., Copeland, G., Bernson, D., Diamond, M.P., 2017. Assisted Reproductive Technology and Newborn Size in Singletons Resulting from Fresh and Cryopreserved Embryos Transfer. *PLoS ONE* 12, e0169869. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169869>
- Li, Z., Wang, Y.A., Ledger, W., Sullivan, E.A., 2014. Birthweight percentiles by gestational age for births following assisted reproductive technology in Australia and New Zealand, 2002-2010. *Hum. Reprod.* 29, 1787–1800. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu120>
- Little, R.J.A., Rubin, D.B., 2002. Statistical analysis with missing data, 2nd ed. ed, Wiley series in probability and statistics. Wiley, Hoboken, N.J.
- Liu, S., Kuang, Y., Wu, Y., Feng, Y., Lyu, Q., Wang, L., Sun, Y., Sun, X., 2017. High oestradiol concentration after ovarian stimulation is associated with lower maternal

- serum beta-HCG concentration and neonatal birth weight. *Reprod. Biomed. Online*.
<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.04.010>
- Luke, B., Brown, M.B., 2007. Elevated risks of pregnancy complications and adverse outcomes with increasing maternal age. *Hum. Reprod.* 22, 1264–1272.
<https://doi.org/10.1093/humrep/del522>
- Luke, B., Brown, M.B., Wantman, E., Stern, J.E., Toner, J.P., Coddington, C.C., 2017. Increased risk of large-for-gestational age birthweight in singleton siblings conceived with in vitro fertilization in frozen versus fresh cycles. *J. Assist. Reprod. Genet.* 34, 191–200. <https://doi.org/10.1007/s10815-016-0850-x>
- Maheshwari, A., Raja, E.A., Bhattacharya, S., 2016. Obstetric and perinatal outcomes after either fresh or thawed frozen embryo transfer: an analysis of 112,432 singleton pregnancies recorded in the Human Fertilisation and Embryology Authority anonymized dataset. *Fertil. Steril.* 106, 1703–1708. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.08.047>
- Mamelle, N., Cochet, V., Claris, O., 2001. Definition of fetal growth restriction according to constitutional growth potential. *Biol. Neonate* 80, 277–285. <https://doi.org/47157>
- Mamelle, N., Maria, B., 2004. [Ten years prenatal health surveillance by obstetrics professionals in the Audipog network system]. *Gynecol Obstet Fertil* 32 Spec No 1, 1–3.
- Mamelle, N., Munoz, F., Grandjean, H., 1996. [Fetal growth from the AUDIPOG study. I. Establishment of reference curves]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 25, 61–70.
- Marino, J.L., Moore, V.M., Willson, K.J., Rumbold, A., Whitrow, M.J., Giles, L.C., Davies, M.J., 2014. Perinatal outcomes by mode of assisted conception and sub-fertility in an Australian data linkage cohort. *PLoS ONE* 9, e80398.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080398>
- Martins, W.P., Nastri, C.O., Rienzi, L., van der Poel, S.Z., Gracia, C.R., Racowsky, C., 2016. Obstetrical and perinatal outcomes following blastocyst transfer compared to cleavage transfer: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod.* 31, 2561–2569.
<https://doi.org/10.1093/humrep/dew244>
- McDonald, S.D., Han, Z., Mulla, S., Murphy, K.E., Beyene, J., Ohlsson, A., Knowledge Synthesis Group, 2009. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization

- singletons: a systematic review and meta-analyses. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 146, 138–148. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2009.05.035>
- Meddeb, L., Boyer, M., Pauly, V., Tourame, P., Rossin, B., Pfister, B., Boyer, P., 2011. [Procedure used to follow-up a cohort of IVF children. Interests and limits of tools performed to longitudinal follow up for a monocentric cohort]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 59, 97–105. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2010.11.004>
- Mlynarczyk, M., Chauhan, S.P., Baydoun, H.A., Wilkes, C.M., Earhart, K.R., Zhao, Y., Goodier, C., Chang, E., Lee Plenty, N.M., Mize, E.K., Owens, M., Babbar, S., Maulik, D., DeFranco, E., McKinney, D., Abuhamad, A.Z., 2017. The clinical significance of an estimated fetal weight below the 10th percentile: a comparison of outcomes of <5th vs 5th-9th percentile. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 217, 198.e1-198.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.04.020>
- Ng, S.-K., Olog, A., Spinks, A.B., Cameron, C.M., Searle, J., McClure, R.J., 2010. Risk factors and obstetric complications of large for gestational age births with adjustments for community effects: results from a new cohort study. *BMC Public Health* 10, 460. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-460>
- Pandey, S., Shetty, A., Hamilton, M., Bhattacharya, S., Maheshwari, A., 2012. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* 18, 485–503. <https://doi.org/10.1093/humupd/dms018>
- Pelkonen, S., Koivunen, R., Gissler, M., Nuojua-Huttunen, S., Suikkari, A.-M., Hydén-Granskog, C., Martikainen, H., Tiitinen, A., Hartikainen, A.-L., 2010. Perinatal outcome of children born after frozen and fresh embryo transfer: the Finnish cohort study 1995-2006. *Hum. Reprod.* 25, 914–923. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep477>
- Pereira, N., Elias, R.T., Christos, P.J., Petrini, A.C., Hancock, K., Lekovich, J.P., Rosenwaks, Z., 2017. Supraphysiologic estradiol is an independent predictor of low birth weight in full-term singletons born after fresh embryo transfer. *Hum. Reprod.* 1–8. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex095>
- Pereira, N., Reichman, D.E., Goldschlag, D.E., Lekovich, J.P., Rosenwaks, Z., 2015. Impact of elevated peak serum estradiol levels during controlled ovarian hyperstimulation on the

- birth weight of term singletons from fresh IVF-ET cycles. *J. Assist. Reprod. Genet.* 32, 527–532. <https://doi.org/10.1007/s10815-015-0434-1>
- Phillips, J.K., Skelly, J.M., King, S.E., Bernstein, I.M., Higgins, S.T., 2018. Associations of maternal obesity and smoking status with perinatal outcomes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 31, 1620–1626. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1322950>
- Pinborg, A., 2012. To transfer fresh or thawed embryos? *Semin. Reprod. Med.* 30, 230–235. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1311525>
- Pinborg, A., Henningsen, A.A., Loft, A., Malchau, S.S., Forman, J., Andersen, A.N., 2014. Large baby syndrome in singletons born after frozen embryo transfer (FET): is it due to maternal factors or the cryotechnique? *Hum. Reprod.* 29, 618–627. <https://doi.org/10.1093/humrep/det440>
- Pinborg, A., Lidegaard, O., la Cour Freiesleben, N., Andersen, A.N., 2005. Consequences of vanishing twins in IVF/ICSI pregnancies. *Hum. Reprod.* 20, 2821–2829. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei142>
- Pinborg, A., Loft, A., Romundstad, L.B., Wennerholm, U.-B., Söderström-Anttila, V., Bergh, C., Aittomäki, K., 2016. Epigenetics and assisted reproductive technologies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 95, 10–15. <https://doi.org/10.1111/aogs.12799>
- Pinborg, A., Wennerholm, U.B., Romundstad, L.B., Loft, A., Aittomaki, K., Söderström-Anttila, V., Nygren, K.G., Hazekamp, J., Bergh, C., 2013. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* 19, 87–104. <https://doi.org/10.1093/humupd/dms044>
- Rubin, D.B., 1987. Multiple imputation for nonresponse in surveys, Wiley series in probability and mathematical statistics. Wiley, New York.
- Sazonova, A., Källen, K., Thurin-Kjellberg, A., Wennerholm, U.-B., Bergh, C., 2011. Obstetric outcome after in vitro fertilization with single or double embryo transfer. *Hum. Reprod.* 26, 442–450. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq325>

- Schimmel, M.S., Bromiker, R., Hammerman, C., Chertman, L., Ioscovich, A., Granovsky-Grisaru, S., Samueloff, A., Elstein, D., 2015. The effects of maternal age and parity on maternal and neonatal outcome. *Arch. Gynecol. Obstet.* 291, 793–798. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3469-0>
- Seeds, J.W., Peng, T., 1998. Impaired growth and risk of fetal death: is the tenth percentile the appropriate standard? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 178, 658–669.
- Sha, T., Yin, X., Cheng, W., Massey, I.Y., 2018. Pregnancy-related complications and perinatal outcomes resulting from transfer of cryopreserved versus fresh embryos in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertil. Steril.* 109, 330-342.e9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.10.019>
- Shah, P.S., Knowledge Synthesis Group on Determinants of LBW/PT births, 2010. Parity and low birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 89, 862–875. <https://doi.org/10.3109/00016349.2010.486827>
- Shapiro, B.S., Daneshmand, S.T., Bedient, C.E., Garner, F.C., 2016. Comparison of birth weights in patients randomly assigned to fresh or frozen-thawed embryo transfer. *Fertil. Steril.* 106, 317–321. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.03.049>
- Shebl, O., Ebner, T., Sommergruber, M., Sir, A., Tews, G., 2008. Birth weight is lower for survivors of the vanishing twin syndrome: a case-control study. *Fertil. Steril.* 90, 310–314. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.06.048>
- Shih, W., Rushford, D.D., Bourne, H., Garrett, C., McBain, J.C., Healy, D.L., Baker, H.W.G., 2008. Factors affecting low birthweight after assisted reproduction technology: difference between transfer of fresh and cryopreserved embryos suggests an adverse effect of oocyte collection. *Hum. Reprod.* 23, 1644–1653. <https://doi.org/10.1093/humrep/den150>
- Step toe, P.C., Edwards, R.G., 1978. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 2, 366.
- Stuart, E.A., 2010. Matching methods for causal inference: A review and a look forward. *Stat Sci* 25, 1–21. <https://doi.org/10.1214/09-STS313>

- Sun, L., Jiang, L.X., Chen, H.Z., 2017. Obstetric outcome of vanishing twins syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 295, 559–567. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4289-9>
- Vendittelli, F., Rivière, O., Crenn-Hébert, C., Claris, O., Tessier, V., Piquier, D., Teurnier, F., Lansac, J., Maria, B., pour les membres du réseau sentinelle Audipog, 2008a. [Audipog perinatal network. Part 1: principal perinatal health indicators, 2004-2005]. *Gynecol Obstet Fertil* 36, 1091–1100. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2008.08.010>
- Vendittelli, F., Rivière, O., Crenn-Hébert, C., Claris, O., Tessier, V., Piquier, D., Teurnier, F., Lansac, J., Maria, B., pour les membres du réseau Sentinelle Audipog, 2008b. [Audipog perinatal network 2004-2005. Part 2: assessment of medical practices]. *Gynecol Obstet Fertil* 36, 1202–1210. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2008.08.011>
- Vidal, M., Vellvé, K., González-Comadran, M., Robles, A., Prat, M., Torné, M., Carreras, R., Checa, M.A., 2017. Perinatal outcomes in children born after fresh or frozen embryo transfer: a Catalan cohort study based on 14,262 newborns. *Fertil. Steril.* <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.021>
- Visentin, S., Grumolato, F., Nardelli, G.B., Di Camillo, B., Grisan, E., Cosmi, E., 2014. Early origins of adult disease: low birth weight and vascular remodeling. *Atherosclerosis* 237, 391–399. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.027>
- Wang, Y.A., Sullivan, E.A., Black, D., Dean, J., Bryant, J., Chapman, M., 2005. Preterm birth and low birth weight after assisted reproductive technology-related pregnancy in Australia between 1996 and 2000. *Fertil. Steril.* 83, 1650–1658. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.12.033>
- Weissmann-Brenner, A., Simchen, M.J., Zilberberg, E., Kalter, A., Weisz, B., Achiron, R., Dulitzky, M., 2012a. Maternal and neonatal outcomes of large for gestational age pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 91, 844–849. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0412.2012.01412.x>
- Weissmann-Brenner, A., Simchen, M.J., Zilberberg, E., Kalter, A., Weisz, B., Achiron, R., Dulitzky, M., 2012b. Maternal and neonatal outcomes of macrosomic pregnancies. *Med. Sci. Monit.* 18, PH77-81.

- Wennerholm, U.-B., Henningsen, A.-K.A., Romundstad, L.B., Bergh, C., Pinborg, A., Skjaerven, R., Forman, J., Gissler, M., Nygren, K.G., Tiitinen, A., 2013. Perinatal outcomes of children born after frozen-thawed embryo transfer: a Nordic cohort study from the CoNARTaS group. *Hum. Reprod.* 28, 2545–2553. <https://doi.org/10.1093/humrep/det272>
- WHO Technical Consultation Towards the Development of a Strategy for Promoting Optimal Fetal Development, 2006. Promoting optimal fetal development Report of a technical consultation.
- Wilcox, A.J., 2001. On the importance--and the unimportance--of birthweight. *Int J Epidemiol* 30, 1233–1241.
- Xu, H., Simonet, F., Luo, Z.-C., 2010. Optimal birth weight percentile cut-offs in defining small- or large-for-gestational-age. *Acta Paediatr.* 99, 550–555. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01674.x>
- Zeilmaker, G.H., Alberda, A.T., van Gent, I., Rijkmans, C.M., Drogendijk, A.C., 1984. Two pregnancies following transfer of intact frozen-thawed embryos. *Fertil. Steril.* 42, 293–296.
- Zhou, L., Gao, X., Wu, Y., Zhang, Z., 2016. Analysis of pregnancy outcomes for survivors of the vanishing twin syndrome after in vitro fertilization and embryo transfer. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 203, 35–39. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.04.014>
- Zhu, J.L., Obel, C., Hammer Bech, B., Olsen, J., Basso, O., 2007. Infertility, infertility treatment, and fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 110, 1326–1334. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000290330.80256.97>

Supplemental Table 1 SGA rates in fresh ET according to embryo stage – Non-adjusted sub-analysis of Blastocyst Stage

Perinatal outcomes	Subcohort 1		p-value
	Exposed group 1 Fresh ET (n=933 babies)	Unexposed Group 1 Spontaneous Conception (n=2799 babies)	
	Values	Values	
PTB (<37 weeks)	76 (8.1%)	168 (6.0%)	0.020^b
VPTB (<32 weeks)	13 (1.4%)	29 (1.0%)	0.363
Male sex^a	463 (50.0%)	1389 (50.0%)	-
Birthweight (g)			
Means	3216.9 ($\pm$ 562.7)	3260.4 ($\pm$ 534.1)	0.035^b
SGA <5 percentiles	61 (6.5%)	191 (6.8%)	0.766
LGA >95 percentiles	37 (4.0%)	109 (3.9%)	0.937
Macrosomia (>4000g)	61 (6.5%)	189 (6.8%)	0.820
LBW (<2500 g)	75 (8.0%)	181 (7.0%)	0.090
VLBW (<1500 g)	12 (1.0%)	29 (1.0%)	0.529
Major congenital anomalies	28 (3.0%)	14 (0.9%)	<0.001^b

Note: Values are n (%) or mean ($\pm$ standard deviation)

ET=Embryo Transfer, PTB= Pre-Term Birth, VPTB=Very Pre-Term Birth, SGA=Small for Gestational Age, LGA=Large for Gestational Age, LBW=Low Birth Weight, VLBW=Very Low Birth Weight

^aMatched Variable

^bStatistically significant result, p-value < 0.05

Supplemental Table 2 SGA rates in fresh ET according to embryo stage – Non-adjusted sub-analysis of Cleavage Stage

Perinatal outcomes	Subcohort 1		p-value
	Exposed group 1	Unexposed Group 1	
	Fresh ET (n=1028 babies)	Spontaneous Conception (n=3084 babies)	
	Values	Values	
PTB (<37 weeks)	85 (8.3%)	243 (7.9%)	0.695
VPTB (<32 weeks)	7 (0.7%)	42 (1.4%)	0.089
Male sex^a	505 (49.0%)	1515 (49.0%)	-
Birthweight (g)			
Means	3196.3 ($\pm$ 549.1)	3209.4 ($\pm$ 558.5)	0.509
SGA <5 percentiles	74 (7.2%)	208 (6.7%)	0.597
LGA >95 percentiles	36 (3.5%)	96 (3.1%)	0.514
Macrosomia (>4000g)	54 (5.3%)	167 (5.4%)	0.841
LBW (<2500 g)	93 (9.0%)	231 (8.0%)	0.110
VLBW (<1500 g)	7 (0.7%)	46 (1.5%)	0.053
Major congenital anomalies	29 (2.8%)	40 (2.0)	0.172

Note: Values are n (%) or mean ($\pm$ standard deviation)

ET=Embryo Transfer, PTB= Pre-Term Birth, VPTB=Very Pre-Term Birth, SGA=Small for Gestational Age, LGA=Large for Gestational Age, LBW=Low Birth Weight, VLBW=Very Low Birth Weight

^aMatched Variable

Supplemental Table 3 Factors influencing SGA and the univariate and multivariate analysis without missing data imputation in babies born after fresh ET and their unexposed group: Subcohort 1

Factors influencing SGA in babies born after fresh ET	Univariate and multivariate analysis without missing data imputation				
	Missing data	SGA N = 534	Eutrophic N = 7032	Crude OR [95% CI]	Adjusted OR [95% CI]
Procedure	0			1.2 [0.8-1.3]	1.1 [0.8-1.3]
Fresh ET		135 (25%)	1753 (25%)		
Spontaneous Conception		399 (75%)	5279 (75%)		
Maternal age (completed years)	0	33.1 ($\pm$ 4.6)	32.8 ($\pm$ 4.4)	1.2 [0.9-1.4]	
Maternal BMI at the beginning of pregnancy (kg/m²)^a	1579 (20%)				
Normal		250 (47%)	3761 (54%)	1	
Underweight		78 (15%)	712 (10%)	1.7 [1.3-2.2]^c	
Overweight		62 (12%)	820 (12%)	1.1 [0.9-1.5]	
Obese		31 (6%)	329 (5%)	1.4 [0.9-2.1]	
Maternal smoking or withdrawal during pregnancy	1443 (18%)	86 (16%)	623 (9%)	2.0 [1.6-2.6]^c	1.9 [1.5-2.5]^c
Multiparous^b	0	34 (7%)	866 (12%)	0.5 [0.3-0.7]^c	0.4 [0.3-0.6]^c
Preexisting diabetes	1136 (15%)	1 (0.2%)	30 (0.4%)	0.4 [0.1-3.2]	
Gestational diabetes	1238 (16%)	26 (5%)	326 (5%)	1.1 [0.7-1.6]	
Hypertension during pregnancy	1222 (16%)	50 (9%)	262 (4%)	2.7 [2.0-3.7]^c	2.7 [1.9-3.7]^c
Male sex	0	259 (49%)	3471 (49%)	0.9 [0.8-1.2]	

Note: Values are n (%) or mean ($\pm$ standard deviation)

ET=Embryo Transfer, SGA=Small for Gestational Age, BMI=Body Mass Index

^aMaternal BMI categories= Underweight (BMI <18.5), Normal (BMI $\geq$ 18.5 and <25), Overweight (BMI $\geq$ 25 and <30) and Obese (BMI $\geq$ 30)

^bMultiparous= History of $\geq$ 2 infants born at a gestational age > 22 weeks (or a birthweight > 500 g) not included the studied child

^cStatistically significant result, p-value < 0.05

Supplemental Table 4 Factors influencing LGA and the univariate and multivariate analysis without imputation missing data in babies born after FET and their unexposed group: Subcohort 2

Factors influencing LGA in babies born after FET	Missing data	LGA	Eutrophic	Univariate and multivariate analysis without missing data imputation	
	N (%)	N = 59	N = 1340	Crude OR [95% CI]	Adjusted OR [95% CI]
Procedure	0			2.1 [1.2-3.6]^c	1.7 [0.9-3.1]
FET		24 (41%)	330 (25%)		
Spontaneous Conception		35 (59%)	1010 (75%)		
Maternal age (completed years)	0	32.8 ($\pm$ 4.2)	33.1 ($\pm$ 4.3)	0.9 [0.9-1.0]	
Maternal BMI at the beginning of pregnancy (kg/m²)^a	271 (19%)				
Normal		30 (51%)	788 (59%)	1	1
Underweight		1 (2%)	92 (7%)	0.3 [0.04-2.0]	0.3 [0.04-2.0]
Overweight		15 (25%)	145 (11%)	2.7 [1.4-5.1]^c	}2.5 [1.4-4.5]^d
Obese		5 (9%)	65 (5%)	2.0 [0.7-5.4]	
Maternal smoking or withdrawal during pregnancy	258 (18%)	6 (10%)	125 (9%)	1.0 [0.4-2.5]	
Multiparous^b	0	27 (46%)	462 (35%)	1.6 [0.9-2.8]	
Preexisting diabetes	218 (15%)	1 (2%)	5 (0.4%)	4.5 [0.5-42.0]	
Gestational diabetes	232 (16%)	3 (5%)	72 (5%)	0.9 [0.3-2.9]	
Hypertension during pregnancy	231 (16%)	4 (7%)	36 (3%)	2.4 [0.8-7.2]	
Male sex	0	30 (51%)	614 (46%)	1.2 [0.7-2.1]	

Note: Values are n (%) or mean ($\pm$ standard deviation)

FET=Frozen Embryo Transfer, LGA=Large for Gestational Age, BMI=Body Mass Index

^aMaternal BMI categories= Underweight (BMI <18.5), Normal (BMI $\geq$ 18.5 and <25), Overweight (BMI $\geq$ 25 and <30) and Obese (BMI $\geq$ 30)

^bMultiparous= History of $\geq$ 2 infants born at a gestational age > 22 weeks (or a birthweight > 500 g) not included the studied child

^cStatistically significant result, p value < 0.05

^dStatistically significant result, p value < 0.05 (Evaluated for the association of overweight and obese)

CHAPITRE VI - DISCUSSION, CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Ce travail de recherche est une nouvelle contribution aux questions posées à la suite de problèmes de santé constatés chez les enfants nés par des techniques d'AMP. Bien que les complications de santé de ces enfants aient été améliorées au cours de ces 20 dernières années grâce à la diminution des grossesses multiples, la cryopréservation, le développement des nouvelles procédures, les techniques de culture embryonnaire, entre autres ; les différentes équipes impliquées dans la recherche et le développement d'AMP encouragent à continuer à surveiller ces enfants. Ils préconisent de mettre en place des registres au niveau national, voir international pour assurer la sécurité et la qualité des pratiques d'AMP (Henningesen *et al.*, 2015; Dyer *et al.*, 2016; Pinborg, 2018).

Dans l'absence d'un registre national sur la santé des enfants d'AMP en France, des suivis de cohorte organisés par les centres d'AMP ou par des équipes de recherche au niveau national, restent une alternative pour évaluer l'impact des différentes techniques et procédures sur la santé de ces enfants à court et à long terme. Les études des cohortes permettent de prendre en compte l'évolution dans le temps et l'interaction entre différents facteurs.

Ce travail a porté sur une cohorte monocentrique des enfants conçus après FIV avec ou sans micromanipulation ICSI entre 1994 et 2014, mise en place au sein d'un centre d'AMP à l'Hôpital Saint Joseph à Marseille. Trois études ont été réalisées, afin d'évaluer des indicateurs de la santé périnatale qui contribuent à l'augmentation de la mortalité et la morbidité chez les nouveau-nés.

L'évaluation de la santé des enfants nés après une FIV avec micromanipulation ICSI précède d'une vitrification et réchauffement ovocytaire a fait partie de l'une des premières analyses réalisées dans ce travail de recherche. Nous nous sommes intéressés au devenir des enfants nés par cette technique, d'une part, par le faible nombre de publications concernant ce sujet, dû à son caractère novateur (technique introduite en France que depuis 2012) et d'autre part, pour son utilisation dans la préservation de la fertilité, qui se développe de façon exponentielle sans retour en termes de naissance. Notre objectif a été de vérifier s'il existait une augmentation du pourcentage de certains indicateurs de la santé périnatale (la prématurité, le faible poids et la macrosomie à la naissance, l'hypotrophie et l'hypertrophie pondérale par rapport à l'âge gestationnel et les anomalies congénitales), chez les 50 premiers enfants conçus par cette technique, en les comparant à ceux d'un groupe

d'enfants conçus après une ICSI sans congélation au sein du centre d'AMP de l'Hôpital Saint Joseph.

Nos résultats concernant la vitrification et réchauffement ovocytaire sont plutôt rassurants vis-à-vis de la santé des enfants nés de cette technique et confortent l'hypothèse soulevée dans la littérature, concernant l'absence d'un risque particulier de présenter des complications en terme de santé chez ces enfants par rapport à ceux issus d'un transfert d'embryon frais (en dehors de toute technique de congélation) (Cobo *et al.*, 2014; Belva *et al.*, 2016b). Cependant, une analyse plus large avec un nombre plus important d'individus est nécessaire pour confirmer ou infirmer ce constat soulevé par la littérature, car ce travail est purement descriptif et ne me permet pas de mettre en évidence une différence quelconque, en raison de la faible puissance statistique.

Un autre paramètre étudié dans ce travail de recherche, concerne le pourcentage des anomalies congénitales chez les enfants nés d'AMP en fonction de 4 techniques d'AMP les plus utilisées par le service de médecine et de biologie de la reproduction à l'Hôpital Saint Joseph de Marseille (la FIV, la FIV avec ICSI, la FIV avec le transfert d'embryons congelés [TEC] et FIV/ICSI avec TEC). Ce déterminant de la santé périnatale a été choisi car il constitue une des principales causes de mortalité infantile, de morbidité et de handicap dans les pays industrialisés (EPOPé, 2018).

Une augmentation entre 30 et 40 % du risque de présenter une anomalie congénitale chez les enfants issus d'AMP, par rapport à ceux conçus en dehors de ces techniques, a été estimée par deux méta-analyses (Rimm *et al.*, 2004; Qin *et al.*, 2015). Des équipes de recherche se sont intéressées à la survenue des anomalies congénitales chez ces enfants, en étudiant le rôle que peuvent jouer les procédures utilisées dans l'AMP d'une part et d'autre part les caractéristiques de l'infertilité des parents (Källén *et al.*, 2005; Davies *et al.*, 2012, 2016; Kato *et al.*, 2012; Sagot *et al.*, 2012; Hansen *et al.*, 2013). Cependant, leurs résultats sont controversés, car les méthodologies et les définitions utilisées ne sont pas toujours comparables.

Les résultats de notre étude n'ont pas mis en évidence une différence statistiquement significative du pourcentage des anomalies congénitales entre les 4 procédures d'AMP étudiées. Des analyses de sensibilité n'ont pas mis en évidence, non plus, une différence significative de ce pourcentage entre le transfert d'embryon frais et congelé ; ni entre le transfert suite à une culture prolongée et le transfert réalisé au stade de segmentation (transfert de l'embryon après deux ou trois jours de culture). Cependant, sans qu'aucun test

statistique n'ait pas pu être réalisé, nous avons observé une augmentation de ce pourcentage pour l'ensemble de ces 4 procédures par rapport à celle de la population générale française sur la même période (4.9 % vs 2.7 % entre 2001 et 2014).

Parmi l'une des hypothèses émises relatives à cette augmentation, l'infertilité semble être considérée comme un facteur de risque indépendant des complications obstétricales et des issues périnatales peu favorables, particulièrement en ce qui concerne le risque d'anomalies congénitales (Zhu *et al.*, 2006; Rimm *et al.*, 2011; Davies *et al.*, 2012; Levi Setti *et al.*, 2016).

Une autre hypothèse concerne la stimulation ovarienne utilisée lors des traitements d'AMP. Elle peut également être associée à l'augmentation des anomalies congénitales, en raison de l'environnement intra-utérin peu favorable à l'implantation et au développement précoce du fœtus et du placenta (Santos *et al.*, 2010; Davies *et al.*, 2012; Pinborg *et al.*, 2013a). Cependant, cette hypothèse reste contradictoire ; l'étude de *Chaabane et ses collaborateurs* (Chaabane *et al.*, 2016) a mise en évidence que les enfants nés uniquement à la suite d'une stimulation ovarienne sans aucun autre traitement d'AMP n'étaient pas plus à risque de présenter des anomalies congénitales. De la même façon, ils ont conclu que les enfants nés après une Insémination Intra-Utérine (IIU) avec stimulation ovarienne étaient sujets à présenter des anomalies au niveau musculo-squelettiques et que les enfants nés après AMP étaient plus sujets à présenter des anomalies urogénitales, par rapport à des enfants nés en dehors de tout traitement d'infertilité. Les résultats de notre étude n'ont pas montré une augmentation du pourcentage des anomalies congénitales chez les enfants nés après FIV ou ICSI avec stimulation ovarienne de ceux nés après un transfert d'embryon congelé (TEC) sans stimulation ovarienne. Cela conforte l'hypothèse de l'étude de *Chaabane* comme quoi la stimulation ovarienne à elle seule n'est pas responsable de l'augmentation des anomalies congénitales majeures (ACM).

Le rôle de mécanismes épigénétiques est aussi soulevé comme une possible cause de l'augmentation des anomalies congénitales chez les enfants nés par AMP. Il existe des rapports où la FIV, est associée à des désordres et certaines maladies de l'empreinte qui peuvent survenir suite à des modifications épigénétiques induites par les procédés de la FIV (Vermeiden and Bernardus, 2013). Des maladies telles que le syndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS), le syndrome de Silver-Russell (SRS), le syndrome d'Angelman (AS), le syndrome de Prader Willi (PWS) et le rétinoblastome, soulèvent l'hypothèse de l'existence d'un possible lien entre l'AMP et l'apparition des pathologies liées à l'empreinte. Cependant, la rareté de ces pathologies dans la population générale ainsi que chez les enfants conçus par FIV et ICSI, ne permet pas de démontrer un lien causal entre l'AMP et ces pathologies.

Ceci est dû en partie à la variété des divers facteurs de confusion qui peuvent être impliqués et dont certains ne sont pas encore connus, ainsi que à l'hétérogénéité des méthodologies employées (Vermeiden and Bernardus, 2013). Au sein de la cohorte de l'Hôpital Saint Joseph, aucun cas de ces syndromes n'a été identifié au cours des 20 dernières années.

De toute évidence, les enfants nés après AMP ont plus de risque de présenter une anomalie congénitale que des enfants nés en dehors de ces techniques. Cependant, des études portant sur les possibles causes de ce risque sont encore nécessaires, afin de déterminer le rôle que peuvent jouer respectivement l'infertilité des parents ainsi que les effets de la stimulation ovarienne.

En dernier lieu, nous avons décidé d'évaluer dans la même étude, l'hypotrophie pondérale pour l'âge gestationnel chez les enfants conçus après un transfert d'embryons frais, ainsi que l'hypertrophie pondérale pour l'âge gestationnel chez les enfants conçus après un transfert d'embryon congelé. Ces deux paramètres ont été choisis pour leur rôle dans l'augmentation de la mortalité périnatale et infantile, ainsi que leur possible relation avec la survenue des maladies chroniques à l'âge adulte (Wilcox, 2001; Henriksen, 2008; Weissmann-Brenner *et al.*, 2012; Eskes *et al.*, 2017; Fleming *et al.*, 2018). Le grand atout de cette étude a été de disposer d'un groupe non exposé (enfants conçus en dehors des traitements d'AMP) issu du registre sentinelle de l'AUDIPOG.

Concernant l'hypotrophie pondérale pour l'âge gestationnel chez des enfants conçu après une FIV avec ou sans micromanipulation ICSI avec un transfert d'embryon frais (sans congélation), nos résultats ne semblent pas être en accord avec la littérature. Cependant, cela peut s'expliquer pour plusieurs raisons. Tout d'abord, les études publiées concernant le risque de l'hypotrophie pour l'âge gestationnel exclusivement chez les enfants nés après un transfert d'embryon frais, ne sont pas très nombreuses (Marino *et al.*, 2014; Levi Duniets *et al.*, 2017). En effet, la plupart des études ont évalué ce risque sur l'ensemble des enfants issus d'AMP (transfert d'embryon frais et congelé). De plus, ces résultats restent divergents selon les études : pour certaines, il semblerait y avoir un risque d'hypotrophie (Jackson *et al.*, 2004; Zhu *et al.*, 2007; Pandey *et al.*, 2012) alors que pour d'autres études ce risque n'est pas mis en évidence (Fujii *et al.*, 2010; Sazonova *et al.*, 2011; Hayashi *et al.*, 2012).

L'une des hypothèses concernant cette absence de risque d'hypotrophie dans notre échantillon étudié, peut-être attribue à l'utilisation de la culture prolongé par l'équipe du Dr Boyer. En effet, la littérature suggère, que l'extension de la culture embryonnaire est associée à une augmentation du poids à la naissance (Dar *et al.*, 2013; Ginström Ernstad *et*

al., 2016; Martins *et al.*, 2016). Cependant, lors des analyses de sensibilité réalisées pour cette troisième étude, aucune différence entre le recours au transfert au stade blastocyste ou au stade de segmentation n'a été retrouvée.

L'hypothèse la plus plausible concernant ce résultat divergeant sur l'hypotrophie pondérale dans notre étude est, peut-être, l'appariement réalisé entre nos deux populations (AMP et groupe non exposé). De toute évidence, le fait de rendre le plus homogène possible nos deux groupes étudiés, induit que nous contrôlions des facteurs de confusion qui peuvent avoir comme conséquence une surestimation du risque d'hypotrophie, une sous-estimation ou bien masquer complètement ce risque (Ancelle, 2011). De ce fait, nous pouvons émettre comme hypothèse que le transfert d'embryon frais n'augmente pas l'hypotrophie pondérale pour l'âge gestationnel chez les enfants exposés à ce transfert que l'on compare à des enfants non exposés dont les mères ont une parité et un âge égaux. Cependant, des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ou rejeter cette hypothèse.

Enfin, concernant l'hypertrophie pondérale pour l'âge gestationnel chez les enfants d'un transfert d'embryon congelé (en dehors de la vitrification), nos résultats pointent sur une augmentation de cet indicateur chez ces enfants. De même, nous avons mis en évidence la relation entre un indice de masse corporelle maternel élevé au début de la grossesse avec l'hypertrophie pondérale chez les nouveau-nés. Ces résultats semblent être en accord avec la littérature (Pelkonen *et al.*, 2010; Wennerholm *et al.*, 2013; Pinborg *et al.*, 2014; Korosec *et al.*, 2016).

Cette augmentation du poids à la naissance peut être attribuée à la quantité des cryoprotecteurs qui sont utilisés par ce procédé, ce qui pourrait impacter la santé de ces enfants. En effet, selon les données publiées dans la littérature des possibles modifications épigénétiques induites par la cryopréservation des embryons, pourraient augmenter le poids à la naissance par des altérations au niveau fœto-placentaire (Pinborg *et al.*, 2016; Luke *et al.*, 2017). Cependant, les mécanismes pouvant jouer un rôle au niveau épigénétique, induit par la cryopréservation, restent encore à explorer.

Ce travail de recherche a présenté des limites méthodologiques qui ont limité l'interprétation et l'extrapolation des résultats. En effet, la taille de notre population d'AMP reste limitée par rapport au nombre des enfants issus d'AMP en France ainsi que par rapport aux échantillons étudiés au niveau international. Cela n'a pas permis d'évaluer des indicateurs de santé, en scindant notre population par rapport à des procédés spécifiques comme la culture prolongée. Le fait de travailler sur une cohorte monocentrique peut également introduire des

biais dans les résultats obtenus, car même si des protocoles sont établis pour l'utilisation des procédures d'AMP au niveau national, chaque centre emploie des méthodes réglementées différentes en fonction de leur expérience et du matériel disponible dans chaque centre. Bien que nous disposions d'un groupe de comparaison des enfants nés sans aucun recours à des techniques de l'AMP pour l'évaluation de l'hypotrophie et l'hypertrophie pondérale par rapport à l'âge gestationnel, ce groupe de comparaison n'a pas pu être utilisé pour l'analyse des anomalies congénitales, en raison du nombre de données manquantes dans ce groupe pour ce paramètre. Par conséquent, cela n'a pas permis de mettre en évidence une augmentation des anomalies congénitales chez les enfants issus d'AMP par rapport à ceux nés en dehors de tout traitement d'infertilité.

Ce travail reste cependant l'une des plus grandes études de cohorte réalisée en France sur le suivi de l'état de santé des enfants issus d'AMP. Il a permis d'explorer des indicateurs de santé en fonction des quatre techniques d'AMP les plus utilisées, en prenant en compte la particularité de chaque technique et leur évolution au cours de 20 dernières années dans un centre d'AMP. Il nous a permis de pointer plusieurs difficultés pour l'évaluation des paramètres de santé chez les enfants, en particulier ceux liés à la multiplicité des techniques et protocoles employés derrière le terme d'AMP, qui explique surement en partie les controverses et la nécessité de grands effectifs de population pour l'étude indispensable de sous-groupes en fonction du type d'exposition.

À la suite de ces différents constats concernant la santé des enfants nés après l'AMP soulevés par ce travail de recherche, nous considérons qu'il est nécessaire de continuer à évaluer à plus long terme la santé des enfants. De toute évidence, des nouvelles techniques et procédés d'AMP continueront à se développer au fur et à mesure des années, ce qui rendra très complexe l'analyse des indicateurs de la santé, en raison des multiples facteurs de confusion qui devront être pris en charge.

Dans le but d'évaluer l'état de santé à long terme des enfants d'AMP, nous avons mis en place une enquête visant à évaluer le pourcentage des maladies chroniques de ces enfants devenus adolescents. Les résultats de cette enquête nous permettront d'ouvrir de nouvelles perspectives concernant la santé des individus conçus après AMP.

6.1. Perspectives

Les études réalisées au cours de ce travail de recherche (vitrification et réchauffement ovocytaire, anomalies congénitales, hypotrophie et hypertrophie pondérale par rapport à

l'âge gestationnel) créent des nouveaux questionnements sur la survenue des maladies à l'adolescence et à l'âge adulte. En effet, selon le concept sur l'origine développementale de la santé et des maladies (DOHaD), des conditions intra-utérines, voire préconceptionnelles peuvent « programmer » la santé à l'âge adulte d'un individu (Barker, 1990).

Lors du processus de la Fécondation *In Vitro* (FIV) avec ou sans micromanipulation ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection), les gamètes (ovocyte et spermatozoïde) et l'embryon précoce sont exposés à des situations de stress (changement brusque de la composition du milieu, stress oxydatif, thermique, etc.). Ces différents stress peuvent provoquer un changement métabolique, pouvant s'exprimer sur le génome par des modifications épigénétiques. La transmission au cours de la division cellulaire de ces possibles « altérations épigénétiques » induites dans les cellules peuvent conduire à une dérégulations de l'expression du génome à des stades ultérieurs et être à l'origine de pathologies (Paldi, 2003; Binet and Ardaillou, 2010).

Un travail portant sur les maladies chroniques chez les adolescents conçus après FIV et ICSI a été mis en place en parallèle à ce travail de recherche. Nous émettons comme hypothèse une augmentation des maladies chroniques chez ces adolescents par rapport à des adolescents issus d'une grossesse sans recours à aucun traitement d'AMP.

Cette hypothèse repose sur le fait que de possibles dérégulations épigénétiques se produisant lors des différents procédés d'AMP (FIV, ICSI, TEC, vitrification ovocytaire, culture prolongée...) et qu'elles puissent avoir une répercussion sur le développement du fœtus (anomalies congénitales, hypotrophie, hypertrophie), provoquant ainsi des maladies à l'âge adulte. Cette étude, toujours en cours, permettra simplement d'évaluer le pourcentage des maladies chroniques, mais ne pourra pas déterminer s'il existe ou non, un lien entre l'AMP et les dérégulations épigénétiques.

6.1.1. Les maladies chroniques

L'étude des maladies chroniques et des handicaps chez les enfants et les adolescents est relativement récente, en raison de la difficulté à obtenir des données de qualité axées sur cette population, suite à la diversité des méthodologies et des définitions employées (Michaud *et al.*, 2007).

Les maladies chroniques, comme les maladies cardiovasculaires, les cancers, les pathologies respiratoires chroniques, constituent les principales causes de mortalité ; elles

représentent 70 % des décès dans le monde, selon l'Organisation mondiale de la Santé (WHO, 2017).

Une définition unique du terme de « maladie chronique » pose encore des difficultés, car il dépend du point de vue et de l'objectif d'utilisation du terme. En effet, le professionnel de santé aura une préférence pour une approche par pathologie et par les caractéristiques étiologiques tandis que le payeur et/ou financeur optera pour une approche transversale et singulière permettant de répondre aux besoins du plus grand nombre d'individus concernés (Haut Conseil de la Santé Publique, 2010).

Le Haut Conseil en Santé Publique (HCSP) en France a retenu une définition du terme de maladie chronique en s'appuyant sur la définition de la Classification internationale des déficiences, incapacités et handicap (CIDH) et de la Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé (CIF). Les deux définitions proposées par ces organismes englobent d'une manière générale la problématique de santé publique car, d'une part, elles sont centrées sur l'individu et, d'autre part, elles permettent de prendre en compte les conséquences de la maladie en termes de prise en charge médicale, psychologique, sociale, économique et professionnelle (Haut Conseil de la Santé Publique, 2010).

En 2009, le HCSP propose, dans son rapport, d'utiliser la définition transversale des maladies chroniques, issue du plan pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques (Ministère des Solidarités de la Santé et de la Famille and Ecole de Santé Publique - Université Henri Poincaré, Nancy 1 - Faculté de Médecine, 2004), cette définition précise que :

Un individu porteur d'une maladie à un état chronique se caractérise par (Haut Conseil de la santé publique, 2016) :

- la présence d'un état pathologique de nature physique, psychologique ou cognitive ;
- d'une ancienneté minimale de 3 mois, ou supposée comme telle ;
- d'un retentissement sur sa vie quotidienne comportant au moins l'un des trois éléments suivants :
 - une limitation fonctionnelle des activités ou de la participation sociale,
 - une dépendance vis-à-vis d'un médicament, d'un régime, d'une technologie médicale, d'un appareillage ou d'une assistance personnelle,
 - la nécessité de soins médicaux ou paramédicaux, d'aide psychologique, d'une d'adaptation, d'une surveillance ou d'une prévention particulière pouvant s'inscrire dans un parcours de soins médico-social.

Selon le HCSP, plus de quinze millions de personnes en France sont atteintes de maladies chroniques et/ou de déficiences chroniques, sources d'incapacités, de difficultés personnelles, familiales, socioprofessionnelles importantes et d'une altération de la qualité de vie (Haut Conseil de la santé publique, 2016).

Des facteurs comportementaux à l'âge adulte (tabac, sédentarité, alimentation...) et le terrain génétique ont été considérés comme l'une de principales causes des maladies chroniques (Simeoni *et al.*, 2016). Les travaux de l'épidémiologiste David Barker en 1980, portant sur l'origine de maladies chroniques à l'âge adulte, ont révolutionné la compréhension des facteurs impliqués dans la survenue de ces pathologies (Charles and Junien, 2012).

6.1.2. Les maladies chroniques chez les enfants et les adolescents nés après AMP

Plusieurs études se sont intéressées à la survenue de maladies métaboliques et chroniques chez les adolescents et les adultes issus d'AMP. Toutefois, l'étude de *Halliday et de ses collaborateurs* a mis en évidence une augmentation des pathologies du système respiratoire (aOR 1.62, IC 95 % 1.21-2.16) ainsi que des maladies métaboliques, nutritionnelles et endocriniennes (aOR 2.16, IC 95 % 1.01-4.64) dans un groupe d'adultes issus d'AMP en comparaison à un groupe d'adultes nés hors d'AMP (Halliday *et al.*, 2014).

Parmi les maladies chroniques étudiées chez les enfants nés après AMP, les auteurs se sont intéressés aux désordres neuro-développementaux, tels que les troubles mentaux et ceux du comportement (Bay *et al.*, 2013), les troubles neurologiques mineurs (TNM) (Knoester *et al.*, 2007), l'infirmité motrice (IM) (Källén *et al.*, 2010a) et plus récemment, les désordres cognitifs (Rumbold *et al.*, 2017).

Parallèlement, parmi les pathologies du système respiratoire, l'asthme est particulièrement étudié, en raison du lien causal qui peut exister entre un dérèglement épigénétique et la survenue de cette maladie (Salam *et al.*, 2012; Yang and Schwartz, 2012; Meyers *et al.*, 2014). En effet, différents auteurs se sont intéressés au possible lien qui peut exister entre la dérégulation épigénétique, les techniques d'AMP et la survenue de l'asthme au sein de la population issue d'AMP (Carson *et al.*, 2013; Guibas *et al.*, 2013; Källén *et al.*, 2013; Nwaru *et al.*, 2016).

À la suite de ces différents constats publiés dans la littérature, nous avons mis en place une enquête portant sur l'asthme chez les adolescents nés après FIV et ICSI, issus de la cohorte

de l'HSJ de Marseille. De toute évidence, nous remarquons que le manque de données actuelles, en France, sur l'état de santé des adolescents nés après AMP, et le possible lien entre maladies chroniques, anomalies du poids à la naissance, dérégulation épigénétique et traitements de l'infertilité, ont justifié pleinement la réalisation de ce travail, qui est toujours en cours.

6.1.3. Enquête EMCeFIV

Le Docteur Marie Gervoise-Boyer, souhaitait poursuivre le suivi des enfants issus de la cohorte de l'HSJ de Marseille au-delà de la période périnatale. Son but était d'étudier l'état de santé et la survenue de certaines pathologies, comme les maladies chroniques (asthme, allergies, diabète ...) à plus long ou à moyen terme dans cette population, identifiées dans la littérature pour être plus répandues dans la population née après AMP.

Pour cela, nous avons mis en place l'enquête EMCeFIV « *Évaluation de la prévalence de l'asthme dans une cohorte prospective d'enfants conçus par Fécondation In Vitro (âgés de 11-15 ans) comparée à un groupe d'enfants du même âge conçus spontanément* » au sein du service du Dr Pierre Boyer.

La méthodologie de cette enquête, s'est appuyée sur celle employée par l'enquête internationale de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) nommée « Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) », réalisée en France en 2010 (Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (France) *et al.*, 2012). Cette enquête reconduite tous les 4 ans en France depuis 1994, vise à mieux appréhender la santé et le bien-être des jeunes, leurs comportements de santé et leurs déterminants à travers des auto-questionnaires anonymes administrés en classe (Ehlinger *et al.*, 2016). De même, nous nous sommes appuyés sur le travail de thèse réalisé par Line Meddeb, portant sur la croissance anthropométrique des enfants FIV/ICSI (Meddeb *et al.*, 2017).

L'objectif principal de cette enquête était d'évaluer le pourcentage de l'asthme chez les adolescents (âgés entre 11 et 15 ans) nés après FIV ou ICSI et en le comparant à celui d'un groupe d'enfants du même âge conçus spontanément (sans recours à l'AMP).

Le comité d'éthique local de l'Hôpital Saint Joseph a donné son accord pour le déroulement de cette étude. Une déclaration à la Commission Nationale de l'Information et des Libertés (CNIL) a été effectuée par le Correspondant Informatique et Liberté (CIL) de l'Hôpital.

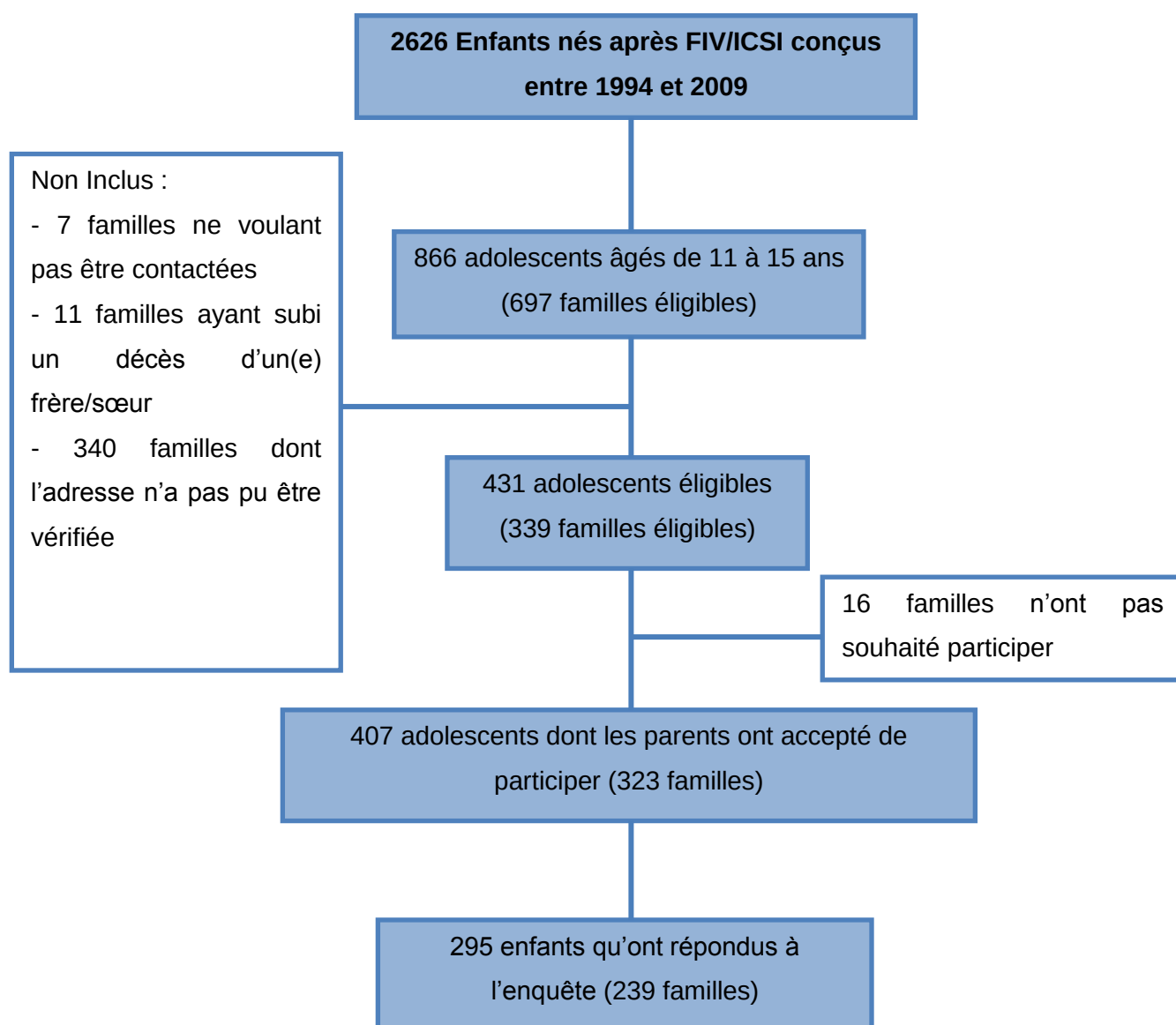
Le résumé, le protocole de recherche et les documents annexes de cette enquête (questionnaires, lettres d'information, accord de participation) ont reçu l'avis favorable du Comité de Protection de Personnes (CPP) Sud Méditerranée II, le 11 septembre 2015 (Voir Annexes 5, 6, 7 et 8).

6.1.3.1. Avancement de l'enquête EMCeFIV

L'enquête EMCeFIV a débuté en septembre 2015 au sein du service de Médecine et de Biologie de la Reproduction du Dr Pierre Boyer. Notre première activité a été de recueillir, via un questionnaire standardisé, les réponses des adolescents, âgés de 11 à 15 ans, issus de la cohorte mise en place par le Dr Marie Gervoise-Boyer « groupe FIV/ICSI ». Le nombre de participants nécessaire à l'évaluation de notre hypothèse, concernant l'asthme, dans le groupe FIV/ICSI a été estimé à 224 adolescents. Ils devaient être, par la suite, appariés à 3 adolescents conçus spontanément (en dehors des traitements d'AMP), de même âge et scolarisés sur le même territoire géographique que les adolescents du groupe FIV/ICSI.

Pour cela, nous avons établi une liste d'adolescents éligibles au sein de la cohorte FIV/ICSI. Au total 866 adolescents (singletons / jumeaux) ont été ciblés pour participer à cette enquête à partir de leur âge (11-15 ans). Parmi eux, nous n'avons pas contacté : 7 familles qui avaient exprimé leur souhait de ne plus être contactés lors des précédentes enquêtes ; 11 familles dont un décès d'un(e) frère/sœur a eu lieu précédemment et 340 familles pour lesquelles nous n'avons pu vérifier l'adresse postale. Au total, nous avons contacté téléphoniquement 431 parents d'adolescents éligibles. Lors de cette conversation téléphonique, nous leur avons présenté l'étude en expliquant de façon simple les objectifs et l'intérêt de participer à cette enquête, ainsi que les bénéfices et les contraintes liées à leur participation. Nous leur avons proposé d'accepter de recevoir un courrier à leur domicile contenant les différents documents de l'enquête (notice d'information à destination des parents, accord de participation et questionnaire d'enquête). Une fois leur accord de principe donné, un courrier était envoyé au domicile des parents. Au total 239 familles ont accepté de recevoir ce courrier.

Figure 5 Diagramme de flux – Enquête EMCeFIV



La dernière inclusion dans le groupe FIV/ICSI a été réalisée en avril 2016. Au fur et à mesure de la réception des questionnaires, nous avons effectué la saisie des données grâce au logiciel EpiData version 3.1. Ce logiciel nous a permis de limiter les biais liés à la saisie et d'effectuer des contrôles de cohérence pour corriger les possibles erreurs de frappe.

Nous avons procédé en identifiant les territoires géographiques où nous devons cibler le groupe non exposé (adolescents conçus en dehors des techniques d'AMP), en fonction des questionnaires reçus. Nous avons ciblé les départements de Bouches du Rhône et du Var, car 80 % des adolescents du groupe FIV/ICSI interrogés ont été scolarisés dans ces deux territoires. Nous avons reçu l'autorisation des deux Académies pour le recrutement des adolescents du groupe non exposé (Voir Annexe 9).

Des collèges publics/privés ont été ciblés au sein de ces deux départements. Une première lettre d'information ainsi qu'un dossier complet de l'étude a été envoyé au Principal de chacun des établissements sélectionnés.

Malgré plusieurs tentatives pour joindre les Principaux des établissements sélectionnés, suite à l'envoi du courrier, nous n'avons obtenu aucune réponse favorable à notre demande. L'enquête EMCeFIV a donc dû s'interrompre en attendant de trouver une solution pour constituer un groupe d'enfant non exposé aux techniques d'AMP.

Compte tenu des difficultés rencontrées pour établir un groupe non exposé comportant des enfants nés sans recours au traitement d'AMP, nous avons décidé de constituer un groupe de comparaison d'adolescents issus de la population générale française. Pour cela, en février 2017, le docteur Marie Gervoise-Boyer a contacté l'équipe responsable de la mise en place et du déroulement de l'enquête « HBSC » concernant la santé des collègues, réalisée en France. Nous avons de plus utilisé le questionnaire issu de cette enquête pour l'enquête EMCeFIV. Le docteur Marie Gervoise-Boyer souhaitait établir un partenariat avec cette équipe, afin de constituer au mieux un groupe de comparaison.

Nous avons revu la méthodologie de l'EMCeFIV afin de mieux nous adapter au nouveau groupe de comparaison. Il a été décidé de procéder à un appariement entre les adolescents issus de la cohorte FIV/ICSI et répondant à l'enquête EMCeFIV et le groupe de référence issu de la population générale française, participant à l'enquête HBSC de 2014. Cet appariement permettrait de mieux maîtriser le biais de sélection.

Les variables sélectionnées ont été les suivantes :

- Âge (11/12/13/14/15 ans)
- Sexe (fille/garçon)
- Type de commune de l'établissement (commune rurale, banlieue, centre d'agglomération et ville isolée)
- Type d'établissement (public/privé)

Les deux premières variables (âge et sexe) sont des questions communes au questionnaire utilisé pour les adolescents de la cohorte FIV/ICSI et au questionnaire utilisé lors de l'enquête HBSC de 2014. Les deux dernières variables (type de commune de l'établissement et type d'établissement) sont des variables connues pour les deux populations.

Suite à plusieurs échanges, en septembre 2017, nous avons obtenu l'accord de principe des docteurs Emmanuelle Godeau et Catherine Arnaud, pour établir ce partenariat. Une convention devrait être signée très prochainement entre les deux équipes. Un document synthèse du projet a été envoyé au Dr Godeau et au Dr Arnaud. Nous sommes dans l'attente de leur réponse.

BIBLIOGRAPHIE

Agence de la Biomédecine. Le guide de l'assistance médicale à la procréation. 2011;Available from: <http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/guideamp2016.pdf>.

Agence de la Biomédecine. Listes des procédés biologiques régulièrement utilisés en AMP et des techniques visant à améliorer les procédés biologiques autorisés. 2013;Available from: http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/20131031_liste_procedes_amp_autorises.pdf.

Agence de la Biomédecine. *Le rapport médical et scientifique de l'assistance médicale à la procréation et de la génétique humaines en France - Activité d'Assistance Médicale à la Procréation 2015* [Internet]. 2016a;Available from: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2016/donnees/procreation/01-amp/synthese.htm>.

Agence de la Biomédecine. Le don de gamètes : un don encore méconnu - Agence de la biomédecine. 2016b;Available from: <https://www.agence-biomedecine.fr/Don-de-gametes,53>.

Agence de la Biomédecine. Registre national d'Assistance Médicale à la Procréation. 2017;Available from: <https://www.agence-biomedecine.fr/Registre-national-des-tentatives>.

Amprou A-C. *Arrêté du 11 avril 2008 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation* [Internet]. 2017;Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000035546607&dateTexte=>.

Ancelle T. *Statistique, épidémiologie*. 2011; Maloine: Paris.

AUDIPOG. Association des Utilisateurs de Dossiers Informatisés en Pédiatrie, Obstétrique et Gynécologie (AUDIPOG). 2018;Available from: <http://www.audipog.net/>.

Australian & New Zealand Assisted Reproduction Database (ANZARD) | National Perinatal Epidemiology and Statistics Unit (NPESU)Available from: <https://npesu.unsw.edu.au/data-collection/australian-new-zealand-assisted-reproduction-database-anzard>.

- Aye SS, Miller V, Saxena S, Farhan DM. Management of large-for-gestational-age pregnancy in non-diabetic women. *The Obstetrician & Gynaecologist* [Internet] 2010;**12**:250–256.
- Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ* 1990;**301**:1111.
- Barker DJP, Osmond C, Kajantie E, Eriksson JG. Growth and chronic disease: findings in the Helsinki Birth Cohort. *Ann Hum Biol* 2009;**36**:445–458.
- Barker DJP, Thornburg KL. Placental programming of chronic diseases, cancer and lifespan: a review. *Placenta* 2013;**34**:841–845.
- Barnes J, Sutcliffe AG, Kristoffersen I, Loft A, Wennerholm U, Tarlatzis BC, Kantaris X, Nekkebroeck J, Hagberg BS, Madsen SV, *et al*. The influence of assisted reproduction on family functioning and children's socio-emotional development: results from a European study. *Hum Reprod* 2004;**19**:1480–1487.
- Bay B, Mortensen EL, Hvidtjørn D, Kesmodel US. Fertility treatment and risk of childhood and adolescent mental disorders: register based cohort study. *BMJ* 2013;**347**:f3978.
- Beltrán Anzola A, Amar-Hoffet A, Montjean D, Lubin V, Geoffroy-Siraudin C, Boyer P, Gervoise-Boyer M. O-052 Hospitalisation for ovarian hyperstimulation syndrome: prevalence and risk factors in a monocentric cohort study. *Abstract Book* [Internet] 2015;**30**., p. i23. Human Reproduction (Oxford, England): Lisbon, Portugal.
- Belva F, Bonduelle M, Roelants M, Michielsen D, Van Steirteghem A, Verheyen G, Tournaye H. Semen quality of young adult ICSI offspring: the first results. *Hum Reprod* 2016a;**31**:2811–2820.
- Belva F, Bonduelle M, Roelants M, Verheyen G, Van Landuyt L. Neonatal health including congenital malformation risk of 1072 children born after vitrified embryo transfer. *Hum Reprod* 2016b;**31**:1610–1620.
- Belva F, De Schepper J, Roelants M, Tournaye H, Bonduelle M, Provyn S. Body fat content, fat distribution and adipocytokine production and their correlation with fertility markers in young adult men and women conceived by intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018;**88**:985–992.

- Belva F, Painter R, Bonduelle M, Roelants M, Devroey P, De Schepper J. Are ICSI adolescents at risk for increased adiposity? *Hum Reprod* 2012a;**27**:257–264.
- Belva F, Roelants M, De Schepper J, Roseboom TJ, Bonduelle M, Devroey P, Painter RC. Blood pressure in ICSI-conceived adolescents. *Hum Reprod* 2012b;**27**:3100–3108.
- Belva F, Roelants M, De Schepper J, Van Steirteghem A, Tournaye H, Bonduelle M. Reproductive hormones of ICSI-conceived young adult men: the first results. *Hum Reprod* 2017;**32**:439–446.
- Binet J-L, Ardaillou R. *Bulletin | Académie nationale de médecine* [Internet]. 2010;230 Available from: <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2013/03/2010.2.pdf>.
- Bonduelle M, Joris H, Hofmans K, Liebaers I, Van Steirteghem A. Mental development of 201 ICSI children at 2 years of age. *Lancet* 1998;**351**:1553.
- Bonduelle M, Legein J, Derde MP, Buysse A, Schietecatte J, Wisanto A, Devroey P, Van Steirteghem A, Liebaers I. Comparative follow-up study of 130 children born after intracytoplasmic sperm injection and 130 children born after in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1995;**10**:3327–3331.
- Bonduelle M, Liebaers I, Deketelaere V, Derde M-P, Camus M, Devroey P, Van Steirteghem A. Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991–1999) and of 2995 infants born after IVF (1983–1999). *Hum Reprod* [Internet] 2002;**17**:671–694.
- Bonduelle M, Ponjaert I, Steirteghem AV, Derde M-P, Devroey P, Liebaers I. Developmental outcome at 2 years of age for children born after ICSI compared with children born after IVF. *Hum Reprod* 2003;**18**:342–350.
- Bonduelle M, Wennerholm U-B, Loft A, Tarlatzis BC, Peters C, Henriët S, Mau C, Victorin-Cederquist A, Van Steirteghem A, Balaska A, *et al.* A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. *Hum Reprod* 2005;**20**:413–419.
- Bouillon C, Fauque P. [Follow-up of children conceived by assisted reproductive technologies]. *Arch Pediatr* 2013;**20**:575–579.

- Boyer M, Meddeb L, Pauly V, Boyer P. Suivi des enfants de l'AMP: Expérience d'un centre français. *Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain* [Internet] 2011; p. 665–676. Springer Paris Available from: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-2-8178-0061-5_63.
- Boyer P. [Controversy in ART: should we cryopreserve oocytes or embryos? Do prefer oocytes]. *Gynecol Obstet Fertil* 2014;**42**:628–629.
- Boyer P, Gervoise-Boyer M. *Suivi des Enfants de l'AMP. Mise en place d'actions d'amélioration de l'enregistrement et de la fiabilité des données. SEMPER Fi.* 2007;49. Service de Médecine et Biologie de la Reproduction - Association Hôpital Saint Joseph de Marseille: Marseille, France.
- Boyer P, Gervoise-Boyer M, Tourame P, Poirot C, Le Coz P. [Assessment of oocyte vitrification in an IVF/ICSI program]. *Bull Acad Natl Med* 2009;**193**:1113–1122; discussion 1123-1125.
- Boyer P, Montjean D, Siraudin C, Gervoise-Boyer M. [Oocyte vitrification: a tool for the future]. *Biol Aujourd'hui* 2015;**209**:167–174.
- Boyer P, Montjean D, Siraudin C, Gervoise-Boyer M. Chapitre 26 – Congélation des ovocytes et des embryons. *Infertilité: prise en charge globale et thérapeutique* 2016; Elsevier Masson: Issy-les-Moulineaux.
- Boyer P, Montjean D, Tourame P, Gervoise-Boyer M. [Oocyte vitrification in an ART laboratory]. *Gynecol Obstet Fertil* 2013;**41**:551–553.
- Boyer P, Tourame P, Gervoise-Boyer M. [Oocyte vitrification and its impact on the clinical practice of assisted reproduction]. *Gynecol Obstet Fertil* 2012;**40**:687–690.
- Brauner R, Dezegher F. Croissance et maturation fœtales. *médecine/sciences* [Internet] 1993;**9**:271.
- Brison DR, Roberts SA, Kimber SJ. How should we assess the safety of IVF technologies? *Reprod Biomed Online* 2013;**27**:710–721.

- Carson C, Sacker A, Kelly Y, Redshaw M, Kurinczuk JJ, Quigley MA. Asthma in children born after infertility treatment: findings from the UK Millennium Cohort Study. *Hum Reprod* 2013;**28**:471–479.
- Cassuto NG, Hazout A, Bouret D, Balet R, Larue L, Benifla JL, Viot G. Low birth defects by deselecting abnormal spermatozoa before ICSI. *Reprod Biomed Online* 2014;**28**:47–53.
- Ceelen M, Weissenbruch MM van, Vermeiden JPW, Leeuwen FE van, Delemarre-van de Waal HA. Growth and development of children born after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2008;**90**:1662–1673.
- Chaabane S, Sheehy O, Monnier P, Bissonnette F, Trasler JM, Fraser W, Bérard A. Ovarian Stimulators, Intrauterine Insemination, and Assisted Reproductive Technologies Use and the Risk of Major Congenital Malformations-The AtRISK Study. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2016;**107**:136–147.
- Charles M-A, Junien C. Les origines développementales de la santé (DOHaD) et l'épigénétique. Une révolution pour la prévention des maladies chroniques de l'adulte. *Questions de santé publique - Institut de Recherche en Santé Publique* 2012;4p.
- Chen C. Pregnancy after human oocyte cryopreservation. *Lancet* 1986;**1**:884–886.
- Chen M, Heilbronn LK. The health outcomes of human offspring conceived by assisted reproductive technologies (ART). *J Dev Orig Health Dis* 2017;**8**:388–402.
- Chen S, Yang L, Pu F, Lin H, Wang B, Liu J, Shao Z. High Birth Weight Increases the Risk for Bone Tumor: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* [Internet] 2015;**12**:11178–11195.
- Cobo A, Serra V, Garrido N, Olmo I, Pellicer A, Remohí J. Obstetric and perinatal outcome of babies born from vitrified oocytes. *Fertil Steril* 2014;**102**:1006-1015.e4.
- Code de la santé publique - Article L2141-1 *Code de la santé publique* 2011;**L2141-1**..
- Code de la santé publique - Article L2141-11 *Code de la santé publique* 2011;**L2141-11**..
- Cohen-Bacrie P, Ramogida C. [Quality of follow-up of children]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008;**37 Suppl 1**:S41-42.

- Dar S, Librach CL, Gunby J, Bissonnette F, Cowan L, IVF Directors Group of Canadian Fertility and Andrology Society. Increased risk of preterm birth in singleton pregnancies after blastocyst versus Day 3 embryo transfer: Canadian ART Register (CARTR) analysis. *Hum Reprod* 2013;**28**:924–928.
- Das UG, Sysyn GD. Abnormal fetal growth: intrauterine growth retardation, small for gestational age, large for gestational age. *Pediatr Clin North Am* 2004;**51**:639–654, viii.
- Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, Van Essen P, Priest K, Scott H, Haan EA, Chan A. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2012;**366**:1803–1813.
- Davies MJ, Rumbold AR, Marino JL, Willson K, Giles LC, Whitrow MJ, Scheil W, Moran LJ, Thompson JG, Lane M, *et al.* Maternal factors and the risk of birth defects after IVF and ICSI: a whole of population cohort study. *BJOG* 2016;
- Dhalwani NN, Boulet SL, Kissin DM, Zhang Y, McKane P, Bailey MA, Hood M-E, Tata LJ. Assisted reproductive technology and perinatal outcomes: conventional versus discordant-sibling design. *Fertil Steril* 2016;**106**:710-716.e2.
- Duros S, Vinolas C, Sifer C, Grynberg M. Chapitre 33 - Préservation de la fertilité féminine. *Infertilité: prise en charge globale et thérapeutique* 2016; Elsevier Masson: Issy-les-Moulineaux.
- Dyer S, Chambers GM, Mouzon J de, Nygren KG, Zegers-Hochschild F, Mansour R, Ishihara O, Banker M, Adamson GD. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: Assisted Reproductive Technology 2008, 2009 and 2010. *Hum Reprod* 2016;**31**:1588–1609.
- Ego A. Courbes individualisées de poids foetale pour la France (modèle de GARDOSI). *Extrait des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique* 2007;
- Ego A, Blondel B, Zeitlin J. Courbes de poids à la naissance : une revue de la littérature. */data/revues/03682315/00350008/749/* [Internet] 2008;Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/117986>.

- Ehlinger V, Spilka S, Richard J-B, Godeau E. La santé des collégiens en France/2014. Données françaises de l'enquête internationale Health Behaviour in School-aged Children (HBSC). Méthodologie générale. *Saint-Maurice : Santé publique France* [Internet] 2016;6Available from: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1718.pdf>.
- Ehr J von, Versen-Höynck F von. Implications of maternal conditions and pregnancy course on offspring's medical problems in adult life. *Arch Gynecol Obstet* [Internet] 2016;**294**:673–679.
- Elefant E, Boyer P, Roux C. Tératologie. *Encycl Med Chir* 1986;**3**:16. Editions techniques: Paris, France.
- Epelboin S. Chapitre 31 – Les enfants de l'assistance médicale à la procréation : des enfants “comme les autres.” *Infertilité: prise en charge globale et thérapeutique* 2016;, p. 215–224. Elsevier Masson: Issy-les-Moulineaux.
- EPOPé. Anomalies congénitales : facteurs de risque, prise en charge et devenir des enfants atteints. *EPOPé* [Internet] 2018;Available from: <http://www.xn--epop-inserm-ebb.fr/nos-recherches/anomalies-congenitales>.
- E-Razavi F, Carles D, Bouvier R, Dauge M-C, Collectif. *Pathologie Foetale et Placentaire Pratique*. 2008; Sauramps Médical: Montpellier.
- Eskes M, Waelput AJM, Scherjon SA, Bergman KA, Abu-Hanna A, Ravelli ACJ. Small for gestational age and perinatal mortality at term: An audit in a Dutch national cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;**215**:62–67.
- EUROCAT. EUROCAT Guide 1.4 : Instruction for the registration of congenital anomalies. *EUROCAT Central Registry, Univesity of Ulster* [Internet] 2013;Available from: http://www.eurocat-network.eu/content/Full%20Guide%201%204%20v5%2020_Dec2016.pdf.
- European IVF-monitoring Consortium (EIM), European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Kupka MS, Mouzon J de, Erb K, Mocanu E, Motrenko T, Scaravelli G, *et al*. Assisted reproductive

- technology in Europe, 2013: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2017;**32**:1957–1973.
- EURO-PERISTAT. European Perinatal Health Report - Health and Care of Pregnant Women and Babies in Europe in 2010. <http://www.europeristat.com/reports/european-perinatal-health-report-2010.html> [Internet] 2010;Available from: http://www.europeristat.com/images/doc/EPHR2010_w_disclaimer.pdf.
- Fahy GM, MacFarlane DR, Angell CA, Meryman HT. Vitrification as an approach to cryopreservation. *Cryobiology* 1984;**21**:407–426.
- Fanchin R, Frydman R, Dewailly D, Decanter C, Collectif. *La stimulation ovarienne : Concepts et réalité*. 2012; Editions Med'Com: Paris.
- Fausser BCJM, Devroey P, Diedrich K, Balaban B, Bonduelle M, Delemarre-van de Waal HA, Estella C, Ezcurra D, Geraedts JPM, Howles CM, *et al*. Health outcomes of children born after IVF/ICSI: a review of current expert opinion and literature. *Reprod Biomed Online* 2014;**28**:162–182.
- Fitzgerald O, Harris K, Paul R, Chambers G. *Assisted reproductive technology in Australia and New Zealand 2015*. 2017; Sydney.
- FIVNAT. Pregnancies and births resulting from in vitro fertilization: French national registry, analysis of data 1986 to 1990. FIVNAT (French In Vitro National). *Fertil Steril* 1995;**64**:746–756.
- FIVNAT. Association FIVNAT. 2005;Available from: <http://fivnat.fr.pagesperso-orange.fr/index.htm>.
- Fleming TP, Watkins AJ, Velazquez MA, Mathers JC, Prentice AM, Stephenson J, Barker M, Saffery R, Yajnik CS, Eckert JJ, *et al*. Origins of lifetime health around the time of conception: causes and consequences. *Lancet* 2018;
- Foix-L'Hélias L, Grynberg M, Ducot B, Frydman N, Kerbrat V, Bouyer J, Labrune P. Growth development of French children born after in vitro maturation. *PLoS ONE* 2014;**9**:e89713.

- Freeman T, Golombok S, Olivennes F, Ramogida C, Rust J. Psychological assessment of mothers and their assisted reproduction triplets at age 3 years. *Reprod Biomed Online* 2007;**15 Suppl 3**:13–17.
- Fujii M, Matsuoka R, Bergel E, Poel S van der, Okai T. Perinatal risk in singleton pregnancies after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010;**94**:2113–2117.
- Gestation Network Available from: <https://www.gestation.net/literature.htm>.
- Ginström Ernstad E, Bergh C, Khatibi A, Källén KBM, Westlander G, Nilsson S, Wennerholm U-B. Neonatal and maternal outcome after blastocyst transfer: a population-based registry study. *Am J Obstet Gynecol* 2016;**214**:378.e1-378.e10.
- Giorgione V, Parazzini F, Fesslova V, Cipriani S, Candiani M, Inversetti A, Sigismondi C, Tiberio F, Cavoretto P. Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;**51**:33–42.
- Golombok S, Olivennes F, Ramogida C, Rust J, Freeman T, Follow-Up Team. Parenting and the psychological development of a representative sample of triplets conceived by assisted reproduction. *Hum Reprod* 2007;**22**:2896–2902.
- Green MP, Mouat F, Miles HL, Hopkins SA, Derraik JGB, Hofman PL, Peek JC, Cutfield WS. Phenotypic differences in children conceived from fresh and thawed embryos in in vitro fertilization compared with naturally conceived children. *Fertil Steril* 2013;**99**:1898–1904.
- Guibas GV, Moschonis G, Xepapadaki P, Roumpedaki E, Androutsos O, Manios Y, Papadopoulos NG. Conception via in vitro fertilization and delivery by Caesarean section are associated with paediatric asthma incidence. *Clin Exp Allergy* 2013;**43**:1058–1066.
- Gunby J, Daya S. Assisted reproductive technologies (ART) in Canada: 2003 results from the Canadian ART Register. *Fertility and Sterility* [Internet] 2007;**88**:550–559.
- Guo X-Y, Liu X-M, Jin L, Wang T-T, Ullah K, Sheng J-Z, Huang H-F. Cardiovascular and metabolic profiles of offspring conceived by assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2017;**107**:622-631.e5.

- Haddad J. *Médecine foetale et néonatale*. 2006; Springer: Paris.
- Halliday J, Wilson C, Hammarberg K, Doyle LW, Bruinsma F, McLachlan R, McBain J, Berg T, Fisher JR, Amor D. Comparing indicators of health and development of singleton young adults conceived with and without assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2014;**101**:1055–1063.
- Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, Winston RM. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature* 1990;**344**:768–770.
- Hansen M, Bower C. The impact of assisted reproductive technologies on intra-uterine growth and birth defects in singletons. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014;**19**:228–233.
- Hansen M, Kurinczuk JJ, Milne E, Klerk N de, Bower C. Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013;**19**:330–353.
- Haut Conseil de la Santé Publique. Actualité et dossier en santé publique. Maladies Chroniques. *Actualité et dossier en santé publique* [Internet] 2010;**72**:60.
- Haut Conseil de la Santé Publique. Actualité et dossier en santé publique. L'assistance médicale à la procréation. *Actualité et dossier en santé publique* [Internet] 2011;**75**:67.
- Haut Conseil de la santé publique. *Diagnostic et prise en charge précoces des maladies chroniques*. 2016; Paris.
- Haute Autorité de Santé (HAS). *Évaluation de la fécondation in vitro avec micromanipulation (Intracytoplasmic sperm injection [ICSI]) - Indications, coût-efficacité et risques pour la descendance* [Internet]. 2006;177. Service évaluation des actes professionnels. Service évaluation médico-économique et santé publique Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_icsi.pdf.
- Hayashi M, Nakai A, Satoh S, Matsuda Y. Adverse obstetric and perinatal outcomes of singleton pregnancies may be related to maternal factors associated with infertility rather than the type of assisted reproductive technology procedure used. *Fertil Steril* 2012;**98**:922–928.

- Helmerhorst FM, Perquin DAM, Donker D, Keirse MJNC. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ* 2004;**328**:261.
- Henningsen AA, Gissler M, Skjaerven R, Bergh C, Tiitinen A, Romundstad LB, Wennerholm UB, Lidegaard O, Nyboe Andersen A, Forman JL, *et al.* Trends in perinatal health after assisted reproduction: a Nordic study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod* 2015;**30**:710–716.
- Henriksen T. The macrosomic fetus: a challenge in current obstetrics. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;**87**:134–145.
- Hocquette A. *Evaluation et comparaison des courbes de croissance in utero: courbe standard du CFEF versus courbe personnalisée EPOPE*. [Internet]. 2016;Available from: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01349671>.
- Inserm. Les troubles de la fertilité- Etat des connaissances et pistes pour la recherche. *Salle de presse | Inserm* [Internet] 2013;Available from: <http://presse.inserm.fr/les-troubles-de-la-fertilite-etat-des-connaissances-et-pistes-pour-la-recherche-2/6060/>.
- Inserm, Grynberg M. Techniques de préservation de la fertilité. 2013;Available from: <http://www.inserm.fr/index.php/thematiques/biologie-cellulaire-developpement-et-evolution/dossiers-d-information/techniques-de-preservation-de-la-fertilite>.
- Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (France), Godeau E, Navarro F, Arnaud C, France, Académie (Toulouse), Service médical. *La santé des collégiens en France, 2010: données françaises de l'enquête internationale Health behaviour in school-aged children, HBSC*. 2012; INPES éd.: Saint-Denis.
- Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004;**103**:551–563.
- Källén AJB, Finnström OO, Lindam AP, Nilsson EME, Nygren K-G, Olausson PMO. Cerebral palsy in children born after in vitro fertilization. Is the risk decreasing? *Eur J Paediatr Neurol* 2010a;**14**:526–530.

- Källén B, Finnström O, Lindam A, Nilsson E, Nygren K-G, Otterblad PO. Congenital malformations in infants born after in vitro fertilization in Sweden. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2010b;**88**:137–143.
- Källén B, Finnström O, Nygren KG, Olausson PO. In vitro fertilization (IVF) in Sweden: risk for congenital malformations after different IVF methods. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2005;**73**:162–169.
- Källén B, Finnström O, Nygren K-G, Otterblad Olausson P. Asthma in Swedish children conceived by in vitro fertilisation. *Arch Dis Child* 2013;**98**:92–96.
- Kato O, Kawasaki N, Bodri D, Kuroda T, Kawachiya S, Kato K, Takehara Y. Neonatal outcome and birth defects in 6623 singletons born following minimal ovarian stimulation and vitrified versus fresh single embryo transfer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;**161**:46–50.
- Kelley-Quon LI, Tseng C-H, Janzen C, Shew SB. Congenital malformations associated with assisted reproductive technology: a California statewide analysis. *J Pediatr Surg* 2013;**48**:1218–1224.
- Khoshnood B, Lelong N, Vodovar V, Kassis M, Goffinet F. [Registries of birth defects: a tool for monitoring, research, and evaluation of interventions]. *Bull Acad Natl Med* 2013;**197**:329–340; discussion 340-341.
- Knoester M, Vandenbroucke JP, Helmerhorst FM, Westerlaken LAJ van der, Walther FJ, Veen S. Matched follow-up study of 5-8 year old ICSI-singletons: comparison of their neuromotor development to IVF and naturally conceived singletons. *Hum Reprod* 2007;**22**:1638–1646.
- Koivurova S, Hartikainen A-L, Sovio U, Gissler M, Hemminki E, Järvelin M-R. Growth, psychomotor development and morbidity up to 3 years of age in children born after IVF. *Hum Reprod* 2003;**18**:2328–2336.
- Korosec S, Frangez HB, Steblovnik L, Verdenik I, Bokal EV. Independent factors influencing large-for-gestation birth weight in singletons born after in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet* 2016;**33**:9–17.

- Koudstaal J, Braat DD, Bruinse HW, Naaktgeboren N, Vermeiden JP, Visser GH. Obstetric outcome of singleton pregnancies after IVF: a matched control study in four Dutch university hospitals. *Hum Reprod* 2000;**15**:1819–1825.
- Kuleshova L, Gianaroli L, Magli C, Ferraretti A, Trounson A. Birth following vitrification of a small number of human oocytes: case report. *Hum Reprod* 1999;**14**:3077–3079.
- Kushnir VA, Barad DH, Albertini DF, Darmon SK, Gleicher N. Systematic review of worldwide trends in assisted reproductive technology 2004–2013. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet] 2017;**15**:.
- Lancaster PA. Health registers for congenital malformations and in vitro fertilization. *Clin Reprod Fertil* 1986;**4**:27–37.
- Le Bras-Mayeur A, Hesters L, Ahdad-Yata N, Maurin M-L, Steffann J, Achour-Frydman N. Chapitre 35 - Diagnostic génétique pré-implantatoire. *Infertilité: prise en charge globale et thérapeutique* 2016; Elsevier Masson: Issy-les-Moulineaux.
- Lelong N, Thieulin A-C, Vodovar V, Goffinet F, Khoshnood B. [Epidemiological surveillance and prenatal diagnosis of congenital anomalies in the Parisian population, 1981-2007]. *Arch Pediatr* 2012;**19**:1030–1038.
- Lepercq J, Boileau P. Physiologie de la croissance fœtale. *EMC - Gynécologie-Obstétrique* [Internet] 2005;**2**:199–208.
- Lepercq J, Timsit J, Hauguel-de Mouzon S. [Etiopathogeny of fetal macrosomia]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2000;**29**:6–12.
- Letur H. Chapitre 37 - Don d'ovocytes en France. *Infertilité: prise en charge globale et thérapeutique* 2016; Elsevier Masson: Issy-les-Moulineaux.
- Leunens L, Celestin-Westreich S, Bonduelle M, Liebaers I, Ponjaert-Kristoffersen I. Cognitive and motor development of 8-year-old children born after ICSI compared to spontaneously conceived children. *Hum Reprod* 2006;**21**:2922–2929.
- Leunens L, Celestin-Westreich S, Bonduelle M, Liebaers I, Ponjaert-Kristoffersen I. Follow-up of cognitive and motor development of 10-year-old singleton children born after

- ICSI compared with spontaneously conceived children. *Hum Reprod* 2008;**23**:105–111.
- Levi Dunietz G, Holzman C, Zhang Y, Talge NM, Li C, Todem D, Boulet SL, McKane P, Kissin DM, Copeland G, *et al.* Assisted Reproductive Technology and Newborn Size in Singletons Resulting from Fresh and Cryopreserved Embryos Transfer. *PLoS ONE* 2017;**12**:e0169869.
- Levi Setti PE, Moioli M, Smeraldi A, Cesaratto E, Menduni F, Livio S, Morengi E, Patrizio P. Obstetric outcome and incidence of congenital anomalies in 2351 IVF/ICSI babies. *J Assist Reprod Genet* 2016;**33**:711–717.
- Lillicrop KA, Burdge GC. Epigenetic changes in early life and future risk of obesity. *Int J Obes (Lond)* 2011;**35**:72–83.
- Lin CC, Santolaya-Forgas J. Current concepts of fetal growth restriction: part I. Causes, classification, and pathophysiology. *Obstet Gynecol* 1998;**92**:1044–1055.
- Luke B, Brown MB, Wantman E, Stern JE, Toner JP, Coddington CC. Increased risk of large-for-gestational age birthweight in singleton siblings conceived with in vitro fertilization in frozen versus fresh cycles. *J Assist Reprod Genet* 2017;**34**:191–200.
- Maheshwari A, Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of frozen thawed versus fresh embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2012;**98**:368-377.e1-9.
- Mamelle N, Cochet V, Claris O. Definition of fetal growth restriction according to constitutional growth potential. *Biol Neonate* 2001;**80**:277–285.
- Mamelle N, Munoz F, Grandjean H. [Fetal growth from the AUDIPOG study. I. Establishment of reference curves]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1996;**25**:61–70.
- Marino JL, Moore VM, Willson KJ, Rumbold A, Whitrow MJ, Giles LC, Davies MJ. Perinatal outcomes by mode of assisted conception and sub-fertility in an Australian data linkage cohort. *PLoS ONE* 2014;**9**:e80398.

- Marpeau L, Lansac J, Teurnier F, Nguyen F, Collège national des sages-femmes (France), Association des sages-femmes enseignantes françaises. *Traité d'obstétrique*. 2010; Elsevier Masson: Issy-les-Moulineaux.
- Martin E. *Histoire des monstres: depuis l'antiquité jusqu'à nos jours*. 2002; Editions Jérôme Millon.
- Martins WP, Nastri CO, Rienzi L, Poel SZ van der, Gracia CR, Racowsky C. Obstetrical and perinatal outcomes following blastocyst transfer compared to cleavage transfer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2016;**31**:2561–2569.
- Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med* 2012;**9**:e1001356.
- McDonald SD, Murphy K, Beyene J, Ohlsson A. Perinatal outcomes of singleton pregnancies achieved by in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2005;**27**:449–459.
- Meddeb L. Méthodes de suivi de la santé des enfants nés après Fécondation In Vitro. Mise en place d'une cohorte monocentrique et évaluation de la croissance anthropométrique. 2015; Université Aix-Marseille: Marseille, France Available from: <http://www.theses.fr/s157965>.
- Meddeb L, Boyer M, Pauly V, Tourame P, Rossin B, Pfister B, Boyer P. [Procedure used to follow-up a cohort of IVF children. Interests and limits of tools performed to longitudinal follow up for a monocentric cohort]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2011;**59**:97–105.
- Meddeb L, Pauly V, Boyer P, Montjean D, Devictor B, Curel L, Seng P, Sambuc R, Gervoise Boyer M. Longitudinal growth of French singleton children born after in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. Body mass index up to 5 years of age. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2017;**65**:197–208.
- Ménézo YJ, Chouteau J, Torelló J, Girard A, Veiga A. Birth weight and sex ratio after transfer at the blastocyst stage in humans. *Fertil Steril* 1999;**72**:221–224.

- Menezo YJ, Guerin JF, Czyba JC. Improvement of human early embryo development in vitro by coculture on monolayers of Vero cells. *Biol Reprod* 1990;**42**:301–306.
- Menon S, Rives N, Mousset-Siméon N, Sibert L, Vannier JP, Mazurier S, Massé L, Duchesne V, Macé B. Fertility preservation in adolescent males: experience over 22 years at Rouen University Hospital. *Hum Reprod* 2009;**24**:37–44.
- Merviel P. *Assistance médicale à la procréation*. 2005; Éd. ESKA: Paris.
- Meyers DA, Bleecker ER, Holloway JW, Holgate ST. The Genetics of Asthma: Towards a Personalised Approach to Diagnosis and Treatment. *Lancet Respir Med* [Internet] 2014;**2**:405–415.
- Michaud P-A, Suris J-C, Viner R. The adolescent with a chronic condition : epidemiology, developmental issues and health care provision. 2007;Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/43775>.
- Miles HL, Hofman PL, Peek J, Harris M, Wilson D, Robinson EM, Gluckman PD, Cutfield WS. In vitro fertilization improves childhood growth and metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;**92**:3441–3445.
- Ministère des Solidarités de la Santé et de la Famille, Ecole de Santé Publique - Université Henri Poincaré, Nancy 1 - Faculté de Médecine. *Actes du séminaire préparatoire au plan visant à améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques. Santé publique, qualité de vie et maladies chroniques : attentes des patients et des professionnels* [Internet]. 2004;118. Direction Générale de la SantéAvailable from: social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_actes2005-2.pdf.
- Montagut J. Chapitre 39 - Don et accueil d'embryons. *Infertilité: prise en charge globale et thérapeutique* 2016; Elsevier Masson: Issy-les-Moulineaux.
- Montjean D, Courageot J, Altié A, Amar-Hoffet A, Rossin B, Geoffroy-Siraudin C, Tourame P, Boyer P. Normal live birth after vitrified/warmed oocytes intracytoplasmic sperm injection with immotile spermatozoa in a patient with Kartagener's syndrome. *Andrologia* 2014;

- Montjean D, Geoffroy-Siraudin C, Gervoise-Boyer M, Tourame P, Boyer P. Morphokinetics analysis of embryos derived from vitrified/warmed oocytes. *J Assist Reprod Genet* 2015;**32**:1615–1621.
- Moutel G. Evolution des pratiques d'autoconservation de sperme et de garde des embryons avant et après les lois de bioéthique de Juillet 1994 : Incidences sur l'organisation des centres d'assistance médicale à la procréation. 1997; Sorbonne: Paris, France Available from: http://www.ethique.sorbonne-paris-cite.fr/sites/default/files/these_moutel.pdf.
- Nardoza LMM, Júnior EA, Barbosa MM, Caetano ACR, Lee DJR, Moron AF. Fetal growth restriction: current knowledge to the general Obs/Gyn. *Arch Gynecol Obstet* [Internet] 2012;**286**:1–13.
- National ART Surveillance | Assisted Reproductive Technology (ART) | Reproductive Health | CDC 2017; Available from: <https://www.cdc.gov/art/nass/index.html>.
- Nwaru BI, McCleary N, Erkkola M, Kaila M, Virtanen SM, Sheikh A. Assisted reproductive technology and risk of asthma and allergy in the offspring: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016;**6**:e010697.
- Nygren KG, Andersen AN. Assisted reproductive technology in Europe, 1997. Results generated from European registers by ESHRE. European IVF-Monitoring Programme (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod* 2001;**16**:384–391.
- Olivennes F, Golombok S, Ramogida C, Rust J, Follow-Up Team. Behavioral and cognitive development as well as family functioning of twins conceived by assisted reproduction: findings from a large population study. *Fertil Steril* 2005;**84**:725–733.
- Olivennes F, Kerbrat V, Rufat P, Blanchet V, Fanchin R, Frydman R. Follow-up of a cohort of 422 children aged 6 to 13 years conceived by in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1997;**67**:284–289.
- Olivennes F, Rufat P, André B, Pourade A, Quiros MC, Frydman R. The increased risk of complication observed in singleton pregnancies resulting from in-vitro fertilization

- (IVF) does not seem to be related to the IVF method itself. *Hum Reprod* 1993;**8**:1297–1300.
- Ombelet W, De Sutter P, Van der Elst J, Martens G. Multiple gestation and infertility treatment: registration, reflection and reaction--the Belgian project. *Hum Reprod Update* 2005;**11**:3–14.
- Ombelet W, Van Robays J. Artificial insemination history: hurdles and milestones. *Facts Views Vis Obgyn* 2015;**7**:137–143.
- OMS | Anomalies congénitales WHO [Internet] 2015;Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/fr/>.
- ORS Rhône-Alpes. Les Malformations Congénitales en Rhône-Alpes. *Les Dossiers Santé - Environnement de l'ORS* [Internet] 2012;Available from: <http://www.ors-rhone-alpes.org/environnement/pdf/dossier8.pdf>.
- Paldi A. *20 ans de FIV 10 ans d'ICSI: Existe t-il un risque épigénétique pour le conceptus ? - Epigénèse et méthylation : quelle anomalies liées aux techniques in vitro?* 2003; Paris.
- Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992;**340**:17–18.
- Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012;**18**:485–503.
- Pandian Z, Marjoribanks J, Ozturk O, Serour G, Bhattacharya S. Number of embryos for transfer following in vitro fertilisation or intra-cytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;**7**:CD003416.
- Pelkonen S, Hartikainen A-L, Ritvanen A, Koivunen R, Martikainen H, Gissler M, Tiitinen A. Major congenital anomalies in children born after frozen embryo transfer: a cohort study 1995-2006. *Hum Reprod* 2014;**29**:1552–1557.
- Pelkonen S, Koivunen R, Gissler M, Nuojua-Huttunen S, Suikkari A-M, Hydén-Granskog C, Martikainen H, Tiitinen A, Hartikainen A-L. Perinatal outcome of children born after

- frozen and fresh embryo transfer: the Finnish cohort study 1995-2006. *Hum Reprod* 2010;**25**:914–923.
- Perloff WH, Steinberger E, Sherman JK. CONCEPTION WITH HUMAN SPERMATOZOA FROZEN BY NITROGEN VAPOR TECHNIC. *Fertil Steril* 1964;**15**:501–504.
- Perthus I, Amar E, De Vigan C, Doray B, Francannet C. Etat de lieux des registres de malformations congénitales en France en 2008. *BEH thématique* 28-29 [Internet] 2008;246–248 Available from: http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=1665.
- Pinborg A. Short and long-term outcomes in children born after assisted reproductive technologies (ART). *BJOG* 2018;
- Pinborg A, Henningsen AA, Loft A, Malchau SS, Forman J, Andersen AN. Large baby syndrome in singletons born after frozen embryo transfer (FET): is it due to maternal factors or the cryotechnique? *Hum Reprod* 2014;**29**:618–627.
- Pinborg A, Henningsen A-KA, Malchau SS, Loft A. Congenital anomalies after assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2013a;**99**:327–332.
- Pinborg A, Loft A, Romundstad LB, Wennerholm U-B, Söderström-Anttila V, Bergh C, Aittomäki K. Epigenetics and assisted reproductive technologies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016;**95**:10–15.
- Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Loft A, Aittomaki K, Söderström-Anttila V, Nygren KG, Hazekamp J, Bergh C. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013b;**19**:87–104.
- Pollet-Villard X, Lévy R. Epigénome et infertilité masculine. *Infertilité: prise en charge globale et thérapeutique* 2016;; p. 311–316. Elsevier Masson: Issy-les-Moulineaux.
- Ponjaert-Kristoffersen I, Bonduelle M, Barnes J, Nekkebroeck J, Loft A, Wennerholm U-B, Tarlatzis BC, Peters C, Hagberg BS, Berner A, et al. International collaborative study of intracytoplasmic sperm injection-conceived, in vitro fertilization-conceived, and

- naturally conceived 5-year-old child outcomes: cognitive and motor assessments. *Pediatrics* 2005;**115**:e283-289.
- Qin J, Sheng X, Wang H, Liang D, Tan H, Xia J. Assisted reproductive technology and risk of congenital malformations: a meta-analysis based on cohort studies. *Arch Gynecol Obstet* 2015;**292**:777–798.
- Qin J-B, Sheng X-Q, Wu D, Gao S-Y, You Y-P, Yang T-B, Wang H. Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes among singleton pregnancies after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2017;**295**:285–301.
- Rimm AA, Katayama AC. The impact of ART on major malformations is not known at this time. *J Assist Reprod Genet* 2012;**29**:699–700.
- Rimm AA, Katayama AC, Diaz M, Katayama KP. A meta-analysis of controlled studies comparing major malformation rates in IVF and ICSI infants with naturally conceived children. *J Assist Reprod Genet* 2004;**21**:437–443.
- Rimm AA, Katayama AC, Katayama KP. A meta-analysis of the impact of IVF and ICSI on major malformations after adjusting for the effect of subfertility. *J Assist Reprod Genet* 2011;**28**:699–705.
- Rolland M, Le Moal J, Wagner V, Royère D, De Mouzon J. Decline in semen concentration and morphology in a sample of 26 609 men close to general population between 1989 and 2005 in France. *Hum Reprod* [Internet] 2013;**28**:462–470.
- Romundstad LB, Romundstad PR, Sunde A, Düring V von, Skjaerven R, Gunnell D, Vatten LJ. Effects of technology or maternal factors on perinatal outcome after assisted fertilisation: a population-based cohort study. *Lancet* 2008;**372**:737–743.
- Rouget F. Régistre breton de malformations congénitales. 2012; Rennes Available from: http://www.cclinouest.com/JOSE/Page_2012/Rouget_registre_phrc_JOSE3.pdf.
- Rumbold AR, Moore VM, Whitrow MJ, Oswald TK, Moran LJ, Fernandez RC, Barnhart KT, Davies MJ. The impact of specific fertility treatments on cognitive development in childhood and adolescence: a systematic review. *Hum Reprod* 2017;**1**–19.

- Sagot P, Bechoua S, Ferdynus C, Facy A, Flamm X, Gouyon JB, Jimenez C. Similarly increased congenital anomaly rates after intrauterine insemination and IVF technologies: a retrospective cohort study. *Hum Reprod* 2012;**27**:902–909.
- Salam MT, Zhang Y, Begum K. Epigenetics and childhood asthma: current evidence and future research directions. *Epigenomics* 2012;**4**:415–429.
- Santos MA, Kuijk EW, Macklon NS. The impact of ovarian stimulation for IVF on the developing embryo. *Reproduction* 2010;**139**:23–34.
- Sazonova A, Källen K, Thurin-Kjellberg A, Wennerholm U-B, Bergh C. Obstetric outcome after in vitro fertilization with single or double embryo transfer. *Hum Reprod* 2011;**26**:442–450.
- Schaub B, Plavonil C, Janky E, Delver E, Multignier L. Le Registre des Malformations des Antilles (REMALAN). *Cire Antilles Guyane - Le bulletin de veille sanitaire* [Internet] 2010;9–12 Available from: http://invs.santepubliquefrance.fr/publications/bvs/antilles_guyane/2010/bvs_ag_2010_10.pdf.
- Schieve LA, Rosenberg D, Handler A, Rankin K, Reynolds MA. Validity of self-reported use of assisted reproductive technology treatment among women participating in the Pregnancy Risk Assessment Monitoring System in five states, 2000. *Matern Child Health J* 2006;**10**:427–431.
- Seggers J, Walle HEK de, Bergman JEH, Groen H, Hadders-Algra M, Bos ME, Hoek A, Haadsma ML. Congenital anomalies in offspring of subfertile couples: a registry-based study in the northern Netherlands. *Fertil Steril* 2015;**103**:1001-1010.e3.
- Shaikh M. Epidémiologie des cardiopathies congénitales à l'île de La Réunion: étude rétrospective de 2002 à 2011 au sein du registre des malformations congénitales membre Eurocat. 2014; Available from: <http://pepite.univ-lille2.fr/notice/view/UDSL2-workflow-2697>.
- Shankaran S. Outcomes from infancy to adulthood after assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2014;**101**:1217–1221.

- Shaulov T, Belisle S, Dahan MH. Public health implications of a North American publicly funded in vitro fertilization program; lessons to learn. *J Assist Reprod Genet* 2015;**32**:1385–1393.
- Shechter-Maor G, Czuzoj-Shulman N, Spence AR, Abenhaim HA. The effect of assisted reproductive technology on the incidence of birth defects among livebirths. *Arch Gynecol Obstet* 2018;
- Simeoni U, Bocquet A, Briend A, Chouraqui JP, Darmaun D, Dupont C, Feillet F, Frelut ML, Girardet JP, Goulet O, *et al.* L'origine précoce des maladies chroniques de l'adulte. *Archives de Pédiatrie* [Internet] 2016;**23**:443–446.
- Step toe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 1978;**2**:366.
- Sutcliffe AG, Taylor B, Saunders K, Thornton S, Lieberman BA, Grudzinskas JG. Outcome in the second year of life after in-vitro fertilisation by intracytoplasmic sperm injection: a UK case-control study. *Lancet* 2001;**357**:2080–2084.
- Taboulet F. Don d'ovocytes et tourisme procréatif : comment sortir de l'impasse ? *Médecine & Droit* [Internet] 2014;**2014**:40–45.
- Takeshima K, Jwa SC, Saito H, Nakaza A, Kuwahara A, Ishihara O, Irahara M, Hirahara F, Yoshimura Y, Sakumoto T. Impact of single embryo transfer policy on perinatal outcomes in fresh and frozen cycles-analysis of the Japanese Assisted Reproduction Technology registry between 2007 and 2012. *Fertil Steril* 2016;**105**:337-346.e3.
- Trounson A, Mohr L. Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo. *Nature* 1983;**305**:707–709.
- Tsatsaris V, Lansac J, Descamps P, Cabrol D, Fumat C, Collège national des gynécologues et obstétriciens français. *Le retard de croissance intra-utérin aspects cliniques et fondamentaux*. 2012; Elsevier Masson: Issy-les-Moulineaux.
- Tuck SM, Yudkin PL, Turnbull AC. Pregnancy outcome in elderly primigravidae with and without a history of infertility. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;**95**:230–237.

- Ujházy E, Mach M, Navarová J, Brucknerová I, Dubovický M. Teratology – past, present and future. *Interdisciplinary Toxicology* [Internet] 2013;**5**:163–168.
- Urbina MT. RED LATINOAMERICANA DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA. 2016;Available from: <https://www.interciencia.net/wp-content/uploads/2017/10/145-editorial-es.pdf>.
- Vermeiden JPW, Bernardus RE. Are imprinting disorders more prevalent after human in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection? *Fertil Steril* 2013;**99**:642–651.
- Vidal M, Vellvé K, González-Comadran M, Robles A, Prat M, Torné M, Carreras R, Checa MA. Perinatal outcomes in children born after fresh or frozen embryo transfer: a Catalan cohort study based on 14,262 newborns. *Fertil Steril* 2017;
- Wardlaw TM, World Health Organization, UNICEF, editors. *Low birthweight: country, regional and global estimates*. 2004; WHO ; UNICEF: Geneva : New York.
- Warkany J. *Congenital Malformations: Notes and Comments*. 1975; Year Book Medical Publishers.
- Weissmann-Brenner A, Simchen MJ, Zilberberg E, Kalter A, Weisz B, Achiron R, Dulitzky M. Maternal and neonatal outcomes of large for gestational age pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;**91**:844–849.
- Wen J, Jiang J, Ding C, Dai J, Liu Y, Xia Y, Liu J, Hu Z. Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2012;**97**:1331-1337.e1-4.
- Wennerholm U-B, Henningsen A-KA, Romundstad LB, Bergh C, Pinborg A, Skjaerven R, Forman J, Gissler M, Nygren KG, Tiitinen A. Perinatal outcomes of children born after frozen-thawed embryo transfer: a Nordic cohort study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod* 2013;**28**:2545–2553.
- WHO. WHO | Chronic diseases and health promotion. *WHO* [Internet] 2017;Available from: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>.
- WHO Technical Consultation Towards the Development of a Strategy for Promoting Optimal Fetal Development. *Promoting optimal fetal development Report of a technical*

- consultation [Internet]. 2006;Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/43494>.
- Wilcox AJ. On the importance--and the unimportance--of birthweight. *Int J Epidemiol* 2001;**30**:1233–1241.
- World Health Organization, Onis M de, Weltgesundheitsorganisation, editors. *WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age ; methods and development*. 2006; WHO Press: Geneva.
- Yang IV, Schwartz DA. Epigenetic mechanisms and the development of asthma. *J Allergy Clin Immunol* [Internet] 2012;**130**:1243–1255.
- Zegers-Hochschild F, Schwarze JE, Crosby JA, Musri C, Souza M do CB de. Assisted reproductive technologies (ART) in Latin America: The Latin American Registry, 2011. *JBRA Assisted Reproduction* [Internet] 2013;**17**..
- Zegers-Hochschild F, Schwarze JE, Crosby JA, Musri C, Urbina MT. Assisted reproductive techniques in Latin America: The Latin American Registry, 2014. *JBRA Assisted Reproduction* [Internet] 2017;**21**..
- Zhu JL, Basso O, Obel C, Bille C, Olsen J. Infertility, infertility treatment, and congenital malformations: Danish national birth cohort. *BMJ* 2006;**333**:679.
- Zhu JL, Obel C, Hammer Bech B, Olsen J, Basso O. Infertility, infertility treatment, and fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 2007;**110**:1326–1334.

ANNEXES

Annexe 1	Communication orale ESHRE 2015 - Syndrome de Hyperstimulation	179
Annexe 2	Communication orale et écrite FFER 2015 - Vitrification et réchauffement ovocytaire.....	180
Annexe 3	Communication écrite FFER 2014 - Anomalies congénitales	181
Annexe 4	Communication écrite ESHRE 2018 - Hypotrophie et hypertrophie	182
Annexe 5	Avis favorable CPP Sud Méditerranée II - Enquête EMCeFIV	183
Annexe 6	Résumé du protocole - Enquête EMCeFIV.....	185
Annexe 7	Protocole de Recherche - Enquête EMCeFIV	189
Annexe 8	Documents complémentaires - Enquête EMCeFIV	223
Annexe 9	Autorisation des académies - Enquête EMCeFIV.....	250

Annexe 1 Communication orale ESHRE 2015 - Syndrome de Hyperstimulation

*Cette communication a été réalisée par le Dr Pierre Boyer

Abstracts of the 31st Annual Meeting of ESHRE, Lisbon, Portugal, 14 June – 17 June, 2015

but also in nurses. No previous experience in ultrasound scanning is needed to become proficient in 3D folliculometry, making 3DTVUS a promising tool to improve the professional reach of nurses with beneficial implications for both the personnel and the ART center.

Study funding/competing interest(s): Funding by hospital/clinic(s).

Trial registration number: NA.

Keywords: 3D ultrasound, nurses training, folliculometry

O-052 Hospitalisation for ovarian hyperstimulation syndrome: prevalence and risk factors in a monocentric cohort study

A. Beltran Anzola¹, A. Amar-Hoffet¹, D. Montjean¹, V. Lubin¹, C. Geoffroy-Siraudin¹, **P. Boyer¹**, M. Gervoise-Boyer¹

¹Hopital Saint Joseph, Service de Medecine et de Biologie de la Reproduction, Marseille, France

Study question: How important is the prevalence and risk factors of hospitalisation for ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) in women undergoing induction of ovulation for *in vitro* fertilization in an IVF centre?

Summary answer: Results showed a low prevalence (17/867 patients) of hospitalization for OHSS with a short mean duration 4.75 ± 3.10 in patients undergoing induction of ovulation for *in vitro* fertilization. All cases with hospitalization, moderate capillary leak syndrome, ascites with or without hydrothorax were recorded. Neither hepatic, cardiac or thrombosis complications were observed.

What is known already: OHSS is a complication of hormonal IVF treatment, two clinical entities are known, early and late OHSS. Early OHSS that is the most iatrogenic can be predicted based on patient risk factors (e.g., polycystic ovary syndrome) and adapted ovulation stimulation or delayed transfers can be proposed to these patients. Late OHSS occurs after embryonic implantation and is prevented by single embryo transfer. Despite the precaution taken, severe OHSS cases were recorded.

Study design, size, duration: It was a 2-year observational study including 867 patients who benefited IVF treatment in a French Center. Cycles with hospitalization ($n = 17$) for OHSS were included in the "cases group" and were compared with cycles without hospitalization ($n = 1082$) based on following criteria: $E2 > 900$ pg/mL and number of oocyte at pick up > 4 .

Participants/materials, setting, methods: Database was obtained using medical records. Each patient was monitored at least 5 weeks after treatment, and longer when pregnancy occurred. Descriptive analysis of the population was performed and χ^2 , fisher-exact-test or student-test analysis used to compare hospitalized for OHSS and non hospitalized cases.

Main results and the role of chance: There were 1099 cycles with ovarian follicles pick up, 17 patients (1.54%) were hospitalized for OHSS. These patients were younger ($p = 0.017$) and displayed more dysovulation ($p = 0.015$) than others. They have more frequently received a recombinant FSH than urinary FSH ($p = 0.010$). Number of oocytes were significantly more important in hospitalised cases ($p < 0.001$). There is no agonist short protocol in the cases group, neither statistical difference using long agonist protocol. The mean number of transferred embryo is less important in cases group ($p < 0.001$). Pregnancy rate per transfer was not significantly different. All patients hospitalized presented pain and ascites. Four of them were hospitalised for pleural effusion. Risk factors of OHSS were identified for three patients; one for previous uncontrolled response, and the others for polycystic ovary syndrome.

Limitations, reason for caution: The risk factors of OHSS in women undergoing induction of ovulation for IVF are consistent with literature, but a multicentric study is required to confirm the role of urinary FSH in limiting hospitalization. Increasing number of participant would allow evaluating the implication of body mass index in OHSS severity.

Wider implications of the findings: For patient with risk factors, we propose short ovarian stimulation protocols, single embryo transfer or postponed transfer to limit hospitalisation. The development of vitrification had a key role to play in the management of patients at risk of OHSS either by embryo freezing or by oocyte vitrification. The next step is to define the best strategy: oocyte or embryo preservation.

Study funding/competing interest(s): Funding by hospital/clinic(s) – Hopital Saint Joseph.

Trial registration number: NA.

Keywords: hospitalisation, OHSS, IVF, risk factors

O-053 Fertility awareness in the Flemish population: optimism can be disadvantageous

L. Delbaere¹, T. Vanderplancke¹, A. Bogaerts², V. Provoost³, P. De Sutter⁴, T. Tyden⁵

¹Vives University College, Nursing/Midwifery, Kortrijk, Belgium

²KHLim University College, Nursing/Midwifery, Hasselt, Belgium

³Ghent University, BioEthics, Ghent, Belgium

⁴Ghent University, Obstetrics, Ghent, Belgium

⁵Uppsala University, Public Health, Uppsala, Sweden

Study question: Do Flemish adolescents, students and people of reproductive age have sufficient fertility-related knowledge in order to make informed decisions?

Summary answer: There is a lack of fertility-related knowledge within the Flemish population. Adolescents, students and people of reproductive age overestimate both their fertility and the efficacy of assisted reproduction.

What is known already: Similar studies have been performed in student-populations. Our results confirm earlier findings. Our study is the first in the Flemish (Belgian) population and the first study including results of adolescents and people of reproductive age.

Study design, size, duration: This study has a cross-sectional design. We included 989 adolescents (mean age 15 years), 348 students (mean age 23 years) and 374 persons of reproductive age (mean age 35 years, range 25–45 years).

Participants/materials, setting, methods: Adolescents were recruited at school (different education types). Students were recruited at their University College or at their University. People of reproductive age were randomly addressed in hospitals, sports facilities, play courts and shops. The Swedish Fertility Awareness Questionnaire (Lampic, 2006) was translated and adapted according to the study group.

Main results and the role of chance: The majority of Flemish adolescents, students and people of reproductive age believe that female fertility starts to decline after the age of 35 years. More than 50% of Flemish adolescents believe that there is a marked decrease in female fertility after age 50. Thirty-five percent of Flemish students believe there is a marked decrease in female fertility at age 40–44, 12% think there is a marked decrease at age 45–49 and 20% think there is only a marked decrease after the age of 50. Similar results are found in people of reproductive age. The majority of the Flemish population believes that there is a 40–100% chance to become pregnant in one ART-cycle.

Limitations, reason for caution: Schools were randomly selected, but participating schools were located in only two (out of five) provinces of Flanders. The difficulty-level of the questionnaire was possibly too high for the adolescents.

Wider implications of the findings: These results indicate that more education is needed in fertility-related factors. Increased knowledge is desired in order to allow informed decisions in family planning. Lack of knowledge may contribute to the tendency to postpone parenthood in Western countries.

Study funding/competing interest(s): Funding by national/international organization(s) – Praktijkgericht Wetenschappelijk Onderzoek (PWO).

Trial registration number: NA.

Keywords: fertility awareness, knowledge, maternal age

O-054 Nursing use of failure mode and effects analysis (FMEA) to review incident reports in an infertility clinic

G. De Franco¹, T. Skuza¹

¹Mount Sinai Hospital, CFRH, Toronto, Canada

Study question: The objective of the study is to review and analyze, using FMEA, all incident reports submitted to the hospital safety reporting database primarily focusing on ART lab /nursing communication.

Summary answer: Thirty-three percent of the incident reports were related to failure in communication between nursing and laboratory staff. Eight percent of the incidents were classified as severe; however, the majority were classified as mild.

What is known already: Communication is key to the delivery of safe, quality care in a medical setting. The complexity of a IVF clinic together with its rapidly changing technology, can complicate the exchange of information among different care providers. FMEA is a risk assessment tool designed to identify failure that may occur in a process in order to understand how and why mistakes happen.

Study design, size, duration: Review of incidents reports submitted between December 2013 and November 2014. Seventy-three incident reports filed.

Etat de santé à la naissance des 50 premiers enfants nés après vitrification ovocytaire

Any BELTRAN^{a,b}, Cendrine GEOFFROY-SIRAUDIN^b, Debbie MONTJEAN^b, Vanessa PAULY^{ac}, Marie GERVOISE BOYER^b, Aurélie AMAR-HOFFET^b, Pierre BOYER^b

^aUNIVERSITÉ AIX MARSEILLE - DÉPARTEMENT DE SANTÉ PUBLIQUE ET MALADIES CHRONIQUES, ^bSERVICE DE MEDECINE ET BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION - HOPITAL SAINT JOSEPH DE MARSEILLE, ^cASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE MARSEILLE

Introduction.

La vitrification ovocytaire ouvre la voie à une meilleure prise en charge en Assistance Médicale à la Procréation (AMP), à un renouveau du don d'ovocyte et de la préservation de la fertilité féminine (1). Cette nouvelle technique permet de réduire le nombre d'embryons conservés, ce qui répond à l'article 31 de la Loi de Bioéthique du 7 juillet 2011. Après trois années de mise en place de la vitrification ovocytaire dans notre centre d'AMP, nous décrivons les caractéristiques à la naissance d'enfants conçus après micromanipulation sur des ovocytes autologues vitrifiés puis réchauffés, et nous les comparons à celles d'enfants nés après micromanipulation sur ovocytes frais.

Résultats.

Les données analysées ne montrent pas de différence significative entre les enfants nés après l'utilisation de la vitrification d'ovocyte et ceux nés après micromanipulation sur ovocytes frais (Figure n°1 et Tableau n°1)

Figure No.1. Description des caractéristiques maternelles, des données obstétricales et des caractéristiques des enfants

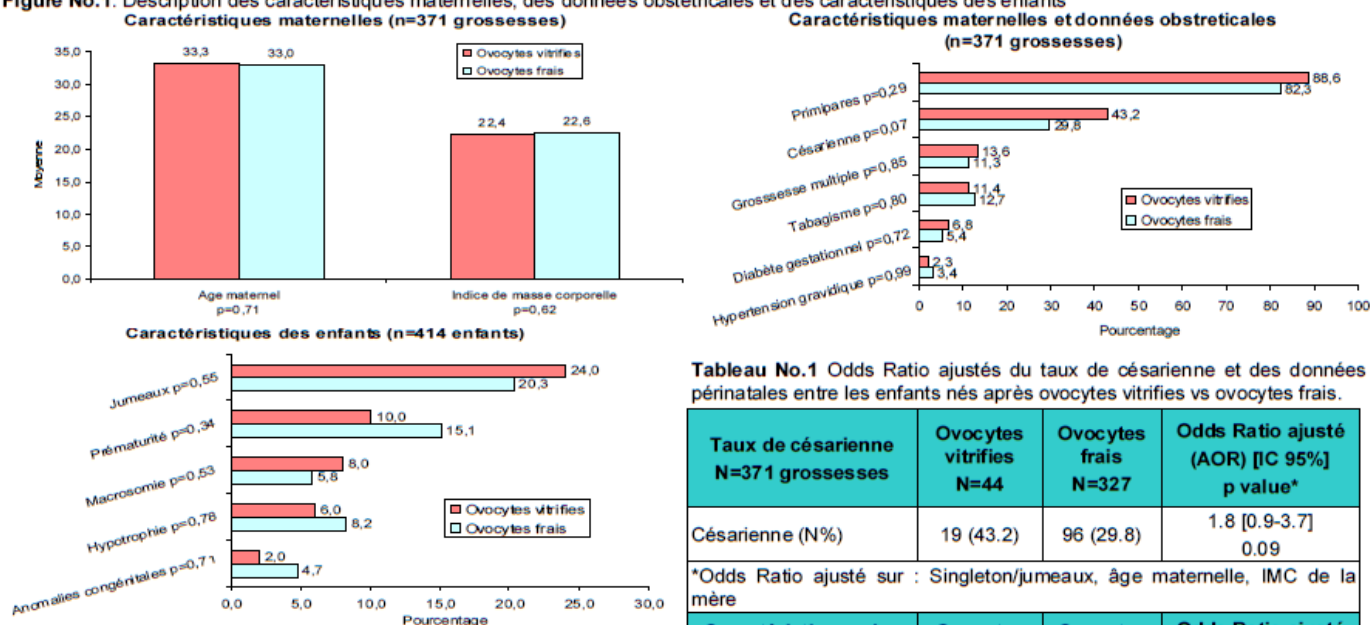


Tableau No.1 Odds Ratio ajustés du taux de césarienne et des données périnatales entre les enfants nés après ovocytes vitrifiés vs ovocytes frais.

Taux de césarienne N=371 grossesses	Ovocytes vitrifiés N=44	Ovocytes frais N=327	Odds Ratio ajusté (AOR) [IC 95%] p value*
Césarienne (N%)	19 (43.2)	96 (29.8)	1.8 [0.9-3.7] 0.09
*Odds Ratio ajusté sur : Singleton/jumeaux, âge maternelle, IMC de la mère			
Caractéristiques des enfants N=414 enfants	Ovocytes vitrifiés N=50	Ovocytes frais N=364	Odds Ratio ajusté (AOR) [IC 95%] p value*
Prématurité (<37SA) (N%)	5 (10.0)	55 (15.1)	0.5 [0.1-1.7] 0.26
Macrosomie (>4000g) (N%)	4 (8.0)	21 (5.8)	1.6 [0.5-5.1] 0.41
Hypotrophie (N%)	3 (6.0)	30 (8.2)	0.7 [0.2-2.3] 0.53
Anomalies congénitales (N%)	1 (2.0)	15 (4.7)	0.5 [0.1-3.7] 0.46
*Odds Ratio ajusté sur : Singleton/jumeaux, âge maternelle, IMC de la mère, parité			

Discussion et Conclusions.

Cette étude montre que les caractéristiques à la naissance des enfants conçus par micromanipulation sur ovocytes vitrifiés puis réchauffés ne semblent pas être différentes de celles des enfants issus de micromanipulation sur des ovocytes frais.

L'augmentation de fréquence des macrosomies n'est pas apparue statistiquement significative, cependant la question reste d'actualité au regard de ce qui a été récemment évoqué chez les enfants nés après réchauffement d'embryon congelé (2). Ces données sont rassurantes et en accord avec les données espagnoles déjà publiées (3) et confirment l'intérêt de la technique dans une prise en charge autologue. Ce travail doit être poursuivi et des études multicentriques et à plus long terme doivent être envisagées, comme nous l'avons déjà initié pour les autres méthodes d'AMP.

Références.

- [1] Boyer P, Tourame P, Gervoise-Boyer M. Oocyte vitrification and its impact on the clinical practice of assisted reproduction. *Gynecol Obstet Fertil*. 2012; Nov;40(11):687-90.
- [2] Pinborg A, Henningsen AA, Loft A, Malchau SS, Forman J, Andersen AN. Large baby syndrome in singletons born after frozen embryo transfer (FET): is it due to maternal factors or the cryotechnique? *Hum Reprod* 2014; 29:618-627.
- [3] Cobo A, Serra V, Garrido N, Olmo I, Pellicer A, Remohi J. Obstetric and perinatal outcome of babies born from vitrified oocytes. *Fertil Steril* 2014; 102:1006-1015.

Analyse descriptive des principales malformations rencontrées dans une cohorte monocentrique d'enfants issus de fécondation in vitro avec ou sans micromanipulation

Any BELTRAN^a, Dr Marie GERVOISE BOYER^b, Dr Pierre BOYER^b

^aUNIVERSITE AIX MARSEILLE, ^bSERVICE DE MEDECINE ET BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION. HOPITAL SAINT-JOSEPH DE MARSEILLE.

Introduction.

En France 1.6% d'enfants nés vivants ont été conçus par Fécondation In Vitro (FIV) ou après micromanipulation (ICSI) en 2011 [1]. La surveillance des malformations chez ces enfants reste une question d'actualité. L'association des facteurs qui sont liés à l'infertilité du couple ainsi qu'aux procédures de l'AMP (la stimulation, les milieux et la durée de la culture, la congélation des ovocytes ou des embryons, la manipulation de gamètes...), peuvent contribuer à augmenter le risque des malformations chez ces enfants [2]. L'objectif de cette communication est d'apporter une analyse descriptive des principales malformations retenues selon le codage de l'Eurocat au sein d'une cohorte d'enfants FIV-ICSI et de les comparer à une population de référence.

Matériels et Méthodes.

Une cohorte monocentrique de 2498 enfants nés vivants après FIV (n=1336) et ICSI (n=1162) entre 1995 et 2009 a été incluse dans l'analyse. Les données de malformations ont été obtenues à partir de documents collectés auprès des parents ou des services hospitaliers (carnet de santé, compte rendus et questionnaires) et codés avec les recommandations du registre des malformations congénitales de l'Eurocat. Le groupe de référence a été déterminé à partir de ce registre tenu à Paris, dans la même période, chez 462924 enfants.

Résultats.

La prévalence pour 10000 naissances vivantes de l'ensemble des malformations parmi les enfants de la cohorte est de 324,25 (IC95% 257,55-398,80 n = 81), celle du groupe de référence est de 222,9 (IC95% 218,62-227,23 n = 10319). La différence est significative entre les deux populations (OR 1,47 IC95% 1,18-1,84 p<0.001), mais ce n'est plus le cas en excluant les naissances multiples (OR 1,21 IC95% 0,89-1,6). La différence de prévalence des malformations entre les enfants singletons (41/1569) et les enfants issus de grossesses multiples (39/929) est significative (OR 1,59 IC95% 1,02-2,48 p=0.02), les 929 enfants issus de grossesses multiples se répartissent en 896 jumeaux et 33 triples. L'analyse des différents sous groupes des malformations fait apparaître une différence significative pour la prévalence des cardiopathies congénitales chez les enfants issus de grossesse multiples (p<0.01) et celle des syndromes génétiques et micro délétions (p<0.01) aussi bien chez les singletons que chez les jumeaux. Il n'existe pas de différence significative entre les 2 sous groupes d'enfants atteints de malformation FIV (n=40) et ICSI (n=41), p=0.26 et Filles (n=40) et Garçons (n=41), p=0.52.

Tableau No.1. Description des malformations dont la prévalence est significativement augmentée chez les enfants de la cohorte FIV/ICSI

Malformation	Sexe	Enfants FIV	Enfants ICSI	Prév. groupe FIV/ICSI	Prév. groupe Référence	p (OR IC95%)
Cardiopathie congénitale 12 singletons 12 multiples	F=14	1. Communication inter ventriculaire (CIV) hypoplasie aorte et hydronéphrose 2. CIV musculaire 3. CIV musculaire (Jumelle) 4. CIV péri membraneuse (Jumelle) 5. CIV avec hypertrophie du ventricule droit (jumelle)	1. Canal artériel 2. Communication inter auriculaire (CIA) et agénésie du rein gauche 3. CIV membraneuse 4. CIV péri membraneuse (Jumelle) 5. Canal atrio-ventriculaire partiel (Jumelle) 6. CIA (Jumelle) 7. CIV membraneuse (Triplette) 8. CIV musculaire (Jumelle) 9. CIA	96,07 (IC95% 61,54-138,45) (n=24)	56,96 (IC95% 54,81-59,18) (n=2637)	p<0,01 OR 1,69 (IC95% 1,13-2,53) Singletons: OR 1,35 (IC95% 0,76-2,39) Multiples: OR 2,28 (IC95% 1,29-4,03)
	M=10	1. Cardiopathie non précisée 2. CIA (Jumelle) 3. CIV membraneuse 4. Tétralogie de Fallot (Jumelle) 5. Tétralogie de Fallot	1. Transposition des Gros Vaisseaux (Jumelle) 2. Ventricule droit à double issue (VDD), CIV et CIA 3. CIV 4. Coarctation aorte (Jumelle) et CIV 5. Transposition des Gros Vaisseaux			
Syndromes génétiques et micro délétions 4 singletons 2 jumeaux	F=1	1. Syndrome de Di George (Jumelle) avec atésie de l'artère pulmonaire, fente palatine et héli vertèbre				p <0,01 OR 9,28 (IC95% 3,33-20,83)
	M=5	1. Syndrome branchio-oto-rénal avec hypoplasie rénale et surdité partielle, mutation génétique familiale récessive 2. Agénésie du rayon radial bilatérale, hyperlaxité ligamentaire, retard mental, dilatation de l'aorte, surdité et hydronéphrose bilatérale sur anomalie implantation des uretères	1. Syndrome d'Alagille Mutation de novo JAGGED1 avec atésie de l'artère pulmonaire, dysmorphie faciale, cholestase hépatique 2. Syndrome de Pena-Shokeir avec mains en coupe vents, pieds bots, syndrome subocclusif, 46 XX (recherche Prader Willi, X fragile, Steinert, amyotrophie spinale négatifs) 3. Syndrome de Williams avec retard de croissance, dysmorphie faciale, hypercalcémie congénitale et retard psychomoteur.(Jumelle)	24,01 (IC95% 8,69-47,19) (n=6)	2,59 (IC95% 2,15-3,10) (n=120)	Singletons: OR 9,85 (IC95% 2,63-25,94) Jumeaux: OR 8,62 (IC95% 1,03-31,94)
Séquences tératogènes 2 singletons	F=1	1. Maladie des brides amniotiques avec hypoplasie ou aplasie de plusieurs phalanges aux membres supérieurs et inférieurs		8,00 (IC95% 0,77-23,08) (n=2)	1,04 (IC95% 0,76-1,37) (n=48)	p =0,02 OR 7,72 (IC95% 0,90-29,49)
	M=1		1. Syndrome de régression caudale avec micro colon, rein pelvien et héli vertèbres			

Discussion et Conclusions.

Le groupe de référence a été choisi pour l'étendue de la couverture de l'enregistrement dans le temps en raison de l'absence de données équivalentes en région PACA. Les syndromes génétiques et micro délétions semblent être plus fréquents en AMP, la technique FIV ou ICSI et la gémellarité ne sont pas des facteurs d'influence. Ces résultats renforcent l'hypothèse que le terrain familial et l'infertilité joue un rôle sur cette catégorie de malformation [2]. Les cardiopathies sont significativement augmentées dans les grossesses multiples et les cardiopathies conotruncales ne sont représentées que chez les garçons sans que l'on puisse avancer une hypothèse causale. Les séquences tératogènes paraissent plus fréquentes chez les enfants de l'AMP, cependant le nombre d'individus est trop limité pour conclure. L'augmentation globale de la prévalence des malformations est liée à la gémellarité dans cette cohorte d'enfants FIV-ICSI ce qui est rassurant et confirme le bien fondé du transfert d'embryon unique.

Références.

[1] Agence de la Biomédecine. Activité d'Assistance Médicale à la Procréation 2011 [Internet]. 2011. Available from: <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2012/donnees/procreation/01-amp/pdf/amp.pdf>
[2] Hansen M, Kurinczuk J, Milne E, de Klerk N, Bower C. Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2013;19(4):330-53.

P-753

HOPITAL
SAINT JOSEPH
MARSEILLEFaculté
de Médecine
Aix-Marseille UniversitéAssistance Publique
Hôpitaux de Marseille

AUDIPOG

No differences found of Small for Gestational Age (SGA)

between Fresh Embryo Transfer (ET) babies and Spontaneously Conceived (SC) ones

BOYER Pierre, BELTRAN ANZOLA Any, PAULY Vanessa, SAMBUC Roland, RIVIERE Olivier, VENDITTELLI Françoise, GERVOISE-BOYER Marie

Introduction

The literature shows that singletons born after a fresh ET conceived after In Vitro Fertilization either with or without micromanipulation IntraCytoplasmic Sperm Injection have an increased risk of low birth weight under 2500g, preterm birth before 37 gestational weeks, congenital anomalies and SGA, compared to singletons born after SC (1). Several studies suggest that the increase for SGA in babies born after fresh ET could be due to the ovarian stimulation (2).



Results

Maternal Characteristics and Perinatal outcomes	Fresh ET N= 1961	SC N= 5883	p value
Maternal characteristics			
Age (y) Mean±SD	32.8 (±4.4)	32.8 (±4.4)	-
Obesity n(%)	83 (5)	313 (7)	0.360
Smoking behaviour n(%)	206 (11)	524 (12)	0.246
Nulliparous n(%)	1723 (88)	5169 (88)	-
Gestational diabetes n(%)	91 (5)	294 (6)	0.043
Caesarean section n(%)	506 (28)	1396 (24)	0.616
High blood pressure n(%)	85 (5)	236 (5)	0.526
Perinatal outcomes:			
Male sex n(%)	968 (49)	2904 (49)	-
Preterm Birth <37 Weeks n(%)	161 (8)	411 (7)	0.071
Birth weight (g) Mean±SD	3206.1 (±555.6)	3233.7 (±547.5)	0.054
Low Birth Weight (<2500g) n(%)	168 (9)	412 (7)	0.021
SGA <5th percentile n(%)	135 (7)	399 (7)	0.856



Cleavage stage N(%)	Fresh ET N=1028	SC n=3084	P value*
Preterm Birth <37 weeks	85 (8.3)	243 (7.9)	0.695
Birthweight (g)			
Means ±SD	3196.3 (±549.1)	3209.4 (±558.5)	0.509
SGA < 5th percentile	74 (7.2)	208 (6.7)	0.597
LGA >95th percentile	36 (3.5)	96 (3.1)	0.514
Macrosomia >4000g	54 (5.3)	167 (5.4)	0.841
Low Birth Weight <2500g	93 (9.0)	231 (8.0)	0.110

*Non-adjusted sub-analysis

Discussion

In univariate and multivariate analyses, SGA incidence was similar between singletons born after fresh ET or after SC. This result contrasts with previous reports and could be explained by a higher rate of embryos transfer at D5 in our sample (47.6% vs 27.0% at national level). Indeed, a transfer at D5 is nearest to the physiology of implantation and according to the literature (3), this transfer could increase the birth weight and the preterm birth. However, our results showed that this transfer, increase the preterm birth but not the birth weight.

Selected matching criteria could also explaining this absence of SGA risk after fresh ET. In fact, these factors are known to influence the birth weight, which makes our two populations more similar than as ones compared in the literature. This similarity allows controlling the possible confounding factors that could bias the results.

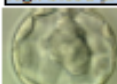
Material and Methods

The study design was a French historical exposed and unexposed cohort of singletons conceived after Fresh ET (exposed group) matched to singletons born after a SC (unexposed group). The exposed group includes 1961 singletons conceived after IVF or ICSI between 1995 and 2015. The unexposed group is composed of 5883 singletons issued from AUDIPOG sentinel network, and born in the same period.

A total of 7844 singletons are concerned (>22 weeks or ≥500g). Three babies born after a SC were matched on: year of birth, sex, maternal age and parity. A univariate analysis using Generalized Estimating Equations (GEE) for correlated data was performed to compare maternal background, obstetric parameters until delivery and perinatal outcomes. To analyse the factors influencing the incidence of SGA, a multivariate analysis using GEE were performed. We performed a multiple imputation method for missing data.



Factors influencing SGA N(%)	SGA n= 534	Eutrophic n=7032	aOR [95%CI]
Procedure			
Fresh ET	135 (25)	1753 (25)	1.0 [0.8-1.3]
SC	399 (75)	5279 (75)	
Maternal age (mean±SD)	33.1 (±4.6)	32.8 (±4.4)	1.1 [1.0-1.2]
Maternal underweight	78 (15)	712 (10)	1.5 [1.1-2.1]
Maternal smoking behaviour	86 (16)	623 (9)	1.9 [1.4-2.4]
Multiparous	34 (6)	866 (12)	0.5 [0.3-0.7]
High blood pressure	50 (9)	262 (4)	2.4 [1.8-3.4]



Blastocyst stage N(%)	Fresh ET N=933	SC n=2799	P value*
Preterm Birth <37 weeks	76 (8.1)	168 (6.0)	0.020
Birthweight (g)			
Means ±SD	3216.9 (±562.7)	3260.4 (±534.1)	0.035
SGA < 5th percentile	61 (6.5)	191 (6.8)	0.766
LGA >95th percentile	37 (4.0)	109 (3.9)	0.937
Macrosomia >4000g	61 (6.5)	189 (6.8)	0.820
Low Birth Weight <2500g	75 (8.0)	181 (7.0)	0.090

*Non-adjusted sub-analysis

As the literature has already described, our results also showed that increase of SGA incidence was influenced by a low rate of multiparity, an advanced maternal age, a maternal underweight, a maternal smoking behaviour and a high blood pressure induced by pregnancy. We also used the 5th percentile to define SGA instead of 10th used by most studies. This definition allows identifying to higher morbidity related to birth weight (4).

References

- Pandey S et al. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2012;18:485-503.
- Uu S et al. High oestradiol concentration after ovarian stimulation is associated with lower maternal serum beta-HCG concentration and neonatal birth weight. Reprod Biomed Online 2017;35:389-396.
- Martins WP et al. Obstetrical and perinatal outcomes following blastocyst transfer compared to cleavage transfer: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod 2016;31:2561-9.
- Clayton PE et al. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:304-30.

Annexe 5 Avis favorable CPP Sud Méditerranée II - Enquête EMCeFIV



Comité de Protection des Personnes Sud-Méditerranée II

Vincent PRADEL *Président*
Mme Elodie CANUT *Vice-président*
Bertrand DUSSOL *Secrétaire Général*

AVIS

Membres titulaires & suppléants

Collège technique

- Personnes qualifiées en recherche:

Bertrand DUSSOL
Pierre-Henri ROLLAND
Vincent PRADEL (méthodologiste)
Houmri BAGHDADI
Laurent BOYER (méthodologiste)
Gérard POPOVICI

- Médecins généralistes

Claude SICHEL
Pierre REYES

- Pharmaciens hospitaliers

Stéphane HONORE

- Infirmières

Marie RAFFRAY
Patrick BOANICHE

Collège social

- Personnes qualifiées en éthique

Dominique TAILLEFER
Michel CAILLOL

- Psychologues

Janine RICOEUR
Frédérique VINCENT

- Travailleurs sociaux

Gilbert NAURAYE
Isabelle LABAT

- Juristes

Elodie CANUT
Delphine BOH-BOT
Jean-Pierre VIDAL
Virginia ALDIAS LOUSTIER

- Représentants d'associations et usagers

Patrick D'ANGIO
Jean ACCIARO
René HULIN

Le Comité de Protection des Personnes Sud-Méditerranée II, agréé par arrêté ministériel en date du 31 mai 2012, constitué selon l'arrêté du Directeur Général de l'Agence Régionale de Santé de la région Provence Alpes Côte d'Azur en date du 25 juin 2015,

en application des dispositions du Code de la Santé Publique et de la réglementation en vigueur applicables aux recherches biomédicales visant à évaluer les soins courants,

ayant été saisi par l'Hôpital Saint Joseph demandeur et responsable d'une recherche biomédicale intitulée :

«Évaluation de la prévalence de l'asthme dans une cohorte prospective d'enfants conçus par fécondation in vitro (âgés de 11-15 ans) comparée à un groupe d'enfants du même âge conçus spontanément»

Référencée chez le demandeur et responsable version 1 du 12/06/2015, identifiée sous le numéro ID RCB : 2015-A00997-42 et dont le directeur surveillant est le Dr BOYER Pierre,

ayant, après vérification de la conformité réglementaire, enregistré ce dossier le 18/06/2015 sous la référence interne 215 S02

ayant examiné ce dossier de recherche lors de sa séance plénière du 03/07/2015 au cours de laquelle
PH. ROLLAND, V. PRADEL, H. BAGHDADI, L. BOYER, C. SICHEL, J. RICOEUR, M. CAILLOL,
G. NAURAYE, E. CANUT, P. D'ANGIO, J. ACCIARO

le quorum général étant constaté,

après avoir entendu le rapporteur du collège technique, le rapporteur du collège social et l'avis du méthodologiste ont délibéré,

a décidé de demander au demandeur et responsable des compléments et des révisions.

Page 1 / 2



Comité de Protection des Personnes Sud-Méditerranée II

Le Comité,

- ayant reçu le 25/08/2015 l'ensemble des informations et des documents demandés,
- ayant examiné le dossier de recherche ainsi constitué :
 - Lettre de saisine datée du 12/06/2015
 - Lettre de réponse datée du 21/08/2015
 - Lettre de réponse datée du 07/08/2015
 - Formulaire de demande d'avis pour une recherche visant à évaluer les soins courants daté du 15/06/2015
 - Résumé du protocole version n°2 du 06/08/2015
 - Protocole version n°2 du 05/08/2015
 - Questionnaires version n°2 du 05/08/2015
 - Lettres d'information et Accords de participation version n°2 du 05/08/2015

lors de sa séance plénière du 11/09/2015 au cours de laquelle

L. BOYER, PH. ROLLAND, V. PRADEL, H. BAGHDADI, C. SICHEL, S. HONORE, D. TAILLEFER, J. RICOEUR, G. NAURAYE, JP. VIDAL, D. BOHBOT, P. D'ANGIO, J. ACCIARO

le quorum général étant constaté,

après avoir entendu le rapporteur du collège technique, le rapporteur du collège social et l'avis du méthodologiste ont délibéré,

a émis un

AVIS FAVORABLE

à la mise en œuvre de cette recherche biomédicale, considérant que les conditions de validité de la recherche, notamment celles définies dans l'article L. 1123-7 du code de la santé publique, étaient réunies.

Le Président
Dr Vincent PRADEL

Annexe 6 Résumé du protocole - Enquête EMCeFIV



ÉVALUATION DE LA PRÉVALENCE DE L'ASTHME DANS UNE COHORTE PROSPECTIVE D'ENFANTS CONÇUS PAR FÉCONDATION IN VITRO (ÂGÉS DE 11-15 ANS) COMPAREE A UN GROUPE D'ENFANTS DU MEME AGE CONÇUS SPONTANÉMENT
- ETUDE EMCeFIV -

Résumé du protocole d'étude en soins courant	
Titre	Évaluation de la prévalence de l'asthme dans une cohorte prospective d'enfants conçus par Fécondation In Vitro (âgés de 11-15 ans) comparée à un groupe d'enfants du même âge conçus spontanément.
Acronyme	Étude EMCeFIV
N° ID-RCB	2015-A00997-42
Promoteur	Association Hôpital Saint Joseph de Marseille
Directeur Surveillant	Docteur Pierre Boyer
Justification	<p>L'évaluation qui est proposée concerne le suivi de l'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) dans l'intention de mesurer la nécessité de stratégie de prévention concernant les enfants nés après Fécondation in vitro (FIV) avec ou sans micro-injection d'un spermatozoïde dans l'ovocyte (Intra Cytoplasmic Sperm Injection - ICSI). Cette évaluation a été encouragée par la première loi de bioéthique en 1994, et depuis 2011 (troisième loi de bioéthique) est confiée à l'Agence de la Biomédecine. Le travail actuel concerne les enfants nés de 1998 à 2003 dont le suivi échappe à la mission de l'Agence et en ce sens répond au souhait du législateur. Dès 1994, les patients suivis en AMP à l'Hôpital Saint Joseph ont été informés d'un suivi à long terme de la santé des enfants à naître. Ce suivi a été mis en place à partir de 2004 par l'envoi cyclique de questionnaires accompagnés d'accord de participation soumis à la signature des familles.</p> <p>De nombreuses questions restent posées sur les conséquences, à court terme et à long terme, et en particulier sur la santé des enfants nés de ces techniques.</p> <p>En France, 23887 enfants sont nés après AMP en 2012, soit environ 2,9% des enfants nés cette même année, estimés par l'Insee à 819 191 enfants. Parmi les enfants nés après AMP, la moitié, sont nés après FIV ou ICSI.</p> <p>La participation de la France aux données statistiques concernant la santé de ces enfants, est d'autant plus pertinente que la prise en charge sociale de ces traitements, rend leur accès possible à une large couche de la population. Les différences socio-économiques possiblement présentes dans les pays concernés par les études existantes au niveau international, peuvent introduire des biais dans les résultats, rendant impropre leur interprétation pour décider des stratégies de prévention ou de surveillance en particulier dans la population française. À ce jour, il n'y a pas de données françaises sur la santé des adolescents nés après AMP, il est donc légitime de rechercher dans les études internationales les risques qui auraient pu être évoqués sur la santé de ces enfants afin d'étayer l'objet d'une étude.</p> <p>L'étude de l'asthme retient doublement l'attention, d'une part parce qu'un lien entre asthme et AMP a été retrouvé dans deux études répertoriées, dont cependant les méthodologies et les effectifs étaient différents. D'autre part, parce que l'augmentation de pathologies particulièrement rares liées à une dérégulation épigénétique a été rapportée chez des enfants nés après l'AMP, venant faire le lien avec les derniers travaux sur l'asthme qui évoquent un contexte épigénétique dans l'expression et la progression de la maladie, notamment lorsqu'elle persiste à l'âge préscolaire et au-delà.</p>

	Le manque de données actuelles en France sur l'état de santé des adolescents nés après AMP et le possible lien entre asthme et les traitements de l'infertilité, justifient pleinement la réalisation de ce travail.
Objectifs	<p>Objectif Principal :</p> <p>Évaluer la prévalence de l'asthme dans une cohorte prospective d'enfants conçus par FIV ou ICSI, âgés de 11 à 15 ans par comparaison dans un groupe d'enfants du même âge conçus spontanément, appariés sur l'âge, le sexe et le lieu de l'établissement scolaire fréquenté.</p> <p>Objectifs Secondaires :</p> <p>Les objectifs secondaires sont d'évaluer la santé d'adolescents nés après AMP (FIV ou ICSI) ou conçus spontanément à travers 4 thématiques dont le caractère pertinent est souligné par l'enquête de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) de 2010, réalisée en France.</p> <p>Il s'agit d'étudier entre les deux groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • La survenue de maladies chroniques autre que l'asthme • La santé et le bien-être • Les données anthropométriques à la naissance et à l'adolescence • L'âge de la puberté pour les filles
Bénéfices attendus	Le bénéfice attendu de l'étude est de fournir de nouvelles informations concernant l'état de santé des enfants « FIV » ou « ICSI » aux professionnels de l'AMP et aux familles, dans une tranche d'âge (enfants entre 11 et 15 ans) où très peu d'informations sont actuellement disponibles.
Risque	Le risque potentiel de cette étude repose sur le fait que certains enfants de la cohorte découvrent à l'occasion de l'étude, les détails de leur conception. Pour s'affranchir de ce risque, les parents seront contactés à l'avance, uniquement par téléphone et recevront toutes les informations sur la nature et les modalités de cette étude. Ils ne recevront aucun questionnaire en cas de refus de participation ou absence d'information des enfants sur le statut FIV. Ils n'auront que 2 interlocuteurs pendant toute la durée de l'étude. L'information donnée au groupe témoins écarte toute ambiguïté sur le statut de conception.
Population	<p>La population concernée par l'étude sera constituée de deux groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un groupe constitué des enfants âgés de 11 à 15 ans issus de la cohorte historique d'enfants nés après AMP intraconjugale (FIV et ICSI) de l'Hôpital Saint Joseph. Il y a 869 enfants au sein de la cohorte susceptibles d'être inclus → Groupe FIV/ICSI • Un groupe des enfants conçus spontanément et âgés de 11 à 15 ans, scolarisés sur le même territoire géographique que celui où sont scolarisés les enfants du groupe FIV/ICSI. → Groupe contrôle

	<p>La réflexion sur la faisabilité d'une étude concernant la santé d'adolescents âgés de 11 à 15 ans a conduit à s'appuyer sur l'expérience de l'enquête HBSC. Les questionnaires de cette enquête qui s'adressaient directement aux adolescents, permettait d'évaluer en particulier la prévalence de l'asthme et ont été validés pour l'ensemble de la population en France. Il a été décidé d'utiliser les consignes et les questions pertinentes pour le projet sans modification dans leur formulation. L'administration des questionnaires en revanche se fera au domicile des parents et non au sein des établissements scolaires.</p>
Méthodologie	<p>Critère de jugement principal :</p> <p>Le critère de jugement principal est basé sur la prévalence de l'asthme dans les deux populations, mesurée par la question suivante. Elle a été prise à partir de l'enquête HBSC faite en France en 2010, sa formulation ne sera pas modifiée:</p> <p>Es-tu porteur d'une maladie chronique ou d'un handicap (comme asthme, diabète ou infirmité motrice cérébrale) ayant été diagnostiqué par un médecin ?</p> <p>☐ Non ☐ Oui</p> <p>Si tu as une maladie chronique ou handicap, écris son nom : _____</p> <p>Schéma de l'étude :</p> <p>L'évaluation va reposer sur la réalisation d'une étude sur la prévalence de l'asthme entre un groupe d'enfants conçus après AMP (FIV ou ICSI) issus d'une cohorte historique et un groupe d'enfants conçus spontanément (sans aucune prise en charge en AMP). Les enfants seront appariés en fonction du sexe, de l'âge, du niveau de classe et du type d'établissement (public/privé).</p> <p>Support de recrutement :</p> <p>Deux questionnaires seront utilisés pour recueillir les données. Le premier questionnaire est destiné à l'enfant, il comptera des consignes et 46 questions issues de l'enquête HBSC conduite par l'OMS en 2010 en France. Certaines des questions concernent des données d'ajustement. Le deuxième questionnaire est destiné aux parents, particulièrement aux mères, il porte essentiellement sur le déroulement de la grossesse et ne comporte que des questions concernant des données d'ajustement.</p> <p>Déroulement de l'étude :</p> <p>Les parents seront sollicités préalablement (téléphone ou lettre d'information) pour participer à l'étude. Une fois leur accord reçu au Service de Médecine et Biologie de la Reproduction de l'Hôpital Saint Joseph (accord de participation signé et daté), les questionnaires parents, enfants et lettre d'information seront envoyés au domicile avec une enveloppe réponse.</p>

	<p>Nombre de sujets nécessaires :</p> <p>En situation bilatérale, avec une prévalence attendue d'enfants asthmatiques dans le groupe contrôle de 14.9 % et un OR estimé à 1.80 pour les enfants nés après FIV/ICSI, pour un risque alpha de 0.050, un pouvoir statistique de 80% et un rapport d'appariement 1:3, le nombre de sujets nécessaire est estimé à 224 enfants dans le groupe FIV/ICSI. En considérant un taux de participation à 50%, il faudra inclure au total 448 enfants dans le groupe FIV/ICSI et 1344 enfants dans le groupe contrôle.</p>
Comité de surveillance indépendant	<p>Compte tenu de l'absence de délivrance d'un traitement, de la participation d'acteurs externes à l'établissement au sein duquel la cohorte historique a été constituée : Département de Santé Publique de la Faculté de Médecine de l'Université d'Aix Marseille, Etablissement Scolaires, Inspections Académiques qui peuvent les uns ou les autres à tout moment de l'étude demander des comptes au directeur surveillant, il a paru inutile de s'adjoindre les compétences d'un comité de surveillance.</p>
Calendrier prévisionnel	<p>Durée totale du projet :</p> <p>2 années et 9 mois</p> <p>Phase I : Du 01 avril au 30 septembre 2015 → Démarches administrative en attente de l'avis favorable du CPP.</p> <p>Phase II : Du 01 octobre 2015 au 31 janvier 2017 → Recueil et saisie de données</p> <p>Phase II : Du 01 décembre 2015 au 30 septembre 2017 → Contrôle de saisie, analyse statistique et publication des résultats</p>



ÉVALUATION DE LA PREVALENCE DE L'ASTHME DANS UNE COHORTE PROSPECTIVE
D'ENFANTS CONÇUS PAR FECONDATION IN VITRO (ÂGES DE 11-15 ANS) COMPAREE A
UN GROUPE D'ENFANTS DU MEME AGE CONÇUS SPONTANEMENT
- ÉTUDE EMCeFIV -

Évaluation de la prévalence de l'asthme dans une cohorte prospective d'enfants conçus par Fécondation In Vitro (âgés de 11-15 ans) comparée à un groupe d'enfants du même âge conçus spontanément

Étude EMCeFIV

**Protocole de recherche en Soins Courant
N°ID-RCB : 2015-A00997-42**

Version n°2

05/08/2015

Promoteur :

Association Hôpital Saint Joseph
26 boulevard de Louvain
13285 Marseille cedex 08
Représentant légal : *Mr Antoine Dubout*
Président du Conseil d'Administration de l'Hôpital Saint Joseph.
Tel : 04 91 80 64 65, Fax : 01 91 80 64 89 Courriel : mtouboul@hopital-saint-joseph.fr
Nom de la personne à contacter : Muriel Touboul

Directeur Surveillant :

Docteur Pierre Boyer
Chef du Service de Médecine et Biologie de la Reproduction
Hôpital Saint-Joseph
N° Adeli : 131 165 987, N° Conseil de l'Ordre : 13/ 16598
Tel : 04 91 80 69 61, Mail : pboyer@hopital-saint-joseph.fr

Table des Matières

I. JUSTIFICATION DE L'ÉVALUATION	5
1. Choix d'une évaluation en soins courant	5
2. L'Assistance Médicale à la Procréation (AMP)	5
3. État de santé des enfants conçus par des techniques d'AMP	5
4. Cohorte et suivi des enfants nés après FIV et ICSI à l'Hôpital Saint Joseph.....	6
5. Maladies chroniques chez les enfants de l'AMP	6
4.1. L'asthme chez les enfants nés après FIV ou ICSI.....	7
6. Justification de l'étude	8
7. Question de l'Évaluation.....	8
II. OBJECTIFS DU PROJET.....	9
1. Objectif Principal	9
2. Objectifs Secondaires.....	9
III. ACTEURS DE LA RECHERCHE EN SOINS COURANT	10
1. Directeur Surveillant.....	10
2. Membres de l'équipe	10
3. Membres de l'équipe – Partenaires	10
IV. POPULATION ET METHODES	12
1. Population concernée par l'étude	12
2. Critères d'inclusion et de non inclusion.....	12
3. Faisabilité du recrutement	13
4. Méthode de l'échantillonnage du groupe contrôle.....	13
V. DESCRIPTION DE L'ÉTUDE.....	14
1. Schéma/type d'étude.....	14
2. Déroulement de l'étude	14
3. Mode de recueil des données.....	14
4. Durée du Projet	15
5. La saisie, la base de données et le contrôle qualité.....	15
VI. VARIABLES RELEVÉES.....	16
1. Critère de jugement principal.....	16
2. Critères de jugements secondaires	17
3. Autres variables relevées	20
VII. STATISTIQUES	22
1. Nombre de sujets prévus.....	22
2. Analyse statistique	22
2.1. Plan statistique – Critère de jugement principal	22
2.2. Plan statistique – Critères de jugements secondaires.....	23
VIII. L'IMPACT POTENTIEL, L'INNOVATION ET LE CARACTERE AMBITIEUX DU PROJET D'ÉTUDE EN SOINS COURANT	25
1. L'impact potentiel	25
2. L'innovation	25
3. Ambition	25

IX.	PROTECTION DES PERSONNES - ASPECTS LÉGAUX ET ÉTHIQUES	26
1.	Cadre légal	26
2.	La responsabilité du directeur surveillant, des associés et du promoteur	26
3.	Balance bénéfice-risque	26
4.	Comité de Protection des Personnes (CPP)	27
5.	Commission Nationale de l'Information et des Libertés (CNIL)	27
6.	Comité d'éthique local	27
7.	Comité de surveillance indépendant.....	27
8.	Information et accord de participation des parents et des enfants de la cohorte AMP28	
9.	Information et accord de participation des parents et des enfants conçus spontanément	28
10.	Confidentialité des données	28
X.	DROIT D'ACCÈS AUX DONNÉES ET DOCUMENTS SOURCE.....	30
1.	Accès aux données	30
2.	Données source	30
3.	Archivage	30
4.	Communication et Règles de Publication	30
XI.	CALENDRIER DES REALISATIONS ET ECHEANCES DU PROJET	31
1.	Déroulement Prévisionnel du Projet	31
XII.	ESTIMATION BUDGETAIRE.....	32
XIII.	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	33
ANNEXES		35
1.	Questionnaires	35
2.	Lettres d'information / accords de participation.....	35

Liste des abréviations

ABM	Agence de la Biomédecine
AMP	Assistance Médicale à la Procréation
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
CIL	Correspondant Informatique et Liberté
CNIL	Commission Nationale de l'Information et des Libertés
CPP	Comité de Protection des Personnes
EA	Entité de recherche
FAS	Family Affluence Scale
FIV	Fécondation in Vitro
HBSC	Health Behaviour in School-aged Children
IA	Insémination Artificielle
IC	Intervalle de Confiance
ICSI	Intra Cytoplasmic Sperm Injection
IM	Infirmité Motrice
IMC	Indice de Masse Corporelle
INPES	Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé
INSEE	Institut National de la Statistique et des Études Économiques
MR	Méthodologie de Référence
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds Ratio
ORA	Odds Ratio Ajusté
PR	Prévalence ratio
PUPH	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TNM	Troubles Neurologiques Mineurs

I. JUSTIFICATION DE L'ÉVALUATION

1. Choix d'une évaluation en soins courant

L'évaluation qui est proposée concerne le suivi de l'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) dans l'intention de mesurer la nécessité de stratégie de prévention concernant les enfants nés après Fécondation in vitro (FIV) avec ou sans micro-injection d'un spermatozoïde dans l'ovocyte (Intra Cytoplasmic Sperm Injection - ICSI). Cette évaluation a été encouragée par la première loi de bioéthique en 1994, et depuis 2011 (troisième loi de bioéthique) est confiée à l'Agence de la Biomédecine [1]. Le travail actuel concerne les enfants nés de 1998 à 2003 dont le suivi échappe à la mission de l'Agence et en ce sens réponds au souhait du législateur. Dès 1994, les patients suivis en AMP à l'Hôpital Saint Joseph ont été informés d'un suivi à long terme de la santé des enfants à naître. Ce suivi a été mis en place à partir de 2004 par l'envoi cyclique de questionnaires accompagnés d'accord de participation soumis à la signature des familles.

2. L'Assistance Médicale à la Procréation (AMP)

L'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) est définie par l'article L2141-1 du Code de Santé Publique, comme toute pratique clinique et biologique permettant la conception in vitro, la conservation des gamètes, des tissus germinaux et des embryons, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle. Ses objectifs est de remédier à l'infertilité d'un couple ou d'éviter la transmission (à l'enfant ou à un membre du couple) d'une maladie particulièrement grave. [1]

Aujourd'hui, trois techniques dominent : l'insémination artificielle (IA), dont le but est de rapprocher les gamètes in vivo (par une insémination de spermatozoïdes préparés dans la cavité utérine), la fécondation in vitro (FIV) et la FIV avec micro-injection d'un spermatozoïde dans l'ovocyte (ICSI). Ces deux dernières techniques impliquent une culture in vitro des embryons avant leur transfert dans l'utérus. Il y a des techniques qui s'associent à la FIV ou l'ICSI, la congélation des gamètes ou des embryons qui permet leur conservation, la culture prolongée des embryons jusqu'au 5ème jour de développement. [2]

De nombreuses questions restent posées sur les conséquences, à court terme et à long terme de ces pratiques, et en particulier sur la santé des enfants nés de ces techniques.

3. État de santé des enfants conçus par des techniques d'AMP

La sécurité et la qualité des pratiques d'AMP, leur suivi et leur évaluation sont aujourd'hui inscrites dans les missions de l'Agence de la Biomédecine (ABM), encadré par la Loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique dont les dispositions ont été incluses dans le Code de Santé Publique (article L1418-1).

En France, 23 887 enfants sont nés après l'AMP en 2012, soit environ 2,9% des enfants nés cette même année, estimés par l'Insee à 819 191 enfants [3]. Parmi les enfants nés après l'AMP la moitié sont des enfants nés après FIV ou ICSI.

Les données de la littérature chaque année plus nombreuses, sur le suivi des enfants, nous proposent plusieurs revues et méta-analyses qui retiennent un risque augmenté de problèmes de santé des enfants nés d'AMP. [2] [4-7]

Au niveau international quelques pays ont organisé des suivis de cohortes constituées d'enfants nés après AMP dans le but d'étudier l'évolution de leur l'état de santé. [8-10]

La participation de la France aux données statistiques concernant la santé de ces enfants, est d'autant plus pertinente que la prise en charge sociale de ces traitements, rend leur accès possible à une large couche de la population. Les différences socio-économiques possiblement présentes dans les pays concernés par les études existantes au niveau international, peuvent introduire des biais dans les résultats, rendant impropre leur interprétation pour décider des stratégies de prévention ou de surveillance en particulier dans la population française. À ce jour, il n'y a pas de données françaises sur la santé des adolescents nés après AMP, il est donc légitime de rechercher dans les études internationales les risques qui auraient pu être évoqués sur la santé de ces enfants pour étayer l'objet d'une étude.

4. Cohorte et suivi des enfants nés après FIV et ICSI à l'Hôpital Saint Joseph

La cohorte est constituée des enfants nés de l'AMP depuis 1994 à l'Hôpital Saint Joseph de Marseille au démarrage de l'activité. Elle a pour but d'apporter une source de données la plus exhaustive possible permettant d'analyser des indicateurs de santé (malformations, chirurgie, croissance ...) replacés dans les contextes de la tentative d'AMP. Cette cohorte est constituée uniquement d'enfants conçus par FIV ou ICSI. L'initiation de cette cohorte a reçu le soutien de l'Agence de la Biomédecine en 2006 Rapport Final « Suivi de enfants de l'AMP. Mise en place d'actions d'amélioration de l'enregistrement et de la fiabilité des données. » SEMPER Fi Novembre 2008.

Les modalités d'un suivi à long terme de ces enfants sont primordiales à définir au regard de la qualité des données que l'on souhaite recueillir et du respect de la réflexion éthique. Tous ces indicateurs sont suivis dans le cadre d'une démarche de vigilance évolutive au travers de l'organisation de suivi prospectif de ces enfants.

Cette cohorte a permis de développer une méthodologie de suivi de l'état de santé de l'enfant par questionnaire adressés aux familles. La méthodologie a été validée par une étude préliminaire portant notamment sur la fiabilité des données, qui ont été rapportées dans des questionnaires administrés aux parents et une collecte systématique des photocopies des carnets de santé. [11-12]

Une seconde étude portant sur la croissance longitudinale des enfants âgés de 5 à 10 ans a permis de se familiariser avec le recours à des témoins recherchés en établissement scolaires après accord de l'Inspection Académique. L'étude a porté sur un échantillon de 120 enfants de cette tranche d'âge représentatif des enfants du même âge dans la cohorte historique et qui ont été comparés à 300 enfants témoins.

Cette étude portait sur une évaluation de la croissance des enfants. La méthodologie a été inspirée par une étude de l'OMS sur la croissance des enfants de 0 à 5 ans [13]. Cette étude a montré des résultats rassurants sur l'évolution de la croissance dans la population des enfants FIV et ICSI (*Article en soumission*).

5. Maladies chroniques chez les enfants de l'AMP

Parmi les maladies chroniques, ce sont principalement les désordres neuro-développementaux qui sont recherchés. On retient 3 études, celle de Bay et al. en 2013 [14] dans laquelle les auteurs ont comparé une cohorte historique de 14 991 enfants nés après FIV ou ICSI avec un groupe de 555 828 enfants nés spontanément, au Danemark entre le 1 janvier 1995 et le 31 décembre 2013. L'analyse statistique de différents troubles mentaux et du comportement chez ces enfants a montré une différence significative de survenue de Tics (hazard ratio 1.40, IC95% 1.05 - 1.94). Cependant, après analyse stratifiée entre jumeaux et singletons ou filles et garçons ce risque n'était plus significatif.

L'étude de Marjolein Knoester et al. [15] a comparé le développement neuro-moteur de 162 enfants singletons nés après FIV et ICSI (81 enfants nés par FIV et 81 enfants nés par ICSI) contre un échantillon de 85 enfants singletons nés de grossesse spontanées, âgés de 5 et 8 ans. Tous les enfants ont suivi un examen neurologique standard développé par Touwen en 1979, qui permet d'identifier les Troubles Neurologiques Mineurs (TNM). L'analyse statistique n'a pas montré une différence significative des TNM entre le groupe FIV et ICSI mais en comparant le groupe ICSI et le groupe contrôle, les auteurs ont observé une haute prévalence de TNM dans le groupe ICSI (PR 1,31 IC95% 1,02-1,55), après ajustement sur la parité et l'âge maternel cette prévalence n'était plus significative.

Enfin, Källén et al. en 2010 [16] ont publié un article sur le risque d'Infirmité Motrice (IM) chez les enfants nés après FIV. Le croisement du registre suédois de patients ayant une IM et du registre médical de naissances, a permis d'identifier 138 enfants nés après FIV présentant une IM, sur une population de 2 623 571 enfants nés en Suède entre 1982 et 2007. Parmi ces 138 enfants, 65 étaient des singletons, 73 des jumeaux ou plus. Après l'analyse statistique de 6225 enfants nés en Suède avec une IM, l'équipe a trouvé un risque d'IM élevé significatif chez les enfants nés après FIV (OR 1.81, IC95% 1.52-2.13). Néanmoins, quand l'analyse a porté uniquement sur les singletons, ce risque n'apparaissait plus et en analysant les naissances comprises seulement entre 2004 et 2007 et le nombre de cas d'IM chez les enfants nés après FIV, il a été là encore impossible de retenir un risque significatif d'IM chez ces enfants (OR 0.97, IC95% 0.57-1.66).

4.1. L'asthme chez les enfants nés après FIV ou ICSI

Depuis 1982 une étude internationale Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), à laquelle la France participe depuis 1994, a élaboré un protocole d'évaluation de la santé des enfants et des adolescents utilisant des questionnaires remis aux enfants eux-mêmes au sein d'établissements scolaires. Dans l'enquête de 2002, 14.9% d'élèves déclarent avoir eu connaissance d'un diagnostic d'asthme par un médecin. [17]

Les études thématiques sur l'asthme réalisées sur les enfants conçus par FIV ou ICSI, ne sont pas nombreuses à l'heure actuelle. Nous avons retenue deux études :

Källén et al. en 2012 [18] ont identifié un risque significatif d'enfants asthmatiques (OR 1.28 IC95% 1.21-1.35) parmi les enfants d'une cohorte de mères et enfants nés après FIV en Suède par rapport aux enfants nés de grossesse spontanées. Le registre des naissances leur a permis d'identifier dans une première étude comprise entre 1982 et le 31 mars 2001, 16 280 enfants nés après FIV et dans une seconde étude comprise entre le 01 avril 2001 et la fin de l'année 2006, 15 570 enfants. Le croisement de ce registre avec les données de prescription des médicaments a permis d'identifier les enfants asthmatiques. Ils ont considéré un enfant asthmatique quand il avait cinq ou plus ordonnances pour des antiasthmatiques après sa deuxième année de vie. L'analyse statistique a été ajustée sur certaines caractéristiques de la mère : l'âge, la parité, la consommation du tabac pendant la grossesse, l'Indice de Masse Corporelle (IMC) et l'année de l'accouchement.

Deux années plus tard, en 2013, *Carson et al.* [19] ont publié un article sur l'asthme chez les enfants âgés de 5 à 7 ans nés après l'AMP, issus de la Cohorte du Millenium en Grande Bretagne. Au total 13 041 enfants âgés de 5 ans et 11 585 âgés de 7 ont été inclus dans l'analyse. Parmi eux, 782 enfants étaient nés des couples ayant eu un problème d'infertilité ; **a)** 505 enfants des couples qui n'avaient pas eu un traitement d'infertilité, **b)** 173 enfant nés après une induction de l'ovulation et **c)** 104 enfants âgés de 5 ans et 87 âgés de 7 ans nés après FIV ou ICSI. L'analyse statistique entre ces trois groupes avait montré une différence significative d'enfants asthmatiques chez les enfants âgés de 5 ans dans le groupe de FIV ou ICSI (OR 1.98 IC95% 1.06-3.72) par contre chez les enfants FIV

ou ICSI âgés de 7 ans cette différence n'était plus significative (OR 1.59 IC95% 0.88-2.89) ce qui est peut-être dû au faible nombre d'enfants étudiés dans cette tranche d'âge. L'analyse a été ajustée sur plusieurs facteurs de confusion ; pour les enfants âgés de 5 ans (l'histoire asthmatique de la mère, la consommation du tabac des parents, la classe sociale et l'âge maternel) et pour les enfants âgés de 7 ans (l'histoire asthmatique de la mère, la consommation du tabac des parents, les ressources économiques de la famille, le type de famille (parent isolé, parents en cohabitation, parents mariés), frères et/ou sœurs, et animaux de compagnies).

6. Justification de l'étude

L'étude de l'asthme retient doublement l'attention, d'une part parce qu'un lien entre asthme et AMP a été retrouvé dans les deux études répertoriées, dont cependant les méthodologies et les effectifs étaient différents. D'autre part, parce que l'augmentation de pathologies particulièrement rares liées à une dérégulation épi génétique a été rapporté chez des enfants nés après l'AMP [20], venant faire le lien avec les derniers travaux sur l'asthme qui évoquent un contexte épigénétique dans l'expression et la progression de la maladie, notamment lorsqu'elle persiste à l'âge préscolaire et au-delà. [21]

Le manque de données actuelles en France sur l'état de santé des adolescents nés après l'AMP et le possible lien entre asthme et les traitements de l'infertilité, justifient pleinement la réalisation de ce travail.

7. Question de l'Évaluation

Y-a-t-il une augmentation de la prévalence de l'asthme chez les enfants âgés de 11 à 15 ans nés après Fécondation In Vitro classique ou après ICSI, par comparaison à celle d'un groupe d'enfants du même âge conçus spontanément ?

II. OBJECTIFS DU PROJET

1. Objectif Principal

L'objectif principal est d'évaluer la prévalence de l'asthme dans une cohorte prospective d'enfants conçus par FIV ou ICSI, âgés de 11-15 ans par comparaison dans un groupe d'enfants du même âge conçus spontanément, appariés sur l'âge, le sexe et le lieu de l'établissement scolaire fréquenté.

2. Objectifs Secondaires

Les objectifs secondaires sont d'évaluer la santé d'adolescents nés après AMP (FIV ou ICSI) ou conçus spontanément à travers 4 thématiques dont le caractère pertinent est souligné par l'enquête HBSC. [22]

Il s'agit d'étudier entre les deux groupes :

- La survenue de maladies chroniques autre que l'asthme
- La santé et bien-être
- Les données anthropométriques à la naissance et à l'adolescence
- L'âge de la puberté pour les filles

III. ACTEURS DE LA RECHERCHE EN SOINS COURANT

1. Directeur Surveillant

Nom, Prénom	Boyer Pierre		
Titre	Docteur		
Email	pboyer@hopital-saint-joseph.fr		
Tél.	04 91 80 69 62	Fax	04 91 80 68 00

Laboratoire
Service de Médecine et Biologie de la Reproduction Fondation Hôpital Saint Joseph
Adresse complète du laboratoire
26 boulevard de Louvain Marseille 13285 Cedex 08

2. Membres de l'équipe

Nom, Prénom	Gervoise-Boyer Marie		
Titre	Docteur		
Email	mboyer@hopital-saint-joseph.fr		
Tél.	04 91 80 64 58	Fax	04 91 80 68 00

Nom, Prénom	Montjean, Debbie		
Titre	Ingénieur d'étude du laboratoire d'AMP		
Email	dmontjean@hopital-saint-joseph.fr		
Tél.	04 91 80 13 80	Fax	04 91 80 68 00

Nom, Prénom	Beltrán, Any		
Titre	Chargé d'étude -Laboratoire d'AMP		
Email	abeltran@hopital-saint-joseph.fr		
Tél.	04 91 80 64 58	Fax	04 91 80 68 00

3. Membres de l'équipe – Partenaires

Laboratoire
Unité de recherche EA 3279 - Département de Santé Publique et Maladies Chroniques - Faculté de médecine
Adresse complète du laboratoire
27 Boulevard Jean Moulin 13005 Marseille

Nom, Prénom	Sambuc, Roland		
Titre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (PUPH)		
Email	roland.sambuc@univ-amu.fr		
Tél.	04 91 32 44 50	Fax	04 91 79 75 20

Nom, Prénom	Devictor, Bénédicte		
Titre	Maître de Conférences		
Email	benedicte.devictor@univ-amu.fr		
Tél.	04 91 80 44 62	Fax	04 91 79 75 20

Nom, Prénom	Pauly, Vanessa		
Titre	Ingénieur hospitalier en chef, Statisticienne		
Email	Vanessa.PAULY@ap-hm.fr		
Tél.	04 91 83 90 14		

IV. POPULATION ET METHODES

1. Population concernée par l'étude

La population concernée par l'étude sera constituée de deux groupes :

- Un groupe constitué des enfants âgés de 11 à 15 ans) issues de la cohorte historique d'enfants nés après AMP intraconjugale (FIV et ICSI) de l'Hôpital Saint Joseph.
→ Groupe FIV/ICSI
- Un groupe des enfants conçus spontanément et âgés de 11 à 15 ans, scolarisés sur le même territoire géographique que celui où sont scolarisés les enfants du groupe FIV/ICSI.
→ Groupe contrôle

2. Critères d'inclusion et de non inclusion

Critère	Groupe FIV/ICSI de la cohorte historique	Groupe contrôle « enfants conçus spontanément »
Inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Enfants nés par FIV et ICSI intraconjugale faisant partie de la cohorte d'AMP. • Enfants âgés de 11 à 15 ans. • Enfants singleton et/ou jumeaux. • Enfants scolarisés. 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfants nés en dehors des techniques de l'AMP. • Enfants âgés de 11 à 15 ans. • Enfants fréquentant un établissement scolaire tiré au sort sur le même territoire géographique que le lieu de scolarisation des enfants de la cohorte d'AMP.
Non Inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Enfants nés par FIV et ICSI non intraconjugale. • Enfants dont les parents n'auront pas signifié leur accord, préalablement par téléphone et avant envoi des questionnaires, en particulier ceux qui ne sont pas au courant de leur statut FIV. • Enfants nés de grossesse triple et plus. • Enfants qui ne fréquentent pas le milieu scolaire. • Enfants issus des familles où un décès fœtal et/ou un décès de frère et/ou sœur, aurait eu lieu. • Absence d'accord de participation des parents au suivi dans le cadre de la cohorte 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfants pour lesquels le coupon de coordonnées rempli par les parents comporterait un « OUI » pour la question : « Avez-vous reçu un traitement d'infertilité ? » • Enfants dont les parents n'auront pas renvoyé l'accord de participation. • Enfants dont on ne connaîtra ni l'âge ni le sexe. • Enfants nés de grossesses triple et plus.

3. Faisabilité du recrutement

Il y a 869 enfants au sein de la cohorte susceptible d'être inclus.

Lors de l'enquête HBSC, les enfants qui ne souhaitent pas répondre ont exprimé leur refus verbalement et n'ont pas rempli de questionnaire, le taux moyen de refus exprimé était de 1.2%. L'analyse de l'observance a montré que 0.2% des questionnaires ont été exclus pour avoir été non ou mal remplis 0.4% des questionnaires comportaient des réponses totalement aberrantes et 0.4% des questionnaires avaient une donnée sexe ou âge non renseignées [22]. Pour optimiser le nombre de sujets potentiellement participants dans la cohorte dont le nombre est limité, l'accord de participation des enfants de ce groupe sera recueilli verbalement par leurs parents comme dans l'enquête HBSC où ce sont les infirmiers qui ont joué ce rôle.

L'autorisation de l'Inspection Académique sera sollicitée pour le groupe contrôle afin de pouvoir distribuer des lettres d'information sur l'étude destinées aux parents. Les questionnaires seront envoyés directement aux parents, seule méthodologie possible pour écarter les enfants nés des grossesses obtenues après AMP. L'Inspection Académique des Bouches du Rhône, avait déjà autorisé l'équipe à distribuer des questionnaires aux parents dans des écoles primaires en 2010 et avait renouvelé l'autorisation en 2011, pour rechercher des témoins pour une étude sur la croissance des enfants nés après FIV ou ICSI. Le nombre de documents d'information distribués ne sera pas limité, jusqu'à obtention du nombre attendu d'accords de participation des parents et des enfants qui seront recueilli par les signatures respectives. Dans ce groupe, il n'y a pas de lien établi avec les familles permettant de s'assurer du rôle d'enquêteur joué par les parents.

4. Méthode de l'échantillonnage du groupe contrôle

La méthode utilisée reposera sur un échantillonnage tiré au sort des établissements scolaires qui seront éligibles en fonction de la répartition du lieu de scolarisation des enfants de la cohorte historique. Au sein des établissements, les enfants seront recrutés sur la participation volontaire de leurs parents. Les enfants seront appariés en fonction du sexe, de l'âge, du niveau de classe et du type d'établissement (public/privé) (3 enfants du groupe contrôle apparié à un enfant incluse et issu de la cohorte). Ces critères seront obtenus à partir du questionnaire enfant, envoyé aux enfants de la cohorte d'AMP.

V. DESCRIPTION DE L'ÉTUDE

1. Schéma/type d'étude

L'évaluation va reposer sur la réalisation d'une étude sur la prévalence de l'asthme entre un groupe d'enfants conçus après AMP (FIV ou ICSI) issus d'une cohorte historique et un groupe d'enfants conçus spontanément (sans aucune prise en charge en AMP). Les enfants seront appariés en fonction du sexe, de l'âge, du niveau de classe et du type d'établissement (public/privé).

2. Déroulement de l'étude

Un accord de participation¹ des parents de la cohorte historique est recueilli lors du premier contact avec le couple après la naissance du ou des enfants.

Après accord de principe donné par téléphone, les parents des enfants de la cohorte, recevront par boîte postale ou par courrier électronique la lettre d'information¹ et les questionnaires de l'étude. L'information concernant l'école et classe où est scolarisé leur enfant est recueilli afin de sélectionner dans un second temps les enfants du groupe contrôle. S'ils ne souhaitent plus participer à l'étude, ils ne devront pas renvoyer les questionnaires. Les questionnaires des enfants seront anonymisés avec un numéro d'identification spécialement attribué pour l'étude.

Pour le groupe contrôle, une première lettre d'information¹ et un accord de confidentialité² sera envoyé aux Inspections Académiques concernées. Après leur accord écrit reçu ; une lettre d'information¹ et un accord de confidentialité¹ seront envoyés aux directeurs des établissements tirés au sort. Une fois leur accord écrit reçu ; une première lettre d'information avec le coupon¹ permettant de recueillir les coordonnées des parents, un accord de participation des parents et des enfants¹ et l'enveloppe réponse, seront distribués aux élèves au sein de l'établissement.

Les questionnaires et une deuxième lettre d'information¹ seront envoyés seulement si les deux accords (parent et enfant) sont reçus. Les questionnaires seront totalement anonymes, simplement référencés par un numéro.

L'adresse de parents du groupe contrôle ne sera pas ni conservée, ni traitée informatiquement, elle ne sera recueillie que sur un coupon réponse qui sera collé à l'enveloppe d'envoi des questionnaires. Ce qui va respecter totalement la confidentialité des données.

Une lettre d'information¹ sera envoyée au Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins.

3. Mode de recueil des données

Le mode de recueil des données se fera par des questionnaires. Pour les deux populations les questionnaires seront envoyés au domicile des parents.

Deux questionnaires³ seront utilisés pour recueillir les données :

Le premier questionnaire est destiné à l'enfant, il comptera des consignes propres et 46 questions issues de l'enquête HBSC conduite par l'OMS en 2010. Le questionnaire de l'enquête HBSC a été choisi pour sa méthodologie validée permettant d'évaluer l'état de santé des collégiens, aucune des

¹ Annexe - [Lettres d'information&Accords de participation](#)

² Annexe - [Lettres d'information&Accords de participation](#)

³ Annexe - [Questionnaires](#)

questions ou consigne n'est modifiées dans la formulation. Il permettra de répondre au critère de jugement principal par une des questions qui comporte la notion de handicap défini par l'OMS comme tout concept « résultant des aspects négatifs de l'interaction entre une personne ayant des problèmes de santé et l'environnement dans lequel elle vit ». Cette situation de handicap, inclut la notion des maladies chroniques et en particulier l'asthme. Ce questionnaire comporte aussi des questions permettant d'ajuster les données au moment de l'analyse.

Deux versions de ce questionnaire seront envoyées, l'une pour les enfants du groupe contrôle précisant dans l'introduction qu'ils ne sont pas des enfants nés après FIV, et l'autre pour les enfants du groupe FIV, qui sont déjà au courant de leur statut.

Le deuxième questionnaire est destiné aux parents, particulièrement aux mères, il portera essentiellement sur le déroulement de la grossesse, ce questionnaire a été construit à l'initiation du suivi de la cohorte, il ne comporte que des questions concernant des données d'ajustement. [11-12] [23]

4. Durée du Projet

L'étude aura une durée de 2 ans et 9 mois Les participants seront interrogés une seule fois. La durée du remplissage des questionnaires est estimée entre 10 et 30 minutes.

5. La saisie, la base de données et le contrôle qualité

Les questionnaires seront centralisés au sein du service de médecine et de biologie de la reproduction de l'hôpital Saint-Joseph, sous la coordination du Dr Pierre Boyer.

La saisie des données avec des tests de cohérences sera effectuée par Mme. Any Beltrán, chargée d'étude du Laboratoire d'AMP (Master en Santé Publique – Université d'Aix Marseille) et le Dr Marie Gervoise-Boyer, Médecin Référent du suivi des enfants dans le service de Médecine et Biologie de la Reproduction à l'Hôpital Saint Joseph. La saisie se fera au sein du service à l'Hôpital Saint Joseph avec l'aide du logiciel EpiDATA version 3.1.

La base de données exportée sur le logiciel SPSS version 1.7 (Statistical Package for Social Sciences) SPSS sera anonyme. Elle sera transmise à Mme. Vanessa Pauly, Ingénieur Hospitalier en Chef – Statisticienne, pour l'analyse statistique.

Le monitoring de l'étude sera assuré par un Assistant de Recherche Clinique de la Cellule Opérationnelle de Recherche Clinique.

Il vérifiera :

- La présence des accords de participations cohorte et groupe contrôle
- Le respect des critères d'inclusion/ non inclusion
- Le critère principal de jugement
- La surveillance et la déclaration des EIG si applicable
- L'intégrité, l'authenticité, la vérifiabilité et la précision des données

VI. VARIABLES RELEVÉES

1. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est basé sur la prévalence de l'asthme dans les deux populations mesurée par la question suivante. Elle a été prise à partir de l'enquête HBSC faite en France, sa formulation n'a pas été modifiée. L'enquête HBSC a en particulier évalué la prévalence de l'asthme. Les résultats ont permis de valider la question que nous avons reprise car elle apportait le plus de stabilité dans les réponses en fonction de l'âge et du sexe des enfants par rapport aux autres questions destinées à évaluer les symptômes récents de l'asthme dans les conditions de participation retenues de recueil d'accord de participation des enfants et de distribution des questionnaires à ces mêmes enfants [17].

Es-tu porteur d'une maladie chronique ou d'un handicap (comme asthme, diabète ou infirmité motrice cérébrale) ayant été diagnostiqué par un médecin ?

☐ Non

☐ Oui

Si tu as une maladie chronique ou handicap, écris son nom :

Deux questions viendront compléter l'évaluation de l'asthme :

Prends-tu des médicaments pour ta maladie chronique ou ton handicap ?

☐ Je n'ai pas de maladie chronique ou de handicap

☐ Oui

☐ Non

Est-ce que ta maladie chronique ou ton handicap gêne ta participation et ta présence à l'école ?

☐ Je n'ai pas de maladie chronique ou de handicap

☐ Oui

☐ Non

2. Critères de jugements secondaires

Les critères de jugements secondaires seront évalués entre les deux groupes, par les items suivants de l'enquête HBSC de 2010 faite en France et le questionnaire parent. Les consignes ou les questions formulées dans le questionnaire enfant ne seront pas modifiées par rapport à celui de l'enquête HBSC de 2010.

Critère à évaluer		Questions												
Maladies chroniques autres que l'asthme		Es-tu porteur d'une maladie chronique ou d'un handicap (comme asthme, diabète ou infirmité motrice cérébrale) ayant été diagnostiqué par un médecin ? ☐ Non ☐ Oui Si tu as une maladie chronique ou handicap, écris son nom :												
	Santé Perçue	Dirais-tu que ta santé est : ☐ Excellente ☐ Bonne ☐ Assez bonne ☐ Mauvaise												
Santé et bien-être	Satisfaction de la vie : Cette variable est mesurée par l'échelle de Cantril (24), un score supérieur ou égal à 6 peut s'interpréter comme une « bonne qualité de vie »	Voici le dessin d'une échelle. Au sommet de l'échelle, « 10 » est la meilleure vie possible pour toi, tout en bas, « 0 » est la pire vie possible pour toi. En général, où dirais-tu que tu te trouves sur l'échelle en ce moment ? Coche la case en face du nombre qui décrit au mieux où tu te trouves												
		10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0		
		☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
		Meilleure vie possible											Pire vie possible	
	Morbidité ressentie : Cette variable est basée sur la recherche des symptômes explorant des plaintes somatiques. Elle est évaluée par deux questions qui ont permis de déterminer le « syndrome de plainte », défini par le fait de déclarer au moins deux symptômes plus d'une fois	Durant les 6 derniers mois, tous les combien as-tu eu ? Coche une case pour chaque ligne												
		A peu près chaque jour	Plus d'une fois par semaine	Environ une fois par semaine	Environ une fois par mois	Rarement ou jamais								
	1. Mal à la tête	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
	2. Mal au ventre	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
	3. Mal au dos	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
	4. Des difficultés à t'endormir	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		
	5. Des étourdissements	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		

	<p>par semaine sur les six mois avant l'enquête. La sévérité de ces troubles est évaluée par le recours à des médicaments associés aux plaintes déclarées.</p>	<p>Durant les 6 derniers mois, tous les combien as-tu été ? Coche une case pour chaque ligne</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>A peu près chaque jour</th> <th>Plus d'une fois par semaine</th> <th>Environ une fois par semaine</th> <th>Environ une fois par mois</th> <th>Rarement ou jamais</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Déprimé(e)</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>2. Irritable ou de mauvaise humeur</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>3. Nerveux (se)</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> </tr> </tbody> </table> <p>Le mois dernier, as-tu pris des médicaments pour soigner les troubles suivants ? Coche une case pour chaque ligne</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Non</th> <th>Oui, une fois</th> <th>Oui, plus d'une fois</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Mal à la tête</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>2. Mal au ventre</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>3. Des difficultés à t'endormir</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>4. Nervosité</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>5. Autre chose, précise:</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> </tr> </tbody> </table>		A peu près chaque jour	Plus d'une fois par semaine	Environ une fois par semaine	Environ une fois par mois	Rarement ou jamais	1. Déprimé(e)	☐	☐	☐	☐	☐	2. Irritable ou de mauvaise humeur	☐	☐	☐	☐	☐	3. Nerveux (se)	☐	☐	☐	☐	☐		Non	Oui, une fois	Oui, plus d'une fois	1. Mal à la tête	☐	☐	☐	2. Mal au ventre	☐	☐	☐	3. Des difficultés à t'endormir	☐	☐	☐	4. Nervosité	☐	☐	☐	5. Autre chose, précise:	☐	☐	☐
	A peu près chaque jour	Plus d'une fois par semaine	Environ une fois par semaine	Environ une fois par mois	Rarement ou jamais																																													
1. Déprimé(e)	☐	☐	☐	☐	☐																																													
2. Irritable ou de mauvaise humeur	☐	☐	☐	☐	☐																																													
3. Nerveux (se)	☐	☐	☐	☐	☐																																													
	Non	Oui, une fois	Oui, plus d'une fois																																															
1. Mal à la tête	☐	☐	☐																																															
2. Mal au ventre	☐	☐	☐																																															
3. Des difficultés à t'endormir	☐	☐	☐																																															
4. Nervosité	☐	☐	☐																																															
5. Autre chose, précise:	☐	☐	☐																																															
<p>Données anthropométriques à la naissance et à l'adolescence</p>	<p>À la naissance à partir du questionnaire parent:</p> <p>À l'adolescence :</p>	<p>Terme de la naissance :</p> <p>☐ À terme à partir de 37 semaines d'aménorrhée (SA) ☐ Prématuré entre 32 et 37 Semaines d'aménorrhée (SA) ☐ Grand Prématuré moins de 32 semaines d'aménorrhée (SA)</p> <p>Poids de Naissance : Taille : Périmètre Crânien :</p> <p>Combien pèses-tu (sans vêtements ou en sous-vêtements) ?</p> <p>_____ kilos</p> <p>La dernière fois que tu t'es pesé(e) (sans vêtements), c'était il y a ?</p> <p>☐ Moins de 6 mois ☐ Plus de 6 mois</p> <p>Combien mesures-tu (sans chaussures) ?</p> <p>1, _____ mètre</p>																																																

	<p>La dernière fois que tu t'es mesuré(e) (sans chaussures), c'était il y a ?</p> <p>☐ Moins de 6 mois</p> <p>☐ Plus de 6 mois</p>
Age de puberté des filles	<p>As-tu déjà eu tes règles ?</p> <p>☐ Non, je ne suis pas encore réglée</p> <p>☐ Oui, j'ai commencé à avoir mes règles à l'âge de : ____ ans et ____ mois</p>

3. Autres variables relevées

Toutes les variables relevées, sont issues de l'enquête HBSC de 2010 en France. Aucune modification dans la formulation des consignes ou des questions posées aux enfants dans le questionnaire enfant de cette étude ne sera faite par rapport aux questions de l'enquête HBSC. Les numéros de question cités ci-dessous correspondent au questionnaire enfant de cette étude.

- Les variables issues de la dimension « activité physique, sportive et sédentaire », seront évaluées par 6 questions (20-25) qui permettront de mesurer :
 - La fréquence hebdomadaire de l'activité physique modérée
 - La fréquence hebdomadaire de l'activité sportive en dehors du temps scolaire
 - Le temps passé hebdomadaire de l'activité sportive en dehors du temps scolaire
 - Le temps passé quotidien sédentaire devant la télévision, console de jeux vidéo ou ordinateur
- Les variables issues de la dimension « sommeil » seront évaluées par trois questions (33, 34 et 41), qui permettront de déterminer si l'enfant présente des troubles d'endormissement. Il est défini si l'enfant déclare une des affirmations suivantes :
 - plus de 41 minutes de temps d'endormissement,
 - plus de 31 minutes et de difficultés plusieurs fois par semaine à se lever,
 - prise plusieurs fois de médicaments pour dormir au cours du dernier moisCette dimension comportera aussi deux questions (35 et 36) qui permettent d'évaluer l'activité avant s'endormir, elle comporte 5 modalités (livres, musique, télévision ou console de jeu, ordinateur et téléphone).
- Les variables issues de la dimension « vécu scolaire », permettront d'évaluer :
 - Le stress lié au travail scolaire par la question 45 à quatre modalités (pas du tout, un peu, assez et beaucoup)
 - Les exigences scolaires : Cette variable est recodée et additionnée, pour obtenir un score allant de 0 à 8, à partir de la question 44. Le score de niveau bas (score comprise entre 0 et 3) ; le score de niveau moyen (entre 4 et 6) et score de niveau élevé (entre 7 et 8).
 - Le redoublement sera évalué par la question 46 qui sera recodé en deux modalités (Non, Oui)
- Les variables issues de la dimension « Statut socio-économique et structure des familles », permettront d'évaluer :
 - Statut socio-économique : Les réponses des enfants seront codées selon le classement défini par l'Institut National de la Statistique et des Etudes Économiques (INSEE). Elles sont regroupées en trois classes :
 - Élevée : (artisans, commerçant et chef d'entreprise) ET (cadres et professions intellectuellement supérieurs)
 - Intermédiaire : (agriculteurs exploitants) ET (professions intermédiaires) ET (employés)
 - Basse : (ouvriers)
 - Autres : (autres personnes sans activité professionnelle) ET (inclassables et manquants)
 - Statut synthétique de l'emploi des familles : Permettra d'avoir une vision globale du statut de l'emploi au sein des familles. Trois modalités seront évaluées à partir des questions 27 et 28 (aucun ne travaille/un seul travaille/les deux parents travaillent)
 - Indicateur synthétique Family Affluence Scale (FAS) : Permet de mesurer l'aisance financière des familles. Il sera évalué par quatre questions (29, 30, 31 et 32)

- Les variables issues de la dimension « Image du soi et poids », permettront d'évaluer :
 - Perception du corps à partir de la question 42 à cinq modalités (beaucoup trop maigre/un peu trop maigre/à peu près au bon poids/un peu trop gros/beaucoup trop gros)
 - Régime et contrôle du poids à partir de la question 43 à quatre modalités (non, mon poids est bon/non, mais j'ai besoin de perdre du poids/non, parce que j'ai besoin de grossir/oui)
- Les habitudes alimentaires seront évaluées par deux questions (18 et 19), elles permettront de mesurer :
 - La fréquence de consommation du petit déjeuner pour la semaine et le week-end
 - La fréquence de consommation des différents aliments (fruits/légumes/sucreries/boisson contenant du sucre/boissons énergisantes)

VII. STATISTIQUES

1. Nombre de sujets prévus

En situation bilatérale, avec une prévalence attendue d'enfants asthmatiques dans le groupe contrôle de 14.9 % [17] et un OR estimé à 1.80 pour les enfants nés après FIV/ICSI [19], pour un risque alpha de 0.050, un pouvoir statistique de 80% et un rapport d'appariement 1:3, le nombre de sujets nécessaires est estimé à 224 enfants dans le groupe FIV/ICSI.

En considérant un taux de participation à 50%, il faudra inclure au total 448 enfants dans le groupe FIV/ICSI et 1344 enfants dans le groupe contrôle.

2. Analyse statistique

Le plan et l'analyse statistique descriptive et comparative des deux populations (analyse multifactorielle) seront assurés par Mme. Pauly Vanessa, ingénieur hospitalier en chef, statisticienne rattaché à l'unité de recherche EA 3279 - Département de Santé Publique et Maladies Chroniques - faculté de médecine.

Le logiciel SPSS version 1.7 (Statistical Package for Social Sciences) sera utilisé pour effectuer les différents tests statistiques. Les données manquantes ou aberrantes seront signalées et feront part d'une analyse.

L'ensemble des variables étudiées seront décrites pour chacun des groupes par des pourcentages N(%) (pour les variables qualitatives) ou des moyennes et écarts types $m(\pm \text{écart-type})$ (pour les variables quantitatives).

Une analyse descriptive sera effectuée pour l'ensemble des variables. Un p-value inférieur à 0.05 sera considéré comme statistiquement significatif, tous les tests seront réalisés en situation bilatérale. Des tests de corrélation seront effectués entre les différentes variables étudiées.

2.1. Plan statistique – Critère de jugement principal

Une première analyse uni-variée sera réalisée entre le facteur de risque (technique FIV/ICSI) et la présence d'asthme. Le test statistique utilisé sera le test Chi-deux de Mac-Nemar ou le test exact de Fisher selon la distribution de la variable (pour les variables qualitatives) et le test de Student pour des séries appariées ou le test non paramétrique de Wilcoxon (pour les variables quantitatives). L'association entre le facteur de risque supposé (technique FIV/ICSI) et l'asthme sera estimé au moyen de l'Odds Ratio (OR) et de son Intervalle de Confiance (IC) à 95%. Cette analyse permettra de comparer la prévalence entre le groupe FIV/ICSI, le groupe contrôle et la prévalence trouvée dans l'enquête HBSC de 2002.

L'analyse multivariée par régression logistique multiple conditionnelle (pour données appariées) permettra d'estimer l'Odds Ratio ajusté (ORA) et son IC à 95%. Les facteurs d'ajustement considérés *a priori* seront : âge de la mère, IMC de la mère, consommation du tabac pendant la grossesse (oui/non), mode d'accouchement (voie basse, voie basse avec instruments, césarienne), âge gestationnel (en semaines), poids à la naissance (grammes), allaitement (oui/non), lieu de résidence (urbain/rural), parité, singleton ou jumeaux et statut de l'emploi des familles (aucun parent ne travaille ; un seul travaille ; les deux parents travaillent).

2.2. Plan statistique – Critères de jugements secondaires

Les critères de jugements secondaires seront évalués par une analyse uni-variée entre le facteur de risque (technique FIV/ICSI) et les différentes variables étudiées. Leur association sera estimée par Odds Ratio bruts (OR) et son IC à 95%. Les tests statistiques utilisés seront le test de Chi-deux de Mac-Nemar ou le test exact de Fisher selon la distribution de la variable (pour les variables qualitatives) et le test de Student pour des séries appariées ou le test non paramétrique de Wilcoxon (pour les variables quantitatives). Chaque analyse sera exprimée en fonction de l'âge, du sexe et de la classe de l'enfant.

Une régression logistique multiple conditionnelle (pour données appariées), sera utilisée pour évaluer le lien entre :

Variable Étudiée	Expression de la variable	Variables d'ajustement envisagées <i>a priori</i>
Maladies chroniques autres que l'asthme	Variable qualitative dichotomique décrite par sa proportion (%/N) : (Oui)	- Age de la mère et du père - Age gestationnel - Poids à la naissance de l'enfant
Santé et bien-être	Santé perçue	Variable qualitative à 4 modalités décrite par sa proportion (%/N) : (Excellente) (Bonne) (Assez bonne) (Mauvaise)
	Satisfaction de la vie	Variable quantitative décrite par sa moyenne (écart-type) : (Score de l'échelle de Cantril)
	Morbidité ressentie	Variable qualitative dichotomique décrite par sa proportion (%/N) : (Syndrome de plainte) Variable qualitative décrite par sa proportion (%/Syndrome de plainte respective) : (Mal à la tête) (Mal au ventre) (Des difficultés à t'endormir) (Nervosité)
		(1) Stress lié au travail scolaire (2) Exigences scolaires (3) Le redoublement (4) Statut synthétique de l'emploi des familles (5) Statut socio-économique (6) Troubles de l'endormissement (7) Activité avant s'endormir (8) Présence de l'asthme

Données anthropométriques à la naissance et à l'adolescence	À la naissance	Variable quantitative décrite par sa moyenne (écart-type) : (Poids) (Taille) (Périmètre crânien)	(1) Age de la mère à la naissance (2) Terme (3) Parité (4) Gemellarité (5) Tabac pendant la grossesse (6) Pathologie de la mère pendant la grossesse (7) Hospitalisation pendant la grossesse
	À l'adolescence	Variable quantitative décrite par sa moyenne (écart-type) : (Poids) (Taille)	(1) L'activité physique et sportive (2) L'activité sédentaire (3) Score FAS (4) Les habitudes alimentaires (5) IMC des parents (6) Perception du corps (7) Régime et contrôle du poids
Age de puberté des filles		Variable quantitative décrite par sa moyenne (écart-type) : (Année)	- Taille actuel de l'enfant - Taille actuel de la mère - IMC de l'enfant

VIII. L'IMPACT POTENTIEL, L'INNOVATION ET LE CARACTERE AMBITIEUX DU PROJET D'ÉTUDE EN SOINS COURANT

1. L'impact potentiel

Les résultats attendus de cette étude fourniront de nouvelles informations concernant l'état de santé des enfants FIV ou ICSI aux professionnels de l'AMP et aux familles, dans une tranche d'âge (enfants entre 11 et 15 ans) où très peu d'informations sont actuellement disponibles.

Les informations apportées sur l'asthme et les maladies chroniques chez des adolescents nés après FIV ou ICSI sont susceptibles de fournir une base préliminaire pour des études ciblées à partir du registre de l'ABM dans le futur.

2. L'innovation

L'équipe de l'Hôpital Saint Joseph de Marseille, est particulièrement bien positionnée pour contribuer au suivi des enfants à long terme grâce à une cohorte historique incluant tous les enfants nés des tentatives de 1994 à 2009 dans ce centre d'AMP.

L'infertilité des couples a été suivie par la même l'équipe avec un dossier médical (indication, traitements etc...). Ces données sont archivées dans le laboratoire. L'analyse de cette étude tiendra compte de ces informations, ce qui permettra une meilleure interprétation des résultats. C'est un avantage important, car dans les cohortes classiques des enfants FIV constituées par d'autres équipes au niveau international, l'information des parents n'est pas intégrée dans l'analyse car dans la plupart des cas, cette population est recrutée à la naissance et aucun dossier médical du couple n'est disponible.

3. Ambition

Ce projet prévoit d'inclure un nombre suffisant de participants ($n > 30$) pour une étude en sous-groupes tant au plan des techniques de l'AMP : congélation, cultures prolongées, que des protocoles de stimulation, ou encore des facteurs d'infertilité.

IX. PROTECTION DES PERSONNES - ASPECTS LÉGAUX ET ÉTHIQUES

1. Cadre légal

Cette recherche en soins courants s'inscrit dans le cadre d'une recherche biomédicale, selon les références au Titre II du livre premier du Code de la Santé Publique : Loi de Santé Publique n°2004-806 du 9 août 2004 et ses décrets d'application du 27 août 2006, visant à mettre la réglementation française en conformité avec le droit européen.

2. La responsabilité du directeur surveillant, des associés et du promoteur

Le directeur surveillant s'engage à conduire l'essai conformément au protocole qui a été approuvé par le CPP.

Il est de la responsabilité de directeur surveillant responsable de l'essai :

- de fournir son curriculum vitae,
- d'identifier les membres de son équipe qui participent à l'essai et de définir leurs responsabilités,
- de démarrer le recrutement des sujets après autorisations,
- d'inclure le nombre requis de sujets dans les limites de la période de recrutement établie (15 mois)
- de respecter les Bonnes Pratiques Cliniques en matière de recueil du consentement, de la saisie des données et des corrections si besoin.

Toute la documentation relative à l'étude ainsi que les documents sources doivent être détenus dans un lieu sûr et considérés comme du matériel confidentiel.

L'archivage des données sera sous la responsabilité du directeur surveillant et selon la législation en vigueur.

Le directeur surveillant devra conserver une liste d'identification des sujets pendant une durée minimale de 15 ans après la fin de l'étude. Pour le groupe contrôle le moyen d'identifier le sujet est le numéro du questionnaire attribué à l'enfant que les parents ont pour mission de conserver.

Il est de la responsabilité du promoteur de l'essai :

- de communiquer aux directeur surveillant et associés toutes les informations nécessaires pour la conduite de la recherche,
- de demander l'avis du CPP,
- de demander l'autorisation de la CNIL.

3. Balance bénéfice-risque

Le risque potentiel de cette étude repose sur le fait que certains enfants de la cohorte découvrent à l'occasion de l'étude, les détails de leur conception. L'expérience acquise sur cette cohorte historique montre que seulement 1% des enfants ne font pas l'objet d'un suivi en raison d'un refus des parents alors qu'ils sont 25 % si le couple a eu recours à un tiers donneurs.

Sur plus de 4000 courriers de suivi envoyés précédemment aux parents de cette cohorte, il a eu un retour de mécontentement de la part d'un couple, il s'agissait d'une tentative avec tiers donneurs. Le protocole de la présente évaluation a prévu d'exclure les familles avec tiers donneur.

Tous les parents des enfants éligibles de la cohorte, seront contactés par téléphone, avant envoi postal et recevront toutes les informations sur la nature et les modalités de cette étude. Ils ne recevront aucun questionnaire en cas de refus et/ou de méconnaissance du statut FIV par l'enfant.

Le bénéfice attendu de l'étude est une meilleure connaissance de l'état de santé des enfants âgés de 11 à 15 ans conçus après FIV et ICSI en France.

4. Comité de Protection des Personnes (CPP)

Le protocole, les questionnaires, les lettres d'informations, les accords de participation destinée aux parents et aux enfants du groupe conçus spontanément, l'accord de participation destiné aux parents de la cohorte et l'accord de confidentialité destiné aux directeurs d'établissement scolaires et à l'Inspection Académique seront soumis pour avis au Comité de Protection des Personnes Sud Méditerranée II. La notification de l'avis favorable du CPP sera transmise aux partenariats du projet avant le début de l'étude.

5. Commission Nationale de l'Information et des Libertés (CNIL)

Cette étude rentre dans le cadre de la « Méthodologie de Référence » (MR-001) en application des dispositions de la loi du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

Les informations recueillies feront l'objet d'un traitement informatique.

L'Inspection Académique, le Laboratoire de Santé Publique de la Faculté de Médecine et l'Hôpital Saint Joseph de Marseille disposeront d'un dossier complet du projet (protocole et questionnaires).

Une fiche interne d'autorisation pour la CNIL a été envoyée au Correspondant Informatique et Liberté (CIL) de l'Hôpital Saint Joseph de Marseille qui a inscrit cette étude sur le registre.

Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée en 2004, les participants ont le droit d'accès et de rectification aux informations qui les concernent, par contact auprès du service de Médecine et Biologie de la Reproduction, en s'adressant au Dr Gervoise-Boyer Marie ou Mme Beltrán Any: Par téléphone au 04 91 80 64 58 ou par mail any-alejandra.beltran-anzola@etu.univ-amu.fr ou mboyer@hopital-saint-joseph.fr

6. Comité d'éthique local

Le projet de l'étude avait été soumis au Comité d'Éthique de la Fondation Saint Joseph de Marseille le 3 décembre 2013 et avait obtenu leur approbation.

7. Comité de surveillance indépendant

Compte tenu de l'absence de délivrance d'un traitement, de la participation d'acteurs externes à l'établissement au sein duquel la cohorte historique a été constituée ; Département de Santé Publique de la Faculté d'Aix Marseille, Établissement Scolaires, Inspections Académiques qui peuvent les uns ou les autres à tout moment de l'étude demander des comptes au directeur surveillant, il a paru inutile de s'adjoindre les compétences d'un comité de surveillance.

8. Information et accord de participation des parents et des enfants de la cohorte AMP

Les parents de la cohorte historique d'AMP ont été sensibilisés préalablement à la tentative de la nécessité du suivi des enfants à naître, lors de la consultation avec le biologiste et lors de la réunion d'information du couple. Avec la mise en place de la cohorte un accord de participation au suivi des enfants, date et signé par les parents a été recueilli lors du premier contact avec le couple après la naissance du ou des enfants.

Tous les parents ayant renvoyé l'accord de participation seront contactés préalablement par téléphone pour être informés sur la nature de l'étude et les modalités d'envoi des questionnaires. Il leur sera expliqué leur rôle d'enquêteur auprès de leur(s) enfant(s), c'est-à-dire donner le questionnaire avec l'enveloppe réponse à l'enfant, lui préciser qu'il est libre ou non de compléter le questionnaire puis de le rendre à ses parents dans l'enveloppe fermée. Les parents pour lesquels leurs enfants ont été mis au courant du traitement par fécondation in vitro et ayant confirmé leur adresse recevront un courrier contenant la lettre d'information, le questionnaire enfant et le questionnaire parent qui tient lieu de consentement pour la participation à l'étude EMCeFIV avec une enveloppe réponse.

Pour les familles nouvellement retrouvées à l'occasion de l'étude EMCeFIV et ayant exprimé leur souhait de participer, le dossier initial du suivi de cohorte complet (questionnaire naissance, questionnaire grossesse et accord de participation) sera envoyé avec les documents de l'étude actuelle.

9. Information et accord de participation des parents et des enfants conçus spontanément

Les parents des enfants conçus spontanément recevront une information préalable avec un coupon réponse pour inscrire leur adresse et un accord de participation. Ce premier volet d'information est le pendant de l'information téléphonique donnée aux parents des enfants de la cohorte.

Les parents ayant fourni leur adresse, avec l'accord de participation daté et signé par eux même et leur(s) enfant(s), recevront un courrier contenant la lettre d'information, le questionnaire enfant, le questionnaire parent et un enveloppe réponse.

Les résultats globaux de cette étude seront à la disposition des parents qui en feront la demande.

10. Confidentialité des données

Les personnes ayant un accès direct prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux enfants qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité.

Pendant la recherche ou à son issue, les questionnaires seront collectés et saisis par la chargée d'étude et le médecin référent du suivi des enfants. La base de données anonyme sera transmise pour l'exploitation au Laboratoire de Santé Publique de la Faculté de Médecine d'Aix Marseille. Tous les participants seront soumis à la confidentialité.

Les questionnaires seront référencés par un numéro d'identification attribué exclusivement pour l'étude. Ils ne devront en aucun cas faire apparaître en clair les noms et/ou adresses des enfants concernés. Les données d'identification seront : l'établissement, la classe, le sexe, le mois et l'année de naissance des enfants ainsi que la tranche d'âge des parents.

Les adresses des parents contactés par l'intermédiaire de l'établissement scolaire ne seront pas informatisées. Le coupon réponse avec l'adresse inscrite par les parents sera collé sur l'enveloppe. Aucune adresse ne sera conservée au sein de l'établissement Saint Joseph. La deuxième lettre d'information aux parents de ces enfants mentionnera le numéro de l'étude et devra être conservée par les parents. Ce numéro constituera l'unique lien avec les questionnaires, après envoi au laboratoire d'AMP.

Les données collectées, codées, pourront ainsi être utilisées dans les publications.

X. DROIT D'ACCÈS AUX DONNÉES ET DOCUMENTS SOURCE

1. Accès aux données

Le directeur surveillant est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées afin de garantir l'accès direct à tous les lieux de déroulement, aux données sources, aux documents sources et aux rapports, dans un but de contrôle de qualité et d'audit.

2. Données source

Les documents sources étant définis comme tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistrés au cours de l'étude seront conservés jusqu'à décembre 2017 par le directeur surveillant.

3. Archivage

Les documents de l'étude seront conservés dans des locaux préservant la confidentialité pendant la durée de l'étude et au moins 15 ans après la fin de l'étude, à l'Hôpital Saint Joseph de Marseille conformément aux procédures des bonnes pratiques de recherche clinique.

- Protocole et annexes
- Lettres d'information
- Données sources
- Analyses statistiques et bases de données
- Rapport intermédiaire et final de l'étude

4. Communication et Règles de Publication

Les résultats de cet essai sont la propriété partagée de l'Hôpital Saint Joseph et de Laboratoire de Santé Publique de la Faculté de Médecine de Marseille qui sont intéressés par la publication de ces résultats.

Any Beltran sera le signataire principal, le directeur surveillant sera le dernier signataire et la statisticienne sera en seconde position. Les participants associés seront cités en fonction de leur implication dans le protocole.

XI. CALENDRIER DES REALISATIONS ET ECHEANCES DU PROJET

1. Déroulement Prévisionnel du Projet

Phase I	Phase II	Phase III
Du 01/04/2015 au 30/09/2015	Du 01/10/2015 au 31/01/2017	Du 01/12/2015 au 30/09/2017
<ul style="list-style-type: none"> - Élaborer les outils de travail - Accomplir les démarches administratives : <p>Avis du CPP CNIL Comité d'éthique local</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Contacter et Informer par téléphone les parents de la cohorte d'AMP -Contacter l'Inspection Académique - Contacter et Informer les directeurs d'établissements scolaires éligibles - Distribuer les lettres d'information pour les parents du groupe contrôle. - Réceptionner les accords des parents du groupe contrôle. - Envoyer les questionnaires aux parents - Réceptionner et saisir les questionnaires - Envoyer le rapport intermédiaire avant le 01 aout 2016 	<ul style="list-style-type: none"> - Contrôler la qualité de la saisie des données - Analyser statistiquement les données <p>- Élaborer le rapport final</p>

XII. ESTIMATION BUDGETAIRE

PROVISIONAL BUDGET					
Description	Unit Cost	2 years (24 months) Quantity	Total	First Year Total	Second Year Total
A. Personal Costs (Hôpital Saint Joseph)					
Project manager	1684,93€ per month	1 person per 24 months	40 438,32 €	20 219,16 €	20 219,16 €
	Total		40 438,32 €	20 219,16 €	20 219,16 €
A. Travel					
Schools visit	0,66€/km	7 schools (933 km)	615,78 €	0,00 €	615,78 €
Oral communication (FFER & BLEFCO)	106,91€/Train Ticket - Housing (56,73€/night)	3 Train Ticket & Housing (6 night)	661,11 €	220,37 €	440,74 €
	Total		1 276,89 €	220,37 €	1 056,52 €
B. Materials					
Piece of paper	1 ream of 500 pieces of paper (3,00€)	47250 piece of paper	283,50 €	68,64 €	214,86 €
Envelopes C5	1 packet of 250 envelopes C5 (5,34€)	5250 envelopes	112,14 €	18,80 €	93,34 €
Envelopes C4	1 packet of 250 envelopes C4 (7,48€)	7000 envelopes	209,44 €	52,66 €	156,78 €
Envelopes DL	1 packet of 250 envelopes DL (2,20€)	2631 envelopes	23,15 €	0,00 €	23,15 €
Stamps 100g	1,06€/stamp	3500 stamp	3 710,00 €	954,00 €	2 756,00 €
Publication Costs	400,00€/article	2 articles	800,00 €	400,00 €	400,00 €
	Total		5 138,23 €	1 494,10 €	3 644,14 €
TOTAL COST OF PROJET			46 853,44 €	21 933,63 €	24 919,82 €

XIII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1]. Loi de l'État. Code de la santé publique Titre VI : Assistance Médicale à la Procréation - Article L2141-1 [Internet]. 2011 [cited 2014 Jun 18]. Available from: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006687417&dateTexte=&categorieLien=cid>.
- [2]. Bouillon C, Fauque P. [Follow-up of children conceived by assisted reproductive technologies]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie* 2013;20(5):575–9.
- [3]. Agence de la Biomédecine. Rapport annuel 2013 [Internet]. Available from: <https://asp.zone-secure.net/v2/index.jsp?id=324/9403/49317&lng=fr>
- [4]. Hart R, Norman RJ. The longer-term health outcomes for children born as a result of IVF treatment. Part II--Mental health and development outcomes. *Hum Reprod Update* 2013;19(3):244–50.
- [5]. Conti E, Mazzotti S, Calderoni S, Saviozzi I, Guzzetta A. Are children born after assisted reproductive technology at increased risk of autism spectrum disorders? A systematic review. *Hum Reprod Oxf Engl* 2013;28(12):3316–27.
- [6]. Seggers J, Haadsma ML, Bastide-van Gemert S la, Heineman MJ, KokJH, Middelburg KJ, et al. Blood pressure and anthropometrics of 4-y-old children born after preimplantation genetic screening: follow-up of a unique, moderately sized, randomized controlled trial. *Pediatr Res* 2013;74(5):606–14.
- [7]. Yeung EH, Druschel C. Cardiometabolic health of children conceived by assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 2013;99(2):318–26.
- [8]. Farhangniya M, DortajRabori E, MozafariKermani R, Haghdooost AA, Bahrampour A, Bagheri P, A L Lancaster P, AshrafiM, VosoughTaqiDizaj A, Gourabi H, ShahzadehFazeli A. Comparison of Congenital Abnormalities of Infants Conceived by Assisted Reproductive Techniques versus Infants with Natural Conception in Tehran. *Int J Fertil Steril*. 2013 Oct;7(3):217-24. Epub 2013 Sep 18.
- [9]. Bay B1, Mortensen E, Kesmodel U. Fertility treatment and child intelligence, attention, and executive functions in 5-year-old singletons: a cohort study. *BJOG*. 2014 Jun 9.
- [10]. Van Heesch MM, EversJL, Dumoulin JC, van der Hoeven MA, van Beijsterveldt CE, BonselGJ, Dykgraaf RH, van GoudoeverJB, Koopman-Esseboom C, NelenWL, Steiner K, Tamminga P, Tonch N, van Zonneveld P, Dirksen CD. A comparison of perinatal outcomes in singletons and multiples born after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection stratified for neonatal risk criteria. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014 Mar;93(3):277-86.
- [11]. Meddeb L, Boyer M, Pauly V, Tourame P, Rossin B, Pfister B, et al. [Procedure used to follow-up a cohort of IVF children. Interests and limits of tools performed to longitudinal follow up for a monocentric cohort]. *Rev Epidemiol Santé Publique* 2011;59(2):97–105.
- [12]. M Boyer, L Meddeb, P Tourame, S Sterenzy, G Mercier, P Boyer. Culture prolongée et santé des enfants : Focus sur les naissances de notre centre. FFER 2009.

- [13]. World Health Organization. Department of Nutrition for Health and Development. WHO Child Growth Standards. Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Methods and development. 2006
- [14]. Bay B, Mortensen EL, Hvidtjørn D, Kesmodel US. Fertility treatment and risk of childhood and adolescent mental disorders: register based cohort study. *BMJ*. 2013 Jul 5;347:f3978.
- [15]. Knoester M, Vandenbroucke JP, Helmerhorst FM, van der Westerlaken LA, Walther FJ, Veen S. Matched follow-up study of 5-8 year old ICSI-singletons: comparison of their neuromotor development to IVF and naturally conceived singletons. *Hum Reprod*. 2007 Jun;22(6):1638-46. Epub 2007 Mar 15.
- [16]. Källén AJ, Finnström OO, Lindam AP, Nilsson EM, Nygren KG, Olausson PM. Cerebral palsy in children born after in vitro fertilization. Is the risk decreasing? *Eur J PaediatrNeurol*. 2010 Nov;14(6):526-30.
- [17]. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (France) G, Emmanuelle, Hélène G, Navarro F, France, Académie (Toulouse), Service médical. La santé des collégiens en France, 2002: données françaises de l'enquête internationale Health behaviour in school-aged children, HBSC. Saint-Denis: INPESéd.;2005.
- [18]. Källén B, Finnström O, Nygren KG, Otterblad Olausson P. Asthma in Swedish children conceived by in vitro fertilisation. *Arch Dis Child*. 2013 Feb;98(2):92-6. doi: 10.1136/archdischild-2012-301822. Epub 2012 Aug 8.
- [19]. Carson C, Sacker A, Kelly Y, Redshaw M, Kurinczuk JJ, Quigley MA. Asthma in children born after infertility treatment: findings from the UK Millennium Cohort Study. *Hum Reprod*. 2013 Feb;28(2):471-9.
- [20]. Amor DJ1, Halliday J. A review of known imprinting syndromes and their association with assisted reproduction technologies. *Hum Reprod*. 2008 Dec;23(12):2826-34.
- [21]. J. Just. Les nouveaux phénotypes de l'asthme du nourrisson et de l'enfant. *Revue Française d'Allergologie*, Volume 53, Issue 3, April 2013, Pages 312-315.
- [22]. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (France) G, Emmanuelle, Navarro F, Arnaud C, France, Académie (Toulouse), Service médical. La santé des collégiens en France, 2010: données françaises de l'enquête internationale Health behaviour in school-aged children, HBSC. Saint-Denis: INPESéd.; 2012.
- [23]. P. Boyer, M. Gervoise-Boyer, L. Meddeb, B. Rossin, F. Audibert. Modelization of growth between birth and 6 years of age in children born after ART in a French monocentric cohort compared to references growth curves. *Hum. Reprod.* (2010) 25 (suppl 1): i236-i260.
- [24]. Cantril H. The pattern of Human Concern. New Brunswick :Rutgers University Press, 1965 :427 p.

Annexe 8 Documents complémentaires - Enquête EMCeFIV



ÉVALUATION DE LA PREVALENCE DE L'ASTHME DANS UNE COHORTE PROSPECTIVE
D'ENFANTS CONÇUS PAR FECONDATION IN VITRO (AGES DE 11-15 ANS) COMPAREE A
UN GROUPE D'ENFANTS DU MEME AGE CONÇUS SPONTANEMENT
- ÉTUDE EMCeFIV -

Questionnaires

1. Questionnaire enfants groupe contrôle2
2. Questionnaire enfants groupe FIV/ICSI9

1. Questionnaire enfants groupe contrôle

Etude EMCeFIV - Questionnaire Enfants

Bonjour,

Merci de nous aider à faire cette enquête ! En répondant à ce questionnaire tu vas nous aider à mieux connaître la santé des enfants nés après fécondation in vitro «bébés éprouvette» de ton âge en comparant les réponses de ces enfants là avec les tiennes. Ce questionnaire comporte un numéro d'anonymat, tu ne dois pas écrire ton Nom dessus. Tes réponses seront lues par des chercheurs du département de santé publique de la Faculté de Médecine de Marseille et des médecins de l'Hôpital Saint Joseph de Marseille. **Après l'avoir rempli, tu le donnes à tes parents dans l'enveloppe qui l'accompagne** ou bien tu l'envoies à l'adresse email que tes parents te donneront.

Ce que tu dois savoir avant de commencer :

Tu dois cocher les cases ou bien écrire dans les zones de commentaires, si tu as reçu le questionnaire papier utilise un stylo noir ou bleu foncé, surtout pas un crayon ou un marqueur. Répond aux questions dans l'ordre. Pour presque toutes les questions, tu auras à mettre une croix dans la case en face de la réponse qui est la plus proche de ce que tu penses. Le plus souvent tu ne dois **cocher qu'une seule case pour chaque réponse**, sinon, nous ne pourrions pas prendre ta réponse en compte.

Par exemple :

Est-ce-que tu as une chambre pour toi tout(e) seul(e) ?

1. ☒ Non
2. ☐ Oui

Si tu t'es trompé(e) coche la bonne case et soit décoche la mauvaise avec ton ordinateur soit noircis complètement la mauvaise case sur le papier. Exemple :

Est-ce-que tu as une chambre pour toi tout(e) seul(e) ?

1. ☐ Non
2. ☒ Oui

Tu avais coché « Non » alors que tu voulais répondre "Oui"

Si tu trouves une question difficile, choisis la réponse qui te semble **vraie la plupart du temps**.
Tu peux ne pas répondre à une question si tu ne le veux pas.

Nous te remercions beaucoup pour ta participation.

Dr. Marie Gervoise-Boyer

Si tu as déjà reçu ce questionnaire, coche la case qui correspond :

1. ☐ Oui (Si tu as coché cette case arrête toi ici, merci encore pour ton aide)
2. ☐ Non

1. Es-tu-une fille ou un garçon?

1. ☐ Fille
2. ☐ Garçon

2. En quelle classe es-tu?

1. ☐ CM2
2. ☐ Sixième
3. ☐ Cinquième
4. ☐ Quatrième
5. ☐ Troisième
6. ☐ Autre, précise

3. Ton collège/lycée est-il-public ou privé ?

1. ☐ Public
2. ☐ Privé

4. Quel moyen de transport utilises-tu habituellement pour aller au collège/lycée ?

1. ☐ Marche à pied
2. ☐ Vélo
3. ☐ Voiture
4. ☐ Transport en commun (bus/méto/tram)

5. Combien de temps mets-tu habituellement pour aller au collège/lycée ?

6. Quel est le nom de ton collège/lycée ?

7. En quel mois es-tu né(e) ?

01	☐	Janvier	04	☐	Avril	07	☐	Juillet	10	☐	Octobre
02	☐	Février	05	☐	Mai	08	☐	Août	11	☐	Novembre
03	☐	Mars	06	☐	Juin	09	☐	Septembre	12	☐	Décembre

8. En quelle année es-tu né(e) ?

☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	

9. As-tu un frère ou une sœur ?

1. ☐ Oui
2. ☐ Non

9.1. S'agit-il d'un frère ou d'une sœur jumeaux (elle) ou triplé ou plus ?

1. ☐ Non
2. ☐ Jumeau (elle)
3. ☐ Triplé ou plus

10. Es-tu porteur d'une maladie chronique ou d'un handicap (comme diabète, allergie ou infirmité motrice cérébrale) ayant été diagnostiqué par un médecin ? :

1. ☐ Non
2. ☐ Oui

Si tu as une maladie chronique ou handicap, écris son nom :

11. Prends-tu des médicaments pour ta maladie chronique ou ton handicap ? :

1. ☐ Je n'ai pas de maladie chronique ou de handicap
2. ☐ Oui
3. ☐ Non

12. Est-ce que ta maladie chronique ou ton handicap gêne ta participation et ta présence au collège/lycée ? :

1. ☐ Je n'ai pas de maladie chronique ou de handicap
2. ☐ Oui
3. ☐ Non

13. Combien pèses-tu (sans vêtements ou en sous-vêtements) ?

_____ kilos

14. La dernière fois que tu t'es pesé(e) (sans vêtements), c'était il y a ?

1. ☐ Moins de 6 mois
2. ☐ Plus de 6 mois

15. Combien mesures-tu (sans chaussures) ?

1, _____ mètre

16. La dernière fois que tu t'es mesuré(e) (sans chaussures), c'était il y a ?

1. ☐ Moins de 6 mois
2. ☐ Plus de 6 mois

Cette question ne concerne que les filles

17. As-tu déjà eu tes règles ?

1. ☐ Non, je ne suis pas encore réglée
2. ☐ Oui, j'ai commencé à avoir mes règles à l'âge de : ____ans et ____mois

18. D'habitude combien de fois par semaine prends-tu un petit déjeuner (plus qu'un bol de café, de thé, de lait ou un verre de jus de fruit)?

Coche une case pour les 5 jours de la semaine et une autre pour le week-end

SEMAINE (5 jours de classe, du lundi au vendredi)	WEEK-END
1. ☐ Je ne prends jamais de petit déjeuner en semaine	1. ☐ Je ne prends jamais de petit-déjeuner le week-end
2. ☐ Un jour	2. ☐ D'habitude, je ne prends un petit déjeuner qu'un seul matin du week-end (le samedi OU le dimanche)
3. ☐ Deux jours	3. ☐ D'habitude, je prends un petit déjeuner les deux matins du week-end (le samedi ET le dimanche)
4. ☐ Trois jours	
5. ☐ Quatre jours	
6. ☐ Cinq jours	

19. Combien de fois par semaine manges-tu ou bois-tu les aliments suivants ?

Coche une case pour chaque ligne

Aliments	Jamais	Moins d'une fois par semaine	Une fois par semaine	2-4 jours par semaine	5-6 jours par semaine	Une fois par jour, tous les jours	Plusieurs fois par jour tous les jours
1. Fruits	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2. Légumes	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3. Sucreries (bonbons, chocolats)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4. Coca, sodas ou autre boisson contenant du sucre	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
5. Boissons « énergisantes » (Red-Bull, Dark Dog, Burn...)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Ton activité physique

Une activité physique est n'importe quelle activité qui augmente la vitesse des battements du Cœur et fait se sentir essoufflé(e) par moments. On peut pratiquer une activité physique en faisant du sport, en jouant avec des amis à l'école ou ailleurs, ou bien en allant à l'école en marchant. Quelques exemple d'activité physique : courir, marcher vite, faire du roller, faire du vélo, danser, faire du skate, nager, faire du foot, du rugby, du basket ou du surf. Pour la question suivante, additionne tout le temps que tu as passé à faire une activité physique au cours de chaque jour.

20. Pendant les sept derniers jours, combien de jours as-tu pratiqué une activité physique pour un total de 60 minutes (1 heure) au moins par jour ?

☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
0 jour	1 jour	2 jours	3 jours	4 jours	5 jours	6 jours	7 jours

21. En dehors des heures d'école, combien de FOIS par semaine fais-tu habituellement du sport pendant ton temps libre au point de transpirer ou d'être essoufflé(e)?

1. ☐ Chaque jour
2. ☐ 4 à 6 fois par semaine
3. ☐ 2 à 3 fois par semaine
4. ☐ Une fois par semaine
5. ☐ Une fois par mois
6. ☐ Moins d'une fois par mois
7. ☐ Jamais

22. En dehors des heures d'école, combien d'HEURES par semaine fais-tu habituellement du sport pendant ton temps libre au point de transpirer ou d'être essoufflé(e)?

1. ☐ Aucune
2. ☐ Environ une demi-heure
3. ☐ Environ 1 heure
4. ☐ Environ 2 à 3 heures
5. ☐ Environ 4 à 6 heures
6. ☐ 7 heures ou plus

23. Combien d'heures par jour environ regardes-tu habituellement des films ou des émissions sur la télévision ou une tablette ou un Smartphone pendant ton temps libre ?

Coche une case pour les jours de la semaine et une autre pour le week-end

SEMAINE (sauf le mercredi)	WEEK-END
1. ☐ Aucune	1. ☐ Aucune
2. ☐ Environ une demi-heure par jour	2. ☐ Environ une demi-heure par jour
3. ☐ Environ 1 heure par jour	3. ☐ Environ 1 heure par jour
4. ☐ Environ 2 heures par jour	4. ☐ Environ 2 heures par jour
5. ☐ Environ 3 heures par jour	5. ☐ Environ 3 heures par jour
6. ☐ Environ 4 heures par jour	6. ☐ Environ 4 heures par jour
7. ☐ Environ 5 heures par jour	7. ☐ Environ 5 heures par jour
8. ☐ Environ 6 heures par jour	8. ☐ Environ 6 heures par jour
9. ☐ Environ 7 heures ou plus par jour	9. ☐ Environ 7 heures ou plus par jour

24. Combien d'heures par jour environ joues-tu habituellement à des jeux sur un ordinateur ou une console ou une tablette ou un Smartphone pendant ton temps libre ?

Coche une case pour les jours de la semaine et une autre pour le week-end

SEMAINE (sauf le mercredi)	WEEK-END
1. ☐ Aucune	1. ☐ Aucune
2. ☐ Environ une demi-heure par jour	2. ☐ Environ une demi-heure par jour
3. ☐ Environ 1 heure par jour	3. ☐ Environ 1 heure par jour
4. ☐ Environ 2 heures par jour	4. ☐ Environ 2 heures par jour
5. ☐ Environ 3 heures par jour	5. ☐ Environ 3 heures par jour
6. ☐ Environ 4 heures par jour	6. ☐ Environ 4 heures par jour
7. ☐ Environ 5 heures par jour	7. ☐ Environ 5 heures par jour
8. ☐ Environ 6 heures par jour	8. ☐ Environ 6 heures par jour
9. ☐ Environ 7 heures ou plus par jour	9. ☐ Environ 7 heures ou plus par jour

25. Combien d'heures par jour environ utilises-tu habituellement un ordinateur ou une tablette pour participer à des forums de discussion (des « chats »), pour surfer sur internet, envoyer du courrier électronique (des e-mails), faire tes devoirs pendant ton temps libre ?

Coche une case pour les jours de la semaine et une autre pour le week-end

SEMAINE (sauf le mercredi)	WEEK-END
1. ☐ Aucune	1. ☐ Aucune
2. ☐ Environ une demi-heure par jour	2. ☐ Environ une demi-heure par jour
3. ☐ Environ 1 heure par jour	3. ☐ Environ 1 heure par jour
4. ☐ Environ 2 heures par jour	4. ☐ Environ 2 heures par jour
5. ☐ Environ 3 heures par jour	5. ☐ Environ 3 heures par jour
6. ☐ Environ 4 heures par jour	6. ☐ Environ 4 heures par jour
7. ☐ Environ 5 heures par jour	7. ☐ Environ 5 heures par jour
8. ☐ Environ 6 heures par jour	8. ☐ Environ 6 heures par jour
9. ☐ Environ 7 heures ou plus par jour	9. ☐ Environ 7 heures ou plus par jour

Ta famille

26. Quel est l'âge de ton père et de ta mère ?

Parents	Moins de 29 ans	Entre 30 et 35 ans	Entre 36 et 40 ans	Entre 41 et 45 ans	Entre 46 et 50 ans	Entre 51 et 55 ans	Plus de 56 ans
1. Père	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2. Mère	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

27. Ton père a-t-il un travail ?

1. ☐ Oui
2. ☐ Non
3. ☐ Je ne sais pas
4. ☐ Je n'ai plus (pas) de père où je ne le vois pas

Si ton père a un travail, indique dans quel type d'endroit il travaille (par exemple : hôpital, banque, restaurant...) :

Indique exactement le travail que ton père y fait (par exemple : professeur, chauffeur de bus...):

Si NON, pourquoi ton père n'a-t-il pas de travail ?

Coche la case qui décrit le mieux la situation.

1. ☐ Il est malade, retraité ou étudiant
2. ☐ Il cherche du travail
3. ☐ Il s'occupe des autres ou est à la maison à plein temps
4. ☐ Je ne sais pas

28. Ta mère a-t-elle un travail ?

1. ☐ Oui
2. ☐ Non
3. ☐ Je ne sais pas
4. ☐ Je n'ai plus (pas) de mère où je ne la vois pas

Si ta mère a un travail, indique dans quel type d'endroit elle travaille (par exemple : hôpital, banque, restaurant...) :

Indique exactement le travail que ta mère y fait (par exemple : professeur, chauffeur de bus...):

Si NON, pourquoi ta mère n'a-t-elle pas de travail ?

Coche la case qui décrit le mieux la situation.

1. ☐ Elle est malade, retraitée ou étudiante
2. ☐ Elle cherche du travail
3. ☐ Elle s'occupe des autres ou est à la maison à plein temps
4. ☐ Je ne sais pas

29. Combien d'ordinateur ou tablette ou smartphone ta famille possède-t-elle ? :

1. ☐ Aucun
2. ☐ Un
3. ☐ Deux
4. ☐ Plus de deux

30. Est-ce que ta famille a une voiture (ou une camionnette) ? :

1. ☐ Non
2. ☐ Oui, une
3. ☐ Oui, deux ou plus

31. Est-ce que tu as une chambre pour toi tout(e) seul(e)

1. ☐ Oui
2. ☐ Non

32. Durant les douze derniers mois, combien de fois as-tu voyagé avec ta famille pour partir en vacances ?

1. ☐ Jamais
2. ☐ Une fois
3. ☐ Deux fois
4. ☐ Plus de deux fois

33. Te sens-tu fatigué(e) en te levant le matin des jours de classe ?

1. ☐ Rarement ou jamais
2. ☐ Parfois
3. ☐ 1 à 3 fois par semaine
4. ☐ Plus de 4 fois par semaine

34. D'habitude combien de temps mets-tu pour t'endormir ?

Attention : tu peux cocher plusieurs cases

1. ☐ 10 minutes ou moins
2. ☐ 11-20 minutes
3. ☐ 21-30 minutes
4. ☐ 31-40 minutes
5. ☐ Le plus souvent plus de 40 minutes

35. Quand tu n'as PAS classe le lendemain matin, d'habitude dans ta chambre le soir, tu utilise...Attention : tu peux cocher plusieurs cases.

1. ☐ Des livres
2. ☐ Un appareil pour écouter de la musique (lecteur CD, baladeur, lecteur MP3, Ipod)
3. ☐ Une radio
4. ☐ Une télé
5. ☐ Un ordinateur sans internet
6. ☐ Un ordinateur avec internet
7. ☐ Une console de jeu
8. ☐ Un téléphone fixe
9. ☐ Un téléphone portable
10. ☐ Un téléphone portable avec internet

36. Quand tu as classe le lendemain matin, d'habitude dans ta chambre le soir, tu utilise...Attention : tu peux cocher plusieurs cases.

1. ☐ Des livres
2. ☐ Un appareil pour écouter de la musique (lecteur CD, baladeur, lecteur MP3, Ipod)
3. ☐ Une radio
4. ☐ Une télé
5. ☐ Un ordinateur sans internet
6. ☐ Un ordinateur avec internet
7. ☐ Une console de jeu
8. ☐ Un téléphone fixe
9. ☐ Un téléphone portable
10. ☐ Un téléphone portable avec internet

37. Dirais-tu que ta santé est :

1. ☐ Excellente
2. ☐ Bonne
3. ☐ Assez bonne
4. ☐ Mauvaise

38. Voici le dessin d'une échelle. Au sommet de l'échelle, « 10 » est la meilleure vie possible pour toi, tout en bas, « 0 » est la pire vie possible pour toi. En général, où dirais-tu que tu te trouves sur l'échelle en ce moment ?

Coche la case en face du nombre qui décrit au mieux où tu te trouves

10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Meilleure vie possible

Pire vie possible

39. Durant les 6 derniers mois, tous les combien as-tu eu ?

Coche une case pour chaque ligne

	A peu près chaque jour	Plus d'une fois par semaine	Environ une fois par semaine	Environ une fois par mois	Rarement ou jamais
1. Mal à la tête	☐	☐	☐	☐	☐
2. Mal au ventre	☐	☐	☐	☐	☐
3. Mal au dos	☐	☐	☐	☐	☐
4. Des difficultés à t'endormir	☐	☐	☐	☐	☐
5. Des étourdissements	☐	☐	☐	☐	☐

40. Durant les 6 derniers mois, tous les combien as-tu été ?

Coche une case pour chaque ligne

	A peu près chaque jour	Plus d'une fois par semaine	Environ une fois par semaine	Environ une fois par mois	Rarement ou jamais
1. Déprimé(e)	☐	☐	☐	☐	☐
2. Irritable ou de mauvaise humeur	☐	☐	☐	☐	☐
3. Nerveux (se)	☐	☐	☐	☐	☐

41. Le mois dernier, as-tu pris des médicaments pour soigner les troubles suivants ?

Coche une case pour chaque ligne

	Non	Oui, une fois	Oui, plus d'une fois
1. Mal à la tête	☐	☐	☐
2. Mal au ventre	☐	☐	☐
3. Des difficultés à t'endormir	☐	☐	☐
4. Nervosité	☐	☐	☐
5. Autre chose, précise:	☐	☐	☐

42. Penses-tu que ton corps est ?

1. ☐ Beaucoup trop maigre
2. ☐ Un peu trop maigre
3. ☐ A peu près au bon poids
4. ☐ Un peu trop gros
5. ☐ Beaucoup trop gros

43. Pour le moment fais-tu un régime ou autre chose pour perdre du poids ?

1. ☐ Non, mon poids est bon.
2. ☐ Non, mais j'ai besoin de perdre du poids
3. ☐ Non, parce que j'ai besoin de grossir
4. ☐ Oui

44. Actuellement que penses-tu du travail scolaire ?

Coche une case pour chaque ligne

Travail scolaire	Tout à fait d'accord	D'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Pas d'accord	Pas du tout d'accord
1. Je trouve le travail scolaire difficile	☐	☐	☐	☐	☐
2. Je trouve le travail scolaire fatigant	☐	☐	☐	☐	☐

45. Es-tu stressé par le travail scolaire ?

1. ☐ Pas du tout
2. ☐ Un peu
3. ☐ Assez
4. ☐ Beaucoup

46. Au cours de ta vie, as-tu déjà redoublé une classe ?

1. ☐ Non
2. ☐ Oui, une fois j'ai redoublé le/la : _____
3. ☐ Oui, deux fois ou plus, j'ai redoublé les classes suivantes : _____

Si tu le souhaites, tu peux maintenant écrire ce que tu penses de ce questionnaire.

2. Questionnaire enfants groupe FIV/ICSI

Etude EMCeFIV - Questionnaire Enfants

Bonjour,

Merci de nous aider à faire cette enquête ! En répondant à ce questionnaire tu vas nous aider à mieux connaître la santé des enfants nés après fécondation in vitro «bébés éprouvette» de ton âge en comparant leurs réponses avec ceux d'autres enfants. Ce questionnaire comporte un numéro d'anonymat, tu ne dois pas écrire ton Nom dessus. Tes réponses seront lues par des chercheurs du département de santé publique de la Faculté de Médecine de Marseille et des médecins de l'Hôpital Saint Joseph de Marseille. **Après l'avoir rempli, tu le donnes à tes parents dans l'enveloppe qui l'accompagne** ou bien tu l'envoies à l'adresse email que tes parents te donneront.

Ce que tu dois savoir avant de commencer :

Tu dois cocher les cases ou bien écrire dans les zones de commentaires, si tu as reçu le questionnaire papier utilise un stylo noir ou bleu foncé, surtout pas un crayon ou un marqueur. Répond aux questions dans l'ordre. Pour presque toutes les questions, tu auras à mettre une croix dans la case en face de la réponse qui est la plus proche de ce que tu penses. Le plus souvent tu ne dois **cocher qu'une seule case pour chaque réponse**, sinon, nous ne pourrions pas prendre ta réponse en compte.

Par exemple :

Est-ce-que tu as une chambre pour toi tout(e) seul(e) ?

3. ☒ Non

4. ☐ Oui

Si tu t'es trompé(e) coche la bonne case et soit décoche la mauvaise avec ton ordinateur soit noircis complètement la mauvaise case sur le papier. Exemple :

Est-ce-que tu as une chambre pour toi tout(e) seul(e) ?

3. ☒ Non

4. ☒ Oui

Tu avais coché « Non » alors que tu voulais répondre "Oui"

Si tu trouves une question difficile, choisis la réponse qui te semble **vraie la plupart du temps**.
Tu peux ne pas répondre à une question si tu ne le veux pas.

Nous te remercions beaucoup pour ta participation.

Dr. Marie Gervoise-Boyer

Si tu as déjà reçu ce questionnaire, coche la case qui correspond :

3. ☐ Oui (Si tu as coché cette case arrête toi ici, merci encore pour ton aide)

4. ☐ Non

1. Es-tu-une fille ou un garçon?

1. ☐ Fille

2. ☐ Garçon

2. En quelle classe es-tu?

3. ☐ CM2

7. ☐ Sixième

8. ☐ Cinquième

9. ☐ Quatrième

10. ☐ Troisième

11. ☐ Autre, précise

3. Ton collège/lycée est-il-public ou privé ?

1. ☐ Public

2. ☐ Privé

4. Quel moyen de transport utilises-tu habituellement pour aller au collège/lycée ?

3. ☐ Marche à pied
4. ☐ Vélo
5. ☐ Voiture
6. ☐ Transport en commun (bus/métram/tram)

5. Combien de temps mets-tu habituellement pour aller au collège/lycée ?

6. Quel est le nom de ton collège/lycée ?

7. En quel mois es-tu né(e) ?

01	☐	Janvier	04	☐	Avril	07	☐	Juillet	10	☐	Octobre
02	☐	Février	05	☐	Mai	08	☐	Août	11	☐	Novembre
03	☐	Mars	06	☐	Juin	09	☐	Septembre	12	☐	Décembre

8. En quelle année es-tu né(e) ?

☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	

9. As-tu un frère ou une sœur ?

1. ☐ Oui
2. ☐ Non

9.1. S'agit-il d'un frère ou d'une sœur jumeaux (elle) ou triplé ou plus ?

1. ☐ Non
2. ☐ Jumeau (elle)
3. ☐ Triplé ou plus

10. Es-tu porteur d'une maladie chronique ou d'un handicap (comme diabète, allergie ou infirmité motrice cérébrale) ayant été diagnostiqué par un médecin ? :

3. ☐ Non
4. ☐ Oui

Si tu as une maladie chronique ou handicap, écris son nom :

11. Prends-tu des médicaments pour ta maladie chronique ou ton handicap ? :

4. ☐ Je n'ai pas de maladie chronique ou de handicap
5. ☐ Oui
6. ☐ Non

12. Est-ce que ta maladie chronique ou ton handicap gêne ta participation et ta présence au collège/lycée ? :

3. ☐ Je n'ai pas de maladie chronique ou de handicap
4. ☐ Oui
3. ☐ Non

13. Combien pèses-tu (sans vêtements ou en sous-vêtements) ?

_____ kilos

14. La dernière fois que tu t'es pesé(e) (sans vêtements), c'était il y a ?

1. ☐ Moins de 6 mois
2. ☐ Plus de 6 mois

15. Combien mesures-tu (sans chaussures) ?

1, _____ mètre

16. La dernière fois que tu t'es mesuré(e) (sans chaussures), c'était il y a ?

3. ☐ Moins de 6 mois
4. ☐ Plus de 6 mois

Cette question ne concerne que les filles

17. As-tu déjà eu tes règles ?

4. ☐ Non, je ne suis pas encore réglée
5. ☐ Oui, j'ai commencé à avoir mes règles à l'âge de : ____ans et ____mois

18. D'habitude combien de fois par semaine prends-tu un petit déjeuner (plus qu'un bol de café, de thé, de lait ou un verre de jus de fruit)?

Coche une case pour les 5 jours de la semaine et une autre pour le week-end

SEMAINE (5 jours de classe, du lundi au vendredi)	WEEK-END
1. ☐ Je ne prends jamais de petit déjeuner en semaine	1. ☐ Je ne prends jamais de petit-déjeuner le week-end
2. ☐ Un jour	2. ☐ D'habitude, je ne prends un petit déjeuner qu'un seul matin du week-end (le samedi OU le dimanche)
3. ☐ Deux jours	3. ☐ D'habitude, je prends un petit déjeuner les deux matins du week-end (le samedi ET le dimanche)
4. ☐ Trois jours	
5. ☐ Quatre jours	
6. ☐ Cinq jours	

19. Combien de fois par semaine manges-tu ou bois-tu les aliments suivants ?

Coche une case pour chaque ligne

Aliments	Jamais	Moins d'une fois par semaine	Une fois par semaine	2-4 jours par semaine	5-6 jours par semaine	Une fois par jour, les jours	Plusieurs fois par jour tous les jours
1. Fruits	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2. Légumes	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
6. Sucreries (bonbons, chocolats)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4. Coca, sodas ou autre boisson contenant du sucre	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
5. Boissons « énergisantes » (Red-Bull, Dark Dog, Burn...)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Ton activité physique

Une activité physique est n'importe quelle activité qui augmente la vitesse des battements du Cœur et fait se sentir essoufflé(e) par moments. On peut pratiquer une activité physique en faisant du sport, en jouant avec des amis à l'école ou ailleurs, ou bien en allant à l'école en marchant. Quelques exemple d'activité physique : courir, marcher vite, faire du roller, faire du vélo, danser, faire du skate, nager, faire du foot, du rugby, du basket ou du surf. Pour la question suivante, additionne tout le temps que tu as passé à faire une activité physique au cours de chaque jour.

20. Pendant les sept derniers jours, combien de jours as-tu pratiqué une activité physique pour un total de 60 minutes (1 heure) au moins par jour ?

☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
0 jour	1 jour	2 jours	3 jours	4 jours	5 jours	6 jours	7 jours

21. En dehors des heures d'école, combien de FOIS par semaine fais-tu habituellement du sport pendant ton temps libre au point de transpirer ou d'être essoufflé(e)?

8. ☐ Chaque jour
9. ☐ 4 à 6 fois par semaine
10. ☐ 2 à 3 fois par semaine
11. ☐ Une fois par semaine
12. ☐ Une fois par mois
13. ☐ Moins d'une fois par mois
14. ☐ Jamais

22. En dehors des heures d'école, combien d'HEURES par semaine fais-tu habituellement du sport pendant ton temps libre au point de transpirer ou d'être essoufflé(e)?

7. ☐ Aucune
8. ☐ Environ une demi-heure
9. ☐ Environ 1 heure
10. ☐ Environ 2 à 3 heures
11. ☐ Environ 4 à 6 heures
12. ☐ 7 heures ou plus

23. Combien d'heures par jour environ regardes-tu habituellement des films ou des émissions sur la télévision ou une tablette ou un Smartphone pendant ton temps libre ?

Coche une case pour les jours de la semaine et une autre pour le week-end

SEMAINE (sauf le mercredi)	WEEK-END
1. ☐ Aucune	1. ☐ Aucune
2. ☐ Environ une demi-heure par jour	2. ☐ Environ une demi-heure par jour
3. ☐ Environ 1 heure par jour	3. ☐ Environ 1 heure par jour
4. ☐ Environ 2 heures par jour	4. ☐ Environ 2 heures par jour
5. ☐ Environ 3 heures par jour	5. ☐ Environ 3 heures par jour
6. ☐ Environ 4 heures par jour	6. ☐ Environ 4 heures par jour
7. ☐ Environ 5 heures par jour	7. ☐ Environ 5 heures par jour
8. ☐ Environ 6 heures par jour	8. ☐ Environ 6 heures par jour
9. ☐ Environ 7 heures ou plus par jour	9. ☐ Environ 7 heures ou plus par jour

24. Combien d'heures par jour environ joues-tu habituellement à des jeux sur un ordinateur ou une console ou une tablette ou un Smartphone pendant ton temps libre ?

Coche une case pour les jours de la semaine et une autre pour le week-end

SEMAINE (sauf le mercredi)	WEEK-END
1. ☐ Aucune	1. ☐ Aucune
2. ☐ Environ une demi-heure par jour	2. ☐ Environ une demi-heure par jour
3. ☐ Environ 1 heure par jour	3. ☐ Environ 1 heure par jour
4. ☐ Environ 2 heures par jour	4. ☐ Environ 2 heures par jour
5. ☐ Environ 3 heures par jour	5. ☐ Environ 3 heures par jour
6. ☐ Environ 4 heures par jour	6. ☐ Environ 4 heures par jour
7. ☐ Environ 5 heures par jour	7. ☐ Environ 5 heures par jour
8. ☐ Environ 6 heures par jour	8. ☐ Environ 6 heures par jour
9. ☐ Environ 7 heures ou plus par jour	9. ☐ Environ 7 heures ou plus par jour

25. Combien d'heures par jour environ utilises-tu habituellement un ordinateur ou une tablette pour participer à des forums de discussion (des « chats »), pour surfer sur internet, envoyer du courrier électronique (des e-mails), faire tes devoirs pendant ton temps libre ?

Coche une case pour les jours de la semaine et une autre pour le week-end

SEMAINE (sauf le mercredi)	WEEK-END
1. ☐ Aucune	1. ☐ Aucune
2. ☐ Environ une demi-heure par jour	2. ☐ Environ une demi-heure par jour
3. ☐ Environ 1 heure par jour	3. ☐ Environ 1 heure par jour
4. ☐ Environ 2 heures par jour	4. ☐ Environ 2 heures par jour
5. ☐ Environ 3 heures par jour	5. ☐ Environ 3 heures par jour
6. ☐ Environ 4 heures par jour	6. ☐ Environ 4 heures par jour
7. ☐ Environ 5 heures par jour	7. ☐ Environ 5 heures par jour
8. ☐ Environ 6 heures par jour	8. ☐ Environ 6 heures par jour
9. ☐ Environ 7 heures ou plus par jour	9. ☐ Environ 7 heures ou plus par jour

Ta famille

26. Quel est l'âge de ton père et de ta mère ?

Parents	Moins de 29 ans	Entre 30 et 35 ans	Entre 36 et 40 ans	Entre 41 et 45 ans	Entre 46 et 50 ans	Entre 51 et 55 ans	Plus de 56 ans
1. Père	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2. Mère	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

27. Ton père a-t-il un travail ?

5. ☐ Oui
6. ☐ Non
7. ☐ Je ne sais pas
8. ☐ Je n'ai plus (pas) de père où je ne le vois pas

Si ton père a un travail, indique dans quel type d'endroit il travaille (par exemple : hôpital, banque, restaurant...) :

Indique exactement le travail que ton père y fait (par exemple : professeur, chauffeur de bus...):

Si NON, pourquoi ton père n'a-t-il pas de travail ?

Coche la case qui décrit le mieux la situation.

5. ☐ Il est malade, retraité ou étudiant
6. ☐ Il cherche du travail
7. ☐ Il s'occupe des autres ou est à la maison à plein temps
8. ☐ Je ne sais pas

28. Ta mère a-t-elle un travail ?

5. ☐ Oui
6. ☐ Non
7. ☐ Je ne sais pas
8. ☐ Je n'ai plus (pas) de mère où je ne la vois pas

Si ta mère a un travail, indique dans quel type d'endroit elle travaille (par exemple : hôpital, banque, restaurant...) :

Indique exactement le travail que ta mère y fait (par exemple : professeur, chauffeur de bus...):

Si NON, pourquoi ta mère n'a-t-elle pas de travail ?

Coche la case qui décrit le mieux la situation.

5. ☐ Elle est malade, retraitée ou étudiante
6. ☐ Elle cherche du travail
7. ☐ Elle s'occupe des autres ou est à la maison à plein temps
8. ☐ Je ne sais pas

29. Combien d'ordinateur ou tablette ou smartphone ta famille possède-t-elle ? :

5. ☐ Aucun
6. ☐ Un
7. ☐ Deux
8. ☐ Plus de deux

30. Est-ce que ta famille a une voiture (ou une camionnette) ? :

4. ☐ Non
5. ☐ Oui, une
6. ☐ Oui, deux ou plus

31. Est-ce que tu as une chambre pour toi tout(e) seul(e)

3. ☐ Oui
4. ☐ Non

32. Durant les douze derniers mois, combien de fois as-tu voyagé avec ta famille pour partir en vacances ?

5. ☐ Jamais
6. ☐ Une fois
7. ☐ Deux fois
8. ☐ Plus de deux fois

33. Te sens-tu fatigué(e) en te levant le matin des jours de classe ?

5. ☐ Rarement ou jamais
6. ☐ Parfois
7. ☐ 1 à 3 fois par semaine
8. ☐ Plus de 4 fois par semaine

34. D'habitude combien de temps mets-tu pour t'endormir ?

Attention : tu peux cocher plusieurs cases

6. ☐ 10 minutes ou moins
7. ☐ 11-20 minutes
8. ☐ 21-30 minutes
9. ☐ 31-40 minutes
10. ☐ Le plus souvent plus de 40 minutes

35. Quand tu n'as PAS classe le lendemain matin, d'habitude dans ta chambre le soir, tu utilise...Attention : tu peux cocher plusieurs cases.

11. ☐ Des livres
12. ☐ Un appareil pour écouter de la musique (lecteur CD, baladeur, lecteur MP3, Ipod)
13. ☐ Une radio
14. ☐ Une télé
15. ☐ Un ordinateur sans internet
16. ☐ Un ordinateur avec internet
17. ☐ Une console de jeu
18. ☐ Un téléphone fixe
19. ☐ Un téléphone portable
20. ☐ Un téléphone portable avec internet

36. Quand tu as classe le lendemain matin, d'habitude dans ta chambre le soir, tu utilise...Attention : tu peux cocher plusieurs cases.

11. ☐ Des livres
12. ☐ Un appareil pour écouter de la musique (lecteur CD, baladeur, lecteur MP3, Ipod)
13. ☐ Une radio
14. ☐ Une télé
15. ☐ Un ordinateur sans internet
16. ☐ Un ordinateur avec internet
17. ☐ Une console de jeu
18. ☐ Un téléphone fixe
19. ☐ Un téléphone portable
20. ☐ Un téléphone portable avec internet

37. Dirais-tu que ta santé est :

5. ☐ Excellente
6. ☐ Bonne
7. ☐ Assez bonne
8. ☐ Mauvaise

38. Voici le dessin d'une échelle. Au sommet de l'échelle, « 10 » est la meilleure vie possible pour toi, tout en bas, « 0 » est la pire vie possible pour toi. En général, où dirais-tu que tu te trouves sur l'échelle en ce moment ?

Coche la case en face du nombre qui décrit au mieux où tu te trouves

10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Meilleure vie possible

Pire vie possible

39. Durant les 6 derniers mois, tous les combien as-tu eu ?

Coche une case pour chaque ligne

	A peu près chaque jour	Plus d'une fois par semaine	Environ une fois par semaine	Environ une fois par mois	Rarement ou jamais
1. Mal à la tête	☐	☐	☐	☐	☐
2. Mal au ventre	☐	☐	☐	☐	☐
3. Mal au dos	☐	☐	☐	☐	☐
4. Des difficultés à t'endormir	☐	☐	☐	☐	☐
5. Des étourdissements	☐	☐	☐	☐	☐

40. Durant les 6 derniers mois, tous les combien as-tu été ?

Coche une case pour chaque ligne

	A peu près chaque jour	Plus d'une fois par semaine	Environ une fois par semaine	Environ une fois par mois	Rarement ou jamais
1. Déprimé(e)	☐	☐	☐	☐	☐
2. Irritable ou de mauvaise humeur	☐	☐	☐	☐	☐
3. Nerveux (se)	☐	☐	☐	☐	☐

41. Le mois dernier, as-tu pris des médicaments pour soigner les troubles suivants ?

Coche une case pour chaque ligne

	Non	Oui, une fois	Oui, plus d'une fois
1. Mal à la tête	☐	☐	☐
2. Mal au ventre	☐	☐	☐
3. Des difficultés à t'endormir	☐	☐	☐
4. Nervosité	☐	☐	☐
5. Autre chose, précise:	☐	☐	☐

42. Penses-tu que ton corps est ?

6. ☐ Beaucoup trop maigre
 7. ☐ Un peu trop maigre
 8. ☐ A peu près au bon poids
 9. ☐ Un peu trop gros
 10. ☐ Beaucoup trop gros

43. Pour le moment fais-tu un régime ou autre chose pour perdre du poids ?

5. ☐ Non, mon poids est bon.
 6. ☐ Non, mais j'ai besoin de perdre du poids
 7. ☐ Non, parce que j'ai besoin de grossir
 8. ☐ Oui

44. Actuellement que penses-tu du travail scolaire ?

Coche une case pour chaque ligne

Travail scolaire	Tout à fait d'accord	D'accord	Ni d'accord ni pas d'accord	Pas d'accord	Pas du tout d'accord
1. Je trouve le travail scolaire difficile	☐	☐	☐	☐	☐
2. Je trouve le travail scolaire fatigant	☐	☐	☐	☐	☐

45. Es-tu stressé par le travail scolaire ?

5. ☐ Pas du tout
 6. ☐ Un peu
 7. ☐ Assez
 8. ☐ Beaucoup

46. Au cours de ta vie, as-tu déjà redoublé une classe ?

4. ☐ Non
 5. ☐ Oui, une fois j'ai redoublé le/la : _____
 6. ☐ Oui, deux fois ou plus, j'ai redoublé les classes suivantes : _____

Si tu le souhaites, tu peux maintenant écrire ce que tu penses de ce questionnaire.

Lettres d'information / Accords de participation

1. Première lettre d'information destinée aux parents du groupe contrôle2
2. Deuxième Lettre d'information destinée aux parents du groupe contrôle3
3. Accord de participation destiné aux parents et aux enfants du groupe contrôle4

1. Première lettre d'information destinée aux parents du groupe contrôle

Étude EMCeFIV - Évaluation de la prévalence de l'asthme dans une cohorte prospective d'enfants conçus par Fécondation In Vitro, (âgés de 11-15 ans) comparés à un groupe d'enfants du même âge conçus spontanément

*☐ Vous ou votre conjoint(e) **n'avez jamais reçu de traitement pour infertilité**, il peut s'agir d'un traitement hormonal, don de sperme, fécondation in vitro, Insémination. Nous vous remercions de lire attentivement cette lettre.

*☐ Vous ou votre conjoint(e) avez été traités pour infertilité. Arrêtez-vous ici et ne renvoyez pas cette lettre ni vos coordonnées.

Madame, Monsieur,

Vous êtes sollicités pour participer avec votre (ou vos) enfant(s) à une recherche en soins courant dans le cadre du Code de la Santé Publique, titre II du livre 1^{er} relatif aux recherches biomédicales, dont l'objectif principal est de mesurer la prévalence de l'asthme chez les enfants âgés de 11 à 15 ans conçus après fécondation in vitro «bébés éprouvette» et de les comparer à des enfants conçus spontanément.

Vous recevrez un questionnaire dont une partie vous concerne et l'autre devra être remplie par votre (ou vos) enfant(s) âgé(s) entre 11 et 15 ans pour constituer le groupe contrôle parce qu'il(s) est (sont) né(s) après une grossesse spontanée. Les questions posées aux enfants ont été extraites d'une enquête de l'Organisation Mondiale de la Santé auprès de collégiens. Les questionnaires ne comportent pas de nom, prénom ou coordonnées, ils sont identifiés par un numéro. Toutes les questions sont orientées pour évaluer l'existence d'une maladie chronique (en particulier l'asthme).

Les informations recueillies font l'objet d'un traitement informatique, les destinataires des données sont : l'Hôpital Saint Joseph de Marseille et le Laboratoire de Santé Publique de la Faculté de Médecine d'Aix Marseille « EA 3279 – SPMC – Santé Publique et Maladies Chroniques : Qualité de vie, concepts, usages et limites ». Une déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) a été faite avant le début de l'étude. L'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud Méditerranée II a été obtenu le ____/2015.

Si vous êtes d'accord pour participer, vous devez nous **renvoyer cette lettre dans l'enveloppe réponse après avoir rempli le coupon réponse** et signé l'**accord de participation**.

Vos coordonnées ne seront **ni traitées informatiquement ni conservées**, elles seront utilisées uniquement pour vous adresser les questionnaires de l'étude à l'aide du coupon réponse

Un médecin et une chargée d'étude se tiennent à votre disposition au 04 91 80 64 58 pour répondre à vos questions. Les résultats globaux de l'étude seront publiés dans un rapport qui sera disponible sur demande à la fin de l'étude.

Nombre d'enfant de votre foyer âgés entre 11 et 15 ans : _____

Docteur Boyer Pierre
Directeur Surveillant
Hôpital Saint Joseph

Docteur Gervoise-Boyer Marie
Médecin référent du suivi des enfants
Hôpital Saint Joseph

Any Beltrán
Chargée d'étude
Département de Santé publique

Mr ou Mme	Nom :	Prénom :
N°	Rue, Bd, Ave :	
Lieu-dit, Appt		
Code Postal :	Ville :	

2. Deuxième Lettre d'information destinée aux parents du groupe contrôle

Lettre d'Information (À CONSERVER)

Étude EMCeFIV - Évaluation de la prévalence de l'asthme dans une cohorte prospective d'enfants conçus par Fécondation In Vitro, (âgés de 11-15 ans) comparés à un groupe d'enfants du même âge conçus spontanément

Madame, Monsieur,

Vous avez répondu favorablement à une demande de participation avec votre (ou vos) enfant(s) à une recherche en soins courant dans le cadre du Code de la Santé Publique, titre II du livre 1^{er} relatif aux recherches biomédicales, dont l'objectif est de mesurer la prévalence de l'asthme chez les enfants âgés de 11 à 15 ans conçus après fécondation in vitro et de les comparer à des enfants conçus spontanément.

Aujourd'hui vous recevez le questionnaire dont une partie vous concerne et l'autre devra être remplie par votre (ou vos) enfant(s) parce qu'il(s) est (sont) né(s) d'une grossesse spontanée et fait (font) partie du groupe contrôle. **Attention** si il y a plusieurs enfants dans la famille, *respectez bien le numéro de questionnaire attribué à chaque enfant pour qu'il corresponde au questionnaire parent qui contient des informations sur la grossesse et l'état de santé de l'enfant à la naissance*. Vous pouvez choisir à ce stade de ne participer que pour un seul de vos enfants si tel est le cas.

Enfant	Numéro de Questionnaire
1	
2	
3	

Les informations recueillies sur le questionnaire font l'objet d'un traitement informatique, les destinataires des données sont : l'Hôpital Saint Joseph de Marseille et le Laboratoire de Santé Publique de la Faculté de Médecine d'Aix Marseille « EA 3279 – SPMC – Santé Publique et Maladies Chroniques : Qualité de vie, concepts, usages et limites ». Une déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) a été faite avant le début de l'étude. L'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud Méditerranée II a été obtenu le ____/____/2015.

Après avoir rempli son questionnaire, chaque enfant vous le remettra avec sa propre enveloppe. Vous devrez renvoyer l'ensemble des questionnaires (Parent et Enfant) dans l'enveloppe libre réponse sans l'affranchir, portant l'adresse du Service de Médecine et Biologie de la Reproduction de l'Hôpital Saint Joseph à Marseille. **Aucun autre document** ne devra être ajouté dans l'enveloppe réponse.

Nous vous demandons de ne pas aider les enfants dans leurs réponses.

Cette lettre est à **conserver**, elle constituera l'unique lien entre le numéro attribué à chaque enfant et les questionnaires envoyés. Les résultats globaux de l'étude seront publiés dans un rapport qui sera disponible sur demande à la fin de l'étude.

Un médecin et une chargée d'étude se tiennent à votre disposition au 04 91 80 64 58 pour répondre à vos questions. D'avance elles vous remercient de votre précieuse participation.

Docteur Boyer Pierre
Directeur Surveillant
Hôpital Saint Joseph

Docteur Gervoise-Boyer Marie
Médecin référent du suivi des enfants
Hôpital Saint Joseph

Any Beltrán
Chargée d'étude
Département de Santé publique

3. Accord de participation destiné aux parents et aux enfants du groupe contrôle**ACCORD DE PARTICIPATION – Exemple à Retourner/Conserver****Étude EMCeFIV - Évaluation de la prévalence de l'asthme dans une cohorte prospective d'enfants conçus par Fécondation In Vitro, (âgés de 11-15 ans) comparés à un groupe d'enfants du même âge conçus spontanément****Promoteur :** Association Hôpital Saint Joseph 26 boulevard de Louvain 13285 Marseille cedex 08

Représentant légal : Mr Antoine Dubout. Nom de la personne à contacter : Muriel Touboul

Tel : 04 91 80 64 65, Fax : 01 91 80 64 89, Courriel : mtouboul@hopital-saint-joseph.fr**Directeur Surveillant :** Docteur Pierre Boyer Service de Médecine et Biologie de la Reproduction Hôpital Saint-Joseph N° Adeli : 131 165 987, N° Con seil de l'Ordre : 13/16598 Tel : 04 91 80 69 61, Mail : pboyer@hopital-saint-joseph.fr

Nous soussignés, avons été sollicités pour participer avec notre enfant à une recherche en soins courant portant sur la prévalence de l'asthme chez les enfants âgés de 11 à 15 ans conçus après fécondation in vitro, dont le numéro d'identification est le _____.

Le Comité de Protection des Personnes Sud méditerranée II a donné un avis favorable à sa mise en œuvre le/...../.....conformément au Code de la Santé Publique, titre II du livre 1^{er} relatif aux recherches biomédicales.

Nous avons lu et compris les informations qui nous ont été délivrées par écrit sur les objectifs et le déroulement de l'étude. **Nous avons pris un temps de réflexion** suffisant entre ces informations et la signature de ce présent accord de participation. Nous avons bien compris que **nous pouvons refuser** de participer à cette étude **ou retirer notre accord** à tout moment sans conséquence et sans avoir à nous justifier, ainsi que poser toutes les questions souhaitées avant ou en cours d'étude. En foi de quoi nous acceptons librement et volontairement de participer à cette étude.

Nous avons noté que les données recueillies seront strictement anonymes. **Les coordonnées (noms et adresse) ne seront ni traitées informatiquement ni conservées**, elles seront utilisées uniquement pour nous adresser les questionnaires. Les résultats globaux de l'étude seront publiés dans un rapport qui sera disponible sur demande à la fin de l'étude.

Nous acceptons le traitement informatisé des données en conformité avec les dispositions de la loi n°2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Nous consentons expressément à participer à cette étude dans les conditions précisées ci-dessus.

Nous acceptons d'informer notre (nos) enfant(s) sur la nature et le déroulement de cette étude Si notre (nos) enfant(s) est (sont) d'accord pour participer à l'étude il(s) signera (ont) en même temps que nous ce document pour donner son (leur) accord.

Fait en 2 exemplaires à _____, le ____ / ____ / ____

Signatures : **Madame** _____ **Monsieur** _____
Enfant 1 _____ **Enfant 2** _____ **Enfant 3** _____Apposer les **Signatures** avec la mention « Lu, compris et approuvé ».

Lettres d'information / Accords de participation

1.	Lettre d'information destinée aux parents de la cohorte	2
2.	Lettre d'information destinée à l'inspection académique	3
3.	Lettre d'information destinée aux directeurs des collèges	4
4.	Lettre d'information destinée au Conseil de l'Ordre des Médecins	7
5.	Accord de participation destiné aux parents de la cohorte	8
6.	Accord de confidentialité destiné à l'Inspecteur Académique	9
7.	Accord de confidentialité destiné aux directeurs des établissements	10

1. Lettre d'information destinée aux parents de la cohorte

Lettre d'Information (À CONSERVER)

Étude EMCeFIV –

Évaluation de la prévalence de l'asthme dans une cohorte prospective d'enfants conçus par Fécondation In Vitro, (âgés de 11-15 ans) comparés à un groupe d'enfants du même âge conçus spontanément

Madame, Monsieur,

Vous avez été sollicité par téléphone pour participer avec votre (ou vos) enfant(s) à une recherche en soins courant dans le cadre du Code de la Santé Publique, titre II du livre 1^{er} relatif aux recherches biomédicales, dont l'objectif principal est de mesurer la prévalence de l'asthme chez les enfants âgés de 11 à 15 ans conçus après fécondation in vitro et de la comparer à des enfants du même âge conçus spontanément.

Aujourd'hui vous recevez le questionnaire dont une partie vous concerne et l'autre devra être remplie par votre (ou vos) enfant(s) : **Attention** si il y a plusieurs enfants dans la famille, *respectez bien le numéro de questionnaire attribué à chaque enfant.*

Prénom de l'enfant	Numéro de Questionnaire

Les questions posées aux enfants ont été extraites d'une enquête de l'Organisation Mondiale de la Santé auprès de collégiens. Les questionnaires ne comportent pas de nom, prénom ou coordonnées, ils sont identifiés par un numéro. Les questions sont orientées pour évaluer la prévalence d'une maladie chronique (en particulier l'asthme).

Les informations recueillies font l'objet d'un traitement informatique, les destinataires des données sont : l'Hôpital Saint Joseph de Marseille et le Laboratoire de Santé Publique de la Faculté de Médecine d'Aix Marseille « EA 3279 – SPMC – Santé Publique et Maladies Chroniques : Qualité de vie, concepts, usages et limites ». Une déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) a été faite avant le début de l'étude. L'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud Méditerranée II a été obtenu le ____/2015.

Après avoir rempli le questionnaire, chaque enfant vous le remettra dans l'enveloppe dédiée. Vous devrez renvoyer l'ensemble des questionnaires (Parent et Enfant) dans l'enveloppe libre réponse sans l'affranchir, portant l'adresse du Service de Médecine et Biologie de la Reproduction de l'Hôpital Saint Joseph à Marseille. **Aucun autre document** (photos...) ne devra être ajouté dans l'enveloppe réponse.

Nous vous demandons de ne pas aider les enfants dans leurs réponses.

Votre réponse aux questionnaires, vaudra accord de participation à cette étude. Les résultats globaux seront publiés dans un rapport qui sera disponible sur demande à la fin de l'étude.

Un médecin et une chargée d'étude se tiennent à votre disposition au 04 91 80 64 58 pour répondre à vos questions. D'avance ils vous remercient de votre précieuse participation.

Docteur Boyer Pierre
Directeur Surveillant
Hôpital Saint Joseph

Docteur Gervoise-Boyer Marie
Médecin référent du suivi des enfants
Hôpital Saint Joseph

Any Beltrán
Chargée d'étude
Département de Santé publique

2. Lettre d'information destinée à l'inspection académique

Marseille, le _____ 20__

À l'attention de Madame/Monsieur

Inspecteur de l'Académie

Directeur des services départementaux de l'Éducation nationale des

Dossier suivi par: Dr Gervoise-Boyer Marie et Mme Any Beltrán

Nom de l'étude : Étude EMCeFIV – Évaluation de la prévalence de l'asthme dans une cohorte prospective d'enfants conçus par Fécondation In Vitro (âgés de 11-15 ans) comparés à un groupe d'enfants du même âge conçus spontanément

Madame l'Inspectrice d'Académie / Monsieur l'Inspecteur d'Académie,

Par la présente, nous avons l'honneur de solliciter de votre haute bienveillance l'autorisation pour la réalisation d'une étude en soins courant dans le cadre du Code de la Santé Publique, titre II du livre 1^{er} relatif aux recherches biomédicales, intitulée « Évaluation de la prévalence de l'asthme dans une cohorte prospective d'enfants conçus par Fécondation In Vitro (âgés de 11-15 ans) comparés à un groupe d'enfants du même âge conçus spontanément » recrutés au sein des collèges de votre académie.

Sous la direction et surveillance du Docteur Pierre Boyer, à l'Hôpital Saint Joseph de Marseille, le médecin référent le Dr Gervoise-Boyer Marie, et Madame Any Beltrán, sont chargées de recruter les familles participantes pour constituer le groupe contrôle au sein de collèges. **Les collèges sont uniquement concernés par l'étape de recrutement.**

Il s'agira de distribuer aux collégiens **un document d'information et un accord de participation** concernant cette étude et destinés à leur parents. La participation des parents **et** des enfants restera **entièrement volontaire**. Aucun questionnaire ne sera distribué au sein des établissements.

Les informations recueillies feront l'objet d'un traitement informatique, les destinataires des données sont : l'Hôpital Saint Joseph de Marseille et le Laboratoire de Santé Publique de la Faculté de Médecine d'Aix Marseille « EA 3279 – SPMC – Santé Publique et Maladies Chroniques : Qualité de vie, concepts, usages et limites ». Une déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) a été faite avant le début de l'étude. L'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud Méditerranée II a été obtenu le ____/2015.

Pour vous permettre de prendre votre décision et de nous délivrer l'autorisation, vous recevrez le protocole de recherche avec l'ensemble des documents de l'étude (résumé, questionnaires...) après que vous nous ayez retourné l'accord de confidentialité joint qui devra être signé également par la personne que vous désignerez pour l'étude du dossier.

Pour toute information complémentaire, vous pouvez joindre le Dr Gervoise-Boyer Marie ou Mme Beltrán Any: Par téléphone au 04 91 80 64 58 ou par mail any-alejandra.beltran-anzola@etu.univ-amu.fr ou mboyer@hopital-saint-joseph.fr

Nous vous remercions par avance de votre attention et vous prions de croire, Madame l'Inspectrice d'Académie, Monsieur l'Inspecteur d'Académie, à l'expression de notre considération respectueuse.

Docteur Boyer Pierre
Directeur Surveillant
Hôpital Saint Joseph

Docteur Gervoise-Boyer Marie
Médecin référent du suivi des enfants
Hôpital Saint Joseph

Any Beltrán
Chargée d'étude
Département de Santé publique

3. Lettre d'information destinée aux directeurs des collèges

Marseille, le _____ 20__

À l'attention de
Madame la Directrice
Monsieur le Directeur

Dossier suivi par: Dr Gervoise-Boyer Marie et Mme Any Beltrán

Nom de l'étude : Étude EMCeFIV – Évaluation de la prévalence de l'asthme dans une cohorte prospective d'enfants conçus par Fécondation In Vitro (âgés de 11-15 ans) comparés à un groupe d'enfants du même âge conçus spontanément

Madame la Directrice,
Monsieur le Directeur,

Après autorisation de l'Inspection Académique, et tirage au sort de votre collège sur la région, nous vous sollicitons afin de pouvoir réaliser la phase de recrutement de l'étude citée en référence.

Cette étude réalisée dans le cadre du Code de la Santé Publique, titre II du livre 1^{er} relatif aux recherches biomédicales permettra de mesurer la prévalence de l'asthme chez les **enfants âgés de 11 à 15 ans** nés après fécondation in vitro et de les comparer à des enfants du même âge conçus spontanément.

Sous la direction et surveillance du Docteur Pierre Boyer à l'Hôpital Saint Joseph de Marseille, le médecin référent le Dr Gervoise-Boyer Marie et Madame Any Beltrán, sont chargées de distribuer les lettres d'information sur l'étude et les accords de participation aux collégiens de votre établissement pour être remis par leur intermédiaire à leur parents.

Votre établissement ne sera pas concerné par la suite de l'étude, en particulier l'administration et le recueil des questionnaires n'aura pas lieu au sein de l'établissement.

Après votre accord nous définirons ensemble les modalités de distribution des lettres d'information et des accords de participation.

La participation des parents et des enfants est **entièrement volontaire**, les documents qui circuleront dans votre établissement ne comporteront aucune donnée personnelle.

Si vous êtes d'accord pour nous permettre de distribuer les documents dans votre établissement, vous devez nous **renvoyer dans l'enveloppe réponse l'accord de confidentialité** qui nous permettra de vous adresser un dossier complet de l'étude.

Pour toute information complémentaire, vous pouvez joindre le Dr Gervoise-Boyer Marie ou Mme Beltrán Any: Par téléphone au 04 91 80 64 58 ou par mail any-alejandra.beltran-anzola@etu.univ-amu.fr ou mboyer@hopital-saint-joseph.fr

Nous vous remercions par avance de votre attention et vous prions de croire, Madame la Directrice, Monsieur le Directeur, à l'expression de notre considération respectueuse.

Docteur Boyer Pierre
Directeur Surveillant
Hôpital Saint Joseph

Docteur Gervoise-Boyer Marie
Médecin référent du suivi des enfants
Hôpital Saint Joseph

Any Beltrán
Chargée d'étude
Département de Santé publique

4. Lettre d'information destinée au Conseil de l'Ordre des Médecins**À l'attention de Monsieur le Président**Conseil Départemental de l'Ordre de Médecins des Bouches du Rhône
555, avenue du Prado
13295 Marseille Cedex 08

Marseille, le _____

Objet : Mise en place d'une Étude en soins courant avec recrutement dans les établissements scolaires

Monsieur le Président,

Je mène en collaboration avec le Département de Santé Publique de la Faculté de la Timone d'Aix-Marseille, une étude de Santé Publique intitulée « Évaluation de la prévalence de l'asthme dans une cohorte prospective d'enfants conçus par Fécondation In Vitro (âgés de 11-15 ans) comparé à un groupe d'enfants du même âge conçus spontanément », recrutés dans des établissements scolaires de la Région.

Cette évaluation a reçu un accueil favorable de l'Inspection Académique des départements concernés (courrier et lettre d'information joints).

Je procéderai durant les 15 mois à venir à la phase de recueil des données avec Madame Any Beltrán, étudiante en doctorat de Santé Publique, dont le directeur de thèse est Monsieur le Professeur Roland Sambuc.

Les parents des enfants âgés de 11 à 15 ans seront informés par une lettre d'information du déroulement de l'étude. Leur participation est entièrement volontaire et en aucun cas, le nom et prénom des enfants du groupe contrôle ou de ses parents ne seront recueillis. Le directeur de l'établissement recevra une lettre d'information et un accord de confidentialité. L'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud Méditerranée II a été obtenu le ____/2015 conformément au Code de la Santé Publique, titre II du livre 1^{er} relatif aux recherches biomédicales.

Je me tiens à votre disposition pour toute autre information complémentaire que vous jugeriez utile de connaître.

Je vous remercie de votre attention et vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de mes sentiments le plus confraternels et respectueux.

Dr Boyer Pierre
Directeur surveillant

5. Accord de participation destiné aux parents de la cohorte

ACCORD DE PARTICIPATION

Nous soussignés Monsieur _____
 et Madame _____

Acceptons de donner des nouvelles de la santé de notre ou nos enfants et autorisons le médecin responsable du « Suivi des enfants » à recueillir auprès de notre médecin de famille ou pédiatre les informations complémentaires qui seraient nécessaires.

Nous ne souhaitons pas offrir notre collaboration à cette étude de suivi.

Rayez la mention inutile

Date _____ Signature Madame : _____
 Monsieur : _____

6. Accord de confidentialité destiné à l'Inspecteur Académique

**Étude EMCeFIV - Évaluation de la prévalence de l'asthme dans une cohorte prospective d'enfants
conçus par Fécondation In Vitro, (âgés de 11-15 ans) comparés à un groupe d'enfants du même âge
conçus spontanément**

Marseille, le _____

À l'attention de Madame
Monsieur
Inspecteur de l'Académie de

Madame l'Inspectrice,
Monsieur l'Inspecteur,

Le Service de Médecine et Biologie de la Reproduction de l'Hôpital Saint Joseph et le Département de Santé Publique de la Faculté de Médecine d'Aix Marseille, vous remettra des documents sur le projet comportant des informations strictement confidentielles concernant l'étude de recherche en soins courants. La remise de ces documents doit vous permettre d'étudier les caractéristiques du projet.

Il est entendu qu'en acceptant de participer à cette étude, vous vous engagez conformément au Code de la Santé Publique, titre II du livre 1^{er} relatif aux recherches biomédicales à :

- préserver le secret et la confidentialité des informations et renseignements qui vous seront fournis;
- ne pas vous servir des documents et informations à une fin autre que celle projetée ci-dessus.

Nous vous remercions de votre attention et vous prions de croire, Madame l'Inspectrice, Monsieur l'Inspecteur, à l'expression de notre considération respectueuse.

Document fait en 2 exemplaires à _____, le ____ 20____

Inspecteur de l'Académie de : _____

Madame/Monsieur l'Inspectrice/Inspecteur : _____

Bon pour accord et Signature

7. Accord de confidentialité destiné aux directeurs des établissements

Étude EMCeFIV - Évaluation de la prévalence de l'asthme dans une cohorte prospective d'enfants conçus par Fécondation In Vitro, (âgés de 11-15 ans) comparés à un groupe d'enfants du même âge conçus spontanément

À l'attention de **Madame la Directrice
Monsieur le Directeur,**

Madame la Directrice
Monsieur le Directeur

Le Service de Médecine et Biologie de la Reproduction de l'Hôpital Saint Joseph et le Département de Santé Publique de la Faculté de Médecine d'Aix Marseille, vous remettra des documents sur le projet comportant des informations strictement confidentielles concernant l'étude de recherche en soins courants. La remise de ces documents doit vous permettre d'étudier les caractéristiques du projet.

Il est entendu qu'en acceptant de participer à cette étude, vous vous engagez au Code de la Santé Publique, titre II du livre 1^{er} relatif aux recherches biomédicales à :

- préserver le secret et la confidentialité des informations et renseignements qui vous seront fournis ;
- ne pas mettre ces documents à disposition des enseignants ; des parents, ou d'autres personnes ;
- ne pas vous servir des documents et informations à une fin autre que celle projetée ci-dessus.

Nous vous remercions de votre attention et vous prions de croire, Madame la Directrice, Monsieur le Directeur, à l'expression de notre considération respectueuse.

Document fait en 2 exemplaires

Fait à _____, le ____ 20____

Nom de l'établissement scolaire

Bon pour accord et Signature
Directeur/Directrice de l'établissement scolaire



Toulon, le 23 février 2016

L'Inspecteur d'Académie
Directeur Académique des Services
de l'Education Nationale du Var

à

Docteur Gervoise BOYER
Suivi des enfants et gestion qualité
Service de Médecine et Biologie de la Reproduction
Hôpital St Joseph
MARSEILLE 8^{ème}

Mission de Promotion de
la Santé
En Faveur des Elèves

Affaire suivie par
Dr Chantal BAUER
Téléphone
04 83 16 62 98 ou 91
Fax
04.83.16.62.92
Mél.
Chantal.Bauer@ac-nice.fr

Rue de Montebello
CS 71204
83070 Toulon cedex
Réf : CB/DC/2015-
2016/N°157

Objet : Etude des maladies chroniques chez des collégiens

En réponse à votre courriel du 04 février 2016 j'ai le plaisir de donner un avis favorable à votre demande de recrutement de sujets témoins en collège dans le cadre de l'étude d'évaluation de la prévalence de l'asthme dans une cohorte d'enfants conçus par fécondation in vitro.

Il n'y a pas d'opposition à la participation des établissements à cette étude dans la mesure où :

- des garanties de confidentialité au niveau informatique et liberté sont respectées
- la participation à l'opération est basée sur le volontariat des familles
- les documents d'information pour les familles désirant participer sont directement fournis par le centre hospitalier aux établissements tirés au sort
- les questionnaires avec des données personnelles ne transitent pas par les établissements.

Mes services restent à votre disposition concernant la mise en œuvre concrète de cette action.


Olivier MILLANGUE



Madame le Docteur Gervoise BOYER
Suivi des enfants et gestion qualité
Service de Médecine et Biologie de la Reproduction
Hôpital St Joseph
26, boulevard Louvain

13008 MARSEILLE

Marseille, le 11 mars 2016

Service de Promotion de la
Santé en faveur des élèves

Référence
BS 11 03 16
Dossier suivi par
Martine LENZI
Téléphone
04 91 99 67 25
Fax
04 91 99 67 26
Mél.
ce.infirmiere13
@ac-aix-marseille.fr

28-34 boulevard
Charles Nédelec
13231 Marseille
cedex 1

Objet : Demande d'autorisation de distribution de documents concernant le recrutement d'élèves témoins âgés de onze à quinze ans.

J'accuse réception de votre lettre du 29 janvier courant me faisant part de votre étude relative aux maladies chroniques chez les adolescents.

Vous me demandez l'autorisation de recruter des élèves témoins parmi des collégiens du département des Bouches-du-Rhône afin de pouvoir effectuer cette recherche.

Au regard de toutes les mesures prises concernant la législation qui encadre la protection des données personnelles des élèves, la déclaration à la CNIL, l'avis favorable du comité de protection des personnes Sud Méditerranée, je vous donne mon accord pour le recrutement de groupes d'élèves témoins ainsi que pour la distribution des documents cités en objet.

Toutefois, il vous faudra nous transmettre la liste des établissements tirés au sort, obtenir l'accord de participation des chefs d'établissements des collèges concernés par cette action, transmettre l'information au diocèse.

Le déroulement de ces interventions dans chaque établissement devra se dérouler en présence d'un enseignant et/ou d'une infirmière de l'établissement scolaire.

Inspecteur d'académie
directeur académique des
services de l'éducation nationale



Luc LAUNAY

LISTE DES TABLES

Tableau 1	Rapport d'activité du SMBR entre 1994 et 2014.....	34
Tableau 2	Causes des malformations congénitales	38
Tableau 3	Certains moyens utilisés pour faire un Diagnostic Prénatal (DPN)	39
Tableau 4	Prévalences des anomalies congénitales en France pour l'année 2015.....	41
Tableau 5	Facteurs impliqués dans la restriction de la croissance (selon Lin and Santolaya-Forgas, 1998 (Lin and Santolaya-Forgas, 1998) et Nardoza, 2012 (Nardoza <i>et al.</i> , 2012)).....	52
Tableau 6	Facteurs impliqués dans l'excès de la croissance fœtale	54
Tableau 7	Définition de l'hypotrophie et de la restriction de croissance fœtale (AUDIPOG)	56
Tableau 8	Codage des pathologies maternelles selon la CIM-10.....	60
Tableau 9	Codage des pathologies périnatales selon la CIM-10.....	61
Tableau 10	Classification EUROCAT des anomalies congénitales selon la CIM-10.....	61
Tableau 11	Classification des enfants en fonction de leur statut.....	62
Tableau 12	Variables incluses dans la base de données	64

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Diminution des grossesses multiples grâce à la politique du transfert d'un seul embryon.....	35
Figure 2	Répartition des registres des malformations en France	44
Figure 3	Différents facteurs qui peuvent influencer la croissance et le développement fœtal	49
Figure 4	Études réalisées à partir de la base de données	67
Figure 5	Diagramme de flux – Enquête EMCeFIV	151

ABREVIATIONS

ABM	Agence de la biomédecine
ACM	Anomalies congénitales majeures
ADN	Acide désoxyribonucléique
AMP	Assistance médicale à la procréation
ANZARD	Australia and new zealand assisted reproduction database
aOR	Odds ratio ajusté
ARN	Acide ribonucléique
ARS	Agence régional de la santé
AS	Syndrome d'angelma
AUDIPOG	Association des utilisateurs de dossiers informatisés en pédiatrie, obstétrique et gynécologie
BWS	Syndrome de beckwith-widemann
CARTR	Canadian assisted reproductive technologies register
CDC	Centre for disease control and prevention
CECOS	Centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme humains
CEMC	Centre d'études des malformations congénitales
CHU	Centre hospitalo-universitaire
CIDH	Classification international de déficiences, incapacités et du handicap
CIF	Classification international du fonctionnement, du handicap et de la santé
CIL	Correspondant informatique et liberté
CIM	Classification internationale des maladies
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
CPP	Comité de protection de personnes
DAM	Déclaration des anomalies et malformations
DES	Diéthylstilbestrol
DOHaD	Origine développementale de la santé et des maladies
DPI	Diagnostic préimplantatoire
DPN	Diagnostic prénatal
Dr	Docteur
EIM	European in vitro fertilisation monitoring
ESHRE	Société européenne de reproduction humaine et embryologie
EUROCAT	European concerted action on congenital anomalies and twins
FCS	Fausse couche spontanée
FEER	Fédération Française d'Étude de la Reproduction

FIV	Fécondation <i>in vitro</i>
FSA	Société de fertilité australienne
GAIA	Gestion et analyses Informatisées de l'assistance médicale à la procréation
GEU	Grossesses extra-utérines
GIFT	Transfert intrafallopien de gamètes
HAS	Haute autorité de la santé
HBSC	Health behaviour in school-aged children
hCG	Hormone chorionique gonadotrope humaine
HCSP	Haut conseil en santé publique
HSJ	Hôpital saint joseph
IA	Insémination artificielle
IC	Intervalle de confiance
ICMAR	Comité international pour la surveillance des techniques de l'assistance médical à la procréation
ICSI	Intracytoplasmic sperm injection
ICSI – CFO	The International Collaborative Study of ICSI Child and Family Outcomes
IIC	Insémination intracervicale
IIU	Insémination intra-utérine
IM	Infirmité motrice
IMC	Indice de Masse Corporelle
IMG	Interruptions médicales de grossesse
Insee	Institut national de la statistique et des études économiques
INSERM	Institut national de santé et de la recherche médicale
IO	Induction De l'ovulation
LGA	Large for gestational age
MCS	Millenium Children Survey
MFIU	Morts fœtales <i>in utero</i>
NASS	National art surveillance summary
NPESU	Unité de statistique et d'épidémiologie périnatale nationale
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	Odds ratio
PGS	Preimplantatoru genetic screening
PMSI	Programme médicalisation des systèmes d'information
Pr	Professeur
PWS	Syndrome de prader willi
RCIU	Retard de croissance intra-utérine

REDLARA	Red latinoamericana de reproducción asistida
REMALAN	Registre des malformations congénitales aux Antilles
REMERA	Registre des malformations en rhône-alpes
RR	Risque relatif
RsCFP	Restriction de croissance fœtale en poids par rapport à leur potentiel de croissance
RsCFT	Restriction de croissance fœtale en taille par rapport à leur potentiel de croissance
SA	Semaine d'aménorrhée
SART	Society for assisted reproductive technology
SEMPER Fi	Suivi des enfants de l'AMP des actions d'amélioration de l'enregistrement et de fiabilité des informations
SGA	Small for gestational age
SMBR	Service de médecine et de biologie de la reproduction
SMUR	Services mobiles d'urgence et de réanimation
SRS	Syndrome de silver-russell
TEC	Transfert d'embryon congelé
TNM	Troubles neurologiques mineurs
UE	Union européenne
VO	Vitrification ovocytaire