

Quelles sont les chances d'avoir un enfant durant ou après une prise en charge pour FIV ? Une enquête de cohorte rétrospective en France

Élise de La Rochebrochard (roche@ined.fr)^{1,2,3}, Pénélope Troude^{1,2,3}, Estelle Bailly¹, Juliette Guibert⁴, Jean Bouyer^{1,2,3}, pour le groupe DAIFI*

1/ Institut national d'études démographiques, Paris, France

2/ Inserm, CESP U1018, Le Kremlin-Bicêtre, France

3/ Univ Paris-Sud, UMRS 1018, Le Kremlin-Bicêtre, France

4/ Institut mutualiste Montsouris, Paris, France

Résumé / Abstract

Introduction – L'objectif est de mesurer les chances, pour un couple débutant un traitement par fécondation *in vitro* (FIV) dans un centre d'AMP, de finalement réaliser son projet parental grâce aux traitements, suite à une conception naturelle ou à l'adoption d'un enfant.

Méthodes – Une étude de cohorte rétrospective a été menée dans huit centres d'AMP en France auprès de 6 507 couples ayant réalisé une première FIV dans le centre en 2000-2002. Le parcours de ces couples a été reconstitué à partir des bases de données des centres d'AMP et d'une enquête postale menée en 2008-2010 auprès des couples, qui a permis de collecter 2 321 questionnaires.

Résultats et conclusion – Le traitement par FIV dans le centre d'AMP d'inclusion a permis à 41% des couples d'avoir un enfant. Parmi les couples n'ayant pas eu d'enfant durant le traitement dans le centre d'inclusion, 49% ont réalisé leur projet parental dans les années qui ont suivi (39% selon une estimation basse). Au final, 70% des couples (64% selon l'estimation basse) ont réalisé leur projet parental durant ou après le traitement par FIV : 48% grâce aux traitements médicaux (FIV ou autre), 11% suite à une conception naturelle et 11% en adoptant un enfant.

What are the chances of having a child during or after IVF treatment? A retrospective cohort study in France

Introduction – The objective of the study was to evaluate the probability for a couple beginning an *in vitro* fertilization (IVF) treatment in an ART (assisted reproductive technologies) centre of finally succeeding in their parental project through treatment, natural conception or adoption of a child.

Methods – A retrospective cohort study was carried out in eight ART centres in France including 6,507 couples who had a first IVF attempt in the centre in 2000-2002. The long-term outcome of these couples was analysed from the databases of the ART centres, and based on a mail survey carried out in 2008-2010 among the couples, which yielded 2,321 questionnaires.

Results and conclusion – The IVF treatment in the inclusion ART centre enabled 41% of the couples to have a child. Among the couples who had no child during treatment in the centre of inclusion, 49% succeeded in their parental project in the following years (39% according to a low estimation). Finally, 70% of the couples (64% according to the low estimation) succeeded in their parental project during or after IVF treatment, 48% after medical treatment (IVF or other), 11% by natural conception, and 11% through adoption.

Mots clés / Key words

Assistance médicale à la procréation, enquête épidémiologique de suivi, naissance, France / Assisted reproductive technologies, epidemiological follow-up study, birth, France

Introduction

Le recours à l'assistance médicale à la procréation (AMP) s'est considérablement développé depuis 30 ans en France. L'activité annuelle d'AMP française de 2008 a permis la naissance de plus de 20 000 enfants [1]. La proportion d'enfants conçus par la seule technique de fécondation *in vitro* (FIV) est désormais de 1,8% dans la population française, cette proportion augmentant de manière linéaire

depuis 30 ans [2]. Malgré ces nombreux succès, les chances de mettre au monde un enfant lors d'une tentative de FIV restent en moyenne de 23%¹ [1], proche du taux de succès de 25% par cycle d'exposition observé chez les couples de 25 ans concevant naturellement en population générale [3]. L'évaluation des taux de succès en FIV a donné lieu à de nombreuses publications [4-6]. Pourtant, ces recherches ne permettent pas d'avoir une vision globale des chances, pour un couple qui débute un traitement par FIV dans un centre d'AMP, de mener à bien son projet parental. Alors que la majorité des travaux vise à évaluer l'efficacité théorique (ou efficacité technique) de la FIV, très peu cherchent à mesurer son efficacité pratique (c'est-à-dire dans les conditions courantes d'utilisation). Un écart important pourrait pourtant exister entre l'efficacité théorique et l'efficacité pratique de la FIV, du fait des arrêts de traitement que la pénibilité tant physique que psychologique des procédures peut entraîner [7;8]. Des taux élevés d'arrêts de traite-

ment ont en effet été mis en évidence aussi bien en France [9] que dans d'autres pays, tels que le Royaume-Uni [10], la Suède [11], les Pays-Bas [12] ou les États-Unis [13].

Une fois le traitement arrêté, si celui-ci n'a pas permis la naissance de l'enfant désiré, se pose la question du devenir à long terme du projet parental. L'arrêt du traitement dans un centre d'AMP signifie-t-il l'arrêt du projet parental ou s'agit-il d'une réorientation de celui-ci, vers d'autres traitements ou vers l'adoption ? À l'heure actuelle, il n'existe que peu d'éléments de réponse à cette question, les recherches menées sur le devenir à long terme du projet parental après échec des traitements par FIV restant rares [14-17]. De plus, la portée des quelques études publiées en France, au Brésil, au Danemark et en Norvège, reste limitée par la faible taille des échantillons observés. Dans ce contexte, il apparaît nécessaire de développer une approche longitudinale du parcours des couples débutant une prise en charge pour FIV afin de pouvoir estimer leurs chances de mener à bien leur projet parental durant ou après la FIV.

* Le groupe Daifi inclut : Institut national d'études démographiques (Ined) ; Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) ; Université Paris-Sud XI : E. de La Rochebrochard (coordinatrice nationale), A. Bachelot, E. Bailly, J. Bouyer, J. Guibert, H. Leridon, P. Troude, P. Thauvin, L. Toulemon ; Auvergne : R. Peikrishvili, J.L. Pouly (CHU Estaing, Clermont-Ferrand) ; Basse-Normandie : I. Denis, M. Herlicoviez (CHU Clémenceau, Caen) ; Franche-Comté : C. Joanne, C. Roux (CHR Saint-Jacques, Besançon) ; Haute-Normandie : C. Avril, J. Roset (Clinique Mathilde, Rouen) ; Île-de-France : J. Belaisch-Allart, O. Kulski (Centre hospitalier des Quatre Villes, Sèvres) ; J.P. Wolf, D. de Ziegler (AP-HP, Hôpital Cochin, Paris) ; P. Granet, J. Guibert (Institut mutualiste Montsouris, Paris) ; Provence-Alpes-Côte d'Azur : C. Giorgetti, G. Porcu (Institut de médecine de la reproduction, Marseille).

¹ Taux calculé en incluant les accouchements suite aux transferts d'embryons congelés.

Matériel et méthodes

Une étude épidémiologique de cohorte rétrospective multicentrique (« Devenir après initiation d'un programme de fécondation *in vitro* », Daifi) a été menée dans huit centres d'AMP français (Besançon, Caen, Clermont-Ferrand, Marseille, Paris (2 centres) et sa région (1 centre), Rouen), soit dans un peu moins de 10% des centres d'AMP français. À partir des bases de données des centres d'AMP, la cohorte de couples ayant réalisé une première ponction dans le centre d'inclusion entre 2000 et 2002 a été identifiée.

Le parcours médical des couples dans les centres d'inclusion a été reconstitué à partir des dossiers médicaux informatisés : bilan d'infécondité, tentatives de fécondation *in vitro* et ses caractéristiques, réalisation de transferts d'embryons congelés, issue des traitements en termes de grossesses et de naissances. Les tentatives de FIV n'ayant pas conduit à une ponction n'étaient pas enregistrées dans tous les centres et ont été exclues de l'analyse (ces tentatives représentent environ 10% de l'ensemble des tentatives initiées). L'issue d'une tentative de FIV a été codée en succès/échec selon qu'elle ait mené ou

non à au moins une naissance vivante consécutive au transfert d'embryons frais et/ou suite aux transferts d'embryons congelés lors de la FIV.

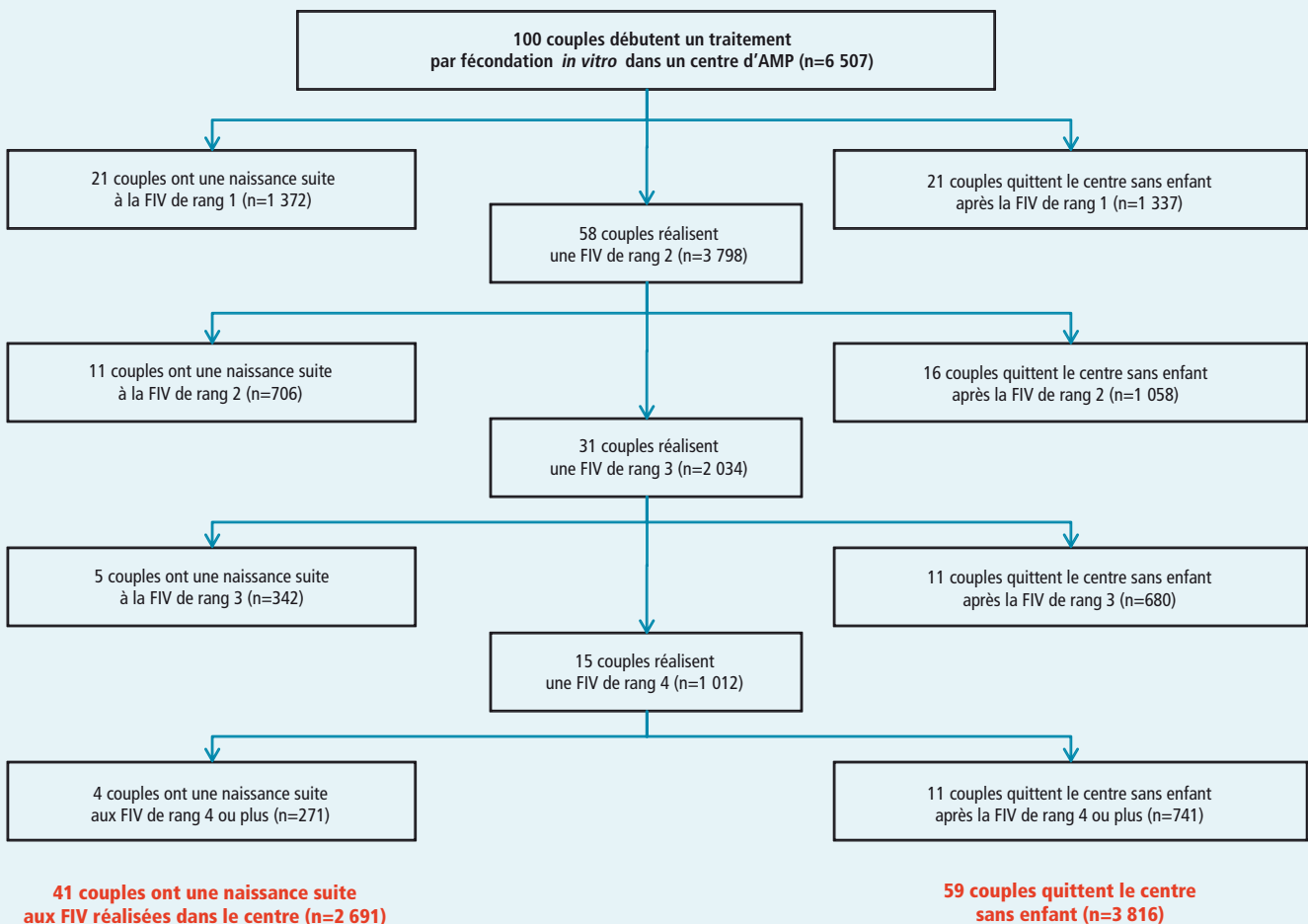
Une enquête postale a été menée en 2008-2010 auprès de l'ensemble des couples inclus dans la cohorte ayant réalisé une première ponction dans le centre d'inclusion entre 2000 et 2002. Le questionnaire a été envoyé à l'adresse enregistrée dans le centre d'AMP lors du traitement par FIV. Il portait sur le parcours du couple : début du projet parental, traitements suivis avant d'arriver dans le centre d'inclusion, parcours et vécu dans le centre, issue du traitement dans le centre, éventuelles décisions et raisons d'arrêt du traitement, parcours depuis le départ du centre d'AMP, en particulier : réalisation d'autres traitements en France ou à l'étranger, et issue de ces autres traitements, démarches entamées pour adopter un enfant et leur issue, survenue d'une naissance suite à une conception naturelle. La dernière section du questionnaire portait sur le bilan et les conséquences du traitement par FIV. La dernière page du questionnaire était laissée à la disposition du couple pour qu'il puisse s'y exprimer librement.

Résultats

Entre 2000 et 2002, 6 507 couples ont réalisé une première ponction dans l'un des huit centres participant à l'étude. Les femmes étaient alors âgées en moyenne de 33 ans et les hommes de 36 ans. Au final, 41% des couples ont obtenu une naissance vivante consécutive aux FIV réalisées dans le centre d'inclusion et 59% des couples sont partis du centre sans avoir obtenu la naissance qu'ils désiraient (figure 1).

La taille de la cohorte encore traitée diminue extrêmement rapidement (figure 1) : après la première tentative, 42% des couples sont déjà sortis de la cohorte, soit parce qu'ils ont obtenu la naissance désirée (21%), soit parce qu'ils ont interrompu la FIV dans le centre d'inclusion (21%). Les couples ayant obtenu la naissance d'un enfant à la suite des tentatives de FIV réalisées dans le centre d'inclusion (n=2 691) étaient âgés en moyenne, lors de leur première tentative de FIV dans le centre, de 32 ans pour la femme et 35 ans pour l'homme. La naissance est survenue à la suite de la première tentative de FIV pour 51% d'entre eux, après la deuxième tentative pour 26% et après la

Figure 1 Devenir, durant le traitement par fécondation *in vitro*, d'une cohorte de couples débutant un traitement dans un centre d'AMP : une enquête rétrospective de cohorte en France / **Figure 1** Long-term outcome during *in vitro* fertilization treatment in a cohort of couples beginning treatment in an ART centre: a retrospective cohort study in France



Source : DAIFI, données médicales de l'enquête recueillies auprès de 6 507 couples ayant réalisé entre 2000 et 2002 une première ponction pour fécondation *in vitro* dans l'un des huit centres d'AMP français participant à l'étude.

troisième tentative pour 13% ; les tentatives de rang quatre et plus ne représentant que 10% des naissances. Entre le début de recherche de la grossesse et la naissance de l'enfant conçu par FIV, le délai est en médiane de 5 ans (4-6 ans pour l'intervalle interquartile). La majorité des naissances ont été obtenues par transfert d'embryons frais (90%), les transferts d'embryons congelés ne représentant que 10% des naissances.

Les couples n'ayant pas obtenu de naissance vivante durant le traitement par FIV dans le centre d'inclusion (n=3 816) étaient âgés en moyenne, lors de la première tentative de FIV dans le centre, de 34 ans pour la femme et 36 ans pour l'homme. L'arrêt du traitement est survenu après la première tentative de FIV pour 35% d'entre eux, après la deuxième tentative pour 28% et après la troisième tentative pour 18%. Seuls 19% des couples n'ayant pas obtenu de naissance vivante durant la FIV dans le centre ont réalisé les quatre tentatives de FIV prises en charge par l'assurance maladie dans le centre d'inclusion. Parmi ces couples n'ayant pas obtenu de naissance vivante durant le traitement dans le centre d'inclusion, 7% dispose encore d'embryons congelés dans le centre à la fin de leur prise en charge.

En 2008-2010, une enquête postale a été mise en place, visant à contacter les 6 507 couples de la cohorte. Les adresses utilisées pouvaient être assez anciennes (jusqu'à 10 ans), une forte proportion de couples (38%) n'a pas pu être contactée (32% des courriers sont revenus avec la mention « n'habite pas à l'adresse indiquée », 6% n'ont pas été envoyés

car l'adresse était invalide ou hors métropole). Sous l'hypothèse que les courriers non revenus sont arrivés à leur destinataire, 4 029 couples ont pu être contactés (62% de la cohorte), dont 1 755 ayant obtenu la naissance d'un enfant à la suite des tentatives de FIV réalisées dans le centre d'inclusion et 2 274 n'ayant pas obtenu de naissance. Ces couples contactés ont renvoyé 2 321 questionnaires remplis et 156 fiches de refus. Parmi les couples contactés, le taux de questionnaires renvoyés diffère fortement selon l'issue du traitement dans le centre : 70% (1 221/1 755) parmi les couples ayant eu un enfant suite au traitement dans le centre d'inclusion versus 48% (1 100/2 274) parmi les couples n'ayant pas eu d'enfant suite au traitement.

Parmi les couples n'ayant pas eu d'enfant dans le centre d'inclusion et ayant répondu au questionnaire postal (n=1 100), 49% ont réalisé ailleurs leur projet parental, avec un délai médian entre le début de recherche de la grossesse et l'arrivée de l'enfant dans le foyer de 7 ans (5-9 ans pour l'intervalle interquartile). Les couples ont eu leurs enfants en adoptant dans 19% des cas (le délai est alors de 8 ans (7-10 ans)), après une conception naturelle pour 18% (délai de 6 ans (5-7 ans)), ou suite à de nouveaux traitements après avoir quitté le centre d'inclusion pour 12% (délai de 7 ans (6-9 ans)).

Pour avoir une vision complète des réalisations des projets parentaux, il faut ajouter 2% de femmes ayant réalisé leur projet parental avec un autre conjoint (dans 80% des cas suite à une conception naturelle). Après avoir quitté le centre d'inclusion, 26% des femmes ont suivi de nouveaux traitements et 47%

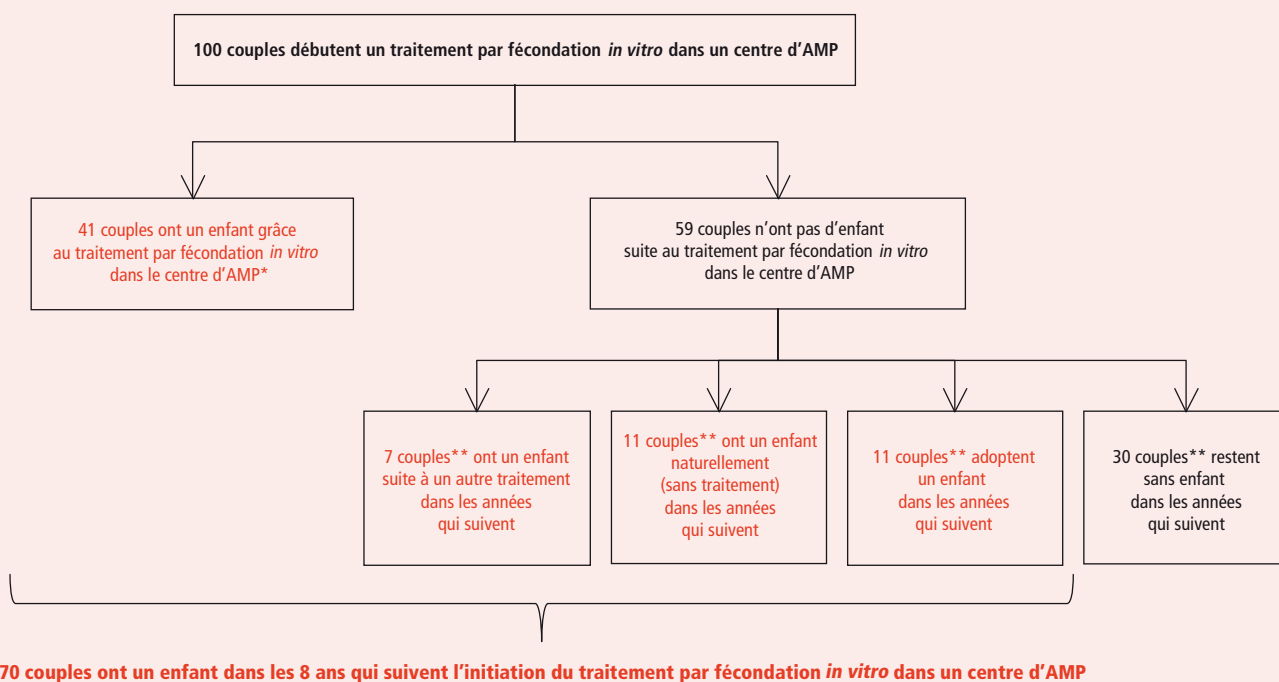
d'entre elles ont obtenu une naissance suite à ces traitements. Dans les questionnaires, 9% des femmes ont déclaré être séparées du conjoint avec lequel elles avaient réalisé des FIV dans le centre d'inclusion. Cette proportion est probablement très largement sous-estimée car, en cas de séparation, la probabilité de ne pas être contactée devait être élevée en raison des changements de domicile.

Parmi les couples qui vivaient toujours ensemble lors de l'enquête et qui n'avaient pas encore réalisé leur projet parental (n=477), 35% ont déclaré que leur projet était toujours en cours (3% suivaient encore des traitements ; 14% cherchaient à adopter ; 16% espéraient la survenue d'une grossesse naturelle ; 2% attendaient un enfant, une grossesse étant en cours au moment de l'enquête). Quelques couples (n=25) n'ayant pas réalisé leur projet parental avaient encore des embryons congelés dans le centre de FIV ; la majorité d'entre eux (n=21, 84%) n'avaient plus de projet parental en cours lors de l'enquête postale.

Discussion et conclusion

Dans une cohorte rétrospective multicentrique reconstituant le parcours de couples ayant suivi un traitement par FIV, 70% des couples ont réalisé leur projet parental après un délai médian, depuis le début de recherche d'une grossesse, de 5 ans pour ceux ayant eu un enfant durant le traitement FIV dans le centre et de 7 ans pour ceux ayant eu un enfant après la fin du traitement dans le centre (figure 2). Les modalités de cette réalisation sont

Figure 2 Devenir durant et après le traitement par fécondation *in vitro* d'une cohorte de couples débutant un traitement dans un centre d'AMP : une enquête rétrospective de cohorte en France / **Figure 2** Long-term outcome during and after *in vitro* fertilization treatment in a cohort of couples beginning treatment in an ART centre: a retrospective cohort study in France



Source : DAIF1, 6 507 couples ayant réalisé entre 2000 et 2002 une première ponction pour fécondation *in vitro* dans l'un des huit centres d'AMP français participant à l'étude, dont 2 321 couples ayant rempli en 2008-2010 un questionnaire sur leur devenir après avoir quitté le centre d'AMP.

* À partir des données médicales de l'enquête.

** À partir des données de l'enquête postale.

multiples : les traitements médicaux (FIV ou autre) ont un rôle majeur et permettent à 48% des couples d'obtenir une naissance. Cependant, d'autres voies sont possibles : 11% des couples adoptent et 11% ont une naissance suite à une conception naturelle. La proportion de réalisation du projet parental après arrêt du traitement dans le centre d'AMP (49%) est très probablement surestimée, l'information ayant été collectée sur la base du volontariat des couples à participer à l'enquête. Or, les couples ayant réalisé leur projet parental ont probablement été plus enclins à participer à l'enquête que les autres. À partir des données médicales de l'enquête, un tel biais différentiel de réponse est observé en fonction de l'issue du traitement dans le centre d'AMP : la proportion de couples ayant obtenu une naissance consécutive aux FIV réalisées dans le centre d'inclusion est 1,7 fois plus élevée (IC95%:[1,6-1,8]) parmi les répondants au questionnaire que parmi les couples contactés qui n'ont pas répondu. Dans l'enquête postale auprès des couples n'ayant pas eu de naissance consécutive aux FIV réalisées dans le centre d'inclusion, il est impossible de connaître la proportion de réalisation du projet parental chez les non-répondants. Néanmoins, si on suppose que cette proportion est également 1,7 fois moins élevée parmi les non-répondantes que parmi les répondantes (ce qui est probablement une hypothèse assez pessimiste), la proportion de réalisation de projet parental après arrêt du traitement sans obtention d'une naissance dans le centre d'inclusion serait alors de 39% au lieu de 49%². À ce biais de réponse, il faut probablement ajouter des biais de contact qui peuvent jouer en sens opposé : les couples séparés ont probablement moins été joints que les autres, les couples ayant mené à terme leur projet parental ont aussi été probablement moins joints car l'arrivée d'un enfant est une cause importante de déménagement et donc de perte de vue [18]. Au final, la proportion de réalisation du projet parental après arrêt du traitement sans obtention d'une naissance dans le centre d'inclusion est probablement comprise entre 39% et 49%. La proportion globale de réalisation du projet, durant ou après le traitement, serait alors comprise entre 64% et 70%.

Parmi les couples n'ayant pas eu d'enfants en FIV, environ 1 sur 5 réalise son projet parental suite à une conception naturelle. Cette proportion est en

accord avec les quelques études déjà publiées sur cette question dans d'autres pays [17]. Dans notre étude, les couples ayant eu une naissance naturelle après avoir quitté le centre d'AMP sans avoir obtenu de naissance avaient un délai médian de 6 ans entre le début de leur recherche de grossesse et la survenue de celle-ci. Ce délai correspond à un niveau de fécondabilité effective moyen extrêmement faible, de l'ordre de 0,31%, la fécondabilité effective moyenne en population générale étant environ 80 fois plus élevée (de l'ordre de 25% [3]). Ces premiers résultats descriptifs sur le parcours à long terme des couples pris en charge pour FIV auront besoin d'être développés dans de futures recherches, en particulier en analysant l'arrivée des enfants selon le délai écoulé depuis l'entrée dans le centre et en prenant en compte l'effet de l'âge de la femme qui influence fortement les chances de succès en FIV [4;19;20], ainsi que de possibles effets d'hétérogénéité entre les centres de FIV.

Pour conclure, cette étude offre un nouvel angle d'analyse des traitements par FIV en replaçant ceux-ci dans une dynamique longitudinale. La notion de succès a été élargie à celle de « projet parental » en incluant les différentes modalités tant médicales que sociales et naturelles qui peuvent mener à sa réalisation. Une telle approche met en évidence l'apport important du traitement par FIV pour ces couples, mais elle fait également apparaître que la FIV n'est pas l'ultime « chance » de ces couples et que d'autres voies sont possibles. Ces résultats nous rappellent que, dans les longs et douloureux parcours suivis par les couples inféconds, l'espoir reste possible.

Remerciements

L'enquête DAIFI a été réalisée avec le soutien financier de l'Agence nationale de la recherche (décision d'aide n°ANR-06-BLAN-0221-01). Les auteurs remercient très chaleureusement les femmes et les hommes qui ont accepté de témoigner dans le cadre de cette enquête.

Références

- [1] Agence de la biomédecine. Rapport annuel 2009. Activités : données essentielles. Saint-Denis : Agence de la biomédecine ; 2010. 225 p. Disponible à : <http://www.agence-biomedecine.fr/agence/le-rapport-annuel.html>
- [2] De La Rochebrochard E. 200 000 enfants conçus par fécondation *in vitro* en France depuis 30 ans. *Population et Sociétés*. 2008;(451):1-4.
- [3] Schwartz D. La notion de fécondabilité dans l'approche étiologique, diagnostique et thérapeutique de l'infécondité. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1980;9(6):607-12.

- [4] Templeton A, Morris JK, Parslow W. Factors that affect outcome of *in vitro* fertilisation treatment. *Lancet*. 1996;348(9039):1402-6.
- [5] Soullier N, Bouyer J, Pouly JL, Guibert J, de La Rochebrochard E. Estimating the success of an *in vitro* fertilization programme using multiple imputation. *Hum Reprod*. 2008;23(1):187-92.
- [6] Min JK, Breheny SA, MacLachlan V, Healy DL. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? The singleton, term gestation, live birth rate per cycle initiated: the BEST endpoint for assisted reproduction. *Hum Reprod*. 2004;19(1):3-7.
- [7] Bachelot A, de Mouzon J, Adjiman M. La fécondation *in vitro* : un parcours qui reste long et difficile. *In*: de La Rochebrochard E (dir). De la pilule au bébé-éprouvette. Choix individuels ou stratégies médicales ? Paris: Ined; 2008. pp. 243-61.
- [8] Redshaw M, Hockley C, Davidson LL. A qualitative study of the experience of treatment for infertility among women who successfully became pregnant. *Hum Reprod*. 2007;22(1):295-304.
- [9] De La Rochebrochard E, Soullier N, Peikrishvili R, Guibert J, Bouyer J. High *in vitro* fertilization discontinuation rate in France. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008;103(1):74-5.
- [10] Sharma V, Allgar V, Rajkhowa M. Factors influencing the cumulative conception rate and discontinuation of *in vitro* fertilization treatment for infertility. *Fertil Steril*. 2002;78(1):40-6.
- [11] Olivius C, Friden B, Borg G, Bergh C. Why do couples discontinue *in vitro* fertilization treatment? A cohort study. *Fertil Steril*. 2004;81(2):258-61.
- [12] Land JA, Courtar DA, Evers JL. Patient dropout in an assisted reproductive technology program: implications for pregnancy rates. *Fertil Steril*. 1997;68(2):278-81.
- [13] Pearson KR, Hauser R, Cramer DW, Missmer SA. Point of failure as a predictor of *in vitro* fertilization treatment discontinuation. *Fertil Steril*. 2009;91(4 Suppl):1483-5.
- [14] De La Rochebrochard E, Quelen C, Peikrishvili R, Guibert J, Bouyer J. Long-term outcome of parenthood project during *in vitro* fertilization and after discontinuation of unsuccessful *in vitro* fertilization. *Fertil Steril*. 2009;92(1):149-56.
- [15] Filetto JN, Makuch MY. Long-term follow-up of women and men after unsuccessful IVF. *Reprod Biomed Online*. 2005;11(4):458-63.
- [16] Sundby J, Schmidt L, Heldaas K, Bugge S, Tanbo T. Consequences of IVF among women: 10 years post-treatment. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2007;28(2):115-20.
- [17] Pinborg A, Hougaard CO, Nyboe Andersen A, Molbo D, Schmidt L. Prospective longitudinal cohort study on cumulative 5-year delivery and adoption rates among 1338 couples initiating infertility treatment. *Hum Reprod*. 2009;24(4):991-9.
- [18] Courgeau D, Lelièvre E. Estimation des migrations internes de la période 1990-1999 et comparaison avec celles des périodes antérieures. *Population*. 2004;59(5):797-804.
- [19] Soullier N, Bouyer J, Pouly JL, Guibert J, De La Rochebrochard E. Effect of the woman's age on discontinuation of IVF treatment. *Reprod Biomed Online*. 2011;22:in press.
- [20] Leridon H. Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age? A model assessment. *Hum Reprod*. 2004;19(7):1548-53.

² Le détail des calculs est disponible sur demande à la rédaction du BEH : redactionbeh@invs.sante.fr