

# Enfants nés après traitement pour stérilité: étude longitudinale prospective

(R. Lang, E. Bieler, P. E. Ferrier, P. Hazeghi, O. Jeanneret, F. Kobr, G. Lacourt, J. Meylan)

Institut de médecine sociale et préventive  
27, Quai Charles-Page - 1211 GENEVE 4

(adresse du premier auteur)

## INTRODUCTION

L'infécondité conjugale - l'incapacité d'un couple de mettre au monde un ou des enfants vivants et viables - peut d'une part se manifester par l'impossibilité de concevoir (stérilité), par l'inaptitude d'autre part, de mener une grossesse à terme (infertilité), après que la conception ait effectivement abouti. Les traitements médicaux spécifiques considérés dans cette étude sont, dans l'une et l'autre situation:

- soit médicamenteux, et dans ce cas essentiellement hormonaux (oestrogènes, progestatifs, HCG, IMG, etc...), à part les inducteurs d'ovulation du type Clomiphène;
- soit chirurgicaux (hystéroplastie, chirurgie tubaire ou ovarienne, opération du varicocèle, etc...);
- soit une combinaison des deux.

Il se pose dès lors la question de savoir dans quelle mesure ces traitements auront, à long terme, des répercussions défavorables sur la santé, le comportement et le développement des enfants issus de grossesses ainsi induites ou protégées. N'ayant pas connaissance de travaux épidémiologiques centrés sur cette question, mais forts par ailleurs de la recommandation de l'OMS de se préoccuper de la "surveillance des enfants nés après ovulation provoquée" (1), les instances auxquelles sont rattachés les auteurs ont constitué en 1971/1972 un groupe de recherche. Puis, celui-ci a élaboré un projet d'étude longitudinale prospective dont le présent article constitue un premier compte rendu. Cette recherche était financée par le Fonds national suisse pour la recherche scientifique (subside no. 3.877.73-77).

## MATÉRIEL ET MÉTHODE

Le groupe de recherche comprenait plusieurs pédiatres, un gynécologue, un néonatalogue, une psychologue, un informaticien et un consultant statisticien, sans compter le personnel auxiliaire. Ce groupe a suivi longitudinalement une cohorte de 213 (initialement 222) enfants probants et, parallèlement, une cohorte de 216 (initialement 221) enfants témoins, les uns et les autres nés dans une seule et même clinique obstétricale entre 1973 et 1977 à Genève. La phase pilote (étude de faisabilité) s'est déroulée en 1973/1974, tandis que le relevé des observations a pris fin en 1981.

Les enfants probants sont issus de couples ayant reçu, en vue de promouvoir une conception et/ou protéger une grossesse menacée, des soins au Centre de traitement de la stérilité (Hôpital cantonal universitaire, Genève). S'agissant d'une prise en charge thérapeutique destinée en tout premier lieu à combattre l'infécondité, ces soins n'ont fait l'objet d'aucun protocole au sens d'un essai clinique rigoureusement planifié.

Les enfants témoins sont issus de couples ayant déclaré n'avoir suivi aucun de ces traitements, pour autant qu'il s'agisse de la grossesse intéressant cette étude. A chaque nouveau-né probant non malformé était en principe apparié un enfant témoin non malformé, du même sexe, né dans les 48 heures précédant ou suivant la nais-

sance du probant homologue. Des obstacles techniques ont compromis un appariement plus poussé, par exemple selon l'âge gestationnel, ou selon des caractéristiques de la mère.

Certains enfants des cohortes initiales n'ont en définitive pas été retenus pour l'étude en raison de malformations majeures, de décès tôt après leur naissance, sinon parce que leur statut probant/témoin paraissait ambigu. En particulier, les cas de malformations et de naissances multiples ont délibérément et systématiquement été écartés de la cohorte des témoins.

Pour chaque enfant participant, les examens, effectués dans des conditions standards toujours par les mêmes observateurs, ont eu lieu à la naissance, puis à 3, 6, 12, 24 et 36 mois en tout cas, parfois encore à 4 ans et à 5 ans dans la mesure du possible.

Sans entrer dans tous les détails (cf. pour cela (2)), les données relevées se rapportent aux quatre périodes successives suivantes:

- a) Période préconceptionnelle, conception incluse: Identité, antécédents familiaux et surtout reproductifs du couple, caractéristiques sexuelles de celui-ci, traitements médicaux suivis, contraception, insémination artificielle.
- b) Grossesse et période prénatale (par trimestres): Caractéristiques obstétricales habituelles et extraordinaires, conditions de vie, opérations et/ou traitements médicamenteux, alcool, tabac.
- c) Accouchement et période néonatale: Déroulement de l'accouchement, médicaments, manœuvres ou interventions, observations et mensurations concernant la mère et l'enfant.
- d) Séjour en clinique et suivi périodique ("Follow-up"): Pathologie néonatale, anomalies et malformations, terme à la naissance, mensurations physiques, sensorielles et biologiques. Par la suite: anamnèse, maladies intercurrentes, accidents, status des différents systèmes, croissance, développement, réflexes, évaluation psychologique.

Pour les probants, l'information a), b) et en partie c) a pu être trouvée sur les fiches du couple venu en consultation au Centre précité. Pour les témoins, en revanche, cette information a dû être reconstituée a posteriori au cours d'entretiens avec la mère.

L'information, codée sur les dossiers individuels, a été transcrite sur bande magnétique par l'intermédiaire de cartes perforées, puis validée avant d'être explorée statistiquement sur ordinateur au moyen de programmes ad hoc: tests de t (moyennes) et de chi-carré (proportions) en vue des comparaisons générales entre probants et témoins; seuil de signification  $P = 0.01$ .

## RESULTATS

Par souci de concision, les comparaisons ci-après concernent l'ensemble des filles et garçons regroupés.

Dans la cohorte des probants, 85,9 % des enfants (respectivement 69,5 et 46,9 %) parmi les 213 retenus, ont pu être suivis jusqu'à 3 ans en tout cas (resp. 4 et

5 ans); chez les témoins, ce sont 77,3 % (resp. 54,6 et 19,9 %) parmi les 216 retenus.

Le rapport des sexes ("sex ratio") vaut 94,7 % chez les probants, 122,5 % chez les témoins (cohorte initiales). L'écart n'est pas significatif.

On a dénombré chez les probants, dans la cohorte initiale des 222 grossesses, 7 naissances avec au moins une malformation congénitale majeure; taux de malformation 3,2 %. La même cohorte inclut 2 naissances gémellaires, à savoir 2 paires de filles. A titre indicatif, il est né entre 1974 et 1977, dans la même clinique, 7 enfants virtuellement témoins mais malformés, et donc exclus de la présente étude.

Parmi les 213 enfants probants, 9 sont nés avant la 37<sup>ème</sup> semaine, et 2 parmi les 216 témoins; taux de prématurité respectifs: 4,2 % et 0,9 %; l'écart entre eux est à peine significatif.

A la naissance de l'enfant participant, la moyenne (+ l'écart-type) des paramètres continus les plus importants se présente comme suit:

	Probants		Témoins	
âge de la mère, ans	31.51 <sup>+</sup>	4.30	27.79 <sup>+</sup>	4.34
âge gestation., sem.	39.22 <sup>+</sup>	1.50	39.74 <sup>+</sup>	1.26
poids enfant, kg	3.158 <sup>+</sup>	0.521	3.364 <sup>+</sup>	0.442
taille enfant, cm	49.0 <sup>+</sup>	2.7	49.7 <sup>+</sup>	2.2
périm. crânien, mm	340.3 <sup>+</sup>	14.9	344.4 <sup>+</sup>	13.1
périm. thorac., mm	321.1 <sup>+</sup>	20.5	327.7 <sup>+</sup>	15.8

La différence entre probants et témoins est partout significative, en défaveur des probants.

Cependant, pour le poids de l'enfant l'inégalité cessera d'être significative après 3 ans. De même pour la taille: la différence n'est significative que jusqu'à l'âge de 3 ans inclusivement.

Pour le périmètre crânien, la différence est encore significative à 3 mois, mais non plus tard. Quant au périmètre thoracique, des écarts significatifs se manifestent à 2 ans et à 4 ans, à l'exclusion des autres âges. Des récapitulations numériques plus complètes figureront sous forme tabulaire dans (2).

Pour ce qu'il en est des paramètres discontinus, des différences significatives ont pu être établies, entre autres pour le nombre des manœuvres obstétricales et des césariennes (plus élevé chez les probants), de même que pour le score d'Apgar 1 min. (moins bon chez les probants), mais non pour celui de 5 minutes.

Les anomalies ou dysfonctions des divers systèmes, les erreurs congénitales du métabolisme, les maladies infectieuses, intoxications, brûlures et accidents, les affections allergiques, ne paraissent pas significativement plus fréquentes chez les probants.

Les résultats des comparaisons portant sur d'autres paramètres soit continus, soit discontinus, seront publiés ailleurs (2). Tous ces paramètres, pour le moment, ne semblent pas montrer des dissimilitudes significatives.

#### CONCLUSIONS ET DISCUSSION

Le précédent abrégé des principales discordances entre probants et témoins n'est censé dresser ici qu'un premier constat provisoire, ignorant toute subdivision plus poussée, en particulier selon le sexe. Ce constat peut, sous toutes réserves, être récapitulé dans les deux conclusions ci-après:

- A la naissance en tout cas, et parfois encore pendant quelques années, les enfants probants semblent pour certains paramètres (taille, poids, périmètres thoracique et crânien, âge gestationnel entre autres) accuser en leur défaveur une certaine différence par rapport aux enfants témoins de cette étude.
- Il n'empêche qu'en règle générale, ces différences ont tendance à s'estomper au cours de la croissance;

plus précisément, elles cessent d'être (statistiquement) significatives après 2-3 ans, sauf exceptions.

A cela s'ajoutent, du reste, d'autres résultats également rassurants. En effet, le taux de prématurité et de malformation, ainsi que la fréquence des naissances multiples, ne semblent pas être essentiellement perturbés, ni par ailleurs les performances aux tests psychométriques et de développement.

En contrepartie, on doit formuler d'emblée certaines réserves à l'endroit de ces conclusions.

La représentativité de l'une ou l'autre cohorte n'est, vraisemblablement, pas garantie vu le mode de recrutement (sélection des probants, appariement des témoins, etc...).

Le fait de n'avoir pu suivre la totalité de chacune des deux cohortes pendant 5 ans a sensiblement réduit les effectifs. Il en résulte en tout cas des estimations de précision fort inégale - sans même parler de la qualité sans doute parfois contestable de l'information originale - et dans une certaine mesure aussi, une capacité moindre du test à déceler des écarts significatifs.

Par ailleurs, le volume impressionnant du relevé (plus de 1000 items par enfant) fait que celui-ci est particulièrement exposé à mainte sorte d'information manquante, contribuant à son tour à la chute des effectifs avec, de surcroît, le risque de biais.

A l'inverse, il ne faut pas surestimer non plus les significativités obtenues, étant donné le grand nombre de tests statistiques appliqués aux mêmes collectifs sur le mode univarié. Une approche multivariée semblerait à ce moment d'autant mieux indiquée qu'elle incorporerait aussi les corrélations.

De même, sur un autre plan, une façon plus adéquate de faire valoir le caractère spécifiquement longitudinal de certaines données serait-elle le cas échéant mieux à même de quantifier l'évolution au cours du temps (vitesse de croissance, gains, etc...).

Toutes ces réserves deviennent plus contraignantes encore lorsqu'on veut abandonner la simple dichotomie probants/témoins en faveur d'une classification plus fine, anamnétique, chronologique, sexuelle, thérapeutique ou autre. Pour cette dernière, les difficultés sont en outre accrues par le manque de protocole en matière de prescription des médicaments ou de l'indication des opérations.

Mentionnons pour terminer que l'absence de données de comparaison fiables et à jour est assez embarrassante. Il peut en effet surprendre à quel point il est malaisé de trouver, actuellement, des statistiques globales suisses concernant les malformations congénitales.

#### ZUSAMMENFASSUNG - Prospektive Longitudinalstudie an nach behandelter Elternsterilität geborenen Kleinkindern

Aus dem Vergleich eines Kollektivs von Kindern behandelter Eltern mit einem Kontrollkollektiv scheint hervorzugehen, dass die Sterilitätsbehandlung (Medikamente, Operationen) der Eltern auf die Dauer keine nachteiligen Auswirkungen körperlicher, gesundheitlicher oder entwicklungsbezogener Art bei den Kindern zur Folge haben.

#### SUMMARY - Follow-up prospective study of infants born after treatment of parental sterility

The follow-up comparison of a group of infants born from parents after successful (surgical and/or medicinal) treatment of sterility, with a group of control infants does not seem to provide evidence of lasting effects ascribable to the mentioned therapy.

#### BIBLIOGRAPHIE

- (1) OMS: Stimulants de la fonction gonadique humaine. Rapport technique no 514. Genève, 1973.
- (2) FERRIER P.E. et al. - Enfants nés après traitement pour stérilité. Helv. Paed. Acta. A paraître.