

# Les modes de régulation de la reproduction humaine

## Incidences sur la fécondité et la santé

*Colloque international de Delphes (6-10 octobre 1992)*



ASSOCIATION INTERNATIONALE DES DÉMOGRAPHES DE LANGUE FRANÇAISE

**AIDELF**

# Nouvelles technologies de la reproduction (NTR) : risques pour la santé des femmes

---

**Françoise LABORIE**

Groupe d'Etudes de la Division Sociale et Sexuelle du Travail (GEDISST)  
Institut de Recherches sur les Sociétés Contemporaines, CNRS, Paris, France

## Remarques générales

Concernant les risques des NTR, la littérature médicale et scientifique n'est le plus souvent constituée que de « case studies », dénigrés par les praticiens comme n'étant que des « histoires de chasse » autour desquelles on « fait beaucoup de bruit pour rien ». Or, comme l'a très justement fait remarquer une chercheuse américaine (Holmes H.B., 1991) lors de sa conférence au colloque international « l'Epreuve Eprouvée », ces soi-disant anecdotes sont en réalité la partie visible d'un iceberg, témoins d'un problème extrêmement important.

A ceci, plusieurs arguments : les médecins n'ont absolument aucun intérêt professionnel à publier des études de cas et a fortiori d'accidents ; parfois ils en sont même empêchés par leur institution. En outre, si des cancers adviennent, les oncologues feront d'autant moins de lien avec les NTR que les patientes ne signaleront pas forcément y avoir eu recours et qu'eux-mêmes ne seront généralement pas informés sur les risques de cancer impliqués par ces traitements. Enfin pour que l'incidence du cancer chez ces femmes soit mesurable, il faudrait probablement attendre plusieurs décennies.

Or il n'y a pas de recherches sur l'incidence, les causes, les conséquences des accidents liés à ces traitements. Aux Etats-Unis (Holmes H.B., 1991), il n'y aurait qu'un chercheur qui ait reçu en 1987 un financement pour faire une telle étude globale dont les résultats ne sont encore pas publiés. Il n'y a pas non plus de recherches épidémiologiques et en particulier aucune comparaison de l'incidence de telle ou telle maladie chez des femmes FIV et dans la population générale. En France ces données n'existent pas non plus.

J'ai donc eu beaucoup de difficultés à réaliser cette synthèse car je n'ai rien trouvé de cet ordre dans la littérature scientifique et médicale publiée depuis la « découverte » de la FIVETE.

## Description brève des traitements

Une coelioscopie « de bilan » (au cours de laquelle il arrive qu'on prélève des ovocytes) est souvent faite avant tout traitement pour la FIVETE. A l'origine, celle-ci

commençait par la stimulation hormonale des ovaires afin de leur faire produire de nombreux ovocytes. Mais depuis 1986 en France, les praticiens commencent par bloquer toute possibilité d'ovulation avant de stimuler ensuite - avec des doses plus importantes - les ovaires. Pour cela ils utilisent « les agonistes de la LH-RH », dans plus de 90 % des cas en France et de plus en plus fréquemment dans le monde. Ce traitement - très coûteux et promu par les industries pharmaceutiques - administré en continu pendant plusieurs semaines, stimule fortement puis bloque l'hypophyse, faisant « s'effondrer » les taux d'estrogènes et plaçant les femmes en état de ménopause provisoire. Très apprécié par les praticiens, il est censé éviter « la survenue intempestive » de l'ovulation avant ponction des ovocytes qui les obligeait à annuler la tentative FIV. Les « recettes » utilisées pour le blocage et la stimulation des ovaires (nature et doses des produits) sont très variables selon les époques, les équipes, les patientes. La tendance est à l'augmentation du nombre d'ovocytes ponctionnés sur chaque ovaire (plusieurs dizaines) et d'embryons.

Au début, la ponction des ovocytes se faisait par coelioscopie sous anesthésie générale, c'est encore le cas avec le GIFT où l'on replace au cours de la même opération ovocytes et spermatozoïdes dans les trompes des femmes. Pour la FIV, la ponction, sous anesthésie locale, guidée par échographie s'effectue en passant un trocard par la vessie, l'urètre ou l'abdomen. Les ovocytes ponctionnés sont aussitôt mis en présence de spermatozoïdes pour réaliser la fécondation *in vitro*, obtenir des embryons et les cultiver (4 à 6 cellules) dans un milieu biochimique approprié ou depuis peu, jusqu'à un stade ultérieur, sur des cellules animales (bovin ou singe) : on parle alors de co-culture des embryons. On les transfère en nombre variable (parfois 5 ou plus) dans l'utérus de la femme (les autres étant conservés par congélation). C'est après le transfert que les échecs sont les plus nombreux : peu d'embryons vont s'implanter et débiter une grossesse.

Les risques pour la santé physique des femmes seront envisagés aux différentes étapes de la FIV (ou du GIFT) : blocage puis stimulation ovarienne, ponction des ovocytes, transfert des embryons (ou des gamètes), grossesse, accouchement. Faute de place et de temps, je ne dirai rien des risques psychiques et sociaux qu'entraînent lourdeur et échecs des procédures mais aussi parfois les succès, ni de ce qu'implique le recours à des donneurs de gamètes. Il y a ici expérimentation à grande échelle non seulement au plan médico-scientifique mais au plan social.

### **Complications dues aux agonistes de la LH-RH**

#### **a) Perte osseuse**

Dans les protocoles FIV les femmes prennent généralement les agonistes pendant quelques semaines, mais dans certains cas (endométriose) le traitement peut durer plusieurs mois. De même que l'ostéoporose advient chez des femmes ménopausées, il peut y avoir diminution de la densité osseuse. Celle-ci s'observe et est mesurable notamment au niveau de la colonne vertébrale et des avant-bras ; réversible selon certains, irréversible pour d'autres, elle peut atteindre 4 % après 6 mois de traitement (Brosens I., 1990).

**b) Formation de kystes ovariens (Felberg D., 1989)**

C'est une complication dont les auteurs disent qu'elle est plutôt inhabituelle après agoniste. Ils l'observent cependant chez 23 à 29 % des femmes traitées. A partir de telles données le lecteur se demande toujours si ces praticiens sont plus maladroits ou plus honnêtes que les autres qui n'ont pas dit avoir observé un tel effet.

**c) Réactions anaphylactiques (Guillet-Rosso F., 1988)**

De telles réactions sont entraînées par les traitements « avec agonistes » ; mais il faut ajouter que depuis peu des essais sont faits avec les antagonistes de la LHRH : les risques de réactions allergiques et anaphylactiques sont encore plus importants.

**Effets généraux et secondaires de la stimulation ovarienne**

Alors que les stimulations ovariennes ne devraient être indiquées qu'en cas d'anovulation elles sont de plus en plus souvent prescrites à des femmes parfaitement ovulantes, afin de faire mieux que la nature (Athéa N., 1992). Or les stimulations hormonales entraînent des pathologies iatrogènes (Athéa N., 1992) telles que lésions tubaires, endométriose, troubles de l'ovulation, formation de kystes ovariens, augmentation du taux de fausses-couches spontanées : elles peuvent donc être la cause de stérilités.

Elles s'accompagnent d'effets secondaires à court, moyen et long terme qui augmentent avec le nombre des tentatives (Tica V., 1991) : asthénies (40 % des femmes), céphalées (24 %), vertiges (10 %), nausées (11 %), vomissements (5 %), troubles de la vision (7 %), prise de poids (55 %), ballonnements abdominaux (25 %), douleurs pelviennes (31 %), bouffées de chaleur (19 %), perturbations du cycle dont l'ampleur augmente avec la répétition des stimulations (Bellaisch-Allart J., 1988). Cette praticienne de la FIV écrivait en 1988 : « On ne peut que s'interroger sur l'incidence lointaine de tels effets secondaires, surtout répétés ».

Des données générales viennent d'être publiées à partir de recherches effectuées sur différentes espèces animales et confirmées chez les femmes. Elles montrent que l'hyperstimulation hormonale des ovaires entraîne de profondes modifications de l'environnement endocrinien avec en particulier circulation de hauts niveaux d'œstrogènes (ou œstradiol) E2. Dans un cycle naturel E2 est d'environ 300 pg/ml, avec les stimulations, il est courant qu'E2 soit multiplié par un facteur 10 ou 20, variant de 2 000 à 6 000 pg/ml ; mais il peut atteindre 9 000 et même 13 000 pg/ml (en cas d'hyperstimulation sévère). Ces modifications ont des effets nuisibles sur la qualité des ovocytes, les processus de fertilisation, le développement embryonnaire, l'implantation des embryons dans l'utérus et la poursuite de la grossesse (Young S., 1990 ; Fischel S., 1989).

**Syndrome d'hyperstimulation ovarienne**

Cette pathologie, exceptionnelle il y a 15 ans, est en considérable extension depuis la généralisation, encouragée par le développement des NTR, des stimulations ovariennes. De ce syndrome, conséquence la plus visible et la plus fréquente, les praticiens disent à la fois que sa « physiopathologie est à peu près inconnue », qu'on « ne peut

complètement l'éviter » et cependant qu'il est, dans sa forme grave, « potentiellement mortel » (Risk B., 1991). Il est en anglais désigné par « Ovarian HyperStimulation Syndrom » dont l'abréviation - OHSS - sera utilisée ici pour sa brièveté.

#### **a) Définitions et description**

Le plus souvent les auteurs en distinguent trois formes (légère, modérée et sévère) de gravité croissante. Mais il faut remarquer que les critères de définition de la gravité ont évolué depuis 15 ans : là où des ovaires de 8 cm de diamètre étaient considérés comme formes graves, on parlera aujourd'hui de formes légères (Athéa N., 1992). Certains classent les OHSS en 6 grades. Les critères retenus sont tantôt les diamètres des ovaires, tantôt le nombre et la taille des follicules (contenant les ovocytes) sur chacun des ovaires, tantôt la mesure des niveaux d'estradiol (E2) dans le plasma. Ainsi les formes sont-elles dites légères lorsque les diamètres des ovaires stimulés varient entre 5 et 8 cm, modérées si le diamètre varie de 8 à 12 cm et sévères au delà. Ou encore (FIVNAT 1990) l'hyperstimulation est de grade 1 si E2 est compris entre 2 500 et 3 000 pg/ml, grade 2 si E2 est compris entre 3 000 et 5 000, grade 3 si E2 est supérieur à 5 000. Mais FIVNAT chiffre également des taux d'hyperstimulation lorsque E2 est inférieur à 2 500 (grade 0). Forman R.G. et Frydman R. indiquent qu'observer des niveaux de E2 supérieurs à 2 000 pg/ml associés à plus de 15 follicules de plus de 12 mm chacun, laisse prévoir une hyperstimulation sévère (Forman R.G., 1990).

Dans tous les cas les femmes ont des douleurs abdominales, nausées, vomissements et dyspnées d'intensité variable. La plupart des formes modérées et toutes les formes sévères entraînent l'hospitalisation dans des services de réanimation parfois pour plusieurs semaines. Dans les formes sévères on observe une très forte augmentation des masses ovariennes avec production de kystes, parfois hémorragiques, torsion des ovaires (qui oblige parfois à enlever les ovaires). Des défaillances rénales et hépatiques sont signalées. Un des effets majeurs est l'augmentation de la perméabilité vasculaire qui a deux conséquences. D'une part la formation d'ascites (accumulation de liquide) abdominales, pleurales et péricardiales entraînant syndromes de détresse respiratoire, oedème pulmonaire. D'autre part de profondes modifications du sang avec augmentation de sa viscosité, épisodes thromboemboliques, chocs hypovolémiques (diminution brutale du volume sanguin) : tous ces accidents peuvent être mortels.

Les risques de l'hyperstimulation sont accrus d'une part avec l'administration de l'hormone déclanchant l'ovulation, d'autre part si une grossesse a lieu.

#### **b) Incidences des différentes formes d'OHSS**

Alors que déjà en 1984, un auteur (Friedman C.I., 1984) signalait que, contrairement à ce qu'on avait postulé, la ponction des follicules (telle qu'elle est pratiquée en FIV ou autres NTR du type GIFT) n'empêche pas des hyperstimulations sévères de se produire, on ne connaît toujours pas l'incidence précise de ce syndrome. Il faut donc s'en remettre aux données figurant dans telle ou telle publication où les « cocktails » utilisés pour la stimulation sont variables.

Ayant constaté que ce syndrome advient 20 fois plus souvent dans les protocoles avec agonistes, R. Frydman (à l'hôpital A. Béclère à Clamart) et R.G. Forman (à celui

d'Oxford) ont fait une analyse rétrospective de cas sévères d'OHSS observés dans « ces deux grands centres européens » et proposé un protocole qu'ils espéraient préventif. Ils ont observé 3,2 % de formes sévères et notent que même avec le protocole préventif, 27 % des femmes considérées « à risque » développaient effectivement la forme grave d'OHSS. Ils en concluent qu'une fois engagé, peu de chose peut être fait pour éviter un tel processus pathologique.

Ce résultat semble être confirmé par une récente étude américaine (Navot D., 1991) : même à faibles doses, les agonistes provoquent des effets secondaires importants chez les femmes et... les guenons.

Cet exemple montre que de nombreux traitements sont d'abord expérimentés sur des femmes avant d'en étudier éventuellement les effets sur des espèces animales telles les guenons par exemple. Jacques Testart a récemment confirmé ce que des féministes avançaient depuis plusieurs années à savoir que les femmes qui s'engagent dans « le parcours du combattant », sont en réalité de véritables cobayes, plus intelligentes et moins chères que les guenons. (Testart J., 1990).

TABLEAU 1 - INCIDENCES DES OHSS PUBLIEES

Auteurs		Légères Grade I	Moyennes Grade II	Sévères Grade III	Tous grades confondus	N
<b>Sans agoniste</b>						
Borenstein	1989	8 à 23 %	1 à 7 %			2 553
Amer Fert Soc	1992			0,2-0,3 %		25 744
Asch	1991			1 %		637
FIVNAT	1990	6 à 7 %	7 à 12 %	0,3-0,8 %	13-17 %	39 369
<b>Avec agoniste</b>						
Giacomini	1988		..... 1,7 %.....			4 132
Smith	1990			0,6 %		1 673
Borenstein	1989			1 %		2 553
Forman	1990			2-3 %		413
Golan		..... 4,2 % .....		4,2 %	8,4 %	143
Charbonnel (si OPK *)	1987	50 %	40 %	6 %	96 %	
Tibi	1989			13 %		109
Herman	1991		11 %	28 %		136
FIVNAT	1990	5-9 %	13 %	4,6 %	20-26 %	39 369

\* OPK : Ovaires Poly-Kystiques.

D'après le tableau 1 il y aurait augmentation de l'incidence des OHSS avec agonistes. L'usage de ceux-ci s'est généralisé afin de diminuer les annulations des cycles dues aux ovulations qui advenaient avant la ponction. Or des praticiens de la FIV m'ont appris récemment que pour limiter les effets dangereux des hyperstimulations prévisibles, ils décident d'annuler le cycle : de ne pas déclencher l'ovulation, ni transférer d'embryons. Ainsi un traitement (les agonistes) censé améliorer la technique en évitant les annulations entraîne à nouveau et avec des risques supplémentaires, l'effet à éviter.

**c) Conséquences des formes graves de ce syndrome (liste non exhaustive)**

- accidents cérébrovasculaires (Rizk B., 1990),
- torsion des ovaires (Maschiah M., 1990),
- anormalités des fonctions du foie : de plus en plus souvent signalées (Younis J.S, 1988 ; Sueldo C.E., 1988 ; Balasch J., 1990 ; Forman R.G., 1990 ; Ryley N.G., 1990),
- thrombose des veines profondes (Kaaja R., 1989 ; Bouliou D., 1989).

**Risques de cancers divers**

Les stimulations ovariennes font produire et circuler des doses massives d'œstrogènes, et augmentent le nombre des ovulations à chaque cycle stimulé.

**a) Pouvoir cancérogène (ou mitogène) des œstrogènes**

Le pouvoir cancérogène (ou mitogène) des œstrogènes est très largement décrit et établi (Henderson B.E., 1988 ; Lopès P., 1992 a). A partir de l'exemple de l'administration du distylbène (DES qui est un œstrogène) des auteurs écrivent : « *L'administration d'œstrogène est étiologiquement liée aux cancers de 8 organes : sein, cervix, endomètre, ovaire, hypophyse, testicules, reins, moelle des os et ceci a été observé chez 5 espèces d'animaux : souris, rats, lapins, hamsters et chiens* » (Lynch H.T., 1990). D'autres, parlant des effets résultant de la prise régulière d'œstrogènes avec la contraception orale, écrivent :

« *Aucune estimation ne semble exister de la prévalence de toutes les maladies iatrogènes dues aux médicaments contenant des œstrogènes... Cependant il existe maintenant suffisamment d'exemples qui prouvent avec évidence que la médication des œstrogènes a augmenté les risques de maladies graves et léthales telles que les maladies cardiovasculaires et les cancers du sein et des organes sexuels... Les maladies causées par les œstrogènes ont des périodes de latence de 20 ans, 30 ans et plus... Le nombre considérable d'études cherchant à estimer l'incidence des maladies causées par les œstrogènes est en lui-même une indication du fait que la prévalence des maladies iatrogéniques dues aux prescriptions d'œstrogènes n'est pas insignifiante* » (Palmund I., 1991).

L'emploi de doses massives d'œstrogènes constitue donc un premier facteur cancérogène. Un deuxième facteur provient de la multiplication des ovulations et des traumatismes causés sur les ovaires par les ponctions d'ovocytes.

**b) Pouvoir cancérogène des ponctions d'ovocytes**

La contraception orale est connue pour protéger des risques de cancer de l'ovaire. L'explication est alors référée à la diminution dans la vie d'une femme des périodes d'ovulations. Cette hypothèse est cohérente avec celle d'il y a déjà 20 ans d'un auteur (Fathalla M.F., 1971) ayant observé, à l'inverse, qu'une ovulation incessante constitue un risque majeur de cancer de l'ovaire. L'auteur pense que c'est la répétition du léger traumatisme de la surface de l'ovaire que constitue l'ovulation, suivie d'un défaut cellulaire dans la cicatrisation après ovulation, qui expliquerait l'augmentation de l'incidence du cancer de l'ovaire. Cette hypothèse a semble-t-il été confirmée depuis (Lowry S., 1991).

La diminution des risques de cancer de l'ovaire, étant, dans le cas de la contraception orale, imputée notamment à l'absence de traumatisme ovarien que provoque l'ovulation, il est donc logique de postuler dans le cas de la FIVETE, une deuxième cause d'augmentation des risques de cancer de l'ovaire : celle qui résulte de l'augmentation des traumatismes ovariens. Or cette augmentation des traumatismes ovariens a elle même deux origines : d'une part il y a production non pas d'un mais de très nombreux ovules, d'autre part ceux-ci sont ponctionnés mécaniquement ce qui augmente les risques de blessure de la surface des ovaires (Lopès P., 1992).

**c) Stimulations ovariennes, ponctions des ovocytes et cancers**

La citation précédente de Palmund et l'hypothèse de Fathalla prennent tout leur relief lorsqu'on les met en regard des propos de J. Bellaisch-Allart qui déclarait en 1988, au cours des Journées de Périconceptologie (colloque annuel et national des praticiens français des NTR) : « *Il est évident qu'il va falloir surveiller dans les 10 à 20 ans qui viennent les chiffres des cancers du sein, de l'endomètre et de l'ovaire, tout en gardant présent à l'esprit l'opinion rassurante de Lunefeld et en se gardant bien de jeter un vent de panique sur les inducteurs de l'ovulation grâce auxquels nous obtenons qu'une candidate à la FIV sur 5 accouche 9 mois après sa stimulation. Lunefeld a montré, que parmi les femmes ayant reçu une stimulation hormonale seules celles qui n'ont pas conçu sont plus exposées au risque de cancer que la population générale* » (Bellaisch-Allart J., 1988).

Même si l'on tient pour exact le taux de succès indiqué par l'auteur, cela fait 4 femmes sur 5 « plus exposées au risque de cancer que la population générale ». Le taux de succès de la FIV est en réalité très inférieur à ce chiffre (voir la deuxième communication de Marcus-Steiff à ce colloque), ce qui rend encore plus inquiet...

Plusieurs « cas » de différents cancers sont en effet signalés dans la littérature scientifique chez des femmes ayant reçu des stimulations de l'ovulation :

- cancer de l'endomètre (Voigt L.F., 1991 ; Watersone J., 1992 : femme morte),
- cancer de l'ovaire (Atlas M., 1982 ; Bamford P.N., 1982 ; Carter E., 1987 ; Jäger W., 1987), Kulkarni R., 1989 ; Diel J., 1991 ; Goldberg G.L., 1992 ; Lopès P., 1992),



– cancer du sein : serait particulièrement vulnérable la population des femmes issues de la consultation FIV, nullipares, stériles et de 40 ans, sur laquelle de nombreux cancers du sein ont été observés par des oncologues de l'hôpital Tenon (Uzan, 1991).

– tumeurs de l'hypophyse : « *Le risque majeur des grossesses stimulées est l'expansion des tumeurs, conduisant à des troubles de la vision et/ou à des apoplexies de l'hypophyse. L'incidence de cette complication est de 35 % chez des patientes avec macro-adénome et de 5 % chez celles avec microadénome* » (Blankstein J., 1986).

Une des patientes (4 tentatives FIV) interviewée par Laborie F. après sa seconde tentative, se plaignait de violentes douleurs cérébrales et de problèmes de la vision ; tombée dans le coma à son accouchement, elle fut « guérie » mais mourut 18 mois plus tard d'une tumeur de l'hypophyse.

#### **d) Enquête sur les cancers après PMA en France**

Une toute récente et notable exception à la simple publication de « cas » mérite d'être signalée : l'un des groupements de professionnels des NTR en France, le GEF, lance une enquête auprès de 116 centres de PMA en France sur « les cancers du sein et de l'ovaire observés depuis 10 ans dans la population des femmes stimulées » avec les « stimulations conventionnelles hors FIV » et celles effectuées dans le cadre de la FIV (Lopès P., 1992 a,b).

Sur les 46 réponses reçues, 18 cancers du sein et 10 (Lopès P., 1992 a) ou 12 (Lopès P., 1992 b) cancers de l'ovaire sont rapportés par les équipes. Lopès P. « *estime à 25 000 la cohorte des femmes suivies, soit une incidence calculée de 40/100 000* » (dans le cas de 10 cancers de l'ovaire) et donc une incidence de 48/100 000 s'il y a 12 cancers de l'ovaire. « *Ce chiffre très approximatif concerne des femmes de moins de 40 ans... Les réponses sur le nombre de cancers n'ont qu'une valeur indicative car le suivi prospectif des patientes est difficile à assurer et donc très incomplet* » nous dit l'auteur.

Il précise que l'incidence des cancers de l'ovaire est de 14,4/100 000 en France, elle est au Canada de 3,9/100 000 pour les femmes de 25 à 34 ans et de 9,8/100 000 pour les femmes de 35 à 44 ans. Il conclut (1992 a) en disant que « *même si les observations rapportées individuellement n'ont pas d'intérêt statistique, il semble nécessaire de poursuivre le suivi clinique des femmes soumises à une stimulation ovarienne* ».

#### **Risques chirurgicaux : coelioscopies diagnostiques et ponction des ovocytes**

- Risques de l'anesthésie, de la pose en aveugle du coelioscope, de complications graves, d'embolie gazeuse, de mortalité.
- Infections pelviennes et complications abdominales (Ashkenazi J., 1987 ; Howes R., 1988) ; abcès des ovaires (Allart J.P., 1989) ; péritonite (Athéa N., 1992).

### Risques au cours des transferts d'embryons

Transmission d'hépatites virales B : à Rotterdam en 1988, 172 femmes ont eu des transferts embryonnaires avec du sérum sanguin humain contaminé à l'hépatite B, parmi lesquelles 25 femmes (14 %) ont eu des jaunisses et 30 une sérologie positive à l'époque de l'étude : elles avaient été infectées (Holmes H.B., 1989).

### Risques des grossesses FIV

Il y a 20 à 25 fois plus de grossesses gémellaires et 400 fois plus de triples (sauf chez les femmes de 40 ans et plus) que dans la population générale.

Dans les cas (dont le nombre augmente jusqu'en 1991) où les grossesses sont « hautement multiples » (3 et plus), les praticiens effectuent des réductions embryonnaires partielles qui, dans 20 à 30 % des cas, entraînent accidentellement l'avortement total. L'incidence de ces réductions est de 3 % (FIVNAT, 1991).

TABLEAU 2 - INCIDENCES DES FAUSSES-COUCHES ET DES GROSSESSES EXTRA-UTERINES

		FCS *	GEU **	Grossesses hétérotopiques	N
Olivennes	1991	19-28 %	4-7 %	1 % ***	Grandes séries
FIVNAT	1990	18 %	6 %		5 304
Australie	1979-1989	23,5 %	6-7,7 %		Grandes séries
Dubuisson			10-11 %		

\* FCS : Fausse couche spontanée. GEU : Grossesse extra-utérine

\*\* Le taux des GEU après stimulation ovarienne sans FIV est inférieur à 0,2 %. La mortalité des femmes après GEU a beaucoup diminué, elle reste cependant élevée en valeur absolue : 72 pour 100 000 au lieu de 5 pour 100 000 grossesses utérines.

\*\*\* Pour éviter ce risque, Edwards et Steptoe avaient proposé d'effectuer la ligature des trompes des femmes avant FIV (Olivennes F., 1991). 4 cas de grossesse ovariennes après FIV sont d'autre part signalées dans la littérature.

La fréquence des saignements au cours des grossesses évolutives est supérieure à la normale : 18 à 60 % des cas. Deux explications sont données. En cas de grossesses multiples, ils pourraient résulter des résorptions spontanées de certains sacs embryonnaires (c'est ce que Edwards et Steptoe nomment les vanishing twins observés dans 18 % des grossesses gémellaire et 18 % des triples). Mais comme ils adviennent aussi après transfert d'un seul embryon, ils résulteraient d'une infection utérine latente générée au moment du transfert de l'embryon.

TABLEAU 3 - POURCENTAGES DE GROSSESSES MULTIPLES PAR RAPPORT A L'ENSEMBLE DES GROSSESSES FIV ET COMPARAISON AVEC LEURS INCIDENCES DANS LA POPULATION GENERALE

Auteurs	Global		2 enfants		3 enfants		4 et plus		N
	FIV	GIFT	FIV	GIFT	FIV	GIFT	FIV	GIFT	
GB (1) *	23	38	19		4				1 267
USA	22-27	34	25	28	4	5	0,2	0,6	3 951
Australie 1989	23	27	20	23	2,5	5			652
FIVNAT 1991	28		23,5		4,6		0,18		5 239
Population générale :									
- GB (3) 1938-1990				0,96		0,011			
- GB (3) 1989				.....	1,05	.....			

\* Répartition des bébés : 60 % singletons, 30 % jumeaux, 9 % triplés.

TABLEAU 4 - PATHOLOGIES DE LA GROSSESSE % (FIVNAT, 1991 et Australie 1989)

	1 enfant (%)	2 enfants (%)	3 enfants et plus (%)	N
Toxémie et HTA	5 (0,1 *)	9-11	13	5 239
Menaces d'acct prématuré	9	22-25	48	5 239
Cerclage col	2,3	13	28	5 239
Rupture prématurée des membranes	3	9,2	12,8	5 239
Déclanchement	17,4	11,3	3,3	5 239
Césarienne	27 (11 *)	59 (17 *)	91 (60 *)	5 239
- Australie 1979-1989	36,2	57,5	84,2 (41,7 **)	grandes séries

\* Taux moyen dans la population générale en France.

\*\* Taux global des césariennes après FIV ou GIFT en Australie.

Cherchant à évaluer quantitativement « le retentissement de la FIV sur le devenir de la grossesse, de l'accouchement et sur le nouveau-né », des auteurs ont comparé grossesses FIV et grossesses spontanées « en appariant âge de la mère, parité, nombre d'enfant in utero ». Malheureusement leur étude comparative ne porte que sur les grossesses uniques et gémellaires faute d'avoir pu apparier les grossesses triples. Ils ont cependant trouvé qu'une grossesse FIV a 1,5 fois plus de risque d'avoir au moins une des complications prises en compte (toxémie, menace d'accouchement prématuré, placenta previa, métrorragies, retard de croissance intra-utérin), et 1,4 fois plus de risques d'avoir un « accouchement compliqué » qui implique au moins une des anomalies suivantes : prématurité, accouchement provoqué, extraction instrumentale et césarienne (Mellier G., 1991).

### Conclusion

Alors que les débats éthiques se disent souvent guidés par une réflexion sur les droits des individus, l'obtention de leur consentement libre et éclairé, la recherche d'une maximisation des bénéfices des interventions et d'une diminution des risques des traitements, il est remarquable qu'aucune instance éthique ne se soucie de l'absence totale d'évaluation médicale, économique et sociale des risques pour leur santé que des femmes prennent, le plus souvent en absence d'information claire et précise. Et comme je viens de le montrer, l'information sur ces risques bien que nombreux et parfois très importants, est jusqu'alors quasiment confidentielle. Cette absence d'évaluation rigoureuse et objective des risques pour la santé des femmes, d'une part, l'apparent désintérêt des comités d'éthique pour cette dimension d'autre part, constituent à mes yeux une grave carence au plan de l'éthique et un véritable problème social.

## BIBLIOGRAPHIE

- ALLART J., 1989. « Abcès de l'ovaire après ponction échoguidée vaginale : méthode originale de traitement », *Contraception Fertilité Sexualité*, 17, p. 728.
- ASCH R.A., 1991. « Severe ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology : definition of high risk groups » *Human reproduction*, 6, n° 10, pp. 1395-1399.
- ASHKENAZI J. *et al.*, 1987. « Abdominal complications following ultrasonically guided percutaneous transvesical collection of oocytes for IVF », *J of IVFET*, 4, pp. 316-318.
- ATHEA N., 1992. Communication personnelle à partir de son enseignement et d'un cas de sa clinique.
- ATLAS M. *et al.*, 1982. « Massive hyperstimulation and borderline carcinoma of the ovary : a possible association » *Acta obstet Gynecol Scand.*, 61, pp. 261-263.
- BALASCH J. *et al.*, 1990. « Acute prerenal failure and liver dysfunction in a patient with severe ovarian hyperstimulation syndrome ». *Human Reproduction*, 5, pp. 348-350.
- BAMFORD P.N. *et al.*, 1982. « Uterine and ovarian carcinoma in a patient receiving gonadotropin therapy. Case report. *Br J. Obstet Gynaecol.*, 89, pp. 962-964.
- BELLAISCH-ALLART J., 1988. « Effets à court et à long terme des stimulations de l'ovulation », *Contraception Fertilité Sexualité*, 16, n° 7-8, pp. 585-586.
- BLANKSTEIN J. *et al.*, 1986. « Ovation induction and in vitro fertilization ». Year Book Medical Publish Inc., USA, 83.
- BORENSTEIN R. *et al.*, 1989. « Severe ovarian hyperstimulation syndrome : a reevaluated therapeutic approach » *Fertility and Sterility*, 51, 5, pp. 791-795.
- BOULIEU D. *et al.*, 1989. « Thrombose veineuse précoce de siège inhabituel en début de grossesse après stimulation ovarienne » *Contraception Fertilité Sexualité*, 17, n° 7-8, pp. 725-727.
- BROSENS I. *et al.*, 1990. « LH-RH analogues and bone mineral loss » in *LH-RH gynaecology*, Section 5, Ed Parthenon Publishing.
- CARTER E. *et al.*, 1987. « Ovarian carcinoma in a patient hyperstimulated by gonadotropin therapy for IVF : a case report », *J of IVFET* 4, pp. 126-128.
- CHARBONNEL B. *et al.*, 1987. « Induction of ovulation in polycystic ovary syndrome with a combination of LH-RH analog and exogenous gonadotropins ». *Fertility and Sterility*, 47, 920 p.
- COHEN J., 1991. « The efficiency and efficacy of IVF and GIFT » *Human Reproduction*, 6, n° 5, pp. 613-618.
- DIETL J., 1991. « Ovation and ovarian cancer » *Lancet*, 338, 8764, 447 p.
- DUBUISSON, 1992. « Risques des grossesses extra-utérines » *La lettre du gynécologue*, mai, p. 166.
- FATHALLA M.F., 1971. « Incessant ovulation : a factor in ovarian neoplasm ? *Lancet* ii, p. 163.
- FELDBERG D. *et al.*, 1989. « Ovarian cyst formation : a complication of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy ». *Fertility and Sterility* 1989, 51, n° 1, pp. 42-45.
- FISHEL S. *et al.*, 1989. « Follicular stimulation for high tech pregnancies : are we plaining it safe ? », *British medical Journal*, 299, pp. 309-311.

- FIVNAT, 1990. « Réponses aux stimulations de l'ovulation dans les PMA ». *Contraception Fertilité Sexualité*, 18, n° 7-8, pp. 592-594.
- FIVNAT, 1991. « La fécondation in vitro en France : bilan depuis 1986 ». *Contraception Fertilité Sexualité*, 19, n° 7-8, pp. 554-557.
- FORMAN R.G. et FRYDMAN R., 1990. « Severe ovarian hyperstimulation syndrome using agonists of GnRH for IVF : a European series and a proposal for prevention », *Fertility and Sterility*, 53, n° 3, pp. 502-509.
- FRIEDMAN C.I. *et al.*, 1984. « Severe ovarian hyperstimulation following follicular aspiration ». *Am. J. Obstet. Gynecol.* oct. 15, pp. 436-437.
- GB (1), 1990. « Birth resulting from assisted conception 1978-1987. MRC Working party on children by IVF. *British medical Journal*, 300, pp. 1229-33.
- GB (3), 1990. « Three, four and more. A study of triplet and higher order births », Edited by Botting B.J. *et al.*, London, HMSO.
- GIACOMINI P., 1988. Etude multicentrique des syndromes d'hyperstimulation au cours des inductions par les agonistes du LH-RH et hMG ». *Contraception Fertilité Sexualité*, 16, n° 7-8, p. 684.
- GOLAN A. *et al.*, 1988. « Ovarian hyperstimulation following D-Trp-6 LH-RH microcapsules and menotropin for IVF ». *Fertility and Sterility*, 50, p. 912.
- GOLDBERG G.L. *et al.*, 1992. « Ovarian carcinoma of low malignant potential, infertility, and induction of ovulation - Is there a link ? *Am J. Obstet Gynecol.* march, pp. 853-854.
- GUILLET-ROSSO F. *et al.*, 1988. « Réactions anaphylactiques à la suite d'un protocole FIVETE ». *Contraception Fertilité Sexualité*, 16, n° 7-8, p. 685.
- HENDERSON B.E. *et al.*, 1988. « Estrogens as cause of human cancer : The Richard and Hinda Rosenthal Foundation award lecture » *Cancer Research*, 48 (january 15), pp. 246-253.
- HERMAN A., 1990. « Pregnancy rate and hyperstimulation in IVF stimulation with GNRH-agonist and menotropins ». *Fertility and Sterility*, 53, 1, pp. 92-96.
- HOLMES H.B., 1989. « Hepatitis-yet another risk of IVF ? » *Reproductive and Genetic Engineering*, 2 n° 1, pp. 29-37.
- HOLMES H.B., 1991. « Risks of procreative technologies on women health ». *L'Epreuve Eprouvée* : conférence internationale d'évaluation sur les NTR Paris 28-29 juin 1991. Il y eut aussi sur ce même thème une communication de PAPPERT A.
- HOWES R., 1988. « Pelvic infection after transvaginal ultra-sound guided ovum retrieval ». *Fertility and Sterility*, 49, pp. 726-728.
- JÄGER W. *et al.*, 1987. « Elevated levels of CA-125 in serum of patients suffering from ovarian hyperstimulation syndrome ». *Fertility and Sterility*, 48, n° 4, pp. 675-678.
- KAAJA R., 1989. « Severe ovarian hyperstimulation syndrome and deep veinous thrombosis ». *The Lancet*, oct. 28, p. 1043.
- KULKARNI R. *et al.*, 1989. « Follicular stimulation and ovarian cancer » *British medical Journal* 299, p. 740.
- LOPES P., 1992a. « Cancer de l'ovaire et endosalpingiose chez une patiente stérile en programme de IFV. Résultats préliminaires d'une enquête auprès des centres français de PMA », *Gynécologie*, 43, 2, pp. 87-91.

- LOPES P., 1992b. « Cancer de l'ovaire et PMA » *La lettre du gynécologue*, n° 163.
- LYNCH H.T. *et al.*, 1990. « Diethylstilbestrol, teratogenesis, and carcinogenesis : medical/legal implications of its long term sequelae, including third generation effects » *Intern Journal of risk and safety in medicine*, 1, pp. 171-193.
- MASCHIAH S., 1990. « Adnexal torsion of hyperstimulated ovaries in pregnancies after gonadotropin therapy » *Fertility and Sterility*, 55, n° 1, pp. 76-79.
- MELLIER G. *et al.*, 1991. « Retentissement de la FIV sur le devenir de la grossesse, l'accouchement et le nouveau-né : les risques de l'espoir. 21<sup>e</sup> Journées Nationales de la Société Française de Médecine Périnatale, Ed Arnette Paris, pp. 149-163.
- NAVOT D. *et al.*, 1991. « Gonadotropin-releasing hormone agonist-induced ovarian hyperstimulation : low-dose side effects in women and monkeys ». *Fertility and Sterility*, 55, n° 6, p. 1069-1075.
- OLIVENNES F. *et al.*, 1991. « Les grossesses après PMA. Revue de la littérature ». *Contraception Fertilité Sexualité*, 19, 11, pp. 907-913.
- PALMUND I., 1991. « Risk evaluation and estrogens » *Intern Journal of risk and safety in medicine* 2, pp. 321-342.
- PIERRE F., LANSAC J., SOUTOUL J.H., 1991. « Les risques de la coelioscopie opératoire. Les complications médico-légales ». *Contraception Fertilité Sexualité*, 19, n° 2, pp. 139-144.
- RIZK B. *et al.*, 1990. « Severe ovarian hyperstimulation syndrome and cerebrovascular accidents ». *Human reproduction*, 5, n° 6, pp. 697-698.
- RIZK B. *et al.*, 1991. « Modern management of ovarian hyperstimulation syndrome », *Human reproduction*, 5, n° 8, pp. 1082-1087.
- RYLEY N.G. *et al.*, 1990. « Incidence of severe ovarian hyperstimulation syndrome after GnRH agonist/HmG superovulation for IVF » *Human reproduction*, 5, 8, pp. 938-943.
- SUELDO C.E. *et al.*, 1988. « Liver dysfunction in ovarian hyperstimulation syndrome ». *J. Reprod Med.*, 33, pp. 387-390.
- TESTART J., 1990. « A la recherche du cobaye idéal ». *Le Monde Diplomatique*, juillet.
- THE AMERICAN FERTILITY SOCIETY, 1992. « IVF-ET in the United States : 1990 results from IVF-ET Registry ». *Fertility and Sterility* 57, n° 1, pp. 15-24.
- TIBI C. *et al.*, 1989. « Prédiction des hyperstimulations ovariennes » *Contraception Fertilité Sexualité*, 17, n° 7-8, pp. 751-752.
- TICA V. *et al.*, 1991. « Recherche des effets secondaires de la stimulation de l'ovulation pour fécondation in vitro » *Contraception Fertilité Sexualité*, 19, n° 7-8, pp. 580-582.
- UZAN *et al.*, 1991. Communication à un colloque de sénologie. Hôpital Tenon, Paris, novembre.
- VOIGT L.F. *et al.*, 1991. « Progestagen supplementation of exogenous oestrogens and risk of endometrial cancer ». *The Lancet*, 338, 274.
- WATERSONE J., PARSONS J., 1992. Endometrial stromal sarcoma two years after a successful in vitro fertilization treatment cycle », *Human reproduction*, 7, n° 1.
- YOUNG S. *et al.*, 1990. « Detrimental effects of superovulation » (123 réf.) *Seminar in Reproductive Endocrinology*, 8, n° 3.
- YOUNIS J.S. *et al.*, 1988. « Transient liver function test abnormalities in ovarian hyperstimulation syndrome ». *Fertility and Sterility*, 50, pp. 176-178.