

# Une décennie d'enregistrement des données de la procréation médicalement assistée en Belgique

## Ten years follow-up of medically assisted procreation in Belgium

**P. De Sutter<sup>1</sup>, B. Lejeune<sup>1,2</sup>, M. Dhont<sup>2,3</sup>, F. Leroy<sup>2</sup>, Y. Englert<sup>1,3</sup> et A. Van Steirteghem<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Commission nationale d'enregistrement de la procréation médicalement assistée (PMA),

<sup>2</sup>Belgian Register for Assisted Procreation (BELRAP), <sup>3</sup>Collège des médecins spécialisés en médecine reproductive

### RESUME

Depuis 1989, les données des activités de procréation médicalement assistée (PMA) en Belgique ont été enregistrées par l'a.s.b.l. BELRAP (Belgian Register for Assisted Procreation). En 1999, fut instauré le " Collège des Médecins Spécialisés en Médecine Reproductive " qui reçut pour mission d'effectuer le contrôle de qualité et l'enregistrement des données de la PMA dans notre pays. En 2001, fut inauguré un système d'enregistrement " on line " de tous les cycles de traitement, tandis que la structure de la base de données correspondante subissait au fil des années, de nombreuses modifications. Bien que le nombre des cycles de PMA dans notre pays ait considérablement augmenté au cours de la dernière décennie et ce principalement en raison de l'introduction de nouvelles techniques telles que l'injection intracytoplasmique d'un spermatozoïde (ICSI), les taux de succès par essai sont demeurés globalement inchangés, se situant aux alentours de 18,8 % de grossesses évolutives par cycle de traitement entamé. La modification la plus importante survenue au cours de la période analysée est la réduction du nombre d'embryons remplacés, passant d'abord de trois à deux, pour évoluer récemment vers la réinsertion d'un seul embryon. Les grossesses multiples sont en effet la complication la plus importante de la PMA et les centres belges ont été les initiateurs d'une réduction drastique du nombre d'embryons remplacés visant à l'éviter. Cette année, ont été édictées des dispositions légales qui fixent, d'une part, le nombre d'embryons réinsérés en fonction de l'âge de la patiente et du rang de l'essai et règlent, d'autre part, le problème du remboursement de la PMA dans notre pays, attendu depuis longtemps.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : 160-5

### ABSTRACT

Since 1989, the data concerning medically assisted procreation (MAP) in Belgium have been registered through the BELRAP association (Belgian Register for Assisted Procreation). In 1999, the national College of Physicians in Reproductive Medicine has been installed and given the mission to carry out the quality controls and the registration of MAP activities in our country. In 2001, a new on line system of registration of all treatment cycles was started, the basic structure of the corresponding data base having undergone a series of changes along the years. Although the number of MAP trials has considerably increased in our country, mainly because of the introduction of new techniques such as intracytoplasmic injection of sperm (ICSI), the success rate per trial has remained almost unchanged, becoming stabilized around 18,8 % of ongoing pregnancies per initiated cycle. The main modification that occurred during the analyzed period has been the reduction of the number of embryos transferred at each trial, being first reduced from 3 to 2 to evolve more recently towards the replacement of only one embryo per trial. Multiple pregnancies are indeed the chief complication of MAP and in order to avoid it Belgian centers have been among the first to reduce drastically the number of transferred embryos. In 2003, legal rules were enacted, fixing the number of replaceable embryos in accordance to the patient's age and to the rank of trial, while also solving the problem of the long-awaited reimbursement of MAP by our national social security system.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : 160-5

Key words : medically assisted procreation, Belgian Register

## INTRODUCTION

La Belgique se situe parmi les pays pionniers en matière de PMA. Le premier bébé belge issu d'une fécondation *in vitro* (FIV) est né en 1983. D'entrée de jeu, les centres belges ont contribué au progrès de la PMA par leurs recherches fondamentales et cliniques. L'apport de loin le plus significatif de la Belgique dans ce domaine fut la mise au point de la technique d'injection intracytoplasmique d'un spermatozoïde (ICSI) en tant que moyen de fécondation des ovules dans les cas graves de stérilité masculine<sup>1</sup>. Plus récemment, certains centres belges ont montré la voie dans la prévention des grossesses multiples en FIV en appliquant le concept du " *single embryo transfer* " (SET)<sup>2,4</sup>.

Malgré la position d'avant-garde de certains centres belges, un rapport global officiel des activités de PMA dans notre pays faisait défaut. Cependant, dès 1989, les centres belges les plus importants décidèrent de commun accord de rassembler leur données, mais il fallut attendre 1993 pour que l'a.s.b.l.<sup>5</sup> BELRAP (*Belgian Register for Assisted Procreation*) voie le jour, se donnant pour mission, au travers d'une participation volontaire des centres, d'enregistrer et d'analyser les résultats de la PMA en Belgique. Les centres furent en mesure de fournir leurs données, initialement sous la forme d'un rapport global par centre, et ensuite de façon détaillée par essai de traitement. Plus de 90 % de tous les cycles traités annuellement en Belgique purent être ainsi réunis dans une base globale de données.

Une étape décisive de la PMA en Belgique a consisté en l'arrêté ministériel du 10 juin 1999<sup>6</sup>, qui fixe les normes d'accréditation des centres. Outre ses aspects techniques, cet arrêté fixe l'obligation de l'enregistrement de toutes les activités de PMA en Belgique. Dans ce contexte, fut installé un " Collège des Médecins Spécialistes en Procréation Assistée ", responsable des contrôles de qualité et de l'enregistrement des activités de PMA dans notre pays. C'est ainsi que le BELRAP fut placé sous la direction du Collège qui désigna une commission spéciale chargée de s'occuper de l'enregistrement des données. Depuis 2001, la qualité du registre belge de la PMA s'est notablement améliorée grâce à l'instauration d'un système d'enregistrement " on-line " qui permet de collecter tous les cycles de traitement de façon prospective.

Le but du présent rapport est de fournir une vue générale des activités de PMA dans notre pays depuis 1989 et d'analyser l'ensemble des cycles colligés de façon individuelle à partir de 1993. Nous examinerons parallèlement l'évolution générale de la PMA au cours des quinze dernières années.

## MATERIEL ET METHODES

Le BELRAP s'est efforcé d'enregistrer les données relatives aux cycles de traitement aussi bien que celles concernant les grossesses et les naissances obtenues. Etant donné que ces dernières informations ne peuvent être obtenues qu'un an environ après celles

du cycle correspondant, il fut impossible d'établir une corrélation directe entre ces deux paramètres. Les données concernant les grossesses et les accouchements sont de plus trop fragmentaires et dès lors insuffisantes pour être analysées de façon valable.

Au fil des années, le modèle d'enregistrement s'est vu modifié plusieurs fois. De 1989 à 1992, une statistique annuelle globale fut demandée à chaque centre, c'est pourquoi elles ne sont disponibles que comme telles dans les rapports annuels du BELRAP. A partir de 1993, fut appliquée une formule uniforme d'enregistrement. En 1996, la structure de la base de données du BELRAP a été substantiellement modifiée. Les données annuelles furent réunies en une large base de données Excel. S'étant avérées très incomplètes en raison d'une absence de participation de quasi la moitié des centres à la collecte des données par cycle, les données de l'année 1993 ne purent y être incluses. Etant donné que la structure de la base de données pour les années 1994 et 1995 était différente de celle arrêtée ultérieurement, certaines rubriques correspondant à ces années ont dû être reconverties et d'autres abandonnées.

La base de données ultérieure comprend donc tous les cycles enregistrés en Belgique de 1994 à 2001, en utilisant principalement les dispositions arrêtées en 1996. A partir de 2002, une nouvelle structure à derechef été officiellement imposée, mais les données correspondantes n'ont pas été analysées dans le cadre du présent travail

Notre analyse statistique a été effectuée à l'aide du système S-PLUS R 6.1 de Windows.

## RESULTATS

De 1989 à 2001, 78.419 cycles " frais " (essais de FIV et d'ICSI en vue d'un remplacement d'embryons frais) furent enregistrés. Il a été estimé que ce nombre représentait 86 % du total des essais effectués dans notre pays ( $n = 91.000$ ). Il convient d'y adjoindre 19.016 transferts d'embryons décongelés (" cryocycles ") ainsi que 2.146 dons d'ovules et 278 dons d'embryons (Tableau 1).

### Cycles frais

La Figure 1 reproduit sous forme d'histogramme l'évolution des nombres absolus et des valeurs relatives des cycles de FIV et d'ICSI entre les années 1989 et 2001. Alors que le nombre annuel des essais classiques de FIV est resté relativement stable aux alentours de 3.000, celui des ICSI s'est élevé d'une façon linéaire depuis l'avènement de cette technique en 1992.

L'âge moyen des patientes qui furent traitées de 1994 à 2001 était de  $33,2 \pm 5$  ans, mais cette moyenne s'est élevée de  $32,9 \pm 4,9$  en 1994 à  $33,7 \pm 5,1$  en 2001 ( $p < 0,0001$ ).

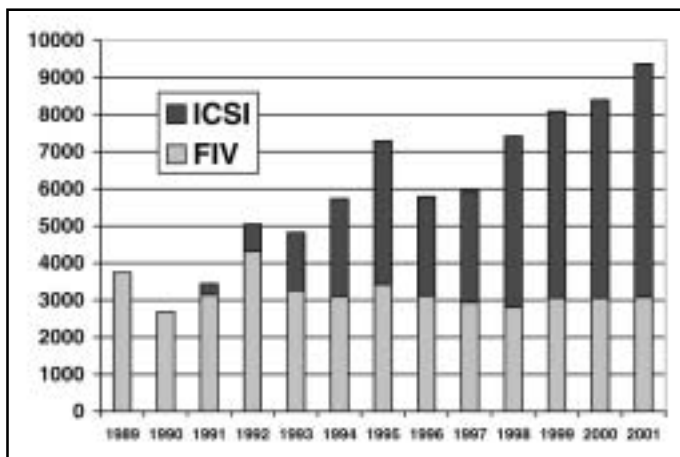
Les indications du traitement ont également évo-

**Tableau 1 : Participation des centres d'infertilité belges au registre BELRAP (données basées sur les rapports annuels publiés jusqu'en 1993 et sur l'analyse de la base de données à partir de 1994).**

Année	Proportion de centres participants	Cycles frais enregistrés	Cycles frais estimés	Cryo-transferts	Dons d'ovocytes	Dons d'embryons
1989*	14/17	3.750	4.000	NA	NA	NA
1990*	11/17	2.685	4.500	498	NA	NA
1991*	13/17	3.447	4.500	670	NA	NA
1992*	17/17	5.051	4.500	1.110	NA	NA
1993*	14/17	4.822	5.500	1.347	NA	NA
1994	14/17	5.810	6.500	1.533	42	51
1995	14/17	7.308	8.000	1.610	79	63
1996	27/35	5.791	8.000	1.690	232	18
1997	26/35	6.105	8.500	1.628	82	22
1998	23/35	7.486	9.000	2.138	267	22
1999	23/24	8.175	9.000	2.014	428	20
2000	24/25	8.529	9.000	2.347	500	34
2001	18/25	9.460	10.000	2.431	516	48
<b>Total</b>		<b>78.419</b>	<b>91.000</b>	<b>19.016</b>	<b>2.146</b>	<b>278</b>
		<b>86 %</b>				

NA : non accessible.

\*données basées sur les rapports globaux individuels des centres.



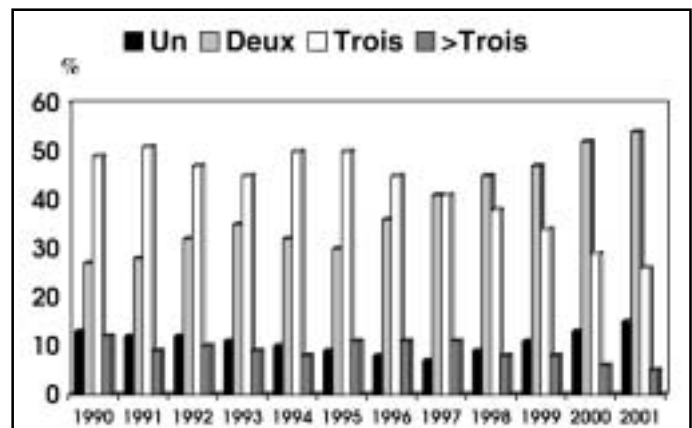
**Figure 1 : Nombre et proportions relatives des cycles de FIV et d'ICSI de 1989 à 2001.**

En 1991 et 1992, les cycles incluant une micromanipulation telles que l'injection sub-zonale de spermatozoïdes et la dissection partielle de la zone pellucide (méthodes abandonnées par la suite) ont été inclus au groupe des ICSI.

lué au fil du temps. En 1991, 20 % des cycles relevaient d'une indication masculine, 38 % d'une stérilité féminine, 29 % d'indications mixtes et 13 % d'une stérilité idiopathique. En 2001, par contre, l'indication fut masculine dans 39 % des cas, féminine ou mixte dans respectivement 23 % et 29 % des essais, tandis que la stérilité idiopathique ne représentait plus que 9 % des cycles traités.

Du sperme de donneur fut utilisé dans 1 % des essais. A partir de 1996, apparurent des cycles d'ICSI utilisant du sperme épидидymaire ou testiculaire obtenu par ponction ou par voie chirurgicale. Depuis lors, le taux de ces cycles s'est élevé de 3 à 7 %. Dans la plupart des cas, le sperme obtenu chirurgicalement était d'origine testiculaire.

Le nombre moyen d'ovocytes obtenus par essai est resté stable entre 1994 et 2001, se situant à



**Figure 2 : Nombre d'embryons remplacés par essai de 1990 à 2001.**

$10,5 \pm 6,8$  (médiane 9, dispersion 0-75). Le nombre moyen d'ovocytes effectivement fécondés (lorsqu'au moins 1 ovocyte fut obtenu) fut de  $6,2 \pm 4,9$  (FIV :  $6,0 \pm 5,1$  ; ICSI :  $6,3 \pm 4,8$ ). Ce taux de fécondation s'est élevé de façon linéaire de 1994 à 2001 (de  $4,5 \pm 4,9$  à  $6,5 \pm 4,7$ ).

Le nombre moyen d'embryons remplacés au cours d'un essai (lorsqu'au moins un ovocyte avait été fécondé) fut de  $2,4 \pm 1$  pour la totalité de la période allant de 1994 à 2001, mais diminua graduellement au cours de celle-ci. La Figure 2 démontre clairement que le nombre le plus élevé, en 1994, de transferts de trois embryons a décru au profit des remplacements de deux embryons, pour aboutir à ce qu'à partir de 1997, ce dernier type de transfert prédomine et devienne très largement majoritaire en 2001.

Durant la période étudiée, 3,2 % des cycles traités furent entachés de l'une ou l'autre complication. La plus fréquente fut le syndrome grave d'hyperstimulation ovarienne (1,9 %). D'autres complications s'avèrent être de nature hémorragique (0,2 %), infectieuse (0,1 %) ou non spécifiée (1 %).

**Tableau 2 : Résultats des essais de PMA en Belgique de 1989 à 2001 (basés sur les rapports annuels publiés jusqu'en 1993 et sur l'analyse de la base de données à partir de 1994).**

Année	Cycles frais	Grossesses cliniques**	Fausses couches	Grossesses extra-utérines	Grossesses évolutives
1989*	3.750	725 (19,3 %)a	146 (20,1 %)b	15 (2,1 %)b	564 (77,8 %)b
1990*	2.685	554 (20,6 %)a	83 (15,0 %)b	17 (3,1 %)b	454 (81,9 %)b
1991*	3.447	742 (21,5 %)a	135 (18,2 %)b	18 (2,4 %)b	589 (79,4 %)b
1992*	5.051	1.030 (20,4 %)a	184 (17,9 %)b	31 (3,0 %)b	815 (79,1 %)b
1993*	4.822	980 (20,3 %)a	152 (15,5 %)b	23 (2,3 %)b	805 (82,1 %)b
1994	5.810	1.523 (26,2 %)a	224 (14,7 %)b	32 (2,1 %)b	1.267 (83,2 %)b
1995	7.308	1.379 (18,9 %)a	202 (14,6 %)b	32 (2,3 %)b	1.145 (83,0 %)b
1996	5.791	1.332 (23,0 %)a	189 (14,2 %)b	27 (2,0 %)b	1.116 (83,8 %)b
1997	6.105	1.580 (25,9 %)a	255 (16,1 %)b	36 (2,3 %)b	1.289 (81,6 %)b
1998	7.486	1.816 (24,3 %)a	266 (14,6 %)b	39 (2,1 %)b	1.511 (83,2 %)b
1999	8.175	2.095 (25,6 %)a	362 (17,3 %)b	47 (2,2 %)b	1.686 (80,5 %)b
2000	8.529	2.097 (24,6 %)a	368 (15,5 %)b	41 (2,0 %)b	1.688 (80,5 %)b
2001	9.460	2.148 (22,7 %)a	325 (15,1 %)b	41 (1,9 %)b	1.782 (83,0 %)b
<b>Total</b>	<b>78.419</b>	<b>18.001 (23,0 %)a</b>	<b>2.891 (16,1 %)b</b>	<b>399 (2,2 %)b</b>	<b>14.711 (81,7 %)b</b>

\*données basées sur les rapports globaux individuels des centres ; \*\*grossesses " biochimiques " non incluses ; a : pourcentage de cycles frais enregistrés ; b: pourcentage des grossesses cliniques.

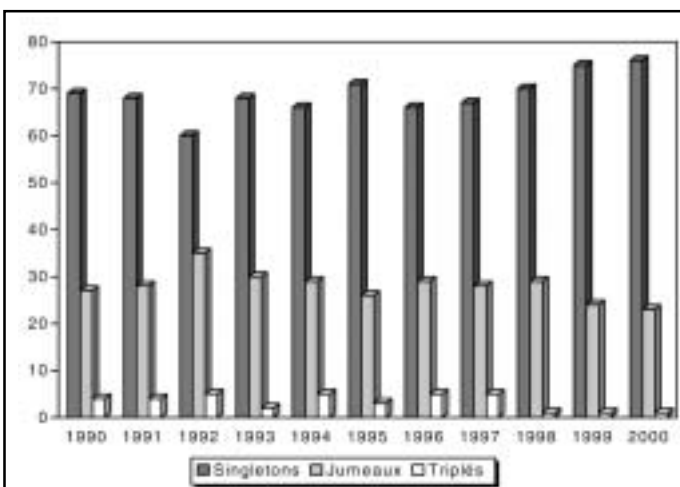
Le taux de grossesses cliniques (c'est-à-dire diagnostiquées par l'échographie ou de nature extra-utérine) par cycle n'a que peu varié de 1989 à 2001 (Tableau 2). Une moyenne globale de 23 % des cycles frais enregistrés correspond à l'obtention d'une grossesse clinique (minimum : 18,9 % ; maximum : 26,2 %). De ces grossesses, il faut soustraire 16,1 % de fausses couches du premier trimestre et 2,2 % de grossesses ectopiques, pour aboutir à 81,7 % de grossesses évolutives. Les essais ayant utilisé du sperme épидидymaire ou testiculaire ont respectivement mené à des taux de grossesse de 28,5 % et de 23,2 %. Les taux de fausses couches et de gestations ectopiques n'ont pas varié durant la période étudiée.

La Figure 3 représente l'évolution des taux de grossesses simples, doubles et multiples en PMA entre 1990 et 2000. Les proportions respectives de ces catégories sont restées stables jusqu'en 1997. Néanmoins, à la suite d'une politique de réduction du nombre d'embryons transférés, on assiste à une tendance vers la réduction des grossesses gémeillaires et triples au profit des grossesses simples (" singletons "). En 2000, les

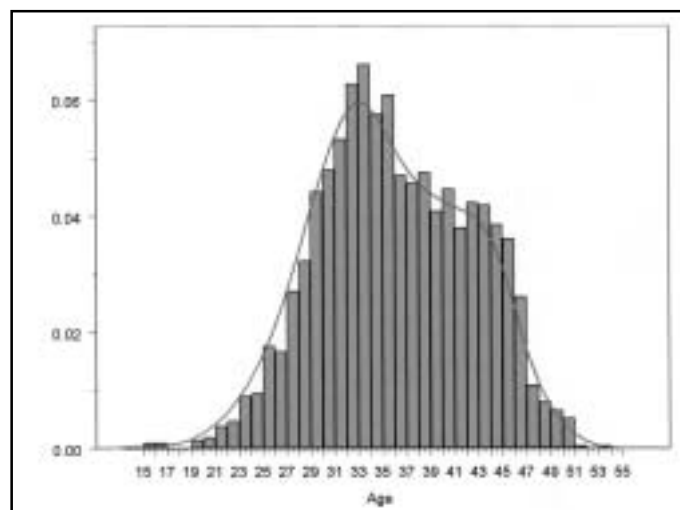
grossesses doubles et multiples représentent cependant encore un quart du total des gestations obtenues. L'issue obstétricale et néonatale ne put être enregistrée que de façon fragmentaire et le registre ne fournit certaines données à ce sujet qu'à partir de 1997. De cet ensemble, il ressort que 74,6 % des grossesses simples furent accouchées par voie vaginale, tandis que 25,4 % le furent par césarienne. La grande majorité des triplés furent extraits par césarienne (88,1 %) alors que seuls 11,9 % d'entre eux sont nés par voie naturelle. Pendant la même période de quatre ans, les poids de naissance moyens des singletons, des jumeaux et des triplés furent respectivement de  $3.187 \pm 600$  g,  $2.374 \pm 600$  g et  $1.704 \pm 500$  g (les déviations standards sont des estimations).

### Cryo-cycles

Au total, 19.016 cryo-cycles furent enregistrés. Les données individuelles furent obtenues pour 12.847 de ces cycles traités entre 1995 et 2001. Un embryon décongelé au moins a pu être replacé dans 8.808 de ces essais (moyenne :  $2,3 \pm 0,89$ ). De ces cryo-



**Figure 3 : Proportions de grossesses simples (singletons) doubles et triples obtenues par PMA en Belgique entre 1990 et 2000.**



**Figure 4 : Histogramme de fréquence des âges des patientes ayant bénéficié d'un don d'ovocytes.**

transferts, 850 aboutirent à une grossesse évolutive, soit 9,6 % par transfert.

### Dons d'ovocytes

L'âge moyen des femmes ayant eu recours à un don d'ovocytes est de 35 ans (dispersion 15-53), mais la distribution de ce paramètre apparaît bimodale de par la présence de deux sommets à 33 et 42 ans (Figure 4). Cette observation reflète le fait que les deux indications principales dans ce groupe concernent, d'une part, de jeunes femmes souffrant d'une insuffisance ovarienne précoce ou d'un syndrome de Turner et d'autre part, de patientes préménopausiques dont la réserve ovocytaire ovarienne est déficiente. Des essais de traitement par don d'ovocytes dont l'issue est connue (n = 1.466), 23 % (337) menèrent à une grossesse clinique et 16,4 % (241) à une grossesse évolutive. La grande majorité (80 %) de ces cycles émanaient de cinq centres.

### DISCUSSION

En douze années (de 1989 à 2001), le nombre des essais de PMA a progressivement augmenté pour en arriver à tripler. Un bond important fut effectué grâce à l'introduction, en 1992, de la technique par ICSI qui autorise le traitement de quasi toutes les formes de stérilité masculine. Plutôt qu'une modification spontanée des incidences des diverses causes de stérilité, c'est sans doute là l'explication du glissement des indications de PMA, lesquelles sont passées d'une majorité de causes féminines vers une importance numérique croissante des problèmes masculins. Dans ce contexte, il faut également tenir compte du fait que les possibilités de traitement étiologique des stérilités masculines n'ont guère évolué, par rapport au groupe des infertilités de cause féminine.

La cryo-préservation des embryons surnuméraires qui n'en était qu'à ses premiers balbutiements en 1989, s'est ensuite développée pour devenir un complément important du traitement par FIV-ICSI. Les taux de succès après remplacement d'embryons décongelés sont cependant environ de moitié moindre (10 %) que ceux des cycles " frais ". La limitation des taux de réussite du traitement par la PMA en général et par la cryo-préservation embryonnaire en particulier, est illustrée par l'observation selon laquelle sur trente embryons décongelés et réinsérés, un seul mènera à une grossesse évolutive.

Les nombres des dons d'ovocytes et d'embryons ont également augmenté au fil des années, bien que ce dernier procédé ne soit appliqué qu'assez rarement. Ceci peut paraître étonnant dans la mesure où le don d'embryons peut être considéré comme une " adoption prénatale " et que les demandes d'adoption en général sont plus fréquentes que jamais. Les deux facteurs limitatifs du don d'embryons sont, d'une part, le faible taux d'implantation des embryons utilisés dans cette approche et, d'autre part, le fait que la plupart des couples possesseurs d'embryons surnuméraires préfèrent

les conserver en vue de leur propre traitement.

Comme partout de par le monde, l'âge moyen des femmes qui font appel à la PMA a augmenté dans notre pays. Cette évolution peut être mise en parallèle avec l'élévation de l'âge auquel les femmes belges conçoivent leur premier enfant. D'après les données du " *Studiecentrum voor Perinatale Epidemiologie* " (SPE), l'âge auquel a lieu la première grossesse est passé de 26,4 ans en 1992 à 27,7 ans en 2002.

Bien que l'on ne dispose pas de données nationales en matière d'insémination artificielle par du sperme de donneur, il est vraisemblable que la demande dans ce domaine ait nettement diminué depuis l'avènement de la technique par ICSI et ce, plus encore, depuis la constatation, à partir de 1996, qu'en cas d'azoospermie, des spermatozoïdes peuvent éventuellement être obtenus à partir de l'épididyme ou du testicule et utilisés dans la fécondation d'ovules par ICSI. On peut supposer qu'une réduction proportionnelle au nombre de cycles ainsi traités s'est manifestée en termes de recours à un don de sperme.

Il est normal que le nombre d'ovocytes obtenus par essai d'aspiration folliculaire ne se soit plus modifié depuis 1994. Dans les années nonante, débuta l'utilisation des analogues du GnRH visant à contrôler la maturation folliculaire. Cette évolution a conduit à un doublement moyen du nombre de follicules amenables à l'état de maturité. Jusqu'ici, la combinaison des agonistes du GnRH et des gonadotrophines reste le protocole de base utilisé pour stimuler les ovaires en vue d'une FIV.

En dépit des développements récents en termes de milieux de fécondation, de culture et de stimulation ovarienne, les taux de grossesse par essai de PMA ne se sont que médiocrement améliorés au cours des 12 dernières années. Les chances d'obtenir une grossesse évolutive ne sont guère supérieures à 20 % et donc moins optimistes que ce que la plupart des centres disent à leurs patientes. Il est de fait que les taux de réussite de la PMA peuvent être présentés de diverses façons plus ou moins attrayantes. Aussi bien le numérateur (test de grossesse positif, grossesses cliniques, grossesses évolutives, naissances d'un enfant unique, naissances d'un enfant sain, etc.) que le dénominateur (cycles entamés, remplacements d'embryons, couples, etc.) peuvent varier et il est évident que selon le mode de présentation choisi pour ces deux chiffres, les soi-disant taux de succès varieront substantiellement. Au plan international, on estime, à l'heure actuelle, que la façon la plus correcte de présenter les résultats correspond au taux de naissances d'un enfant (unique) vivant par cycle de traitement entamé.

On a longtemps scotomisé les effets secondaires de la PMA. Aucun prix, ni pour le praticien, ni pour les patients, ne semblait trop élevé pour pouvoir vivre la joie d'une grossesse souvent longuement désirée et attendue. L'un de ces effets indésirables fut le taux élevé de jumeaux et de multiplés. Non seulement en Belgi-

que, mais de par le monde, l'incidence des grossesses doubles et multiples issues de la PMA se situait entre 25 et 40 %. Après que ces taux élevés aient fait leur apparition dans les statistiques nationales et que les données de la mortalité et la morbidité néonatales correspondantes furent connues, il devint évident vers le milieu des années nonante, aussi bien pour les praticiens de la PMA que pour les responsables des soins de santé, qu'il fallait porter remède à cette situation.

Comme l'indiquent les données de notre registre national, jusque vers 1996, la règle générale était de replacer, si possible, trois embryons dans le but de ne pas obérer les taux de grossesses. L'idée que le nombre d'embryons replacés est proportionnel aux chances de succès n'est que partiellement vraie, car la quantité ne compense pas la qualité. Ce qui apparaît le plus clairement des statistiques nationales, est que le nombre d'embryons replacés est proportionnel au taux des grossesses multiples. Beaucoup de centres ont, dès lors, pris spontanément l'initiative d'ajuster le nombre d'embryons transférés aux caractéristiques des patientes. La règle devint ainsi de ne replacer que deux embryons au cours d'un premier essai effectué chez une femme jeune. Cette modification est également apparente dans les données du registre national. Le taux de grossesse triples s'en trouva considérablement diminué, mais la fréquence des jumeaux resta pratiquement inchangée (Figure 3). La conclusion logique de ces constatations est que, dans l'état actuel des connaissances, le seul moyen sûr d'éviter les grossesses gémellaires serait de ne replacer qu'un seul embryon. Des modèles furent mis au point en vue de définir quelles seraient les patientes les plus aptes à subir cette réduction sans réduire leurs chances de succès<sup>2</sup>. Ces modèles furent testés dans des études parallèles<sup>3,7,8</sup> qui démontrèrent que lorsque certaines conditions relatives aux caractéristiques des patientes et à la qualité morphologique des embryons étaient remplies, les chances d'obtenir une grossesse monofœtale sont les mêmes après le remplacement d'un seul embryon qu'après un transfert double, alors que le risque de gémellité est pratiquement réduit à zéro.

Une étape significative dans ce contexte est contenue dans l'arrêté royal du 4 juin 2003<sup>9</sup> par lequel le remboursement des essais de PMA se trouve subordonné à des restrictions du nombre d'embryons replacés. Contrairement à d'autres pays, au plan financier, le système de santé belge a longtemps ignoré les patients atteints d'infertilité. Les nouvelles dispositions légales en la matière sont un exemple de prévoyance sanitaire. Les prévisions sont que ces mesures correspondront à une opération financière nulle grâce à l'économie qui sera réalisée en termes de soins néonataux

coûteux évités de par la réduction des naissances gémellaires. Le Tableau 3 indique quelles sont les règles légales nouvellement édictées qui devront être suivies en matière de remplacement d'embryons au cours des essais de traitement par la PMA.

Les grossesses gémellaires sont la cause principale de la pathologie néonatale accrue afférente aux naissances issues de la PMA. Mais, même si les taux de gémellité pouvaient être considérablement réduits dans ce domaine, un certain nombre de risques subsisteraient pour les grossesses issues de la PMA. Les fausses couches et les grossesses extra-utérines restent un peu plus fréquentes dans ce cas. Le taux de césarienne est de même nettement accru. Bien que les données du registre national ne permettent pas la comparaison avec un groupe témoin adéquat, il apparaît que les bébés singletons de la PMA naissent, eux aussi, quelque peu prématurément et que leur poids de naissance est légèrement inférieur à celui des nouveau-nés issus de grossesses normales. Les causes de ces différences doivent être recherchées aussi bien au niveau des caractéristiques des patientes qui s'adressent à la PMA (femmes plus âgées, lésions et dysfonctions génitales) que dans la procédure *in vitro* elle-même.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem A : Pregnancies after intracytoplasmic injection of a single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992 ; 340 : 17-8
2. Coetsier T, Dhont M : Avoiding multiple pregnancies in *in vitro* fertilization : who's afraid of single embryo transfer ? *Hum Reprod* 1998 ; 13 : 2663-4
3. Gerris J, De Neubourg D, Mangelschots K et al : Prevention of twin pregnancy after *in vitro* fertilization or intracytoplasmic sperm injection based on strict embryo criteria : a prospective randomized clinical trial. *Hum Reprod* 1999 ; 14 : 2581-7
4. De Sutter P, Van der Elst J, Coetsier T, Dhont M : Single embryo transfer and multiple pregnancy rate reduction in IVF/ICSI : a 5 year appraisal. *Reprod Biomed Online* 2003 ; 6 : 464-9
5. Statuts du BELRAP. *Moniteur Belge*, 25 mars 1993 : 2283
6. Arrêté ministériel du 10 juin 1999. *Moniteur Belge*, 15 sept 1999 : 34358
7. De Sutter P, Coetsier T, Van der Elst J et al : Elective single embryo transfer in IVF/ICSI : an analysis of 126 cases. 16th Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology. *Human Reprod* 2000 ; 15 (Abs. Bk 1) : 0-157, 63
8. Martikainen H, Tiitinen A, Tomàs C et al : One versus two embryo transfers after IVF and ICSI : randomized study. *Human Reprod* 2001 ; 16 : 1900-3
9. Arrêté royal du 4 juin 2003. *Moniteur Belge*, 16 juin 2003 : 32127

#### Correspondance et tirés à part :

P. DE SUTTER  
Universitair Ziekenhuis (UZ)  
Centrum voor Infertilititeit  
De Pintelaan 185  
9000 Gent

Travail reçu le 13 novembre 2003 ; accepté dans sa version définitive le 20 janvier 2004.

**Tableau 3 : Règles de remplacement embryonnaire en PMA fixées par l'arrêté royal du 4 juin 2003.**

Nombre maximal d'embryons insérables	1 <sup>er</sup> essai	2 <sup>ème</sup> essai	3 <sup>ème</sup> essai et suivants
Jusqu'à 35 ans inclus	1	1 (2 en cas de qualité déficiente)	2
De 36 à 39 ans	2	2	3
Au-delà de 39 ans	non limité	non limité	non limité