

UNIVERSITE DE NANTES

UFR DE MEDECINE

ECOLE DE SAGES-FEMMES

Diplôme d'état de Sage-femme

DEVENIR OBSTETRICAL ET NEONATAL DES
GROSSESSES MONO-FOETALES OBTENUES APRES
ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION

Hélène ARZUL

Directeur de mémoire : Docteur JEAN Miguel

Promotion 2002-2006

Sommaire

Introduction	1
Première partie : généralités	2
I. Les causes d'infertilité masculine et féminine	3
1. Les causes d'infertilité féminine	3
2. Les causes d'infertilité masculine	4
2.1 Causes génétiques	4
2.2 Causes infectieuses	5
2.4 Causes traumatiques post-chirurgicales	6
2.5 Causes métaboliques, toxiques et environnementales	6
3. L'impact des causes d'infertilité sur le devenir obstétrical et néonatal	6
II. La prise en charge médicale de l'infertilité	8
1. La Fécondation In Vitro conventionnelle	8
1.1 Les indications	8
1.2 La méthode	9
1.2.1 La stimulation ovarienne	9
1.2.2 La ponction ovocytaire	10
1.2.3 Le transfert embryonnaire	10
1.3 Les effets secondaires de la FIV-c	11
2. La Fécondation In Vitro dite ICSI (FIV-ICSI)	11
2.1 Les indications	12
2.1.1 FIV-ICSI avec sperme éjaculé	12
2.1.2 FIV-ICSI avec sperme épидидymaire ou testiculaire	12
2.2 La méthode	12
3. L'impact de la technique d'AMP sur le devenir obstétrical et néonatal	13
3.1 L'impact des traitements	13
3.2 Les risques génétiques potentiels de la FIV-ICSI	14
3.3 Les risques malformatifs	15
3.4 L'effet du type de technologie utilisée	15
Deuxième partie : étude	16
I. Matériels et méthodes	17
1. But de l'étude	17
2. Population d'étude	17
3. Présentation de la grille d'étude	18
II. Résultats et analyse	19
1. Caractéristiques générales	19

1.1 Données générales	19
1.2 Résultats de l'assistance médicale à la procréation	19
1.2.1 Répartition de l'origine de l'infertilité	19
1.2.2 Rang de la tentative, durée d'infertilité et nombre d'embryons transférés	20
2. Anomalies chromosomiques et organiques	21
2.1 Le diagnostic anténatal	21
2.2 Les malformations	22
3. Caractéristiques obstétricales	23
3.1 Comparaison entre le groupe FIV-conventionnelle et le groupe FIV-ICSI	23
3.1.1 Les pathologies maternelles, fœtales et obstétricales	23
3.1.2 Mode d'entrée en travail	25
3.1.3 Mode d'accouchement	25
3.2 Comparaison entre le groupe AMP et le groupe des grossesses spontanées	26
3.2.1 Les pathologies maternelles, fœtales et obstétricales	27
3.2.2 Mode d'entrée en travail	28
3.2.3 Mode d'accouchement	28
4. Caractéristiques des nouveau-nés	30
4.1 Comparaison entre le groupe FIV-conventionnelle et le groupe FIV-ICSI	30
4.1.1 L'âge gestationnel	30
4.1.2 Le poids de naissance	31
4.2 Comparaison entre le groupe AMP et le groupe des grossesses spontanées	31
4.2.1 L'âge gestationnel	32
4.2.2 Le poids de naissance	33
4.2.3 Le transfert des nouveau-nés	33
5. Devenir des enfants	35
Troisième partie : discussion	37
I. Limites de l'étude	38
1. Faible effectif	38
2. Sélection des témoins	38
3. Issues des grossesses	38
4. Classement des malformations	39
5. Devenir des nouveau-nés à long terme	39
II. Discussion	40
1. Caractéristiques générales	40
2. Anomalies organiques et chromosomiques	40
2.1 Anomalies chromosomiques	40
2.2 Les malformations	41
3. Caractéristiques obstétricales	43
3.1 Comparaison entre le groupe FIV-conventionnelle et le groupe FIV-ICSI	43

3.2 Comparaison entre le groupe AMP et le groupe des grossesses spontanées	44
4. Caractéristiques néonatales	45
4.1 Comparaison entre le groupe FIV-conventionnelle et le groupe FIV-ICSI	45
4.2 Comparaison entre le groupe AMP et le groupe des grossesses spontanées	46
5. Devenir des enfants à long terme	48
III. Rôle de la sage-femme	50
<i>Conclusion</i>	52
<i>Bibliographie</i>	
<i>Annexes</i>	

Lexique

AMP : Assistance Médicale à la Procréation

FIV-c : Fécondation In Vitro conventionnelle

FIV-ICSI : Fécondation In Vitro par méthode d'Injection Intra-cytoplasmique d'un spermatozoïde

GnRH : Gonadotropin-releasing hormone

FSH : hormone folliculostimulante

LH : hormone lutéinisante

HTA : Hypertension Artérielle Gravérique

RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin

MIU : Mort In Utero

MAP : Menace d'Accouchement Prématuro

RPM : Rupture Prématuro de Membranes

HRP : Hématome Rétro-Placentaire

PDN : Poids de Naissance

NS : Non Significatif

Introduction

En France, depuis la naissance d'Amandine en 1982, environ 60000 enfants sont issus de l'Assistance Médicale à la Procréation. Dans la plupart des pays européens, il a été estimé à ce jour que les naissances par AMP représentent environ 1,2 % du total des naissances. De plus, les méthodes d'AMP se sont multipliées et développées apportant ainsi une meilleure prise en charge de l'infertilité. En 2002, les grossesses mono-fœtales obtenues après AMP représentent 46,3 % des FIV-conventionnelles et 53,3 % des FIV-ICSI.

A l'heure actuelle, de nombreuses études ont été réalisées sur le devenir des grossesses obtenues par AMP. Ainsi, elles ont mis en évidence que ces grossesses sont plus à risque sur le plan obstétrical et néonatal. Ces études permettent de constater que l'augmentation des complications est essentiellement liée aux grossesses multiples obtenues par AMP.

En partant de cette observation, une question se posait : le sur-risque est-il uniquement lié aux grossesses multiples ou existe-t-il également un sur-risque concernant les grossesses mono-fœtales issues de l'AMP ? Ainsi est née l'idée de ce mémoire qui prend en compte deux méthodes d'AMP : la FIV-c et la FIV-ICSI et qui analyse le devenir obstétrical et néonatal des grossesses mono-fœtales issues de ces méthodes. Au cours de nos recherches, des études mettant en évidence une augmentation des complications des grossesses mono-fœtales issues de l'AMP ont été retrouvées.

Nous allons, dans une première partie, évoquer des généralités sur l'AMP et à travers la littérature, mettre en évidence les différents facteurs pouvant agir sur l'issue de ces grossesses. La deuxième partie de ce mémoire sera consacrée à l'étude rétrospective, menée au CHU de Nantes, étudiant le devenir obstétrical et néonatal des grossesses mono-fœtales obtenues après FIV-c et FIV-ICSI. Ainsi, existe-t-il des différences tout d'abord entre les grossesses issues de la FIV-c et celles issues de la FIV-ICSI puis entre les grossesses obtenues par AMP et celles obtenues spontanément ? Nous exposerons nos résultats et les comparerons dans une troisième partie aux données de la littérature. Enfin, nous terminerons en évoquant la place de la sage-femme dans la prise en charge des couples en AMP.

Première partie : généralités

I. Les causes d'infertilité masculine et féminine

Ce mémoire a pour but d'étudier la morbidité consécutive aux grossesses mono-fœtales obtenues par AMP. Ainsi, nous allons mettre en évidence les facteurs pouvant avoir un impact sur le devenir obstétrical et néonatal.

1. Les causes d'infertilité féminine

1.1 Les causes ovulatoires

Elles sont à l'origine de près du tiers des infertilités féminines. Le dysfonctionnement ovarien se traduit par des troubles de l'ovulation. Il s'agit d'un terme général qui recouvre des situations de gravités différentes :

- soit l'ovulation peut survenir de façon irrégulière : il s'agit d'une dysovulation
- soit elle est totalement absente : il s'agit alors d'une anovulation.

Certains troubles de l'ovulation sont d'origine hypothalamo-hypophysaire et sont représentés par exemple par l'adénome à prolactine ou par des anomalies fonctionnelles de l'hypothalamus. Les dystrophies polykystiques, encore appelées syndrome des ovaires polykystiques (OPK), sont responsables également d'un dysfonctionnement ovarien.

1.2 Les causes mécaniques

Elles sont caractérisées le plus souvent par :

- des anomalies tubaires dont les causes sont soit des antécédents de salpingites liés à une infection génitale à *Chlamydiae trachomatis*, soit un antécédent d'appendicite associée à une pelvipéritonite ou encore un antécédent d'intervention chirurgicale abdomino-pelvienne. Ces situations créent des adhérences pelviennes, responsables de dysfonctionnement.

- des anomalies cervicales suite à des séquelles du virus papillomavirus (HPV) ou à des néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN) traitées.
- une endométriose qui intervient dans l'infertilité en cas de stade III ou IV du fait de la création d'un contexte adhérentiel.

Ces situations constituent alors un obstacle à la migration des spermatozoïdes dans l'appareil génital de la femme.

1.3 Les malformations

Elles participent également à l'infertilité. Ce sont les malformations utéro-tubaires le plus souvent, et une des causes de malformations bien connues aujourd'hui est la prise de Distilbène® par les mères de ces femmes consultant pour infertilité.

1.4 La génétique

La génétique peut aussi être impliquée dans l'infertilité dans le cas de dysgénésie gonadique telle que le syndrome de Turner par exemple, dans le cas de translocation équilibrée ou encore en cas de ménopause précoce.

2. Les causes d'infertilité masculine

2.1 Causes génétiques

Elles sont suspectées quand il existe une notion d'infertilité dans la famille. On y trouve :

- les azoospermies sécrétoires ou non-obstructives congénitales qui sont souvent liées à une anomalie des gonosomes. Le syndrome de Klinefelter (47XXY) est le plus fréquent et l'azoospermie est alors due à une fibrose des tubes séminifères.
- les azoospermies excrétoires ou obstructives congénitales parmi lesquelles figure l'agénésie épидидymo-déférentielle bilatérale. Celle-ci doit faire l'objet d'un conseil génétique où l'on recherchera la mutation du gène CFTR caractéristique de la mucoviscidose.

- les oligo-asthéo-tératospermie (OATS sévères) d'origine génétique qui sont liées à un remaniement des autosomes (translocation réciproque équilibrée ou translocation robertsonnienne). Dans tous les cas, il est indispensable de préciser le caryotype de la femme et d'avoir un conseil génétique avec le plus souvent une amniocentèse systématique au cours de la grossesse.

2.2 Causes infectieuses

Elles peuvent être à l'origine d'une infertilité masculine par plusieurs mécanismes :

- l'azoospermie sécrétoire ou non-obstructive secondaire à la survenue d'une orchite bilatérale puisque l'orchite ourlienne de l'adulte entraîne des lésions testiculaires pouvant conduire à ce type d'azoospermie.
- l'azoospermie excrétoire ou obstructive résultant de l'atteinte épидидymo-déférentielle bilatérale à la suite d'une orchépididymite à *chlamydiae*.
- l'oligo-asthéo-tératospermie par infection chronique du tractus génital

2.3 Causes vasculaires

Ce sont :

- la torsion testiculaire, relativement rare qui constitue une urgence thérapeutique en raison du risque ischémique et du risque d'atrophie testiculaire secondaire ; elle est source d'azoospermie sécrétoire dans les formes bilatérales successives ou sur testicule unique.
- la varicocèle, plus fréquente, qui est une cause d'OATS potentielle. Le diagnostic est le plus souvent clinique.

2.4 Causes traumatiques post-chirurgicales

Ce sont :

- les atteintes bilatérales de la voie excrétrice, que ce soit par traumatisme, vasectomie ou séquelles chirurgicales. Elles peuvent être à l'origine d'une azoospermie excrétoire.
- les lésions neurologiques post-traumatiques (paraplégie, tétraplégie) qui peuvent entraîner une anéjaculation.
- la chirurgie de résection : par exemple du col vésical, de la prostate, du rectum et la chirurgie rétro-péritonéale, qui sont fréquemment suivies d'une éjaculation rétrograde.

2.5 Causes métaboliques, toxiques et environnementales

Le diabète évolué est une cause fréquente d'éjaculation rétrograde.

Le tabac et les opiacés ont un effet direct sur la concentration et la mobilité des spermatozoïdes.

L'alcool diminue la mobilité des spermatozoïdes.

Certains médicaments tels que les neuroleptiques ou les antihypertenseurs peuvent induire des troubles de l'érection et/ou de l'éjaculation. La radiothérapie et la chimiothérapie ont des effets variables selon le produit, la dose et la durée du traitement.

Certaines expositions professionnelles (plomb, pesticides, fongicides) de même qu'une exposition prolongée à la chaleur ont des conséquences défavorables sur la spermatogenèse.

3. L'impact des causes d'infertilité sur le devenir obstétrical et néonatal

L'influence de l'infertilité sur le devenir obstétrical et néonatal fait l'objet de plusieurs études. Mc Elrath [18] et Draper [5] ont notamment montré que les femmes

hypofertiles non traitées (diagnostic fait par un bilan d'infertilité) avaient plus de risque d'accoucher d'enfants avec un très faible poids de naissance ($OR=1,4$ [$1,1-1,9$]) et plus de risque d'être confrontées à une mortalité périnatale ($OR=3,3$ [$1,1-6,8$]) que les femmes fertiles. Des anomalies de la vascularisation utérine ou des altérations de l'endomètre sont probablement à l'origine de cette augmentation du risque d'hypotrophie. De plus, l'étude de Gaudoin [6] a montré que les enfants nés après insémination artificielle avec sperme de conjoint présentaient un risque plus important de faible poids de naissance et de prématurité que ceux nés après insémination artificielle avec sperme de donneur. En général, le sperme du conjoint et celui du donneur sont utilisés respectivement dans le cas d'une infertilité d'origine féminine et masculine. Ainsi, d'après l'étude précédente, nous pouvons émettre l'hypothèse qu'il y a plus d'enfants de faible poids de naissance lorsqu'il s'agit d'une infertilité féminine qu'une infertilité masculine. Cette observation confirmerait le fait que l'infertilité en elle-même pourrait avoir un impact sur le devenir réservé des enfants nés après AMP.

Pour éclaircir le problème, il faudrait pouvoir comparer les conceptions spontanées de femmes fertiles avec les conceptions après AMP de femmes fertiles. Ainsi, nous pourrions exclure le facteur de l'infertilité comme étiologie du devenir plus péjoratif des conceptions par AMP. Cependant, ceci n'est évidemment pas possible du point de vue éthique.

Les couples bénéficiant des techniques d'AMP présentent des facteurs de risque qui jouent sur le devenir obstétrical et néonatal. En effet, le terrain particulier associant fréquemment paucigestité, âge maternel élevé et anxiété pourra favoriser les complications obstétricales comme les fausses couches spontanées, la prématurité, l'hypotrophie, l'hypertension artérielle gravidique ou le taux de césariennes même si la prise en charge obstétricale est attentive et précoce.

II. La prise en charge médicale de l'infertilité

Suivant les résultats des bilans d'infertilité masculine et féminine, plusieurs orientations thérapeutiques peuvent être proposées. Ainsi, il y a la « simple » stimulation ovarienne, l'insémination artificielle avec conjoint ou donneur puis la FIV-conventionnelle et enfin la FIV-ICSI. Dans notre étude, nous ne détaillerons seulement que deux méthodes : la FIV-conventionnelle et la FIV-ICSI.

1. La Fécondation In Vitro conventionnelle

La FIV-c consiste à recueillir les gamètes du couple pour réaliser une fécondation extracorporelle, puis transférer une partie des embryons obtenus dans l'utérus.

1.1 Les indications

Chez la femme, les indications sont :

- les altérations tubaires : altération ou absence d'une ou des deux trompes ;
- l'endométriose ;
- les troubles de l'ovulation ;
- les anomalies de la glaire cervicale ;
- les infertilités inexplicables après échec des autres techniques thérapeutiques.

Si la femme a plus de 35 ans, la méthode par FIV-c sera d'autant plus rapidement utilisée.

Chez l'homme, les indications sont :

- les anomalies les moins sévères du spermogramme. Les altérations importantes du sperme constituent des causes d'échec de FIV-c et orientent alors d'emblée vers la technique de FIV-ICSI.

1.2 La méthode

La technique de FIV-c comprend trois étapes essentielles : la stimulation ovarienne, la ponction ovocytaire et le transfert embryonnaire.

1.2.1 La stimulation ovarienne

Le but de la stimulation ovarienne est d'obtenir plusieurs ovocytes matures pour multiplier les chances d'obtenir des embryons. Les traitements pour stimuler les ovaires reposent tous sur le même principe : interrompre temporairement le contrôle du cerveau sur les ovaires pour pouvoir les stimuler directement et assurer la croissance de plusieurs follicules. Pour parvenir à ce résultat, l'association de 3 produits différents est nécessaire :

- les agonistes du GnRH ou les antagonistes du GnRH afin de mettre l'hypophyse au repos.
- la FSH qui peut être soit recombinante (Gonal-F®, Puregon®), soit urinaire (Menopur®) ; celle-ci stimule les ovaires afin de provoquer la croissance de plusieurs follicules. L'administration de FSH nécessite une surveillance de la réponse ovarienne au traitement appelée monitoring. Celui-ci permet à la fois de s'assurer d'une réponse favorable des ovaires, de déterminer le meilleur moment pour ponctionner les follicules et enfin de prévenir une réponse excessive des ovaires. La surveillance se fait grâce à l'échographie et à des dosages hormonaux dont l'œstradiol en particulier.
- Après avoir stimulé les ovaires et obtenu un degré de maturité satisfaisant des follicules, l'ovulation est déclenchée grâce à L'HCG (hormone chorionique gonadotrope) de structure très proche de la LH. Une fois l'injection faite, il faut prévoir la ponction 35 heures environ après c'est-à-dire 3 à 5 heures avant l'heure théorique de l'ovulation qui se produit environ 38 à 40 heures après l'injection d'HCG.

Plusieurs protocoles sont utilisés en fonction des données du dossier médical. Deux types de protocoles sont couramment utilisés : le protocole « long » et le protocole « court ». Le protocole « long » associe un agoniste du GnRH, de la FSH et de l'HCG et

dure environ un mois. Le protocole « court » associe les mêmes produits que précédemment et dure en moyenne 12 jours. Un antagoniste du GnRH peut être également utilisé dans le protocole court.

1.2.2 La ponction ovocytaire

Environ 35 heures après l'injection d'HCG, la ponction des follicules est réalisée sous anesthésie générale ou locale. La ponction est réalisée sous contrôle de l'échographie endovaginale, la sonde endovaginale est munie d'un guide qui permet d'aspirer grâce à une aiguille les follicules un à un qui sont contenus dans le liquide folliculaire.

1.2.3 Le transfert embryonnaire

Le jour de la ponction, le sperme est recueilli par masturbation et préparé avant d'être mis en contact avec les ovocytes. Les ovocytes sont tout d'abord déposés dans une boîte de culture qui est ensuite placée dans une étuve à 37°C. Les spermatozoïdes sont déposés autour de chaque ovocyte recueilli et l'ensemble est replacé dans l'étuve à 37°C jusqu'au lendemain matin. Ainsi, le lendemain matin, les ovocytes inséminés sont observés. Lorsque la fécondation a eu lieu, deux petites structures circulaires appelé pronucléi sont nettement visibles au milieu de l'ovocyte, l'ovocyte fécondé est alors appelé zygote. A la fin de la 2^{ème} journée, la plupart des zygotes sont devenus des embryons à 2 cellules.

Le transfert embryonnaire a lieu en général vers le 3^{ème} ou le 4^{ème} jour après la ponction ovocytaire. Dans certaines indications, la culture embryonnaire peut être prolongée jusqu'au 5^{ème} ou 6^{ème} jour pour obtenir des blastocystes. Ces blastocystes ont un potentiel d'implantation supérieur et pourraient permettre de diminuer le nombre d'embryons transférés. Cependant, les milieux de culture prolongée ne permettent d'obtenir que 30 à 50 % de blastocystes. Le transfert embryonnaire est un geste médical rapide réalisé sans anesthésie. Les embryons sont montés dans un cathéter et transférés dans l'utérus. Le nombre d'embryons transférés doit correspondre à un bon compromis entre un taux de grossesse appréciable et un risque de grossesse multiple minimal. En pratique, cette attitude conduit à ne pas transférer plus de 3 embryons. Ce nombre dépend de l'aspect des embryons, de l'âge de la patiente et de ses antécédents. Il doit

être autant que possible limité à deux. Toutes ces informations doivent être fournies au couple avant le début du traitement.

Le test de grossesse est effectué 12 à 14 jours après le transfert par un dosage quantitatif de β HCG plasmatique.

1.3 Les effets secondaires de la FIV-c

L'agoniste de GnRH aboutit à une privation hormonale qui peut être comparée physiologiquement à la ménopause et peut donc entraîner bouffées de chaleur, maux de tête, irritabilité, sécheresse vaginale...

Concernant la stimulation, l'accroissement de la taille des ovaires peut entraîner une pesanteur pelvienne, des maux de tête et une lourdeur des jambes ainsi qu'une prise de poids. Le principal risque de la stimulation ovarienne est le syndrome d'hyperstimulation ovarienne : douleurs du bas ventre, des ballonnements parfois associés à des nausées voire dans les cas sévères : des difficultés respiratoires, un épanchement pleural et des troubles de la coagulation. Dans la majorité des cas, le syndrome d'hyperstimulation disparaît dans les jours suivants la ponction folliculaire.

Des douleurs et des rougeurs au point d'injection peuvent également survenir.

Enfin, comme tous les médicaments d'utilisation récente, les effets à long terme des médicaments utilisés ne sont pas connus.

2. La Fécondation In Vitro dite ICSI (FIV-ICSI)

La technique de l'ICSI (de l'anglais « Intra Cytoplasmic Sperm Injection ») consiste à injecter un spermatozoïde dans le cytoplasme de l'ovocyte. Cette technique offre la possibilité à des hommes considérés jusqu'alors comme « stériles » la possibilité de procréer.

2.1 Les indications

La FIV-ICSI est la seule technique de fécondation in vitro assistée capable d'apporter des résultats satisfaisants pour les couples présentant une infertilité d'origine masculine sévère.

Ainsi, les indications de la FIV-ICSI peuvent être classées de la façon suivante :

2.1.1 FIV-ICSI avec sperme éjaculé

- Oligo-asthéo-téatospermie (OATS) sévères : la réalisation de l'ICSI dépend de la possibilité de recueillir un nombre suffisant de spermatozoïdes vivants pour inséminer les ovocytes matures. D'un point de vue pratique, il peut s'agir de sperme frais ou congelé. De plus, l'autoconservation de sperme se fait pour des maladies dont les traitements sont toxiques pour la spermatogenèse.
- Les autres indications sont les anomalies spermatiques telles que les dyskinésies flagellaires, les troubles de l'éjaculation (exemple : anéjaculation post-traumatique).

2.1.2 FIV-ICSI avec sperme épидидymaire ou testiculaire

On distingue les azoospermies excrétoires des azoospermies sécrétoires :

- les azoospermies excrétoires. Celles-ci sont retrouvées dans le cas des pathologies suivantes : l'agénésie épидидymo-déférentielle, les obstructions bilatérales inexplicables...
- les azoospermies sécrétoires. Celles-ci étaient d'abord limitées à une prise en charge palliative par Insémination Artificielle avec donneur (IAD), puis elles ont pu bénéficier de la FIV-ICSI sous réserve de persistance de foyers de spermatogenèse.

2.2 La méthode

Les méthodes de stimulation ovarienne et de ponction ovocytaire ne diffèrent pas dans la technique de FIV-ICSI par rapport à la technique de FIV-conventionnelle.

Une fois la ponction ovocytaire réalisée, les ovocytes subissent une préparation pour la FIV-ICSI. En effet, les cellules du cumulus sont dissociées après incubation des

ovocytes pendant 30 secondes à 1 minute, dans un milieu de culture contenant une enzyme : la hyaluronidase. Puis les ovocytes incubent pendant 2 à 3 heures à 37 °C. Seuls les ovocytes en métaphase II seront micro-injectés.

Les spermatozoïdes proviennent soit d'un éjaculat, soit d'un prélèvement épидидymaire, soit d'une biopsie testiculaire. Ils peuvent également avoir subi une cryoconservation avant d'être utilisés. Après examen au microscope pour évaluer le nombre de spermatozoïdes, tout ou une partie du sperme est préparé à la fécondation. Après une succession de lavages et de centrifugations, un groupe de spermatozoïdes mobiles, s'il y en a, est constitué. La technique de FIV-ICSI est donc choisie en cas d'un nombre faible de spermatozoïdes et parfois en cas d'immobilité de ceux-ci. La préparation des spermatozoïdes prélevés de façon chirurgicale est la même que pour ceux provenant d'un éjaculat.

Pour la micro-injection, un équipement spécialisé fixé sur un microscope inversé est utilisé. Deux micropipettes sont indispensables pour réaliser l'injection : une micropipette de contention tient l'ovocyte et une micropipette d'injection prélève le spermatozoïde pour l'injecter dans le cytoplasme de l'ovocyte en traversant la zone pellucide et la membrane plasmique. Environ 10 % des ovocytes sont lésés au moment de l'injection. L'ensemble est ensuite rincé et replacé en culture dans l'incubateur jusqu'au lendemain. Les pronucléi sont observés 16 à 18 heures après la micro-injection. Le transfert intra-utérin a lieu, le plus souvent, 48 heures après la micro-injection.

3. L'impact de la technique d'AMP sur le devenir obstétrical et néonatal

3.1 L'impact des traitements

L'impact de l'induction de l'ovulation a été étudié par Bergh [1] : en contrôlant l'âge et la parité, il n'a observé qu'une faible différence, entre les FIV-conventionnelles stimulées et celles réalisées lors de cycles naturels, concernant les issues périnatales. De plus, une étude d'Olivennes [19] a rapporté un taux de prématurité identique dans les grossesses uniques obtenues après stimulation ovarienne par les gonadotrophines, que

ce soit simplement pour induire une ovulation ou que ce soit pour réaliser une FIV-conventionnelle. Enfin, l'étude de Gaudoin [6] citée dans le point I-3, suggère que d'autres facteurs que la seule médication, expliqueraient les faibles poids de naissance observés. Par conséquent, du fait de preuves non suffisantes, il est difficile de confirmer ou d'affirmer la responsabilité de la stimulation ovarienne dans le devenir obstétrical et néonatal.

3.2 Les risques génétiques potentiels de la FIV-ICSI

De plus en plus d'études cherchent à évaluer les anomalies chromosomiques des enfants nés après FIV-ICSI. En effet, cette technique est utilisée chez des patients ayant un risque élevé d'être porteur d'une anomalie génétique pouvant être transmise à leur descendance. De plus, certains patients produisent des spermatozoïdes déficients (mobilité réduite, anomalies morphologiques) dont le déterminisme génétique est encore mal connu. Enfin, certains risques génétiques sont inhérents à la technique elle-même. L'injection d'un spermatozoïde dans une région de l'ovocyte proche du fuseau méiotique peut déstabiliser les microtubules pouvant être à l'origine d'aneuploïdies. De plus, il peut y avoir des risques spécifiques de l'ICSI : risques de lésion du fuseau ou des chromosomes méiotiques dus à l'introduction de la micropipette, à l'aspiration du cytoplasme et à l'injection d'une quantité de milieu avec le spermatozoïde.

D'après une étude de Bonduelle [2], le taux d'anomalies chromosomiques dans la population de 2889 enfants nés après ICSI n'était pas différent de celui observé pour 2995 enfants nés après FIV-c. Il s'agissait de la plus grande série internationale homogène.

Une autre étude de Bonduelle [3] a étudié les caryotypes de 1586 fœtus conçus par FIV-ICSI. Il a retrouvé 3 % d'anomalies chromosomiques, dont 1,6 % étaient de novo soit gonosomique, soit autosomique. Un pourcentage significatif de 2,1 % des anomalies de novo étaient survenues pour une concentration inférieure à 20×10^6 spermatozoïdes / ml. L'hypothèse serait que les anomalies chromosomiques seraient liées à des troubles de décondensation de la chromatine au cours de l'ICSI, dus à l'injection de spermatozoïdes n'ayant pas effectué leur réaction acrosomique.

3.3 Les risques malformatifs

Deux études : Wennerholm [25] ainsi que Ludwig et Katalanic [16] ont montré une légère mais significative augmentation des anomalies congénitales à la naissance des enfants nés par FIV-ICSI en comparaison avec ceux nés après une conception spontanée.

De plus, l'étude de Hansen [7] a comparé la survenue des malformations majeures dans les groupes FIV-c, FIV-ICSI et grossesses spontanées. Cette étude a retrouvé 8,6 % de malformations majeures dans le groupe FIV-ICSI, 9 % dans le groupe FIV-c et 4,2 % dans le groupe des grossesses spontanées. On observe alors que les enfants conçus par FIV-ICSI ou par FIV-c ont deux fois plus de risques d'avoir des malformations majeures que les enfants conçus spontanément.

Cependant, aucune différence significative concernant la survenue d'anomalies congénitales chez les enfants ICSI par rapport aux enfants nés par FIV-c n'a été retrouvée par l'équipe de Bonduelle [2].

3.4 L'effet du type de technologie utilisée

Wang [24] a comparé les conceptions spontanées avec les grossesses obtenues après une aide médicale à faible technicité comme les inséminations artificielles avec spermes de conjoint ou de donneur d'une part et avec les procréations médicalement assistées à haute technicité comme les FIV-c et les FIV-ICSI d'autre part. Ils remarquent que la faible technicité augmente le risque de prématurité d'environ 50 % (8,5 % vs 5,5 %) par rapport au groupe des grossesses spontanées et que les techniques plus complexes le multiplie par plus de 2 (12,5 % vs 5,5 %) par rapport au groupe des grossesses spontanées.

Deuxième partie : étude

I. Matériels et méthodes

1. But de l'étude

Les grossesses multiples sont plus fréquentes en AMP et de nombreuses études ont clairement identifié les risques obstétricaux et néonataux inhérents à ce type de grossesses. Nous nous sommes alors posé deux questions : quel est le devenir obstétrical et néonatal des grossesses mono-fœtales obtenues par FIV-conventionnelle ou par FIV-ICSI et est-il différent de celui des grossesses spontanées mono-fœtales ?

2. Population d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au centre d'AMP du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes où les données concernant les FIV-conventionnelles et les FIV-ICSI ont été recueillies.

La période du recueil des données s'étend de février 2002 à décembre 2004. Pendant cette période :

- 127 grossesses mono-fœtales issues de FIV-conventionnelle ont été répertoriées.
- 233 grossesses mono-fœtales issues de FIV-ICSI ont été répertoriées.

Parmi les 127 grossesses issues de FIV-conventionnelle, 91 dossiers ont pu être exploités. En effet, 36 dossiers ont été exclus de l'étude du fait de l'absence de compte rendu sur l'évolution de la grossesse.

Parmi les 233 grossesses issues de FIV-ICSI, 99 dossiers ont pu être exploités. Du fait également de l'absence de compte rendu sur l'évolution de la grossesse, 134 dossiers ont été exclus.

De plus, les comptes rendus des grossesses et des accouchements proviennent de 2 sources :

- Des dossiers des grossesses et des accouchements suivis au CHU de Nantes.
- Des comptes rendus des grossesses et des accouchements suivis dans d'autres centres hospitaliers ou dans des cliniques. Ces comptes rendus sont envoyés par les établissements du lieu d'accouchement au centre d'AMP du CHU de Nantes.

Afin de comparer le devenir obstétrical et néonatal des grossesses uniques obtenues après FIV-c et FIV-ICSI, une population témoin c'est-à-dire un groupe de grossesses spontanées a été sélectionné.

Ces témoins ont été sélectionnés dans le cahier d'accouchement du CHU de Nantes en les appariant sur l'âge et sur la parité. Afin de les appairer sur l'âge, nous avons déterminé des tranches d'âges qui sont : inférieure à 24 ans puis 25-29 ans, 30-34 ans, 35-37 ans, 38-39 ans, 40-41 ans, 42-44 ans et enfin supérieure à 45 ans. De plus, chaque témoin a été sélectionné à partir de la même date d'accouchement que le cas correspondant.

Le logiciel Epi Info 6 a été utilisé comme outil statistique et l'analyse des résultats a été réalisée avec un seuil de 5 %.

3. Présentation de la grille d'étude

Afin de réaliser notre étude, une grille d'exploitation des dossiers comportant les critères suivants a été mise en place :

- Données générales sur la femme
- Données générales sur l'homme
- Cause de l'infertilité
- Déroulement de l'assistance médicale à la procréation
- Déroulement de la grossesse
- Déroulement de l'accouchement
- Etat de l'enfant à la naissance et son évolution

Le détail de chaque critère se trouve en annexe.

II. Résultats et analyse

1. Caractéristiques générales

1.1 Données générales

Tableau 1: Caractéristiques générales de chaque groupe.

	Groupe FIV-c (N=91) <i>Moyenne ± écart-type</i>	Groupe FIV- ICSI (N=99) <i>Moyenne ± écart-type</i>	Groupe grossesses spontanées (N=190) <i>Moyenne ± écart-type</i>
Age des hommes (années)	36,1 ± 6,9	33 ± 5,8	30,2 ± 10,8
Age des femmes (années)	33 ± 3,7	32 ± 4,1	31 ± 5
Indice de masse corporelle des femmes (kg/m2)	21,8 ± 3,5	23,1 ± 4,9	22,1 ± 4,4

1.2 Résultats de l'assistance médicale à la procréation

1.2.1 Répartition de l'origine de l'infertilité

Figure 1 : Origine de l'infertilité dans le groupe FIV-conventionnelle.

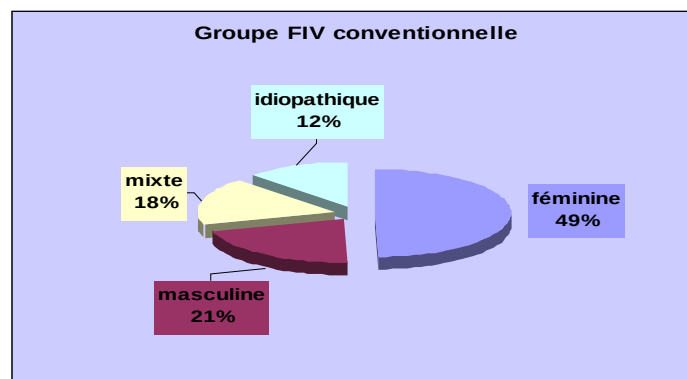
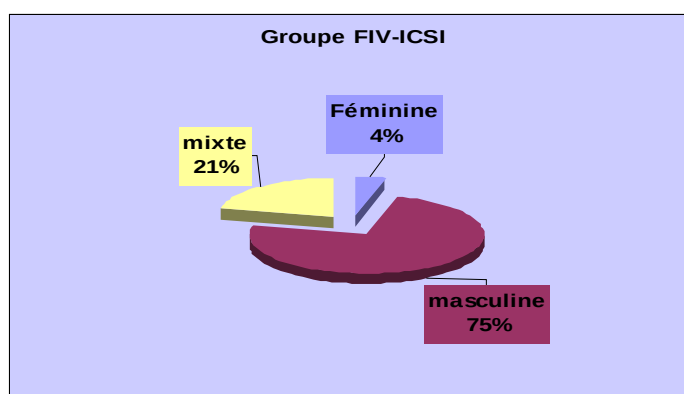


Figure 2 : Origine de l'infertilité dans le groupe FIV-ICSI.



1.2.2 Rang de la tentative, durée d'infertilité et nombre d'embryons transférés

Tableau 2 : Moyenne du rang de la tentative, de la durée d'infertilité et du nombre d'embryons transférés.

	Groupe FIV-c (N=91) <i>Moyenne ± écart-type</i>	Groupe FIV- ICSI (N=99) <i>Moyenne ± écart-type</i>	p	OR
Rang de la tentative	2,1 ± 1, 4	2,4 ± 1,3	NS	-
Durée d'infertilité (années)	3,8 ± 1,9	3,8 ± 1,8	NS	-
Nombre d'embryons transférés	2,4 ± 0,7	2,3 ± 0,7	NS	-

2. Anomalies chromosomiques et organiques

2.1 Le diagnostic anténatal

En associant les groupes FIV-conventionnelle et FIV-ICSI, 23 amniocentèses ont été réalisées. 22 caryotypes se sont révélés normaux tandis que le résultat d'un des caryotypes n'a pas été retrouvé. Les indications de ces amniocentèses sont :

- 3 pour âge maternel supérieur à 38 ans ;
- 13 pour un double test anormal ;
- 3 pour anomalies échographiques observées ;
- 3 pour un double test anormal associé à un âge maternel supérieur à 38 ans ;

Dans le groupe des grossesses spontanées : 21 amniocentèses ont été réalisées, 3 ont été refusées. Les 21 caryotypes se sont révélés normaux. Les indications de ces amniocentèses sont :

- 11 pour âge maternel supérieur à 38 ans ;
- 6 pour double test anormal ;
- 2 pour anomalies échographiques observées ;
- 2 pour double test anormal et âge maternel supérieur à 38 ans.

Par conséquent, il n'y pas de différence significative entre les grossesses obtenues après AMP et celles obtenues spontanément concernant le nombre d'amniocentèses réalisées ($p=0,73$). De plus, lorsque l'on compare les indications d'amniocentèses dans chaque groupe, aucune différence significative n'a été mise en évidence.

Nous avons ensuite séparé le groupe FIV-c du groupe FIV-ICSI afin d'affiner la comparaison et les avons comparé avec le groupe des grossesses spontanées. Ainsi, aucune différence significative n'a été retrouvée concernant le nombre d'amniocentèses réalisées et les indications de celles-ci.

2.2 Les malformations

Dans notre étude, nous avons classé les malformations enregistrées en deux catégories : majeures et mineures. Une malformation sera dite majeure lorsqu'elle nécessite une intervention chirurgicale, nous parlerons alors de malformations mineures dans les autres cas.

Tableau 3 : Type de malformations dans les groupes FIV-c, FIV-ICSI et grossesses spontanées.

	Groupe FIV- conventionnelle (N=91) n (%)	Groupe FIV-ICSI (N=99) n (%)	Groupe grossesses spontanées (N=190) n (%)	p	OR	IC
Malformations mineures	5 (5,5 %)	3 (3 %)	8 (4,2 %)	NS	-	-
Malformations majeures	0	1 (1 %)	1 (0,5 %)	NS	-	-

Dans le groupe FIV-conventionnelle, les malformations mineures sont :

- 1 dilatation pyélo-calicielle
- 1 héli-vertèbre
- 1 para-phymosis
- 1 sténose du pylore
- 1 pied talus-valgus

Dans le groupe FIV-ICSI, les malformations mineures sont :

- 1 ectopie du testicule
- 1 hypospade
- 1 pied varus

Une seule malformation majeure a été enregistrée dans le groupe FIV-ICSI : une aplasie du vertex.

Dans le groupe des grossesses spontanées, les malformations mineures enregistrées sont :

- 1 artère ombilicale unique
- 1 fossette sacro-coccygienne
- 2 hydrocèles
- 2 luxations congénitales de hanche
- 2 méga-uretères
- 1 naevus de face
- 1 dilatation pyélo-calicielle
- 2 pieds talus

Une malformation majeure a été enregistrée dans le groupe des grossesses spontanées : une sténose duodénale.

3. Caractéristiques obstétricales

3.1 Comparaison entre le groupe FIV-conventionnelle et le groupe FIV-ICSI

Nous avons tout d'abord comparé le groupe FIV-c avec le groupe FIV-ICSI pour étudier le devenir obstétrical et néonatal entre deux populations issues de l'AMP et pour évaluer les différences.

3.1.1 Les pathologies maternelles, fœtales et obstétricales

Dans cette étude, nous avons sélectionné, en prenant les pathologies les plus fréquemment rencontrées, certaines pathologies maternelles, fœtales et obstétricales.

Ainsi, chaque pathologie a été comparée dans le groupe FIV-conventionnelle et dans le groupe FIV-ICSI.

Tableau 4 : Pathologies maternelles, fœtales et obstétricales dans les groupes FIV-conventionnelle et FIV-ICSI.

		Groupe FIV- conventionnelle (N = 91) n (%)	Groupe FIV- ICSI (N = 99) n (%)	p	OR	IC
Pathologies maternelles	Diabète gestationnel	10 (11 %)	7 (7 %)	NS	-	-
	HTA gravidique isolée	3 (3,3 %)	5 (5 %)	NS	-	-
	Pré-éclampsie	1 (1,1 %)	1 (1 %)	NS	-	-
Pathologies fœtales	RCIU	6 (6,6 %)	2 (2 %)	NS	-	-
	MIU	0	1 (1 %)	NS	-	-
Pathologies obstétricales	MAP	10 (11 %)	3 (3 %)	p=0,03	3,92	1,10<OR<10,28
	Placenta prævia	4 (4,4 %)	4 (4 %)	NS	-	-
	RPM	5 (5,5 %)	3 (3 %)	NS	-	-
	HRP	0	1 (1 %)	-	-	-
	métrorragies	9 (9,9 %)	9 (9 %)	NS	-	-

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le groupe FIV-conventionnelle et le groupe FIV-ICSI concernant les pathologies maternelles et fœtales étudiées.

Cette étude a mis en évidence une différence significative, au seuil de 5 %, entre les deux groupes concernant la survenue des menaces d'accouchements prématurés (OR=3,92).

Par ailleurs, les résultats sont non significatifs en ce qui concerne les autres pathologies obstétricales.

3.1.2 Mode d'entrée en travail

Tableau 5 : Mode du travail dans les groupes FIV-conventionnelle et FIV-ICSI.

	Groupe FIV- conventionnelle (N=77) n (%)	Groupe FIV-ICSI (N=79) n (%)	p	OR	IC
Travail spontané	61 (79,2%)	65 (82,3%)	NS	-	-
Travail déclenché	12 (15,6%)	9 (11,4 %)	NS	-	-
Travail mûré	4 (5,2%)	5 (6,3 %)	NS	-	-

Il n'y a pas de différences significatives entre les deux groupes concernant le mode d'entrée en travail. Il faut noter que dans le groupe FIV conventionnelle et dans le groupe FIV-ICSI, nous n'avions aucun renseignement concernant respectivement 14 et 20 modes de travail.

3.1.3 Mode d'accouchement

Tableau 6 : Mode d'accouchement dans les groupes FIV-conventionnelle et FIV-ICSI.

	Groupe FIV- conventionnelle (N=91) n (%)	Groupe FIV- ICSI (N=99) n (%)	p	OR	IC
Accouchement voie basse	55 (60,4 %)	63 (63,6 %)	NS	-	-
Extraction instrumentale	14 (15,4%)	7 (7,1 %)	NS	-	-
Césarienne programmée	8 (8,8 %)	11 (11,1 %)	NS	-	-
Césarienne cours travail	10 (11 %)	12 (12,1 %)	NS	-	-
Césarienne en urgence	4 (4,4%)	6 (6,1 %)	NS	-	-

Aucune différence significative n'a été retrouvée en ce qui concerne le mode d'accouchement entre les deux groupes.

Les indications des césariennes sont les suivantes :

Tableau 7 : Indications des césariennes dans le groupe FIV-c et le groupe FIV-ICSI.

		Groupe FIV- conventionnelle (N=91) n (%)	Groupe FIV-ICSI (N=99) n (%)	p	OR	IC
Indications	fœtales	8 (8,8 %)	7 (7,1%)	NS	-	-
	maternelles	1 (1,1 %)	0	NS	-	-
	obstétricales	10 (10,1 %)	20 (20,2 %)	NS	-	-
	mixtes	3 (3,3 %)	2 (2 %)	NS	-	-

Ainsi, entre le groupe FIV-c et le groupe FIV-ICSI, il n'y a pas de différence concernant la survenue de pathologies maternelles et fœtales, le mode d'entrée en travail et le mode d'accouchement. Cependant, nous avons observé un taux plus important de menaces d'accouchements prématurés dans le groupe FIV-conventionnelle que dans le groupe FIV-ICSI.

3.2 Comparaison entre le groupe AMP et le groupe des grossesses spontanées

Afin de mettre en évidence des différences concernant le devenir obstétrical et néonatal des grossesses mono-fœtales obtenues après AMP, nous avons associé les FIV-c et les FIV-ICSI (groupe AMP) que nous avons comparées à notre groupe témoin des grossesses spontanées.

3.2.1 Les pathologies maternelles, fœtales et obstétricales

Tableau 8 : Pathologies maternelles, fœtales et obstétricales dans le groupe AMP et dans le groupe des grossesses spontanées.

		Groupe AMP (N= 190) n (%)	Groupe des grossesses spontanées (N=190) n (%)	p	OR	IC
Pathologies maternelles	Diabète gestationnel	17 (8,9 %)	15 (7,9 %)	NS	-	-
	HTA gravidique isolée	8 (4,2 %)	2 (1 %)	NS	-	-
	Pré-éclampsie	2 (1 %)	3 (1,6 %)	NS	-	-
Pathologies fœtales	RCIU	8 (4,2 %)	3 (1,6%)	NS	-	-
	MIU	1 (0,5 %)	0	NS	-	-
Pathologies obstétricales	MAP	13 (6,8 %)	10 (5,3%)	NS	-	-
	Placenta prævia	8 (4,2 %)	1 (0,5%)	p=0,037	8,31	1,04<OR<178,8
	RPM	8 (4,2 %)	4 (2,1%)	NS	-	-
	HRP	1 (0,5 %)	0	NS	-	-
	métrorragies	18 (9,5 %)	5 (2,6 %)	p=0,005	3,87	1,32<OR<12,20

Concernant les pathologies maternelles, bien que les hypertensions artérielles gravidiques soient plus nombreuses dans le groupe AMP, les différences ne sont pas significatives entre les deux groupes.

Une différence significative a été retrouvée concernant la survenue de placentas prævia et de métrorragies.

3.2.2 Mode d'entrée en travail

Tableau 9 : Mode d'entrée en travail dans le groupe AMP et le groupe des grossesses spontanées.

	Groupe AMP (N=156) n (%)	Groupe grossesses spontanées (N=183) n (%)	p	OR	IC
Travail spontané	126 (80,8 %)	142 (77,6%)	NS	-	-
Travail déclenché	21 (13,5 %)	29 (15,8%)	NS	-	-
Travail mûré	9 (5,8 %)	12 (6,6%)	NS	-	-

Il n'y a pas de différences significatives entre les deux groupes concernant le type de travail. Il faut noter que dans le groupe AMP et dans le groupe des grossesses spontanées, 34 et 7 modes de travail n'étaient respectivement pas renseignés.

3.2.3 Mode d'accouchement

Tableau 10 : Mode d'accouchement dans le groupe AMP et le groupe des grossesses spontanées.

	Groupe AMP (N=190) n (%)	Groupe grossesses spontanées (N=190) n (%)	p	OR	IC
Accouchement voie basse	118 (62,1 %)	150 (78,9 %)	p=0,0003	0,44	0,27<OR<0,71
Extraction instrumentale	21 (11 %)	27 (14,2 %)	NS	-	-
Césarienne programmée	19 (10 %)	6 (3,1 %)	p=0,007	3,41	1,25<OR<9,78
Césarienne cours travail	22 (11,6 %)	6 (3,1 %)	p=0,003	3,79	1,41<OR<10,70
Césarienne en urgence	10 (5,3 %)	1 (0,5 %)	p=0,006	10,50	1,37<OR<221,45

Nous observons une différence significative concernant l'accouchement voie basse ($p=0,0003$). En effet, nous pouvons dire qu'il y a moins de chance d'accoucher par voie basse (spontanément et par extraction instrumentale) lorsqu'il s'agit d'une grossesse issue de l'AMP (73,1 %) que lorsqu'il s'agit d'une grossesse spontanée (93,1 %).

Ce résultat est corrélé aux résultats concernant la survenue de césarienne. En effet, nous observons des différences significatives entre les deux groupes concernant la réalisation de césariennes, qu'elles soient programmées, réalisées en cours de travail ou réalisées en urgence.

Les indications des césariennes sont les suivantes :

Tableau 11 : Indications des césariennes dans le groupe AMP et le groupe des grossesses spontanées.

		Groupe AMP (N=190) n (%)	Groupe grossesses spontanées (N=190) n (%)	p	OR	IC
Indications	fœtales	15 (7,9 %)	5 (2,6 %)	p=0,021	3,17	1,05<OR<10,21
	maternelles	1 (0,5 %)	0	NS	-	-
	obstétricales	30 (15,8 %)	6 (3,1 %)	p=10 -4	5,75	2,21<OR<15,82
	mixtes	5 (2,6 %)	2 (1 %)	NS	-	-

Nous observons une différence significative, concernant les indications fœtales et obstétricales des césariennes réalisées, entre le groupe AMP et celui des grossesses spontanées.

Nous observons donc plus de placentas prævia et de métrorragies, ainsi qu'un nombre plus important mais non significatif d'hypertensions artérielles gravidiques, dans le groupe AMP par rapport au groupe des grossesses spontanées. Le mode d'entrée en travail ne diffère pas d'un groupe à l'autre. Cependant, le taux de césariennes qu'elles soient programmées, réalisées en cours de travail ou en urgence est plus important dans le groupe AMP que dans celui des grossesses spontanées. De plus, les indications des césariennes sont majoritairement obstétricales et fœtales.

Afin d'affiner notre étude, nous avons ensuite comparé d'une part le groupe FIV-c avec le groupe des grossesses spontanées, puis d'autre part, le groupe FIV-ICSI avec le groupe des grossesses spontanées. Ainsi, nous obtenons des résultats identiques à ceux présentés ci-dessus. Cependant, il faut noter une différence supplémentaire concernant la comparaison du groupe FIV-c avec le groupe des grossesses spontanées. En effet, le nombre de RCIU est supérieur dans le groupe FIV-c (6,6 %) que dans le groupe des grossesses spontanées (1,6 %) avec une différence significative au seuil de 5 % ($p=0,034$; $OR=4,40$ et $1,06 < OR < 21,86$).

4. Caractéristiques des nouveau-nés

4.1 Comparaison entre le groupe FIV-conventionnelle et le groupe FIV-ICSI

4.1.1 L'âge gestationnel

La moyenne de l'âge gestationnel dans le groupe FIV-conventionnelle est de 38 SA+3 jours $\pm$ 3 SA + 1 jours. Le minimum étant de 26 SA + 1 jours et le maximum de 41 SA + 2 jours.

La moyenne de l'âge gestationnel dans le groupe FIV-ICSI est de 39 SA $\pm$ 2 SA + 1 jours. Le minimum étant de 32 SA et le maximum de 41 SA + 2 jours.

Par conséquent, la moyenne de l'âge gestationnel ne diffère que de très peu selon le groupe.

Après avoir identifié la moyenne de l'âge gestationnel dans le groupe FIV-c et dans le groupe FIV-ICSI, nous avons ensuite cherché à comparer le taux de prématurité de chaque groupe. Pour cela, deux catégories ont été créées : celle dont le terme est inférieur à 37 SA et celle dont le terme est inférieur à 32 SA.

Tableau 12 : Comparaison de la prématurité entre le groupe FIV-c et le groupe FIV-ICSI.

	Groupe FIV- conventionnelle (N=91) n (%)	Groupe FIV- ICSI (N=99) n (%)	p	OR	IC
Terme < 37 SA	13 (14,3 %)	10 (10,1%)	NS	-	-
Terme < 32 SA	5 (5,5 %)	0	NS	-	-

SA : semaines d'aménorrhées

4.1.2 Le poids de naissance

La moyenne du poids de naissance dans le groupe FIV-conventionnelle est de 3104 grammes $\pm$ 668,3 grammes, le maximum étant de 4550 grammes et le minimum de 900 grammes.

La moyenne du poids de naissance dans le groupe FIV-ICSI est de 3206 grammes $\pm$ 604,6 grammes, le maximum étant de 4540 grammes et le minimum de 1120 grammes.

Par conséquent, la moyenne du poids de naissance est peu différente d'un groupe à l'autre.

4.2 Comparaison entre le groupe AMP et le groupe des grossesses spontanées

Afin d'étudier le devenir néonatal des grossesses mono-fœtales obtenues par AMP, nous avons comparé le devenir néonatal de celles-ci au devenir néonatal de notre population témoin des grossesses spontanées.

4.2.1 L'âge gestationnel

La moyenne de l'âge gestationnel dans le groupe FIV-conventionnelle est de 38SA + 3 jours $\pm$ 3 SA + 1 jours. Le minimum étant de 26 SA + 1 jours et le maximum de 41 SA + 2 jours.

La moyenne de l'âge gestationnel dans le groupe FIV-ICSI est de 39 SA $\pm$ 2 SA +1 jours. Le minimum étant de 32 SA et le maximum de 41 SA + 2 jours.

La moyenne de l'âge gestationnel dans le groupe des grossesses spontanées est de 39 SA + 3 jours $\pm$ 2 SA. Le minimum étant de 29 SA + 6 jours et le maximum de 41 SA + 5 jours.

Après avoir identifié la moyenne de l'âge gestationnel dans le groupe FIV-c, dans le groupe FIV-ICSI et dans le groupe des grossesses spontanées, nous avons ensuite cherché à comparer le taux de prématurité de chaque groupe. Pour cela, deux catégories ont été créées : celle dont le terme est inférieur à 37 SA et celle dont le terme est inférieur à 32 SA.

Tableau 13 : Comparaison de la prématurité entre le groupe AMP et le groupe des grossesses spontanées.

	Groupe AMP (N=190) n (%)	Groupe grossesses spontanées (N=190) n (%)	p	OR	IC
Terme < 37 SA	23 (12,1 %)	11 (5,8 %)	p=0,031	2,24	1,01<OR<5,07
Terme < 32 SA	5 (2,6 %)	1 (0,5 %)	NS	-	-

SA : semaines d'aménorrhées

Ainsi, le taux de prématurité, définie par un terme inférieur à 37 SA, est plus élevé dans le groupe AMP (12,1 %) que dans le groupe des grossesses spontanées (5,8 %). De plus, il y a 5 fois plus de grande prématurité, définie par un terme inférieur à 32 SA, dans le groupe AMP que dans celui des grossesses spontanées, cependant compte tenu de l'effectif, nous ne pouvons déterminer si cette différence est due au hasard ou si elle est significative.

4.2.2 Le poids de naissance

La moyenne du poids de naissance dans le groupe FIV-conventionnelle est de **3104 grammes** $\pm$ 668,3 grammes, le maximum étant de 4550 grammes et le minimum de 900 grammes.

La moyenne du poids de naissance dans le groupe FIV-ICSI est de **3206 grammes** $\pm$ 604,6 grammes, le maximum étant de 4540 grammes et le minimum de 1120 grammes.

La moyenne du poids de naissance dans le groupe des grossesses spontanées est de **3250 grammes** $\pm$ 520,1 grammes, le maximum étant de 4410 grammes et le minimum de 1150 grammes.

Afin d'étudier le devenir néonatal, nous avons comparé le poids de naissance entre les deux groupes suivants : AMP et grossesses spontanées. Pour cela, nous avons créé 2 catégories : celle des faibles poids de naissance inférieurs à 2500 grammes et celle des très faibles poids de naissance inférieurs à 1500 grammes.

Tableau 14 : Comparaison des poids de naissance entre le groupe AMP et le groupe des grossesses spontanées.

	Groupe AMP (N=190) n (%)	Groupe grossesses spontanées (N=190) n (%)	p	OR	IC
PDN<2500 grs	24 (12,6 %)	11 (5,8 %)	p=0,021	2,35	1,06<OR<5,30
PDN<1500 grs	4 (2,1 %)	2 (1 %)	NS	-	-

grs : grammes

Ainsi, une différence significative entre les deux groupes est observée concernant les poids de naissance inférieurs à 2500 grammes.

4.2.3 Le transfert des nouveau-nés

Dans le groupe AMP, 24 (12,6 %) nouveau-nés ont été transférés dont 8 (4,2 %) en service de réanimation, 15 (7,9 %) en service de néonatalogie, et 1 (0,5%) en unité Kangourou. Dans le groupe des grossesses spontanées, 17 (8,9 %) nouveau-nés ont été

transférés dont 3 (1,6 %) en service de réanimation et 14 (7,4 %) en service de néonatalogie.

Ainsi, bien qu'il y ait un peu plus de transfert néonatal dans le groupe AMP que dans le groupe des grossesses spontanées, la différence n'est pas significative.

En conclusion, nous remarquons un taux de prématurité inférieure à 37 SA et un taux de poids de naissance inférieurs à 2500 grammes plus important lorsqu'il s'agit d'une grossesse issue de l'AMP. De plus, nous pouvons mettre en évidence des tendances à une augmentation de la grande prématurité inférieure à 32 SA et des transferts néonataux dans le groupe d'Assistance Médicale à la procréation.

Afin d'affiner notre étude, nous avons ensuite comparé séparément le groupe FIV-c avec le groupe des grossesses spontanées puis le groupe FIV-ICSI avec le groupe des grossesses spontanées.

Concernant la comparaison entre les groupes FIV-ICSI et grossesses spontanées, aucune différence significative n'a été retrouvée ni pour l'âge gestationnel <37 SA et <32 SA, ni pour les poids de naissance < 2500 grammes et < 1500 grammes.

Concernant la comparaison entre les groupes FIV-c et grossesses spontanées, nous obtenons :

Tableau 15 : Comparaison des caractéristiques néonatales entre les groupes FIV-c et grossesses spontanées.

	Groupe FIV- conventionnelle (N=91) n (%)	Groupe grossesses spontanées (N=190) n (%)	p	OR	IC
Terme < 37 SA	13 (14,3 %)	11 (5,8 %)	p=0,017	2,71	1,07<OR<6,89
Terme < 32 SA	5 (5,5 %)	1 (0,5 %)	p=0,015	10,99	1,48<OR<262,47
PDN < 2500 grs	13 (14,3 %)	11 (5,8 %)	p=0,017	2,71	1,07<OR<6,89

Nous observons une différence significative entre ces 2 groupes concernant le taux de prématurité définie par un terme inférieur à 37 SA et le taux de grande prématurité définie par un terme inférieur à 32 SA. De même, il y a un nombre significativement augmenté des poids de naissances inférieurs à 2500 grammes dans le groupe FIV-c par rapport au groupe des grossesses spontanées.

5. Devenir des enfants

L'évolution des nouveau-nés a été relevée à court terme, c'est-à-dire soit à la sortie de la maternité, soit à leur sortie de néonatalogie.

Dans le groupe FIV-conventionnelle (N=91) :

- 87 soit 95,6 % des enfants nés ont une évolution favorable ;
- 1 enfant né a une évolution favorable mais nécessite une surveillance plus rapprochée en raison de la présence de deux hémivertèbres ;
- 1 mort néonatale entre J1 et J6 d'étiologie non retrouvée a été observée.

Dans le groupe FIV-ICSI (N=99) :

- 93 soit 93,9 % des enfants nés ont une évolution favorable ;
- 1 mort in utéro à 37 SA + 2 jours a été retrouvée. L'enfant présentait un double circulaire serré à la naissance. Une analyse du cordon et un caryotype ont été réalisés cependant aucun résultat de ces analyses n'a été retrouvé. L'autopsie a été refusée par les parents ;
- 1 enfant présentait une évolution peu rassurante avec une hypotonie axiale et une asymétrie de la réponse à droite à l'examen clinique de J10. Cet enfant est né à 40 SA par césarienne pour diminution des mouvements actifs fœtaux et anomalies du rythme cardiaque fœtal. A la naissance, il a présenté une cyanose associée à un malaise d'origine circulatoire. Au cours de son hospitalisation, il a été retrouvé une encéphalopathie anoxo-ischémique de stade III de Sarnat.

Dans le groupe des grossesses spontanées (N=190) :

- 187 soit 98,4 % des enfants nés ont une évolution favorable ;
- dans 3 cas (1,6 %), aucune évolution n'a été mentionnée dans le dossier.

Troisième partie : discussion

I. Limites de l'étude

1. Faible effectif

La rareté des phénomènes pathologiques induit la nécessité d'un effectif important pour mettre en évidence des différences significatives. Nous ne pouvions réaliser ce type d'étude dans le temps qui nous était imparti. Ainsi, le faible effectif parfois retrouvé pour certaines pathologies induit l'existence d'une significativité que l'on doit interpréter avec prudence.

2. Sélection des témoins

Les témoins, correspondants aux femmes ayant bénéficié de l'AMP et ayant accouché dans un autre établissement que le CHU de Nantes, ont été sélectionnés dans le cahier des accouchements du CHU de Nantes. Ce type de sélection a pu surexposer ces témoins à la pathologie du niveau III. Ainsi, nous risquons de trouver des cas qui auraient moins de pathologies que les témoins.

3. Issues des grossesses

Si toutes les FIV-conventionnelles et les FIV-ICSI ont été réalisées au CHU de Nantes, tous les enfants n'y sont pas nés. Ceci entraîne des difficultés d'accès quant à l'issue de la grossesse et au devenir de l'enfant. Ainsi, de nombreux dossiers ne contiennent aucun compte-rendu sur l'évolution de la grossesse : ces dossiers ont été exclus de notre étude. De plus, les comptes rendus sur l'évolution de la grossesse ne contiennent pas toujours toutes les informations recherchées, ce qui induit des réponses non-renseignées et donc des effectifs diminués.

4. Classement des malformations

Faute de classement international standardisé des anomalies majeures ou mineures, chaque équipe établit son propre classement. Cette situation rend difficile la comparaison entre les différentes études.

5. Devenir des nouveau-nés à long terme

Certaines malformations, non détectables à la naissance ou pendant le séjour en maternité, ont pu ne pas être comptabilisées.

En effet, seules les descriptions de l'enfant à la naissance et à l'examen de sortie (parfois complétées par le compte-rendu d'hospitalisation en néonatalogie et/ou réanimation) ont été étudiées.

Certaines malformations sensorielles (auditive, visuelle ou autre) acquises in utero ne sont parfois décelées qu'ultérieurement. De même, certaines anomalies chromosomiques peuvent entraîner des répercussions organiques tardives. Ainsi, nous n'avons parfois pas assez de recul sur le devenir de ces enfants.

II. Discussion

1. Caractéristiques générales

Dans notre étude, la médiane de l'âge des hommes est plus importante dans le groupe FIV-conventionnelle (36,1 ans) que dans le groupe FIV-ICSI (33 ans). Pour expliquer cette différence, nous pouvons avancer l'hypothèse que le diagnostic d'infertilité masculine, principale indication de la FIV-ICSI, est plus facile à poser et donc que la prise en charge de l'infertilité par FIV-ICSI est plus précoce que par FIV-c.

En ce qui concerne la durée d'infertilité, le rang de la tentative et le nombre d'embryons transférés, les chiffres sont les mêmes quelle que soit la technique d'AMP.

2. Anomalies organiques et chromosomiques

Tout d'abord, les données disponibles dans les différentes études ne comportent pas toujours de population témoin et excluent souvent les malformations diagnostiquées en anténatal et ayant motivé une interruption médicale de grossesse. De plus, la plupart ne relève pas les malformations mineures ou ne différencient pas les mineures des majeures. Enfin, anomalies chromosomiques et malformations congénitales sont rarement distinguées dans les publications.

2.1 Anomalies chromosomiques

Notre étude n'a retrouvé aucune différence en ce qui concerne la survenue d'anomalies chromosomiques que ce soit lorsque l'on croise le groupe FIV-c avec le groupe FIV-ICSI ou le groupe AMP avec celui des grossesses spontanées.

Nous remarquons tout d'abord qu'il existe moins d'études analysant uniquement les anomalies chromosomiques des enfants nés par AMP. Du fait de la mise en œuvre plus récente de la FIV-ICSI, celle-ci bénéficie d'un nombre d'études plus important depuis quelques années sur les anomalies chromosomiques et organiques. Bonduelle et ses collaborateurs [3] ont réalisé une étude du caryotype de 1586 fœtus conçus par FIV-

ICSI. Il a été retrouvé 3 % d'anomalies chromosomiques dont 1,6 % étaient de novo soit gonosomique, soit autosomique. Un pourcentage significatif de 2,1 % des anomalies de novo a été retrouvé pour une concentration inférieure à 20×10^6 spermatozoïdes / ml. L'hypothèse pourrait être que les anomalies chromosomiques seraient liées à des troubles de décondensation de la chromatine au cours de l'ICSI en rapport avec l'injection de spermatozoïdes n'ayant pas effectué leur réaction acrosomique.

Le bilan FIVNAT 2002 ne met pas en évidence de différence significative concernant la survenue d'anomalies génétiques entre les enfants nés par FIV-c et ceux nés par FIV-ICSI, mis à part un plus grand nombre de syndrome de Klinefelter chez les enfants nés par FIV-ICSI (4,9 %) par rapport à ceux nés par FIV-c (0,7 %).

2.2 Les malformations

Tout d'abord, nous allons comparer le taux de malformations congénitales entre les groupes FIV-c et FIV-ICSI. Dans notre étude, en ce qui concerne les malformations congénitales qu'elles soient majeures ou mineures, aucune différence significative n'a été retrouvée entre ces deux groupes.

Aucune différence significative concernant la survenue d'anomalies congénitales majeures chez les enfants ICSI (3,4 %) par rapport aux enfants nés par FIV-c (3,8 %) n'a été retrouvée d'après l'étude de l'équipe de Bonduelle [2]. Le bilan FIVNAT 2002 ne retrouve également pas de différences significatives, entre les deux groupes précédents, dans la survenue de malformations congénitales. Les malformations retrouvées les plus fréquentes sont les malformations cardio-vasculaires et ostéo-articulaire. Il faut noter que dans le bilan FIVNAT, les malformations sont classées par organes atteints et non divisées en malformations majeures et mineures. De plus, d'après le bilan FIVNAT 2002, le taux de fausses couches spontanées est de 17,7 % lorsqu'il s'agit d'une grossesse issue de la FIV-c et de 17 % lorsqu'elle est issue de la FIV-ICSI. Ces résultats sont proches du taux de fausses couches de la population générale. Nous savons que la présence d'anomalies chromosomiques ou organiques chez l'embryon est, par ce fait, source de fausses couches précoces. Ainsi, nous pourrions déduire l'hypothèse, d'après FIVNAT et l'étude de Bonduelle [2], que la technique d'AMP ne serait pas un facteur étiologique supplémentaire dans la survenue d'anomalies organiques.

Ensuite, le taux de malformations a été comparé entre le groupe AMP et celui des grossesses spontanées. Tout d'abord, notre étude ne retrouve pas de différence significative concernant la survenue de malformations qu'elles soient majeures ou mineures. En effet, il a été mis en évidence 4,2 % de malformations mineures et 0,5 % de malformations majeures dans les deux groupes de notre étude. Par ailleurs, McDonald et ses collaborateurs [17] ont montré, en comparant les enfants issus de l'AMP avec ceux conçus spontanément, qu'il existait une différence significative concernant la survenue de malformations congénitales (OR=1,41 [1,06-1,88]). Les enfants issus de l'AMP ont un plus haut risque de malformations congénitales que ceux conçus spontanément. L'étude d'Hansen [7] a elle aussi comparé la survenue des malformations majeures entre le groupe AMP et le groupe des grossesses spontanées. Cette étude a retrouvé 8,6 % de malformations majeures dans le groupe FIV-ICSI, 9 % dans le groupe FIV-c et 4,2 % dans le groupe des grossesses spontanées. Ainsi, il a été observé que les enfants conçus par FIV-ICSI ou par FIV-c ont deux fois plus de risques d'avoir des malformations majeures que les enfants conçus spontanément. De même, Hansen [8] a réalisé une méta-analyse regroupant les publications réalisées sur la survenue de malformations chez les enfants nés par FIV-c et/ou FIV-ICSI en comparaison avec ceux nés spontanément. Cette méta-analyse trouve que les enfants nés par AMP sont plus à risque de présenter des malformations congénitales que ceux nés spontanément.

L'absence d'harmonisation méthodologique entre les différentes études empêche de valider les résultats et de les comparer entre eux. En effet, les malformations congénitales sont classées différemment selon les études : certaines études considèrent comme malformations majeures les malformations entraînant des séquelles fonctionnelles et/ou nécessitant une intervention chirurgicale et comme mineures toutes les autres. D'autres mettent seulement en évidence les anomalies de l'examen clinique. Nous avons décidé, dans notre étude, de diviser les malformations en majeures et mineures définies comme précédemment.

De plus, les hôpitaux sous-estiment probablement le nombre de malformations du fait qu'il n'y a pas de suivi suffisant des enfants au-delà de leur naissance : nombreux « perdus de vue », et parfois même pas de renseignements sur la fin de la grossesse issue de l'AMP.

Ces études influencent les futures recherches sur ce sujet. En effet, il est important de rassembler des informations précises et détaillées concernant les causes d'infertilité des couples bénéficiant de l'AMP ainsi que les traitements utilisés en AMP. Ces informations pourront ensuite être mises en parallèle avec le devenir des enfants nés par AMP, pour éventuellement mettre en évidence un facteur causal des malformations observées et pour réaliser un suivi à long terme. Les registres des naissances obtenues par AMP tels qu'il existe en Australie, Suisse et Danemark permettent de diminuer le nombre de « perdus de vue », de fournir un échantillon plus grand pour les études et ils sont également très facile d'accès.

3. Caractéristiques obstétricales

3.1 Comparaison entre le groupe FIV-conventionnelle et le groupe FIV-ICSI

En comparant le devenir obstétrical des FIV-c avec les FIV-ICSI, il a été mis en évidence une différence significative concernant la survenue des menaces d'accouchements prématurés ($p=0,03$). En effet, notre étude retrouve un taux de MAP de 11 % dans le groupe FIV-c contre un taux de 3 % dans le groupe FIV-ICSI. Nous savons que l'indication principale à la réalisation d'une FIV-c est l'infertilité féminine c'est-à-dire : une pathologie tubaire, une endométriose, une malformation utérine, des troubles de l'ovulation ou encore une infertilité inexpliquée... Ainsi, afin d'expliquer les résultats précédents, nous pouvons émettre l'hypothèse que du fait d'un problème essentiellement d'origine féminine dans le groupe FIV-c, les menaces d'accouchements prématurés seraient alors plus fréquentes dans le groupe FIV-c que dans le groupe FIV-ICSI.

Par ailleurs, aucune différence significative n'a été retrouvée concernant les pathologies maternelles (pré-éclampsie, HTA gravidique isolée, diabète gestationnel), les pathologies fœtales (RCIU, MIU), les autres pathologies obstétricales (rupture prématurée des membranes, placenta prævia, métrorragies, hématome rétro-placentaire), le mode d'entrée en travail et le mode d'accouchement.

Ombelet [20] a comparé les FIV-c aux FIV-ICSI et n'a pas retrouvé de différences significatives entre les 2 groupes concernant le mode d'entrée en travail et la survenue de césariennes.

3.2 Comparaison entre le groupe AMP et le groupe des grossesses spontanées

Dans notre étude, lorsque l'on compare les grossesses obtenues par AMP avec celles obtenues spontanément, nous avons observé des différences significatives concernant la survenue de placentas prævia et de métrorragies. En effet, nous observons 4,2 % de placentas prævia dans le groupe AMP contre 0,5 % dans le groupe des grossesses spontanées. De même, nous enregistrons 9,5 % de métrorragies dans le groupe AMP contre 2,6 % dans le groupe des grossesses spontanées. Par ailleurs, aucune différence significative n'a été retrouvée concernant la survenue de diabète gestationnel, d'HTA gravidique isolée, de pré-éclampsie, d'HRP, de MAP, de RPM et de MIU.

L'étude de Jackson [10] a étudié le devenir obstétrical de ces grossesses obtenues par AMP. Il s'agit d'une méta-analyse qui regroupe 15 études et qui compare les grossesses uniques obtenues par AMP avec les grossesses uniques spontanées, contrôlées sur l'âge et la parité. Ainsi, il a été retrouvé des différences concernant les placentas prævia (OR=2,87 [1,54-5,37]), les morts-in-utero (OR=2,55 [1,78-3,64]), le diabète gestationnel (OR=2 [1,36-2,99]), la pré-éclampsie (OR=1,55 [1,23-1,95]).

De nombreuses études imputent la survenue des pathologies aux grossesses multiples plus nombreuses obtenues par AMP, à la nulliparité ainsi qu'à l'âge plus élevé des femmes bénéficiant de l'AMP. Cependant, notre étude et celle de Jackson [10] réfutent ces arguments du fait que l'on étudie seulement les grossesses mono-fœtales qui sont contrôlées sur l'âge et la parité éliminant ainsi les biais. Les causes du devenir obstétrical péjoratif observé après AMP sont mal connues mais peuvent être dues à la technique d'AMP elle-même, à l'infertilité ou encore aux traitements utilisés. Nous détaillerons ces hypothèses, pouvant expliquer les complications obstétricales et néonatales observées, dans le point des caractéristiques néonatales suivant.

Mc Donald [17] s'est également attardé sur ce sujet en réalisant une méta-analyse qui regroupe 11 études. Cette méta-analyse n'a en revanche pas trouvé de différences significatives concernant le devenir obstétrical.

Concernant le mode d'entrée en travail pour les grossesses obtenues par AMP, notre étude n'a pas retrouvé de différences. Cependant, nous remarquons un taux de césariennes plus élevé, dans le groupe AMP que dans le groupe des grossesses spontanées, qu'elles soient programmées, réalisées en cours de travail ou en urgence. Cette différence ne peut être attribuée ni à l'âge ni à la parité compte tenu de l'appariement sur l'âge et la parité dans notre étude.

De même, Jackson [10] a montré une conduite obstétricale modifiée dans le sens agressif avec davantage de déclenchements de travail (OR=1,16 [1,02-1,31], de césariennes qu'elles soient programmées (OR=1,92 [1,49-2,48]) ou faites en urgence (OR=1,47 [1,09-1,98]). Mc Donald [17] retrouve une différence significative concernant le taux de césariennes réalisées et plus précisément concernant le taux de césariennes programmées (OR=2,21 [1,58-3,08]).

Ces grossesses obtenues par AMP sont très attendues et sont alors souvent qualifiées de « précieuses ». Ainsi, ce constat induirait une conduite à tenir plus interventionniste à la moindre complication expliquant ainsi l'augmentation du nombre des déclenchements du travail et des césariennes. De plus, les deux études précédentes analysent des données de différents établissements qui ont des protocoles différents, et qui auront alors des conduites à tenir différentes, induisant ainsi un biais qui est à prendre en compte dans l'analyse des résultats. Nous pouvons également citer ce biais dans notre étude, puisque les femmes n'ont pas toutes accouché dans le même établissement.

4. Caractéristiques néonatales

4.1 Comparaison entre le groupe FIV-conventionnelle et le groupe FIV-ICSI

Notre étude n'a retrouvé aucune différence significative entre le groupe FIV-c et celui des FIV-ICSI concernant le devenir néonatal.

Ombelet [20] a comparé les FIV-c aux FIV-ICSI et a mis en évidence une augmentation de la prématurité < 37 SA dans le groupe des FIV-c (12,4 %) par rapport au groupe des FIV-ICSI (9,2 %). De même, il a montré une augmentation de l'incidence des faibles poids de naissance < 2500 grammes dans le groupe des FIV-c (9,6 %) par rapport à celui des FIV-ICSI (7,9 %).

Le bilan FIVNAT 2002 retrouve un taux de prématurité inférieure à 37 SA de 10,8 % dans le groupe FIV-c contre 8,4 % dans le groupe FIV-ICSI : une différence significative est alors observée ($p=0,001$).

Nous pouvons mettre ces résultats en rapport avec ceux de notre étude qui rapporte une augmentation du nombre de menaces d'accouchements prématurés dans le groupe FIV-c par rapport au groupe FIV-ICSI. Ceci pourrait être expliqué par l'influence de l'infertilité principalement d'origine féminine lorsqu'il s'agit d'une FIV-c.

4.2 Comparaison entre le groupe AMP et le groupe des grossesses spontanées

Dans notre étude, nous avons mis en évidence des différences significatives concernant le nombre de prématurés < 37 SA (12,1 % vs 5,8 %) et le nombre des faibles poids de naissance < 2500 grammes (12,6 % vs 5,8 %).

Jackson [10] et Mc Donald [17] ont montré une augmentation des complications néonatales. En effet, ces deux études retrouvent les différences significatives résumées dans le tableau suivant :

Tableau 16 : Résultats des caractéristiques néonatales observées dans les études de Jackson et de McDonald.

	Jackson et Al <i>OR et IC à 95 %</i>	Mc Donald et Al <i>OR et IC à 95 %</i>
Prématurés < 37 SA	1,95 [1,73-2,20]	1,93 [1,36-2,74]
Poids de naissance < 2500 grs	1,77 [1,40-2,22]	1,40 [1,01-1,95]
Poids de naissance < 1500 grs	2,70 [2,31-3,14]	3,78 [4,29-5,75]
RCIU < 10 ^{ème} percentiles	1,60 [1,25-2,04]	1,59 [1,20-2,11]
Morts périnatales	2,19 [1,61-2,98]	2,40 [1,59-3,63]
Transfert en unité de soins intensifs / réanimation	1,60 [1,30-1,96]	1,36 [1,20-1,54]

grs = grammes

Ainsi, ces deux études mettent en évidence des différences significatives, entre le groupe AMP et le groupe des grossesses spontanées, concernant la prématurité inférieure à 37 SA, les poids de naissance inférieurs à 2500 grammes et inférieurs à 1500 grammes, les retards de croissance intra-utérin, les morts néonatales et les transferts en unité de soins intensifs ou de réanimation. Ces résultats montrent un devenir néonatal plutôt péjoratif. Ainsi, afin d'expliquer ces résultats, des arguments peuvent être mis en évidence.

Lambert [15] a montré tout d'abord, à l'aide d'études qui sont détaillées dans la partie des généralités de ce mémoire, que l'infertilité elle-même pourrait expliquer les problèmes obstétricaux et néonataux des grossesses obtenues par AMP. Il est impossible à ce jour d'identifier les couples à risque. D'un autre côté, d'autres facteurs pourraient être associés à l'infertilité pour expliquer les résultats obtenus tels que la technique d'AMP et les traitements de stimulation ovarienne utilisés. En raison de l'absence de preuves suffisantes, il a été impossible dans cette étude de démontrer ou au contraire d'éliminer l'influence de ces facteurs. D'autres études seraient alors nécessaires. De plus, il a été montré que les couples bénéficiant de l'AMP ont un plus haut niveau socio-économique et fume également moins que ceux qui conçoivent spontanément, suggérant ainsi que les enfants issus de l'AMP devraient avoir un meilleur devenir périnatal. Ainsi, si le devenir des grossesses issues de l'AMP était comparable à celui des grossesses spontanées, cela suggérerait en réalité que les enfants

issus d'AMP n'iraient pas aussi bien qu'ils ne le devraient ! Par conséquent, nous pouvons réitérer l'hypothèse que des facteurs liés à l'AMP tels que l'infertilité, les traitements ou encore la technique d'AMP, pourraient intervenir dans le devenir obstétrical et néonatal.

Ensuite, le fait que l'on soit peut-être plus interventionniste (plus de déclenchements et de césariennes programmées) lorsqu'il s'agit d'une grossesse issue de l'AMP implique un taux de prématurité consentie et de faible poids de naissance plus élevés expliquant ainsi les résultats précédents. Cependant, certains auteurs ont enlevé les facteurs « déclenchement » et « césarienne » et ont retrouvé une différence également significative, entre le groupe AMP et celui des grossesses spontanées, concernant le taux d'accouchements prématurés.

5. Devenir des enfants à long terme

Dans notre étude, nous n'avons pu étudier le devenir à long terme cependant le devenir à court terme semble plutôt rassurant. En effet, environ 95 % des enfants conçus par AMP, quelle que soit la méthode utilisée, ont une évolution à court terme favorable.

Une étude d'Olivennes [19] considérait le suivi de 422 enfants nés par FIV-c âgés de 6 à 13 ans au moment de l'étude. La méthodologie comportait des interviews téléphoniques des parents et l'envoi de questionnaires aux parents et/ou pédiatres. Des données sur 375 enfants ont été collectées et 5 enfants étaient décédés au moment de l'enquête. Parmi ces 5 enfants décédés, tous étaient issus d'une grossesse mono-fœtale et les causes incriminées étaient : un retard de croissance majeur (décès à J27), des séquelles de prématurité (décès à 2 mois), une souffrance fœtale aiguë (décès dans le post-partum immédiat), 2 morts subites du nourrisson. Dans cette étude, les courbes de croissance se situaient dans les normes. Le taux de malformations était de 2,7 % soit comparable à celui de la population générale. Les performances scolaires étaient satisfaisantes pour 92,2 % d'entre eux. Ces résultats sont donc en faveur d'un devenir à long terme des enfants nés par FIV-c très rassurant. Il serait intéressant de réaliser ces enquêtes de façon prospective avec population témoin. Cependant, sa mise en pratique rencontre des problèmes divers, tels que la difficulté de suivi à long terme de familles témoins avec un plus grand nombre de perdus de vue, l'intrusion délicate dans les vies familiales et les moyens financiers de telles recherches.

La FIV-ICSI étant relativement récente, l'analyse sur le très long terme est impossible. Cependant, en raison des interrogations nées avec la technique quant à l'innocuité de cette thérapeutique des infertilités masculines extrêmes, de nombreuses équipes ont d'emblée organisé un suivi prospectif et/ou comparatif des enfants. Bonduelle [4] a ainsi étudié le devenir à 5 ans des enfants issus de FIV-ICSI en le comparant à celui des enfants issus de grossesses spontanées. Cette étude a pris en compte, d'une part les données médicales comprenant les maladies, la croissance, le développement et la morphologie et d'autre part, les données psychologiques. Ainsi, les enfants nés après FIV-ICSI grandissent normalement par rapport aux enfants nés spontanément. De plus, même si les enfants nés après AMP ont un plus faible poids de naissance par rapport à ceux nés spontanément comme nous l'avons vu précédemment, les enfants nés par FIV-ICSI rattrapent leur retard de croissance par la suite. De plus, d'après cette étude qui étudie le devenir à 5 ans de ces enfants, les enfants nés par FIV-ICSI ont plus de malformations congénitales (6,3 %) que ceux conçus spontanément (3,0 %). Ce résultat est à interpréter avec prudence du fait de l'existence de biais possible : examen plus fréquent chez les enfants nés par FIV-ICSI. Par conséquent, cette étude montre que même si les enfants nés après AMP naissent avec une position moins favorable que ceux nés spontanément, les paramètres tels que la croissance et la santé sont comparables entre les deux groupes à moyen terme.

III. Rôle de la sage-femme

Le métier de la sage-femme est souvent rattaché à la grossesse et à l'accouchement, cependant la sage-femme a également un rôle important dans la prise en charge par Assistance Médicale à la Procréation. Ainsi, la sage-femme peut intervenir à différents niveaux :

- Au sein de l'équipe pluridisciplinaire d'AMP, la sage-femme est souvent l'interlocutrice privilégiée des couples. Elle intervient lors de réunions d'informations, d'entretiens particuliers et dans le suivi des traitements. Elle explique ainsi aux couples les traitements utilisés, le déroulement du cycle et informe également des difficultés pouvant survenir.
- Dans le cadre de la surveillance des traitements, elle réalise les bilans sanguins, les injections quotidiennes et les échographies de monitoring de la stimulation ovarienne. Par communications téléphoniques quotidiennes, la sage-femme informe la femme sur les possibles modifications du traitement et peut soutenir le couple dans les moments difficiles. Elle peut, lorsqu'elle perçoit une fragilité de la femme ou plus rarement de l'homme, proposer une aide psychologique.
- Lorsqu'un début de grossesse est diagnostiqué, la sage-femme peut se charger de son suivi tant qu'aucune pathologie ne survient. Au cours de ce suivi, la sage-femme devra garder à l'esprit que ces grossesses obtenues par AMP sont plus à risque au niveau obstétrical et néonatal et cela même s'il s'agit d'une grossesse mono-fœtale. Il conviendra de préciser le ou les facteurs influençant ce devenir afin de mieux cibler les facteurs de risque. La sage-femme pourra alors orienter son suivi à la recherche de ces éventuelles complications.
- Au moment de l'accouchement puis en suites de couches, la sage-femme a une place importante, notamment pour aider à la création du lien mère-enfant, parfois retardé car le couple ne réalise pas la concrétisation de leur projet parental.

Par conséquent, la sage-femme a pour rôle d'accompagner les couples afin que ceux-ci aboutissent dans leur projet de parentalité. De plus, la présence et la prise en charge par une sage-femme de ces couples confrontés à l'infertilité permettent à ceux-ci de se projeter au moment de la grossesse et leur apportent ainsi de l'espoir.

Conclusion

Au total, le devenir à moyen et long terme des enfants nés par AMP fait l'objet de plusieurs études rassurantes.

Cependant, notre étude et la littérature sur ce sujet, mettent en évidence un certain nombre de pathologies gravidiques et néonatales concernant les grossesses issues de l'AMP. Cette élévation de complications est retrouvée indépendamment des grossesses multiples. De plus, l'attitude de l'équipe médicale est plus interventionniste, à pathologie égale, lorsqu'il s'agit de grossesses issues de l'AMP et notamment concernant la réalisation de césariennes. Il faut noter également, qu'il est important de continuer à observer le devenir néonatal des enfants nés après AMP car les résultats observés, à savoir la survenue plus importante d'accouchements prématurés et de transferts en réanimation néonatale des enfants conçus par AMP (bien que les résultats concernant les transferts ne soient pas significatifs), ont un coût économique ainsi que des conséquences psychologiques et sociales.

L'ensemble de ces observations demande à être complété par un suivi à plus long terme qui intégrerait les données obstétricales et néonatales et qui affinerait l'analyse des complications selon les différents facteurs entrant en jeu dans l'infertilité. Ceci permettrait de déterminer, peut-être, des sous-groupes plus à risques pour la santé des enfants. Ces données permettraient de fournir l'information la plus complète possible aux couples ayant un problème d'infertilité.

Les conclusions de notre étude conduisent à proposer une surveillance plus attentive des grossesses mono-fœtales issues de l'AMP sur le plan médical. Par ailleurs, les couples ayant recours à l'AMP sont confrontés à des interrogations et des doutes : une écoute attentive des professionnels de la naissance est alors indispensable. Enfin, il faut éviter, le plus possible, toute intervention iatrogène supplémentaire du fait qu'il s'agit d'une grossesse issue de l'AMP.

Il faut retenir, à l'heure actuelle, le fort pourcentage d'enfants conçus par Assistance Médicale à la Procréation qui vont bien et qui font le bonheur de leurs parents après parfois un long passé d'attentes et d'échecs.

Bibliographie

Articles de périodiques

1) Bergh T, Ericson A, Hillensjo T, Nygren KG, Wennerholm UB.

Deliveries and children born after in-vitro fertilisation in Sweden 1982-95 : a retrospective cohort study.

Lancet., 1999; 354 : 1579-1585.

2) Bonduelle M, Liebaers I, Deketelaere V, Derde MP, Camus M, Devroey P, Van Steirteghem A.

Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991-1999) and of 2995 infants born after IVF (1983-1999).

Hum Reprod., 2002; 17 : 671-694.

3) Bonduelle M, Van Assche E, Joris H, Keymolen K, Devroey P, Van Steirteghem A, Liebaers I.

Prenatal testing in ICSI pregnancies : incidence of chromosomal anomalies in 1586 karyotypes and relation to sperm parameters.

Hum Reprod., 2002; 17 : 2600-2614.

4) Bonduelle M, Bergh C, Niklasson A, Palermo GD, Wennerholm UB.

Medical follow-up study of 5-year-old ICSI children.

Reprod Biomed Online., 2004; 9 : 91-101.

5) Draper ES, Kurinczuk JJ, Abrams KR, Clarke M.

Assessment of separate contributions to perinatal mortality of infertility history and treatment: a case-control analysis

Lancet., 1999; 353 : 1746-1749.

- 6) Gaudoin M, Dobbie R, Finlayson A, Chalmers J, Cameron IT, Fleming R.
Ovulation induction/intrauterine insemination in infertile couples is associated with low-birth-weight infants.
Am J Obstet Gynecol., 2003; 188 : 611-616.
- 7) Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, Webb S.
The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization.
N Engl J Med., 2002;346 : 725-730.
- 8) Hansen M, Bower C, Milne E, de Klerk N, Kurinczuk JJ.
Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects : a systematic review.
Hum Reprod., 2005; 20 : 328-338.
- 9) Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ.
Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception : a systematic review of controlled studies.
BMJ., 2004; 328 : 261-264.
- 10) Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS.
Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization : a meta-analysis.
Obstet Gynecol., 2004; 103 : 551-563.
- 11) Katalinic A, Rosch C, Ludwig M.
Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection : a controlled prospective cohort study.
Fertil Steril., 2004; 81 : 1604-1616.
- 12) Koivurova S, Hartikainen AL, Gissler M, Hemminki E, Sovio U, Jarvelin MR.
Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in-vitro fertilization.
Hum Reprod., 2002; 17 : 1391-1398.

13) Koivurova S, Hartikainen AL, Karinen L, Gissler M, Hemminki E, Martikainen H, Tuomivaara L, Jarvelin MR.

The course of pregnancy and delivery and the use of maternal healthcare services after standard IVF in Northern Finland 1990-1995.

Hum Reprod., 2002; 17 : 2897-2903.

14) Koudstaal J, Braat DD, Bruinse HW, Naaktgeboren N, Vermeiden JP, Visser GH.

Obstetric outcome of singleton pregnancies after IVF : a matched control study in four Dutch university hospitals.

Hum Reprod., 2000; 15 : 1819-1825.

15) Lambert RD.

Safety issues in assisted reproductive technology : aetiology of health problems in singleton ART babies.

Hum Reprod., 2003; 18 : 1987-1991.

16) Ludwig M, Katalinic A.

Malformations rate in fetuses and children conceived after ICSI : results of a prospective cohort study.

Reprod Biomed Online., 2002; 5 : 171-178.

17) McDonald SD, Murphy K, Beyene J, Ohlsson A.

Perinatal outcomes of singleton pregnancies achieved by in vitro fertilization : a systematic review and meta-analysis.

J Obstet Gynaecol Can., 2005; 27 : 449-459.

18) McElrath TF, Wise PH.

Fertility therapy and the risk of very low birth weight.

Obstet Gynecol., 1997; 90 : 600-605.

19) Olivennes F, Fanchin R, Ledee N, Righini C, Kadoch IJ, Frydman R.

Perinatal outcome and developmental studies on children born after IVF.

Hum Reprod., 2002; 8 : 117-128.

20) Ombelet W, Cadron I, Gerris J, De Sutter P, Bosmans E, Martens G, Ruysinck G, Defoort P, Molenberghs G, Gyselaers W.

Obstetric and perinatal outcome of 1655 ICSI and 3974 IVF singleton and 1102 ICSI and 2901 IVF twin births : a comparative analysis.

Reprod Biomed Online., 2005; 11 : 76-85.

21) Perri T, Chen R, Yoeli R, Merlob P, Orvieto R, Shalev Y, Ben-Rafael Z, Bar-Hava I.

Are singleton assisted reproductive technology pregnancies at risk of prematurity?

J Assist Reprod Genet., 2001; 18 : 245-249.

22) Rimm AA, Katayama AC, Diaz M, Katayama KP.

A meta-analysis of controlled studies comparing major malformation rates in IVF and ICSI infants with naturally conceived children.

J Assist Reprod Genet., 2004; 21 : 437-443.

23) Schieve LA, Ferre C, Peterson HB, Macaluso M, Reynolds MA, Wright VC.

Perinatal outcome among singleton infants conceived through assisted reproductive technology in the United States.

Obstet Gynecol., 2004; 103 : 1144-1153.

24) Wang JX, Norman RJ, Kristiansson P.

The effect of various infertility treatments on the risk of preterm birth.

Hum Reprod., 2002; 17 : 945-949.

25) Wennerholm UB, Bergh C, Hamberger L.

Incidence of congenital malformations in children born after ICSI.

Hum Reprod., 2000 ; 15 : 944-958.

Livres

1) Jean M, Butruille C.

Guide pratique de la fécondation in vitro.

Albin Michel, Paris, 2003, 1-174.

2) Epalboin S, Merlet F, Bulwa S, De Medeiros N.

Les enfants de la FIV et de l'ICSI.

Collège National des gynécologues et obstétriciens français : mises à jour en gynécologie et obstétrique.

Carbonne, Paris, 24^{èmes} journées nationales, 2000, 185-219.

3) Olivennes F, Hazout A, Frydman R.

Assistance médicale à la procréation.

Masson, Paris, 2002, 1-176.

Adresse Internet

1) Bilan FIVNAT 2002. Disponible sur : <http://perso.wanadoo.fr/fivnat.fr/>

Annexes

Grille d'évaluation

La femme

- Age
- Profession
- Indice de masse corporelle (BMI)
- Tabac / alcool
- Traitement en cours
- Antécédents familiaux
 - Hypertension artérielle
 - Diabète
 - Phlébite
 - Cancer
 - Malformation
 - Autres
- Antécédents médicaux
 - Hypertension artérielle
 - Diabète
 - Malformation
 - Autres
- Antécédents chirurgicaux notoires
- Antécédents obstétricaux
 - Est-ce le même partenaire ?
 - Nombre de fausse couche spontanée (FCS)
 - Nombre de grossesse extra-utérine (GEU)
 - Nombre d'interruption de grossesse (IVG)
 - Grossesse(s) antérieure(s) :
 - Spontanée
 - Post FIV-c

- Post FIV-ICSI
 - Mode d'accouchement
 - Poids
 - Malformations
- Antécédents gynécologiques
- Sérologies

L'homme

- Age
- Profession
 - Exposition toxiques
 - Exposition chaleur
- Tabac
- Enfants nés 1^{ère} union
- Antécédents familiaux
 - Hypertension artérielle
 - Diabète
 - Cancer
 - Malformation
- Antécédents médicaux
 - Cryptorchidie
 - Cancer
 - Malformations
 - Orchite
 - Ectopie bilatérale
- Antécédents chirurgicaux
 - trauma testiculaire
 - hernie inguinale
 - caryotype
- Traitement en cours

Causes de l'infertilité

- Féminine
 - Tubaire
 - Endométriose
 - Ovulation anormale
 - Autres
- Masculine
 - azoospermie
 - OATS
 - Autres
- Mixte
- Idiopathique

Déroulement de l'AMP

- Rang de la tentative
- Infertilité
 - primaire
 - secondaire
- Durée d'infertilité
- Nombre d'embryons transférés
- Type de protocole
 - Long
 - Court
- Spermogramme
 - Volume
 - Mobilité
 - Nombre
 - Forme
- Origine des spermatozoïdes
 - Ejaculés
 - Déférentiels
 - Epididymaires

- Testiculaires
- Technique d'AMP : FIV-c / FIV-ICSI

La grossesse

- Double test
- Clarté nucale
- Amniocentèse / choriocentèse
 - Indication
 - Résultat du caryotype fœtal
- Pathologie de la grossesse
 - Maternelle
 - Diabète gestationnel
 - HTA gravidique
 - Pré-éclampsie
 - autres
 - Fœtale
 - Retard de croissance intra-utérin
 - Mort in utéro
 - autres
 - Obstétricale
 - Menace d'accouchement prématuré
 - Placenta prævia
 - Placenta accreta
 - Rupture prématuré des membranes
 - Hématome rétro-placentaire
 - Métrorragies
 - Autres

L'accouchement

- Terme (SA)
- Travail
 - spontané
 - déclenché
- AVB
 - simple
 - extraction instrumentale
 - hémorragie de la délivrance
- Césarienne
 - programmée
 - en cours travail
 - indication

L'enfant

- Poids de naissance
- Apgar à 1 et 5 min de vie
- Transfert
 - néonatalogie
 - réanimation
- Malformations diagnostiquées
- Caryotype
- Evolution
 - MIU
 - Mort néonatale J1-J6
 - Mort néonatale J7-J28
 - Mort périnatale

RESUME

A l'heure actuelle, de nombreuses études se sont intéressées au devenir des grossesses obtenues après Assistance Médicale à la Procréation. Elles ont mis en évidence que ces grossesses sont plus à risque sur le plan obstétrical et néonatal. Ces études permettent de constater que l'augmentation des complications est essentiellement liée aux grossesses multiples obtenues par AMP. Notre étude, ainsi que la littérature sur ce sujet, concluent également à un sur-risque concernant les grossesses mono-fœtales issues de l'AMP. Ainsi, il a été mis en évidence, au niveau obstétrical, un risque augmenté de placentas praevia, de métrorragies et une conduite obstétricale plus interventionniste avec plus de césariennes et, au niveau néonatal, une augmentation de la prématurité principalement. Il faut noter que le devenir à moyen et long terme de ces enfants est rassurant. La sage-femme a un rôle d'accompagnement important pour ces couples ayant recours à l'Assistance Médicale à la Procréation.

MOTS-CLÉS :

Grossesses mono-fœtales. Assistance Médicale à la Procréation, FIV-conventionnelle, FIV-ICSI, pathologies obstétricales, pathologies néonatales, infertilité, traitement, technique, devenir.