

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2010

N°

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

DES de Gynécologie-Obstétrique

par

Emily Fanara-Fiderspil

Née le 20 février 1980 à Metz

---

Présentée et soutenue publiquement le 28 septembre 2010

---

**Issue des grossesses uniques obtenues après Fécondation In Vitro  
au CHU de Nantes**

---

Président : Monsieur le Professeur Paul BARRIERE

Directeur de thèse : Madame le Docteur Anne PAUMIER

# TABLE DES MATIERES

1.	INTRODUCTION.....	10
2.	GENERALITES .....	12
2.1	Infertilité.....	12
2.2	Fécondation in vitro (FIV) .....	13
2.2.1	Définition .....	13
2.2.2	Incidence et indications .....	13
2.2.3	Modalités de stimulation ovarienne .....	14
2.2.4	Fécondation, culture et transfert embryonnaires .....	17
2.3	Grossesses multiples .....	18
2.4	Prématurité .....	19
2.5	Retard de croissance intra-utérin .....	20
2.6	Pré-éclampsie .....	21
2.7	Mode d'accouchement .....	22
2.7.1	Début d'accouchement.....	22
2.7.2	Fin d'accouchement .....	22
3.	MATERIEL ET METHODE .....	24
3.1	Déroulement de l'étude .....	24
3.2	Critères d'inclusion .....	24
3.3	Critères d'exclusion.....	25
3.4	Recueil des données .....	26
3.4.1	Mode de recueil .....	26
3.4.2	Informations concernant les patientes .....	26
3.4.3	Informations concernant l'infertilité et la tentative de FIV.....	27
3.4.4	Données concernant la grossesse .....	27
3.4.5	Données concernant l'accouchement .....	28
3.4.6	Données concernant le nouveau-né.....	29
3.5	Objectifs .....	29
3.5.1	Objectif principal.....	29
3.5.2	Objectif secondaire.....	29
3.6	Statistiques .....	30
4.	RESULTATS .....	31
4.1	Caractéristiques de la population .....	33

4.2	Données concernant l'infécondité et la tentative de FIV .....	35
4.3	Déroulement des grossesses .....	37
4.4	Accouchement .....	39
4.4.1	Terme d'accouchement .....	39
4.4.2	Mode d'accouchement .....	41
4.5	Caractéristiques du nouveau-né.....	42
4.6	Analyse multivariée.....	43
5.	DISCUSSION .....	45
5.1	Forces et limites de notre étude.....	45
5.1.1	Forces de l'étude .....	45
5.1.1.1	Conception de l'étude.....	45
5.1.1.2	Représentativité de l'échantillon .....	46
5.1.1.3	Comparabilité des 2 groupes .....	47
5.1.2	Limites de l'étude.....	49
5.1.2.1	Faible puissance .....	49
5.1.2.2	Limites du protocole de l'étude.....	50
5.1.2.3	Groupe FIV .....	50
5.1.2.4	Mode de sélection des témoins.....	51
5.1.2.5	Biais induits par le mode de recueil des données.....	51
5.2	Comparaison de nos résultats avec les données de la littérature.....	52
5.2.1	Prématurité .....	52
5.2.2	Poids de naissance et RCIU .....	55
5.2.3	Pré-éclampsie .....	56
5.2.4	Mode d'accouchement .....	57
5.2.5	Métrorragies .....	59
5.2.6	Autres données .....	61
5.2.6.1	Déroulement des grossesses .....	61
5.2.6.2	Nouveau-nés.....	62
5.3	Facteurs influençant les issues de grossesse après FIV.....	63
5.3.1	Facteurs maternels.....	63
5.3.2	Traitement de FIV .....	65
5.3.2.1	Rôle de la stimulation ovarienne.....	65
5.3.2.2	Micro-injection (ICSI).....	66
5.3.2.3	Qualité embryonnaire et modalités du transfert .....	67
6.	CONCLUSION .....	69
7.	BIBLIOGRAPHIE .....	71
	Annexe 1 : Fichier de suivi des patientes présentant une grossesse FIV .....	78
	Annexe 2 : Fichier de suivi des patientes présentant une grossesse spontanée.....	81

Annexe 3 : Classification INSEE des professions et catégories socioprofessionnelles (2003). .....	84
Annexe 4 : Feuille d'information à destination des couples candidats à la fécondation in vitro. ....	85

## LISTE DES ABREVIATIONS

AMH : hormone anti-mullérienne

AMP : assistance médicale à la procréation

AUDIPOG : association des utilisateurs de dossiers informatisés en pédiatrie, obstétrique et gynécologie

CFA : compte des follicules antraux

CHU : centre hospitalier universitaire

CNM : cycle naturel modifié

DET : double embryo transfer

DS : déviation standard

FIV : fécondation in vitro

FIV D : fécondation in vitro avec sperme de donneur

FSH : folliculo stimulin hormone

GIFT : transfert de gamètes intra-tubaire

GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone

hCG : gonadotrophine chorionique humaine

HELLP syndrome : hemolysis elevated liver enzymes and low platelets syndrome

HRP : hématome rétro-placentaire

HSOC : hyperstimulation ovarienne contrôlée

HTA : hypertension artérielle

IC : intervalle de confiance

ICSI : injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde

IMC : index de masse corporelle

IMG : interruption médicale de grossesse

LH : hormone lutéinisante

MAP : menace d'accouchement prématuré

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : odds ratio

ORa : odds ratio ajusté

RCIU : retard de croissance intra-utérin

RR : risque relatif

SA : semaines d'aménorrhée

SET : single embryo transfer

SOPK : syndrome des ovaires polykystiques

TA : tension artérielle

TAG : temps d'attente avant la grossesse

# 1. INTRODUCTION

L'année 1978 a marqué le premier succès mondial de la fécondation in vitro (FIV). Louise Brown, née au Royaume Uni a été le premier enfant issu de cette technique. Elle a ensuite été suivie par Amandine, en France en 1982, puis par bien d'autres à travers le monde. En France, en 2007, 2.5% des 817 911 naissances faisaient suite à une procédure d'assistance médicale à la procréation (AMP), ce qui représentait 20 657 enfants (1). Parmi eux, 14 487 enfants étaient issus d'une FIV. L'AMP est devenue un véritable outil de conception offert aux couples qui, auparavant, demeuraient stériles. La FIV classique et l'injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI) permettent, en effet, de répondre aux divers types d'infertilité. Un tel essor a soulevé bien des inquiétudes sur l'innocuité de cette technique, tant sur le déroulement de la grossesse, que plus tard, sur l'état de santé de la femme ainsi que sur celui des enfants conçus. C'est en France, en 1986, que le premier registre épidémiologique de FIV a été mis en place. L'association professionnelle FIVNAT enregistre les données individuelles sur les FIV pour évaluer cette activité en France. En 2003, le Groupe Technique National de Définition des Objectifs de Santé Publique (GTNDO) estimait qu'il était nécessaire de mettre en place un véritable système de surveillance de la fertilité en France qui permettrait, entre autres, d'étudier les issues de ces grossesses (2). Parmi les indicateurs à évaluer, il mentionnait le taux de prématurité, d'hypotrophie, de malformations et de décès périnatal des enfants nés de FIV.

De nombreuses équipes ont étudié le déroulement de ces grossesses. Leurs travaux, colligés dans des méta-analyses ont régulièrement révélé des risques élevés de prématurité et de retard de croissance intra-utérin (RCIU) après FIV (3-6). De telles complications sont souvent la conséquence du taux élevé de grossesses multiples obtenues par FIV (environ 20%). Cependant, dans le cas des grossesses uniques obtenues par FIV, plusieurs méta-analyses ont montré un excès de risque de prématurité (OR= 1.95 ; IC 1.73-2.20 et RR= 1.84 ; IC 1.54-2.11) et de RCIU (OR= 1.60 ; IC 1.25-2.04 et RR=1.45 ; IC 1.04-2.00) par rapport aux

grossesses spontanées (4, 6). Une augmentation du risque de pré-éclampsie (OR= 1.55 ; IC 1.23-1.95 et OR= 1.2 ; IC 1.1-1.3) et d'accouchement par césarienne (OR=2.13 ; IC 1.72-2.63 et OR= 2.31 ; IC 2.19-2.44) a également été retrouvée (4, 7). Ces grossesses apparaissent donc comme étant à risque avec une morbidité périnatale accrue. Nous n'avons retrouvé aucune étude française portant sur ce sujet lors de notre recherche bibliographique. Pourtant, on peut penser que la population infertile française, et en particulier celle prise en charge dans le service de Biologie de la Reproduction du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes, est exposée aux mêmes risques que celle étudiée dans la littérature. Nous avons donc souhaité confronter les résultats du service aux données de la littérature. Dans ce but, nous avons mené de façon prospective une étude cas-témoins au CHU de Nantes entre août 2008 et juillet 2009. Nous avons étudié le déroulement et l'issue des grossesses uniques obtenues par FIV en la comparant à celle de grossesses spontanées. La population des femmes obtenant une grossesse après une prise en charge dans ce centre étant en moyenne plus âgée que la population générale des mères en Pays de la Loire (32.6 vs 29.2 ans), nous avons réalisé un appariement sur l'âge (8). Nous nous sommes intéressés plus particulièrement aux deux déterminants les plus importants de la morbi-mortalité néonatale : la prématurité (< 37 semaines d'aménorrhée) et le retard de croissance intra-utérin (RCIU). Nous avons différencié deux types de prématurité : la prématurité avec un terme inférieur à 37 semaines d'aménorrhée (SA) et la grande prématurité avec un terme inférieur à 32 SA. Nous avons également étudié la morbidité maternelle due à la pré-éclampsie et au mode d'accouchement.

## 2. GENERALITES

### 2.1 Infertilité

Les épidémiologistes ont coutume de distinguer fertilité/infertilité, de fécondité/infécondité. La fertilité correspond à une aptitude, celle d'un couple à concevoir; elle exprime une probabilité. Au contraire, la fécondité est un état, celui d'un couple qui a conçu ; elle exprime un constat (9). L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) considère comme infertile un couple qui, au bout de deux ans de relations sexuelles infécondes, sans contraception, ni intervention médicale, n'a pas conçu; ce délai est dit "durée d'infécondité". L'infécondité est primaire s'il n'y a jamais eu de conception au sein du couple. Elle est primo-secondaire s'il y a eu une fécondation, mais que celle-ci a conduit à une grossesse extra-utérine, à une fausse couche ou une interruption médicale de grossesse avant 22 SA. Elle peut être secondaire si un enfant est déjà né au sein de ce couple. Environ 15 % de la population est concernée par l'hypofertilité et l'infertilité, soit environ 50 000 à 60 000 couples par an en France (9). Dans la moitié des cas, l'infertilité est d'origine masculine. Elle est alors due à des altérations fonctionnelles des spermatozoïdes, des causes obstructives séminales, endocriniennes, testiculaires ou à des troubles érectiles, éjaculatoires ou sexuels (10).

L'infertilité peut également être d'origine féminine. Dans ce cas, elle est d'origine mécanique, ovarienne, endocrinienne ou liée à une endométriose. Les causes mécaniques d'infertilité féminine peuvent être cervicales, utérines ou tubaires. La sténose cervicale est généralement secondaire à une conisation ou à une amputation cervicale. Les malformations utérines peuvent être à type de cloisons ou d'hypoplasie, elles peuvent être secondaires à une exposition au diéthylstilbestrol in utero (DES syndrome). Les étiologies tubaires de l'infertilité peuvent être obstructives après une infection (*Chlamydia trachomatis*), ou peuvent résulter d'une salpingectomie, pour une grossesse extra-utérine par exemple. Les causes

d'infertilité ovarienne sont la dysovulation dans le cadre du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) ou l'insuffisance ovarienne prématurée lorsque la réserve folliculaire est altérée. Le SOPK est défini, d'après les critères de Rotterdam, par l'association de deux des critères suivants (11) : oligo- et/ou anovulation, hyperandrogénisme clinique et/ou biologique, aspect échographique d'ovaires polykystiques, porteurs d'au moins 12 follicules de 2 à 9 mm en début de cycle et/ou volume ovarien supérieur à 10 cm<sup>3</sup>. L'hypogonadisme hypogonadotrope est la cause d'infertilité endocrinienne féminine la plus fréquente.

L'infertilité peut être multifactorielle, qu'elle soit masculine, féminine, ou mixte.

Enfin, si le couple est infertile alors que les bilans paracliniques masculin et féminin sont normaux, l'infertilité est dite « inexplicée ».

## **2.2 Fécondation in vitro (FIV)**

### 2.2.1 Définition

La fécondation in vitro permet la rencontre au laboratoire d'un ovocyte et de spermatozoïdes. Elle est nécessaire quand la fécondation ne se peut se faire spontanément in vivo. Cette fécondation artificielle est suivie d'une période de culture avant le transfert d'un ou plusieurs embryons ainsi conçu(s) dans l'utérus de la patiente. Depuis 1992, à la FIV classique s'est ajouté un autre type de technique particulièrement adapté en cas d'altération majeure des paramètres spermatiques : l'injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI). Il s'agit de sélectionner le spermatozoïde paraissant le plus performant selon des critères morphologiques et de mobilité, et de l'injecter sous contrôle microscopique dans le cytoplasme de l'ovocyte préalablement découronné.

### 2.2.2 Incidence et indications

En 2007, en France, 52 334 cycles de FIV/ICSI ont été réalisés (1). Parmi ces cycles, 61% étaient réalisés en vue d'une ICSI (1). La FIV/ICSI a permis la naissance de 14 487 enfants cette même année (1).

D'après les dernières données de FIVNAT, l'indication de la FIV/ICSI était unique et masculine dans 23.4 % des cas (12). Elle était unique et féminine dans 26.5 % des cas. Les

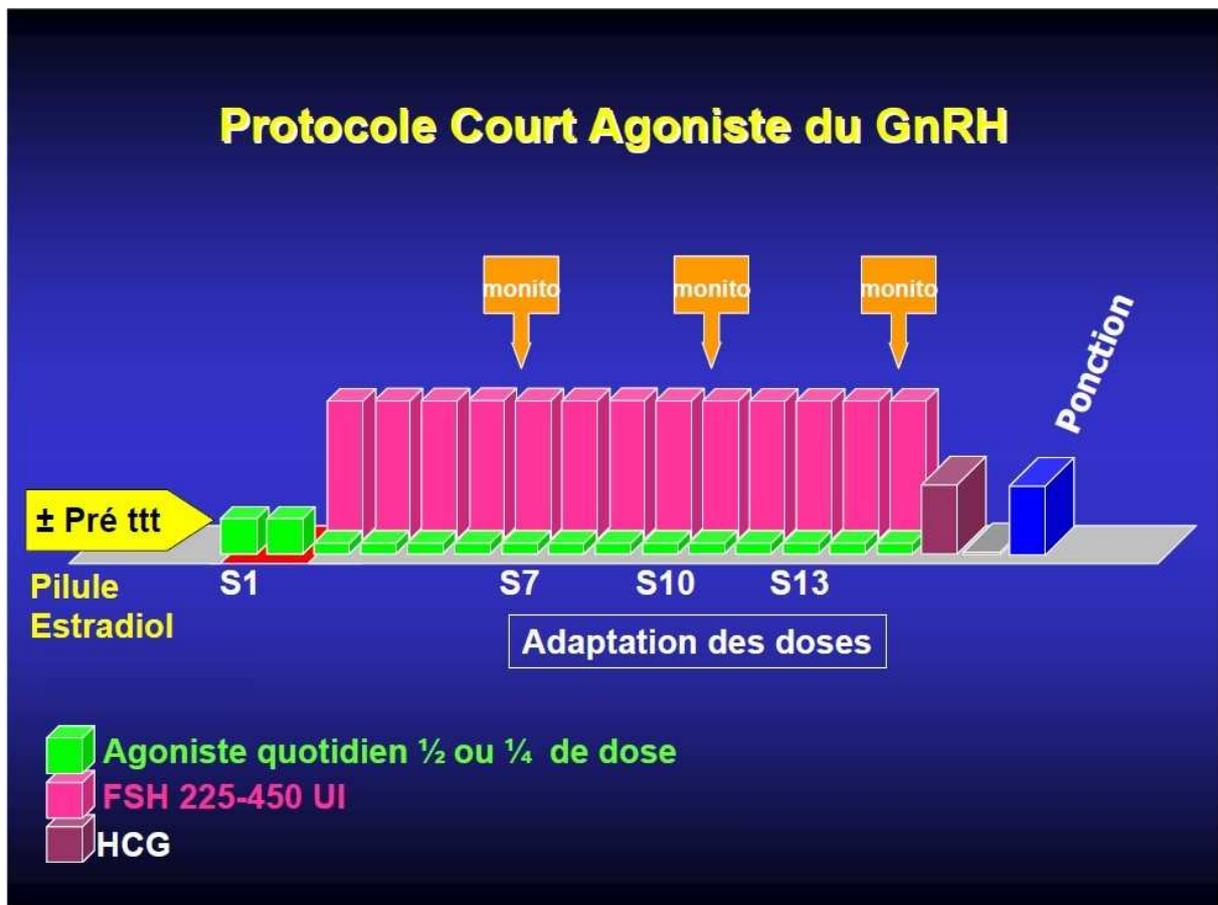
infertilités mixtes et inexpliquées représentaient respectivement 33.2 % et 17.0 % des indications.

### 2.2.3 Modalités de stimulation ovarienne

L'hyperstimulation ovarienne contrôlée (HSOC) nécessaire à la croissance de plusieurs follicules avant leur ponction est obtenue par l'administration de doses supra-physiologiques de FSH. Elle peut être réalisée selon un protocole agoniste ou antagoniste.

Un protocole agoniste associe la FSH à un analogue agoniste du GnRH (Décapeptyl®). Il peut être court ou long. Le protocole agoniste court associe la FSH à un analogue agoniste du GnRH à la dose de 0.1 mg par jour dès le début de la stimulation pour obtenir un effet « flare up » (figure 1). Il existe un protocole agoniste court « ½ dose » utilisant une demi-dose quotidienne de Décapeptyl® 0.1 mg. Dans notre centre, le protocole agoniste court est réservé aux femmes présentant une insuffisance ovarienne prématurée (IOP) ou des antécédents d'échec de stimulation ovarienne.

Figure 1 : Protocole de stimulation agoniste court (d'après JN Hugues, Paris 2010)



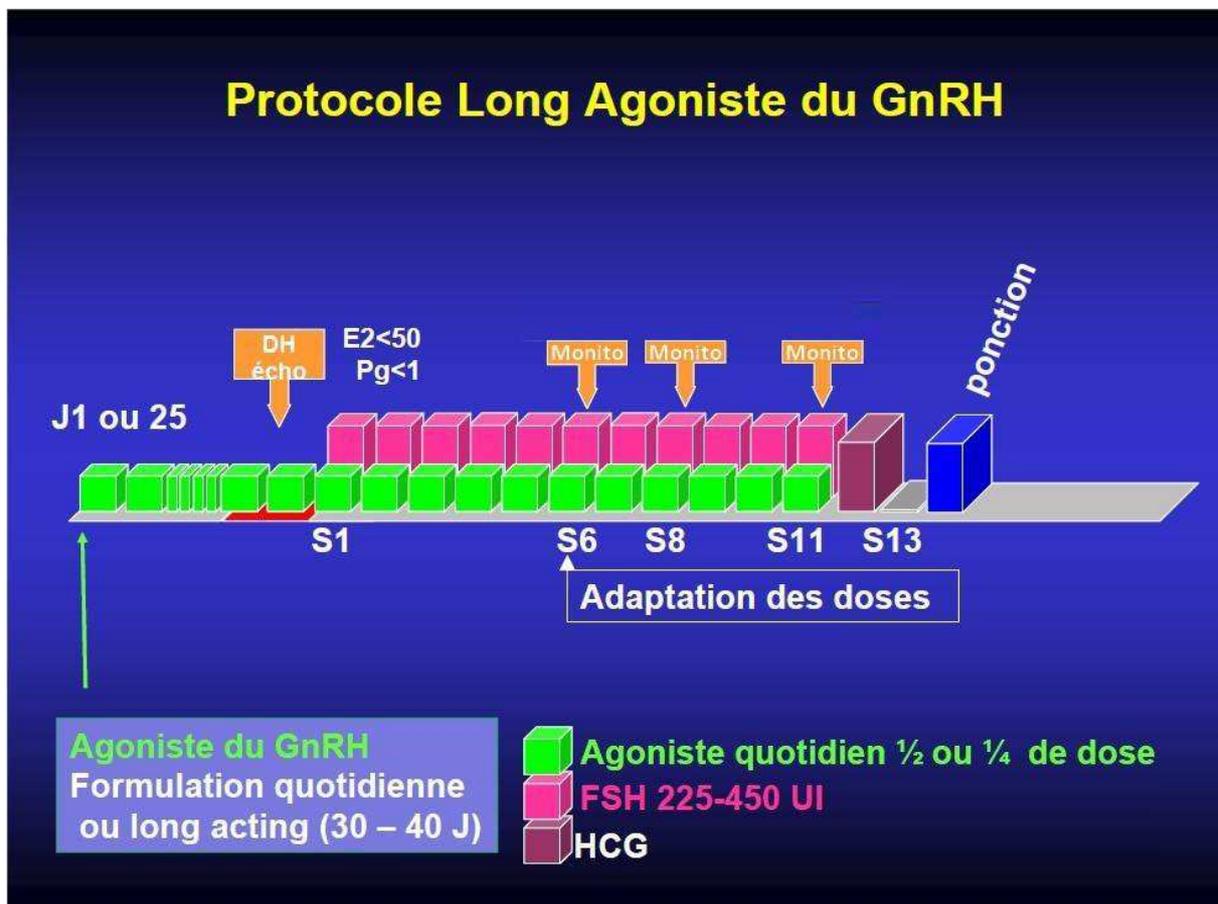
monito : monitoring de l'ovulation associant le dosage d'œstradiol, de progestérone et de LH et échographie

S : jour de stimulation

Un protocole agoniste long se déroule en deux phases successives : une phase de désensibilisation et une phase de stimulation (figure 2). La phase de désensibilisation commence au 2<sup>ème</sup> jour du cycle et a pour but de bloquer les ovaires de la patiente. Ce blocage est réalisé par un analogue agoniste du GnRH (Décapeptyl® 3 mg) injecté en intramusculaire. Après 10 à 15 jours, on vérifie la qualité du blocage, par dosage de l'œstradiol (< 50 pg/ml) et de la progestérone (< 1 ng/ml) et échographie pelvienne transvaginale. Si celle-ci est satisfaisante, la phase de stimulation peut commencer. Dans le cas contraire, il s'agit d'un échec de blocage nécessitant l'arrêt du traitement ou, le plus souvent, la poursuite de la phase

de blocage. La stimulation est assurée par une injection quotidienne de FSH à laquelle on associe un analogue agoniste du GnRH (Décapeptyl® 0.1 mg), un mois après le blocage, pour éviter les échappements. La surveillance de la stimulation commence au 6<sup>ème</sup> jour de traitement. Les doses de FSH sont adaptées au cours du cycle en fonction de la réponse ovarienne. Cette réponse est évaluée par échographie et par dosages d'œstradiol et de LH. Un protocole agoniste long « ½ dose » commence par une phase de désensibilisation consistant en une injection quotidienne d'analogue agoniste du GnRH (Décapeptyl® 0.1 mg sous-cutané). La phase de stimulation associe la FSH à une demi-dose quotidienne de Décapeptyl® 0.1 mg.

Figure 2 : Protocole de stimulation agoniste long (d'après JN Hugues, Paris 2010)



J : jour du cycle

DH : dosages hormonaux

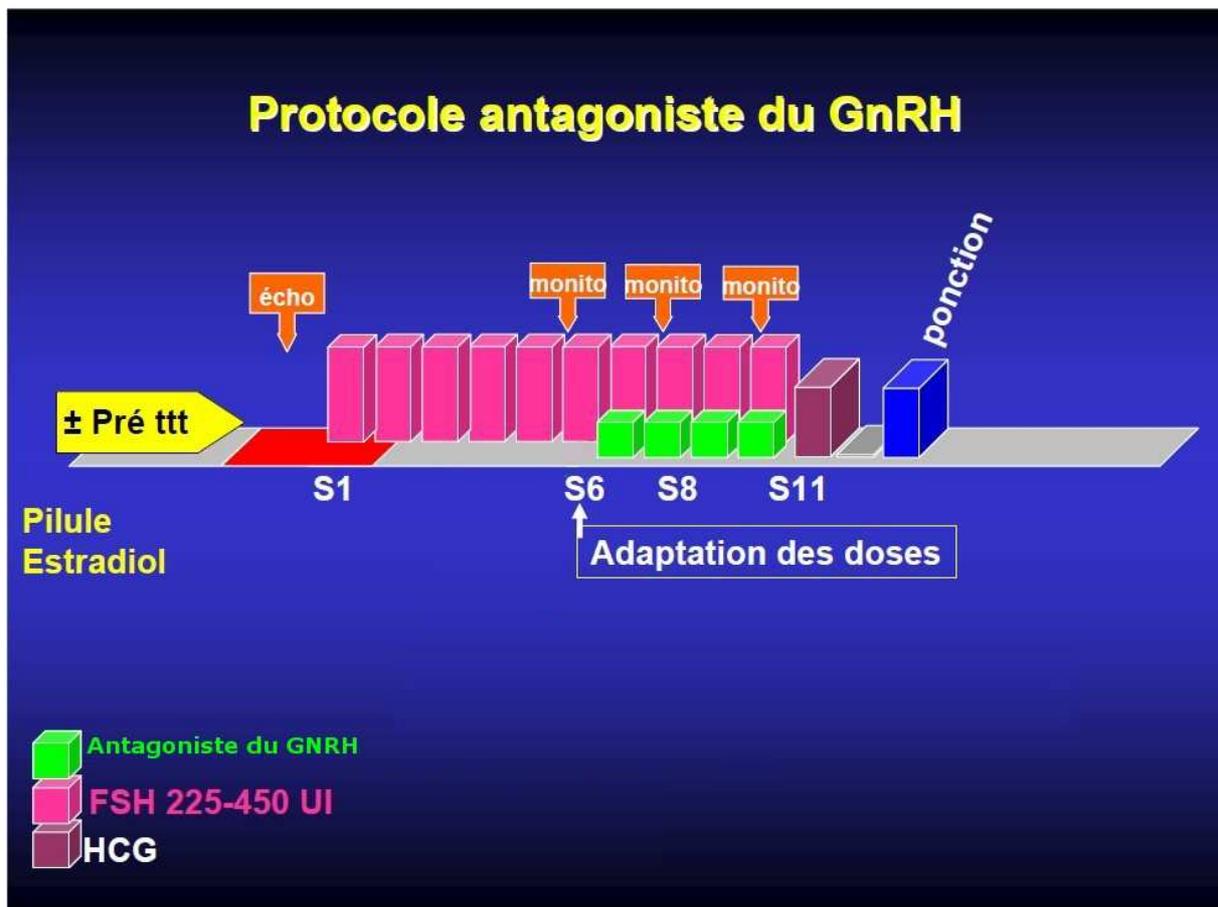
écho : échographie pelvienne par voie vaginale

monito : monitoring de l'ovulation associant le dosage d'œstradiol, de progestérone et de LH et échographie

S : jour de stimulation

Pour le protocole antagoniste, il n'y a pas de phase de blocage. La stimulation débute au 2ème jour du cycle par l'injection sous-cutanée de FSH recombinante. La surveillance commence au 7ème jour du cycle selon les mêmes modalités que pour le protocole long. Lorsque la taille des follicules (> 14 mm) et le taux d'œstradiol (> 500 pg/ml) atteignent un certain seuil, on ajoute un antagoniste du GnRH (Cétrotide®) par voie sous-cutanée (figure 3).

Figure 3 : Protocole de stimulation antagoniste (d'après JN Hugues, Paris 2010)



écho : échographie pelvienne par voie vaginale  
 monito : monitoring de l'ovulation associant le dosage d'œstradiol, de progestérone et de LH et échographie  
 S : jour de stimulation

## 2.2.4 Fécondation, culture et transfert embryonnaires

Lorsque la taille et le nombre de follicules ovariens sont satisfaisants, l'ovulation est déclenchée par injection d'hCG recombinante. La ponction folliculaire est réalisée au bloc

opératoire sous contrôle échographique 36 heures après ce déclenchement. Les ovocytes ainsi recueillis sont fécondés par FIV classique ou ICSI. Les embryons obtenus sont mis en culture en étuve pendant 2 à 6 jours avant leur transfert dans l'utérus de la patiente ou leur congélation. La culture embryonnaire prolongée pendant 5 à 6 jours permet d'observer le développement embryonnaire et de sélectionner les embryons qui auront le plus fort potentiel d'implantation. Le transfert se fait entre 2 et 6 jours après la fécondation, au stade d'embryon de 8 cellules, de morula ou de blastocyste. A un terme de développement embryonnaire précoce (J2 ou J3), deux embryons peuvent être transférés. On parle alors de « double embryo transfer » (DET). A un stade de développement plus avancé (J5 ou J6), on privilégie le transfert d'un seul embryon de très bonne qualité, on parle alors de « single embryo transfer » (SET). La phase lutéale est soutenue par l'administration quotidienne de progestérone intravaginale.

## **2.3 Grossesses multiples**

Le taux d'accouchements gémellaires était de 15,6 pour 1 000 dans la population générale en 2008 (13). Le taux de grossesses multiples est plus élevé en cas de FIV qu'en cas de grossesse spontanée : 23.5% contre 1% (14). C'est une conséquence non souhaitée de la FIV. Les principaux risques pour la santé des jumeaux portent sur la mortalité fœto-infantile, la prématurité, l'hypotrophie et les paralysies cérébrales. Les femmes ont un risque accru de mortalité et morbidité en cas de grossesse multiple (13). Un accord professionnel établi par le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) a précisé que la prévention des grossesses multiples était une des priorités de la prise en charge du couple en infertilité (13). Il a été démontré que la stratégie du SET permettait de réduire le risque de grossesse multiple en conservant les chances d'implantation (15). La tendance internationale est à la généralisation du SET, en particulier en cas de bon pronostic : première ou deuxième tentative de FIV chez une patiente âgée de moins de 37 ans et obtention d'au moins un embryon de bonne ou d'excellente qualité (16).

## 2.4 Prématurité

La prématurité est définie par un terme inférieur à 37 semaines d'aménorrhée (SA) à la naissance. On parle de grande prématurité en cas de terme inférieur à 32 SA. La prématurité est plus fréquente en cas de grossesse multiple qu'en cas de grossesse unique. Elle concerne, en effet, 44% des jumeaux naissants vivants contre 5% des naissances vivantes uniques (17). La grande prématurité concerne 1.2% des naissances (18). La survie des prématurés reste très dépendante de l'âge gestationnel. La mortalité des enfants de 33 à 36 SA est un peu supérieure à celle des nouveau-nés à terme mais cette mortalité est moins liée à la prématurité elle-même qu'aux facteurs associés: malformations, retard de croissance majeur et anoxie périnatale en particulier (19). La prématurité est néanmoins pourvoyeuse de complications, qu'elles soient pulmonaires (maladie des membranes hyalines), neurologiques hémorragiques ou ischémiques, métaboliques (ictère), hématologiques ou infectieuses. Nous disposons de l'étude française EPIPAGE avec un suivi de cohorte de 5 ans dont les résultats ont permis de préciser statistiquement l'évolution des prématurés en fonction de leur terme de naissance (20). Les enfants de 33 à 34 SA ont deux fois plus de troubles du comportement et de troubles mineurs du développement que les enfants nés à terme (19). Les grands prématurés ont significativement plus de problèmes de santé dans les premières années de vie que les enfants à terme. Le taux de réhospitalisation dans la première année est élevé : près de 40 % contre 10 % chez les enfants à terme. Le plus souvent, c'est une affection respiratoire qui motive cette réhospitalisation (19). La grande prématurité est à l'origine de 30% des séquelles psychomotrices et sensorielles majeures observées dans la petite enfance (18). L'infirmité cérébrale motrice (IMC) touche 9% des enfants nés avant 32 SA et son incidence augmente avec la prématurité (18, 20).

La prématurité peut être spontanée ou induite par décision médicale. Les causes de prématurité spontanée sont représentées en majorité par les grossesses multiples et les infections génito-urinaires ou généralisée. D'autres causes, moins fréquentes, peuvent également conduire à un accouchement prématuré. Il s'agit de l'hydramnios et des anomalies utérines : béance cervico-isthmique, malformation utérine. La prématurité peut également être induite par décision médicale en cas de pathologies fœtale (RCIU) ou maternelle comme la pré-éclampsie sévère.

## 2.5 Retard de croissance intra-utérin

Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) est défini en France par un poids de naissance inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile sur la courbe établie par l'association des utilisateurs de dossiers informatisés en pédiatrie, obstétrique et gynécologie (AUDIPOG)(21). D'autres définitions ont été proposées. On retiendra celle de Usher et al. et celle de Kramer et al. (22) (23). Usher et al. parlaient de RCIU en cas de poids de naissance inférieur à -2DS pour un terme donné (22). Pour Kramer et al. le RCIU était défini par un poids de naissance inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile par rapport aux enfants de même sexe nés au même terme (23).

Le RCIU peut être d'étiologie maternelle, materno-fœtale ou foeto-annexielle. La cause maternelle la plus fréquente est vasculaire en cas de pré-éclampsie. D'autres facteurs maternels peuvent également être retrouvés : une malformation utérine, un fibrome, un tabagisme actif ou une maladie chronique. Les étiologies materno-fœtales du RCIU sont infectieuses : rubéole ou cytomégalovirus le plus souvent. Les étiologies foeto-annexielles concernent le fœtus, le cordon ou le placenta. Les étiologies fœtales sont les malformations, les anomalies chromosomiques (trisomies 21, 18 et 13) et les grossesses multiples. L'insertion vélamenteuse du cordon est une autre cause de RCIU. Les étiologies placentaires sont les infarctus, les scléroses vasculaires et les manifestations dysimmunitaires. Dans quelques cas, quand les parents sont de petite taille, le RCIU est constitutionnel.

Le RCIU est à l'origine de complications à court et à long terme sur le développement de l'enfant ainsi que sur son état de santé à l'âge adulte (24). Ces complications sont liées aux perturbations métaboliques majeures lors du développement fœtal. Les conséquences immédiates du RCIU sont une augmentation de la morbi-mortalité néonatale. Les conséquences à long terme peuvent concerner le développement cognitif, le développement physique avec anomalies de la composition corporelle et/ou déficit statural définitif. Environ 15% des enfants ayant présenté un RCIU auront un déficit statural (24). Des complications métaboliques tardives liées au RCIU sont également à présent établies. Des études épidémiologiques ont pu démontrer chez l'adulte, un risque plus élevé de survenue de syndrome d'insulino-résistance (ou syndrome X) chez des sujets nés avec un petit poids de naissance. Ce syndrome associe dans sa forme complète une intolérance au glucose (voire un diabète non insulino-dépendant), une résistance à l'insuline, une hypertriglycéridémie, et une hypertension artérielle. Le risque de mortalité d'origine cardiovasculaire est donc plus élevé.

La prématurité associée ou non au RCIU constitue actuellement la cause principale de mortalité périnatale.

## 2.6 Pré-éclampsie

La pré-éclampsie est une pathologie placentaire de type ischémique résultant d'une microangiopathie (25). Son incidence est estimée à 3 à 7% chez les primipares et 1 à 3% chez les multipares (25). Elle se définit cliniquement par l'association d'une tension artérielle supérieure ou égale à 14/9 cm Hg et d'une protéinurie supérieure ou égale à 0.3g/24 heures après 20 SA. Les facteurs de risques de pré-éclampsie sont principalement : l'âge inférieur à 18 ans ou supérieur à 40 ans, la primiparité et certains antécédents. Ces antécédents à risque sont : l'hypertension artérielle (HTA), le diabète, les thrombophilies, l'obésité, les affections auto-immunes, les néphropathies chroniques, les antécédents de pré-éclampsie, d'hématome rétro-placentaire (HRP) ou de RCIU lors d'une précédente grossesse (25). La pré-éclampsie peut conduire à des complications maternelles et fœtales. Les complications maternelles sont le HELLP syndrome (hemolysis elevated liver enzymes and low platelets syndrome), l'éclampsie et l'HRP. Les complications fœtales sont secondaires à une hypoxie tissulaire chronique liée à l'ischémie placentaire (25). Le RCIU est retrouvé dans 7 à 20% des grossesses se compliquant d'une pré-éclampsie (25). L'autre risque de la pré-éclampsie est la souffrance fœtale chronique qui peut entraîner la mort fœtale in utero (2 à 5% des cas) (25). La pré-éclampsie multiple par 8 la morbi-mortalité périnatale (25). En cas de forme sévère de cette pathologie, il peut être décidé d'extraire le fœtus de façon prématurée pour sauvetage maternel ou fœtal (25). Si la patiente présente une pré-éclampsie sévère c'est-à-dire une hypertension artérielle supérieure ou égale à 16/11 cm Hg avec vasoconstriction et hypovolémie relative, voire oligurie, si une thrombopénie ou une perturbation du bilan hépatique apparaissent, la grossesse devra être interrompue dans les plus brefs délais quel que soit l'âge gestationnel. De même, si le fœtus présente des signes de souffrance que ce soit à l'échographie, au Doppler, ou sur le cardiocotogramme, l'indication d'une césarienne en urgence sera posée. Cette pathologie reste une des causes majeures de morbidité et mortalité maternelles, fœtales et néonatales.

## **2.7 Mode d'accouchement**

### 2.7.1 Début d'accouchement

Dans la plupart des cas, l'accouchement débute par une mise en travail spontanée. C'est le cas pour 68.3% des grossesses uniques (17). Pour 19.6% des grossesses uniques, le travail est déclenché (17). Le déclenchement est réalisé le plus souvent par maturation cervicale grâce à des prostaglandines ou par perfusion d'ocytociques. Les indications médicales retenues par la Haute Autorité de Santé (HAS) dans ses recommandations peuvent être maternelles ou fœtales (26). Les indications maternelles comprennent le dépassement de terme, la rupture prématurée des membranes à terme, le diabète, les antécédents d'accouchement rapide, l'hypertension artérielle et la pré-éclampsie (26). Les indications fœtales sont le RCIU et les grossesses gémellaires (26).

Les risques du déclenchement sont représentés par un taux accru de manœuvres instrumentales en cas d'accouchement par voie basse, de césarienne, d'hypercinésie ou d'hypertonie utérine, d'anomalies du rythme cardiaque fœtal, de rupture utérine (27). Pour 12.1% des grossesses uniques, une césarienne est réalisée avant le travail (17). Celle-ci peut être indiquée par des raisons mécaniques comme un bassin maternel rétréci ou une présentation fœtale podalique ou lorsque le déclenchement du travail est impossible, en cas d'utérus multicatriciel par exemple.

### 2.7.2 Fin d'accouchement

La naissance se fait le plus souvent spontanément par les voies naturelles (69.7% des naissances uniques) (17). Dans 11.2% des cas, des manœuvres instrumentales par ventouse, spatules ou forceps sont indispensables à l'extraction fœtale (17). L'indication peut en être mécanique, par défaut de progression du mobile fœtal, ou en relation avec une altération du rythme cardiaque fœtal. Pour 19.1% des naissances uniques, la décision de césarienne est prise en cours de travail (17). Cette décision peut être motivée par la stagnation de la dilatation cervicale, le défaut d'engagement de la présentation ou l'altération du rythme cardiaque fœtal alors que la présentation n'est pas profondément engagée.

Il existe des risques de complications maternelles et fœtales après un accouchement par césarienne. Les complications maternelles sont précoces per- ou post-opératoires ou plus tardives. Les complications per-opératoires sont le plus souvent anesthésiques ou hémorragiques pour 10% des césariennes (25). Les complications post-opératoires sont thromboemboliques ou infectieuses (20% des complications). Le risque thromboembolique est 4 fois plus élevé qu'en cas d'accouchement par voie basse (5 à 10 ‰) (25). Les complications plus tardives surviennent lors des grossesses ultérieures. Il s'agit de la rupture utérine et du placenta accreta. Les complications fœtales de l'accouchement par césarienne sont respiratoires par retard de résorption du liquide pulmonaire ou suite à l'effet des drogues anesthésiques utilisées (25). La décision du mode d'accouchement n'est donc pas anodine.

Afin de rechercher une augmentation de la morbidité maternelle et périnatale due à la FIV, nous nous sommes intéressés à ses différentes étiologies : la prématurité et la grande prématurité, le RCIU, la pré-éclampsie et le mode d'accouchement. Nous avons choisi de restreindre notre étude aux grossesses uniques pour nous affranchir de l'excès de risque dû aux grossesses multiples.

## **3. MATERIEL ET METHODE**

### **3.1 Déroulement de l'étude**

Nous avons mené une étude prospective comparative entre novembre 2008 et avril 2010, au CHU de Nantes. Cette période correspond à une année d'activité de FIV du service de biologie de la reproduction du CHU de Nantes : ponction folliculaire et transfert embryonnaire entre le 19 août 2008 et le 11 juillet 2009. Il s'agissait d'une étude cas-témoins appariée portant sur un groupe de grossesses uniques obtenues par FIV (groupe cas) et un groupe de grossesses uniques spontanées (groupe témoin). Les suivis de grossesse ont été réalisés selon le calendrier habituel par le médecin généraliste, la sage-femme ou le gynécologue choisi par chaque patiente.

### **3.2 Critères d'inclusion**

Les patientes « cas » incluses présentaient une grossesse unique après FIV ou ICSI réalisée dans le Service de Biologie de la Reproduction. Celle-ci avait été mise en évidence par la visualisation d'une seule activité cardiaque intra-utérine lors de l'échographie précoce réalisée à 8 semaines d'aménorrhée (SA) réalisée par une sage-femme du service ou par le gynécologue référent de la patiente.

Les patientes « témoins » ont été incluses par le médecin ou la sage-femme lors de l'échographie du premier trimestre ou au cours du 4<sup>ème</sup> mois de grossesse. Le terme de la

grossesse des patientes « témoins » ne différait pas de plus de deux mois par rapport à celui des grossesses des patientes « cas ». Chaque témoin a donné son consentement écrit à la participation de l'étude après avoir été informé de son but et de son déroulement. En l'absence d'inclusion par le médecin ou la sage-femme, les témoins ont été sélectionnés au CHU parmi les patientes consultant pour leur première échographie obstétricale et ayant prévu d'accoucher au CHU.

Les critères d'inclusion des patientes témoins étaient les suivants :

- ✓ Patiente majeure
- ✓ Grossesse unique
- ✓ Grossesse spontanée
- ✓ Age ne différant pas de plus de 2 ans par rapport à une patiente présentant une grossesse après FIV/ICSI

Le début de grossesse a été fixé au jour de la ponction folliculaire pour les patientes « cas » et a été déterminé par l'échographie obstétricale du premier trimestre pour les patientes « témoins ».

Selon les recommandations de l'OMS, seules les grossesses de plus de 22 SA et permettant la naissance d'un enfant de plus de 500 grammes ont été retenues.

### **3.3 Critères d'exclusion**

Les caractéristiques suivantes constituent des facteurs de risque de prématurité, de RCIU et/ou de pré-éclampsie :

- ✓ Grossesse multiple
- ✓ Antécédents obstétricaux de pré-éclampsie
- ✓ Problèmes vasculaires antérieurs à la grossesse
- ✓ Patientes diabétiques
- ✓ Patientes présentant une pathologie auto-immune autre que thyroïdienne

Nous avons donc décidé d'exclure de l'étude les patientes qui présentaient ces caractéristiques.

Nous avons également exclu les patientes présentant une grossesse unique obtenue après transfert d'un embryon congelé.

### **3.4 Recueil des données**

#### 3.4.1 Mode de recueil

Pour chaque patiente incluse, un questionnaire portant sur le suivi clinique de la grossesse a été envoyé au médecin, à la sage-femme ou au gynécologue qui suivait la grossesse (annexes 1 et 2). Celui-ci a rempli le questionnaire de façon prospective durant la grossesse et l'a renvoyé après l'accouchement. En l'absence de réponse écrite, les médecins concernés ont été contactés par téléphone. En cas de refus de réponse, les données ont été recueillies par téléphone directement auprès des patientes ou par consultation de la feuille de suivi de grossesse renvoyée habituellement dans le service par les patientes prises en charge en FIV.

#### 3.4.2 Informations concernant les patientes

Pour chaque patiente, les informations suivantes ont été recueillies :

- ✓ Date de naissance
- ✓ Profession et catégorie socioprofessionnelle selon la classification INSEE (annexe 3).  
En cas de profession intermédiaire ou d'emploi de cadre, nous avons parlé de profession favorisée.
- ✓ Antécédents médicaux pouvant interférer avec la grossesse
- ✓ Poids en début de grossesse
- ✓ Index de masse corporelle (IMC) calculé selon la formule :  $IMC = \text{poids en kg} / (\text{taille en m})^2$
- ✓ Tabagisme et nombre de cigarettes fumées par jour
- ✓ Parité, définie comme le nombre de naissances antérieures à la grossesse en cours

- ✓ Temps d'attente avant la grossesse (TAG), défini comme le délai entre l'arrêt de la contraception ou le désir de grossesse et l'obtention de cette grossesse, exprimé en mois

### 3.4.3 Informations concernant l'infertilité et la tentative de FIV

Pour les patientes du groupe FIV, les informations suivantes ont été recueillies :

- ✓ Type d'infécondité : primaire, secondaire ou primo-secondaire
- ✓ Bilan hormonal au troisième jour du cycle, comprenant : les dosages de FSH et de LH en mUI/ml et le taux d'œstradiol en pg/ml
- ✓ Taux d'hormone anti müllérienne (AMH) en ng/ml
- ✓ Compte échographique des follicules antraux (CFA) entre le 2<sup>ème</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour du cycle
- ✓ Indication de la FIV : tubaire, ovarienne par dysovulation ou insuffisance ovarienne prématurée, endométriosique, masculine, mixte ou inexpliquée
- ✓ Rang de la tentative
- ✓ Protocole de stimulation ovarienne utilisé : protocole agoniste court, long ou long ½ dose ou protocole antagoniste, selon les protocoles utilisés dans le service de Biologie de la reproduction du CHU de Nantes durant la période de l'étude
- ✓ Unités de FSH administrées au cours du cycle
- ✓ Taux d'œstradiol le jour du déclenchement en pg/ml
- ✓ Nombre d'ovocytes obtenus
- ✓ Technique utilisée : FIV, ICSI, FIV avec sperme de donneur (FIV D)
- ✓ Nombre d'embryons obtenus
- ✓ Nombre d'embryons transférés : 1 pour le « single embryo transfer » (SET), ou 2 pour le « double embryo transfer » (DET)
- ✓ Stade de développement le jour du transfert : J2, J3, J4, J5, J6

### 3.4.4 Données concernant la grossesse

Pour chaque grossesse, les données suivantes ont été recueillies :

- ✓ Résultat du test de dépistage de risque de trisomie 21 par dosage des marqueurs sériques au second trimestre de grossesse (triple test)
- ✓ Réalisation éventuelle d'une ponction de villosités choriales ou d'une amniocentèse ; indication de ce prélèvement ovulaire : âge maternel, anomalies du triple test ou signes d'appel échographiques
- ✓ Survenue de complications hypertensives :
  - hypertension gravidique
  - pré-éclampsie définie par l'association d'une tension artérielle supérieure ou égale à 14/9 cm Hg à une protéinurie supérieure ou égale à 0.3g/24 heures après 20 SA
  - HELLP syndrome : hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrome
- ✓ Survenue d'un diabète gestationnel défini par une glycémie supérieure à 2g/l après absorption de 50 grammes de glucose (test de O'Sullivan) ou par la présence de deux résultats pathologiques lors d'une hyperglycémie provoquée orale à 100 grammes de glucose réalisée après un test de O'Sullivan supérieur à 1,30 g/l
- ✓ Notion de placenta prævia
- ✓ Notion de menace d'accouchement prématuré, définie comme la survenue de contractions utérines avant 34 SA nécessitant un traitement tocolytique en hospitalisation.
- ✓ Hospitalisation en cours de grossesse, durée en jours et indication
- ✓ Prise de poids en cours de grossesse en kilogrammes

### 3.4.5 Données concernant l'accouchement

Les données suivantes ont été relevées en ce qui concerne l'accouchement :

- ✓ Terme à l'accouchement en semaines d'aménorrhée (SA)
- ✓ Mode d'accouchement défini par le type de début et de fin d'accouchement.
  - Début d'accouchement : travail spontané, déclenchement du travail ou maturation cervicale, césarienne avant travail.
  - Fin d'accouchement : accouchement spontané par voie basse, extraction fœtale instrumentale par ventouse, spatules ou forceps, césarienne.

### 3.4.6 Données concernant le nouveau-né

Les informations suivantes ont été recueillies concernant le nouveau né :

- ✓ Poids de naissance en grammes
- ✓ Existence d'un RCIU. Pour définir le RCIU, nous nous sommes appuyés sur 3 références.

La première était celle de Usher et al. , où le RCIU était défini comme un poids de naissance inférieur à -2DS pour un terme donné (22). La seconde était celle de Kramer et al. pour qui le RCIU était défini comme un poids de naissance inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile par rapport aux enfants de même sexe nés au même terme (23). La troisième était celle d'AUDIPOG, la plus utilisée en France (21).

- ✓ Sexe
- ✓ Score d'Apgar à 1 et 5 minutes de vie
- ✓ Transfert éventuel en unité de néonatalogie
- ✓ Malformation constatée à la naissance

## **3.5 Objectifs**

### 3.5.1 Objectif principal

L'objectif principal de l'étude était la comparaison du risque de prématurité entre les deux groupes. La prématurité était définie comme un terme inférieur à 37 SA à la naissance.

### 3.5.2 Objectif secondaire

L'objectif secondaire de l'étude était la recherche d'une différence entre les 2 groupes pour les critères suivants:

- ✓ Incidence de la grande prématurité, définie comme un terme de naissance inférieur à 32 SA
- ✓ Incidence de pré-éclampsie
- ✓ Incidence du RCIU
- ✓ Mode d'accouchement, en particulier : déclenchement du travail et accouchement par césarienne

### **3.6 Statistiques**

Le logiciel EPIDATA a été utilisé pour collecter les données.

Les variables qualitatives ont été décrites avec des pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites avec des moyennes et un écart-type.

Pour la comparaison, les tests ont été effectués avec un seuil de décision de  $p < 0.05$ . Les pourcentages ont été comparés avec la méthode du  $\chi^2$  ou le test de Fisher en cas de petits effectifs. Un odds ratio a été calculé avec un intervalle de confiance à 95 %.

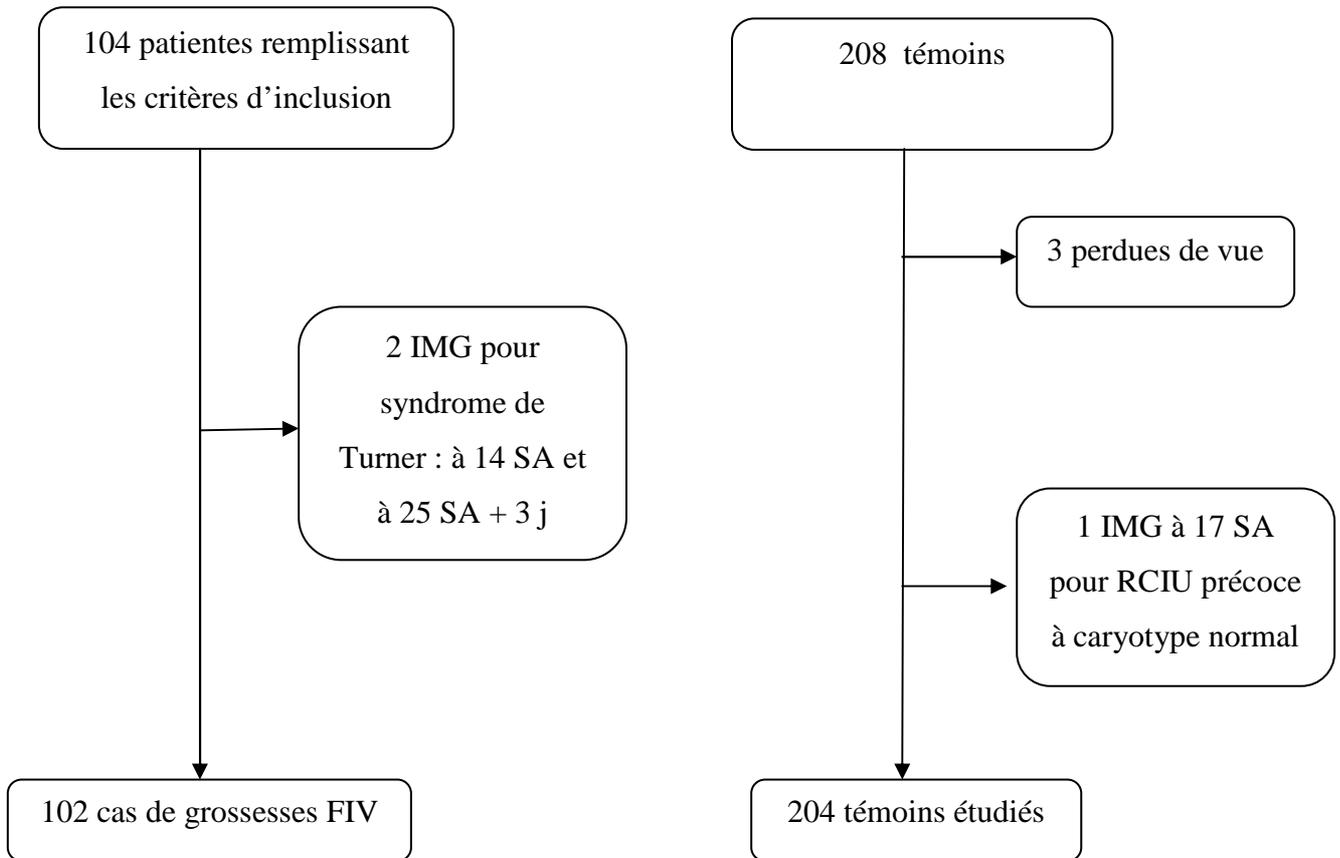
Les moyennes ont été comparées par le test t de Student pour comparer deux moyennes, ou une ANOVA pour plus de deux moyennes. Le logiciel EPIDATA Analysis 2.0 a été utilisé.

Une analyse par régression logistique a permis de déterminer des odds ratios ajustés (ORa) pour les critères de jugement. Les modèles analysés étaient soit complets en ajustant toutes les variables entre elles, soit en modèle pas-à-pas ascendant. Le logiciel SPSS 17.0 a été utilisé.

## 4. RESULTATS

Entre le 19 août 2008 et le 13 juillet 2009, le service de Biologie de la Reproduction du CHU de Nantes a réalisé 1083 ponctions folliculaires pour 909 transferts embryonnaires. Le taux de grossesse par transfert a été de 30.2%. Parmi les 275 grossesses obtenues par FIV ou ICSI, 104 remplissaient les critères d'inclusion de notre étude. Ces 104 patientes ont chacune été appariées à 2 patientes témoins pour obtenir un effectif total de 312 patientes. Cent six témoins ont été inclus au CHU par nos soins, soit 51.0%. Trois patientes ont été exclues en raison d'une interruption médicale de grossesse (IMG) : 2 dans le groupe cas pour syndrome de Turner (45 XO), et 1 dans le groupe témoin, à 17 SA, pour retard de croissance intra-utérin (RCIU) précoce et sévère à caryotype normal. Trois patientes ont été perdues de vue dans le groupe témoin. Ainsi, les dossiers de 306 patientes ont pu être exploités : 102 dans le groupe cas et 204 dans le groupe témoin (figure 4). Un des dossiers du groupe FIV a été complété de façon très partielle ; pour ce dossier, seules les données concernant l'infertilité, la tentative de FIV et le terme à l'accouchement ont été communiquées.

Figure 4 : Flow chart de l'étude.



IMG : interruption médicale de grossesse

RCIU : retard de croissance intra-utérin

FIV : fécondation in vitro

## 4.1 Caractéristiques de la population

Les caractéristiques des populations de chaque groupe sont présentées dans le tableau 1. On notera que le nombre de patientes varie du fait de l'absence de certaines informations dans quelques dossiers.

En début de grossesse, les patientes avaient entre 22.3 et 42.2 ans dans le 1<sup>er</sup> groupe, et entre 20.9 et 42.4 ans dans le 2<sup>ème</sup> groupe. La classe d'âge la plus représentée était celle des 30 et 34 ans : respectivement 39.2% et 36.8%. L'âge moyen des patientes était de 31,3 ans dans le groupe cas et de 30,9 ans dans le groupe témoin, ce qui est comparable ( $p=0.49$ ).

On ne retrouvait pas de disparité dans la répartition des catégories socioprofessionnelles : les femmes étaient le plus souvent employées, respectivement 58.6% et 50.3%. La corpulence des femmes était comparable dans les 2 groupes ( $p=0.20$ ). La proportion des femmes en surpoids, avec un IMC supérieur à 25, était aussi similaire : 17.6% et 24.0% ( $p=0.20$ ). Les fumeuses étaient aussi nombreuses dans les 2 groupes : 21.6% et 26.6% ( $p=0.34$ ).

Dans le groupe FIV, la majorité des patientes (68.6%) étaient nullipares, ce qui n'était pas le cas dans le groupe témoin (35.0%). Les primipares représentaient respectivement 29.4% et 38.9% des deux groupes, les deuxième-pares 2.0% et 17.2%. La parité des autres patientes du groupe témoin était de rang 3 pour 6.9%, 4 pour 1.0% et 5 pour 1.0%. Au total, la parité des femmes était supérieure dans le groupe témoin ( $p=10^{-8}$ ). Pour les multipares, un antécédent de césarienne était retrouvé pour 2 patientes « cas » et 14 témoins. Deux antécédents de césarienne étaient retrouvés pour 1 patiente « cas » et 2 témoins.

Le temps d'attente avant la grossesse (TAG) a été précisé pour 101 patientes « cas » (99%) et 95 patientes du groupe « témoin » (47%). Il était significativement plus important dans le groupe cas : 41.2 mois  $\pm$  22.0 vs 4.9 mois  $\pm$  6.0 ( $p < 0.001$ ) (tableau 2). Parmi les 204 patientes du groupe témoin, 8 soit 3.92% avaient déjà consulté pour un problème d'infertilité.

Au total, il existait un réel appariement entre les 2 groupes, les seuls critères qui les différençaient étaient la parité et le temps d'attente avant la grossesse.

Tableau 1 : Caractéristiques des populations des 2 groupes étudiés.

	Groupe FIV	Groupe témoin	p
	n (%)	n (%)	
Age (ans)	n=102	n=204	
Age moyen	31.3 ± 3.9	30.9 ± 4.1	0.49
20-24 ans	2 (2.0)	5 (2.4)	-
25-29 ans	35 (34.3)	74 (36.3)	-
30-34 ans	40 (39.2)	75 (36.8)	-
35-39 ans	23 (22.5)	44 (21.6)	-
≥ 40 ans	2 (2.0)	6 (2.9)	-
Profession favorisée*	n=99	n=189	
n (%)	26 (26.3)	44 (23.3)	0.57
	n=102	n=192	
IMC †( kg/m <sup>2</sup> )	22.4 ± 3.6	23.0 ± 4.3	0.20
Surpoids (IMC> 25 kg/m <sup>2</sup> )	18 (17.6)	46 (24.0)	0.20
	n=102	n=203	
Tabagisme n (%)	22 (21.6)	54 (26.6)	0.34
	n=102	n=203	
Multiparité n (%)	32 (31.4)	132 (65.0)	<b>10<sup>-8</sup></b>
	n=100	n=201	
Antécédent de césarienne	3 (3.0)	16 (8.0)	0.10

\* Professions favorisées : cadres et professions intermédiaires

† IMC : indice de masse corporelle

Tableau 2 : Temps d'attente avant obtention de la grossesse (TAG)

Durée en mois	Groupe FIV n (%)	Groupe témoin n (%)	p
1 mois	0 (0.0)	29 (30.5)	-
2-6 mois	1 (1.0)	45 (47.4)	-
7-12 mois	3 (3.0)	14 (14.7)	-
13-24 mois	14 (14.0)	6 (6.3)	-
>24 mois	83 (82.0)	1 (1.1)	-
TAG moyen	41.2 ± 22.0	4.9 ± 6.0	<<0.001

## 4.2 Données concernant l'infécondité et la tentative de FIV

Les données concernant l'infécondité et la tentative de FIV sont présentées dans le tableau 3. Quelques données sont manquantes car certaines stimulations ont été réalisées en cabinet ou dans d'autres établissements. Dans ce cas, les données transmises à notre service lors de la réalisation de la ponction ovocytaire étaient partielles.

La majorité des patientes du groupe FIV, soit 59.8%, présentait une infécondité primaire.

L'origine la plus fréquente de l'infécondité était masculine : 44.2% des cas. Elle était féminine dans 22.5%, mixte dans 20.6% et inexplicée dans 12.7% des cas.

Dans 55.9% des cas, la grossesse a été obtenue lors de la première tentative de FIV.

Le protocole de stimulation utilisé le plus souvent a été le protocole antagoniste : 57.0% des cas.

La technique la plus fréquemment utilisée a été l'ICSI (66.7%). Le transfert embryonnaire a été réalisé dans 54.9% des cas au stade précoce (J2 et J3) et dans 45.1% des cas au stade de morula ou de blastocyste (J4 et J5). Le transfert a concerné 1 embryon dans 42.2% des cas (SET), et 2 dans 57.8% des cas (DET).

Tableau 3 : Caractéristiques de l'infécondité et de la technique de FIV utilisée dans le groupe cas.

	n (%)
<i>Type d'infertilité du couple n=102</i>	
Primaire	61 (59.8)
Secondaire	32 (31.4)
Primo-secondaire	9 (8.8)
<i>Etiologie de l'infertilité du couple n=102</i>	
Tubaire	9 (8.8)
Dysovulatoire	8 (7.8)
Insuffisance ovarienne	4 (3.9)
Endométriose	2 (2.0)
Masculine	45 (44.2)
Mixte	21 (20.6)
Inexpliquée	13 (12.7)
<i>Rang de la tentative n= 102</i>	
1	57 (55.9)
2	26 (25.5)
3	9 (8.8)
4	5 (4.9)
5	3 (2.9)
6	2 (2.0)
<i>Protocole de stimulation ovarienne n=93</i>	
Agoniste court	3 (3.2)
Agoniste long	7 (7.5)
Agoniste long ½ dose	30 (32.3)
Antagoniste	53 (57.0)
<i>Technique utilisée n=102</i>	
FIV	32 (31.3)
ICSI	68 (66.7)
FIV D	2 (2.0)
<i>Nombre d'embryons transférés n=102</i>	
1	43 (42.2)
2	59 (57.8)
<i>Stade de développement embryonnaire lors du transfert n=102</i>	
J2-J3	56 (54.9)
J4-J5	46 (45.1)

### 4.3 Déroulement des grossesses

Certains items du fichier de suivi de grossesse n'ont pas été renseignés pour toutes les patientes. Ceci explique la variation du nombre des patientes dans le tableau 4 qui mentionne les détails du déroulement des grossesses.

Les patientes cas ont présenté significativement plus de métrorragies en cours de grossesse : 13.7 vs 4.4% (p=0.003). Ces métrorragies sont survenues le plus fréquemment au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse.

Le test de dépistage sérique de la trisomie 21 au 2<sup>ème</sup> trimestre a été moins souvent réalisé dans le groupe FIV : 85.8% vs 91.0%. Il a été anormal (risque supérieur à 1/250) pour 15.4% des cas et 7.4% des témoins ayant réalisé le test. La différence observée n'était pas significative : OR = 2.26 (0.93-5.50).

Tableau 4 : Déroulement des grossesses

	Groupe FIV n (%)	Groupe spontané n (%)	OR	p
Métrorragies	n=101 14 (13.7)	n=204 9 (4.4)	3.72 (1.46-10.03)	<b>&lt;0.05</b>
Pré-éclampsie	n=101 3 (3.0)	n=204 2 (1.0)	3.08 (0.35-37.42)	0.20
Diabète gestationnel	n=101 12 (11.8)	n=204 20 (9.8)	1.23 (0.52-2.77)	0.60
Placenta praevia	n=101 2 (2.0)	n=204 4 (2.0)	1.01 (0.09-7.18)	0.99
MAP*	n=101 2 (2.0)	n=203 9 (4.4)	0.44 (0.05-2.17)	0.28
Hospitalisation	n=101 10 (9.9)	n=203 20 (9.8)	1.01 (0.40-2.38)	0.98

\*MAP : menace d'accouchement prématuré

Parmi les données communiquées, les taux d'amniocentèses ont été similaires dans les deux groupes : 10 (9.9%) dans le groupe FIV et 9 (4.5%) dans le groupe témoin,  $p=0.06$ . Aucune ponction de villosités chorales n'a été réalisée. Dans le groupe FIV, 1 amniocentèse a été faite pour âge maternel, 8 pour anomalies du test de dépistage de la trisomie 21 au 2<sup>ème</sup> trimestre et 1 pour signes d'appel échographiques.

Dans le groupe témoin, 2 amniocentèses ont été faites pour âge maternel, 4 pour anomalies du test de dépistage de la trisomie 21 au 2<sup>ème</sup> trimestre et 3 pour signes d'appel échographiques. Dans tous les cas, les caryotypes fœtaux étaient normaux.

Les échographies morphologiques ont permis de repérer 4 cas de malformations dans le groupe FIV, soit 3.9 %. Il s'agissait d'un cas de pied varus équin, d'une agénésie partielle du corps calleux, d'une structure liquidienne intra abdominale haute non étiquetée qui devait être contrôlée durant la période néonatale et d'une anomalie cutanée qui s'est révélée être une épidermolyse bulleuse à la naissance.

Dans le groupe témoin, 4 cas d'anomalies morphologiques ont été détectés par échographie. Il s'agissait d'1 cas d'anses hyperéchogènes, d'une clinodactylie du 5<sup>ème</sup> doigt avec brachymésophalangie, d'un cas de malposition des 2 pieds avec persistance de la veine ombilicale droite et d'un cas de microrétrognathisme.

L'incidence de la pré-éclampsie a été faible et comparable dans les 2 groupes : 3 cas (3.0 %) dans le groupe FIV et 2 cas (1.0 %) dans le groupe témoin ( $p=0.20$ ). Dans le groupe témoin, une patiente a présenté une crise d'éclampsie nécessitant une césarienne en urgence à 38 SA+6 jours et un transfert maternel en réanimation. Aucun cas de HELLP syndrome n'a été relevé. Le nombre trop faible de cas de pré-éclampsie, ne nous a pas permis de faire d'analyse multivariée ni de rechercher l'influence du nombre d'embryons transférés ou de la technique utilisée. Dans chaque groupe, 1 patiente a présenté une cholestase gravidique nécessitant le déclenchement de l'accouchement, respectivement à 36 SA+6 jours et 38 SA+3 jours.

Le diagnostic de diabète gestationnel a été posé pour 12 patientes du 1<sup>er</sup> groupe (11.8%) et 20 du 2<sup>ème</sup> groupe (9.8%). Les incidences étaient ainsi comparables :  $p=0.60$ . Les taux de placenta prævia étaient également comparables, représentant 2 cas dans le 1<sup>er</sup> groupe (2.0%) et 4 dans le 2<sup>ème</sup> groupe (2.0%) :  $p=0.99$ .

Deux patientes du 1<sup>er</sup> groupe (2.0%) et 9 du 2<sup>nd</sup> (4.4%) ont présenté une menace d'accouchement prématuré. Ces taux étaient comparables :  $p=0.28$ .

Dix patientes ont été hospitalisées en cours de grossesse (9.9 %) dans le groupe cas et 20 dans le groupe témoin (9.8%). Ces taux étaient comparables :  $p=0.98$ .

La prise de poids en fin de grossesse a été relevée pour 66 patientes du 1<sup>er</sup> groupe, soit 64.7% et 166 du second groupe, soit 81.4%. Cette prise de poids a été comparable dans les deux groupes (p= 0.14) : 12.8 ±5.0 kg et 11.6 ± 5.2 kg respectivement.

En analyse multivariée, deux facteurs restent significatifs en ajustant sur l'âge des patientes : la notification de métrorragies (ORa = 4.93 (1.80 – 12.84) ; p<0.001), et la nulliparité (ORa = 0.20 (0.11 – 0.36) ; p<10<sup>-3</sup>).

## 4.4 Accouchement

### 4.4.1 Terme d'accouchement

Dans le groupe cas, le terme d'accouchement a varié entre 29 SA+5 jours et 41 SA+6 jours avec une moyenne de 39 SA+3 jours. Dans le groupe témoin, les patientes ont accouché entre 27 SA+6 jours et 42 SA pour un terme moyen de 39 SA+3 jours. Le terme à l'accouchement a été comparable dans les 2 groupes : p=0.40 (tableau 5).

Neuf (8.8%) accouchements prématurés ont été recensés dans le groupe cas, contre 12 (5.9%) dans le groupe témoin. L'odds ratio était donc de 1.55 (0.55-4.16) et la différence n'était pas significative : p=0.34.

Tableau 5 : Terme d'accouchement

	Groupe FIV n=102 (%)	Groupe témoin n=204 (%)	OR	p
Age gestationnel (SA)	39.4 ± 1.7	39.5 ±1.7	-	0.40
Prématurité < 37 SA	9 (8.8)	12 (5,9)	1.55 (0.55-4.16)	0.34
Prématurité < 32 SA	1 (1.0)	1 (0.5)	2.00 (0.03-158.8)	1.0

Dans le groupe cas, 5 des 9 accouchements prématurés ont fait suite à un travail spontané (tableau 6). Pour 3 patientes, le travail a été provoqué par maturation cervicale avant terme : dans 2 cas, pour une pré-éclampsie à 35SA+ 1jour et 36 SA, et dans le troisième, pour une cholestase gravidique à 36 SA+ 6 jours. Une patiente a été césarisée pour RCIU vasculaire et reverse flow au doppler ombilical à 29 SA+5 jours. Trois des nouveau-nés prématurés ont été transférés immédiatement en réanimation néonatale ou néonatalogie.

Nous n'avons pas mis en évidence d'influence de l'indication de la FIV sur l'incidence de la prématurité (p=0.62). L'incidence la prématurité était également indépendante du nombre d'embryons transférés (p=0.88) et de la technique utilisée, FIV classique ou ICSI (p=0.46).

Dans le groupe témoin, 8 des 12 accouchements prématurés ont fait suite à un travail spontané. Pour 1 patiente, le travail a été provoqué par maturation cervicale à 36 SA+ 6 jours dans un contexte de métrorragies sur un placenta prævia. Trois patientes ont été césarisées avant terme. Les indications de la césarienne étaient :

- ✓ une rupture prématurée des membranes depuis 3 semaines chez une patiente présentant un utérus cicatriciel et un col non favorable à 34 SA+ 3 jours ;
- ✓ un épisode de métrorragies abondantes sur placenta recouvrant à 35 SA+ 3 jours,
- ✓ une suspicion de placenta accreta après rupture spontanée des membranes à 36 SA+ 6 jours.

Cinq des nouveau-nés prématurés ont été transférés immédiatement en réanimation néonatale ou néonatalogie.

Tableau 6 : Type de prématurité

	Groupe FIV n=9	Groupe spontané n=12
Prématurité spontanée	5	8
Prématurité induite*	4	4

\* prématurité secondaire à une décision médicale de déclenchement du travail ou de césarienne avant terme

La grande prématurité n'a concerné qu'un cas dans chaque groupe, soit respectivement 1.0 et 0.5% des effectifs, sans différence significative : OR =2.00 (0.003-158.8) et p=1.0.

#### 4.4.2 Mode d'accouchement

Dans la majorité des cas, l'accouchement des patientes a débuté par un travail spontané : 76.0% dans le groupe FIV et 74.5% dans le groupe spontané. Le travail a été secondaire à un déclenchement ou à une maturation cervicale dans respectivement 18.0 et 18.7% des cas. Une césarienne a été réalisée avant le début du travail dans 6.0 et 6.9% des cas. Seules 1 des 6 césariennes programmées du groupe FIV et 2 des 14 du groupe témoin étaient imputables à un utérus bicatriciel.

Ainsi, le mode de début d'accouchement a été comparable dans les 2 groupes (p=0.97) (tableau 7).

L'accouchement a été spontané par voie basse dans 71.3% et 78.8% des cas dans les 2 groupes. Il a nécessité une extraction instrumentale dans 9.9% et 7.9% des cas. La naissance a eu lieu par césarienne dans 18.8% et 13.3% des cas.

Après une tentative d'accouchement par voie basse, une césarienne a été nécessaire en cours de travail pour 13.8% et 6.8% des patientes de chaque groupe, sans différence significative : p=0.14.

Aucune différence n'a pu être mise en évidence entre les 2 groupes concernant la fin de l'accouchement : p=0.23.

Nous n'avons pas mis en évidence d'influence du nombre d'embryons transférés sur le mode de début ni de fin d'accouchement : p=0.84 et p=0.55 respectivement. La technique utilisée, FIV ou ICSI, n'influait pas non plus le mode de début ni de fin d'accouchement : p=0.66 et p=0.99 respectivement.

Douze patientes ont présenté une hémorragie de la délivrance : 7 patientes du groupe FIV, soit 6.9% et 5 patientes du groupe spontané, soit 2.5%. Ces taux étaient comparables : OR= 2.94 (0.78-12.06) et p=0.06. Pour 1 patiente du groupe FIV, une embolisation des artères utérines et une transfusion sanguine ont été nécessaires. Cette patiente a ensuite été transférée en unité de soins continus.

Tableau 7 : Mode d'accouchement

	Groupe FIV	Groupe spontané	OR	p
<b>Début d'accouchement</b>	n=100 (%)	n=204 (%)		
Travail spontané	76 (76.0)	152 (74.5)	1	
Déclenchement ou maturation cervicale	18 (18.0)	38 (18.7)	0.95 (0.51-1.77)	0.97
Césarienne avant travail	6 (6.0)	14 (6.9)	0.86 (0.32-2.32)	
<b>Fin d'accouchement</b>	n=101 (%)	n=203 (%)		
Accouchement spontané par voie basse	72 (71.3)	160 (78.8)	1	
Extraction instrumentale	10 (9.9)	16 (7.9)	1.39 (0.60-3.21)	0.23
Césarienne	19 (18.8)	27 (13.3)	1.56 (0.86-2.99)	

## 4.5 Caractéristiques du nouveau-né

Les caractéristiques des nouveau-nés sont présentées dans le tableau 8. Le sex ratio des nouveau-nés a été en faveur des filles (0.87) dans le groupe FIV et en faveur des garçons (1.09) dans le groupe témoin, sans différence significative. Les poids de naissance ont varié de 760g à 4060g dans le 1er groupe et de 1120g à 4590g dans le 2ème groupe. Les moyennes des poids de naissance ont été respectivement de  $3181 \pm 520$ g et  $3277 \pm 502$ g, sans différence significative :  $p=0.12$ . L'incidence du RCIU a été de 7.1% dans le groupe FIV et de 6.6% dans le groupe témoin selon AUDIPOG. Quelle que soit la définition retenue, l'incidence du RCIU a été comparable dans les 2 groupes:  $0.60 < p < 0.87$ . Dans le groupe témoin uniquement, on a compté 2 cas de malformations non dépistées en anténatal. Il s'agissait d'1 cas d'agénésie du 5ème doigt gauche et d'1 cas de crâniosténose sagittale traitée chirurgicalement à 6 mois de vie. Les scores d'Apgar étaient comparables dans les 2 groupes. L'état néonatal de 7 enfants issus de FIV (7.0%) et de 13 enfants issus de grossesses spontanées (6.4%) a nécessité un transfert en réanimation néonatale. Ces taux étaient comparables : OR= 1.10

(0.36-3.08) et  $p=0.84$ . Parmi les enfants nés à terme 4 (4.3%) du groupe FIV et 8 (4.2%) du groupe témoin ont été transférés en réanimation néonatale.

Tableau 8 : Caractéristiques des nouveau-nés

	Groupe FIV	Groupe spontané	OR	p
	n (%)	n (%)		
<b>Poids de naissance</b>	n=100	n=202		
Poids de naissance moyen (g)	3181 ±520	3277±502	-	0.12
<b>RCIU</b>	n=98	n=196		
<10è p AUDIPOG	7 (7.1)	13 (6.6)	1.08 (0.35-3.04)	0.87
<10è p Kramer	2 (2.0)	6 (2.9)	0.66 (0.06-3.8)	0.72
<-2DS Usher	2 (2.0)	2 (1.0)	2.0 (0.14-28.2)	0.60
<b>Sexe</b>	n=101	n=203		
Masculin	47 (46.5)	106 (52.2)	0.80 (0.48-1.32)	0.35
Sex ratio	0.87	1.09	-	
<b>Score d'Apgar</b>	n=99	n=200		
Apgar bas ≤ 6 à 1 minute	5 (5.1)	15 (7.5)	0.66 (0.18-1.98)	0.42
Apgar bas ≤ 6 à 5 minutes	1 (1.0)	2 (1.0)	1.01 (0.02-19.62)	0.99

## 4.6 Analyse multivariée

L'analyse multivariée a montré que les issues des grossesses n'étaient pas différentes en modèle complet et en modèle pas-à-pas, même en tenant compte des différences décrites préalablement (métrorragies et multiparité) :

- Pour la prématurité (< 37 SA), l'odds ratio ajusté (ORa) était de 1.67 ( 0.61 - 4.60) ;  $p=0.32$ .
- Pour le RCIU selon la référence AUDIPOG : ORa = 1.12 (0.40 - 3.13) ;  $p=0.82$ .
- Pour le début d'accouchement, en fixant comme référence le début spontané, on ne retrouvait pas d'augmentation de la fréquence des déclenchements ou maturations : ORa =

0.83 (0.42 – 1.63);  $p=0.58$ . Le risque de césarienne avant travail n'était pas augmenté : ORa = 0.59 (0.18 – 1.95) ;  $p=0.39$ .

- Pour la fin d'accouchement, en fixant comme référence l'accouchement spontané par voie basse, on ne retrouvait pas d'augmentation de la fréquence des extractions instrumentales : ORa = 0.86 (0.34 – 2.14) ;  $p = 0.75$ , ni des césariennes : ORa = 0.92 (0.43 – 1.99) ;  $p=0.92$ .

## **5. DISCUSSION**

### **5.1 Forces et limites de notre étude**

#### 5.1.1 Forces de l'étude

Notre étude présentait certaines forces qui résidaient dans sa conception et dans la représentativité des échantillons étudiés par rapport à la population générale.

##### 5.1.1.1 Conception de l'étude

Il s'agissait d'une étude réalisée sur une courte période, entre novembre 2008 et avril 2010 dans un seul service d'AMP. Cela garantissait l'homogénéité des protocoles de stimulation et des techniques utilisées en laboratoire pour la réalisation des FIV, à la différence des méta-analyses. Une telle étude n'avait jamais été réalisée auparavant dans le service de Biologie de la Reproduction du CHU de Nantes, elle est donc innovante.

Le nombre de cas étudiés (102) était assez important compte-tenu de l'activité du service (275 grossesses obtenues dans l'année). Ceci permet d'avoir un reflet satisfaisant de la population des patientes qui y sont suivies.

Le caractère prospectif de l'étude a limité les biais de mémorisation et le nombre de données manquantes dans les fichiers de suivi de grossesse. Le faible taux de réponses des

correspondants extérieurs nous a contraints à inclure 51.0% des témoins au CHU de Nantes, ce qui nous a permis de limiter le nombre de dossiers de témoins incomplets.

Le caractère comparatif de l'étude, avec un appariement de chaque cas à 2 témoins, constituait une stratégie efficace pour explorer l'association entre de nombreuses variables (IMC, type d'infécondité,...) et des événements relativement rares comme la prématurité et le RCIU. L'appariement sur l'âge a permis de supprimer l'influence importante de cette variable sur les issues de grossesses.

L'inclusion des patientes présentant une grossesse après une FIV a été réalisée à 8 SA, permettant de s'affranchir de l'excès de morbidité lié au phénomène de « vanishing twin » décrite par Pinborg et al. (28). Ces auteurs ont en effet montré que si l'échographie précoce mettait en évidence 2 activités cardiaques, mais que la grossesse aboutissait à la naissance d'un seul enfant (survivant d'un co-jumeau disparu), le poids et le terme de naissance étaient significativement plus faibles que pour un singleton :  $p < 0.001$ . De même, les incidences de la prématurité et de la grande prématurité étaient significativement plus importantes :  $p = 0.03$  et  $p = 0.02$ . La mortalité néonatale était également plus fréquente :  $p < 0.001$ . Au contraire, si l'échographie de 8 SA retrouvait une seule activité cardiaque ou une activité cardiaque accompagnée d'un sac gestationnel vide ou d'un embryon sans activité cardiaque, seul le poids de naissance variait ( $p = 0,02$ ). La méthodologie choisie pour notre étude nous a permis d'éliminer ce biais.

#### 5.1.1.2 Représentativité de l'échantillon

Notre groupe cas présentait des caractéristiques similaires à la population des femmes prises en charge en FIV en France. L'âge moyen des patientes de notre groupe FIV était proche des données nationales :  $31.3 \pm 3.9$  ans vs  $33.2 \pm 4.6$  ans (29). La technique la plus utilisée était l'ICSI: 66.7% contre 33.3% de FIV classique. Cette répartition est une tendance nationale puisqu'en 2007, 61% des cycles réalisés l'étaient pour des ICSI (1). L'indication la plus fréquente de FIV ou d'ICSI dans le groupe étudié était l'étiologie masculine isolée (44.2%). Ceci est comparable aux données de FIVNAT en 2002: 56.5% (12).

Cependant, la durée d'infertilité était plus faible dans notre étude qu'au niveau national : 3.4 ans contre 4.8 ans (12). Les protocoles de stimulation utilisés dans notre étude étaient différents de ceux publiés au niveau national. Dans notre étude, les protocoles antagonistes

étaient les plus utilisés (57.0%). Les données nationales donnaient une majorité de protocoles agonistes longs : 66.3%. Les dernières données nationales retrouvées sont celles de FIVNAT en 2002. Entre 1998 et 2002, la part représentée par les protocoles agonistes tend à diminuer, passant de 97.2% à 79.6%. Cette diminution s'est faite au profit des protocoles antagonistes dont la part est passée de 0.3% à 18.7% au cours de la même période (12).

Si l'on comparait notre groupe témoin à la population générale française, la répartition du rang de parité était la suivante : rang 0 dans 35.0% et 43.7% respectivement, rang 1 dans 38.9% et 34.5%, rang 2 dans 17.2% et 14.1%, rang 3 et plus dans 8.9% et 7.6% (17). Cette répartition était assez similaire dans ces deux populations. Dans notre étude, le groupe des moins de 20 ans n'était pas représenté puisque ces patientes présentent rarement une infertilité correspondant à la définition de l'OMS. Dans la population générale, 2.3% des mères avaient moins de 20 ans (17). Le groupe des 35-39 ans était sur-représenté : 21.6% vs 13.8% de la population générale. Ceci était la conséquence de l'appariement des témoins aux cas sur le critère de l'âge (17). Le temps d'attente avant obtention de la grossesse dans le groupe témoin était comparable à celle retrouvée dans la dernière étude périnatale française (17). Dans ces deux populations, le TAG était respectivement de 1 mois dans 30.5% et 26.8% des cas, 2 à 6 mois dans 47.4% et 13.4%, 7 à 12 mois dans 14.7% et 14.8% et 13 à 24 mois dans 6.3% et 5.6% des cas. L'incidence de la prématurité dans le groupe témoin a été de 5.9%. Ce taux était comparable aux 5.5% retrouvés dans la région Ouest en 2003 (17). Malgré le mode d'inclusion des témoins, l'échantillon de témoins était représentatif de la population française pour ce critère.

#### 5.1.1.3 Comparabilité des 2 groupes

Nos deux populations étaient comparables sur la majorité des caractéristiques précisées. En particulier, l'appariement sur l'âge qui constituait la particularité du mode de sélection de nos témoins a été réellement effectif ( $p=0.49$ ). La proportion des femmes fumeuses était comparable dans les deux groupes ( $p=0.34$ ). Le tabagisme maternel a été identifié comme étant le facteur de risque d'hypotrophie fœtale le plus important (30). Le RCIU est alors harmonieux et lié à l'hypoxie chronique due à la formation de carboxyhémoglobine ainsi qu'à la vasoconstriction des artères utérines et ombilicales due aux pics de nicotine. Le tabagisme est également à l'origine du doublement du risque d'accouchement prématuré (30). Dans ce

cas, l'accouchement prématuré est le plus souvent secondaire à la rupture des membranes avant terme qui est deux fois plus fréquente et même trois fois plus fréquente avant 34 SA, chez les fumeuses que dans la population générale. Parmi les hypothèses physiopathogéniques de ce phénomène, l'augmentation locale de la concentration du Platelet Activating Factor (PAF) qui stimule la production de prostaglandines, l'augmentation des chorioamniotites et l'hypoxie membranaire secondaire à la vasoconstriction ont été évoquées (30).

La corpulence des patientes de nos deux groupes était également comparable ( $p=0.20$ ). Il a été démontré qu'en cas de surpoids modéré, la fréquence de l'hypertension artérielle (HTA) était multipliée par 3,6 à 3,7 et celle de la pré-éclampsie par 1,5 à 1,9 (31). En cas d'obésité, l'incidence de l'HTA était multipliée par un facteur de 2,3 à 30 et celle de la pré-éclampsie de 1,6 à 5,7 selon les travaux (31). Malgré cet excès de risque de pathologie vasculo-rénale gravidique, l'incidence du RCIU chez les femmes obèses était généralement inférieure de moitié à celle retrouvée dans les groupes témoins de l'étude. Ce phénomène a été expliqué par la mobilisation de réserves endogènes assurant des apports fœtaux suffisants malgré une éventuelle réduction des flux placentaires chez les patientes obèses (31).

La répartition des catégories socioprofessionnelles était similaires dans nos deux groupes d'étude ( $p= 0.57$ ). Il a été montré une influence de ces catégories sur la morbidité périnatale et en particulier sur les risques de prématurité et de RCIU (32). Pour ces deux indicateurs de santé, les femmes agricultrices, artisanes ou commerçantes avaient la situation la plus défavorable.

Ces facteurs confondants en matière de pronostic obstétrical étaient ainsi comparables dans nos deux groupes.

En revanche, la parité des patientes de notre groupe témoin était significativement plus élevée que dans le groupe cas ( $p=10^{-8}$ ). La parité étant corrélée au risque de prématurité et de pré-éclampsie, il pourrait exister un biais entraînant la majoration de l'incidence de la prématurité et de la pré-éclampsie dans le groupe témoin (25). Un appariement des témoins sur l'âge et la parité aurait été plus pertinent mais de réalisation difficile compte-tenu de la durée de la période d'étude. Notre analyse multivariée avec ajustement sur la parité n'a cependant pas montré de différence significative entre les 2 groupes en termes de prématurité ou de pré-éclampsie.

## 5.1.2 Limites de l'étude

Notre étude a présenté certaines limites. Celles-ci étaient liées à la taille de l'échantillon étudié, au protocole choisi, aux caractéristiques des patientes dans les deux groupes ou au mode de recueil des données.

### 5.1.2.1 Faible puissance

Du fait du délai limité que nous nous étions fixé pour l'inclusion des patientes, la puissance de l'étude, calculée a posteriori, était faible (15%). Dans l'hypothèse où nous aurions voulu faire passer le risque de prématurité de 5.8% dans la population générale à 7.3% dans la population de FIV, avec un risque de 1<sup>ère</sup> espèce de 5% et une puissance de 80%, il aurait fallu inclure 3000 patientes dans le 1<sup>er</sup> groupe et 6000 dans le second. Seule une étude multicentrique sur le même modèle ou la mise en place d'un registre des grossesses obtenues par FIV et sa comparaison à la population générale permettrait d'obtenir une telle puissance. Les données individuelles sur les FIV sont enregistrées en France depuis 1986 par l'association professionnelle FIVNAT, pour évaluer cette activité. Les données de FIVNAT sont présentées sur le site internet de l'association (<http://perso.wanadoo.fr/fivnat.fr/>). Le recueil et l'analyse des données sont placés sous la direction d'un épidémiologiste. La dernière mise à jour du site date de mai 2005 et les dernières études portent sur l'année 2002. Les données périnatales françaises les plus récentes datent de 2003 (17). C'est dire la difficulté de colliger et d'interpréter ce type de données en temps réel. Depuis 1998, l'organisme « Follow up » a organisé de façon prospective une base de données concernant le suivi des enfants nés après une AMP. Cette base, alimentée actuellement par 39 centres volontaires parmi les 100 centres d'AMP français, recense également le déroulement des grossesses. Elle ne prévoit pas de comparaison avec des grossesses spontanées. Dans cette base de données figurent actuellement 20308 enfants issus de grossesses uniques. L'exploitation des données de la base n'a pas encore donné lieu à une publication internationale.

### 5.1.2.2 Limites du protocole de l'étude

Nous avons choisi d'inclure les cas à 8 SA et les témoins à 12 SA. Cette stratégie nous a permis de sélectionner les grossesses évolutives et d'étudier leurs complications. En revanche, nous n'avons aucune donnée sur les taux de fausses couches au premier trimestre de la grossesse. Il aurait pu être intéressant de comparer ces taux dans les deux groupes. De même, il aurait pu être judicieux de pouvoir mettre en parallèle les taux de métrorragies du premier trimestre et les taux de fausses couches. C'est un des écueils de notre étude.

Notre étude portant sur les facteurs de morbidité périnatale, nous avons exclu toutes les grossesses qui se sont interrompues avant 22 SA ou qui ont abouti à la naissance d'un enfant de moins de 500 grammes, suivant les critères de l'OMS. D'après ce protocole, 2 des 104 patientes sélectionnées initialement dans la population de FIV et 1 des 208 témoins ont été exclus en cours de grossesse en raison d'une interruption médicale de grossesse. Cela nous a conduits à sous-estimer les incidences d'anomalies chromosomiques et de RCIU dans nos échantillons.

### 5.1.2.3 Groupe FIV

Au moment de l'élaboration du protocole de notre étude, nous avons choisi d'exclure les grossesses obtenues par transfert d'embryon congelé (TEC), réduisant ainsi la taille de notre groupe « cas ». Nous avons supposé que les issues de ces grossesses pouvaient être différentes de celles obtenues après transfert d'embryon(s) frais. L'étude de Belva et al., publiée durant la période de notre étude, a montré l'absence de différence en terme de prématurité et de poids de naissance entre les grossesses obtenues par transfert d'embryon(s) frais et celles obtenues par TEC (33). L'effectif de notre étude aurait donc pu être plus conséquent.

La population des couples bénéficiant d'une FIV est hétérogène de par la durée d'infertilité, et surtout, l'étiologie de cette infertilité. Les complications obstétricales attendues varient en fonction de cette étiologie comme nous le détaillerons plus loin. Dans notre population, une large partie des indications de FIV était masculine (44.2%). Du fait de la taille limitée de notre échantillon, il a été impossible d'étudier séparément les complications obstétricales pour chaque indication de FIV. Les résultats de cette étude doivent donc être pris avec précaution et les informations délivrées aux couples candidats à la FIV doivent être adaptées à chaque situation clinique particulière.

#### 5.1.2.4 Mode de sélection des témoins

Selon notre protocole, l'inclusion des témoins devait être réalisée de façon prospective en début de grossesse par le médecin ou la sage-femme référent de chaque patiente « cas ». Les fichiers de suivi de grossesse nous ont été communiqués après l'accouchement et certains formulaires de consentement signés par les patientes « témoins » ne nous ont pas été adressés. Certains correspondants ont pu être tentés d'inclure des patientes dont ils connaissaient l'issue de grossesse au moment de la visite du post-partum. Nous ne pouvons certifier le respect du protocole d'inclusion des témoins pour toutes les patientes.

#### 5.1.2.5 Biais induits par le mode de recueil des données

Certaines issues de grossesse ont été recueillies par entretien téléphonique avec les femmes ou les médecins correspondants après l'accouchement. Ceci peut être à l'origine de biais. D'abord un biais de rappel ou de mémorisation de certaines données comme le temps d'attente avant la grossesse (TAG) ou la survenue de métrorragies au cours du premier trimestre de grossesse. Ensuite un biais de « bonne foi » car nous n'avons aucun moyen de vérifier les déclarations des patientes. Enfin, un biais de notification comme pour l'existence de métrorragies en début de grossesse qui peuvent avoir été signalées plus spontanément dans le groupe FIV, surestimant ainsi la différence d'incidence entre les deux groupes.

## 5.2 Comparaison de nos résultats avec les données de la littérature

### 5.2.1 Prématurité

Nos taux de prématurité et de grande prématurité après FIV, 8.8% et 1.0%, sont légèrement plus faibles que ceux retrouvés par FIVNAT pour les grossesses uniques, respectivement 10.8% et 2.9% (terme inférieur à 33 SA) (12).

Une étude rétrospective française sur le même sujet a été réalisée récemment au CHU Jean Verdier de Bondy. Elle a porté sur une période de 6 ans et a comparé 13 177 grossesses spontanées uniques à 127 grossesses issues de FIV et 101 grossesses issues d'ICSI. Elle n'a pas encore été publiée, mais ses résultats sont comparables aux nôtres. Elle a retrouvé des taux de prématurité de 5.8%, 7.4% et 8.9% respectivement pour les singletons issus de grossesses spontanées, de FIV et d'ICSI. Pour la grande prématurité, ces taux étaient de 1.0%, 4.1% et 1.0% (34).

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative d'incidence de prématurité entre nos 2 groupes. Cela peut être dû à l'absence réelle de différence ou seulement au manque de puissance de notre étude. Deux études portant sur des populations plus nombreuses que les nôtres sont arrivées aux mêmes conclusions que nous. La première était celle d'Ochsenkühn et al., qui a comparé 322 grossesses uniques obtenues par FIV à 322 grossesses spontanées (35). Elle a retrouvé des taux de prématurité dans les 2 groupes trois fois supérieurs à ceux retrouvés dans la population française: 16 et 17% contre 5.0% (17). Dans cette étude, l'incidence de la prématurité était comparable dans les groupes FIV et témoin (35). Une autre étude conduite par Shevell et al. n'a pas retrouvé de différence significative en termes d'incidence de prématurité en cas de FIV (36). Il s'agissait d'une importante étude prospective multicentrique réalisée entre 1999 et 2002 (36). Elle a permis la comparaison de 34 286 grossesses spontanées à 554 grossesses issues de FIV. Les incidences de prématurité retrouvées par les auteurs étaient proches des nôtres : 6.9% en cas de FIV contre 5.2% en cas de grossesse spontanée. L'augmentation du risque de prématurité après FIV n'était pas significative : OR=1.5 (1.0-2.2), p=0.07.

Pourtant, d'autres études portant sur de grandes populations, reprises dans quatre méta-analyses ont retrouvé une augmentation de la prématurité et de la grande prématurité après

FIV. La méta-analyse de Jackson et al. a recensé 14 études pertinentes sur le sujet entre 1978 et 2002 (4). Ces études tenaient compte de l'âge maternel et de la parité et regroupaient au total 12 114 grossesses uniques issues de FIV. Les auteurs ont retrouvé une incidence globale de la prématurité de 11.5% dans le groupe FIV contre 5.3% dans la population générale. L'odds ratio était donc de 1.95 (1.73-2.20). Si l'on s'intéressait aux cinq études de méthodologie scientifique supérieure, on retrouvait un excès de risque de prématurité spontanée : OR=2.09 (1.65-2.65).

En 2004, Mc Govern et al. ont colligé 27 articles parus entre 1985 et 2000 sur le même sujet (37). Ils retrouvaient un risque relatif de prématurité de 1.98 (IC 1.77-2.22) pour les grossesses uniques issues de FIV. Cependant, les auteurs soulignaient la diversité des types d'études et la grande hétérogénéité des risques relatifs des différentes études (de 0.67 à 8.00).

Une autre méta-analyse portant sur le risque de prématurité pour les grossesses uniques issues de FIV a été publiée la même année (38). Parmi les 17 études datant de 1985 à 2000 recensées par Helmerhorst et al., seules 7 études figuraient également dans la méta-analyse de Mc Govern et al.. Parmi ces 17 études, 12 étaient appariées. Elles donnaient un risque de prématurité de 11.4% contre 6.1% pour les grossesses spontanées. Le risque relatif était de 2.04 (1.80-2.32). Les auteurs n'ont pas pu différencier la prématurité spontanée de la prématurité induite. Ils pondéraient leurs résultats en précisant que 54% des cas de grossesses uniques obtenues par FIV étaient issus d'une seule étude néerlandaise et que les choix de critères d'appariement de certaines études pouvaient être discutables.

Une méta-analyse plus récente, conduite par Mc Donald et al., a étudié les incidences de prématurité et de faible poids de naissance (<2500g) (6). Les auteurs ont sélectionné 17 études publiées entre 1978 et 2008. Au total, 31 032 grossesses uniques issues d'une FIV et 81 119 grossesses uniques débutées spontanément ont été étudiées. Les auteurs montraient une augmentation de la prématurité (RR=1.84, IC 1.54-2.21) et de la prématurité spontanée (RR=2.05, IC 1.44-2.91) en cas de FIV.

Très récemment, une étude prospective s'intéressant exclusivement aux nullipares a été publiée par Wisborg et al. (39). Elle a comparé les issues de 730 grossesses uniques issues de FIV à celle de 16 464 grossesses spontanées. L'incidence de la prématurité dans les deux groupes a été respectivement de 7.8% et 5.2%. L'OR était ainsi de 1.55 (1.17-2.05), restant stable après ajustement sur l'âge maternel, l'IMC, le niveau d'éducation, le statut marital et la consommation de toxiques (1.53 (1.15-2.04)).

Concernant la grande prématurité, les résultats divergent en fonction des méta-analyses. En se basant sur 4 études, Jackson et al. ont relevé un OR de 3.10 (2.00-4.80) (4). Ce résultat est proche de celui retrouvé par Helmerhorst et al. : OR= 3.27 (2.03-5.28), de Mc Donald et al. : RR=2.27, (IC : 1.73-2.97) et de Wisborg et al. : OR= 2.32 (1.21-4.46) et ORa= 2.33 (1.17-4.65) (6, 38, 39). Dans cette dernière étude, l'incidence de la grande prématurité était de 1.5% vs 0.6. Au contraire, Mc Govern et al ont conclu à l'absence de différence des incidences de la grande prématurité après FIV : RR=2.49 (0.86-7.21) (37).

Ces méta-analyses mêlent des études récentes et d'autres datant des débuts de la FIV, en occultant les modifications des protocoles de stimulation et de culture des embryons. Les populations observées dans les méta-analyses ne sont pas directement comparables à la nôtre puisque les grossesses y sont obtenues dans la majorité des cas par FIV classique et dans quelques cas par transfert de gamètes intra-tubaire. Ce n'est pas le cas de notre étude puisque la majorité des grossesses a été obtenue par ICSI et que le transfert de gamètes intra-tubaire n'est pas pratiqué dans notre centre. Cependant, nous n'avons pas mis en évidence de différence entre les grossesses après FIV et après ICSI dans notre population.

Pour tenter d'expliquer cet excès de risque de prématurité après FIV, certains ont avancé l'hypothèse de l'erreur fréquente dans l'estimation du terme des grossesses spontanées qui majorerait l'incidence de la prématurité dans le groupe FIV (40). Si cette hypothèse était acceptable pour les études anciennes, elle ne l'est plus depuis l'amélioration de l'échographie et de la précision de celle-ci au 1<sup>er</sup> trimestre. L'excès de risque de menace d'accouchement prématuré et d'accouchement prématuré après FIV peut être rapporté à certaines étiologies de l'infertilité. C'est le cas des causes d'infertilité utérine comme le DES syndrome, les utérus unicornes ou cloisonnés qui sont également des facteurs de risque d'accouchement prématuré (25). Cependant, ces formes cliniques restent rares. Dans notre population, aucun cas ne présentait d'infertilité de ce type.

### 5.2.2 Poids de naissance et RCIU

Le poids de naissance moyen retrouvé dans notre groupe FIV était proche de celui de FIVNAT : 3151 g  $\pm$  581 vs 3181 g  $\pm$  520 (29). Dans notre population, le poids de naissance moyen était comparable dans les deux groupes ( $p=0.12$ ). L'étude française constatait le même phénomène pour des poids de naissance moyens compris entre 3111 et 3234 g (34). D'autres auteurs ont pourtant retrouvé une différence significative en termes de poids de naissance entre les grossesses issues de FIV et les grossesses spontanées. C'était le cas d'Ochsenkühn et al.: 3071 g vs 3172 g ( $p<0.04$ ) (35). L'étude de Buckett et al. qui comparait 133 grossesses uniques issues de FIV, 104 d'ICSI à 338 spontanées retrouvait des résultats du même ordre avec des poids de naissance moyens de 3209 g, 3163 g et 3260 g respectivement ( $p=0.048$ ) (7). Bien que la différence de poids observée entre les groupes ait été statistiquement significative dans ces études, les conséquences cliniques d'une variation de poids de 100 grammes chez un nouveau-né de plus de 3000 grammes à terme sont inexistantes. D'autre part, dans ces deux études, les taux de poids de naissance inférieurs à 2500g et 1500g étaient comparables (7, 35).

Dans notre étude, le taux de RCIU dans le groupe FIV était plus faible que celui retrouvé dans la population nationale des FIV : 7.1% vs 14.5% (12). Ces valeurs nationales reflètent la période 1998-2002. On peut supposer, comme Schieve et al. que la systématisation récente de l'écho-guidage des transferts embryonnaires a permis d'améliorer les conditions d'implantation des embryons dans l'utérus (41). Ainsi, pour les FIV réalisées en 2010, la placentation, la croissance fœtale et donc, le taux de RCIU seraient plus proches de celles d'une grossesse spontanée. Nous avons constaté des taux de RCIU comparables dans les deux groupes : 7.1 et 6.6% d'après la référence AUDIPOG ( $p=0.87$ ). D'autres auteurs ont relevé des risques similaires. Shevell et al. ont retrouvé un OR de RCIU de 0.57 (IC 0.1-2.2),  $p=0.39$  entre 554 grossesses issues de FIV et 34286 grossesses spontanées (36). Les taux de RCIU selon Kramer étaient de 0.9% et 1.1% respectivement où nous nous avons 2.0 et 2.9% (36). Dans la méta-analyse de Helmerhorst et al., les études non appariées retrouvaient également

des risques similaires de RCIU : RR=1.46 (0.98-2.15) (38). A l'inverse, dans les études appariées, il existait une différence significative : RR=1.40 (1.15-1.71) (38). La méta-analyse de Jackson et al., retrouvait des résultats du même ordre parmi les 7 études regroupant 1889 grossesses uniques issues de FIV et traitant du risque de RCIU (4). L'incidence du RCIU était de 14.6% dans le groupe FIV contre 8.9% dans la population générale, soit un OR de 1.60 (1.25-2.04). Dans la méta-analyse de Mc Donald et al., le RR était un peu plus faible : 1.45 (IC 1.04-2.00) (6).

Dans ces méta-analyses, le RCIU était défini comme un poids de naissance inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile sans préciser la référence utilisée. Les références utilisées peuvent varier d'un pays à l'autre. Les méta-analyses regroupent des études réalisées dans différents pays, il est donc difficile d'interpréter des incidences globales calculées dans ce type de publication.

Au total, la différence du poids moyen à la naissance entre les nouveau-nés issus de FIV et ceux issus de grossesses spontanées, si elle existe, n'a pas de significativité clinique. Les résultats concernant le RCIU sont contradictoires, mais leur interprétation est rendue difficile par la variété des références utilisées dans les différentes études.

### 5.2.3 Pré-éclampsie

Les taux de pré-éclampsie relevés dans notre étude étaient ceux habituellement retrouvés et ne différaient pas en fonction du groupe : respectivement 3.0 et 1.0% (p=0.20). L'étude d'Allen et al. n'a pas retrouvé de différence d'incidence de pré-éclampsie entre le groupe FIV et le groupe témoin : 4.1% et 5.7% respectivement (4). De même, dans l'étude française, aucune différence significative n'a été constatée (34).

Au contraire, Shevell et al. ont retrouvé une augmentation importante de l'incidence de la pré-éclampsie dans leur groupe de FIV : ORa=2.7 (1.7-4.4) (36). Les 8 études retenues dans la méta-analyse de Jackson et al. montraient également une augmentation du risque de pré-éclampsie en cas de grossesse unique issue de FIV : OR=1.55 (1.23-1.95) (4).

Une étude de Källén et al. a porté sur 10 087 grossesses uniques obtenues par FIV comparées à des grossesses spontanées avec appariement sur l'âge, l'année de l'accouchement et la parité

(40). Elle a retrouvé une faible augmentation du risque de pré-éclampsie: OR=1.2 (IC 1.1-1.3). Chez les primipares, ce risque était majoré: OR= 1.35 (IC 1.24-1.46).

Si l'âge plus élevé et la parité plus faible des patientes prises en charge en FIV peuvent expliquer cette augmentation de risque de pré-éclampsie, l'étiologie de l'infertilité peut également influencer sur ce risque. Woldringh et al. ont étudié la relation entre la diminution de la réserve ovarienne et l'incidence de la pré-éclampsie (42). Ils ont comparé rétrospectivement 41 cas de patientes ayant présenté une pré-éclampsie après une FIV ou une ICSI à 82 témoins appariés sur le type de traitement, le nombre de fœtus, la parité, l'âge, l'IMC, la race, le tabagisme, l'indication de FIV et la durée d'infertilité. Ils ont constaté que les patientes cas avaient reçu des doses de FSH plus importantes que les témoins. De même, les doses de FSH par ovocyte et par follicule étaient supérieures dans le groupe cas. Ils en déduisaient qu'une faible réponse ovarienne à la FSH et donc, une réserve ovarienne faible, était associée à une augmentation du risque de pré-éclampsie. Les auteurs nuanciaient leurs conclusions en précisant que le taux de pré-éclampsie dans leur population (4.4%), et l'effectif étudié étaient faibles et que les patientes présentant un IMC supérieur à 32 kg/m<sup>2</sup> avaient été exclues. Ils ajoutaient que les études cas-témoins avaient tendance à surestimer les relations trouvées entre deux facteurs.

D'autres auteurs ont recherché un lien entre la survenue d'une pré-éclampsie et un SOPK (43). Ils ont réalisé une étude rétrospective comparant 81 cas de patientes présentant un SOPK à 81 témoins appariés sur l'âge et la parité. Ils ont retrouvé une augmentation du risque de pré-éclampsie en cas de SOPK (p=0.02). Ils précisaient que cet excès de risque ne pouvait être dû à des différences d'IMC, ou de traitement. Il s'agissait là encore d'une étude portant sur un faible effectif dont les conclusions mériteraient d'être confirmées.

#### 5.2.4 Mode d'accouchement

Le début du travail a été spontané pour 76.0% et 74.5% respectivement dans nos deux groupes. Ces taux sont supérieurs à ceux retrouvés dans l'enquête périnatale française (67.8%) (17). En revanche, nos taux de déclenchement du travail, respectivement 18.0 et 18.7% sont proches de celui retrouvé dans la région Ouest : 20.3%. Nos taux de césariennes (18.8% et 13.3%) sont également voisins de celui de la région Ouest (18.9%). Nous n'avons

pas retrouvé d'augmentation du risque de déclenchement du travail, ni de césarienne, ni même d'extraction instrumentale après FIV. D'autres études, comme celle de Ochsenkühn et al., ont constaté le même phénomène (35). Schieve et al. ont précisé qu'en dehors des cas particuliers des FIV avec don d'ovocytes et des infertilités de cause utérine, il n'y avait pas de réelle association entre la FIV et l'accouchement par césarienne : RR=1.1 (1.00-1.3) (44). Dans ces deux études, les taux de césariennes étaient très supérieurs aux nôtres.

Certaines études ont néanmoins retrouvé une augmentation des déclenchements du travail en cas de grossesse unique obtenue par FIV. C'est le cas de la méta-analyse de Jackson et al. dans laquelle l'OR était de 1.16 (IC 1.02-1.31) sur 7 études (4). Ces auteurs ont retrouvé également une augmentation du risque de césarienne programmée OR= 1.92 (1.49-2.48), et de césarienne en urgence OR= 1.47 (1.09-1.98). Le risque global de césarienne était ainsi majoré : OR= 2.13 (1.72-2.63). Helmerhorst et Shevell ont également retrouvé une augmentation du risque de césarienne : RR= 1.54 (1.44-1.66) et ORa= 2.3 (1.8-2.9) respectivement (36, 38).

L'étude de Källén et al. a également retrouvé une augmentation des déclenchements du travail à terme après FIV, 18% vs 9.4% ainsi qu'une augmentation du taux de césarienne : OR=2.31 (IC 2.19-2.44) (7). Le risque de césarienne variait dans le même sens que la parité, mais diminuait avec l'âge de la patiente. Une autre étude retrouvait une augmentation significative du taux de césariennes en cas de FIV ou ICSI par rapport aux grossesses spontanées avec des taux élevés dans les 2 groupes : 36% vs 26% ( $p<0.05$ ) (45). Ces deux dernières études n'ont pas retrouvé d'augmentation du risque d'extraction instrumentale en cas de FIV.

Certains auteurs ont évoqué un seuil d'intervention obstétricale plus bas en matière de déclenchement de l'accouchement et de césarienne dans la population de femmes infertiles. Ils ont rapporté ce phénomène à l'anxiété entourant ces grossesses et à l'influence des antécédents d'infertilité sur la prise de décision du clinicien (36, 46, 47).

Dans une étude rétrospective comparant 88 grossesses spontanées à 88 grossesses obtenues par FIV, Apantaku et al. ont retrouvé des taux de césariennes en urgence de 9 et 19.3% respectivement (47). L'indication de la césarienne était la suspicion d'une souffrance fœtale pour 18% des grossesses spontanées contre 50% des grossesses FIV. Cependant, dans cette population, le pH au scalp n'avait été prélevé que dans 2 cas. Les auteurs expliquaient que l'anxiété des parents et de l'obstétricien concernant le bien-être de ce « précieux bébé » était à

l'origine de l'augmentation du taux de césariennes. Ils encourageaient d'ailleurs les obstétriciens à réaliser un pH au scalp en cours de travail dans les mêmes conditions que pour les grossesses spontanées afin d'éviter une augmentation du taux de césariennes en urgence dans cette population déjà très médicalisée.

### 5.2.5 Métrorragies

Nous avons retrouvé une augmentation du risque de métrorragies dans notre groupe FIV : 13.7% contre 4.4% dans le groupe témoin,  $p < 0.05$ . Dans notre étude, l'abondance des métrorragies n'a pas été précisée. Le taux retrouvé pour les grossesses spontanées est particulièrement faible au regard des données de la littérature (21%) (48). En revanche, l'incidence des métrorragies dans le groupe FIV est proche de celui retrouvé par d'autres auteurs 17.7% (49). Il existe certainement un biais de notification des métrorragies pour le groupe témoin, mais qui ne suffit pas à expliquer une telle différence d'incidences entre nos deux groupes. Une majoration du risque de métrorragies après AMP a déjà été décrite (4) (35). Dans leur étude cas-témoins, Ochsenkühn et al. signalaient un OR de 4.4 (IC 1.2-2.0),  $p = 0.03$  (35). La méta-analyse de Jackson et al. retrouvait un OR de 2.52 (1.93-2.39)(4). Cependant, les auteurs signalaient que la définition des métrorragies variait d'une étude à l'autre, du simple signalement par la patiente à l'épisode de saignement sévère nécessitant une hospitalisation. Une hypothèse pouvant expliquer cette majoration du risque est l'augmentation du risque de placenta prævia : OR=2.87 (1.54-5.37) qui pourrait être secondaire à un traumatisme endométrial lors du transfert embryonnaire (4). L'écho guidage des transferts embryonnaires, tel qu'il est pratiqué dans notre service de façon systématique, a permis de réduire ce risque de traumatisme. Nous n'avons d'ailleurs pas trouvé d'augmentation des anomalies d'insertion placentaire dans notre étude.

Une revue de la littérature a montré, dans la population générale, une association entre la survenue de métrorragies au premier trimestre de la grossesse et celle de certaines complications obstétricales (50). Les auteurs précisaient que des odds ratio supérieurs à 2 rendaient compte d'une significativité clinique pertinente. C'était le cas pour l'hématome rétro-placentaire et les métrorragies du 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de grossesse. Le risque de RCIU était majoré seulement en cas de métrorragies importantes au 1<sup>er</sup> trimestre : OR = 2.6 (1.2-5.6). D'après Weiss et al., la

physiopathogénie de ce RCIU serait une déficience placentaire chronique révélée par les métrorragies du 1<sup>er</sup> trimestre (51).

En cas de métrorragies du 1<sup>er</sup> trimestre, les risques relatifs de prématurité (de 1.3 à 3.1) et de grande prématurité (de 1.6 à 5.3) étaient majorés dans la population générale comme dans la population de FIV. Le risque de prématurité était d'autant plus important que les saignements étaient abondants. Les auteurs expliquaient cet excès de risque de prématurité par la contractilité utérine secondaire aux décollements placentaires révélés par les métrorragies (50).

En revanche, les métrorragies du 1<sup>er</sup> trimestre ne semblaient pas majorer les risques d'hypertension gravidique et de pré-éclampsie (50). Concernant les issues périnatales, cette revue de la littérature a retrouvé une diminution des poids de naissance moyens et une augmentation des risques de poids de naissance inférieurs à 2500 g et 1500 g avec les risques relatifs respectifs suivants : RR= 2.3 (1.9-2.7) et RR = 2.2 (1.3-3.5). D'autres variables comme le score d'Apgar à 5 minutes de vie, l'incidence des morts fœtales in utero et la mortalité périnatale ne semblait pas influencée par la survenue de métrorragies du 1<sup>er</sup> trimestre.

Une étude portant sur les grossesses uniques obtenues par FIV a comparé un groupe de 253 patientes ayant saigné au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse à 1179 patientes « contrôles » qui n'avaient pas saigné (49). Ses conclusions étaient similaires à celles de la revue précédente. Les auteurs ont par ailleurs retrouvé une relation entre le nombre d'embryons transférés et le risque de saignement ( $p < 0.01$ ). Cet élément est à rapprocher du phénomène de « vanishing twin » qui concerne 10% des grossesses uniques à l'accouchement (28).

L'augmentation du risque des métrorragies du 1<sup>er</sup> trimestre des grossesses obtenues par FIV est donc un facteur indépendant de la majoration du risque de complications obstétricales et périnatales décrit dans certaines études.

## 5.2.6 Autres données

Nous n'avons pas retrouvé de différence concernant les autres complications des grossesses ou les autres caractéristiques néonatales. Toutes les études ne s'accordent pas sur ces sujets.

### 5.2.6.1 Déroulement des grossesses

Le dépistage de la trisomie 21 au 2<sup>ème</sup> trimestre par le dosage des marqueurs sériques semble avoir été réalisé plus souvent dans notre population que dans la population française (79.7%) (17). Cependant, cette valeur de référence date de 2003 et on peut penser que depuis 7 ans, les comportements des femmes et des soignants vis-à-vis de la stratégie de dépistage ont évolué. Les modalités de dépistage de la trisomie 21 étant différentes à l'étranger, on ne peut comparer nos résultats aux données de la littérature. On peut essayer d'expliquer le taux plus faible de dépistage dans le groupe FIV par l'envie des couples de vivre une grossesse le plus « naturellement » possible après la phase de conception nécessairement hypermédicalisée.

A la différence de la méta-analyse de Jackson et al. qui a retrouvé une augmentation du diabète gestationnel en cas de FIV avec un OR= 2.00 (1.36-2.99), nous avons retrouvé des incidences similaires dans nos 2 groupes : OR=1.23 (0.52-2.77) (4). Nos conclusions sont comparables à celles de Schieve et al. qui trouvaient des incidences de diabète gestationnel plus faibles que les nôtres (2.93% vs 4.23%), mais sans excès de risque dans la population des FIV (RR =1.4 (0.97-2.1)) (44). Ces auteurs précisait que cette complication était plus fréquente en cas de SOPK en rapport avec une insulino-résistance et une obésité plus fréquente (44). Le diabète gestationnel était retrouvé plus rarement en cas d'infertilité masculine (44). Dans notre étude, les proportions de SOPK et d'infertilité masculine étaient respectivement de 7.8% et 44.2%. Cette répartition peut expliquer nos résultats.

Les taux d'hospitalisation en cours de grossesse relevés dans notre population (9.9% et 9.8%) étaient plus faibles que ceux retrouvés dans la population générale française : 18.6% (17). Nous n'avons pas retrouvé de différence entre nos 2 groupes. Au contraire, Källén et al. ont retrouvé un excès de risque en cas de FIV : 26% vs 12%, soit ORa=2.78 (2.67-2.89) (7). Dans leur étude, 2.4% des patientes ayant eu une FIV ont été hospitalisés pour un syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Les auteurs n'expliquaient pas leurs résultats.

Dans notre étude, la prise de poids en cours de grossesse a été comparable à celle décrite dans la population générale française (17).

#### 5.2.6.2 Nouveau-nés

Les scores d'Apgar des nouveau-nés étaient similaires dans les 2 groupes de notre étude. Ils étaient comparables à ceux relevés dans la population française (17). L'étude de Schieve et al. retrouvait également des scores d'Apgar similaires entre les 2 groupes (44).

Nous n'avons pas trouvé d'augmentation des transferts des nouveau-nés en néonatalogie en cas de FIV. Wisborg et al. ont constaté le même phénomène : OR=1.26 (0.97-1.63), même après ajustement : OR=1.10 (0.84-1.44) (39). Au contraire, les méta-analyses de Jackson et de Helmerhorst ont retrouvé une augmentation de ce risque : respectivement OR= 1.60 (1.30-1.96) et RR= 1.27 (1.16-1.40) (4, 38).

Nous avons relevé 4 et 6 cas de malformations fœtales dans chacun des deux groupes, soit 3.92% et 2.94%. Une récente communication française rapportait un taux de malformations majeures de 4.24% dans une population de 15 162 enfants issus de FIV et d'ICSI entre 2003 et 2007 (52). Les malformations les plus souvent rapportées, sont les malformations cardiaques à type de communication inter ventriculaire et les malformations urogénitales chez les petits garçons. Nous n'avons pas constaté ce type de malformations, mais notre effectif reste faible pour l'étude de l'incidence de problèmes aussi rares.

Au total, nos résultats n'ont pas montré d'augmentation de la morbidité maternelle et périnatale due à la FIV, mais demandent à être confirmés par une étude multicentrique de plus forte puissance.

## 5.3 Facteurs influençant les issues de grossesse après FIV.

Deux types de facteurs pouvant influencer le déroulement des grossesses après FIV ont été étudiés dans la littérature. Il s'agit des facteurs maternels qu'ils soient liés à l'infertilité ou à son étiologie, et des facteurs liés au traitement de FIV.

### 5.3.1 Facteurs maternels

Certains auteurs ont étudié l'influence du temps d'attente avant la grossesse (TAG) sur les issues de grossesse. Parmi eux, Basso et Baird ont réalisé une étude portant sur 55 906 femmes et se sont intéressés à la prématurité, au poids de naissance et au taux de césarienne (53). Pour 11% de la population étudiée, le TAG était supérieur à 12 mois. Dans ce cas, les auteurs ont retrouvé une augmentation de l'incidence de la prématurité avec un OR à 1.46 (IC 1.20-1.76) et 1.93 (IC 1.53-2.43) pour les primipares et les multipares respectivement. Les incidences des faibles poids de naissance à terme et d'accouchement par césarienne étaient augmentées en cas de TAG supérieur à 12 mois, seulement pour les multipares. Les auteurs ont également estimé l'effet du traitement en cas de TAG supérieur à 1 an. Aucun effet du traitement n'a été retrouvé pour les primipares. Pour les multipares, le traitement était lié à une augmentation de la prématurité (OR=1.70 (IC 1.15-2.51)), de la grande prématurité avant 34 SA (OR=2.48 (IC 1.12-5.47)), des faibles poids de naissance à terme (OR=2.48 (IC 1.14-5.38)) et du taux de césarienne en urgence (OR=1.86 (IC 1.37-2.54)). Les auteurs concluaient, comme d'autres, que le traitement en lui-même n'était pas un facteur de risque majeur de complications de la grossesse.

Henriksen et al. ont également étudié le rôle du TAG sur le risque de prématurité dans une population de 12 840 femmes (54). Ils ont retrouvé un taux augmenté pour un TAG supérieur à 12 mois : OR = 1.6 (IC 1.1-2.2). Ils ont ensuite testé plusieurs variables identifiées comme facteurs confondants potentiels. Seuls le tabagisme et la parité ont été retenus. Les métrorragies du premier trimestre, le traitement de l'infertilité et le déclenchement de l'accouchement n'ont pas été identifiés comme influant sur le taux de prématurité.

Dans ces deux études, les auteurs expliquaient l'excès de risque de prématurité par des étiologies communes à l'infertilité et à la prématurité comme les infections à *Chlamydia trachomatis*, le tabagisme féminin, le DES syndrome ou le stress (53, 54). En cas d'infertilité

d'origine utérine, Schieve et al. ont également montré une augmentation du risque de césarienne : 51% contre 31.6% en cas d'infertilité d'une autre origine (44).

D'autres issues de grossesse défavorables peuvent être en rapport avec certaines étiologies d'infertilité. Nous avons déjà détaillé l'augmentation du risque de pré-éclampsie en cas de réserve ovarienne faible (42). En cas de SOPK, une méta-analyse a retrouvé une augmentation du risque de diabète gestationnel (OR= 2.94 ; IC 1.70-5.08) et de pré-éclampsie (OR= 3.47 ; IC 1.95-6.17) (55). Les auteurs précisait que l'excès de risque de diabète gestationnel persistait après exclusion des études dans lesquelles l'IMC des patientes présentant un SOPK était supérieur à celui des témoins. A l'inverse, les études s'intéressant à la pré-éclampsie rapportaient une parité plus faible, et un IMC et un taux de grossesses multiples supérieurs dans le groupe des patients présentant un SOPK par rapport au groupe témoin. Les auteurs n'ont pas pu analyser séparément ces sous-groupes ni isoler l'influence du SOPK sur le risque de pré-éclampsie (55).

Une étude intéressante a recherché l'impact des facteurs maternels et de la technique utilisée sur les issues de grossesse (56). Les auteurs ont étudié 2546 fratries de deux grossesses consécutives, l'une obtenue spontanément, et l'autre obtenue par FIV. Les incidences de la prématurité et de la grande prématurité étaient supérieures dans le groupe FIV par rapport au groupe spontané avec des OR respectifs de 1.69 (IC 1.55-1.85) et 2.21 (IC 1.89-2.59). Au contraire, dans une même fratrie, cette augmentation n'était plus significative : OR respectifs de 1.20 (0.90-1.61) et 1.26 (0.68-2.32). Le même phénomène a été observé pour l'incidence des petits poids de naissance (< - 2 DS) qui était supérieure dans le groupe FIV avec un OR de 1.26 (IC 1.10-1.44). Dans une même fratrie, cet excès de risque disparaissait : OR =0.99 (IC 0.62-1.57). Dans cette étude, la technique de FIV n'avait donc pas d'influence sur l'issue des grossesses.

Ainsi, l'infertilité sous-jacente des couples et son étiologie semblaient être liées aux complications des grossesses obtenues après fécondation in vitro. Certains auteurs ont également recherché une relation entre le traitement de FIV et l'issue des grossesses obtenues.

### 5.3.2 Traitement de FIV

Wisborg et al. ont comparé 4 groupes de femmes de façon prospective : un groupe de 16 464 nullipares fertiles, un groupe de 2009 femmes hypofertiles, un groupe de 877 femmes ayant obtenu une grossesse par stimulation ovarienne ou insémination intra-utérine et un groupe de 730 femmes traitées par FIV(39). L'hypofertilité était définie comme un TAG supérieur à 11 mois. Ils ont constaté des risques de prématurité et de grande prématurité comparables dans les 3 premiers groupes et une augmentation du risque dans le groupe FIV, même après ajustement. Les auteurs concluaient que les différences observées pouvaient être le fait du traitement lui-même.

#### 5.3.2.1 Rôle de la stimulation ovarienne

Certains travaux ont rapporté l'augmentation de la prématurité après FIV à l'augmentation du taux de relaxine (57). Cette hormone peptidique produite par le corps jaune est potentiellement activatrice de la dégradation du collagène. Après une stimulation ovarienne, le taux de relaxine est augmenté durant toute la grossesse. Ce phénomène joue un rôle important dans l'augmentation de l'élasticité cervicale nécessaire à l'effacement et à la dilatation cervicale pendant le travail. Il pourrait être responsable des modifications cervicales prématurées constatées lors de ces grossesses.

D'autres études ont suggéré que la stimulation ovarienne, telle qu'elle était pratiquée dans les protocoles de FIV pouvait nuire à la qualité ovocytaire et diminuer la réceptivité endométriale, altérant ainsi l'environnement d'implantation de l'embryon. Le modèle du syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère (HSO) après FIV a été étudié par Abramov et al. dans une étude multicentrique regroupant 163 patientes (58). Les données obtenues chez ces patientes ont été comparées à celles de la littérature. Les auteurs ont retrouvé une augmentation de l'incidence de la prématurité (27.6% vs 9-17%) et des petits poids de naissance parmi les singletons (34.5% vs 11-14%). Cette étude manque cependant de puissance en raison du faible effectif de grossesses uniques (n=29). D'autre part, les valeurs données dans la population générale des FIV à travers le monde ne sont pas issues de la même population que les femmes présentant une HSO sévère (Israël). La comparaison entre ces deux groupes paraît ainsi discutable et les résultats demandent à être confirmés.

Chung et al. ont également étudié les relations entre l'HSO et la prématurité, les petits poids de naissance et les morts fœtales in utero après le 1<sup>er</sup> trimestre (59). Ils n'ont pas retrouvé de lien significatif entre ces complications et l'HSO (OR=1.52 ; IC 0.26-8.91), ou les protocoles et doses utilisés. L'épaisseur de l'endomètre n'a pas, non plus, semblé être liée à ces complications : OR=1.66 (IC 0.73-3.81).

Pelinck et al. ont également étudié le rôle de l'hyperstimulation ovarienne contrôlée sur les issues des grossesses simples (60). Ils ont comparé deux groupes de patientes prises en charge en FIV. Dans le premier groupe (106 patientes), les patientes bénéficiaient d'un protocole d'hyperstimulation ovarienne contrôlée classique (HSOC) visant à l'obtention de plusieurs follicules de plus de 18 mm. Dans le second groupe (84 patientes), un protocole de cycle naturel modifié (CNM) visait à l'obtention d'un seul follicule de plus de 18 mm. Les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence en terme de complications des grossesses, de taux de prématurité (p=0.55), ni de taux de petits et très petits poids de naissance entre les deux groupes. Ils ont cependant trouvé un poids de naissance moyen supérieur de 134 grammes (p=0.045) dans le groupe CNM par rapport au groupe HSOC après ajustement. Ce poids était comparable à celui des enfants issus de grossesses spontanées. Cette différence, même si elle est significative, n'a pas de conséquence clinique réelle.

La stimulation ovarienne ne semble pas expliquer l'augmentation des risques de prématurité et de RCIU constatées dans la littérature.

#### 5.3.2.2 Micro-injection (ICSI)

Ombelet et al. ont recherché l'influence du mode de fécondation (FIV vs ICSI) sur les issues des grossesses (61). Ils ont comparé rétrospectivement 3974 FIV à 1655 ICSI et ont étudié le mode d'accouchement et les données périnatales. Concernant le mode d'accouchement, ils n'ont observé aucune différence en termes de déclenchement du travail, de taux de césariennes ou de présentation du siège entre les 2 groupes. Concernant les données périnatales, seuls les taux de prématurité étaient significativement différents : 12.4% pour les FIV contre 9.2% pour les ICSI (p<0.001). Les taux de grande prématurité, de petit poids de naissance, de score d'Apgar bas, de transfert en néonatalogie et de malformations congénitales étaient comparables dans les 2 groupes. Les auteurs concluaient à l'absence de différence en termes de morbidité périnatale sévère. Ils expliquaient ce phénomène par la

proportion supérieure de femmes « normales » dans le groupe ICSI dont l'indication était presque exclusivement l'hypofertilité masculine sévère. Au contraire, dans le groupe FIV, la proportion d'infertilité inexplicée était supérieure et pouvait être à l'origine de l'augmentation du risque périnatal.

La technique d'ICSI ne serait donc pas liée à une augmentation des issues défavorables des grossesses.

### 5.3.2.3 Qualité embryonnaire et modalités du transfert

Chung et al se sont intéressés également à la relation entre la qualité embryonnaire et les issues défavorables des grossesses obtenues par FIV (59). Ils n'ont pas montré d'association significative entre ces deux variables.

Daniel et al. ont comparé les placentas de grossesses uniques à terme obtenues après FIV/ICSI et spontanément (62). Ils ont retrouvé une augmentation de l'épaisseur placentaire moyenne et une augmentation des insertions funiculaires anormales dans le groupe FIV. Ainsi, les grossesses uniques obtenues par FIV/ICSI, seraient plus à risque de présenter des vaisseaux *prævia* ou des hémorragies fœtales. Les auteurs ont incriminé le transfert d'embryons multiples et les taux supra-physiologiques de progestérone et d'œstrogènes résultant de la stimulation ovarienne. Ils ont suggéré que le transfert embryonnaire précoce par rapport à l'implantation embryonnaire naturelle pourrait perturber le processus de différenciation polaire du trophoblaste et l'orientation blastocyste-endomètre. Cependant, les auteurs n'ont pas trouvé de traduction clinique à ce phénomène puisque dans leur étude, l'incidence des complications obstétricales, le mode d'accouchement et le score d'Apgar étaient comparables dans les 2 groupes.

Le transfert de deux embryons (DET) a été rendu responsable de l'augmentation de la prématurité et de l'excès de risque de petit poids de naissance dans plusieurs études. Parmi celles-ci, celle de Sutter et al. a retrouvé un OR de prématurité de 1.77 (1.06-2.94) pour le DET par rapport au SET (63). Le risque de petit poids de naissance était également très augmenté : OR=3.38 (1.86-6.12). Les auteurs de cette étude non randomisée expliquaient ce résultat par la présence d'un *vanishing twin* dans 7.0% des DET qui gênait l'implantation et augmentait le risque de fausse couche. Le développement placentaire n'était donc pas optimal, influant sur la croissance fœtale et le poids de naissance.

L'influence de la technique de FIV sur le déroulement des grossesses ne paraît pas univoque. Bien que certaines hypothèses physiopathologiques semblent séduisantes, elles ne sont pas réellement appuyées par des résultats cliniques.

Au total, les excès de risques décrits en cours de grossesse et au moment de la naissance semblent être dus d'avantage aux causes de l'infertilité qu'au traitement de FIV ou d'ICSI. Chaque type d'infertilité présente ainsi ses propres risques obstétricaux. Une conclusion généraliste qui serait applicable à tous les couples candidats à la FIV ne paraît pas adaptée à la variété des situations cliniques. Il pourrait d'autre part exister une part de iatrogénie à l'augmentation des déclenchements des accouchements et des taux de césariennes. Celle-ci serait expliquée par l'angoisse des couples et des obstétriciens qui les prennent en charge.

## 6. CONCLUSION

Notre étude nous a permis de comparer deux groupes de femmes appariées sur l'âge, qui présentaient une grossesse unique et que seuls la parité, le mode de conception et le temps d'attente avant l'obtention de la grossesse différenciaient. Contrairement à notre hypothèse de départ, nous avons constaté que les grossesses uniques issues des FIV réalisées dans le service de Biologie de la Reproduction du CHU de Nantes avaient des issues comparables à celles obtenues spontanément. En particulier, les deux déterminants les plus importants de la morbi-mortalité néonatale, la prématurité et le retard de croissance intra-utérin, ont été aussi fréquents dans les deux groupes. Dans le groupe FIV, la prématurité a été aussi souvent spontanée, qu'induite par une décision médicale. Les incidences de la grande prématurité et de la pré-éclampsie n'ont pas varié significativement d'un groupe à l'autre. Seules les métrorragies, survenant le plus souvent au premier trimestre, ont été plus fréquentes dans le groupe FIV. Le dépistage de la trisomie 21 par le dosage des marqueurs sériques du deuxième trimestre a été plus souvent réalisé dans le groupe FIV. Ses résultats ont été plus souvent anormaux dans le groupe FIV sans entraîner de surplus de prélèvements ovulaires ni révéler plus d'anomalies chromosomiques. Le mode d'accouchement des patientes a été comparable dans les 2 groupes avec une majorité de débuts de travail et d'accouchements spontanés. Les nouveau-nés ont présenté des poids de naissance et des scores d'Apgar comparables dans les deux groupes. L'incidence du transfert du nouveau-né en unité spécialisée a été similaire.

Nos résultats vont à l'encontre de ceux des méta-analyses qui retrouvaient, pour la plupart, une augmentation de la morbi-mortalité maternelle et néonatale, qui restaient cependant dépendants du terrain maternel, et en particulier, des étiologies de l'infertilité. Les particularités méthodologiques des méta-analyses conduisent parfois à la comparaison d'études assez hétérogènes. Le protocole de notre étude a été rigoureusement appliqué, et notre population était comparable à la population française. Il est possible qu'une étude

française multicentrique viendrait confirmer nos résultats à l'échelle nationale, cependant, la puissance de notre étude était insuffisante pour nous permettre de généraliser nos conclusions à plus grande échelle.

Les couples candidats à une prise en charge en FIV dans notre centre seront informés des conclusions de notre étude. Nos résultats ont servi de base à la rédaction d'une fiche informative sur le déroulement des grossesses après FIV (annexe 4). Cette fiche sera remise aux couples lors de la consultation préalable à la tentative. Elle sera commentée par le clinicien et nuancée en fonction de la situation clinique de chaque couple.

D'après nos résultats, il n'y a donc pas lieu de modifier le suivi clinique ou paraclinique des grossesses obtenues par FIV par rapport aux grossesses spontanées. Ainsi, le suivi échographique de ces grossesses se fera au même rythme que celui des grossesses uniques conçues spontanément. Les décisions concernant le mode d'accouchement devront suivre l'arbre décisionnel habituel sans tenir compte du mode de conception. Les couples pourront choisir sans crainte le médecin ou la sage-femme qui suivra la grossesse et envisager la naissance dans la structure de leur choix. Il est important pour des couples dont le parcours d'infertilité est long, de pouvoir accueillir leur enfant de façon aussi naturelle qu'un nouveau-né conçu spontanément. Après une étape de « médicalisation » de son projet parental, le couple pourra se réapproprier la grossesse et se préparer à la naissance de cet enfant tant attendu.

## 7. BIBLIOGRAPHIE

1. Collectif. Rapport annuel 2008: Agence de biomédecine.
2. GTNDO. Fertilité- Infertilité. Groupe Technique National de Définition des Objectifs de Santé Publique/ Direction Générale de la Santé; 2003.
3. McDonald S.D., 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(5):449-59
4. Jackson R.A., Gibson K.A., Wu Y.W., Croughan M.S. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2004;103(3):551-63
5. Mukhopadhaya N., Arulkumaran S. Reproductive outcomes after in-vitro fertilization. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007;19(2):113-9
6. McDonald S.D., Han Z., Mulla S., Murphy K.E., Beyene J., Ohlsson A. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: a systematic review and meta-analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;146(2):138-48
7. Kallen B., Finnstrom O., Nygren K.G., Otterblad Olausson P., Wennerholm U.B. In vitro fertilisation in Sweden: obstetric characteristics, maternal morbidity and mortality. *BJOG.* 2005;112(11):1529-35
8. Collectif. Données non publiées: Réseau « Sécurité Naissance – Naître ensemble » des Pays de la Loire; 2009.
9. Spira A. Infertilité – infécondité. [Consulté le 02/09/10 sur: <http://www.ethique.inserm.fr/ethique/Ethique.nsf/397fe8563d75f39bc12563f60028ec43/a88df534e2cbdfbdc1256586003a98f2?OpenDocument>]
10. Schlosser J., Nakib I., Carre-Pigeon F., Staerman F. Male infertility: definition and pathophysiology. *Ann Urol (Paris).* 2007;41(3):127-33

11. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod. 2004;19(1):41-7
12. FIVNAT. Bilan Définitif 2002. [Consulté le 02/09/2010 sur: <http://fivnat.fr.pagesperso-orange.fr/BILAN2002DEF/bilanliste.htm>]
13. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Les grossesses gémeillaires. Recommandations pour la pratique clinique. 2009: consultable sur : [http://www.cngof.asso.fr/D TELE/RPC%20GEMELLAIRE\\_2009.pdf](http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/RPC%20GEMELLAIRE_2009.pdf)
14. FIVNAT. Evolution du nombre et du taux des grossesses multiples en FIV et en ICSI 2002 [Consulté le 04/09/2010 sur: [http://fivnat.fr.pagesperso-orange.fr/es43\\_mas.htm](http://fivnat.fr.pagesperso-orange.fr/es43_mas.htm)]
15. Thurin A., Hausken J., Hillensjo T., Jablonowska B., Pinborg A., Strandell A., et al. Elective single-embryo transfer versus double-embryo transfer in in vitro fertilization. N Engl J Med. 2004;351(23):2392-402
16. 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(4):464-9
17. Blondel B, Supernant K, du Mazaubrun C, Bréart G. Enquête Nationale Périnatale 2003: INSERM - U. 149; 2005.
18. Centre de documentation et d'éducation à la santé. La grande prématurité. 2005 [Consulté le 28/08/10 sur: <http://www.pediatric-neurology-paris.net/content/view/92/89/>]
19. Zupan Simunek V. Le devenir des prématurés en 2008 en France. [Consulté le 28/08/10 sur: [http://www.reseau-psof.fr/medias/le\\_devenir\\_des\\_pr\\_matur\\_s\\_en\\_france.pdf](http://www.reseau-psof.fr/medias/le_devenir_des_pr_matur_s_en_france.pdf)]
20. Larroque B., Ancel P.Y., Marret S., Marchand L., Andre M., Arnaud C., et al. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. Lancet. 2008;371(9615):813-20
21. AUDIPOG. 2006 [Consulté le 02/09/2010 sur: <http://www.audipog.net/tablostat.php#>]
22. Usher R., McLean F. Intrauterine growth of live-born Caucasian infants at sea level: standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation. J Pediatr. 1969;74(6):901-10
23. Kramer M.S., Platt R.W., Wen S.W., Joseph K.S., Allen A., Abrahamowicz M., et al. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. Pediatrics. 2001;108(2):E35

24. Léger J. Conséquences post-natales à long terme du retard de croissance intra-utérin. Communication aux JTA de Bordeaux 2000.
25. Lansac J., Magnin G. Obstétrique. 5 ed: Elsevier Masson; 2008.
26. HAS. Recommandations professionnelles : Déclenchement artificiel du travail à partir de 37 semaines d'aménorrhée. 2008.
27. Crane J. Le déclenchement du travail à terme. Directives cliniques de la SOGC, vol 107. 2001.
28. Pinborg A., Lidegaard O., la Cour Freiesleben N., Andersen A.N. Consequences of vanishing twins in IVF/ICSI pregnancies. Hum Reprod. 2005;20(10):2821-9
29. FIVNAT. Issue des Grossesse FIV ou ICSI (période 96-99). 2000 [Consulté le 27/07/10 sur: <http://fivnat.fr.pagesperso-orange.fr/bilan2000.grossesse.htm>]
30. HAS. Grossesse et tabac. Conférence de consensus. 2004 [Consulté le 30/08/2010 sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Grossesse\\_tabac\\_court.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Grossesse_tabac_court.pdf)]
31. Galtier-Dereure F., Bringer J. Surpoids maternel et grossesse Diabetes & Metabolism. 1997;3(6):549
32. Saurel-Cubizolles M.J., Blondel B., Kaminski M. Inégalités sociales en santé. La Découverte ed; 2000.
33. Belva F., Henriët S., Van den Abbeel E., Camus M., Devroey P., Van der Elst J., et al. Neonatal outcome of 937 children born after transfer of cryopreserved embryos obtained by ICSI and IVF and comparison with outcome data of fresh ICSI and IVF cycles. Hum Reprod. 2008;23(10):2227-38
34. Marchand E., Poncelet C., Carbillon L., Pharisien I., Chanelles O. Les grossesses issues de l'AMP se compliquent-elles plus que les grossesses spontanées ? Dixièmes Jn'GOF 10/12/09; Paris.
35. Ohsenkuhn R., Strowitzki T., Gurtner M., Strauss A., Schulze A., Hepp H., et al. Pregnancy complications, obstetric risks, and neonatal outcome in singleton and twin pregnancies after GIFT and IVF. Arch Gynecol Obstet. 2003;268(4):256-61
36. Shevell T., Malone F.D., Vidaver J., Porter T.F., Luthy D.A., Comstock C.H., et al. Assisted reproductive technology and pregnancy outcome. Obstet Gynecol. 2005;106(5 Pt 1):1039-45
37. McGovern P.G., Llorens A.J., Skurnick J.H., Weiss G., Goldsmith L.T. Increased risk of preterm birth in singleton pregnancies resulting from in vitro fertilization-embryo transfer or gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis. Fertil Steril. 2004;82(6):1514-20

38. Helmerhorst F.M., Perquin D.A., Donker D., Keirse M.J. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2004;328(7434):261
39. Wisborg K., Ingerslev H.J., Henriksen T.B. In vitro fertilization and preterm delivery, low birth weight, and admission to the neonatal intensive care unit: a prospective follow-up study. *Fertil Steril*. 2010;*In Press*
40. Allen C., Bowdin S., Harrison R.F., Sutcliffe A.G., Brueton L., Kirby G., et al. Pregnancy and perinatal outcomes after assisted reproduction: a comparative study. *Ir J Med Sci*. 2008;177(3):233-41
41. Schieve L.A., Ferre C., Peterson H.B., Macaluso M., Reynolds M.A., Wright V.C. Perinatal outcome among singleton infants conceived through assisted reproductive technology in the United States. *Obstet Gynecol*. 2004;103(6):1144-53
42. Woldringh G.H., Frunt M.H., Kremer J.A., Spaanderman M.E. Decreased ovarian reserve relates to pre-eclampsia in IVF/ICSI pregnancies. *Hum Reprod*. 2006;21(11):2948-54
43. de Vries M.J., Dekker G.A., Schoemaker J. Higher risk of preeclampsia in the polycystic ovary syndrome. A case control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998;76(1):91-5
44. Schieve L.A., Cohen B., Nannini A., Ferre C., Reynolds M.A., Zhang Z., et al. A population-based study of maternal and perinatal outcomes associated with assisted reproductive technology in Massachusetts. *Matern Child Health J*. 2007;11(6):517-25
45. Buckett W.M., Chian R.C., Holzer H., Dean N., Usher R., Tan S.L. Obstetric outcomes and congenital abnormalities after in vitro maturation, in vitro fertilization, and intracytoplasmic sperm injection. *Obstet Gynecol*. 2007;110(4):885-91
46. Pandian Z., Bhattacharya S., Templeton A. Review of unexplained infertility and obstetric outcome: a 10 year review. *Hum Reprod*. 2001;16(12):2593-7
47. Apantaku O., Chandrasekaran I., Bentick B. Obstetric outcome of singleton pregnancies achieved with in vitro fertilisation and intracytoplasmic sperm injection: experience from a district general hospital. *J Obstet Gynaecol*. 2008;28(4):398-402
48. Everett C. Incidence and outcome of bleeding before the 20th week of pregnancy: prospective study from general practice. *BMJ*. 1997;315(7099):32-4
49. De Sutter P, Bontinck J, Schutysers V, Van der Elst J, Gerris J, Dhont M. First trimester bleeding and pregnancy outcome in singletons after assisted reproduction. *Human Reprod*. 2006;21(7):1907-11

50. van Oppenraaij R.H., Jauniaux E., Christiansen O.B., Horcajadas J.A., Farquharson R.G., Exalto N. Predicting adverse obstetric outcome after early pregnancy events and complications: a review. *Hum Reprod Update*. 2009;15(4):409-21
51. Weiss J.L., Malone F.D., Vidaver J., Ball R.H., Nyberg D.A., Comstock C.H., et al. Threatened abortion: A risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(3):745-50
52. Viot G. Risque malformatif après FIV et ICSI : Analyse d'une cohorte de 15162 enfants nés entre 2003 et 2007. XIIèmes journées nationales de la Société de Médecine de la Reproduction Strasbourg. 2010
53. Basso O., Baird D.D. Infertility and preterm delivery, birthweight, and Caesarean section: a study within the Danish National Birth Cohort. *Hum Reprod*. 2003;18(11):2478-84
54. Henriksen T.B., Baird D.D., Olsen J., Hedegaard M, Secher N.J., Wilcox A.J. Time to pregnancy and preterm delivery. *Obstet Gynecol*. 1997;89(4):594-99
55. Boomsma C.M., Eijkemans M.J., Hughes E.G., Visser G.H., Fauser B.C., Macklon N.S. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2006;12(6):673-83
56. Romundstad L.B., Romundstad P.R., Sunde A., von Doring V., Skjaerven R., Gunnell D., et al. Effects of technology or maternal factors on perinatal outcome after assisted fertilisation: a population-based cohort study. *Lancet*. 2008;372(9640):737-43
57. Weiss G, Goldsmith L. T, Sachdev R, Von Hagen S, Lederer K. Elevated first-trimester serum relaxin concentrations in pregnant women following ovarian stimulation predict prematurity risk and preterm delivery. *Obstet Gynecol*. 1993;82:821-8
58. Abramov Y., Elchalal U., Schenker J.G. Obstetric outcome of in vitro fertilized pregnancies complicated by severe ovarian hyperstimulation syndrome: a multicenter study. *Fertil Steril*. 1998;70(6):1070-6
59. Chung K., Coutifaris C., Chalian R., Lin K., Ratcliffe S.J., Castelbaum A.J., et al. Factors influencing adverse perinatal outcomes in pregnancies achieved through use of in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2006;86(6):1634-41
60. Pelinck M-J, Keizer M. H, Hoek A, Simons A. H. M, Schelling K, Middelburg K, et al. Perinatal outcome in singletons after modified natural cycle IVF and standard IVF with ovarian stimulation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;148(2010):56-61
61. Ombelet W., Cadron I., Gerris J., De Sutter P., Bosmans E., Martens G., et al. 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(1):76-85

62. Daniel Y., Schreiber L., Geva E., Amit A., Pausner D., Kupferminc M.J., et al. Do placentae of term singleton pregnancies obtained by assisted reproductive technologies differ from those of spontaneously conceived pregnancies? *Hum Reprod.* 1999;14(4):1107-10
  
63. De Sutter P., Delbaere I., Gerris J., Verstraelen H., Goetgeluk S., Van der Elst J., et al. Birthweight of singletons after assisted reproduction is higher after single- than after double-embryo transfer. *Hum Reprod.* 2006;21(10):2633-7

## **ANNEXES**

## **Annexe 1 : Fichier de suivi des patientes présentant une grossesse FIV**

### **Patiente**

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

### **Grossesse**

Date du transfert embryonnaire :

Date de début de grossesse :

1ère échographie :

LCC :

CN :

Anomalie éventuelle :

Résultats du triple test de dépistage de la trisomie 21 :

aFP :

HCG :

Risque calculé :

Visite du 4<sup>ème</sup> mois :

prise de poids :

TA :

Albuminurie :

Signes fonctionnels d'hypertension artérielle (HTA) :

Hauteur utérine :

Visite du 5<sup>ème</sup> mois :

prise de poids :

TA :

Albuminurie :

Signes fonctionnels d'hypertension artérielle (HTA) :

Hauteur utérine :

Echographie du 2<sup>ème</sup> trimestre :

Biométrie :

BIP :      èp (ème percentile)

PC : èp  
CA : èp  
LF : èp  
Poids fœtal estimé :  
Anomalie morphologique éventuelle  
Position et latéralisation du placenta :  
Dopplers utérins :  
Gauche : IR : Notch : oui, non  
Droite : IR : Notch : oui, non  
Index de résistance ombilical  
Index de résistance de l'artère cérébrale moyenne

Visite du 6ème mois :

prise de poids :  
TA :  
Albuminurie :  
Signes fonctionnels d'hypertension artérielle (HTA) :  
Hauteur utérine :

Visite du 7ème mois :

prise de poids :  
TA :  
Albuminurie :  
Signes fonctionnels d'hypertension artérielle (HTA) :  
Hauteur utérine :  
Diabète gestationnel : oui, non, traitement

Echographie du 3ème trimestre :

Biométrie :  
BIP : èp  
PC : èp  
CA : èp  
LF : èp  
Poids fœtal estimé :  
Anomalie morphologique éventuelle  
Position et latéralisation du placenta :  
Grade de maturation placentaire  
Doppler utérin :  
Gauche : IR : Notch : oui, non  
Droite : IR : Notch : oui, non  
Index de résistance ombilical  
Index de résistance de l'artère cérébrale moyenne

Visite du 8ème mois :

prise de poids :  
TA :  
Albuminurie :  
Signes fonctionnels d'hypertension artérielle (HTA) :  
Hauteur utérine :  
Diabète gestationnel : oui, non, traitement

Visite du 9<sup>ème</sup> mois :

prise de poids :

TA :

Albuminurie :

Signes fonctionnels d'hypertension artérielle (HTA) :

Hauteur utérine :

**Résumé de la grossesse :**

Grossesse de déroulement normal

HTA gravidique isolée

Pré-éclampsie

HELLP syndrome

Placenta praevia

RCIU

Anomalie morphologique fœtale

Métrorragies en cours de grossesse

Diabète gestationnel

Hospitalisation en cours de grossesse : indication ,durée

Réalisation d'une amniocentèse, d'une ponction de villosités choriales.

Indication

**Accouchement :**

Mode d'accouchement :

    Début d'accouchement :

Travail spontané

Déclenchement du travail ; indication

Maturation cervicale ; indication

Césarienne avant travail ; indication

    Fin d'accouchement : Date :

Accouchement naturel par voie basse

Forceps ; indication

Ventouse ; indication

Spatules ; indication

Césarienne ; indication

Hémorragie de la délivrance ; prise en charge

Terme à l'accouchement

Poids de naissance

Sexe

Score d'Apgar

Transfert du nouveau-né en réanimation ou en unité de soins intensifs

Malformation constatée à la naissance

## **Annexe 2 : Fichier de suivi des patientes présentant une grossesse spontanée**

### **Patiente**

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Poids en début de grossesse:

Taille :

IMC :

TA habituelle :

Gestité : ATCD de césarienne ?

Parité :

Antécédent de FCS, de GEU : avec le même conjoint ?

Consommation de tabac et quantité :

Consommation d'alcool :

Délai d'attente entre arrêt de la contraception et début de grossesse

Antécédent de prise en charge en PMA

Notion de syndrome des ovaires polykystiques (hyperandrogénie, spanioménorrhée, aspect échographique) :

Profession :

ATCD médicaux notables :

### **Grossesse**

Date de début de grossesse :

Résultats du triple test de dépistage de la trisomie 21 :

aFP :

HCG :

Risque estimé :

1<sup>ère</sup> échographie :

LCC :

CN :

Anomalie éventuelle :

Echographie du 2<sup>ème</sup> trimestre :

RCIU : oui/non

Anomalie morphologique éventuelle

Position et latéralisation du placenta :

Dopplers utérins :

Gauche : IR : Notch : oui, non

Droite : IR : Notch : oui, non

Index de résistance ombilical  
Index de résistance de l'artère cérébrale moyenne

Echographie du 3<sup>ème</sup> trimestre :

RCIU : oui/non  
Anomalie morphologique éventuelle  
Position et latéralisation du placenta :  
Grade de maturation placentaire  
Doppler utérin :  
Gauche : IR :      Notch : oui, non    Droite : IR :      Notch : oui, non  
Index de résistance ombilical  
Index de résistance de l'artère cérébrale moyenne

Visite du 9<sup>ème</sup> mois :

prise de poids :  
diabète gestationnel : oui/ non                      traitement

**Résumé de la grossesse :**

Grossesse de déroulement normal  
HTA gravidique isolée  
Pré-éclampsie  
HELLP syndrome  
Placenta praevia  
RCIU  
Anomalie morphologique fœtale  
Métrorragies en cours de grossesse  
Diabète gestationnel  
Hospitalisation en cours de grossesse : indication                      ,durée  
Réalisation d'une amniocentèse, d'une ponction de villosités choriales.

Indication

**Accouchement :**

Mode d'accouchement :

Début d'accouchement :

Travail spontané  
Déclenchement du travail ; indication  
Maturation cervicale ; indication  
Césarienne avant travail ; indication

Fin d'accouchement : Date :

Accouchement naturel par voie basse  
Forceps ; indication  
Ventouse ; indication  
Spatules ; indication  
Césarienne ; indication  
Hémorragie de la délivrance ; prise en charge  
Terme à l'accouchement  
Poids de naissance

Sexe

Score d'Apgar

Transfert du nouveau-né en réanimation ou en unité de soins intensifs

Malformation constatée à la naissance

## Annexe 3 : Classification INSEE des professions et catégories socioprofessionnelles (2003).

<b>1</b>	<b>Agriculteurs exploitants</b>	
		11 Agriculteurs sur petite exploitation
		12 Agriculteurs sur moyenne exploitation
		13 Agriculteurs sur grande exploitation
<b>2</b>	<b>Artisans, commerçants et chefs d'entreprise</b>	
		21 Artisans
		22 Commerçants et assimilés
		23 Chefs d'entreprise de 10 salariés ou plus
<b>3</b>	<b>Cadres et professions intellectuelles supérieures</b>	
		31 Professions libérales
		33 Cadres de la fonction publique
		34 Professeurs, professions scientifiques
		35 Professions de l'information, des arts et des spectacles
		37 Cadres administratifs et commerciaux d'entreprise
		38 Ingénieurs et cadres techniques d'entreprise
<b>4</b>	<b>Professions Intermédiaires</b>	
		42 Professeurs des écoles, instituteurs et assimilés
		43 Professions intermédiaires de la santé et du travail social
		44 Clergé, religieux
		45 Professions intermédiaires administratives de la fonction publique
		46 Professions intermédiaires administratives et commerciales des entreprises
		47 Techniciens
		48 Contremaîtres, agents de maîtrise
<b>5</b>	<b>Employés</b>	
		52 Employés civils et agents de service de la fonction publique
		53 Policiers et militaires
		54 Employés administratifs d'entreprise
		55 Employés de commerce
		56 Personnels des services directs aux particuliers
<b>6</b>	<b>Ouvriers (y compris agricoles)</b>	
		62 Ouvriers qualifiés de type industriel
		63 Ouvriers qualifiés de type artisanal
		64 Chauffeurs
		65 Ouvriers qualifiés de la manutention, du magasinage et du transport
		67 Ouvriers non qualifiés de type industriel
		68 Ouvriers non qualifiés de type artisanal
		69 Ouvriers agricoles
<b>7</b>	<b>Retraités</b>	
		71 Anciens agriculteurs exploitants
		72 Anciens artisans, commerçants, chefs d'entreprise
		73 Anciens cadres
		75 Anciennes professions intermédiaires
		77 Anciens employés
		78 Anciens ouvriers (y compris agricoles)
<b>8</b>	<b>Autres personnes sans activité professionnelle</b>	
		81 Chômeurs n'ayant jamais travaillé
		83 Militaires du contingent
		84 Elèves, étudiants
		85 Personnes diverses sans activité professionnelle de moins de 60 ans (sauf retraités)
		86 Personnes diverses sans activité professionnelle de 60 ans et plus (sauf retraités)

## **Annexe 4 : Feuille d'information à destination des couples candidats à la fécondation in vitro.**

Madame, Monsieur,

Vous allez débiter un cycle de FIV ou d'ICSI et vous vous interrogez sur les risques éventuels d'une grossesse obtenue par cette technique. Pour vous répondre, nous avons réalisé une étude qui a comparé 102 grossesses obtenues par FIV ou ICSI à 204 grossesses spontanées. Nous n'avons pas étudié les grossesses multiples (jumeaux, triplés).

Cette étude a montré :

- ✓ Concernant le déroulement de la grossesse :
  - Plus de saignements au premier trimestre de grossesse après FIV ou ICSI.
  - Dans les 2 groupes, des risques comparables de :
    - diabète de la grossesse
    - complications hypertensives
    - menace d'accouchement prématuré
    - hospitalisation en cours de grossesse
    - anomalie d'insertion du placenta
  
- ✓ Concernant l'accouchement :
  - Un terme à l'accouchement comparable dans les 2 groupes, autour de 39.5 semaines d'aménorrhée (SA).
  - Dans les 2 groupes, des risques comparables de :
    - prématurité (<37 SA)
    - grande prématurité (<32 SA)
    - déclenchement de l'accouchement
    - césarienne
  
- ✓ Concernant le nouveau-né :
  - Un poids de naissance moyen comparable dans les 2 groupes, aux alentours de 3200 grammes.
  - Pas d'excès de risque de retard de croissance.
  - Une adaptation à la vie extra-utérine aussi bonne dans les 2 groupes.

Les conclusions de cette étude confirment qu'une grossesse obtenue par FIV ou ICSI peut être suivie selon les mêmes modalités qu'une grossesse spontanée. Vous pourrez faire suivre cette grossesse par le médecin ou la sage-femme de votre choix. En l'absence de complications particulières dépistées en cours de grossesse, vous pourrez également choisir un lieu d'accouchement proche de votre domicile.

NOM : FANARA-FIDERSPIL

PRENOM : EMILY

TITRE DE THESE :  
ISSUE DES GROSSESSES UNIQUES OBTENUES APRES FECONDATION IN VITRO  
AU CHU DE NANTES

---

RESUME

**INTRODUCTION :** D'après la littérature, les grossesses uniques issues de FIV ou ICSI semblent se compliquer plus souvent que les grossesses spontanées. Nous avons voulu savoir si tel était le cas pour la population prise en charge au CHU de Nantes.

**MATERIEL ET METHODES :** Nous avons réalisé une étude prospective cas-témoins qui comparait les grossesses uniques issues de FIV et ICSI aux grossesses spontanées. Le critère principal était la prématurité. Les critères 2<sup>ndaires</sup> étaient : la grande prématurité, le RCIU, la pré-éclampsie et le mode d'accouchement.

**RESULTATS :** 102 cas et 204 témoins ont été étudiés. Nous n'avons pas constaté de différence en matière de prématurité (OR=1.55 (0.55-4.16)), de grande prématurité (OR=2.00 (0.03-158.8)), de RCIU (OR=1.08 (0.35-3.04)), de pré-éclampsie (OR=3.08 (0.35-37.42)) ou de mode d'accouchement.

**DISCUSSION :** Nos résultats diffèrent de ceux de la littérature, mais demandent à être confirmés par une étude multicentrique de plus forte puissance.

**CONCLUSION :** Nous n'avons pas retrouvé les excès de risque décrits dans la littérature et pouvons rassurer nos patientes à l'aide d'une feuille d'information résumant notre travail.

---

MOTS-CLES

Assistance médicale à la procréation (AMP) - fécondation in vitro (FIV) - issue de grossesse - prématurité - retard de croissance intra utérin (RCIU) - mode d'accouchement- pré-éclampsie