

2015-2016

Diplôme d'Etat de
Sage-femme de l'UFR
Médecine de l'Université
d'Angers



Comparaison des pathologies gravidiques et néonatales des grossesses induites et spontanées

Etude rétrospective cas-témoins réalisée au
CHU d'Angers du 1^{er} janvier 2014 au
31 décembre 2015

KOTMELOVA Charlotte |

Sous la direction de
Mme DREUX Cécile |

Membres du jury
NETTIER.E | Présidente
ROUILLARD.C
BOUET.P-E
BROSSARD.V
RODIER.E
PIERROT.B



Soutenu publiquement le :
2 juin 2016



ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e)
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le

REMERCIEMENTS

Je remercie,

Madame le Docteur Cécile Dreux,
pour son aide et ses conseils lors de la rédaction de ce mémoire ;

l'ensemble de l'équipe pédagogique de l'école de Sages-femmes
René Rouchy,

des sages-femmes et des médecins du CHU d'Angers,
pour leur enseignement et accompagnement durant ces
4 années d'études ;

ma mère,
pour sa relecture et son aide précieuse à la rédaction de ce mémoire ;

ma belle famille pour leurs encouragements et leur confiance dans
mes capacités.

Mes amis et Maxime,
pour leur présence et soutien durant toutes ces années.

Sommaire

| | |
|--|-----------|
| GLOSSAIRE | 5 |
| INTRODUCTION | 6 |
| MATERIEL ET METHODE | 8 |
| 1. But de l'étude | 8 |
| 2. Type d'étude | 8 |
| 3. Critères d'inclusion de la population « Grossesses induites » | 8 |
| 4. Critères d'exclusion | 8 |
| 5. Recueil des données permettant l'inclusion et l'appariement | 9 |
| 6. Appariement avec le groupe « grossesses spontanées » | 9 |
| 7. Données recueillies | 9 |
| 8. Définition des variables | 10 |
| RESULTATS | 12 |
| 1. Caractéristiques de la population de l'étude | 12 |
| 1.1. Nombre de patientes incluses | 12 |
| 1.2. Caractéristiques de la population « grossesses induites » | 12 |
| 1.3. Caractéristiques de la population « grossesses spontanées » | 14 |
| 2. Vérification des critères d'appariement | 14 |
| 3. Les complications | 15 |
| 3.1. Complications maternelles | 16 |
| 3.2. Complications fœtales et néonatales | 16 |
| DISCUSSION | 17 |
| 1. Rappel des principaux résultats | 17 |
| 2. Validité interne de l'étude | 17 |
| 3. Validité externe de l'étude | 18 |
| CONCLUSION | 20 |
| BIBLIOGRAPHIE | 21 |

Glossaire

AMP : Assistance Médicale à la Procréation

BDC : Bruits du Cœur

BU : Bandelette Urinaire

CU : Contraction Utérines

ECBU : Examen Cytobactériologique des Urines

FCS : Fausse Couche Spontanée

FIV : Fécondation In Vitro

GAJ : Glycémie à jeun

HDD : Hémorragie De la Délivrance

HELLP : syndrome Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet count

HRP : Hématome Rétro Placentaire

HTA : Hyper Tension Artérielle

IA : Insémination Artificielle

ICSI : Intra Cytoplasmic Sperm Injection

IIU : Insémination Intra Utérine

IMC : Indice de Masse Corporelle

IMG : Interruption Médicale de Grossesse

LA : Liquide Amniotique

MAP : Menace d'Accouchement Prématuro

MFIU : Mort Fœtale In Utero

PAD : Pression Artérielle Diastolique

PAG : Petit Poids pour l'Age Gestationnel

PAS : Pression Artérielle Systolique

PP : Post Partum

RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin

RPM : Rupture Prématuroe des Membranes

RUM : Résumé d'Unité Médicale

SA : Semaines d'Aménorrhée

SFU : Signe Fonctionnel Urinaire

TEC : Transfert d'Embryon Congelé

TIU : Transfert In Utero

VME : Version par Manœuvre Externe

Introduction

Le nombre de tentatives d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) en France est en constante augmentation depuis l'année 2007, passant de 122 056 à 142 708 en 2012 comprenant les Inséminations Artificielles (IA), les Fécondation In Vitro (FIV) et les Transferts d'Embryons Congelés (TEC). Ce qui a permis la naissance de 23 887 enfants en 2012. Cela correspond à 2,9 % des naissances pour cette année-là (822 000 naissances en 2012) autrement dit une grossesse sur 35. (1)

L'AMP regroupe plusieurs techniques comme la stimulation ovarienne simple, l'Insémination Artificielle, la FIV avec ou sans ICSI ou le TEC. Toutes ses techniques peuvent se faire avec ou sans donneur.

L'infertilité, qu'elle soit d'origine masculine ou féminine, est un problème de plus en plus prégnant, qui peut s'expliquer par deux phénomènes principaux :

- l'augmentation de l'âge moyen de la première grossesse ; qui est passé de 24,2 ans en 1967 à 28,1 ans en 2014 (2), or on sait que la fertilité diminue avec l'âge (à partir de 35 ans le stock de follicules s'épuise et les follicules sont de moins bonne qualité).
- notre mode de vie, de plus en plus exposé aux produits chimiques, aux métaux lourds, à la sédentarité, au tabac... L'institut de veille sanitaire a montré récemment une baisse de la qualité du sperme chez les hommes en général, sur la période 1989-2005 et sur 1998-2008. (3)

Il est admis, que les grossesses multiples sont plus à risque de complications gravidiques et néonatales que les grossesses mono fœtales. Notamment plus à risque de faible poids de naissance, de prématurité, de RCIU, de mortalité périnatale, d'HTA, d'HDD, de césarienne ; (4) c'est pourquoi, les centres d'AMP limitent le nombre d'embryons transférés.

Cependant certaines études ont montré récemment que même pour des grossesses singleton induites des complications gravidiques et néonatales peuvent apparaître. On observe par exemple dans plusieurs articles un risque plus important de mortalité néonatale, d'accouchement prématuré, de malformations néonatales, de faibles poids de naissance, d'hospitalisations néonatales, d'HTA gravidiques, de pré-éclampsies, de placentas prævia et de césariennes. La littérature montre toutefois des résultats discordants, qu'il serait bon de confirmer ou d'infirmer. (5)(6)(7)

Pour toutes ses raisons, il est donc important d'estimer l'impact de l'AMP sur les grossesses, qu'elles soient singleton ou gémellaire, en comparaison avec les grossesses spontanées en essayant

d'éliminer les principaux biais de confusion comme l'âge maternel, la parité et le nombre de fœtus par grossesse.

On peut donc se poser la question suivante : les grossesses issues d'AMP (gémellaires ou singletons), sont-elles plus à risque de complications maternelles et néonatales que les grossesses spontanées ?

L'objectif de cette étude rétrospective, cas-témoins appariés, monocentrique était de savoir s'il existait une différence entre les grossesses induites et spontanées sur le plan des pathologies gravidiques et néonatales.

Matériel et Méthode

1. But de l'étude

L'objectif de l'étude était de comparer la fréquence des pathologies gravidiques et néonatales entre la population des grossesses induites et la population des grossesses spontanées à parité, âge maternel, IMC et à nombre de fœtus égaux.

2. Type d'étude

Cette étude de type observationnelle, descriptive, rétrospective, monocentrique a été réalisée à la maternité du CHU de niveau III d'Angers. C'était une étude cas-témoins (un cas pour deux témoins) apparié sur la parité, l'âge maternel, l'IMC et le nombre de fœtus par grossesse. Les données ont été collectées dans les dossiers obstétricaux de toutes les grossesses issues d'AMP à partir du code diagnostic « grossesse déclenchée par AMP » des feuilles de RUM.

3. Critères d'inclusion de la population « Grossesses induites »

- initiées par stimulation, IIU, FIV ou ICSI avec ou sans donneur dans notre maternité ou à l'extérieur,
- dont la date d'accouchement était comprise entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2014,
- dont l'accouchement a eu lieu dans le service de la maternité d'Angers.

4. Critères d'exclusion

- grossesses gémellaires monochoriales monoamniotiques et monochoriales bi-amniotiques
- grossesses gémellaires après réduction embryonnaire
- grossesses gémellaires aboutissant au décès d'un ou des deux jumeaux
- grossesses triples et plus
- FCS avant 22 SA
- patientes avec un âge supérieur à 46 ans
- patientes présentant une HTA chronique avant la grossesse
- patientes présentant un diabète avant la grossesse
- patientes ayant une addiction pour une drogue
- patientes perdues de vue
- patientes non appariables

5. Recueil des données permettant l'inclusion et l'appariement

- l'âge maternel à l'accouchement
- la parité avant la grossesse
- la technique de PMA utilisée (induction, IIU, FIV, ICSI, don d'ovocytes ou de spermatozoïdes)
- le terme d'accouchement (en SA)
- le nombre de fœtus
- l'IMC maternel avant le début de la grossesse

6. Appariement avec le groupe « grossesses spontanées »

Les patientes avec une grossesse induite ont ensuite été appariées avec des grossesses :

- spontanées, c'est-à-dire obtenues en dehors de toute technique médicale de stimulation de l'ovulation, d'insémination, de FIV et d'ICSI
- de même âge (âge de la patiente à l'accouchement +/- 2 ans),
- de même parité avant la grossesse (nullipares avec les nullipares, multipares avec les multipares),
- de même nombre de fœtus (singletons avec les singletons, gémellaires avec les gémellaires)
- de même IMC (IMC avant le début de grossesse +/- 2 Kg.m²)
- et de même période d'accouchement (+/- 1 an), ceci afin d'éviter des prises en charge trop différentes dans le temps.

Ensuite chaque « grossesse induite » a été appariée avec deux « grossesses spontanées » grâce à la liste des patientes ayant accouché au CHU d'Angers. Puis, pour chacune des femmes, les données du dossier obstétrical ont été recueillies.

7. Données recueillies

La collecte des données a été réalisée manuellement dans le logiciel Excel ; 41 données ont été extraites pour chaque patiente.

Les critères permettant l'appariement étaient les suivants : le recours ou non à une technique d'AMP, l'âge maternel, la parité avant cette grossesse, l'IMC et le nombre de fœtus pour cette grossesse.

Les caractéristiques du déroulement de la grossesse ont été rassemblées : l'hospitalisation, l'anémie, l'HTA gravidique, la pré-éclampsie, le HELLP Syndrome, l'éclampsie, l'HRP, le diabète gestationnel, l'utilisation d'insuline, les infections urinaires, les pyélonéphrites, les autres types d'infections, les troubles de la quantité de LA, le RCIU, la macrosomie, la cholestase gravidique,

les métrorragies après 22 SA, les placentas prævia, les MAP hospitalisées, les accouchements prématurés, les MFIU, les grossesses prolongées.

Les données sur l'accouchement ont été étudiées : la présentation du premier fœtus, le mode d'accouchement, les saignements du PP immédiat et le terme.

Les caractéristiques des nouveau-nés ont été analysées : les malformations néonatales, les anomalies génétiques, le poids de naissance, le sexe, l'APGAR à 1 minute et 5 minutes de vie, le pH et l'hospitalisation dans l'unité de néonatalogie.

8. Définition des variables

- L'hospitalisation maternelle a été définie par une hospitalisation dans le service des grossesses pathologiques quel qu'en soit l'étiologie, à l'exception des hospitalisations pour déclenchement, les femmes qui ont été hospitalisées pour RPM et qui ont accouché dans les 24h suivantes et les femmes hospitalisées pour la réalisation d'une VME.
- L'anémie a été définie comme un taux d'hémoglobine inférieur à 11g/dl.
- L'HTA gravidique a été définie par une PAS ≥ 140 mmHg et/ou une PAD ≥ 90 mmHg survenant après 20 SA.
- La pré-éclampsie a été définie par une HTA gravidique avec une protéinurie des 24 heures supérieure à 0,3g/24 h.
- Le HELLP syndrome a été défini par:
 - une hémolyse (baisse de l'hémoglobine et de l'hématocrite avec haptoglobine effondrée et hématies anormales)
 - une altération des fonctions hépatiques (=ASAT > 70 U/l, taux de LDH > 600 U/l)
 - une thrombopénie (=plaquettes inférieures à 100 000 par mm^3).
- L'éclampsie a été définie par la survenue d'une crise convulsive tonico clonique et/ou des troubles de la conscience en rapport avec une pathologie hypertensive de la grossesse.
- L'HRP a été défini par un décollement placentaire prématuré et normalement inséré et qui a été confirmé par l'histologie.
- Le diabète gestationnel a été défini par une GAJ pathologique au 1er trimestre ou une HGPO pathologique (entre 24 et 28 SA)
 - GAJ $\geq 0,92$
 - Glycémie à H1 $\geq 1,80$
 - Glycémie à H2 $\geq 1,53$.
- L'infection urinaire a été définie par un ECBU positif (bactériurie $> 10^5$ et leucocyturie $> 10^4/\text{ml}$) ou une BU avec leucocyturie + SFU.
- La pyélonéphrite a été définie par un ECBU positif et la présence de fièvre.

- L'anomalie de la quantité de LA a été définie par :
 hydramnios = index de Phelan > 25 cm ou plus grande citerne > 8 cm avant 20 SA ou 10 cm après 20 SA
 oligoamnios = index de Phelan < 5 cm ou plus grande citerne < 2 cm.
- Le RCIU a été défini par un PAG et un défaut de croissance pathologique : arrêt ou infléchissement de la croissance de manière longitudinale (au moins 2 mesures à trois semaines d'intervalle). Plus rarement, un RCIU peut correspondre à un défaut de croissance, avec un poids proche du 10^{ème} percentile sans être PAG. PAG = un poids isolé inférieur au 10^{ème} percentile.
- La macrosomie a été définie par un poids de naissance > 90^{ème} percentile de la courbe AUDIPOG.
- La cholestase gravidique a été définie par un prurit (palmo-plantaire) + acides biliaires à jeun > 10 µmol/L.
- La mauvaise insertion du placenta a été définie par la présence d'un placenta previa, accréta, percreta ou increta.
- La MAP a été définie par un col avec un accolement des berges internes < à 26 mm + CU ou un col avec un accolement des berges internes < à 20 mm sans CU.
- Les malformations néonatales ont été définies par toute forme de malformations physiques visibles à l'échographie ou à l'examen clinique du nouveau-né.
- Les anomalies génétiques ont été définies par un caryotype anormal.
- La MFIU a été définie par un arrêt des BDC après 14 SA.
- La grossesse prolongée a été définie par un terme > 41 SA.
- L'hémorragie de la délivrance a été définie par des pertes sanguines > 500 ml quelle que soit la voie d'accouchement.

Les données recueillies ont été inscrites dans un tableau Excel. Puis celles-ci ont été analysées en pourcentage de fréquence grâce au test du Chi² de Mac Nemar, les comparaisons de moyennes ont été effectuées grâce au test de Mann-Whitney et le seuil de significativité retenu été de 5%. Les calculs ont été effectués grâce au logiciel XL STAT.

Résultats

1. Caractéristiques de la population de l'étude

1.1. Nombre de patientes incluses

Sur les 154 patientes codées « grossesse déclenchée par AMP » sur les feuilles de RUM, 14 étaient finalement des grossesses spontanées et non induites. Donc 136 patientes ayant eu une grossesse médicalement assistée ont accouché au CHU d'Angers en 2014 et 4 en dehors du CHU. Ces 4 dossiers n'ont donc pu être étudiés. Ensuite 9 patientes ont été exclues : 2 patientes pour une grossesse triple, 1 patiente pour une grossesse gémellaire monochoriale monoamniotique, 2 patientes pour une grossesse gémellaire monochoriale bi-amniotique, 1 patiente a présenté une fausse couche spontanée à 14 SA+3j et 2 patientes pour un âge de 50 ans.

Un appariement a été réalisé sur les critères précédemment cités, cependant 16 patientes n'ont pu être appariées avec les grossesses spontanées. Ces grossesses non appariables étaient principalement des grossesses gémellaires chez des nullipares âgées (âge moyen = 35,3 ans (30-46 ans)), ainsi que 5 grossesses singleton chez des nullipares ou des primipares âgées (âge moyen = 38,8 ans (34-43 ans)). Donc finalement 111 patientes ont été incluses et appariées avec 222 grossesses spontanées. (Cf figure 1)

1.2. Caractéristiques de la population « grossesses induites »

Tableau I : Répartition de la population grossesse induites selon les différentes techniques d'AMP.

| | FIV (n=36) | ICSI (n=16) | Autre (stimulation, IIU, don) (n=59) |
|--|-----------------------------|------------------------------|--|
| Grossesses singleton (n=98) | 32 | 13 | 53 |
| Grossesses gémellaires (n=13) | 4 | 3 | 6 |

Les caractéristiques de la population « grossesses induites » sont résumées dans le tableau II.

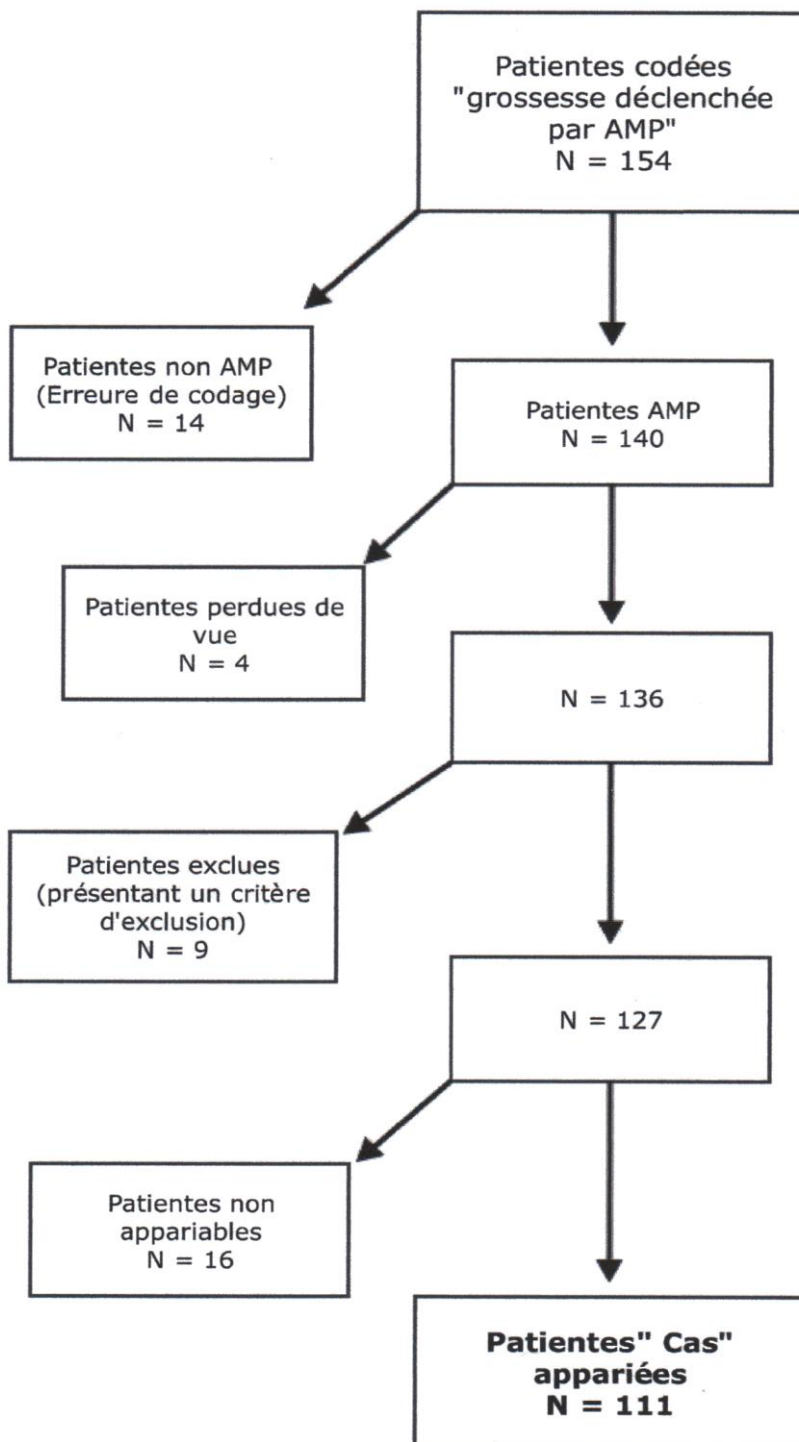


Figure 1 : Sélection des patientes dans le groupe CAS.

1.3. Caractéristiques de la population « grossesses spontanées »

Les caractéristiques de la population « grossesses spontanées » sont résumées dans le tableau II.

2. Vérification des critères d'appariement

Les résultats sont résumés dans le tableau II.

L'âge était comparable dans les deux groupes ($p= 0,54$) ainsi que l'IMC ($p= 0,72$). La proportion des nullipares et des multipares était identique ainsi que la proportion des grossesses gémellaires et singletons, ce qui est normal, car ces critères sont ceux permettant l'appariement.

La répartition était identique pour les sexes masculins et féminins ($p= 0,78$) dans les deux groupes. Concernant le tabac, les deux populations étaient assez différentes. Dans le groupe des grossesses induites 13,5% des patientes étaient fumeuses contre 22,1% pour les grossesses spontanées, cependant il n'y a pas de différence statistiquement significative concernant ce critère ($p= 0,06$).

Tableau II: Caractéristiques des populations « grossesses induites» et « grossesses spontanées ».

| | Grossesses induites (n=111) | Grossesses spontanées (n=222) | p |
|-------------------------|--|--|----------|
| Age | Moy : 32,33 +/- 5ans (21-46 ans) | Moy : 32,59 +/- 5 ans (20-46 ans) | 0,54 |
| Parité | Moy : 0,53 +/- 0,7 (0-3) | Moy : 0,7 +/- 1 (0-5) | 0,61 |
| Nullipares | N = 63 (56,7%) | N = 126 (56,7%) | 1,00 |
| Multipares | N = 48 (43,3%) | N = 96 (43,3%) | 1,00 |
| IMC | Moy : 23,8 +/- 5,2 Kg.m ² (16-47,9 Kg.m ²) | Moy : 23,6 +/- 4,7 Kg.m ² (16,5-45,3 Kg.m ²) | 0,72 |
| Sexe de l'enfant | | | |
| Masculin | N = 55 (49,5%) | N = 115 (51,8%) | 0,78 |
| Féminin | N = 56 (50,5%) | N = 107 (48,2%) | 0,78 |
| Tabac | N = 15 (13,5%) | N = 49 (22,1%) | 0,06 |

3. Les complications

Les résultats sont résumés dans le tableau III.

Tableau III : Comparaison des complications gravidiques et néonatales entre les groupes des grossesses induites et des grossesses spontanées.

| Complications | Grossesses induites (n=111) | Grossesses spontanées (n=222) | p |
|------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|-------------|
| Hospitalisation maternelle | 38 (34,2%) | 46 (20,7%) | 0,01 |
| Anémie | 31 (27,9%) | 48 (21,6%) | 0,27 |
| HTA gravidique | 8 (7,2%) | 7 (3,2%) | 0,21 |
| Pré-éclampsie | 5 (4,5%) | 9 (4,1%) | 1,00 |
| HELLP syndrome | 0 (0,0%) | 1 (0,5%) | 1,00 |
| Eclampsie | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 1,00 |
| HRP | 2 (1,8%) | 0 (0,0%) | 0,37 |
| Diabète gestationnel | 18 (16,2%) | 36 (16,2%) | 1,00 |
| Traitement par insuline | 8 (7,2%) | 15 (6,8%) | 1,00 |
| Infection urinaire | 11 (9,9%) | 20 (9,0%) | 0,95 |
| Pyélonéphrite | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 1,00 |
| Autres infections | 16 (14,4%) | 26 (11,7%) | 0,61 |
| Trouble de la quantité de LA | 4 (3,6%) | 7 (3,2%) | 1,00 |
| RCIU | 6 (5,4%) | 10 (4,5%) | 0,93 |
| PAG | 24 (21,6%) | 41 (18,5%) | 1,00 |
| Macrosomie à l'échographie | 1 (0,9%) | 10 (4,5%) | 0,07 |
| Macrosomie à la naissance | 7 (6,3%) | 13 (5,9%) | 1,00 |
| Cholestase gravidique | 1 (0,9%) | 3 (1,4%) | 1,00 |
| Métrorragie > 22 SA | 8 (7,2%) | 5 (2,3%) | 0,10 |
| Placenta prævia | 6 (5,4%) | 0 (0,0%) | 0,02 |
| MAP | 7 (6,3%) | 12 (5,4%) | 0,94 |
| Accouchement prématuré | 14 (12,6%) | 26 (11,7%) | 0,95 |
| Malformation néonatale | 10 (9,0%) | 15 (6,8%) | 0,62 |
| Anomalie génétique | 1 (0,9%) | 1 (0,9%) | 1,00 |

| | | | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|------|
| MFIU | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 1,00 |
| Grossesse prolongée | 14 (12,6%) | 36 (16,2%) | 0,46 |
| Poids de naissance | 3063,15 +/- 673,47 (885-4130) | 3109,48 +/- 600,37 (970-4790) | 0,88 |
| HDD | 26 (23,4%) | 46 (20,7%) | 0,68 |
| Présentation du 1^{er} fœtus | Céphalique n = 103 (92,8%) | Céphalique n = 208 (93,7%) | 0,94 |
| | Siège n = 7 (6,3%) | Siège n = 14 (6,3%) | 1,00 |
| | Transverse n = 1 (0,9%) | Transverse n = 0 (0%) | 0,80 |
| Césarienne | 28 (25,2%) | 43 (19,4%) | 0,29 |
| APGAR à 1min | 9,03 +/- 2,10 (1-10) | 9,20 +/- 1,82 (1-10) | 0,58 |
| APGAR à 5min | 9,89 +/- 0,64 (4-10) | 9,86 +/- 0,65 (4-10) | 0,35 |
| pH | 7,23 +/- 0,08 (6,90-7,44) | 7,23 +/- 0,08 (6,98-7,43) | 0,74 |
| Hospitalisation néonatale | 13 (11,7%) | 21 (9,5%) | 0,66 |

3.1 Complications maternelles

a) Les hospitalisations maternelles

Dans le groupe des grossesses induites 38 patientes ont été hospitalisées (34,2%) contre 46 patientes dans le groupe des grossesses spontanées (20,7%).

La différence observée était significative ($p=0,01$).

b) Mauvaise insertion du placenta

Aucun placenta accreta, percreta et increta n'a été retrouvé, cependant 6 placentas prævia ont été retrouvés dans le groupe des grossesses induites (5,4%) contre aucun dans le groupe témoin.

La différence observée pour les placentas prævia était significative ($p=0,02$).

3.2 Complications fœtales et néonatales

a) La macrosomie

À l'échographie, 1 fœtus dans le groupe des grossesses induites était macrosome (0,9%) contre 10 fœtus dans le groupe des grossesses spontanées (4,5%).

La différence observée n'était pas significative ($p=0,07$) mais tendait à l'être.

Mais finalement, à la naissance, 7 fœtus étaient macrosome dans le groupe des grossesses induites (6,3%) contre 13 dans le groupe des grossesses spontanées (5,9%).

La différence observée n'était donc pas significative ($p=1$).

Discussion

1. Rappel des principaux résultats

Rétrospectivement 111 patientes ont été incluses dans le groupe des grossesses induites dont 13 grossesses gémellaires et 222 patientes ont été incluses dans le groupe des grossesses spontanées dont 26 grossesses gémellaires.

Dans le groupe des grossesses induites on note plus de complications maternelles pendant la grossesse: un taux d'hospitalisation maternel plus important (34,2% contre 20,7% $p=0,015$) ainsi qu'une fréquence plus importante de placentas prævia (5,4% contre 0% $p=0,028$). Les autres complications maternelles n'ont pas montré de différence statistiquement significative.

Concernant les complications fœtales et néonatales aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée entre les deux groupes.

2. Validité interne de l'étude

Toutes les patientes de l'étude ont accouché au CHU d'Angers. La même méthode de collecte a été utilisée pour chaque donnée pour avoir un résultat le plus objectif possible. Cependant un biais de sélection a pu être induit, car la maternité du CHU d'Angers est une maternité de niveau III (celle-ci accueille donc plus de grossesses avec des pathologies parfois importantes en comparaison aux maternités de niveau I ou II). En conséquence, les grossesses pathologiques ont pu être secondairement orientées dans notre centre après avoir été suivi dans une maternité de niveau inférieur.

Les différentes variables suivaient des critères de jugements objectifs (présence ou non de complications) et les différentes pathologies étaient bien définies. Néanmoins, le recueil des données a eu lieu rétrospectivement et donc on ne peut pas exclure que certains dossiers ont été mal remplis et que certaines données ont été manquantes.

De plus, la sélection des patientes a été faite à partir des feuilles de RUM avec le code diagnostique « grossesse déclenchée par AMP ». Lors de l'étude des dossiers, une mauvaise cotation de ce diagnostic a été observée (certaines patientes étaient cotées comme ayant eu une grossesse issue d'AMP, mais en réalité, ce n'était pas le cas pour cette grossesse mais pour la grossesse précédente). Le cas inverse est probablement possible (oubli de coder une patiente ayant eu une grossesse induite) et donc, une partie de l'échantillon a pu être oubliée.

Les biais de confusion ont été réduits au maximum en réalisant un appariement sur l'âge, la parité, le nombre de fœtus par grossesse et l'IMC, qui sont les principaux facteurs de risque de pathologie.

L'âge élevé et la nulliparité sont des facteurs de risque de complication (césarienne, extraction instrumentale, diabète gestationnel, placenta prævia, anomalies génétiques, HTA gravidique et accouchement prématuré).

L'IMC élevé est pourvoyeur de diabète, d'HTA, de pré-éclampsie, de MFIU, de césarienne et de mortalité néonatale.

Il est également démontré que les grossesses gémellaires sont plus à risque de complications que les grossesses singletons et ne peuvent donc pas être comparées ensemble.

Les grossesses gémellaires bi-choriales bi-amniotiques ont été les seules grossesses gémellaires incluses car les autres types de grossesses multiples sont plus à risques de complications, ce qui aurait induit un biais de confusion.

L'appariement sur le tabac n'a pu être réalisé car trop compliqué à mettre en œuvre avec les autres critères d'appariement déjà pris en compte. Cela a donc pu entraîner un biais de confusion, surtout au niveau du poids de naissance ; cependant, le taux de fumeuses n'est pas statistiquement différent entre les deux groupes ($p = 0,06$).

L'aspect négatif de l'appariement sur différents critères a été « l'impossibilité » d'apparier 16 patientes et donc la perte de 14,4% de l'échantillon. Cette « impossibilité » d'appariement est principalement due à la rareté des grossesses gémellaires spontanées chez des nullipares âgées (âge moyen de 35,3 ans).

Enfin, l'effectif réduit de 111 patientes dans le groupe des grossesses induites ne permet pas d'avoir une puissance suffisante pour tous les critères étudiés, notamment pour les complications qui sont les plus rares (HELLP syndrome, éclampsie, HRP, pyélonéphrite, cholestase, anomalie génétique, MFIU). Il serait judicieux d'augmenter la taille de l'échantillon afin d'avoir une plus grande puissance et donc une fréquence de ces pathologies plus importante, ce qui permettrait une comparaison plus fiable entre les deux groupes.

3. Validité externe de l'étude

Après que les premières techniques de FIV et d'ICSI dans les années 1990 ont été réalisées, des études ont été menées pour savoir, si ses grossesses n'entraînaient pas plus de pathologies que les grossesses spontanées.

En 1996 Wennerholm, a montré dans une étude sur les grossesses issues d'ICSI une fréquence plus importante de pré-éclampsie (3,4% vs 1,9%), de diabète gestationnel (2,3%), d'hémorragie (5,7%) et de RPM (6,9%) comparativement aux grossesses de la population générale en Suède. Cependant aucun appariement n'a été réalisé et donc les résultats étaient influencés par l'âge, la parité et la gémellité. (8)

Reubinoff en 1997, a étudié les grossesses issues de FIV. Dans son étude les patientes étaient appariées sur l'âge, la parité, l'origine ethnique, la date et le lieu d'accouchement mais peu de

différences ont été observées entre les deux groupes. Seule une différence sur le taux de césarienne (plus importantes dans le groupe FIV) et sur le taux d'infection urinaire (7,3% dans le groupe FIV contre 1,2%) a été montrée. (9)

La méta-analyse de Jackson en 2004 répertorie 15 études comparant les grossesses issues de FIV aux grossesses spontanées et prend en compte l'âge et la parité ; dans ce cas, on observe un taux de diabète gestationnel et de pré-éclampsie plus important dans le groupe FIV ; néanmoins, les définitions des variables étaient différentes dans chaque étude. (5)

Une autre étude prospective multicentrique de 2004 réalisée par Katalinic comparant les ICSI aux grossesses spontanées a montré un taux plus important de malformations néonatales (8,7% vs 6,1%), d'HTA gravidique (10% vs 7,3%), de pré-éclampsie, d'HRP (2,3% vs 1,1%) et d'oligoamnios dans le groupe des grossesses induites. (6)

En France, Marchand en 2011 a comparé rétrospectivement les complications des grossesses de tous les types d'AMP avec les grossesses spontanées. Le diabète gestationnel était plus faible chez les grossesses induites que chez les spontanées (8,9% vs 14,5%) ; cependant, la population des grossesses induites était plus âgée (36,4 ans vs 29,6 ans) et de plus faible parité (1,5 vs 2,1) et comprenait plus de jumeaux que les grossesses spontanées (22,3% vs 2,8%). (10)

On peut donc constater que les taux de pré-éclampsie dans notre étude se rapprochent de ceux de Wennerholm (4,5% vs 3,4%), le taux d'HRP est proche de celui de Katalinic (1,8% vs 2,3%), le taux d'infection urinaire est semblable à celui de Reubinoﬀ (9,9% vs 7,3%), le taux d'accouchement prématuré est proche de celui de la méta-analyse de Jackson (12,6% vs 11,5%) et le taux de malformation néonatale est quasi identique à celui de Katalinic (9% vs 8,7%). Concernant le diabète les taux sont très augmentés dans notre étude (7 fois plus que ceux de Wennerholm et 2 fois plus que ceux de Marchand) ; cette différence peut s'expliquer par le nouveau mode de diagnostic du diabète gestationnel depuis quelques années par l'hyperglycémie Provoquée Orale avec 75g de glucose qui dépiste plus de diabète gestationnel que le test d' O'Sullivan.

Quant aux placentas prævia leur fréquence dans la population générale est de 0,4% en moyenne (11) ce qui est très inférieur à celle retrouvée dans notre groupe de grossesses induites (5,4%) mais qui rejoint les résultats de Jackson (qui retrouve six fois plus de placentas prævia dans les grossesses issues de FIV que dans les grossesses spontanées). Cette augmentation serait liée pour certains auteurs à la cause de l'infertilité (l'endométriозe notamment et l'infertilité tubaire dans l'étude de Takemura en 2012 (12)) ou pour d'autres à la technique de PMA en elle-même (un risque 6 fois plus élevé de placenta prævia a été montré chez les grossesses après AMP par rapport aux grossesses conçues naturellement et un risque 3 fois plus élevé de placenta prævia après AMP qu'après grossesse spontanée chez la même femme a été observé dans l'étude de 2006 de Romundstad). (13)

Conclusion

Cette étude montre une augmentation du taux d'hospitalisation et de placenta prævia chez les grossesses induites et ces résultats semblent cohérents avec d'autres études sur le sujet.

Néanmoins le ou les mécanismes de survenue plus fréquents de placenta prævia (dans la population de grossesses induites) ne sont pas clairement établis. C'est pourquoi d'autres études seraient nécessaires.

De multiples facteurs doivent jouer un rôle dans l'apparition de placentas prævia, comme par exemple les caractéristiques du couple infertile, le type d'infertilité, les traitements mis en place pour induire cette grossesse (stimulation hormonale) ou encore l'environnement de l'embryon (le milieu de culture, la cryoconservation).

L'attitude des obstétriciens vis-à-vis de ces grossesses dites précieuses peut influencer la prise en charge et donc, entraîner des hospitalisations plus fréquentes.

Il est donc important d'informer les couples recourant aux techniques d'AMP des risques obstétricaux légèrement plus importants, tout en restant rassurant. Il serait nécessaire de réaliser d'autres études à fin de comprendre l'impact de l'AMP (stimulation hormonale, milieu de culture, conservation des gamètes et de l'embryon) expliquant la survenue de ces pathologies, ce qui permettrait de les réduire au maximum.

Bibliographie

(1) : Agence de la biomédecine - rapport médical et scientifique [Internet]. [cited 2016 Apr 15]. Available from: <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2013/donnees/procreation/01-amp/synthese.htm>

(2) : Insee - Population - Un premier enfant à 28 ans [Internet]. [cited 2016 Apr 15]. Available from: http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=ip1419

(3) : Le Moal J, Rolland M, Gorla S, Wagner V, De Crouy-Chanel P, Rigou A, et al. Semen quality trends in French regions are consistent with a global change in environmental exposure. *Reproduction*. 2014;147(4):567–74.

(4) : Sazonova A, Källen K, Thurin-Kjellberg A, Wennerholm U-B, Bergh C. Neonatal and maternal outcomes comparing women undergoing two in vitro fertilization (IVF) singleton pregnancies and women undergoing one IVF twin pregnancy. *Fertil Steril*. 2013 Mar 1;99(3):731–7.

(5) : Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2004 Mar;103(3):551–63.

(6) : Katalinic A, Rösch C, Ludwig M. Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection: a controlled, prospective cohort study. *Fertility and Sterility*. 2004 Jun;81(6):1604–16.

(7) : De Neubourg D, Gerris J, Mangelschots K, Van Royen E, Steylemans A, Vercruyssen M, et al. Le devenir périnatal des enfants nés après transfert mono-embryonnaire en FIV-ICSI n'est pas péjoratif par rapport aux enfants nés spontanément. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2005 Nov;34(7, Supplement 1):16–7.

(8) : Wennerholm UB, Bergh C, Hamberger L, Nilsson L, Reisner E, Wennergren M, et al. Obstetric and perinatal outcome of pregnancies following intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*. 1996 May;11(5):1113–9.

(9) : Reubinoff BE, Samueloff A, Ben-Haim M, Friedler S, Schenker JG, Lewin A. Is the obstetric outcome of in vitro fertilized singleton gestations different from natural ones? A controlled study. *Fertil Steril*. 1997 Jun;67(6):1077–83.

(10) : Marchand E, Poncelet C, Carbillon L, Pharisien I, Tigaizin A, Chanellès O. Les grossesses issues de l'assistance médicale à la procréation se compliquent-elles plus que les grossesses spontanées ? Étude rétrospective sur six ans. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2011 Oct;40(6):5228.

(11) : Faiz AS, Ananth CV. Etiology and risk factors for placenta previa: an overview and meta-analysis of observational studies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2003 Mar;13(3):175–90.

(12) : Takemura Y, Osuga Y, Fujimoto A, Oi N, Tsutsumi R, Koizumi M, et al. Increased risk of placenta previa is associated with endometriosis and tubal factor infertility in assisted reproductive technology pregnancy. *Gynecol Endocrinol*. 2013 Feb;29(2):113–5.

(13) : Romundstad LB, Romundstad PR, Sunde A, von Düring V, Skjaerven R, Vatten LJ. Increased risk of placenta previa in pregnancies following IVF/ICSI; a comparison of ART and non-ART pregnancies in the same mother. *Hum Reprod*. 2006 Sep;21(9):2353–8.

RÉSUMÉ

Introduction : L'infertilité est un problème de plus en plus étendu en France. Le recours aux techniques d'AMP est en constante augmentation ces dernières années. En 2012 une grossesse sur 35 était induite. Il est donc important de savoir, si ces techniques de procréation n'induisent pas plus de complications gravidiques et néonatales.

Objectif : l'objectif de l'étude était de savoir s'il existait une différence entre les grossesses induites et les grossesses spontanées sur le plan des pathologies gravidiques et néonatales.

Matériel et méthode : les paramètres concernant le devenir obstétrical et néonatal de toutes les grossesses issues d'AMP (dont l'accouchement a eu lieu au CHU d'Angers entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2015) ont été rétrospectivement recueillis et analysés. Les deux groupes étaient appariés sur la parité, l'âge maternel, l'IMC et le nombre de fœtus par grossesse.

Résultats : les données de 111 grossesses et accouchements après AMP ont été étudiées et comparées aux données de 222 grossesses et accouchements spontanées. Une différence statistiquement significative a été montrée pour les hospitalisations ($p = 0,01$) et pour la présence de placenta prævia ($p = 0,02$). Ces deux critères apparaissent plus fréquemment chez les grossesses induites. Aucune autre différence entre les deux groupes n'a été constatée.

Conclusion : le pronostic des patientes bénéficiant des techniques d'AMP est plutôt bon, en dehors d'un petit sur risque d'apparition de placenta prævia et d'hospitalisations plus fréquentes. Les recherches scientifiques jusqu'à ce jour ne montrent pas encore clairement d'objection à la pratique de l'AMP.

mots-clés : Technique d'AMP, pathologies gravidiques et néonatales, grossesses induites, complications, FIV, ICSI, devenir obstétrical, devenir néonatal.

ABSTRACT

Introduction : Infertility is a problem more and more common in France. The resort to Assisted Reproductive Technique (ART) has been constantly increasing for the past few years. In 2012, one pregnancy over 35 was induced. It is important to know if those procreation techniques do not lead to further gravid or neonatal complications.

Objective: The aim of this study was to know if there was a difference between induced and spontaneous pregnancies focusing on gravid and neonatal pathologies.

Equipment and method: The factors regarding the future obstetrical and neonatal of all the pregnancies from ART (whose delivery happened between the 1st of January 2014 and the 31st of December 2015 at the CHU of Angers) were retrospectively collected and analyzed. The two groups matched parity, age of the mother, BMI and the number of fetus per pregnancy.

Results: The data of 111 pregnancies and deliveries after ART were studied and compared to the 222 spontaneous pregnancies and deliveries data. A difference statistically significant was pointed out for hospitalizations ($p = 0.01$) and the presence of placenta previa ($p = 0.02$). Both those criteria appear more frequently for induced pregnancies. No other difference was observed between the two groups.

Conclusion: The prognosis of patients benefited from ART is quite good, aside from a tiny risk of a placenta previa appearance and more frequent hospitalizations. Up to now, the scientific research does not clearly show any objection to the practice of ART.

keywords : Assisted Reproductive Technology (ART), obstetric and perinatal complications, induce pregnancy, in vitro fertilization, obstetrical outcome, neonatal outcome

