

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

Thèse N° [-----]

Thèse  
pour obtenir le grade de  
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Discipline / Spécialité : Gynécologie-Obstétrique

présentée et soutenue par  
Marie BENACQUISTA

le 29 Octobre 2012

**Les complications obstétricales après FIV et ICSI sont-elles les  
mêmes que celles des grossesses spontanées ?**

**Etude rétrospective sur 5ans.**

Thèse dirigée par Pascal PIVER

JURY :

Juges

M. le Pr AUBARD Yves

Mme le Pr NATHAN-DENIZOT Nathalie

Mme le Pr TEISSIER Marie-Pierre

Invités

M. le Dr PIVER Pascal

M. le Dr GAUTHIER Tristan

Le 01.09.2011

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Denis VALLEIX

ASSESEURS : Monsieur le Professeur Marc LASKAR  
Monsieur le Professeur Jean-Jacques MOREAU  
Monsieur le Professeur Pierre-Marie PREUX

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :**

<b>ABOYANS</b> Victor	CARDIOLOGIE
<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>ADENIS</b> Jean-Paul (CS)	OPHTALMOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>ALDIGIER</b> Jean-Claude	NEPHROLOGIE
<b>ARCHAMBEAUD</b> Françoise (CS)	MEDECINE INTERNE
<b>ARNAUD</b> Jean-Paul ET TRAUMATOLOGIQUE	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
<b>AUBARD</b> Yves (C.S.)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>BEDANE</b> Christophe VENERELOGIE	DERMATOLOGIE-
<b>BERTIN</b> Philippe (CS )	THERAPEUTIQUE
<b>BESSEDE</b> Jean-Pierre (CS )	O.R.L.
<b>BONNAUD</b> François	PNEUMOLOGIE
<b>BONNETBLANC</b> Jean-Marie VENERELOGIE (CS )	DERMATOLOGIE -

**BORDESSOULE** Dominique  
(CS)

HEMATOLOGIE

**CHARISSOUX** Jean-Louis  
TRAUMATOLOGIQUE

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET

**CLAVERE** Pierre

RADIOTHERAPIE

(CS)

**CLEMENT** Jean-Pierre  
(CS)

PSYCHIATRIE D'ADULTES

**COGNE** Michel  
(CS)

IMMUNOLOGIE

**COLOMBEAU** Pierre **(SUR. 31.08.2014)**

UROLOGIE

**CORNU** Elisabeth  
CARDIO-VASCULAIRE

CHIRURGIE THORACIQUE ET

**COURATIER** Philippe  
(C.S.)

NEUROLOGIE

**DANTOINE** Thierry  
VIEILLISSEMENT

GERIATRIE ET BIOLOGIE DU

**DARDE** Marie-Laure  
MYCOLOGIE  
(C.S.)

PARASITOLOGIE et

**DAVIET** Jean-Christophe  
READAPTATION

MEDECINE PHYSIQUE et de

**DESCAZEAUD** Aurélien

UROLOGIE

**DESPORT** Jean-Claude

NUTRITION

**DRUET-CABANAC** Michel  
TRAVAIL  
(CS)

MEDECINE ET SANTE AU

**DUMAS** Jean-Philippe  
(C.S.)

UROLOGIE

<b>DUMONT</b> Daniel (SUR. 31.08.2012) TRAVAIL	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
<b>ESSIG</b> Marie	NEPHROLOGIE
<b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
<b>FEISS</b> Pierre (SUR. 31.08.2013) REANIMATION	ANESTHESIOLOGIE-
<b>FEUILLARD</b> Jean (CS)	HEMATOLOGIE
<b>FOURCADE</b> Laurent (CS)	CHIRURGIE INFANTILE
<b>FUNALOT</b> Benoît	BIOCHIMIE et BILOGIE MOLECULAIRE
<b>GAINANT</b> Alain (C.S.)	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	PEDIATRIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	HEMATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile	IMMUNOLOGIE
<b>LABROUSSE</b> François PATHOLOGIQUES (CS)	ANATOMIE et CYTOLOGIE
<b>LACROIX</b> Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
<b>LASKAR</b> Marc CARDIO-VASCULAIRE (C.S.)	CHIRURGIE THORACIQUE ET
<b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne (CS)	PEDIATRIE
<b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique	HEPATOLOGIE
<b>MABIT</b> Christian	ANATOMIE

(CS)

**MAGY** Laurent

NEUROLOGIE

**MARQUET** Pierre

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

**MATHONNET** Muriel

CHIRURGIE DIGESTIVE

**MAUBON** Antoine  
(CS)

RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE

**MELLONI** Boris  
(CS)

PNEUMOLOGIE

**MERLE** Louis  
(CS)

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

**MONTEIL** Jacques  
NUCLEAIRE  
(CS)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE

**MOREAU** Jean-Jacques  
(C.S.)

NEUROCHIRURGIE

**MOULIES** Dominique **(SUR. 31.08.2013)**

CHIRURGIE INFANTILE

**MOUNAYER** Charbel  
MEDICALE

RADIOLOGIE et IMAGERIE

**NATHAN-DENIZOT** Nathalie  
REANIMATION  
(CS)

ANESTHESIOLOGIE-

**PARAF** François  
SANTE

MEDECINE LEGALE et DROIT de la

**PLOY** Marie-Cécile  
(CS)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

**PREUX** Pierre-Marie  
DE LA SANTE

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE  
ET PREVENTION

**ROBERT** Pierre-Yves

OPHTALMOLOGIE

**SALLE** Jean-Yves  
READAPTATION  
(C.S.)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE

**SAUTEREAU** Denis  
HEPATOLOGIE  
(CS )

GASTRO-ENTEROLOGIE ;

**STURTZ** Franck  
MOLECULAIRE  
(CS)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE

**TEISSIER-CLEMENT** Marie-Pierre  
ET MALADIES

ENDOCRINOLOGIE , DIABETE

METABOLIQUES

**TREVES** Richard

RHUMATOLOGIE

**TUBIANA-MATHIEU** Nicole  
(CS)

CANCEROLOGIE

**VALLAT** Jean-Michel (**SUR. 31.08.2014**)

NEUROLOGIE

**VALLEIX** Denis  
GENERALE

ANATOMIE CHIRURGIE

**VERGNENEGRE** Alain  
(CS)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE  
DE LA SANTE et PREVENTION

**VIDAL** Elisabeth  
(C.S.)

MEDECINE INTERNE

**VIGNON** Philippe

REANIMATION

**VIROT** Patrice  
(CS)

CARDIOLOGIE

**WEINBRECK** Pierre  
(C.S)

MALADIES INFECTIEUSES

**YARDIN** Catherine  
(C.S)

CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS  
HOSPITALIERS**

**AJZENBERG** Daniel  
MYCOLOGIE

PARASITOLOGIE ET

**ANTONINI** Marie-Thérèse  
(CS)

PHYSIOLOGIE

**BOURTHOUMIEU** Sylvie

CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

**BOUTEILLE** Bernard  
MYCOLOGIE

PARASITOLOGIE ET

**CHABLE** Hélène  
MOLECULAIRE

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE

**DURAND-FONTANIER** Sylvaine  
DIGESTIVE)

ANATOMIE (CHIRURGIE

**ESCLAIRE** Françoise

BIOLOGIE CELLULAIRE

**FUZIER** Régis  
REANIMATION

ANESTHESIOLOGIE-

**HANTZ** Sébastien

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

**LAROCHE** Marie-Laure

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

**LE GUYADER** Alexandre  
CARDIO-VASCULAIRE

CHIRURGIE THORACIQUE ET

**MARIN** Benoît  
de la SANTE et

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE

PREVENTION

**MOUNIER** Marcelle  
HYGIENE

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ;

HOSPITALIERE

**PICARD** Nicolas

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

**QUELVEN-BERTIN** Isabelle  
NUCLEAIRE

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE

**TERRO** Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

**VERGNE–SALLE** Pascale

THERAPEUTIQUE

**VINCENT** François

PHYSIOLOGIE

**PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

**CAIRE** François

NEUROCHIRURGIE

**P.R.A.G**

**GAUTIER** Sylvie

ANGLAIS

**PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS**

**BUCHON** Daniel

MEDECINE GENERALE

**BUISSON** Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS**

**DUMOITIER** Nathalie

MEDECINE GENERALE

**MENARD** Dominique

MEDECINE GENERALE

**PREVOST** Martine

MEDECINE GENERALE

# REMERCIEMENTS

A Mr le Pr AUBARD, Professeur des universités de gynécologie-obstétrique, professeur des universités, chirurgien des hôpitaux, chef de service, qui m'a enseigné durant ces années d'internat la Gynécologie-Obstétrique, et me fait l'honneur de présider cette thèse. Merci de votre disponibilité.

A Mr le Dr PIVER, pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail et pour ses conseils.

A Mme le Pr NATHAN-DENIZOT, Professeur des Universités d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale, Médecin des Hôpitaux,

et Me le Pr TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre, Professeur des Universités d'Endocrinologie Diabétologie Maladies Métaboliques, Médecine de la Reproduction, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

qui me font l'honneur de juger ce travail.

A Mr le Pr DRUET-CABANAC, pour son aide dans la méthodologie statistique de cette étude.

Aux médecins du service :

Dr SERVAUD, Joëlle, Jean-Luc, Hugues, Véronique, Maryse, Tristan, Ousman, Sophie, Nathalie et Angeline pour leurs précieux enseignements.

A mes co-internes Lyse, Lorène, Périne, Christelle, Aurélie, Aymeline, Dora, François, Alexandra, Chrystelle, et Marion, pour leur soutien et leur écoute.

Aux sages-femmes, infirmières, aides soignantes, auxiliaires, ASH et secrétaires du service, pour leur bienveillance et les souvenirs de longues discussions pendant les gardes.

A ma famille :

Mes parents et beaux-parents : merci d'être toujours avec moi malgré la distance ; vous avez toujours été de bon conseil et m'avez soutenu pendant ces longues années d'étude.

Mes frères Pierre et Maxence, vous avez toujours répondu présents quand j'en avais besoin.

Mes grands-parents Denise, Jean-Marie, Marcelle et Georges.

A Emilie, pour sa chaleur, son amour, ses conseils, son soutien. Merci d'être à mes côtés et de t'occuper si bien de nos filles, pour encore longtemps.

A Clara et Léanne, nos petites princesses qui ne cessent de m'émerveiller chaque jour.

# PLAN

INTRODUCTION

MATERIEL ET METHODES

RESULTATS

Caractéristiques de la population de l'étude

La population FIV/ICSI

La population grossesses spontanées

Vérification des critères d'appariement et co-morbidités

Résultats

Complications pendant la grossesse

Complications pendant l'accouchement et en post-partum immédiat

DISCUSSION

Rappel des principaux résultats

Validité interne de l'étude

Validité externe de l'étude

Complications pendant la grossesse

Complications à l'accouchement

CONCLUSION

# **INTRODUCTION**

Depuis une trentaine d'années (la 1<sup>ere</sup> Fécondation In Vitro (FIV) date de 1978, la 1<sup>ere</sup> Intra-cytoplasmic sperm injection (ICSI) de 1992), de nombreuses études ont mis en évidence une incidence de complications obstétricales et périnatales plus importante pour les grossesses issues de FIV et d'ICSI, comparées aux grossesses spontanées. Ceci s'explique en partie par la prévalence importante de grossesses multiples dans cette population (environ 25% de grossesses multiples pour les grossesses issues de procréation médicalement assistée (PMA), contre 1% pour les grossesses spontanées). Ceci a conduit, dès 1995, à limiter le nombre d'embryons transférés afin de limiter le nombre de grossesses multiples. Mais plus récemment, plusieurs travaux ont suggéré que même les grossesses singletons issues de FIV et ICSI étaient plus à risques de prématurité, hypotrophie, et mortalité périnatale (Jackson 2004<sup>1</sup>, Mc Govern 2004<sup>2</sup>, Katalinic 2004<sup>3</sup>, DeNeubourg 2006<sup>4</sup>). Une augmentation du risque d'anomalies chromosomiques chez l'enfant a été retrouvé par plusieurs équipes, en ICSI (Bonduelle 2002<sup>5</sup> ; Gjerris, 2008<sup>6</sup>), et en FIV (Bonduelle 2002<sup>7</sup>), ainsi qu'un taux de malformations plus élevé (Hansen 2005<sup>8</sup>).

Les complications obstétricales maternelles sont elles aussi retrouvées plus fréquemment dans la population FIV et ICSI (Jackson 2004<sup>9</sup>, Katalinic 2004<sup>10</sup>).

Or les patientes infertiles constituent une population plus âgée et plus souvent nullipare que la population des grossesses spontanées, ce qui explique qu'après ajustement sur l'âge et la parité entre autres, les différences tendent à disparaître entre les groupes grossesse PMA et grossesse spontanée

**L'objectif de notre travail est d'évaluer si la fréquence des complications obstétricales maternelles et fœtales des grossesses issues de FIV (fécondation invitro) et**

---

<sup>1</sup> Jackson et al., "Perinatal Outcomes in Singletons Following in Vitro Fertilization."

<sup>2</sup> McGovern et al., "Increased Risk of Preterm Birth in Singleton Pregnancies Resulting from in Vitro Fertilization-embryo Transfer or Gamete Intrafallopian Transfer."

<sup>3</sup> Katalinic, Rösch, and Ludwig, "Pregnancy Course and Outcome After Intracytoplasmic Sperm Injection."

<sup>4</sup> De Neubourg, "The Obstetrical and Neonatal Outcome of Babies Born After Single-embryo Transfer in IVF/ICSI Compares Favourably to Spontaneously Conceived Babies."

<sup>5</sup> Bonduelle et al., "Prenatal Testing in ICSI Pregnancies."

<sup>6</sup> Gjerris et al., "Prenatal Testing Among Women Pregnant After Assisted Reproductive Techniques in Denmark 1995-2000."

<sup>7</sup> Bonduelle et al., "Prenatal Testing in ICSI Pregnancies."

<sup>8</sup> Hansen et al., "Assisted Reproductive Technologies and the Risk of Birth Defects--a Systematic Review."

<sup>9</sup> Jackson et al., "Perinatal Outcomes in Singletons Following in Vitro Fertilization."

<sup>10</sup> Katalinic, Rösch, and Ludwig, "Pregnancy Course and Outcome After Intracytoplasmic Sperm Injection."

**d'ICSI (intracytoplasmic sperm injection) est différente de celle observée dans les grossesses spontanées, à âge et parité égale.**

Le dernier rapport de l'Agence de Biomédecine de 2011 rapporte en France la naissance de 22401 enfants nés vivants issus de techniques de PMA (dont 16342 enfants issus de transferts d'embryons par FIV ou ICSI) pour l'année 2010. Il est donc primordial de savoir si ces grossesses, dites « précieuses » du fait du parcours traversé par le couple infertile, sont plus à risque que celles de patientes ayant démarré une grossesse spontanément, à âge et parité égales. Ceci permet d'informer le couple avant la tentative, et de proposer un suivi de grossesse adapté à la technique de PMA utilisée.

# **MATERIEL ET METHODES**

## 1. Buts de l'étude

L'objectif de ce travail était de définir la fréquence des complications obstétricales dans la population des grossesses initiées par FIV ou ICSI dans notre centre.

Puis, dans un second temps, nous avons voulu comparer cette fréquence à celle observée dans une population identique en terme de parité, d'âge, de rang de grossesse et de période d'accouchement.

## 2. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude de type observationnelle, rétrospective, monocentrique (service de gynécologie-obstétrique de l'Hôpital-Mère Enfant de Limoges, maternité de niveau III) dans un premier temps. Puis une enquête de type exposé/non exposé, le facteur d'exposition étant une technique de FIV ou d'ICSI.

## 3. Critères d'inclusion de la population « FIV/ICSI » :

Nous avons collecté les données des dossiers de toutes les grossesses :

- initiées par FIV ou ICSI avec transfert d'embryon frais dans notre centre
- dont la date de début de grossesse était comprise entre le 01/01/2007 et le 31/11/2011. La date de début de grossesse était déterminée par la date de déclenchement de l'ovulation.
- évolutives après 12SA
- Accouchement ayant eu lieu dans le service.

## 4. Critères d'exclusion :

- Fausse couche spontanée du 1<sup>er</sup> trimestre (grossesse spontanément arrêtée avant la 12<sup>e</sup> SA), grossesse extra-utérine, interruption médicale de grossesse <12SA, interruption volontaire de grossesse.
- Patiente perdue de vue : pour permettre la fiabilité et l'homogénéité dans le recueil de données, les patientes n'ayant pas accouché dans le service ont été exclues.

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

Celles-ci étaient recueillies grâce au registre des FIV et des ICSI du laboratoire de PMA, liste exhaustive des FIV et ICSI réalisées dans notre centre, puis complétée à l'aide du dossier obstétrical de la patiente

- l'âge au début de la grossesse,
- la parité avant cette grossesse,
- la technique de PMA utilisée (FIV ou ICSI),
- le terme d'accouchement en semaines d'aménorrhées (SA),

- le nombre d'enfant(s),
- le lieu d'accouchement.

## 6. Appariement avec le groupe « grossesses spontanées »

Les patientes FIV et ICSI 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 en début de grossesse +/-1an),
- de même parité avant la grossesse (nullipares ensembles, primipare ou 2<sup>e</sup> pares ensembles, 3<sup>e</sup> pare et plus ensembles),
- de même nombre de fœtus (singletons ensembles, jumeaux ensembles, triple ensemble)
- et de même période d'accouchement (+/- 2ans), ceci afin d'éviter des prises en charge trop différentes dans le temps.

Nous avons apparié chaque patiente « FIV ou ICSI » à une patiente « grossesse spontanée » grâce aux cahiers d'accouchement du service recensant toutes les naissances, vivantes ou non >22SA, ainsi que les interruptions médicales de grossesse (IMG), et fausses couches tardives (FCT).

Puis, pour chacune des patientes, les données du dossier obstétrical ont été recueillies, grâce au codage PMSI mais aussi au dossier obstétrical en lui-même (le codage PMSI étant parfois incomplet).

## 7. Complément de recueil des données obstétricales

### a. Co-morbidités

On précisait pour chaque patiente l'Index de Masse Corporelle (IMC) avant la grossesse, et s'il y avait une HTA ou un diabète en dehors de la grossesse.

### b. Données concernant la grossesse

Les données recueillies étaient les suivantes :

- Le nombre de fœtus (déterminé à l'échographie au 1<sup>er</sup> trimestre) ainsi que la chorionicité et l'amnionicité si grossesse multiple
- HTA gravidique (définie par une TAs >14 ou TAd >9 au repos, après 22SA), ainsi que ses complications (pré-éclampsie, HELLP syndrome, éclampsie, hématome retro-placentaire (HRP)),
- diabète gestationnel (dans le service, défini jusqu'en janvier 2011 par un test de O'Sullivan >2g/l ou une HGPO 100g avec 2 valeurs pathologiques ("Recommandations Pour La Pratique Clinique: Diabète Et Grossesse 1996, du

CNGOF”), et à partir de janvier 2011, soit une glycémie à jeun élevée >0,92g/l soit une HGPO 75g avec 2 valeurs pathologiques, selon les recommandations du CNGOF de décembre 2010 (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens français, “Recommandations Pour La Pratique Clinique, 34e Journées Nationales: Le Diabète Gestationnel.”),

- Chorioamniotite (définie par la présence de fièvre, associée à des contractions utérines, à un utérus sensible, à des pertes de liquide amniotique malodorant, tachycardie fœtale ou maternelle)
- Fièvre isolée >38°
- Infection urinaire prouvée par examen cyto bactériologique des urines (ECBU), et pyélonéphrite (infection urinaire avec fièvre)
- Colique néphrétique hospitalisée
- Anomalies à l'échographie : oligoamnios (index de Phélan <8), hydramnios (index de Phélan >25), anomalie des doppler fœtaux (ombilical et/ou cérébral), anomalie de la croissance (retard de croissance intra-utérin (RCIU), macrosomie fœtale)
- Anomalie du rythme cardiaque fœtal (ARCF) nécessitant une hospitalisation (en dehors du travail)
- Hypomobilité fœtale ayant entraîné une hospitalisation
- Cholestase gravidique (prurit typique associé à une cytolysé hépatique et/ou à une élévation des sels biliaries)
- Vomissements sévères ayant nécessité une hospitalisation à partir du 2° trimestre et jusqu'à 22SA, ou après 22SA
- Hémorragie génitale avant 22SA ou après 22SA
- Placenta prævia avec ou sans hémorragie
- Anomalie biologiques : anémie <10,5g/dl avant l'accouchement, thrombopénie <100000/mm<sup>3</sup>
- Menace de FCT <22SA, menace d'accouchement prématuré hospitalisée >22SA
- Rupture prématurée des membranes <37SA
- Malformation découverte en anténatal
- Anomalies génétiques (chromosomiques ou génique) découverte en anténatal
- Syndrome transfuseur-transfusé
- Embolie amniotique
- Hémorragie de la délivrance (>500cc)
- Poids de naissance du bébé en percentile pour l'âge gestationnel (classé en 5 catégories : normal, hypotrophie <3<sup>e</sup>, hypotrophie entre 3<sup>e</sup> et 10<sup>e</sup>, macrosomie >97<sup>e</sup> ou macrosomie entre 90<sup>e</sup> et 97<sup>e</sup> percentile)
- Phlébite pendant la grossesse nécessitant la mise en route d'un traitement anticoagulant à dose curative

#### c. Données concernant l'accouchement

- le sexe de(s) l' (des)enfant(s),
- né(s) vivant(s) ou non (IMG, FCT, mort fœtale in utéro(MFIU)),

- la voie d'accouchement (voie basse normale, voie basse instrumentale, césarienne programmée, césarienne en urgence)
- la présentation du 1<sup>er</sup> fœtus à l'accouchement.

Toutes les données ont été recueillies dans un tableau Excel.

Puis celles-ci ont été analysées en pourcentages de fréquence et les fréquences comparées grâce au test du Chi<sup>2</sup>, Chi<sup>2</sup> corrigé de Yates, ou test de Fisher selon les effectifs. Les comparaisons de moyennes ont été effectuées grâce au test de Mann-Whitney. Les calculs ont été effectués grâce au logiciel STATVIEW.

# RESULTATS

# 1. Caractéristiques de la population de l'étude

## 1.1. La population FIV/ICSI

### 1.1.1. Nombre de patients inclus

Parmi les 483 grossesses évolutives ayant débuté après ICSI ou FIV entre le 01/01/2007 et le 30/11/2011 et ayant dépassé 12SA, 299 ont accouché dans notre service, et 184 ont accouché en dehors de celui-ci (dans la région ou hors région).

Un dossier n'a pas été consultable (non retrouvé).

Une seule grossesse triple a été recensée, non prise en compte dans l'analyse du fait d'un trop faible échantillon pour ce rang de grossesse.

D'autre part, pour 16 patientes ayant débuté une grossesse gémellaire par FIV ou ICSI, l'appariement n'a pas été réalisable, et ce même en élargissant les critères d'appariement ( période d'accouchement à +/- 3ans au lieu de 2ans, âge maternel +/- 2ans au lieu de 1an): en effet, les grossesses gémellaires spontanées étant plus rares que les grossesses gémellaires par FIV/ICSI, ces 16 patientes n'ont pas été prises en compte dans l'étude (il s'agissait pour toutes de gémellaires nullipares).

Sur la période, nous avons donc inclus 281 grossesses induites par FIV ICSI (cf figure 1).

### 1.1.2. Caractéristiques de la population « FIV/ICSI »

Elles sont résumées dans les tableaux n°1 et 2.

#### 1.1.2.1. Nombre de fœtus et chorionicité

La population de ces grossesses « FIV/ICSI » était répartie comme suit :

- 232 singletons et 49 grossesses gémellaires (83% et 17% respectivement).
- Sur les 49 grossesses gémellaires, 45 étaient bichoriales (92%), 1 était monochoriale biamniotique (2%) (3 données manquantes).

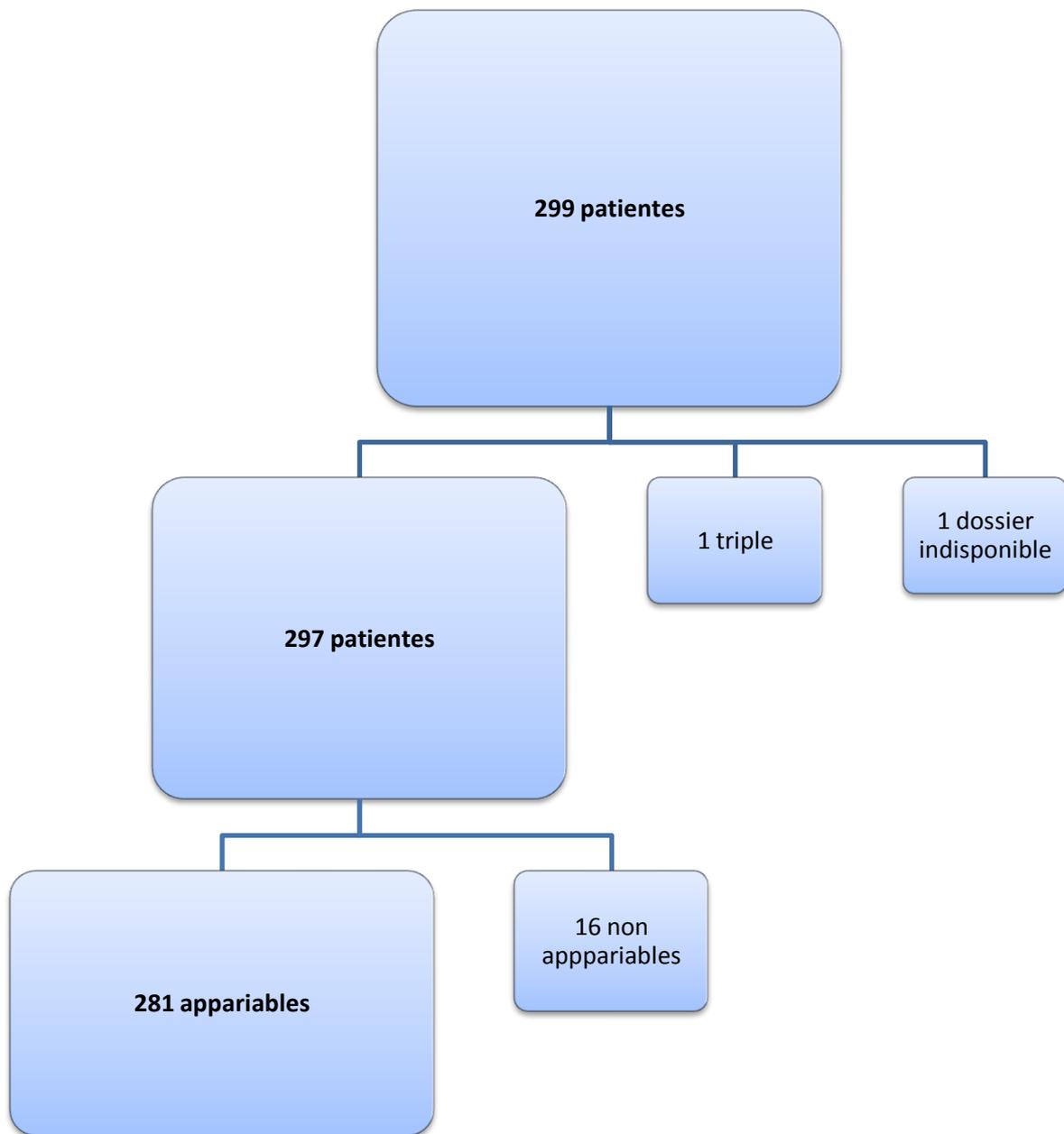


Figure n°1 Nombre de patientes inclus

### 1.1.2.2. Technique FIV ou ICSI

- 103 grossesses étaient initiées par FIV, 178 par ICSI (37% et 63% respectivement)
- Sur les 178 grossesses ICSI, 2 grossesses (l'une gémellaire et l'autre singleton) avaient été initiées par FIV+ICSI (moitié des embryons FIV, l'autre moitié ICSI) (cf tableau 1)

	FIV et ICSI	FIV	ICSI	Spontanées
monofoetales	232	87	145	232
gemellaires	49	16	33	49
Total	281	103	178	281

Tableau 1. Nombre de grossesses initiées par FIV, par ICSI, ou spontanées

### 1.1.2.3. Age

La moyenne d'âge était de 32,3 +/- 4,4ans (21,4 à 42,6 ans).

### 1.1.2.4. Parité

213 patientes étaient nullipares avant la grossesse (75,8% de l'échantillon), 59 étaient primipares (21,0%), 8 étaient 2<sup>e</sup> pare (2,8%), 1 était 3<sup>e</sup> pare (0,4%).

Les patientes primipares et 2<sup>e</sup> pares réunies représentaient donc 67 patientes, soit 23,8% de l'échantillon.

### 1.1.2.5. IMC, HTA et diabète pré-existant

L'IMC moyen était de 23,4 kg/m<sup>2</sup> +/- 5,0 (15 à 40kg/m<sup>2</sup>)

5 patientes présentaient une HTA essentielle avant leur grossesse (1,7%).

2 patientes étaient diagnostiquées diabétiques avant leur grossesse (0,7%).

### 1.1.2.6. Sexe des fœtus

174 étaient de sexe féminin (52,7%), 149 de sexe masculin (45,1%), et pour 7 fœtus le sexe était indéterminé du fait du terme d'accouchement précoce (2,1%).

### 1.1.2.7. Remarque

Sur la période de notre étude (5ans), 5 patientes sur 281 ont eu 2 grossesses « FIV/ICSI », et 1 a débuté une 2<sup>e</sup> grossesse spontanée gémellaire et s'est trouvée incluse dans le groupe « grossesses spontanées ».

## **1.2. La population « grossesses spontanées »**

### **1.2.1. Nombre de patientes dans la population « grossesses spontanées »**

281 patientes ont été incluses (cf tableau n°1).

### **1.2.2. Caractéristiques de la population « grossesses spontanées »**

Elles sont résumées dans le tableau n° 2.

### **1.2.3. Nombre de fœtus et chorionicité**

232 grossesses étaient monofoetales, 49 étaient gémellaires (cf tableau 1), dont 25 bichoriales (51,0%), 20 monochoriales biamniotiques (40,8%), 3 monochoriales monoamniotiques (6,1%) (1 donnée manquante).

### **1.2.4. Age**

L'âge moyen était de 32,1+/- 4,5ans (de 21,6 à 42,6ans).

### **1.2.5. Parité**

213 patientes étaient nullipares (75,8%), 43 étaient primipares (15,3%), 24 étaient 2<sup>e</sup> pare (8,5%), 1 patiente était 4<sup>e</sup> pare (0,4%).

Le groupe primipare et 2<sup>e</sup> pare réunies représentait 67 patientes soit 23,8%.

### **1.2.6. IMC, HTA et diabète pré-existant**

L'IMC moyen était de 24,0kg/m<sup>2</sup>, +/-5,7, (de 16 à 50kg/m<sup>2</sup>).

1 patiente présentait une HTA essentielle (0,4%), 1 patiente était diabétique préalablement à la grossesse (0,4%).

### **1.2.7. Sexe des fœtus**

181 fœtus étaient de sexe féminin (54,8%), 146 étaient de sexe masculin (44,2%), 3 étaient indéterminés du fait du terme trop précoce (0,9%).

## 2. Vérification des critères d'appariement et co-morbidités

Les résultats sont résumés dans le tableau n°2.

L'âge était comparable ainsi que la période d'accouchement, dans l'écart prévu initialement pour l'appariement (+/-1an pour l'âge, +/- 2ans pour la date d'accouchement).

Les proportions des groupes « nullipares », « primipares et 2<sup>e</sup> pares réunies », et « 3<sup>e</sup> pares ou plus » étaient identiques dans les 2 groupes, ainsi que la proportion de grossesses monofoetales et gémellaires.

L'écart entre la date d'accouchement de la patiente « FIV/ICSI » et celle de sa patiente « spontanée » appariée et était de 0,2 ans en moyenne (+/-0,7, de -2 à +2ans).

	<b>FIV/ICSI</b>		<b>Spontanées</b>	<b>p</b>
<b>Age</b>	Moy. 32,3 +/- 4,4 ans (21,4-42,6)		Moy. 32,1 +/- 4,5 ans (21,5-42,6)	0,59
<b>Parité :</b>	Moy. 0,28 +/- 0,5 (0-3)		Moy. 0,34 +/- 0,6 (0-4)	0,71
<b>-Nullipares</b>	N=213 (75,8%)		N=213 (75,8%)	>0,99
<b>-Primipares-2<sup>e</sup> pares</b>	N=67 (23,8%)		N=67 (23,8%)	>0,99
<b>-3<sup>e</sup> pares et plus</b>	N=1 (0,4%)		N=1 (0,4%)	>0,99
<b>Nombre de fœtus :</b>				
<b>-monofoetale</b>	N=232 (82,6%)		N=232 (82,6%)	>0,99
<b>-gémellaire</b>	N=49 (17,4%)		N=49 (17,4%)	>0,99
<b>ChorioAmnionité :</b>				<b>&lt;0,0001</b>
<b>-MonoC</b>	<b>BiA</b>	N=1 (2% des gémellaires)	N=20 (41% des gémellaires)	
	<b>MonoA</b>	N=0 (0% des gémellaires)	N=3 (6% des gémellaires)	
<b>-BiC BiA</b>		N=45 (92% des gémellaires)	N=25 (51% des gémellaires)	
<b>-non précisée</b>		N=3 (6% des gémellaires)	N=1 (2% des gémellaires)	

Tableau n°2 : Caractéristiques des populations « grossesses FIV/ICSI » et « grossesse spontanées »

Par ailleurs les 2 groupes étaient comparables en terme d'IMC (p=0,28), de diabète pré-existant (p>0,99), et d'HTA essentielle (p=0,22) (voir tableau °3).

La répartition était identique pour les sexes masculins et féminins (p= 0,71) dans les 2 groupes.

Les 2 groupes de gémellaires étaient différents en terme de chorionicité (p<0,0001) : les grossesses bichoriales biamniotiques étaient majoritaires chez les « FIV/ICSI », mais ne représentaient que la moitié de la population « spontanées ».

	<b>FIV/ICSI</b>	<b>Spontanées</b>	<b>p</b>
<b>IMC</b>	<b>Moy. 23,7 kg/m<sup>2</sup> +/- 5,0 (15-40)</b>	<b>Moy. 23,3kg/m<sup>2</sup> +/-5,7 (16-50)</b>	<b>0,28</b>
<b>HTA essentielle</b>	<b>N=5 (1,8%)</b>	<b>N=1 (0,4%)</b>	<b>0,22</b>
<b>Diabète pré-existant</b>	<b>N=2 (0,7%)</b>	<b>N=1 (0,4%)</b>	<b>&gt;0,99</b>
<b>Sexe des enfants (n=330)</b>			<b>0,71</b>
<b>-Masculin</b>	<b>149 (45,1%)</b>	<b>146 (44,2%)</b>	
<b>-Féminin</b>	<b>174 (52,7%)</b>	<b>181 (54,8%)</b>	
<b>-Indeterminé</b>	<b>7 (2,1%)</b>	<b>3 (0,9%)</b>	

Tableau n°3 : co-morbidités et sexe fœtal chez les populations »FIV/ICSI « et « spontanées ».

### 3. Les complications

Pour faciliter la lecture, nous avons classé les complications en 2 groupes, tenant compte de la chronologie : complications pendant la grossesse d'une part, et pendant l'accouchement et en post-partum immédiat d'autre part. Puis par souci de clarté, nous avons tenté de séparer celles concernant plutôt la mère, le fœtus, ou les annexes, bien que la plupart des complications aient un impact sur l'ensemble de ces 3 acteurs. Par exemple, la pré-éclampsie, classée dans les complications concernant la mère, peut avoir un retentissement sur le fœtus (RCIU, anomalie des dopplers fœtaux) et sur le liquide amniotique (oligoamnios). Les résultats sont présentés dans le tableau n°4.

	Complications	FIV/ICSI (n=281)	Spontanées (n=281)	p
HTA et complications vasculaires	HTA gravidique	24 (8,7%)	20 (7,1%)	0,46
	Pré-éclampsie	17 (6,1%)	11 (3,9%)	0,24
	HELLP syndrome	3 (1,1%)	3 (1,1%)	NS
	HRP	7 (2,5%)	2 (0,7%)	0,58
	Eclampsie	0	0	NS
Menace FCT et MAP	Diabète gestationnel	30 (10,7%)	25 (8,9%)	0,50
	Menace de FCT	4 (1,4%)	1 (0,4%)	0,37
	MAP>22SA	27 (9,6%)	26 (9,3%)	0,89
Complications infectieuses	Chorioamnionite	5 (1,8%)	3 (1,7%)	0,72
	Fievre>ou=38° isolée pendant la grossesse	4 (1,4%)	1 (0,4%)	0,37
Hémorragiques	Infection urinaire	12 (4,3%)	14 (5,0%)	0,69
	Pyélonéphrite	1 (0,4%)	0	>0,99
	Hémorragie génitale<22SA	3 (1,1%)	0	0,25
	Hémorragie génitale>22SA	12 (4,3%)	0	0,0005
autres	Total hémorragie	15 (5,3%)	0	<0,0005
	Coliques néphrétiques	5 (1,8%)	1 (0,4%)	0,22
	Cholestase	5 (1,8%)	3 (1,1%)	0,72
	Vomissements<22SA	2 (0,7%)	0	0,50
	Vomissements>22SA	1 (0,4%)	2 (0,7%)	>0,99
	Embolie amniotique	0	0	NS
	Phlébite	1 (0,4%)	0	>0,99
Biologiques	Anémie<10,5g/dl	13 (4,6%)	5 (1,8%)	0,06
	Thrombopénie<100000/mm3	2 (0,7%)	5 (1,8%)	0,45
Croissance fœtale	RCIU	12 (4,3%)	11 (3,9%)	0,83
	Macrosomie	9 (3,2%)	14 (5,0%)	0,29
	Anomalies RCF	9 (3,2%)	6 (2,1%)	0,43
	Malformations	10 (3,0%)	8 (2,4%)	0,99
	Anomalies génétiques	4 (1,4%)	1 (0,4%)	0,37
	Anomalie doppler	9 (3,2%)	8 (2,8%)	0,81
	STT	0	2 (0,7%)	0,50
Liquide amniotique	Hypomobilité	11 (3,9%)	7 (2,5%)	0,34
	Oligoamnios	29 (10,3%)	31 (11,0%)	0,78
	Hydramnios	7 (2,5%)	7 (2,5%)	NS
Membranes	RPM>37SA	26 (9,3%)	19 (6,8%)	0,28
	Anomalie doppler	9 (3,2%)	8 (2,8%)	0,81
	STT	0	2 (0,7%)	0,50
Placenta	Hypomobilité	11 (3,9%)	7 (2,5%)	0,34
	PP sans hémorragie	2 (0,7%)	0	0,5
	PP avec hémorragie	5 (1,8%)	0	0,06
	PP total	7 (2,5%)	0	0,02

Tableau n°4 : Comparaison des complications obstétricales entre le groupe « FIV/ICSI » et le groupe « spontanées », pendant la grossesse

### **3.1. Complications pendant la grossesse**

#### **3.1.1. Concernant la mère**

##### **3.1.1.1. HTA et pathologies vasculaires (pré-éclampsie, HELLP syndrome, HRP, éclampsie)**

✎ L'HTA gravidique :

Dans le groupe « FIV/ICSI », on notait 24 patientes ayant présenté une HTA gravidique (8,7%), contre 20 dans le groupe « spontanées » (7,1%).  
La différence observée n'était pas significative ( $p=0,46$ ).

✎ La pré-éclampsie :

Dans le groupe « FIV/ICSI », on mettait en évidence 17 patientes ayant présenté une pré-éclampsie (6,1%), contre 11 dans le groupe « spontanées » (3,9%).  
La différence n'était pas significative ( $p=0,24$ ).

✎ Le HELLP syndrome :

Dans les 2 groupes, 3 patientes ont présenté un HELLP syndrome. Il n'y avait pas de différence significative.

✎ L'Hématome retro-placentaire :

Dans le groupe « FIV/ICSI », on mettait en évidence 7 patientes ayant présenté un HRP (2,5%), contre 2 dans le groupe « spontanées » (0,7%).  
La différence n'était pas significative ( $p=0,58$ ).

✎ L'éclampsie :

Aucune éclampsie n'a été observée dans chacun des 2 groupes.

##### **3.1.1.2. Diabète gestationnel**

Dans le groupe « FIV/ICSI », on retrouvait 30 diabètes gestationnels (10,7%), contre 25 dans le groupe « spontanées » (8,9%).  
Cette différence n'était pas significative ( $p=0,50$ ).

### 3.1.1.3. Menace de FCT et MAP>22SA

- Menace de FCT

Dans le groupe « FIV/ICSI », pour 4 patientes il a été mis en évidence une menace de FCT (1,4%), contre 1 dans le groupe « spontanées » (0,4%).

La différence observée n'était pas significative (p=0,37).

- MAP>22SA

Dans le groupe « FIV/ICSI », 27 patientes ont été hospitalisées pour MAP (9,6%), contre 26 dans le groupe « spontanées » (9,3%).

La différence observée n'était pas significative (p=0,89).

### 3.1.1.4. Complications infectieuses

- Fièvre isolée > ou = à 38°C pendant la grossesse:

Dans le groupe « FIV/ICSI », 4 patientes ont présenté une fièvre isolée (1,4%), contre 1 patiente dans le groupe « spontanées » (0,4%).

La différence observée n'était pas significative (p=0,37).

- Infections urinaires :

Dans le groupe « FIV/ICSI », 12 patientes ont présenté une infection urinaire (4,3%), contre 14 patientes dans le groupe « spontanées » (5,0%).

La différence observée n'était pas significative (p=0,69).

- Pyélonéphrite :

Dans le groupe « FIV/ICSI », 1 seule patiente a présenté une pyélonéphrite (0,4%), aucune dans le groupe « spontanées » (0,4%).

La différence observée n'était pas significative (p>0,99).

- Chorioamniotite :

Dans le groupe « FIV/ICSI », 5 patientes ont présenté une chorioamniotite (1,8%), contre 3 patientes dans le groupe « spontanées » (1,7%).

La différence observée n'était pas significative (p=0,72).

### 3.1.1.5. Complications hémorragiques

- Hémorragie avant 22SA :

Dans le groupe « FIV/ICSI », 3 patientes ont présenté une hémorragie (1,1%), aucune dans le groupe « spontanées ».

La différence observée n'était pas significative (p=0,25).

Sur ces 3 patientes, l'une présentait un placenta « prævia » à 22SA mais a pu accoucher par voie basse à terme, la 2<sup>e</sup> s'est terminée en FCT à 19SA après RPM et HRP, la 3<sup>e</sup> a été césarisée pour siège et RPM à 35SA.

- Hémorragie après 22SA :

Dans le groupe « FIV/ICSI », 12 patientes ont présenté une hémorragie (4,3%), aucune dans le groupe « spontanées ».

La différence observée était **significative** ( $p=0,0005$ ).

Parmi ces patientes, 5 avaient un placenta prævia; les 7 autres n'avaient pas de placenta prævia mais chez 2 d'entre elles avait été diagnostiqué un HRP, et l'une était hypertendue sans pré-éclampsie, sans HRP.

- Total des hémorragies (avant et après 22SA) :

La différence observée était significative également ( $p<00005$ ,) (15 patientes FIV/ICSI soit 5,3%, aucune chez les « spontanées »).

### 3.1.1.6. Anémie et thrombopénie

- Anémie < 10,5g/dl

Dans le groupe « FIV/ICSI », 13 patientes ont présenté une anémie (4,6%), contre 5 dans le groupe « spontanées » (1,8%).

La différence observée **tendait à être significative** ( $p=0,06$ ).

Parmi les patientes ayant présenté une anémie, il avait été diagnostiqué un placenta prævia chez 2 d'entre elles (avec hémorragie > 22SA) dans le groupe « FIV ICSI », une autre avait eu une hémorragie > 22SA sans placenta prævia. Dans le groupe « spontanées », aucune patiente anémiée n'avait présenté ni hémorragie ni placenta prævia. En revanche, l'une des patientes anémiées était aussi thrombopénique et il lui a été diagnostiqué un HRP.

- Thrombopénie < 100000/mm<sup>3</sup>

Dans le groupe « FIV/ICSI », 2 patientes ont présenté une thrombopénie (0,7%), contre 5 dans le groupe « spontanées » (1,8%).

La différence observée n'était pas significative ( $p=0,45$ ).

### 3.1.1.7. Autres : coliques néphrétiques, vomissements, cholestase, embolie amniotique, phlébite

- Embolies amniotique

Aucune embolie amniotique n'a compliqué la grossesse dans chacun des 2 groupes.

- Phlébite pendant la grossesse

Dans le groupe « FIV/ICSI », 1 patiente a présenté une phlébite (0,4%), aucune dans le groupe « spontanées ».

La différence observée n'était pas significative ( $p>0,99$ ).

- Coliques néphrétiques

Dans le groupe « FIV/ICSI », 5 patientes ont présenté une colique néphrétique (1,8%), contre 1 patiente dans le groupe « spontanées » (0,4%).

La différence observée n'était pas significative ( $p=0,22$ ).

- Cholestase gravidique

Dans le groupe « FIV/ICSI », 5 patientes ont présenté une cholestase (1,8%), contre 3 dans le groupe « spontanées » (1,1%).

La différence observée n'était pas significative ( $p=0,72$ ).

- Hospitalisation pour vomissements sévères

- Avant 22SA

Dans le groupe « FIV/ICSI », 2 patientes ont présenté des vomissements sévères (0,7%), contre 0 dans le groupe « spontanées ».

La différence observée n'était pas significative ( $p=0,50$ ).

- Après 22SA

Dans le groupe « FIV/ICSI », 1 patiente a présenté des vomissements sévères (0,4%), contre 2 dans le groupe « spontanées » (0,7%).

La différence observée n'était pas significative ( $p>0,99$ ).

### **3.1.2. Concernant le fœtus**

#### **3.1.2.1. Anomalies de croissance: RCIU, macrosomie**

- RCIU

Dans le groupe « FIV/ICSI », 12 patientes avait un fœtus avec RCIU (4,3%), contre 11 dans le groupe « spontanées » (3,9%).

La différence observée n'était pas significative ( $p=0,83$ ).

- Macrosomie

Dans le groupe « FIV/ICSI », 9 patientes avaient un fœtus macrosome (3,2%), contre 14 dans le groupe « spontanées » (5,0%).

La différence observée n'était pas significative ( $p=0,29$ ).

### **3.1.2.2. Anomalies Doppler**

Dans le groupe « FIV/ICSI », 9 patientes ont présenté des dopplers pathologiques (3,2%), contre 8 dans le groupe « spontanées » (2,8%).  
La différence observée n'était pas significative (p=0,81).

### **3.1.2.3. Anomalies de RCF**

Dans le groupe « FIV/ICSI », 9 patientes ont présenté une anomalie du RCF (3,2%), contre 6 dans le groupe « spontanées » (2,1%).  
La différence observée n'était pas significative (p=0,43).

### **3.1.2.4. Hypomobilité fœtale**

Dans le groupe « FIV/ICSI », 11 patientes ont été hospitalisées pour hypomobilité fœtale (3,9%), contre 7 dans le groupe « spontanées » (2,5%).  
La différence observée n'était pas significative (p=0,34).

### **3.1.2.5. STT**

Dans le groupe « FIV/ICSI », aucune patiente n'a présenté un STT, contre 2 dans le groupe « spontanées » (0,7%).  
La différence observée n'était pas significative (p=0,50).

### **3.1.2.6. Malformations et anomalies génétiques découvertes pendant la grossesse**

#### **○ Malformations**

Dans le groupe « FIV/ICSI », il a été diagnostiqué chez 10 fœtus des malformations (3,0%), contre 8 dans le groupe « spontanées » (2,4%).  
La différence observée n'était pas significative (p=0,99).

#### **○ Anomalies génétiques**

Dans le groupe « FIV/ICSI », chez 4 fœtus il a été diagnostiqué pendant la grossesse une anomalie génétique (1,4%), contre 1 dans le groupe « spontanées » (0,4%).  
La différence observée n'était pas significative (p=0,37).

### 3.1.3. Concernant les annexes (placenta, membranes, liquide amniotique)

#### 3.1.3.1. Placenta prævia

- Sans hémorragie

Dans le groupe « FIV/ICSI », 2 patientes ont été hospitalisées pour placenta prævia avec hémorragie (0,7%), aucune dans le groupe « spontanées ».

La différence observée n'était pas significative ( $p=0,50$ ).

- Avec hémorragie

Dans le groupe « FIV/ICSI », 5 patientes ont été hospitalisées pour placenta prævia avec hémorragie (1,8%), aucune dans le groupe « spontanées ».

La différence observée **tendait à être significative** ( $p=0,06$ ).

- Total des placentas prævia (avec ou sans hémorragie)

Dans le groupe « FIV/ICSI », 7 patientes avaient un placenta prævia (2,5%), aucune dans le groupe « spontanées ».

La différence observée était **significative** ( $p=0,02$ ).

En revanche, si l'on séparait les placentas prævia des FIV/ICSI en 2 sous groupes « placenta prævia après FIV » et « placenta prævia après ICSI », on ne mettait pas en évidence de différence significative (respectivement 2 et 5 patientes (1,9% et 2,8%),  $p=0,65$ ).

#### 3.1.3.2. RPM<37SA

Dans le groupe « FIV/ICSI », 26 patientes ont présenté une RPM (9,3%), contre 19 dans le groupe « spontanées » (6,8%).

La différence observée n'était pas significative ( $p=0,28$ ).

#### 3.1.3.3. Oligoamnios et hydramnios

- Oligoamnios

Dans le groupe « FIV/ICSI », 29 patientes ont présenté un oligoamnios à l'échographie (10,3%), contre 31 dans le groupe « spontanées » (11,0%).

La différence observée n'était pas significative ( $p=0,78$ ).

- Hydramnios

Dans les 2 groupes, 7 patientes ont présenté un hydramnios (2,5%).

### 3.2. Complications à l'accouchement et post-partum immédiat

Elles sont résumées dans le tableau n°5.

	FIV/ICSI	Spontanées	P
<b>Terme</b>	37,9	38,5	0,05
<b>Prématurité &lt;37SA</b>	49 (17,4%)	45 (16,0%)	0,99
<b>Né vivant</b>	316 (95,8%)	323 (97,9%)	0,66
<b>Né sans vie</b>	<b>-FCT</b> 6 (1,8%)	14 (4,2%)	2 (0,6%)
	<b>-MFIU</b> 5 (1,5%)		3 (0,9%)
	<b>-IMG</b> 3 (0,9%)		2 (0,6%)
<b>Poids de naissance</b>	<b>&lt;10e</b>	55 (19,6%)	44 (15,7%)
	<b>10-90e</b>	221 (78,6%)	221 (78,6%)
	<b>&gt; 90e</b>	5 (1,8%)	16 (5,7%)
<b>Hémorragie de la délivrance</b>	7 (2,5%)	12 (4,3%)	0,24
<b>Présentation</b>	<b>Céphalique</b>	251 (89,6%)	246 (87,9%)
	<b>Autre que céphalique</b>	<b>29 (10,4%)</b>	<b>34 (12,1%)</b>

**Tableau n°5** : Comparaison des complications obstétricales entre le groupe « FIV/ICSI » et le groupe « spontanées », pendant l'accouchement

#### 3.2.1. Issue de la grossesse

Dans le groupe FIV/ICSI, 316 enfants sont nés vivants (95,8%), 14 sont nés sans vie, répartis comme suit : 6 FCT (1,8%), 5 MFIU (1,5%), 3 IMG (0,9%).

Dans le groupe « spontanées », 323 enfants sont nés vivants (97,9%), 7 sont nés sans vie, répartis comme suit : 2 FCT (0,6%), 3 MFIU (0,9%), 2 IMG (0,6%).

Il n'y avait pas de différence significative de fréquence d'enfants nés vivants et nés sans vie entre les 2 groupes (p=0,66).

#### 3.2.2. Terme d'accouchement

Le terme d'accouchement moyen était de 37,9+/-4,0SA pour les FIV/ICSI, avec des valeurs allant de 12,8SA à 42,7SA.

Le terme d'accouchement moyen des « spontanées » était de 38,5+/-3,5SA, avec des valeurs allant de 17,0SA à 42,0SA.

La différence est tout juste **significative : p=0,05**.

Terme	Moyenne	Dév. std	Mini	Maxi	P
-FIV/ICSI	37,9	4,0	12,8	42,7	0,05
-spontanées	38,5	3,5	17,0	42,0	

Tableau n°6 : terme chez les 2 populations

En revanche, si l'on classait les enfants en fonction du critère prématurité (nés entre 25 et 37SA et nés après 37SA), on ne retrouvait pas de différence significative entre les grossesses « FIV/ICSI » et les « grossesses spontanées » ( $p=0,99$ ). L'analyse statistique en terme de classes de prématurité (25-28SA, 28-32SA, 32-37SA) n'a donc pas été poursuivie.

### 3.2.3. Présentation du fœtus à l'accouchement (J1 si gémellaire)

Les résultats sont présentés dans le tableau n°7.

Dans le groupe FIV/ICSI, 251 patientes avaient un fœtus en présentation céphalique (89,6%), et 29 en présentation autre que céphalique (10,4%) : 26 en présentation du siège (9,2%), 3 en transverse (1,1%), 1 n'était pas connue (0,4%) (présentation non précisée, dans le cadre d'une IMG à 21SA).

Dans le groupe « spontanées », 246 patientes avaient un fœtus en présentation céphalique (87,9%), 34 en présentation autre que céphalique (12,1%) : 30 en présentation du siège (10,7%), 5 en transverse (1,8%).

La différence de fréquence des présentations « céphalique » et « autre que céphalique » n'était pas significative entre les 2 groupes ( $p=0,50$ ).

Présentation (du 1 <sup>er</sup> fœtus si gémellaire)		FIV/ICSI		Spontanées	
-céphalique		251 (89,6%)		246 (87,9%)	
-autre que céphalique	-siège	26 (9,2%)	29 (10,4%)	30 (10,7%)	34 (12,1%)
	-transverse	3 (1,1%)		5 (1,8%)	
	-inconnue	1 (0,4%)		0	

Tableau n°7 : Présentation du 1<sup>er</sup> fœtus

### 3.2.4. Voie d'accouchement

Dans le groupe « FIV/ICSI », 196 patientes ont accouché par voie basse (69,8%), dont 147 non instrumentale (52,3%) et 49 instrumentale (17,4%). 85 patientes ont bénéficié d'une césarienne (30,2%), dont 36 étaient des césariennes programmées (12,8%) et 49 des césariennes en urgence (17,4%).

Dans le groupe « spontanées », 184 patientes ont accouché par voie basse (65,5%), dont 126 non instrumentale (44,8%) et 58 instrumentale (120,6%). 97 patientes ont bénéficié d'une césarienne (34,5%), dont 29 étaient des césariennes programmée (10,3%) et 68 des césariennes en urgence (24,2%).

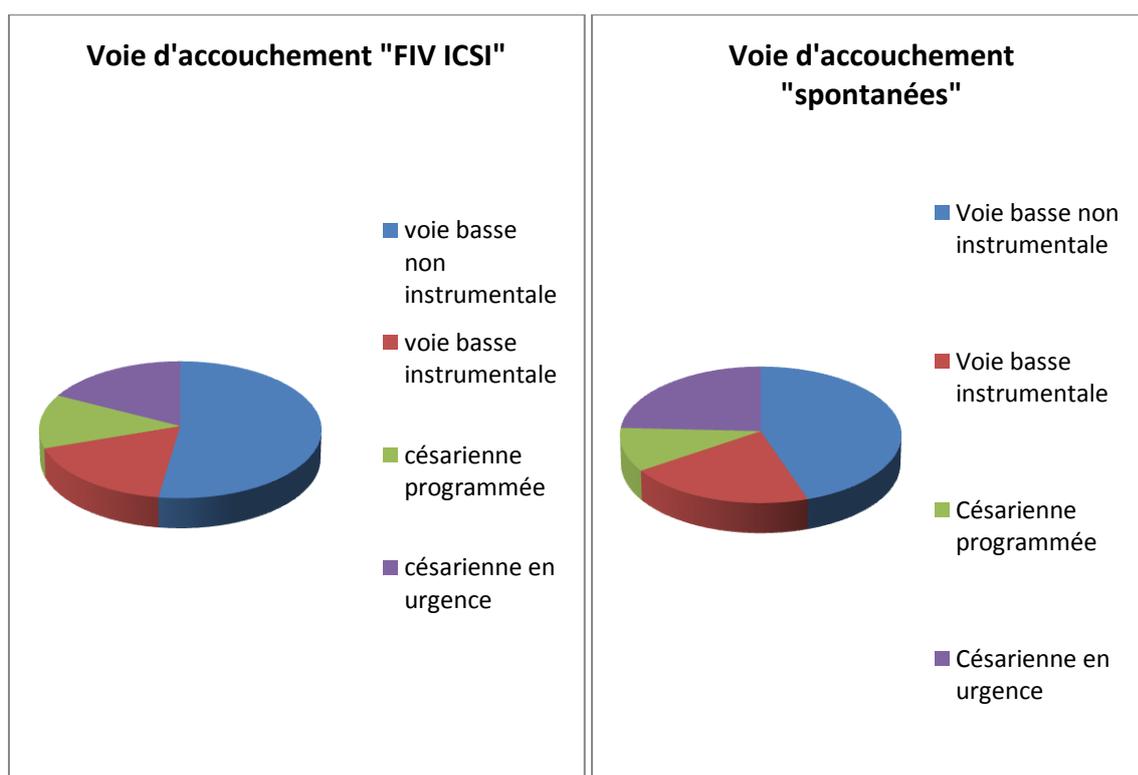
On retrouvait donc un taux de voie basse plus élevé chez les grossesses « FIV/ICSI » que chez les grossesses « spontanées », et, quand l'accouchement était voie basse, moins d'extractions instrumentales pour les grossesses « FIV/ICSI » que pour les grossesses « spontanées ».

Cependant, la différence entre le groupe « FIV/ICSI » et le groupe « spontanées » concernant l'accouchement par voie basse ou par césarienne n'était pas significative ( $p=0,28$ ).

De même, la différence observée dans chaque population entre « voie basse normale » et « voie basse extraction instrumentale » n'était pas significative ( $p=0,74$ ). La différence entre « césarienne en urgence » et « césarienne programmée » non plus ( $p=0,55$ ).

Voie d'accouchement		FIV/ICSI : n=281 (%)		Spontanées : n=281 (%)		p	
Voie basse	-Voie basse normale	196 (69,8%)	147 (52,3%)	184 (65,5%)	126 (44,8%)	0,28	0,74
	-Voie basse extraction instrumentale		49 (17,4%)		58 (20,6%)		
Césarienne	-Césarienne programmée	85 (30,2%)	36 (12,8%)	97 (34,5%)	29 (10,3%)	0,55	
	-Césarienne en urgence		49 (17,4%)		68 (24,2%)		

Tableau n°8. Voie d'accouchement

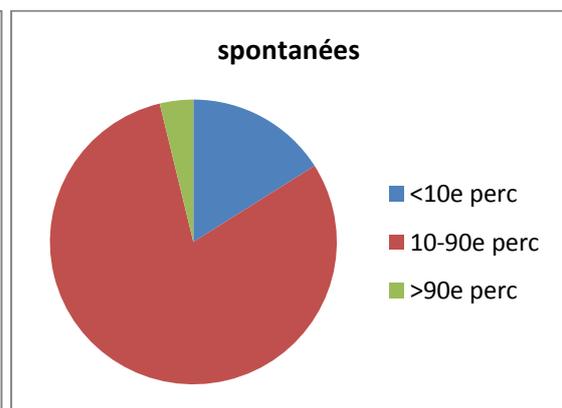
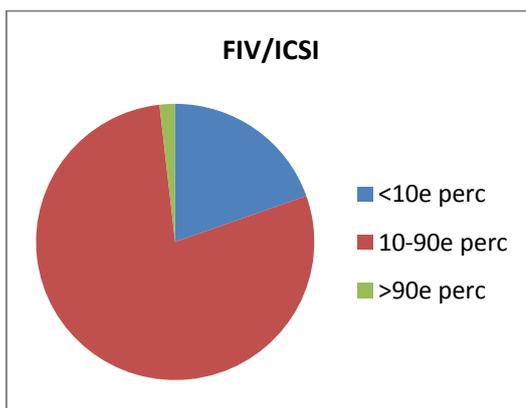
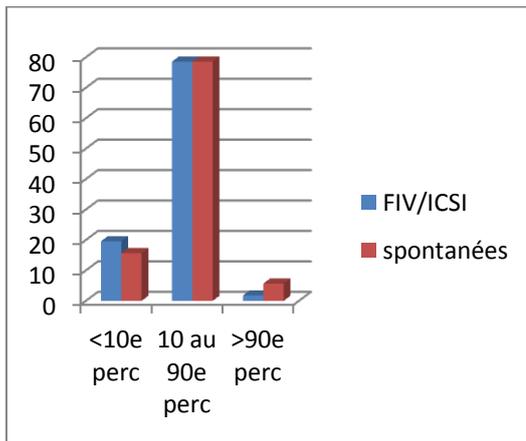


### 3.2.5. Poids de naissance

Dans la population « FIV/ICSI », les poids de naissance étaient <10<sup>e</sup> percentile pour l'AG pour 55 enfants (19,6%), normaux (entre 10<sup>e</sup> et 90<sup>e</sup> percentile) pour 221 enfants (78,6%), et élevés (>90<sup>e</sup> percentile) pour 5 enfants (1,8%).

Dans la population « spontanées », les poids de naissance étaient petits pour l'AG pour 44 enfants (15,7%), normaux pour 221 enfants (78,6%), élevés pour 16 enfants (5,7%).

La différence de la répartition des poids pour l'AG était significative entre les « FIV/ICSI » et les « spontanées » :  $p=0,03$ .



### 3.2.6. Hémorragie de la délivrance

On retrouvait 7 hémorragies dans le groupe FIV/ICSI (2,5%), 12 dans le groupe « spontanées » (4,3%), la différence n'était pas significative ( $p=0,24$ ).

## **DISCUSSION**

# 1. Rappel des principaux résultats

Notre étude a donc rétrospectivement inclus 281 grossesses « FIV/ICSI » et 281 grossesses « spontanées », dont 232 singletons et 49 grossesses gémellaires dans chaque groupe.

Nous avons retrouvé dans le groupe « FIV/ICSI » plus de complications survenues pendant la grossesse : les taux de placenta prævia et d'hémorragies génitales étaient significativement plus élevés que dans la population « spontanée » (respectivement 2,5% vs 0%  $p=0,02$ , et 5,3% vs 0%  $p<0,0005$ ), et l'anémie maternelle était plus fréquemment observée chez les « FIV/ICSI » (4,6% vs 1,8%, tendance à être significatif,  $p=0,06$ ). Les autres complications n'étaient pas significativement différentes dans les 2 groupes.

Concernant les complications à l'accouchement, on notait un terme d'accouchement légèrement plus précoce chez les FIV/ICSI, sans qu'il n'y ait plus de prématurité <37SA. Le terme moyen restait supérieur à 37SA pour les 2 groupes (37,9SA vs 38,5SA). En revanche les enfants étaient plus petits pour l'AG dans le groupe FIV/ICSI (19,6% de poids<10<sup>e</sup> percentile vs 15,7%, 1,8% de poids>90<sup>e</sup> percentile contre 5,7%,  $p=0,03$ ). Les autres complications à l'accouchement et post-partum n'étaient pas différentes.

## 2. Validité interne de l'étude

La population FIV/ICSI de l'étude comprenait les grossesses après FIV/ICSI réalisées dans notre centre, et ayant accouché dans le service. Ceci a permis un recueil de données sans nécessiter d'autres interventions extérieures, et donc de collecter toutes les données avec la même méthode. Néanmoins cela a pu induire un biais de sélection, car notre service étant une maternité de niveau III, les grossesses dites à risque ont pu être orientées secondairement dans notre CHU, après avoir été suivies dans une autre maternité de niveau I ou II.

Les critères de jugement étaient objectifs : survenue ou non de complications bien définies. De plus, les dossiers des patientes de chaque population étaient remplis durant la grossesse avec la même rigueur quant à la survenue de complications.

Un biais a pu être induit par l'impossibilité d'apparier 16 des grossesses FIV/ICSI avec des grossesses spontanées est due à la rareté des grossesses gémellaires spontanées nullipares. Ces 16 patientes représentaient 5,7% de l'échantillon FIV/ICSI initial. Néanmoins, elles avaient des caractéristiques d'âge semblables à la population FIV/ICSI finale. Leur complications éventuelles n'étaient pas connues au moment de l'appariement, et n'ont donc pas influencé leur appariement ou non par rapport à d'autres gémellaires FIV/ICSI nullipares de même âge.

L'appariement sur l'âge et la parité permet de s'affranchir d'un biais de confusion induit par l'âge et la parité (facteurs de confusion pour la survenue de césarienne et d'extractions instrumentales<sup>11-12</sup>, de diabète gestationnel, de placenta prævia, d'anomalies chromosomiques<sup>13</sup>, de l'HTA et ses complications, et d'accouchement prématuré<sup>14</sup>). De même l'appariement tenait compte du caractère monofoetal ou gémellaire de la grossesse, ce dernier étant plus pourvoyeur de complications obstétricales<sup>15</sup>.

La rareté de la survenue de certaines complications peut avoir masqué une différence par manque de puissance dûe aux faibles effectifs (par exemple cholestase, phlébite, anomalies génétiques...).

La composition des groupes de gémellaires en type de chorionicité était différente. Or les grossesses monochoriales sont plus à risques de complications que les grossesses bichoriales ; cela aurait été dans le sens de résultats plus défavorables dans le groupe « grossesses spontanées », ce qui n'a été le cas pour aucunes des complications.

---

<sup>11</sup> Wang et al., "The Impact of Advanced Maternal Age and Parity on Obstetric and Perinatal Outcomes in Singleton Gestations."

<sup>12</sup> Cleary-Goldman et al., "Impact of Maternal Age on Obstetric Outcome."

<sup>13</sup> Ibid.

<sup>14</sup> Jahromi and Hussein, "Pregnancy Outcome at Maternal Age 40 and Older."

<sup>15</sup> Vayssière et al., "Twin Pregnancies."

## 3. Validité externe

Si beaucoup d'auteurs se sont penchés sur les résultats périnataux en terme de prématurité et hypotrophie, et sur les risques de malformations fœtales, quelques-uns se sont également intéressés aux complications pendant la grossesse.

### 3.1 Les complications durant la grossesse

#### 3.1.1 Les complications dont la différence n'était pas significative dans notre étude

##### 3.1.1.1 Les études ayant comparé des grossesses FIV ou ICSI à des grossesses spontanées

Depuis les premières études dans les années 1980 pour la FIV et dans les années 1990 pour l'ICSI, les grossesses issues de FIV ou ICSI sont réputées se compliquer plus fréquemment<sup>16</sup>. L'une des explications était les caractéristiques de la population, plus âgée et plus souvent nullipare que la population spontanée, et la fréquence de survenue des grossesses gémeillaires en FIV et en ICSI<sup>17</sup>.

Wennerholm, en 1996 a étudié les complications obstétricales et périnatales des grossesses survenues après ICSI. Sur 210 enfants (175 grossesses), 140 étaient singletons, 70 étaient jumeaux. Il a mis en évidence des taux de pré-éclampsie supérieurs à ceux de la population générale en Suède sur la même période (3,4% vs 1,9% pour la pré-éclampsie modérée, 3,4% vs 0,8% pour la pré-éclampsie sévère). La fréquence de survenue du diabète gestationnel était de 2,3%, celle de l'hémorragie 5,7%, et de la RPM 6,9%. Il notait toutefois que les résultats pouvaient être influencés par l'âge, la parité, la gémeillité de ces grossesses.

---

<sup>16</sup> Barlow et al., "Early Pregnancy Loss and Obstetrical Risk After In-vitro Fertilization and Embryo Replacement."

<sup>17</sup> Rufat et al., "Task Force Report on the Outcome of Pregnancies and Children Conceived by in Vitro Fertilization (France.)"

C'est pourquoi, dès 1997, Reubinoff réalise une étude comparative entre une population de 260 singletons >25SA en FIV et 260 singletons >25SA spontanés, les patientes étant appariées sur l'âge, la parité, l'origine ethnique, la date et le lieu d'accouchement<sup>18</sup>. La seule complication significativement différente était l'infection urinaire, plus fréquente en FIV (7,3% vs 1,2%), les auteurs suggèrent que cela serait dû à un dépistage plus important chez ces patientes. Les taux d'hémorragie anténatale (3,1% vs 2,3%, p=0,77), de placenta prævia (0,4% vs 0,8%, p=1), d'HTA gravidique (11,2% vs 8,1% p=0,25), et de diabète gestationnel (6,2% vs 3,5%, p=0,16) n'étaient pas différents.

La méta-analyse de Jackson, en 2004<sup>19</sup>, reprenait les résultats de 15 études concernant les grossesses singletons après FIV, qui prenaient en compte l'âge et la parité. L'objectif était d'estimer le risque de complications périnatales. Elle retrouvait des Odds Ratio (OR) augmentés pour le diabète gestationnel (OR=2,00 IC[1,36-2,99]), et la pré-éclampsie (OR=1,55 IC[1,23-1,95]) chez les grossesses après FIV (cependant il ne s'agissait que de critères d'évaluation secondaires dans l'étude, les définitions n'étaient pas les mêmes d'une étude à l'autre pour chacun des critères, et les valeurs de p étaient >0,05).

Katalinic, dans une étude prospective multicentrique en 2004<sup>20</sup>, a comparé 3372 ICSI (transferts d'embryons frais) à 8016 enfants nés d'une grossesse spontanée (singletons et jumeaux); il a mis en évidence un taux de malformations plus important chez les ICSI que chez les spontanées (8,7% vs 6,1%, RR=1,44 (IC 95% [1,25-1,65])), même en ajustant sur les facteurs de risques (OR 1,24, 95%IC [1,02-1,50]). L'HTA gravidique et la pré-éclampsie étaient plus fréquents (10,0% vs 7,3%, RR 1,42 [1,22-1,65]), ainsi que l'HRP (2,3% vs 1,1%, RR=2,08 [1,50-2,89]). Il retrouvait aussi des oligoamnios plus fréquents en ICSI (2,4% vs 1,1%, RR=2,21 [1,61-3,04]), et pas de différence significative pour l'hydramnios, ni la RPM.

De Neubourg, dans une étude prospective en 2005, a comparé 251 FIV/ICSI à 59535 grossesses spontanées, toutes singletons<sup>21</sup>. Il a mis en évidence un taux d'HTA (et ses

---

<sup>18</sup> Reubinoff et al., "Is the Obstetric Outcome of in Vitro Fertilized Singleton Gestations Different from Natural Ones?"

<sup>19</sup> Jackson et al., "Perinatal Outcomes in Singletons Following in Vitro Fertilization."

<sup>20</sup> Katalinic, Rösch, and Ludwig, "Pregnancy Course and Outcome After Intracytoplasmic Sperm Injection."

<sup>21</sup> De Neubourg, "The Obstetrical and Neonatal Outcome of Babies Born After Single-embryo Transfer in IVF/ICSI Compares Favourably to Spontaneously Conceived Babies."

complications Hellp et pré-éclampsie) plus élevé chez les FIV/ICSI que chez les spontanées (7,6% vs 4,6%,  $p=0,02$ ). En revanche il n'y avait pas de différence quant à la survenue de diabète dans les 2 groupes (1,2% vs 1,3%,  $p=0,88$ ). Il trouvait des fréquences pour l'hémorragie pendant la grossesse de 14,3% dans le groupe FIV/ICSI (tout trimestre de grossesse inclus), pour le RCIU de 3,2%, pour les infections des voies urinaires de 0,4% (sans pouvoir les comparer aux spontanées pour ces items). Néanmoins dans cette étude les auteurs notaient que la population FIV/ICSI était légèrement plus âgée que la population spontanée (30,8ans vs 29,3ans,  $p<0,01$ ).

En France, Marchand en 2011 a comparé rétrospectivement les dossiers de 14049 naissances (singletons et jumeaux) d'une maternité de niveau II, en formant un groupe de grossesses spontanées ( $n=13565$ ) et de grossesses induites comprenant les AMP dites simples (stimulations de l'ovulations et inséminations,  $n=189$ ) et les AMP dites lourdes (FIV  $n=162$ , et ICSI  $n=133$ )<sup>22</sup>. Il ne trouvait pas de différence concernant l'HTA, la pré-éclampsie, le Hellp. Le diabète gestationnel était plus faible chez les grossesses induites que chez les spontanées (8,9% vs 14,5% ; FIV 9,9%, ICSI 6,8%). La population des grossesses induites était néanmoins plus âgée (36,4ans vs 29,6ans,  $p<0,05$ ) et de plus faible parité (1,5 vs 2,1,  $p<0,05$ ) que la population spontanée, et comprenait plus de jumeaux (22,3% vs 2,8%).

Ainsi nous constatons que nos taux d'HTA gravidique sont légèrement supérieurs à ceux de DeNeubourg et Marchand, mais se rapprochent de ceux de Katalinic (étude prospective multicentrique). Concernant le diabète gestationnel, nous retrouvons des taux bien supérieurs (8 fois plus élevé) que De Neubourg (sur singletons), mais ceux-ci sont comparables à ceux de Marchand en France (sur singletons et jumeaux).

Les études restent cependant difficiles à comparer, les populations « PMA » n'étant pas constituées de la même proportion de singletons et jumeaux, d'une étude à l'autre.

### 3.1.1.2 Les études ayant étudié spécifiquement des grossesses jumeaux

Les grossesses jumeaux sont plus à risque de complications obstétricales (HTA gravidique, pré-éclampsie, RCIU, hémorragies) que les grossesses singletons dans la

---

<sup>22</sup> Marchand et al., "[Is There More Complications with Pregnancies from the Assisted Reproductive Technology Than Spontaneous Pregnancies?"]".

population générale<sup>23</sup>. L'âge est un facteur de risque de grossesse gémellaire (2% après 35ans), tout comme le fait d'avoir eu une aide médicale à la procréation, et on retrouve jusqu'à 25% de grossesses gémellaires après PMA (contre 1 à 2% dans la population spontanée). C'est pourquoi certains auteurs ont étudié spécifiquement les grossesses FIV/ICSI gémellaires.

Une étude très récente en 2012 d'Abdel-Baset<sup>24</sup> a comparé des grossesses gémellaires (n=400) conçues par FIV ou spontanément, toutes bichoriales, de manière rétrospective. L'auteur n'a pas trouvé de différences pour la pré-éclampsie (18,6% vs 17,1% p=0,73), le placenta prævia (6,8% vs 6,3%), l'HRP (8,3% vs 8,6%) et la RPM (8,3% vs 7,4%).

Les mêmes résultats sont retrouvés dans une étude prospective menée par l'équipe italienne de Vasario en 2010<sup>25</sup> sur des gémellaires bichoriales en FIV +/-ICSI (n=223) comparées à des spontanées bichoriales également (n=139) (différences non significatives, ajustées sur l'âge et la parité : cholestase 10,7% vs 12,9%, HTA 16,7% vs 12,9%, diabète gestationnel 11,9% vs 9,4%, RPM 23,8% vs 21,6%). Ces résultats sont concordants avec ceux de l'étude de Levy<sup>26</sup>, qui compare rétrospectivement 558 gémellaires issues d'IVF avec 3694 gémellaires spontanées et ne retrouve pas plus de complications après analyse multivariée sur l'âge et la parité, sauf pour le diabète gestationnel qui serait plus fréquent chez les FIV. ([OR] = 2.41, IC95% [1.77–3.29] )

Concernant le risque de malformations, une méta-analyse de Hansen sur 25 études en 2005 a mis en évidence un risque plus élevé en PMA, pour les enfants issus de FIV et ICSI comparé aux enfants nés de grossesses spontanées<sup>27</sup> ; 7 études sur les 25 avaient été retenues, ayant pour but l'étude des malformations chez les enfants nés de FIV ou d'ICSI, entre 1989 et 2003. L'hétérogénéité statistique n'était pas significative. L'OR était retrouvé à 1,40 (IC95% 1,28-1,53) pour ces 7 études (l'OR estimé était >1,25 dans 2/3 des 25 études). Les auteurs avancent comme hypothèses possibles à ce taux de malformations plus élevé les facteurs d'infertilité du couple eux-mêmes, le fait d'utiliser des embryons congelé/décongelés, l'impact des conditions de culture, les traitements hormonaux utilisés pour la stimulation. Les

---

<sup>23</sup> Rao, Sairam, and Shehata, "Obstetric Complications of Twin Pregnancies."

<sup>24</sup> Abdel-Baset, "Obstetric and Neonatal Outcomes of IVF Versus Spontaneously Conceived Dichorionic Twins."

<sup>25</sup> Vasario et al., "IVF Twins Have Similar Obstetric and Neonatal Outcome as Spontaneously Conceived Twins."

<sup>26</sup> Adler-Levy, Lunefeld, and Levy, "Obstetric Outcome of Twin Pregnancies Conceived by in Vitro Fertilization and Ovulation Induction Compared with Those Conceived Spontaneously."

<sup>27</sup> Hansen et al., "Assisted Reproductive Technologies and the Risk of Birth Defects--a Systematic Review."

malformations étaient celles diagnostiquées à la naissance dans les 2/3 des 25 études. Or certaines anomalies peuvent ne pas être diagnostiquées au moment de la naissance, et être découvertes plus tard.

Une méta-analyse plus récente, de 2012, par Wen<sup>28</sup>, réalisée à partir de 56 études de 1989 à 2011 retrouve de même un taux plus important de malformations pour les enfants né de grossesses par FIV ou ICSI comparé aux enfants nés de grossesses spontanées (46 études, RR=1,37, IC95% 1,36-1,48), sans différence entre enfants conçus par FIV par rapport à ceux conçus par ICSI (24 études). L'hétérogénéité était importante entre ces 56 études.

Davies a très récemment publié en 2012 une étude rétrospective de 6163 grossesses PMA, comparées à des grossesses spontanées (total de 308974 naissances). Il retrouve des fréquences de malformations de 5,8% en spontanée, 7,2% en FIV, 9,9% pour l'ICSI. Les OR en analyse multivariée étaient de 1,28 : 1,07 pour la FIV (IC95% [0,90-1,26]) ; 1,57 pour l'ICSI (IC 95% [1,30-1,90]). Il conclue que le risque augmenté de malformations n'est plus significatif après ajustement en FIV sur les facteurs parentaux, alors qu'il le reste en ICSI.

Notre étude n'a pas mis en évidence de différence significative entre les grossesses initiées par FIV/ICSI et les grossesses spontanées. Il faut souligner que les malformations prise en compte dans notre étude étaient celles diagnostiquées en anténatal, par l'échographie, et non celle découvertes après la naissance, et donc possiblement sous-estimées.

Les taux d'anomalies génétiques n'étaient pas non plus différents entre nos 2 populations. Plusieurs auteurs ont pu mettre en évidence sur de grandes séries une augmentation du taux de caryotypes anormaux en ICSI : Bonduelle en 2002 sur 1586 caryotypes de fœtus conçus par ICSI en Belgique (l'étude du caryotype était proposée systématiquement pour toute grossesse résultant d'une ICSI) retrouve 1,4% de caryotypes anormaux contre 0,4% dans la population générale belge ( $p < 0,001$ ). De même, Gjerris a étudié une cohorte en 2008 de 8531 fœtus issus de FIV et ICSI (6122 FIV, 2087 ICSI, 322 FIV-ICSI) au Danemark (toutes les grossesses FIV/ICSI au Danemark entre 1995 et 2000) ; il retrouve plus d'anomalies du caryotype chez les FIV/ICSI par rapport aux grossesses spontanées (2,7% vs 0,6%,  $p$  non précisé), et plus d'anomalies en ICSI qu'en FIV (1,3% vs 0,5%,  $p < 0,0001$ ).

---

<sup>28</sup> Wen et al., "Birth Defects in Children Conceived by in Vitro Fertilization and Intracytoplasmic Sperm Injection."

Ce risque augmenté est probablement d'origine multifactorielle, lié à la technique de l'ICSI, à son indication, mais aussi à la stimulation hormonale (anomalies chromosomiques, maladies de l'empreinte génomique suggérées mais non confirmées<sup>29</sup>), et à la congélation des embryons<sup>30</sup>. La durée d'infertilité pourrait également jouer un rôle.

### 3.1.1.3 Les études comparant FIV à ICSI

Ombelet a comparé en 2005, les caractéristiques néonatales de grossesses singletons (3974 FIV et 1655 ICSI) d'une part, de grossesses gémellaires (2901 FIV et 1102 ICSI) d'autre part, de façon rétrospective<sup>31</sup>. Pour les singletons, il mettait en évidence une prématurité plus fréquente en FIV qu'en ICSI (12,4% vs 9,2%,  $p < 0,001$ ) mais ne trouvait pas de différences entre FIV et ICSI concernant les poids de naissance, la césarienne, la présentation. En revanche pour les gémellaires, la seule différence était la MFIU (2% vs 1%,  $p = 0,009$ ).

### 3.1.2 Les complications pour lesquelles la différence était significative dans notre étude

Les placentas prævia sont retrouvés plus fréquemment chez les grossesses FIV/ICSI dans notre étude. La fréquence de survenue dans la population générale est de 0,4%<sup>32</sup>, nous trouvons une incidence à 2,5%. Les autres facteurs de risque de placenta prævia sont l'âge > 35 ans, la multiparité, le travail prématuré<sup>33</sup>. Ce résultat avait déjà été relevé : placenta prævia 6 fois plus fréquent pour Jackson<sup>34</sup>, 3 fois plus fréquent en cas de FIV pour Matsuda en 2011 lorsqu'il étudie les facteurs de risque de placenta prævia dans une cohorte de plus de

---

<sup>29</sup> Bowdin et al., "A Survey of Assisted Reproductive Technology Births and Imprinting Disorders."

<sup>30</sup> Belva 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."

<sup>31</sup> Ombelet, Willem, "Obstetric and Perinatal Outcome of 1655 ICSI and 3974 IVF Singleton and 1102 ICSI and 2901 IVF Twin Births: a Comparative Analysis."

<sup>32</sup> Faiz and Ananth, "Etiology and Risk Factors for Placenta Previa."

<sup>33</sup> Matsuda et al., "Comparison of Risk Factors for Placental Abruption and Placenta Previa."

<sup>34</sup> Jackson et al., "Perinatal Outcomes in Singletons Following in Vitro Fertilization."

240000 patientes dans 125 centres. Plusieurs pistes sont évoquées : pour certains, ce sont les facteurs qui causent l'infertilité qui seraient responsables de cette augmentation de fréquence (endométriose et infertilité tubaire pour Takemura en 2012<sup>35</sup>), pour d'autres ce serait la technique utilisée (placenta prævia 3 fois plus fréquent en grossesse PMA qu'en grossesse spontanée chez la même patiente pour Romundstad<sup>36</sup> en 2006, sur 1349 patientes après ajustement sur l'âge, la parité et les ATCD de césarienne).

Quant à l'hémorragie génitale pendant la grossesse, nous retrouvons dans notre étude des taux similaires à Reubinoff et Wennerholm. Nous avons noté une fréquence accrue par rapport aux grossesses spontanées, tout comme Jackson (OR 3,7 à 4). Celles-ci sont au moins en partie expliquée par la fréquence accrue de placenta prævia (5 placenta prævia avec hémorragie dans notre étude), et l'HRP (7 cas dans notre étude, sans que tous soient révélés par une hémorragie). Les autres causes de métrorragies sont l'hémorragie de Benkiser, qui est une cause rare d'hémorragie, tout comme la rupture utérine. Il est possible que certaines de nos hémorragies aient eu une origine cervicale, ceci n'étant pas précisé lors du recueil de données.

Dans notre étude, 4,6% des femmes du groupe FIV/ICSI étaient anémiées durant leur grossesse (1,8% dans le groupe « spontanée », tendance à être significativement différentes). La 1<sup>ère</sup> cause d'anémie pendant la grossesse est l'anémie ferriprive. L'anémie ferriprive diagnostiquée au troisième trimestre concerne 10 à 20 % des femmes enceintes non supplémentées en fer et moins de 5 % d'entre elles en cas de supplémentation systématique<sup>37</sup>. Dans notre population, les anémies peuvent également être expliquées par le caractère gémellaire de la grossesse et les hémorragies génitales pendant la grossesse. En effet durant une grossesse gémellaire le volume plasmatique augmente de 10 à 20% plus que lors d'une grossesse singleton, et l'hémodilution est alors plus importante<sup>38</sup>. Dans notre étude, 4 patientes anémiées sur 13 étaient des grossesses gémellaires. Quant aux hémorragies, elles étaient retrouvées dans 3 grossesses sur 13.

---

<sup>35</sup> Takemura et al., "Increased Risk of Placenta Previa Is Associated with Endometriosis and Tubal Factor Infertility in Assisted Reproductive Technology Pregnancy."

<sup>36</sup> Romundstad et al., "Increased Risk of Placenta Previa in Pregnancies Following IVF/ICSI; a Comparison of ART and non-ART Pregnancies in the Same Mother."

<sup>37</sup> Beucher et al., "Anémie Par Carence Martiale Et Grossesse. Prévention Et Traitement."

<sup>38</sup> Rao, Sairam, and Shehata, "Obstetric Complications of Twin Pregnancies."

## 3.2 Complications à l'accouchement

### 3.2.1 Présentation

Notre étude n'a pas mis en évidence de différence entre les 2 groupes, pour le type de présentation céphalique/non céphalique. Cette absence de différence a été retrouvée par Reubinoff<sup>39</sup> après appariement sur l'âge et la parité.

### 3.2.2 Terme et prématurité<37SA

Nous avons retrouvé un terme d'accouchement légèrement plus précoce pour les grossesses FIV/ICSI que celui des grossesses spontanées, sans différence sur le taux d'accouchement prématuré (<37SA). Ceci a déjà été noté dans plusieurs études :

- Reubinoff dans son étude comparative en 1997 de 260 singletons en FIV, avec 260 singletons de grossesse spontanées (appariés sur l'âge et la parité)<sup>40</sup>, trouve des termes moyens de 39SA pour les FIV et de 40SA pour les spontanées ( $p=0,0001$ ), et des taux de prématurité avant 37SA non significativement différents (8,8% pour les FIV, 3,9% pour les spontanées  $p=0,02$ ).
- Koudstaal a étudié en 2000 les grossesses par FIV à des grossesses spontanées, toutes singletons, appariés sur de nombreux facteurs (âge, parité, origine ethnique, ATCD obstétricaux, taille poids, tabagisme), dans une étude multicentrique (4 hôpitaux autrichiens)<sup>41</sup>. Il trouve un âge gestationnel

---

<sup>39</sup> Reubinoff et al., "Is the Obstetric Outcome of in Vitro Fertilized Singleton Gestations Different from Natural Ones?"

<sup>40</sup> Reubinoff et al., "Is the Obstetric Outcome of in Vitro Fertilized Singleton Gestations Different from Natural Ones?"

<sup>41</sup> Koudstaal et al., "Obstetric Outcome of Singleton Pregnancies After IVF."

significativement plus précoce pour les FIV de 3j pour les grossesses dont le travail s'était mis en route spontanément (275j en FIV contre 278j en spontanées,  $p < 0,05$ ).

- Mc Donald, dans une méta-analyse en 2009, a repris 17 études (31032 singletons par FIV+/-ICSI, comparées à 81119 grossesses singletons spontanées, appariement au moins sur l'âge maternel) : il conclut à une durée de gestation plus courte de 0,6 semaines pour les FIV.

Mais la plupart des auteurs, s'ils retrouvent un terme plus précoce pour les grossesses PMA, trouvent également une augmentation de la prématurité avant 37SA quand ils étudient les singletons :

- Wang en 2002 a réalisé une étude monocentrique sur 12 ans concernant 1019 singletons conçus par FIV (n=710), par ICSI(n= 201) et par GIFT (n=108), qu'il a comparé à une population de grossesses spontanées, appariées sur l'âge et la parité. Il retrouve 12,5% d'accouchements prématurés dans le groupe FIV/ICSI/GIFT, contre 5,5% dans le groupe spontané ( $p=0,0001$ ).
- Une méta-analyse reprend les résultats de 27 études concernant la prématurité chez les grossesses singleton après FIV et GIFT (Mac Govern, 2004<sup>42</sup>). Toutes les études sélectionnées comparait la prématurité des FIV ou GIFT à une population de grossesses spontanées : le RR (en modèle d'effet aléatoire car il existait une hétérogénéité statistique) était de 1,98 (IC95% 1,77-2,22), soit 2 fois plus de risque de prématurité chez les singletons conçus par FIV ou GIFT.
- Une 2e méta-analyse, en 2004 par Jackson a retrouvé également une prématurité plus fréquente en FIV : singletons, population spontanée appariée sur l'âge et la parité, prématurité 11,5%, OR 1,95 (IC 1,73-2,20) avec cependant une hétérogénéité statistique pour ce critère.
- La méta-analyse de Mc Donald retrouve une prématurité <37SA plus fréquente pour les FIV (RR 1,84 (IC 1,50-2,21)).

---

<sup>42</sup> McGovern et al., "Increased Risk of Preterm Birth in Singleton Pregnancies Resulting from in Vitro Fertilization-embryo Transfer or Gamete Intrafallopian Transfer."

Ces 3 méta-analyses ont été conduites sur des études concernant majoritairement ou exclusivement les FIV. Or Ombelet, en 2005<sup>43</sup> en comparant 1655 ICSI et 3975 FIV retrouve une prématurité plus fréquente en FIV qu'en ICSI (12,4% en FIV, 9,2% en ICSI,  $p < 0,001$ , OR 1,39, IC 1,15-1,70). Cela pourrait expliquer en partie nos résultats concernant l'absence de différence significative pour la prématurité < 37SA, notre population FIV ICSI comprenant 2/3 d'ICSI.

Les études menées sur les résultats des grossesses gémellaires par Vasario en 2010 et Abdel-Baset en 2012 sur des gémellaires bichoriales FIV vs spontanées ne retrouvent pas de différence significative quand à la prématurité avant 37SA.

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer le risque de prématurité dans les grossesses après FIV ICSI :

- Les pathologies en cause dans l'infertilité elle-même pourraient avoir un effet délétère sur la prématurité<sup>44</sup>
- Les traitements hormonaux utilisés pour la stimulation pourraient favoriser la prématurité par le biais d'un taux de relaxine élevé (protéine synthétisée par le corps jaune, impliquée dans la dégradation du collagène) qui persisterait après le 1<sup>er</sup> trimestre<sup>45</sup>.
- Le calcul du terme lui-même serait erroné pour certains auteurs, du fait d'un retard à l'implantation dans les grossesses par FIV après le transfert. Ces quelques jours supposés de différence mèneraient à des termes calculés qui seraient plus précoces que la réalité. Mais cette hypothèse serait confortée par des poids de naissance normaux ou élevés pour l'AG dans les grossesses FIV, alors que plusieurs études retrouvent des poids de naissance plutôt petits pour l'âge gestationnel<sup>46</sup>.
- Enfin ces grossesses dites « précieuses » et à risque de complications obstétricales seraient prises en charge différemment par les

---

<sup>43</sup> Ombelet, Willem, "Obstetric and Perinatal Outcome of 1655 ICSI and 3974 IVF Singleton and 1102 ICSI and 2901 IVF Twin Births: a Comparative Analysis."

<sup>44</sup> McGovern et al., "Increased Risk of Preterm Birth in Singleton Pregnancies Resulting from in Vitro Fertilization-embryo Transfer or Gamete Intrafallopian Transfer."

<sup>45</sup> Weiss et al., "Elevated First-trimester Serum Relaxin Concentrations in Pregnant Women Following Ovarian Stimulation Predict Prematurity Risk and Preterm Delivery."

<sup>46</sup> McGovern et al., "Increased Risk of Preterm Birth in Singleton Pregnancies Resulting from in Vitro Fertilization-embryo Transfer or Gamete Intrafallopian Transfer."

obstétriciens, menant à une attitude plus interventionniste et donc plus pourvoyeuse de prématurité.

### 3.2.3 Poids pour l'âge gestationnel

La notion de poids pour l'âge gestationnel permet d'interpréter le poids de naissance en fonction du terme, afin de ne pas être tenté d'attribuer le petit poids d'un enfant à sa prématurité uniquement.

Nous avons retrouvé des résultats significativement différents pour les poids pour l'âge gestationnel, avec plus d'enfants <10<sup>e</sup> percentile pour le groupe FIV/ICSI et moins d'enfants >90<sup>e</sup> percentile.

- Cette notion avait déjà été notée par Koudstaal en 2000<sup>47</sup> sur des singletons : la proportion d'enfants petits pour l'AG (<10<sup>e</sup> percentile) était de 16,2% en FIV, contre 7,9% en spontanées (p<0,001).
- Jackson<sup>48</sup> retrouvait dans sa méta-analyse en 2004 un OR de 1,6% (IC95% 1,3-2,0) d'enfants petits pour l'AG (<10<sup>e</sup> percentile) pour les singletons FIV comparées aux singletons des grossesses spontanées appariées sur l'âge et la parité, sans hétérogénéité statistique.
- Une autre méta-analyse de Helmerhost en 2004<sup>49</sup> sur 17 études retrouve un RR=1,40 (1,15-1,71) pour le poids pour l'AG<10<sup>e</sup> percentile des singletons lorsqu'il compare des grossesses PMA et spontanées. Pour les grossesses gémellaires, le RR était de 1,27 (0,97-1,65).
- Vasario en 2010<sup>50</sup> ne trouve pas de différence sur les grossesses gémellaires bichoriales en FIV et en grossesse spontanées.

Plusieurs facteurs pourraient expliquer ces différences de poids pour l'AG :

- Les causes classiques de petit poids de naissance (sans tenir compte de l'AG) sont le terme de naissance, le caractère singleton ou multiple, le sexe du fœtus, la parité, la taille maternelle et l'IMC ainsi que la présence d'un

---

<sup>47</sup> Koudstaal et al., "Obstetric Outcome of Singleton Pregnancies After IVF."

<sup>48</sup> Jackson et al., "Perinatal Outcomes in Singletons Following in Vitro Fertilization."

<sup>49</sup> Helmerhorst, "Perinatal Outcome of Singletons and Twins After Assisted Conception."

<sup>50</sup> Vasario et al., "IVF Twins Have Similar Obstetric and Neonatal Outcome as Spontaneously Conceived Twins."

diabète gestationnel ou d'une HTA gravidique ou de tabagisme chez la mère.

- Le milieu de culture utilisé en FIV/ICSI a été relié au poids de naissance par une étude de Dumoulin en 2012, qui trouvait des poids de naissance plus élevés avec un milieu de culture par rapport à un autre ; il s'agissait d'une étude prospective, randomisée, sur 188 singletons. Néanmoins, la fréquence de survenue des enfants petits pour l'AG n'était pas significative.
- Une étude de De Sutter en 2006 a suggéré que les grossesses singletons obtenues après le transfert de 2 embryons auraient de moins bon résultats périnataux, notamment sur le poids de naissance, que les grossesses singletons après transfert d'un seul embryon. Les auteurs l'expliquent par le « vanishing twin », qui concernerait 7 à 10% des grossesses après transfert de 2 embryons ; le 2<sup>e</sup> sac qui disparaît pourrait avoir un impact sur l'implantation de l'embryon restant.
- Les embryons congelés auraient des poids de naissance plus élevés que les embryon frais, en FIV et ICSI pour Belva qui publie en 2008 les résultats de 937 enfants nés par FIV ou ICSI avec transfert d'embryons congelés/décongelés, comparé à des FIV ou ICSI avec transfert d'embryon frais<sup>51</sup>. L'auteur suggère que l'embryon congelé/décongelé étant replacé en cycle spontané ou peu stimulé, l'environnement maternel serait plus favorable au développement très précoce de l'embryon.

#### 3.2.4 Voie d'accouchement

Notre étude ne retrouvait pas de différence significative entre les groupes « FIV/ICSI » et « spontanées ». Cependant, il a été retrouvé des taux de césarienne plus élevé chez les grossesses singleton en FIV<sup>52</sup> <sup>53</sup>, et chez les singletons et gémellaires en ICSI<sup>54</sup>. Les études concernant uniquement les gémellaires, retrouvaient en FIV un risque

---

<sup>51</sup> Belva 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."

<sup>52</sup> Reubinoff et al., "Is the Obstetric Outcome of in Vitro Fertilized Singleton Gestations Different from Natural Ones?"

<sup>53</sup> Jackson et al., "Perinatal Outcomes in Singletons Following in Vitro Fertilization."

<sup>54</sup> Katalinic, Rösch, and Ludwig, "Pregnancy Course and Outcome After Intracytoplasmic Sperm Injection."

plus élevé de césariennes comparé aux grossesses spontanées<sup>55</sup> ou bien aucune différences<sup>56</sup>.

Le taux d'environ 1/3 de césarienne pour 2/3 d'accouchement voie basse de notre étude est à rapporter aux taux important de gémellaires par rapport à la population spontanée. Les mêmes chiffres sont retrouvés dans d'autres études<sup>57 58</sup>

---

<sup>55</sup> Adler-Levy, Lunefeld, and Levy, "Obstetric Outcome of Twin Pregnancies Conceived by in Vitro Fertilization and Ovulation Induction Compared with Those Conceived Spontaneously."

<sup>56</sup> Vasario et al., "IVF Twins Have Similar Obstetric and Neonatal Outcome as Spontaneously Conceived Twins."

<sup>57</sup> Marchand et al., "[Is There More Complications with Pregnancies from the Assisted Reproductive Technology Than Spontaneous Pregnancies?"]

<sup>58</sup> Loft et al., "A Danish National Cohort of 730 Infants Born After Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) 1994-1997."

## CONCLUSION

Les résultats de cette étude montrent un taux plus important de placenta prævia, et d'hémorragie, avec un terme légèrement plus précoce et plus de petits poids pour l'âge gestationnel chez les grossesses après FIV et ICSI. Nos résultats rejoignent ceux d'autres études sur le sujet, bien que les mécanismes expliquant ces différences avec la population spontanée ne soient pas encore tout à fait élucidés.

Les étiologies sont probablement multifactorielles, impliquant les caractéristiques dues au couple infertile lui-même, mais aussi aux traitements mis en place pour permettre cette grossesse : stimulation hormonale, environnement des embryons (milieu de culture, vanishing twin). L'attitude différente des obstétriciens envers ces grossesses longtemps attendues joue certainement aussi un rôle.

Ce risque obstétrical doit être expliqué aux couples infertiles, et d'autres études sur l'impact de la technique de PMA en elle-même (stimulation, environnement de l'embryon et des gamètes) permettraient de comprendre les mécanismes qui expliquent ce risque obstétrical, afin de trouver les moyens de le réduire au maximum.



## BIBLIOGRAPHIE

- Abdel-Baset. “Obstetric and Neonatal Outcomes of IVF Versus Spontaneously Conceived Dichorionic Twins” (n.d.).
- Adler-Levy, Yael, Eitan Lunenfeld, and Amalia Levy. “Obstetric Outcome of Twin Pregnancies Conceived by in Vitro Fertilization and Ovulation Induction Compared with Those Conceived Spontaneously.” *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 133, no. 2 (August 2007): 173–178.
- Barlow, P, B Lejeune, F Puissant, Y Englert, M Van Rysselberge, M Degueldre, M Vekemans, and F Leroy. “Early Pregnancy Loss and Obstetrical Risk After In-vitro Fertilization and Embryo Replacement.” *Human Reproduction (Oxford, England)* 3, no. 5 (July 1988): 671–675.
- Belva, F, S Henriët, E Van den Abbeel, M Camus, P Devroey, J Van der Elst, I Liebaers, P Haentjens, and M Bonduelle. “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.” *Human Reproduction (Oxford, England)* 23, no. 10 (October 2008): 2227–2238.
- Beucher, G., E. Grossetti, T. Simonet, M. Leporrier, and M. Dreyfus. “Anémie Par Carence Martiale Et Grossesse. Prévention Et Traitement.” *Journal De Gynécologie Obstétrique Et Biologie De La Reproduction* 40, no. 3 (May 2011): 185–200.
- Bonduelle, Maryse, Elvire Van Assche, Hubert Joris, Kathelijn Keymolen, Paul Devroey, André Van Steirteghem, and Inge Liebaers. “Prenatal Testing in ICSI Pregnancies: Incidence of Chromosomal Anomalies in 1586 Karyotypes and Relation to Sperm Parameters.” *Human Reproduction (Oxford, England)* 17, no. 10 (October 2002): 2600–2614.
- Bowdin, Sarah, Cathy Allen, Gail Kirby, Louise Brueton, Masoud Afnan, Christopher Barratt, Jackson Kirkman-Brown, Robert Harrison, Eamonn R Maher, and William Reardon. “A Survey of Assisted Reproductive Technology Births and Imprinting Disorders.” *Human Reproduction (Oxford, England)* 22, no. 12 (December 2007): 3237–3240.
- Cleary-Goldman, Jane, Fergal D Malone, John Vidaver, Robert H Ball, David A Nyberg, Christine H Comstock, George R Saade, et al. “Impact of Maternal Age on Obstetric Outcome.” *Obstetrics and Gynecology* 105, no. 5 Pt 1 (May 2005): 983–990.
- Collège National des Gynécologues et Obstétriciens français. “Recommandations Pour La Pratique Clinique, 34e Journées Nationales: Le Diabète Gestationnel”, décembre 2010. [http://www.cngof.asso.fr/D\\_TELE/RPC\\_DIABETE\\_2010.pdf](http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/RPC_DIABETE_2010.pdf).
- Faiz, A S, and C V Ananth. “Etiology and Risk Factors for Placenta Previa: An Overview and Meta-analysis of Observational Studies.” *The Journal of Maternal-fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine*,

- the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 13, no. 3 (March 2003): 175–190.
- Gjerris, A C, A Loft, A Pinborg, M Christiansen, and A Tabor. “Prenatal Testing Among Women Pregnant After Assisted Reproductive Techniques in Denmark 1995-2000: a National Cohort Study.” *Human Reproduction (Oxford, England)* 23, no. 7 (July 2008): 1545–1552.
- Hansen, Michèle, Carol Bower, Elizabeth Milne, Nicholas de Klerk, and Jennifer J Kurinczuk. “Assisted Reproductive Technologies and the Risk of Birth Defects--a Systematic Review.” *Human Reproduction (Oxford, England)* 20, no. 2 (February 2005): 328–338.
- Helmerhorst, F. M. “Perinatal Outcome of Singletons and Twins After Assisted Conception: a Systematic Review of Controlled Studies.” *BMJ* 328, no. 7434 (January 31, 2004): 261–0.
- Jackson, Rebecca A, Kimberly A Gibson, Yvonne W Wu, and Mary S Croughan. “Perinatal Outcomes in Singletons Following in Vitro Fertilization: a Meta-analysis.” *Obstetrics and Gynecology* 103, no. 3 (March 2004): 551–563.
- Jahromi, Bahia Namavar, and Zahra Hussein. “Pregnancy Outcome at Maternal Age 40 and Older.” *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* 47, no. 3 (September 2008): 318–321.
- Katalinic, Alexander, Christine Rösch, and Michael Ludwig. “Pregnancy Course and Outcome After Intracytoplasmic Sperm Injection: a Controlled, Prospective Cohort Study.” *Fertility and Sterility* 81, no. 6 (June 2004): 1604–1616.
- Koudstaal, J, D D Braat, H W Bruinse, N Naaktgeboren, J P Vermeiden, and G H Visser. “Obstetric Outcome of Singleton Pregnancies After IVF: a Matched Control Study in Four Dutch University Hospitals.” *Human Reproduction (Oxford, England)* 15, no. 8 (August 2000): 1819–1825.
- Loft, A, K Petersen, K Erb, A L Mikkelsen, J Grinsted, F Hald, J Hindkjaer, et al. “A Danish National Cohort of 730 Infants Born After Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) 1994-1997.” *Human Reproduction (Oxford, England)* 14, no. 8 (August 1999): 2143–2148.
- Marchand, E, C Poncelet, L Carbillon, I Pharisien, A Tigaizin, and O Chanelles. “Is There More Complications with Pregnancies from the Assisted Reproductive Technology Than Spontaneous Pregnancies? A Retrospective Study over 6 Years.” *Journal De Gynécologie, Obstétrique Et Biologie De La Reproduction* 40, no. 6 (October 2011): 522–528.
- Matsuda, Yoshio, Kunihiko Hayashi, Arihiro Shiozaki, Yayoi Kawamichi, Shoji Satoh, and Shigeru Saito. “Comparison of Risk Factors for Placental Abruption and Placenta Previa: Case-cohort Study.” *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 37, no. 6 (June 2011): 538–546.
- McGovern, Peter G, Amaury J Llorens, Joan H Skurnick, Gerson Weiss, and Laura T Goldsmith. “Increased Risk of Preterm Birth in Singleton Pregnancies Resulting from in Vitro Fertilization-embryo Transfer or Gamete Intrafallopian Transfer: a Meta-analysis.” *Fertility and Sterility* 82, no. 6 (December 2004): 1514–1520.
- De Neubourg, D. “The Obstetrical and Neonatal Outcome of Babies Born After Single-embryo Transfer in IVF/ICSI Compares Favourably to Spontaneously Conceived Babies.” *Human Reproduction* 21, no. 4 (December 16, 2005): 1041–1046.
- Ombelet, Willem. “Obstetric and Perinatal Outcome of 1655 ICSI and 3974 IVF Singleton and 1102 ICSI and 2901 IVF Twin Births: a Comparative Analysis” 11, no. 1. *Reproductive BioMedicine Online* (2005): 76–85.

- Rao, Anita, Shanthi Sairam, and Hassan Shehata. "Obstetric Complications of Twin Pregnancies." *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 18, no. 4 (August 2004): 557–576.
- "Recommandations Pour La Pratique Clinique: Diabète Et Grossesse 1996." *CNGOF*, 1996. [http://www.cngof.asso.fr/D\\_PAGES/PURPC\\_01.HTM](http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/PURPC_01.HTM).
- Reubinoff, B E, A Samueloff, M Ben-Haim, S Friedler, J G Schenker, and A Lewin. "Is the Obstetric Outcome of in Vitro Fertilized Singleton Gestations Different from Natural Ones? A Controlled Study." *Fertility and Sterility* 67, no. 6 (June 1997): 1077–1083.
- Romundstad, Liv Bente, Pål R Romundstad, Arne Sunde, Vidar von Düring, Rolv Skjaerven, and Lars J Vatten. "Increased Risk of Placenta Previa in Pregnancies Following IVF/ICSI; a Comparison of ART and non-ART Pregnancies in the Same Mother." *Human Reproduction (Oxford, England)* 21, no. 9 (September 2006): 2353–2358.
- Rufat, P, F Olivennes, J de Mouzon, M Dehan, and R Frydman. "Task Force Report on the Outcome of Pregnancies and Children Conceived by in Vitro Fertilization (France: 1987 to 1989)." *Fertility and Sterility* 61, no. 2 (February 1994): 324–330.
- Takemura, Yuri, Yutaka Osuga, Akihisa Fujimoto, Nagisa Oi, Ryo Tsutsumi, Minako Koizumi, Tetsu Yano, and Yuji Taketani. "Increased Risk of Placenta Previa Is Associated with Endometriosis and Tubal Factor Infertility in Assisted Reproductive Technology Pregnancy." *Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* (July 26, 2012). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22835092>.
- Vasario, Elena, Valentina Borgarello, Carlotta Bossotti, Enrico Libanori, Marilisa Biolcati, Silvana Arduino, Rita Spinelli, Luisa Delle Piane, Alberto Revelli, and Tullia Todros. "IVF Twins Have Similar Obstetric and Neonatal Outcome as Spontaneously Conceived Twins: a Prospective Follow-up Study." *Reproductive BioMedicine Online* 21, no. 3 (September 2010): 422–428.
- Vayssière, Christophe, Guillaume Benoist, Béatrice Blondel, Philippe Deruelle, Romain Favre, Denis Gallot, Paul Jabert, et al. "Twin Pregnancies: Guidelines for Clinical Practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF)." *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 156, no. 1 (May 2011): 12–17.
- Wang, Yun, Tom Tanbo, Thomas Abyholm, and Tore Henriksen. "The Impact of Advanced Maternal Age and Parity on Obstetric and Perinatal Outcomes in Singleton Gestations." *Archives of Gynecology and Obstetrics* 284, no. 1 (July 2011): 31–37.
- Weiss, G, L T Goldsmith, R Sachdev, S Von Hagen, and K Lederer. "Elevated First-trimester Serum Relaxin Concentrations in Pregnant Women Following Ovarian Stimulation Predict Prematurity Risk and Preterm Delivery." *Obstetrics and Gynecology* 82, no. 5 (November 1993): 821–828.
- Wen, Juan, Jie Jiang, Chenyue Ding, Juncheng Dai, Yao Liu, Yankai Xia, Jiayin Liu, and Zhibin Hu. "Birth Defects in Children Conceived by in Vitro Fertilization and Intracytoplasmic Sperm Injection: a Meta-analysis." *Fertility and Sterility* 97, no. 6 (June 2012): 1331–1337.e1–4.

## Sommaire

REMERCIEMENTS .....	9
PLAN .....	11
INTRODUCTION.....	12
MATERIEL ET METHODES .....	15
RESULTATS .....	20
1. Caractéristiques de la population de l'étude .....	21
1.1. La population FIV/ICSI.....	21
1.1.1. Nombre de patients inclus .....	21
1.1.2. Caractéristiques de la population « FIV/ICSI » .....	21
1.2. La population « grossesses spontanées ».....	24
1.2.1. Nombre de patientes dans la population « grossesses spontanées » .....	24
1.2.2. Caractéristiques de la population « grossesses spontanées » .....	24
2. Vérification des critères d'appariement et co-morbidités .....	25
3. Les complications.....	27
3.1. Complications pendant la grossesse .....	28
3.1.1. Concernant la mère.....	28
3.1.2. Concernant le fœtus.....	31
3.1.3. Concernant les annexes (placenta, membranes, liquide amniotique).....	33
3.2. Complications à l'accouchement et post-partum immédiat .....	34
3.2.1. Issue de la grossesse .....	34
3.2.2. Terme d'accouchement .....	34
3.2.3. Présentation du fœtus à l'accouchement (J1 si gémellaire) .....	35
3.2.4. Voie d'accouchement.....	35
3.2.5. Poids de naissance .....	36
3.2.6. Hémorragie de la délivrance.....	37
DISCUSSION .....	38
CONCLUSION .....	54
BIBLIOGRAPHIE .....	56

## SERMENT D'HIPPOCRATE

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissante envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Consciente de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

