

ECOLE DE SAGES-FEMMES

DE CLERMONT-FERRAND

Université d'Auvergne – Faculté de médecine

GROSSESSE MULTIPLE EN ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION : FECONDATION IN VITRO ET INJECTION INTRA CYTOPLASMIQUE DE SPERMATOZOIDE VERSUS INSEMINATION INTRA UTERINE

Mémoire présenté et soutenu par

FRESLON épouse RIVRON Céline

Née le 4 mars 1973

DIPLÔME D'ETAT DE SAGE-FEMME

ANNEE 2014



UdA | Université d'Auvergne



ECOLE DE SAGES-FEMMES

DE CLERMONT-FERRAND

Université d'Auvergne – Faculté de médecine

GROSSESSE MULTIPLE EN ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION : FECONDATION IN VITRO ET INJECTION INTRA CYTOPLASMIQUE DE SPERMATOZOIDE VERSUS INSEMINATION INTRA UTERINE

Mémoire présenté et soutenu par

FRESLON épouse RIVRON Céline

Née le 4 mars 1973

DIPLÔME D'ETAT DE SAGE-FEMME

ANNEE 2014



UdA | Université d'Auvergne



REMERCIEMENTS

Pour la réalisation de ce mémoire, je tiens à remercier l'ensemble des personnes suivantes pour leur implication dans cette étude :

Le Professeur Pouly, Coordinateur du Centre AMP du CHU Estaing de Clermont-Ferrand, pour son encadrement, ses précieux conseils et sa disponibilité,

Le Docteur Aline Guttman, Médecin Epidémiologiste, pour m'avoir guidée et conseillée avec pédagogie dans ce travail, pour sa disponibilité et sa réactivité.

La Directrice de l'Ecole de Sages-femmes, Madame Leymarie pour les enseignements prodigués, pour son accueil et son soutien au sein de cette formation,

Le Docteur, Bertrand Keppi, Médecin Biologiste et Coordinateur du Centre d'AMP de la Chataigneraie, pour m'avoir fait bénéficier de son expérience.

Le Maïeuticien, Sylvain Gony, Enseignant en Maïeutique, pour son approche méthodologique et ses précieux conseils.

Johann Gutton, Interne en Médecine, pour ses éclairages statistiques.

Enfin, je dédie ce mémoire à mon époux et nos trois enfants, pour m'avoir soutenu et permis de réaliser ce travail.

GLOSSAIRE

AMP : Assistance Médicale à la Procréation

IU : Insémination Intra Utérine

FIV : Fécondation In Vitro

ICSI : Injection de Spermatozoïde Intra Cytoplasmique

CECOS : Centres d'Etude et de Conservation des Oeufs et du Sperme

CCNE : Comité Consultatif National d'Ethique

IAC : Insémination Artificielle Intraconjugale

IAD : Insémination Artificielle avec sperme de Donneur

FSH : Hormone folliculostimulante

LH : Hormone lutéinisante

HCG : Hormone Chorionique Gonadotrophine

GnRH : Hormone Gonadotrophine

GS : Grossesse Spontanée

RPM : Rupture Prématuurée des Membranes

PP : Placenta Praevia

HTA : Hypertension Artérielle

DG : Diabète Gestationnel

HDD : Hémorragie de la Délivrance

MAP : Menace d'Accouchement Prématuré

MFIU : Mort fœtale in utéro

RCIU : Retard de croissance intra utérin

Sommaire

1	INTRODUCTION	1
2	PARTIE I : ETAT DES CONNAISSANCES	3
2.1	AMP et sage femme.....	3
2.1.1	Aspect réglementaire.....	3
2.1.2	Impact de l'AMP sur l'exercice de la sage femme	4
2.1.3	Rôle de la sage femme au sein d'un Centre d'AMP	4
2.2	AMP et grossesses multiples.....	5
2.2.1	Méthodes.....	5
2.2.2	Comparatif des deux techniques	14
3	PARTIE II : AMP ET GROSSESSES MULTIPLES : ANALYSE DE LA COHORTE DU CENTRE D'AMP AU CHU ESTAINING 2000-2012.....	21
3.1	Introduction.....	21
3.1.1	Objectif	22
3.2	Matériel et méthode	23
3.2.1	Mode de recueil.....	23
3.2.2	Analyse statistique	26
3.3	Résultats	27
3.3.1	Caractérisation de la cohorte.....	27
3.3.2	Analyse Multivariée.....	33
3.4	Discussion	36
3.4.1	Caractéristiques générales de la cohorte	36
3.4.2	Résultats en terme de grossesse multiple	37
3.4.3	Analyse des complications obstétricales.....	38
3.4.4	Analyse des complications Néonatales	40
3.4.5	Limites	41
3.5	Conclusion	42
4	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	1

1 INTRODUCTION

L'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) s'entend des pratiques cliniques et biologiques permettant la conception in vitro, le transfert d'embryons et de l'insémination artificielle ainsi que toute technique d'effet équivalent.

Elle est destinée à répondre à la demande parentale d'un couple pour remédier à l'infertilité dont le caractère pathologique a été médicalement diagnostiqué ou éviter la transmission à l'enfant ou à un des membres du couple d'une maladie grave identifiée.

L'AMP a pris de plus en plus d'importance avec la baisse de fécondité des couples mais aussi une baisse de fécondité des femmes avec un âge de première grossesse autour de 30ans(1). Un couple sur sept consulte pour infertilité. Un rapport de l'Agence de Biomédecine, publié le 11 juillet 2013 et relatif à l'année 2011, fait état de 23127 naissance par le biais des techniques de l'AMP soit 2.8% des enfants nés dans la population générale cette même année.

De nombreuses études se sont intéressées aux résultats et aux complications en fonction des techniques utilisées. Ces études permettent de modifier et d'affiner les protocoles dans un souci d'amélioration continue au bénéfice des couples. Malgré les progrès réalisés, la maîtrise des grossesses multiples et des grossesses multiples de haut rang (grossesse ayant plus de deux embryons) restent un enjeu majeur. Elles représentent les principales causes de complications obstétricales et néonatales.

Notre étude s'intéresse aux deux techniques d'AMP les plus utilisées: l'insémination intra utérine (IIU) et la fécondation in vitro couplée à l'Injection de spermatozoïde intra cytoplasmique (FIV/ICSI). L'objectif est de comparer le taux de grossesses multiples obtenus par l'insémination artificielle versus par FIV/ICSI.

Peu d'études comparatives ont été décrites dans la littérature sur ce sujet précisément, en revanche certains auteurs Gallot et al. (2), Panel et al. (3) s'interrogent sur la place de l'insémination intra utérine. Cette technique est moins invasive certes, mais également plus à risque de grossesse multiple de haut rang.

La maîtrise de ces techniques a progressé ces dernières années et permis de limiter le nombre de grossesses multiples et leurs complications. Quel est l'état de l'art de ces techniques aujourd'hui au CHU Estaing?

L'exploitation statistique des données disponibles permet-elle d'établir une association de risque entre complications périnatales et technique utilisée ?

2 PARTIE I : ETAT DES CONNAISSANCES

2.1 AMP et sage femme

2.1.1 Aspect réglementaire

Dans les années 1980, l'assistance médicale à la procréation est en plein essor. La FIV a succédé à l'insémination artificielle et fonctionne sans législation spécifique. Les seules législations alors disponibles sont des textes régissant l'activité hospitalière et les principes constituant la chartre des Centres d'Etude et de Conservation des Oeufs et du Sperme (CECOS).

Cette révolution dans le traitement de la stérilité suscitait la joie des couples infertiles en leur apportant un espoir de procréation mais elle générait également une inquiétude parmi le public et les professions médicales concernant la moralité, la légalité et les protocoles de FIV. Ce débat a conduit à la mise en place d'un comité consultatif national d'éthique (CCNE) créé par le décret du 13 février 1983. Cet organisme est chargé de l'étude des questions d'ordre bioéthique. Il n'a qu'un rôle consultatif et pour chaque problématique posée il émet un rapport et des recommandations, mais il n'a aucune légitimité à produire des lois ou à prononcer des interdictions. La France est le premier pays à créer ce type de comité dont les travaux vont servir de socle à la promulgation des premières lois de bioéthique le 29 juillet 1994, loi n°94-653 relative au respect du corps humain et à l'utilisation des éléments et des produits du corps humain, à l'assistance médicale, à la procréation et au diagnostic prénatal.

Cette loi est révisable tous les 5 ans en France et compte tenu des enjeux qu'elle implique n'est toujours pas harmonisée avec les autres pays européens(4).

Puis, l'Agence de Biomédecine est mise en place suite au décret d'application du 4 mai 2005 avec pour objectifs de sécuriser l'offre de soins des couples et toutes les activités de l'AMP qui relèvent désormais de ses compétences.

2.1.2 Impact de l'AMP sur l'exercice de la sage femme

L'assistance médicale à la procréation ne s'applique plus à une minorité de couples, elle est devenue un outil médical à part entière. Et concerne directement la sage femme dans son exercice professionnel même si celle-ci ne pratique pas au sein d'un centre d'AMP.

Cette thématique nous intéresse tout particulièrement en tant que sage femme pour les compétences qu'elle suscite.

D'une part, la sage femme pourra réaliser une prise en charge globale de ces grossesses physiologiques ou pathologiques en lien avec le médecin.

La prise en charge de ces « grossesses précieuses » nécessite avant tout de bonnes connaissances des techniques de procréation assistée. Ceci dans le cadre d'un accompagnement adapté et de conseils. La sage femme peut accomplir dans cette prise en charge son rôle d'accompagnement et de soutien des patientes et des couples.

La sage femme peut également intervenir dans l'aide à la nidation au moment des transferts d'embryons par des séances de sophrologie ou d'acupuncture (activité pratiquée en stage chez une sage femme libérale). La sage femme peut également être amenée à déceler des troubles psychologiques puerpérales dans le cadre du suivi des femmes lors du retour à domicile par le PRADO ou plus tard lors de la rééducation périnéale (5)(6).

2.1.3 Rôle de la sage femme au sein d'un Centre d'AMP

D'autre part, la sage femme peut exercer ses compétences au sein d'un service d'AMP selon la dernière loi relative à la bioéthique, loi 2011-814 promulguée le 7 juillet 2011.

L'article de cette loi dispose que "les sages-femmes sont autorisées à concourir aux activités d'assistance médicale à la procréation, dans des conditions fixées par décret". Cet article complète l'article L.4151-1 du code de la santé publique, qui définit le champ de compétence des sages-femmes. Suite à cette loi la promulgation du décret n°2012-885 du 17 juillet 2012, en vigueur le 20 juillet accorde aux sages femmes l'autorisation de concourir aux activités de l'AMP.

La sage femme accueille et informe les couples dans le cadre de leur parcours de la procréation assistée(7), elle les accompagne, les rassure, et permet un relai permanent

entre le couple et le médecin. Elle gère les dossiers des patientes. Elle concourt aux activités cliniques du service. Elle participe à une réflexion commune autour du choix des techniques, de l'observance clinique et des aspects psychologiques.

Elle réalise la surveillance échographique de la réponse ovarienne au traitement, la surveillance échographique prescrite par le médecin. Enfin, elle participe activement à l'évolution du Centre d'AMP.

La sage femme est formée et compétente pour assurer ces activités. Elle peut bénéficier de formation complémentaire pour programmer des tentatives de fécondation in vitro.

2.2 AMP et grossesses multiples

2.2.1 Méthodes

- ***Insémination intra utérine***

Historique

L'insémination artificielle est la plus ancienne méthode de procréation médicalement assistée décrite.

La première expérience réussie d'une insémination artificielle chez l'homme est attribuée au médecin anglais John Hunter (1728-1793) qui en 1790 procéda à cet acte sur la femme d'un homme présentant un hypospadias sévère compliqué rendant impossible tout rapport sexuel. Il a donc déposé à l'aide d'une seringue le sperme à l'intérieur du vagin de sa femme.

Puis en 1886, le docteur Marion Sims décrit l'obtention d'une grossesse suite à une insémination intra-cervicale de sperme prélevé au niveau du vagin après rapport sexuel chez une patiente ayant un test post coïtal négatif .(8)

Définition

Sous le terme d'insémination artificielle, on peut distinguer deux méthodes différentes : l'insémination intra cervicale qui tombe en désuétude et l'insémination intra-utérine, technique la plus couramment utilisée et celle retenue dans le service et donc dans notre étude. Cette méthode simple, peu invasive, peu douloureuse, et peu coûteuse (en terme

de traitement, pas d'arrêt de travail ni d'hospitalisation) constitue souvent la première étape de l'assistance médicale à la procréation.

L'objectif de l'IIU est de faciliter la rencontre des gamètes mâles avec les gamètes femelles in vivo. Les taux de succès se sont considérablement améliorés avec l'avènement de La FIV, du fait du recours à la stimulation ovarienne et aux techniques de préparation du sperme. On observe des taux de grossesse par cycle de l'ordre de 10 à 15%.(9)

Elle peut utiliser le sperme du conjoint : insémination artificielle intraconjugale (IAC) ou le sperme d'un donneur (IAD).

Les indications de l'IIU

Les indications sont diverses avec majoritairement les hypofertilités masculines et les infertilités inexpliquées mais nécessitent des trompes normales et perméables.

Les indications féminines

- Facteur cervical

C'est une étiologie mécanique d'infertilité due à l'impossibilité des spermatozoïdes à franchir le canal cervical à cause d'une glaire cervicale en quantité insuffisante, voire inexistante ou inadéquate(10).

Des études ont été menées sur les indications et les résultats obtenus en IIU sur des couples infertiles et ce pour différentes causes d'infertilité. Concernant l'infertilité d'origine cervicale, ces études rapportent des taux de succès de l'ordre de 11,5 à 21%(11). Ce qui place l'insémination intra-utérine comme une technique de première intention pour les infertilités d'origine cervicale(12).

Facteur tubaire

En cas de trompe unique perméable, l'IIU est la première technique utilisée. En effet, associée à une stimulation de l'ovulation, elle permet d'obtenir des taux de grossesse de 10 à 15-20%. (13)

Endometriose

Les cas d'infertilité pour endométrioses légères ou modérées peuvent bénéficier d'IIU. Les résultats sont cependant assez médiocres avec des taux de grossesse par cycle de l'ordre de 6,5%. (14)

Troubles ovulatoires

Le XXe siècle a été marqué par une augmentation de l'âge des femmes à la maternité pour des raisons sociales et comportementales. Leur âge est passé de 26,5 ans en 1976 à 30 ans en 2008, en France. De plus en plus de couples recherchent désormais une grossesse après l'âge de 35 ans. Or à cet âge la fertilité naturelle a baissé de 50% (15–17).

Les indications masculines

On estime que 40% des infertilités du couple sont d'origine masculine et 20% mixte. Si les facteurs féminins impliqués dans la baisse de fécondité sont bien connus, les notions de fécondité masculine sont plus récentes (années 90), il semblerait que le maximum se situe à l'âge de 24 ans. (18)

Oligoasthénospermie (OATS) non sévère

Il s'agit d'une des indications les plus fréquentes.

L'OATS se définit par une concentration, une mobilité et un pourcentage de « formes normales » insuffisants. Ceci en référence d'un spermogramme dont les valeurs sont normales. Les inséminations sont possibles si le nombre de spermatozoïdes mobiles récupérés après test de migration de survie > 1 million. (19)

Troubles de l'éjaculation :

Ils sont de deux types :

- Ejaculation rétrograde : cause d'infertilité peu fréquente, mais son étiologie est facilement diagnostiquée et potentiellement curable. Les prises en charges sont multiples, allant de la centrifugation des urines immédiatement après l'éjaculation jusqu'à la cathétérisation de la vessie. L'IIU semble être une alternative intéressante selon une étude de Fekih et al (20).
- La dys/anéjaculation : Les résultats dans l'indication d'IIU sont favorables (21).

Infertilité inexpliquée

L'infertilité inexpliquée ou idiopathique se définit par l'absence de grossesse au bout de deux années de rapports sexuels réguliers sans contraception et sans étiologie évidente suite aux différents examens et bilans de fertilité réalisés. Cette situation représente 22% des couples consultant pour infertilité. Ce type d'infertilité est difficile à appréhender, d'autant que plus de 70% des couples finiraient par concevoir spontanément(22). Dans cette indication une méta analyse de Guzik et al portant sur 45 études établissent des résultats en insémination intra-utérine stimulée de 7,7% à 18% (23).

La Technique de l'IIU

Stimulation ovarienne

La littérature est unanime sur l'amélioration des taux de succès grâce à la stimulation, de préférence avec les gonadotrophines plutôt que par le citrate de clomiphène(11)(24). Dans la méta-analyse de Hughes(25), les taux de grossesse par cycle passe de 6% en cycle spontané à 15% sous hormone folliculostimulante (FSH). Généralement les IIU se font en cycle stimulé avec l'utilisation de la FSH humaine recombinante, médicament à prescription restreinte et réservée aux spécialistes. Les effets indésirables sont essentiellement les risques d'hyperstimulation ovarienne.

Le monitoring

Le monitoring se fait par le biais de dosages hormonaux et d'une surveillance échographique.

Les dosages hormonaux de :

- L'estradiolémie reflète la valeur fonctionnelle et la maturation du follicule. Elle permet d'évaluer le risque de grossesse multiple.
- L'hormone lutéinisante(LH) afin de détecter le pic de concentration pour optimiser le moment de l'IIU.

L'échographie associée permet de visualiser les follicules, les compter, les mesurer et surveiller leur croissance.

Le déclenchement de l'ovulation se fait grâce à l'Hormone Gonadotrophine Chorionique (HCG) qui favorise également le développement du corps jaune et la stimulation de la sécrétion de progestérone.

La préparation du sperme

Elle consiste à séparer les spermatozoïdes du plasma séminal. Le lavage du sperme permet d'éliminer les spermatozoïdes immobiles, morts, les débris cellulaires, les prostaglandines. Ce lavage permet également d'initier la capacitation et de concentrer les spermatozoïdes mobiles dans un petit volume facilitant ainsi l'insémination.

Réalisation de l'IUI

L'IUI est prévue 36 à 37 heures après le déclenchement de l'ovulation. Le sperme est aspiré dans un cathéter. Ce dernier est doucement introduit dans la cavité utérine et le sperme est alors injecté avec une seringue. La patiente reste allongée 10 à 30 minutes.

Soutien de la phase lutéale

La patiente reçoit un traitement de support de la phase lutéale de progestérone à partir du jour de l'insémination jusqu'au 12^e jour après l'insémination.

- **FIV/ICSI**

Historique

La fécondation in vitro est pratiquée dans les pays développés depuis une trentaine d'années et représente actuellement entre 1 et 4 % des conceptions. Cette technique est née suite à des années de collaboration et de recherche entre R. Edwards (chercheur de Cambridge) et P. Steptoe (gynécologue du Lancashire). Leur travail a abouti avec succès à la naissance de Louise Brown premier bébé au monde à être conçue en dehors du corps humain en juillet 1978, en Grande Bretagne. Cette collaboration est essentielle car complémentaire avec un recueil d'ovocyte par Steptoe qui réalisa une ponction à l'aiguille transabdominale de follicules matures sous vue laparoscopique et Edwards avaient les compétences laboratoires pour assurer la croissance de l'embryon après fécondation in vitro. Cette compétence interdisciplinaire reste d'actualité dans la pratique des FIV. La naissance de Louise Brown s'est rapidement suivie d'autres naissances aux Etats unis et en Australie.(26)

En France, le premier bébé FIV Amandine naîtra à Clamart en février 1982 et le second Alexia en juin de la même année à Sèvre.

Concernant l'ICSI différentes approches ont été envisagées. La première fut la dissection de la zone pellucide mais peu concluante car limitée aux populations de spermatozoïdes mobiles et entravée par la fréquence des fécondations polyspermiqes.

Puis il y eut le SUZI (Sub Zonal Insemination) avec dépôt du spermatozoïde dans l'espace périvitellin insatisfaisante à cause des inconvénients liés à une brèche trop large. En 1992, GP Palermo, à Bruxelles, découvre que la microinjection d'un seul spermatozoïde dans l'ovocyte après traversée de la zone pellucide et de l'oolemme, donne des résultats intéressants chez l'homme, jusqu'ici testée uniquement sur l'espèce animale. La révolution de l'ICSI va bouleverser le traitement de l'infertilité masculine notamment. (27)

Les indications

Un rapport de l'HAS de mai 2007 (28) fait état d'une augmentation des réalisations d'ICSI suite à une extension des indications et au passage plus rapide à cette technique en cas de qualité de sperme modérément altérée. L'utilisation de cette technique reste cependant très variable en fonction des laboratoires.

En règle générale, l'ICSI est utilisée pour traiter les cas d'infertilité masculine, principalement idiopathique associé à une varicocèle secondaire, à une infection ou une pathologie immunitaire. Les causes génétiques sont plus rares.

Les indications de l'ICSI selon l'HAS

Infertilité masculine

- Azoospermie et oligoasthénospermie et teratospermie modérée ou sévère.
- Suite à une variabilité des pratiques entre les Centres d'AMP, des recommandations émises sont de réaliser une ICSI d'emblée si il y a :
 - Moins de 500 000 spermatozoïdes au total après préparation
 - Ou plus de 500 000 spermatozoïdes progressifs au total après préparation en cas de morphologie et/ou de survie anormale
- Echec total de fécondation et paucifécondation lors de FIV antérieures
- En cas de présence d'anticorps antispermatozoïdes avec un taux d'anticorps supérieur ou égale à 80%, l'ICSI est également proposée en première intention.

Raisons techniques

L'ICSI sera proposée de fait pour des raisons techniques ne permettant ni insémination artificielle ni FIV.

Echec de FIV

L'ICSI sera proposée suite aux échecs de FIV pour les indications d'infertilité féminine telles que les infertilités tubaires (suite à des infections, ou intervention chirurgicale par exemple), les endométrioses, les dysfonctionnements ovulatoires.

Elle sera également préconisée dans les infertilités idiopathiques après échec de FIV.

La technique

Le but de La FIV/ICSI est de réaliser en dehors de l'appareil génital de la femme, la rencontre entre un ovocyte et des spermatozoïdes, obtenir un embryon qui sera ensuite transféré dans l'utérus.

Stimulation des ovaires

Cette stimulation a pour objectif d'obtenir le recrutement, la croissance et la maturation de plusieurs follicules en éliminant le risque d'ovulation spontanée. A la fin du traitement, les follicules obtenus sont ponctionnés pour le recueil d'ovocyte, cette intervention est réalisée sous anesthésie. La mise en œuvre de cette multifolliculogénèse requiert l'association de trois classes thérapeutiques :

- Les agonistes de l'hormone gonadotrophine (GnRH) apporte une dose permanente d'hormone contrairement à la GnRH endogène qui est sécrétée de façon pulsatile. Elle provoque ainsi une « vidange » de la réserve hypophysaire en FSH et LH, à l'origine d'une augmentation de la production des oestrogènes ovariens. Ensuite le maintien de la saturation des récepteurs par l'agoniste conduit à un effondrement des gonadotrophines hypophysaires.
- Les antagonistes de la GnRH entre en compétition avec les molécules endogènes pour les récepteurs hypophysaires au GnRH. L'inhibition de la sécrétion de gonadotrophine est alors dose dépendant, sans effet stimulant initial.
- La FSH « recombinante » ou « urinaire » utilisée pour stimuler les ovaires et provoquer le recrutement et la croissance de plusieurs follicules

Suivi et surveillance de la croissance folliculaire

Cette surveillance est capitale pour adapter la posologie quotidienne à la réponse des ovaires, pour repérer le meilleur moment du déclenchement de l'ovulation et pour

prévenir d'une hyperstimulation ovarienne. Cette surveillance se fait généralement par l'association d'une surveillance échographique des ovaires et d'une surveillance hormonale.

La surveillance échographique consiste à suivre la croissance folliculaire en mesurant les diamètres évolutifs, mais aussi la mesure et l'intégrité de l'endomètre.

La surveillance hormonale du taux d'estradiol permet d'adapter le taux de FSH. En théorie, plus les follicules sont nombreux et volumineux plus la quantité d'estradiol retrouvée dans le sang est élevée. Globalement, une évolution progressive et constante de l'estradiol est souvent en faveur d'une croissance folliculaire satisfaisante et constitue donc un critère de bon pronostic pour la qualité ovocytaire.

Le dosage de la LH est indispensable pour les protocoles utilisant un antagoniste du GnRH.

Lorsque les données échographiques confrontées aux dosages hormonaux sont cohérentes et que l'estimation de la maturité du follicule est satisfaisante, l'ovulation est alors déclenchée par une injection d'HCG (Hormone chorionique gonadotrope). Cette dernière assure la maturation des ovocytes et la rupture du follicule.

Ponction des ovocytes intra-folliculaires

Comme l'expulsion de l'ovocyte intervient 38 à 40h après l'injection d'HCG. La ponction folliculaire se fait 35h après l'injection d'HCG, soit en théorie plusieurs heures avant l'ovulation. Elle est réalisée au bloc opératoire sous anesthésie locale ou générale. Sous contrôle échographique, une aiguille couplée à la sonde vaginale traverse la paroi postérieure du vagin et aspire le contenu de tous les follicules d'une taille supérieure à 10mm portés par chaque ovaire(29).

Recueil des spermatozoïdes

Un échantillon de sperme doit être disponible le jour de la ponction des follicules. Il est préparé de façon à isoler des spermatozoïdes mobiles, normaux et en quantité suffisante.

Rencontre des gamètes au laboratoire

Les ovocytes subissent une décoronisation, ils sont en effet débarrassés des cellules du cumulus et de la corona qui les entourent pour faciliter la microinjection. Il est ensuite rincé à plusieurs reprises puis incubé à 37°C jusqu'à la microinjection. La

microinjection est réalisée sous microscope sur une platine chauffante à 37°C à l'aide d'une pipette biseautée. Le spermatozoïde est immobilisé par cisaillement du flagelle puis aspiré par la pipette d'injection. L'ovocyte est positionné et immobilisé par une pipette de contention de façon optimale par rapport au premier globule polaire et au fuseau méiotique. Il y a ensuite rupture des membranes ovocytaires avec la traversée de la zone pellucide puis la rupture de la membrane plasmique. Une fois la pipette au centre de l'ovocyte, il est possible par pression négative de faire remonter le cytoplasme s'assurant ainsi que l'oolemme est rompu. Le délai de fécondation est en général court, on peut observer le spermatozoïde dans l'espace péri vitellin une heure après la mise en contact des gamètes avec des variations possibles(27).

Transfert de l'embryon

- Le transfert est un geste médical rapide et indolore réalisé sans anesthésie. Le clinicien introduit à travers le col de l'utérus, le cathéter contenant les embryons en suspension dans une goutte de milieu de culture. La patiente reste au repos pendant 15 min à 2h, selon les équipes, après le transfert.

Soutien de la phase lutéale

La prescription de progestérone est fréquente pour soutenir la phase lutéale. Si le test de grossesse est positif, ce traitement est généralement poursuivi jusqu'à la première échographie, 5 à 7 semaines plus tard.

2.2.2 Comparatif des deux techniques

- ***Introduction***

La littérature fait état de controverse concernant l'insémination intra utérine. Il n'existe pas aujourd'hui de guide de bonnes pratiques s'appuyant sur des études randomisées de grande ampleur. Ce besoin se fait d'autant plus sentir que l'évaluation de cette méthode jugée le plus souvent sur le pourcentage de grossesse par cycle ou par couple, est de plus en plus appelée à considérer la notion d'accouchement unique par rapport aux multiples.

Actuellement, l'IUI est souvent proposée en première intention car moins invasive, moins lourde et moins coûteuse que la FIV/ICSI. Cette pratique fait l'objet d'un débat, en effet selon un rapport de Gallot et al(2), l'insémination intra-utérine sans stimulation ne permet pas d'atteindre des résultats satisfaisants, et la stimulation ovarienne expose à des risques de grossesses multiples parfois de haut rang. C'est pourquoi, elle préconise de passer directement en FIV et/ou ICSI pour les femmes de plus de 35 ans pour lesquelles l'horloge biologique est à prendre en considération ainsi que les risques de complications obstétricales plus importants.

Ce débat met en évidence la complexité de la prise en charge AMP en terme d'éthique, d'efficacité, d'impact psychologique (notamment des échecs pour les couples) et de coût.

- ***Résultats : taux de grossesse par cycle et % de grossesses multiples***

Un rapport de l'Agence de Biomédecine communiqué en juin 2011 rapporte un taux d'utilisation de 41,77% de la technique de l'insémination artificielle et d'un taux similaire de 43,68% en FIV/ICSI sur l'année 2011 en France (30).

On assiste à une utilisation croissante des techniques de FIV/ICSI au dépend de la FIV conventionnelle et de l'insémination artificielle dont l'utilisation est même controversée. Cette dernière difficile à maîtriser pour obtenir des taux de grossesses satisfaisants avec des taux de grossesses multiples minimales a fait l'objet de différents protocoles avec l'étude de Belaisch-Allart et al(14) sur plusieurs années (1997-2007). Elle a évalué l'impact de différents modes de stimulation (citrates de clomifène et gonadotrophine) en IUI et ceci en fonction de l'âge, du poids et des stimulations antérieures de la patiente. Un premier protocole réalisé sur 1940 cycles a permis

d'obtenir un taux de grossesse de 18,4% avec à 6SA un taux de grossesses gémellaires de 11,2% et un taux de grossesses triples de 3%. Un second protocole a donné un taux de grossesse triple nul mais également une chute des taux de grossesses à 15% avec un taux de grossesses gémellaires à 13%. Enfin un protocole réalisé sur 2004 a permis l'obtention d'un taux de grossesse de 25% mais avec un taux de grossesses gémellaires de 16% et de grossesses triples de 4,7%. Ces différents résultats en fonction des protocoles de stimulation montrent la complexité de cette technique à obtenir des taux de grossesses satisfaisants en minimisant les taux de grossesses multiples. Les facteurs de succès de l'IIU retenus sont la stimulation de l'ovulation, le nombre de follicules recrutés, l'âge de la femme et le nombre de tentatives plus que la qualité du sperme. Le cycle spontané ne permet pas d'obtenir des résultats aussi intéressants qu'en cycle stimulé et coûte presque aussi cher. L'association stimulation de l'ovulation – IIU reste la thérapeutique de première intention pour l'infertilité à trompes saines sous réserve d'une technicité maîtrisée et d'un monitoring soigneux de l'ovulation pour limiter les risques de grossesses multiples.

Un rapport de Royère (31) fait état de la pratique de l'insémination intra utérine à partir des données du ministère de la santé en France. Les résultats sur l'année 2000 rapportent un taux de grossesses par cycle de 10,9%, un taux d'accouchement par cycle de 8% et un taux de grossesses multiples de 12%. Il en conclut une faible efficacité de l'IIU et un taux de grossesses multiples variable en fonction de la stimulation.

Un rapport du ministère de la santé Canadienne confirme ces résultats avec l'obtention de taux de grossesses en IIU stimulée allant de 8,6% à 17,1% avec un risque notable de grossesse multiple lors de l'apparition de plus de 3 follicules.(32)

La technique de l'IIU voit ses résultats s'effondrer pour les patientes au-delà de 40 ans avec des taux d'accouchement de 5,5%.

C'est pourquoi cette pratique de l'IIU est contestée par certaines études comme celle de Gallot et al (2) qui s'oppose à cette technique pour les patientes après 35 ans. En effet, dans cette population de patientes, le taux de grossesses par cycle avoisine les 5% avec des taux de naissances vivantes de l'ordre de 2%. L'alternative à l'insémination semble être dans ces cas, un passage d'emblée en ICSI qui présente des taux de grossesses de l'ordre de 40% en fonction des centres.

Le rapport ESHRE(33) édité en juin 2012 présente l'ensemble des résultats 2008 de l'assistance médicale à la procréation en Europe. Il regroupe les résultats de 36 pays, 1051 cliniques et 532 260 cycles de traitement. D'après ce rapport, les résultats observés pour l'insémination intra utérine avec conjoint sur 144 509 cycles donnent un taux d'accouchements moyen par cycle de 9,1% avec un taux de grossesses gémeillaires de 10,6% et un taux de grossesses triples de 0,7%. Les résultats en insémination intra utérine avec donneur concernent 24 960 cycles et sont relativement proches des résultats précédents avec un taux d'accouchements moyen par cycle de 13,8%, un taux de grossesses gémeillaires de 9,4% et un taux de grossesses triplés de 0,3%.

Concernant la technique de FIV/ICSI, les résultats du rapport ESHRE font état d'un taux de grossesses par cycle de 28,7% par ponction et de 32,5% par transfert. La Turquie sort de ces moyennes avec un taux de grossesses par cycle de 36% sur 15886 grossesses mais un taux d'accouchements très faible de 9,2%. D'autre part, concernant les grossesses multiples, on obtient après FIV/ICSI combinée, 20,7% de grossesses gémeillaires et 1% de grossesses triples.

Un rapport canadien(34) montre des taux de succès en FIV/ICSI toujours en progression sur un bilan de 2007 fait à partir de 25 centres d'AMP et 8972 cycles. Les FIV/ICSI donnent des taux de grossesses par cycle sans et avec don d'ovocyte de 35,6 % et 44,6% respectivement, et des taux de naissances vivantes de 28,6% et 36,1%. Sur ces grossesses, ils font état respectivement de 29,1% et 26,5% de grossesses gémeillaires et de 1,1% et 0% de grossesses triples.

Une étude de E. Marchand(35), une étude rétrospective sur six ans à l'hôpital Jean Verdier (93) confirme les résultats précédents avec des taux pour les grossesses spontanées de 2,8% de grossesses gémeillaires versus 24,4% en FIV/ ICSI et 20% en IIU. Aucune grossesse triple n'a été observée pour les grossesses spontanées et la FIV/ICSI alors qu'elles concernaient 1,2% des grossesses obtenues par IIU.

Ces études mettent en évidence un taux de grossesses plus variable en IUI qu'en FIV/ICSI avec des risques plus importants de grossesses multiples de haut rang (grossesse avec plus de deux fœtus). La progression de la maîtrise du nombre d'embryon transféré lors de FIV/ICSI semble faire évoluer positivement ce risque.

- ***Complications obstétricales***

La littérature propose peu d'études comparatives entre les méthodes et les complications obstétricales qui leur sont associées. Les complications majeures citées dans la littérature sont essentiellement liées à la notion de grossesse multiple. Ces études s'intéressent le plus souvent à la comparaison des grossesses médicalement assistées (et surtout FIV/ICSI) avec les grossesses spontanées (GS).

Une étude de Chien-Tsang Huang(36) réalisée sur 194 patientes compare les complications obstétricales sur des grossesses gémellaires issues de 3 groupes : grossesse spontanée (n=50), grossesse IUI(n=63) et grossesse FIV/ICSI (n=81), les patientes sont âgées de 31,8 à 33,7 ans sur les années 1992 et 2001. Cette étude conduit aux résultats suivants :

- Rupture Préaturée Membrane (RPM) : 18% en grossesse spontanée, 3,2% en IUI et 13,6% en FIV/ICSI
- Taux de césarienne : 74% en GS, 90,5% en IUI et 95,1% en FIV/ICSI
- Placenta Praevia(PP) : 0 en GS, 6,3% en IUI et 4,9% en FIV/ICSI
- 1 décès en FIV/ ICSI suite à une coagulation intra vasculaire disséminée
- Les taux d'hypertension artérielle (HTA), de diabète gestationnel (DG) et d'hémorragie de la délivrance (HDD) ne sont pas significativement différent.

Cette étude conclut sur un taux de césarienne plus élevé dans le cadre d'une prise en charge médicalement assistée versus une grossesse spontanée.

L'étude de E. Marchand et al(35) sur six ans (2003-2008) a comparé les pathologies gravidiques pour les grossesses spontanées et les grossesses issues de l'AMP (14 049 naissances). Cette étude a mis en évidence un taux de diabètes gestationnels (DG) de 6.8% en ICSI, 9.9% en FIV et 9.5% en IUI versus 14,5% en grossesses spontanées ($p<0,05$). Il apparaît une différence significative pour les grossesses issues de l'ICSI avec un taux de diabète significativement plus faible que celui obtenu pour les grossesses spontanées. En revanche, il n'apparaît pas de différence significative en termes d'hypertension artérielle (HTA), de pré éclampsie et de Hellp Syndrome mais un taux de césariennes de 31,2% pour les grossesses induites versus 18,2% pour les grossesses spontanées ($p<0,05$). Des réserves sont émises sur cette étude du fait d'un

taux de diabètes gestationnels de 14.5% chez les GS alors qu'il avoisine 8% dans la population générale, de plus la moyenne d'âge des patientes du groupe des GS est plus faible que celle du groupe des grossesses induites en AMP.

Un rapport canadien (37) fait état d'un risque accru de pathologies gravidiques de DG, de PP et de HTA pour les grossesses FIV/ICSI versus grossesses spontanées concernant les grossesses singletons ou jumeaux.

Une étude australienne de Halliday et al(38) a montré une augmentation significative du risque de placenta praevia pour les grossesses singletons (OR ajusté : 5,6 -IC 95% [4,4 ; 7]) et les grossesses jumeaux (OR ajusté : 2,9, IC 95% [1,5-5,8]) issues de FIV par rapport aux grossesses spontanées. Mais le risque de base reste cependant faible avec une prévalence de 0,2% pour les grossesses spontanées singletons et jumeaux versus 1,6% pour les grossesses singletons et 0,8% pour les grossesses jumeaux issues de FIV.

Une étude canadienne de Tough et al (39) s'est intéressée à 1044 patientes dont la grossesse était soit médicalement induite, soit issue d'une FIV/ICSI ou enfin spontanée. Les résultats de cette étude ont montré un risque accru de menace d'accouchement prématuré en FIV/ICSI avec 33,9% versus 13% en GS ($p < 0,001$), un risque accru de RPM avec 14,3% en FIV/ICSI versus 5,0% en GS ($p = 0,014$). Un risque de grossesses multiples plus élevé en FIV/ICSI induisant des risques de complications obstétricales.

Il reste difficile de statuer sur la part de complications obstétricales inhérente à l'AMP et celle inhérente aux grossesses multiples, à l'âge, aux causes d'infertilité et autres facteurs.

- ***Complications néonatales***

Dans la littérature, peu d'études ont comparé la technique FIV/ICSI à IIU sur le risque de complications néonatales.

Il est décrit des comparaisons entre FIV et ICSI menant à des résultats similaires (40,41).

Dans un premier temps, la littérature a dénoncé une incidence des grossesses multiples majorée dans le contexte de l'AMP, en lien avec le nombre d'embryons transférés pour la FIV/ICSI et avec la stimulation pour l'IIU. Les problèmes cliniques inhérents à ces grossesses multiples décrits par Hansen (42), et Verberg (43) sont principalement des taux de prématurité plus élevés, des retards de croissance intra utérin. Ces complications contribuent à un plus fort taux de morbidité et de mortalité pour ces enfants.

Les protocoles d'AMP ont évolué permettant de réduire les taux de grossesses multiples.

Des études se sont ensuite intéressées aux complications périnatales des grossesses uniques en AMP comparativement aux grossesses uniques spontanées. Les études de Mc Donald (44) ont montré un risque plus élevé de complications néonatale (prématurité, hypotrophie et mort néonatale) suite à une grossesse induite par FIV/ICSI, même si ce phénomène reste minime face au risque de complications sur des grossesses multiples.

Une étude de Sutter(45) a montré que le pronostic néonatal des grossesses issues de l'AMP sont défavorables mais que les techniques FIV/ICSI et IIU donnaient des résultats comparables. En revanche, une étude de Nuojuua(46) décrit un même pronostic en IIU similaire à celui des grossesses spontanées, les risques de complications étant associés aux grossesses multiples.

Une étude comparative de Though et al(39) sur 1044 patientes enceintes spontanément versus enceinte suite à des techniques AMP, a montré une augmentation du risque de petits poids de naissance dans le cadre des grossesses uniques après procréation médicalement assistée versus après procréation naturelle. En revanche, sur les

grossesses multiples il n'y aurait pas de différence significative de complications néonatales entre les deux.

D'autre part, selon l'étude d'Allen et al (37) les complications des grossesses uniques, dans le contexte de l'AMP, ne seraient pas liées à une technique de fertilisation extracorporelle mais plus à un problème inhérent à l'infertilité. Ces femmes ont un âge moyen plus élevé et ont souvent plus de problème de cycles irréguliers, anomalies utérines, obésité que la population générale.

Une revue de la littérature récente de Lu et al(47) conclut, à partir des études déjà réalisées, que globalement les enfants issus de grossesses AMP vont bien, mais il subsiste un risque de complications néonatales et d'anomalie génétiques. Les origines de ces problèmes ne sont pas clairement identifiées.

Malgré plusieurs études en faveur de complications néonatales en lien avec l'AMP, une étude chinoise de Yan et al(48), réalisées sur 7 centres selon laquelle les taux de complications néonatales n'étaient pas significativement différents entre les grossesses issues de l'AMP et les grossesses spontanées confortée par une étude américaine de Boulet et al(49).

Les grossesses issues de l'AMP sont des grossesses à risque de prématurité et d'hypotrophie foetale, y compris les grossesses monofoetales. Selon un rapport de Belaisch (50) les caractéristiques des couples infertiles (âge, primiparité, durée d'infertilité, cause d'infertilité) sont des éléments à prendre en considération dans les risques de complications des grossesses singletons et multiples avant les techniques d'AMP utilisées.

3 PARTIE II : AMP ET GROSSESSES MULTIPLES : ANALYSE DE LA COHORTE DU CENTRE D'AMP AU CHU ESTAING 2000-2012

3.1 Introduction

L'assistance médicale à la procréation a connu une évolution prodigieuse au cours du siècle dernier. En effet en 70ans, nous sommes passés des premières tentatives de FIV chez l'animal à l'obtention d'enfants après maturation in vitro des ovocytes. Les progrès ainsi réalisés l'ont été encore plus rapidement que dans d'autres domaines technologiques.

Les techniques d'assistance médicale à la procréation représentent aujourd'hui un outil indispensable à la prise en charge de la stérilité des couples.

Parmi ces techniques, nous nous intéressons dans cette étude à deux techniques que sont l'IIU et la FIV/CSI.

L'insémination intra utérine fait l'objet de controverse. Elle est souvent proposée en première intention car moins lourde, moins invasive et moins coûteuse que la FIV/ICSI. Mais les résultats obtenus par cette technique semblent plus aléatoires sur les taux de grossesses mais aussi sur les taux de grossesses multiples et notamment grossesses multiples de haut rang.

La FIV/ICSI est une technique plus récente et plus lourde nécessitant une hospitalisation. La maîtrise du nombre d'embryons transféré a permis de réduire le risque de grossesses multiples.

La notion de grossesses multiples est devenue un enjeu majeur en AMP, du fait des complications obstétricales et néonatales qui en découlent.

Notre étude vise à comparer ces deux techniques entre elles sur leurs résultats : les taux de grossesses multiples et les complications obstétricales et périnatales.

La maîtrise de ces techniques a progressé ces dernières années et permis de limiter le nombre de grossesses multiples et leurs complications. Quel est l'état de l'art de ces techniques aujourd'hui au CHU Estaing?

L'exploitation statistique des données disponibles permet-elle d'établir une association de risque entre complications et technique utilisée ?

Notre étude concerne l'ensemble des patientes qui font appel à l'AMP et, notamment, aux techniques IIU et FIV/ICSI.

3.1.1 Objectif

- ***Objectif principal***

Notre objectif principal consiste à comparer le risque de grossesses multiples dans chacune des deux techniques FIV/ICSI et IIU sur le CHU d'Estaing.

On considérera comme grossesse évolutive toutes les grossesses supérieures à 14SA.

Nous nous intéresserons aux grossesses gémellaires et grossesses multiples de haut rang telles que les grossesses triples, quadruples, *etc.*

- ***Objectif secondaire***

Dans notre objectif secondaire, nous comparerons les complications obstétricales et périnatales suite aux inséminations artificielles versus aux FIV/ICSI.

3.2 Matériel et méthode

Cette étude s'appuie sur les données cliniques extraites de la base du service d'Assistance médicale à la procréation. Ce centre d'AMP est lui-même intégré au sein du Centre hospitalier Universitaire d'Estaing de Clermont Ferrand (niveau III).

Nous avons réalisé une étude de type cohorte historique avec la comparaison de deux cohortes : les patientes ayant eu recours à une FIV/ICSI et les patientes ayant eu recours à une IUI.

3.2.1 Mode de recueil

- ***Les données du centres***

La base de données est gérée par le logiciel « **INFOFIV** ». Cette base de données est spécifique et dédiée au service d'AMP. Cette base est renseignée par les médecins, les biologistes et les infirmières qui suivent les grossesses.

Elle comprend l'ensemble des patientes ayant eu des tentatives d'AMP. Chaque patiente est identifiée par les renseignements généraux (nom, prénom, âge, poids, taille,...), la technique d'AMP utilisée, le suivi clinique de l'embryon, les éventuelles complications obstétricales, le type d'accouchement, l'état de l'enfant à la naissance (vivant, APGAR), les complications néonatales.

- ***L'extraction***

Sur ces données, nous avons retenu l'ensemble des patientes ayant eu une tentative d'AMP entre 2000 et 2012. Ces données ont été anonymisées (élément de référence code grossesse).

Les individus

Critères d'inclusion pour répondre à l'objectif principale :

- Patientes ayant eu une FIV /ICSI .
- Patientes ayant eu une insémination intra utérine

Critères d'exclusion :

- Echec de transfert
- Echec de ponction

Les critères de jugement

1) Critères de jugement

Critère de jugement principal: Grossesse multiple oui/ non

On considérera le taux de grossesse multiple IIU versus FIV/ICSI

Critères de jugement secondaire:

- Critères Maternels

Critères quantitatifs :

- Nombre de fœtus

Critères qualitatifs :

- Type accouchement : Césarienne/Voie Basse

- Menace d'accouchement prématuré (MAP) : contraction utérine avec modification cervico-isthmique avant 37 semaines d'aménorrhée

- Hypertension Artérielle pendant la grossesse: tension PAS \geq 140mm Hg et ou PAD \geq 90mm Hg

- Placenta Praevia recouvrant

- Rupture prématurée des membranes : rupture des membranes avant l'entrée en travail

- Pathologie de la délivrance : délivrance hémorragique avec des pertes sanguines >500ml pour un accouchement voie basse et >1000ml pour un accouchement par césarienne

- Mort fœtale intra utérine (MFIU)

- Critères Fœtaux

Critères quantitatifs :

- APGAR chiffré entre 0 et 10 (si <7 pathologique) à 1 minute

Critères qualitatifs :

- Prématurité
- Retard de croissance intra utérin
- Hypotrophie (selon courbe Audipog <10%)

2) Les Critères de classement :

- Technique d'AMP (critère principal : FIV/ICSI et IIU)
- Age de la patiente
- IMC en kg/cm²
- Gestité
- Rang de la tentative d'AMP
- Tabac
- Indication de stérilité : les indications de stérilités retenues pour l'étude sont les indications les plus fréquentes des patientes dans un contexte d'infertilité(51) (28).

3.2.2 Analyse statistique

Les critères quantitatifs ont été analysés par T Test de Student (avec correction de Yates en cas d'inégalité des variances), les critères qualitatifs ont été analysés par chi carré d'indépendance ou un test de Fisher le cas échéant.

L'analyse multivariée a été faite par régression logistique. Le modèle initial comprenait la technique d'AMP, le tabac, l'âge et l'IMC. Le modèle final a été retenu par une procédure de sélection pas à pas.

Pour l'ensemble des analyses, le risque de première espèce a été fixé à 5%.

Logiciel : Les analyses ont été réalisées en utilisant le logiciel R (version 3.0.2).

3.3 Résultats

3.3.1 Caractérisation de la cohorte

La cohorte comprend 3147 grossesses répertoriées dans le service d'AMP du CHU de Clermont-Ferrand entre 2000 et 2012 qui ont donné naissance à 2639 en FIV et 1075 en IIU enfants répertoriés.

La cohorte comprend le groupe FIV/ICSI avec 2246 patientes [71,37%] et le groupe IIU avec 901 patientes [28,63%].

Cette première partie a été réalisée en analyse univariée.

Tableau I : Moyenne et écart type de l'Age et de l'IMC des effectifs FIV/ICSI et IIU

Critère	FIV/ICSI	IIU	p-value
	Moyenne	Moyenne	
	Ecart Type	Ecart Type	
Age	33,50	32,70	7,2e-07
	[4,06]	[4,19]	
Nb Valeurs	2246	901	
IMC	23,08	23,19	0,72
	[4,74]	[4,44]	
Nb valeurs	823	311	

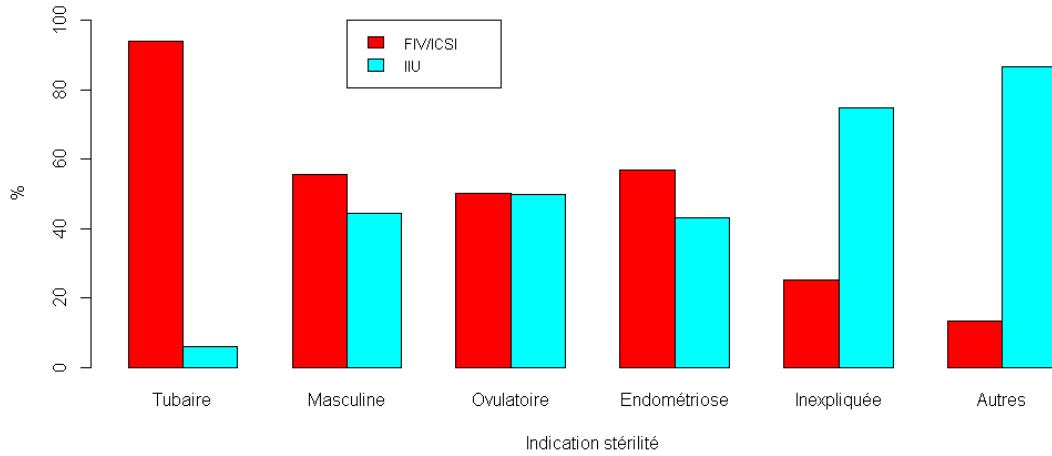
Tableau II : Effectifs et Complications en FIV/ICSI vs IIU

Critères	effectifs (%) pour FIV/ICSI	effectifs (%) pour IIU	p-value	OR [IC à 95%]
Gestité			0,77	0,92 [0,75 ; 1,12]
0	1817 (80,90%)	740 (82,13%)		
1	300 (13,36%)	113 (12,54%)		
2	77 (3,43%)	33 (3,66%)		
3	24 (1,07%)	10 (1,11%)		
4	19 (0,84%)	5 (0,55%)		
>4	9 (0,40%)	0 (0,00%)		
Rang de tentative			4,10E-03	1,31 [1,06 ; 1,62]
1	1074 (47,99%)	174 (41,33%)		
2	586 (26,18%)	125 (29,69%)		
3	288 (12,87%)	85 (20,19%)		
4	160 (7,15%)	26 (6,17%)		
5	73 (3,26%)	6 (1,42%)		
6	38 (1,70%)	4 (0,95%)		
7	11 (0,49%)	0 (0,00%)		
8	8 (0,36%)	1 (0,24%)		
Tabac			0,26	0,81 [0,57 ; 1,13]
NF	509 (74,30%)	200 (78,12%)		
F	176 (25,70%)	56 (21,87%)		
Indic Stérilité			2,20E-16	19,07 [10,41 ; 40,12]
Tubaire	365 (17,36%)	9 (1,09%)		
Ovulatoire	171 (8,13%)	67 (8,11%)		
Endometriose	293 (13,94%)	87 (10,53%)		
Masculine	1064 (50,62%)	335 (40,55%)		
Inexpliquée	149 (7,09%)	175 (21,18%)		
Autres	60 (2,85%)	153 (18,52%)		
Complications obstétricales				
Césarienne	728 (34,01%)	307 (34,61%)	0,79	1,02 [0,87 ; 1,21]
MAP	256 (11,39%)	99 (10,99%)	0,79	0,96 [0,75 ; 1,22]
HTA	113 (5,03%)	30 (3,33%)	0,04	0,65 [0,42 ; 0,97]
PP	38 (1,70%)	4 (0,44%)	0,01	0,26 [0,07 ; 0,72]
RPM	60 (2,67%)	16 (1,77%)	0,16	0,66 [0,35 ; 1,16]
HDD	32 (1,42%)	12 (1,33%)	1,00	0,93 [0,43 ; 1,87]
MFIU	14 (0,62%)	10 (1,10%)	0,17	1,79 [0,71 ; 4,35]
Complications néonatales				
Prématurité	647 (24,52%)	295 (27,44%)	0,07	1,16 [0,99 ; 1,37]
RCIU	88 (3,33%)	64 (5,95%)	3,00E-04	1,83 [1,3 ; 2,58]
Hypotrophie	459 (17,66%)	198 (18,78%)	0,46	1,08 [0,89 ; 1,3]
APGAR 1mn	238 (9,20%)	106 (10,10%)	0,42	1,11 [0,86 ; 1,42]

Grossesses multiples	effectifs (%) pour FIV/ICSI	effectifs (%) pour IIU	p-value	OR [IC à 95%]
Grossesses multiples			0,67	1,05 [0,85 ; 1,28]
Singletons	1862 (83,01%)	740 (82,31%)		
Multiples	381 (16,98%)	159 (17,68%)		
Gémellaires	370 (16,49%)	153 (17,02%)	0,76	1,04 [0,84 ; 1,27]
Triplés	11 (0,49%)	6 (0,66%)	0,59	1,36 [0,41 ; 4,03]
Grossesses multiples 2011-2012	47 (12,43%)	12 (12,37%)	1	0,99 [0,46 ; 2,01]

Les grossesses multiples de haut rang concernent uniquement les grossesses triples, nous n'avons de rang supérieur.

Histogramme 1 : Comparaison relative des taux d'indications de Stérilité en fonction de la technique.



Histogramme 2 : Comparaison relative des taux de rang de la tentative en fonction de la technique

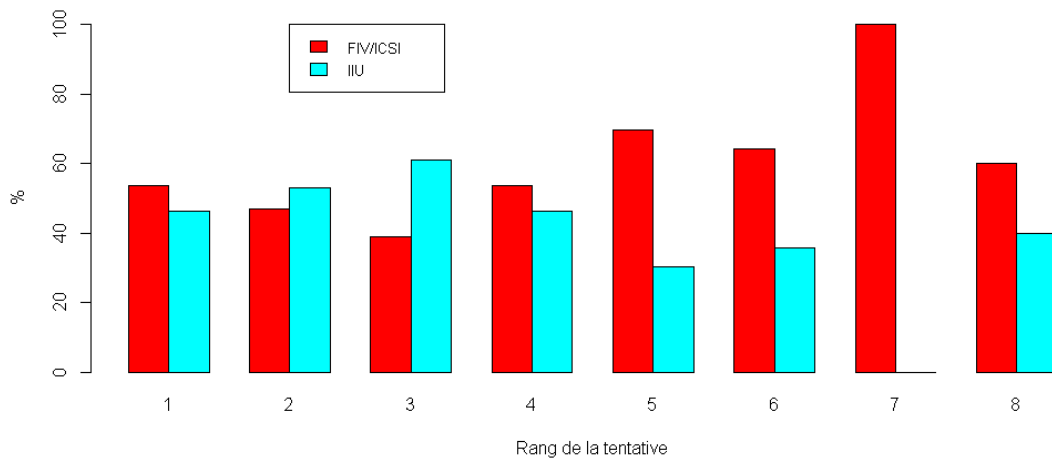


Tableau III Répartition de la cohorte par quartile de l'âge en fonction de la technique puis du risque de grossesse multiple

Quartile	1 ^{er} Q	2 ^e Q	3 ^e Q	4 ^e Q	p-value
Age	≤ 30]30 – 33]]33 – 36]	> 36	
Technique					
FIV/ICSI (%)	526 (23,42%)	599 (26,67%)	602 (26,80%)	519 (23,11%)	< 10-6
IIU(%)	298 (33,07%)	228 (25,30%)	207 (22,98%)	168 (18,64%)	
Grossesses multiples(%)	132 (24,44%)	154 (28,52%)	137 (25,37%)	117 (21,67%)	0,56

Tableau IV Répartition de la cohorte par catégorie de l'IMC en fonction de la technique puis du risque de grossesse multiple

IMC	≤ 18	[18 – 25]	[25 – 35]	>35	p-value
Technique					
FIV/ICSI (%)	49 (5,95%)	583 (70,84%)	163 (19,81%)	28 (3,40%)	0.22
IIU(%)	12 (3,86%)	218 (70,10%)	74 (23,79%)	7 (2,25%)	
Grossesses multiples (%)	13 (21,31%)	91 (11,40%)	18 (7,66%)	7 (20%)	0,009

Tableau V Critères et complications des grossesses singletons vs multiples

Critères	effectifs (%) pour les grossesses singletons	effectifs (%) pour les grossesses multiples	p-value	OR [IC à 95%]
Gestité			0,14	0,86 [0,67 ; 1,09]
	0 2105 (80,90%)	449 (83,15%)		
	1 348 (13,37%)	65 (12,04%)		
	2 94 (3,61%)	14 (2,59%)		
	3 28 (1,08%)	6 (1,11%)		
	4 22 (0,84%)	2 (0,37%)		
	>4 5 (0,19%)	4 (0,74%)		
Rang de tentative			5,93E-07	1,91 [1,54 ; 2,36]
	1 1094 (49,57%)	152 (34,00%)		
	2 563 (25,51%)	145 (32,44%)		
	3 296 (13,41%)	77 (17,22%)		
	4 151 (6,84%)	35 (7,83%)		
	5 57 (2,58%)	22 (4,92%)		
	6 32 (1,45%)	10 (2,24%)		
	7 7 (0,32%)	4 (0,89%)		
	8 7 (0,32%)	2 (0,45%)		
Tabac			0,82	1,07 [0,66 ; 1,69]
	NF 619 (75,39%)	86 (74,14%)		
	F 202 (24,60%)	30 (25,86%)		
Complications obstétricales				
	Césarienne 704 (28,25%)	330 (31,91%)	2,20E-16	4,17 [3,43 ; 5,07]
	MAP 179 (6,98%)	176 (49,58%)	2,20E-16	6,54 [5,17 ; 8,28]
	HTA 107 (4,11%)	36 (25,77%)	0,01	1,66 [1,11 ; 2,43]
	PP 36 (1,38%)	6 (1,11%)	0,84	0,8 [0,27 ; 1,93]
	RPM 40 (1,54%)	36 (6,67%)	6,80E-10	4,57 [2,8 ; 7,44]
	HDD 31 (1,19%)	12 (2,22%)	7,00E-02	1,88 [0,87 ; 3,8]
	MFIU 13 (0,50%)	11 (2,04%)	1,00E-03	4,14 [1,67 ; 10,07]
Complications néonatales				
	Prématurité 298 (11,45%)	309 (57,22%)	2,20E-16	10,34 [8,4 ; 12,76]
	RCIU 67 (2,57%)	42 (7,78%)	4,02E-09	3,19 [2,13 ; 4,73]
	Hypotrophie 370 (14,36%)	286 (26,63%)	2,20E-16	2,16 [1,82 ; 2,58]
	APGAR 1mn 163 (6,35%)	100 (19,12%)	2,20E-16	3,48 [2,65 ; 4,55]

3.3.2 Analyses Multivariées

Le modèle multi varié retenu est donc un modèle comprenant la grossesse multiple, la technique d'AMP, l'âge et l'IMC.

Tableau VI Incidence de la technique, de l'Age et de l'IMC sur le risque de Grossesse multiple

		effectifs (%) pour les grossesses singletons	effectifs (%) pour les grossesses multiples	OR bruts [IC à 95%]	OR ajustés [IC à 95%]
Technique					
	FIV/ICSI	733 (64,9%)	87 (7,7%)	1	1
	IIU	267 (23,7%)	42 (3,7%)	1,32 [0,87 ; 1,99]	1,43 [0,95 ; 2,12] †
Age					
	≤ 30	302 (26,8%)	34 (3,0%)	1	1
]30-33]	270 (23,9%)	40 (3,5%)	1,31 [0,78 ; 2,21]	1,37 [0,84 ; 2,25]
]33-36]	219 (19,4%)	24 (2,1%)	0,97 [0,53 ; 1,75]	1,09 [0,58 ; 1,77]
	> 36	209 (18,5%)	31 (2,8%)	1,32 [0,75 ; 2,29]	1,44 [0,85 ; 2,44]
IMC					
	≤ 18	707 (62,6%)	91 (8,1%)	2,10 [1 ; 4,13]	2,23 [1,12 ; 4,19] *
]18-25]	48 (4,3%)	13 (11,5%)	1	1
]25-35]	217 (19,2%)	18 (1,6%)	0,64 [0,35 ; 1,11]	0,64 [0,36 ; 1,05] †
	> 35	28 (2,5%)	7 (0,6%)	1,94 [0,69 ; 4,72]	2,04 [0,79 ; 4,62]

p-values : *** < 0,001 ; ** < 0,01 ; * < 0,05 ; † < 0,1

Tableau VII Risque de complications HTA, PP et RCIU en fonction du risque de grossesses multiples et de la technique

	effectifs (%) sans HTA gravidiques	effectifs (%) avec HTA gravidique	OR bruts [IC à 95%]	OR ajustés [IC à 95%]
Grossesse				
singleton	967 (85,65%)	33 (2,92%)	1	1
multiple	117 (10,36%)	12 (1,06%)	3 [1,37 ; 6,16] **	2,93 [1,39 ; 5,78] **
Technique				
FIV/ICSI	786 (69,62%)	34 (3,01%)	1	1
IIU	298 (26,39%)	11 (0,10%)	0,85 [0,38 ; 1,75]	0,87 [0,40 ; 1,71]
Age				
≤ 30	323 (28,61%)	13 (1,15%)	1 *	1
]30-33]	299 (26,48%)	11 (0,97%)	0,91 [0,36 ; 2,25]	0,91 [0,38 ; 2,08]
]33-36]	239 (21,17%)	4 (0,35%)	0,41 [0,09 ; 1,37]	0,44 [0,12 ; 1,28]
> 36	223 (19,75%)	17 (1,50%)	1,89 [0,84 ; 4,33]	1,89 [0,88 ; 4,10] †
IMC				
≤ 18	77 (68,29%)	27 (2,39%)	1,48 [0,27 ; 5,02]	1,35 [0,30 ; 4,09]
]18-25]	58 (5,13%)	3 (0,26%)	1	1
]25-35]	223 (19,75%)	12 (1,06%)	1,54 [0,69 ; 3,2]	1,60 [0,76 ; 3,18]
> 35	32 (2,83%)	3 (0,26%)	2,67 [0,49 ; 9,42]	2,36 [0,53 ; 7,41]

p-values : *** < 0,001 ; ** < 0,01 ; * < 0,05 ; † < 0,1

	effectifs (%) sans Placenta Praevia	effectifs (%) avec Placenta Praevia	OR bruts [IC à 95%]	OR ajustés [IC à 95%]
Grossesse				
singleton	983 (87,07%)	17 (1,51%)	1	1
multiple	127 (11,25%)	2 (0,18%)	0,91 [0,1 ; 3,91]	0,86 [0,13 ; 3,10]
Technique				
FIV/ICSI	803 (71,12%)	17 (1,51%)	1	1
IIU	307 (27,19%)	2 (0,18%)	0,31 [0,03 ; 1,31]	0,34 [0,05 ; 1,20]
Age				
≤ 36	880 (77,94%)	9 (0,80%)	1 **	1
> 36	230 (20,37%)	10 (0,89%)	4,24 [1,52 ; 12]	4,08 [1,62 ; 10,41] **

p-values : *** < 0,001 ; ** < 0,01 ; * < 0,05 ; † < 0,1

	effectifs (%) sans RCIU	effectifs (%) avec RCIU	OR bruts [IC à 95%]	OR ajustés [IC à 95%]
Grossesses				
singletons	982 (86,99%)	18 (1,59%)	1	1
multiples	117 (10,36%)	12 (1,06%)	5,58 [2,38 ; 12,6]	4,71 [2,12 ; 10,07] ***
Technique				
FIV/ICSI	804 (71,21%)	16 (1,42%)	1	1
IUI	295 (26,13%)	14 (1,24%)	2,38 [1,06 ; 5,29]	2,58 [1,19 ; 5,56] *
Age				
≤ 30	328 (29,05%)	8 (0,71%)	1	1
]30-33]	301 (26,66%)	9 (0,80%)	1,23 [0,41 ; 3,71]	1,29 [0,47 ; 3,58]
]33-36]	238 (21,08%)	5 (0,44%)	0,86 [0,21 ; 3,03]	0,96 [0,28 ; 3,00]
> 36	232 (20,55%)	8 (0,71%)	1,41 [0,45 ; 4,39]	1,74 [0,61 ; 5,04]
IMC				
≤ 18	777 (68,82%)	21 (1,86%)	3,30 [0,93 ; 9,45]	3,23 [1,00 ; 8,80] *
]18-25]	56 (4,96%)	5 (0,44%)	1	1
]25-35]	232 (20,55%)	3 (0,27%)	0,48 [0,09 ; 1,62]	0,51 [0,12 ; 1,54]
>35	34 (3,01%)	1 (0,89%)	1,09 [0,02 ; 7,19]	1,10 [0,06 ; 5,77]

p-values : *** < 0,001 ; ** < 0,01 ; * < 0,05 ; † < 0,1

3.4 Discussion

L'objectif de notre étude consiste à comparer le taux de grossesses multiples en fonction de FIV/ICSI versus IIU, à partir de la base de données du Centre d'AMP du CHU Estaing (Clermont-Ferrand). A notre connaissance, très peu d'étude dans la littérature, se sont intéressées à la comparaison de ces deux techniques.

3.4.1 Caractéristiques générales de la cohorte

Le Centre d'AMP du CHU Estaing pratique 60% FIV/ICSI et 40% IIU ce qui fait un pourcentage de FIV/ICSI légèrement supérieur aux références nationales de l'Agence de Biomédecine qui relatent des taux d'utilisation de 43,7% de FIV/ICSI pour 42% d'IIU.

Les résultats obtenus au CHU Estaing sont pour l'IIU des taux de grossesses et d'accouchements par cycle respectivement de 16,9% et de 12,6% et concernant la FIV/ICSI des taux de grossesse par ponction de 27,7% et des taux d'accouchements par ponction de 20,9%. Ces résultats sont cohérents avec ceux des pays européens répertoriés dans le rapport ESHRE (33) qui relatent des taux d'accouchement par cycle en IIU de 9,1% (avec sperme conjoint) et 13,8% (avec sperme donneur) et en FIV/ICSI des taux de grossesses par ponction de 28,5% et des taux d'accouchement par ponction de 21,2%.

Notre cohorte de patientes a un âge moyen en FIV/ICSI de 33,5 ans et de 32,7 ans en IIU. Les patientes auxquelles est proposée la FIV/ICSI sont significativement plus âgées que les patientes bénéficiant d'une IIU. Ces résultats sont probablement en lien avec le parcours type d'AMP qui oriente les femmes les plus jeunes vers les techniques les moins invasives. En effet, les femmes plus âgées qui restent nulligestes au cours de leur parcours AMP, se voient proposer la FIV/ICSI.

L'étude des rangs de tentatives entre les deux techniques montrent clairement leur meilleure chance de succès dès la première tentative. Au-delà de trois tentatives, si une grossesse n'est pas obtenue, les chances de succès deviennent très faibles. Ces résultats sont cohérents avec les résultats de Fichtali (11) et al et Cabry-Goubet et al (52).

De façon assez logique, la probabilité de grossesse multiple augmente avec le rang de la tentative : on peut en effet supposer que la stimulation ovarienne ou le nombre d'embryon transféré sont influencés par les échecs des premières tentatives.

L'IMC étudié de façon brute entre les deux groupes de la cohorte ne met pas en évidence de différence significative entre les deux groupes.

Le tabac, qui est un facteur de risque et à tout point de vue, n'a pas pu être étudié ici en raison du très grand nombre de valeurs non renseignées (70%), doit être considéré comme un facteur de confusion important. Les analyses multivariées proposées sont donc potentiellement entachées d'un phénomène de confusion, en particulier pour les complications obstétricales et néonatales.

3.4.2 Résultats en terme de grossesses multiples

Notre objectif principal comparait le risque de grossesses multiples par rapport à la technique utilisée. L'analyse des données ne permet pas de mettre en évidence un risque de grossesses multiples plus important en IIU par rapport à la FIV/ICSI. De même il n'apparaît pas de différence significative entre les techniques sur les taux de jumeaux et les taux de grossesses triples avec 16,5% de jumeaux et 0,5% de triplés en FIV/ICSI versus 17,02% de jumeaux et 0,7% de triplés en IIU.

En tenant compte de l'âge et de la technique, les femmes ayant un IMC faible (≤ 18) ont cependant un risque plus important de grossesse multiple (OR ajusté = 2.23 IC à 95% [1.12 ; 4.19]). En l'absence de donnée pertinente dans la littérature, l'hypothèse la plus vraisemblable reste celle d'un phénomène de confusion, notamment avec le tabac qui n'a pas pu être étudié.

Les taux de grossesses multiples obtenus en IIU sont de 17,68 %. Ce résultat est en accord avec la littérature. Les études de Royère et al (31) et de Belaisch-Allart et al.(14) décrivent des niveaux de risque de grossesses multiples variables en fonction des protocoles de stimulation et des taux de grossesse obtenus de 12 à 20,7%.

Les taux de grossesse multiple obtenus en FIV/ICSI sont de 16,98%. Ce résultat est légèrement inférieur au taux décrit sur l'ensemble des pays européens dans le rapport ESHRE édité en 2012(33) qui fait état d'un taux de 21,7%.

Nous obtenons un taux de grossesses triples de 0,5% en FIV/ICSI et de 0,7% en IIU.

Ces résultats sont légèrement inférieurs aux données de la littérature et notamment au rapport de Gallot et al(2) selon lequel l'insémination intra utérine expose à un fort risque de grossesses multiples de haut rang. L'étude de Bellaish-Allart et al(14) donne un taux de grossesses multiples de haut rang de 1,3 à 3,1% en fonction du protocole de stimulation utilisé. Le rapport ESHRE 2008 rapporte un taux de grossesses triples à 1% après FIV/ICSI.

Afin de prendre en considération l'évolution des protocoles, nous avons réalisé cette analyse sur les années 2011 et 2012, sans mettre en évidence de risque de grossesses multiples plus important avec l'une des deux techniques.

Nos analyses montrent une baisse des taux de grossesses multiples notable par rapport aux références européennes et notamment sur les deux dernières années (~12 % pour les deux techniques).

Les techniques et leurs maîtrises semblent progresser favorablement dans la réduction des taux de grossesses multiples. Cependant ces résultats restent encore élevés par rapport aux taux de grossesses multiples issues de grossesses spontanées de 2,77% selon l'étude de Marchand et al (35).

3.4.3 Analyse des complications obstétricales

Un des objectifs secondaires de notre étude consistait à rechercher et à quantifier un risque de complications obstétricales en fonction de la technique d'AMP utilisée, en tenant compte du risque inhérent aux grossesses multiples.

Nous n'avons pu retenir que les complications renseignées. Ainsi, certaines complications comme la grossesse extra utérine et l'hématome retro placentaire n'ont pas été analysées.

Parmi les complications considérées, nos résultats confirment de façon brute un lien entre les complications : placenta praevia, hypertension artérielle, et la technique utilisée.

Ces complications ont fait l'objet d'une analyse multivariée ajustée sur l'âge, l'IMC et la grossesse multiple. Suite à celle-ci, nous n'observons plus de lien significatif avec la

technique utilisée pour les complications obstétricales que sont l'hypertension artérielle et le placenta praevia.

Dans notre cohorte, les taux de complications sont globalement cohérents avec ceux retrouvés dans la littérature, même s'il faut noter que celle-ci s'est principalement attachée à décrire les complications obstétricales et néonatales des grossesses AMP en comparaison des grossesses spontanées. A notre connaissance, peu d'études se sont attachées à décrire les complications des grossesses avec FIV/ICSI et comparativement aux grossesses avec IIU.

Concernant les risques de placenta praevia, nous avons obtenu un taux de placenta praevia de 1,11% pour les grossesses gémellaires (toute technique confondue). Ce résultat est cohérent avec l'étude australienne de Halliday et al(38). Cette dernière rapporte un taux de placenta praevia de 2,1% pour les grossesses gémellaires issues de FIV versus 0,7% pour les grossesses gémellaires spontanées.

Les taux d'hypertension gravidique de notre cohorte sont de 5,03% en FIV/ICSI et de 3,33% en IIU. Ces résultats sont comparables à ceux de l'étude de Marchand et al (35) pour laquelle on relève un risque de HTA de 2,9% pour les grossesses induites (toute technique confondue FIV, ICSI et IIU).

Le taux de césarienne en FIV/ICSI est de 34,01 % et en IIU de 34,61% de notre cohorte. La littérature décrit 31,2% de césarienne pour les grossesses induites d'après une étude de E. Marchand et al (35).

Le taux de rupture prématurée des membranes est de 2,75% en FIV/ICSI et de 1,69% en IIU au sein de la cohorte. Ces résultats sont très inférieurs à ceux décrits dans la littérature. Notamment, ceux de l'étude canadienne de Thong et al(39) qui a montré un risque accru de RPM de 14,3% pour les grossesses induites par FIV/ICSI versus 5% pour les grossesses spontanées.

Dans notre étude, la menace d'accouchement prématuré n'est pas significativement différent entre la FIV/ICSI (11,39%) et l'IIU (10,99%). Ces résultats sont plus faibles que ceux de la littérature, et notamment, l'étude canadienne de Thong et al (39) qui décrit un risque accru de MAP en FIV/ICSI de 33,9% versus de 13% pour les grossesses spontanées.

3.4.4 Analyse des complications Néonatales

Le deuxième objectif secondaire étudié était les risques de complications néonatales induites en fonction des techniques d'AMP.

Parmi les complications considérées : Prématurité, APGAR à 1 minute <7, hypotrophie, et retard de croissance intra utérin, seul le retard de croissance intra utérin indique de façon brute un lien avec la technique utilisée.

Cette complication a fait l'objet d'une analyse multivariée ajustée sur l'âge, l'IMC et la grossesse multiple. Suite à celle-ci, nous observons un risque majoré de RCIU 2,58 fois plus important en IIU qu'en FIV/ICSI sur une grossesse multiple (l'OR ajusté pour l'IIU est égale à 2,58 IC à 95% [1,19-5,56]). Ces résultats ne corroborent pas aux données de la littérature. Selon Marret et al.(53), les retards de croissance en IIU seraient inhérents aux grossesses multiples et non à la technique, en revanche il y aurait un risque plus important en FIV/ICSI, ce résultat reste difficile à expliquer.

Nos résultats nécessitent des études complémentaires pour être confirmés, de plus la question d'un facteur de confusion résiduel reste ouverte, notamment avec le tabac.

Les autres complications rencontrées dans notre cohorte sont représentées de façon similaire dans la littérature.

Ainsi, nos résultats ne mettent pas en évidence de différence significative sur l'hypotrophie en fonction des techniques avec 17,6% pour la FIV/ICSI et 18,8% pour l'IIU. Ces résultats corroborent l'étude de De Sutter et al(45), même si les taux annoncés par cette étude ne sont pas comparables aux nôtres car calculés à partir d'un poids seuil de 2500g indépendamment du terme et du sexe de l'enfant.

D'autre part, le risque de complications de RCIU en IIU n'est pas corrélé à un risque significatif d'hypotrophie avec cette même technique. L'hypothèse la plus probable reste un potentiel facteur de confusion lié au tabac.

L'APGAR à 1 minute de vie de l'enfant pathologique (<7) ne permet pas de mettre en évidence de différence significative entre les grossesses induites par FIV/ICSI et les grossesses induites par IIU avec des taux respectifs de 8,38% et de 8,92%. Ces résultats sont en accord avec l'étude de De Sutter et al(45) qui rapporte un taux de APGAR à 1

minute pathologique (<7) de 7,1% en FIV/ICSI et de 6,7% en IIU, non significativement différents en fonction des techniques.

Le nombre de grossesse avec accouchement prématuré n'est pas significativement différent entre la FIV/ICSI (18,74%) et l'IIU (20,86%). Ceci corrobore à l'étude de De Sutter rapportant des taux de prématurité non significativement différent entre FIV/ICSI (16,7%) et IIU (15,1%).

3.4.5 Limites

Les limites de cette étude sont essentiellement liées aux nombres importants de valeurs manquantes pour les facteurs de confusions potentielles. Ces données manquantes limitent la portée de nos résultats en diminuant la puissance et en limitant la prise en compte de phénomènes de confusion dans l'analyse multivariée.

On peut citer par exemple, le tabac, dont le lien avec le risque de grossesses multiples et de complications aussi bien obstétricales que néonatales est tout à fait envisageable d'un point de vue physiopathologique, mais également le niveau social/économique des patientes ainsi que leurs antécédents médicaux.

3.5 Conclusion

Notre étude on n'a pas permis de mettre en évidence de risque majoré de grossesse multiple en fonction de l'une des techniques FIV/ICSI et IIU. Nous n'avons pas trouvé de taux de grossesses multiples (gémellaires et triples) plus élevé avec l'insémination intra utérine qu'avec la FIV/ICSI sur notre cohorte.

Les risques des complications obstétricales et néonatales étudiées ne sont pas majorés en fonction de la technique après ajustement sur la grossesse, multiple, l'âge et l'IMC dans notre cohorte, à l'exception du RCIU.

Nos résultats sont globalement cohérents avec la littérature, excepté pour la menace d'accouchement prématuré et la rupture prématurée des membranes pour lesquelles notre étude présente des taux très inférieurs.

Seul le risque de retard de croissance intra utérin conserve un lien avec la technique d'AMP, deux fois plus important pour IIU qu'en FIV/ICSI (OR égale à 2,58 et IC à 95% [1,19-5,56]) après ajustement sur l'âge, l'IMC et la grossesse multiple. Des études complémentaires permettront de s'affranchir d'un potentiel biais de confusion tel que la tabac.

En accord, avec la littérature, nous pouvons dire que les complications en AMP sont avant tout inhérentes au risque de grossesses multiples et aux causes d'infertilité (non prise en compte dans notre étude) et non aux techniques elles mêmes. Une étude plus importante sera nécessaire pour réévaluer le risque de RCIU inhérent à l'IIU en s'affranchissant des potentiels biais de confusion.

Notre plan d'action consiste à recommander deux approches complémentaires:

- Une étude complémentaire sur l'analyse des techniques IIU et FIV/ICSI sur un plus grand nombre de données et en levant les facteurs de confusion potentiel tels que le tabac.
- Une analyse multicentrique

4 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Lansac J, Guerif F. AMP_L'assistance médicale à la procréation en pratique. 3e ed. Paris:2005; p. 284–5.
2. Gallot V, Even M, Berwanger Da Silva A-L, Grynberg M, Lamazou F, Fanchin R. Contre la pratique des inséminations intra-utérines avec le sperme du conjoint après 35 ans. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2010 Apr;38(4):290–1.
3. Panel P, Chansigaud JP. Inséminations artificielles intra-utérines (IACIU): quelles indications et quelles techniques, doit-on retenir? (French). *Intrauter Insemin IUI Choice Indic Tech Engl*. 1995 cover date;23(12):710–6.
4. Merviel P. Reponse de P Merviel à l'éditorial de J. Cohen: le tourisme procreatif: un pis aller. *Gynecol Obsteric Fertil*. 2006;(34):881–2.
5. Valentin C. Dépression et grossesse. Les repercussions pédiatriques de la grossesse maternelle. *Rev Sage Femme*. 2008 Mar;7(1):9–12.
6. GOEB J. Vécus psychologiques les démarches d'assistance médicale à la procréation *Annales médico psychologiques*. 2006. p. 781–8.
7. Francillon F. Le rôle de la sage-femme dans l'accompagnement des couples. [Httpwwwem-Premiumcomsicdclermont-Univ](http://www.em-premium.com.sicd.clermont-univ) [Internet]. 2008 Jun 18 [cited 2014 Apr 8]; Available from: <http://www.em-premium.com.sicd.clermont-universite.fr/article/170340/resultatrecherche/17>
8. Ollivennes F, Frydman R, Hazout A. Assistance medicale a la procreation abreges. *assisntance medicale a la procreatio*. 3e ed. paris: Masson; 2006. p. 97.
9. Marchetti C, Dewailly D. Insemination artificielle: indications et modalités. *La revue du praticien*. 2006;(56):500–6.
10. Olivennes F, Hazout, A, Frydman R. Inséminations artificielles. *Abrégés Assistance médicale à la procréation*. 3e ed. Paris: MASSON; 2006. p. 99.
11. Fichtali K, Houmaid H et al. Insémination intra-utérine: quelle place en 2011? (French). *Intrauter Insemin IUI Which Place 2011 Engl*. 2011 cover date;13(2):85–90.
12. Panel P, Chansigaud JP. Inséminations artificielles intra-utérines: indications, techniques, résultats; à propos de 83 observations (French). *Intra-Uterine Artif Insemin Indic Tech Results Ser 83 Cases Engl*. 1995 cover date;24(5):496–504.
13. Marchetti C, Dewailly D . Insémination artificielle : indications et modalités: Fécondation, stérilité, AMP (French). *Intrauter Insemin Indic Methods Engl*. 2006 cover date;56(5):500–6.
14. Belaisch-Allart J, Mayenga J-M et al. Insémination intra-utérine: pourquoi continuer à stimuler l'ovulation? (French). *Gynécol obstét fertil*. Elsevier, Paris; 2007 Sep; 35(9). p. 871–6.

15. Pouly J-L, Ouziel L, Gremeau AS, De Mouzon J, Janny L, Vignancour S, et al. Analyse des facteurs influençant les taux cumulatifs d'accouchement en AMP sur une cohorte de 1001 couples. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2012 Apr;40(4):219–25.
16. Khoshnood B, Bouvier-Colle M-H, Leridon H, Blondel B. Impact de l'âge maternel élevé sur la fertilité, la santé de la mère et la santé de l'enfant. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2008 Dec;37(8):733–47.
17. Merviel P, Lourdel E, Cabry R, Brzakowski M, Dupond S, Boulard V, et al. Pour la pratique des inséminations intra-utérines après l'âge de 35ans chez la femme. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2010 Apr;38(4):283–9.
18. Vendrely E, Merviel P. Stérilité et hypofertilité masculines. *EMC-Endocrinologie-Nutrition*.1998 [cited 2014 Apr24];10-032-E-10. Available from: <http://www.em-premium.com /article/10489>
19. Olivennes F, Hazout A, Frydman R. Exploration du couple infertile. *Abrégés Assistance médicale à la procréation*. Masson. Paris; 2006. p. 54–5.
20. Bibi M, Fekih M et al. Place de l'insémination intra-utérine dans le traitement de l'infertilité due à une éjaculation rétrograde (French). *Maghreb medical*.2001;(355):79–82.
21. Qui Y, Wang S-M, Yang D. Percutaneous vasal sperm aspiration and intrauterine insemination for infertile males with anejaculation (English). *Fertil Steril*. 2003 Mar;79(3):618–20.
22. Boutteville C, Querleu D. Quand parler d'infertilité inexplicée? (French). *Fertilité contraception, sexualité .*, Paris; 1990;18: 425–8.
23. Guzick DS, Sullivan MW et al. Efficacy of treatment for unexplained infertility (English). *Fertility and Sterility*. 1998;70(2):207–13.
24. Palmer Dickey R. Strategies to reduce multiple pregnancies due to ovulation stimulation (English). *Fertility and Sterility*. 2009 Jan;91(1):1–17.
25. Hughes EG. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod*. 1997 Sep 1;12(9):1865–72.
26. Coughlan C, Ledger B, Ola B. In-vitro fertilization. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2011 Nov;21(11):303–10.
27. Cohen J, Merviel P, Pouly JL, Antoine JM. Technique de laboratoire en ICSI. *Assistance médicale à la procréation*. ESKA. paris; 2006. p. 332.
28. De Sante HA. Évaluation de la fécondation in vitro avec micromanipulation (intracytoplasmic sperm injection [ICSI]). Indications, coût-efficacité et risques pour la descendance (mai 2007) *Gynecologie obstétrique & fertilité*. 2007 ;35(11):1173–9.

29. Lansac, Guerif F. AMP L'assistance médicale à la procréation en pratique. Masson. Paris; 2005. 602 p.
30. Agence de Biomedecine. Suivre et évaluer l'activité d'AMP. adsp. 2011 juin;(75):42–7.
31. Royère D. Insémination intra-utérine: état des lieux chez l'humain. Gynécologie Obstétrique Fertil. 2004 Oct;32(10):873–9.
32. Ministry of Health. In Vitro Fertilization and Multiple Pregnancies. Ont Health Technol Assess Ser. 2006 Oct 1;6(18):1–63.
33. Ferraretti AP, Goossens V, De Mouzon J, Bhattacharya S. Assisted reproductive technology in Europe, 2008: results generated from European registers by ESHRE. Hum Reprod. 2012;27(9):2571–84.
34. Gunby J, Bissonnette F, Librach C, Cowan L, IVF Directors Group of the Canadian Fertility and Andrology Society. Assisted reproductive technologies (ART) in Canada: 2007 results from the Canadian ART Register. Fertil Steril. 2011 Feb;95(2):542–547.
35. Marchand E, Poncelet C. Les grossesses issues de l'assistance médicale à la procréation se compliquent-elles plus que les grossesses spontanées? Étude rétrospective sur six ans (French). Journal de Gynecologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 2011 Oct;40(6):522–8.
36. Huang C-T, Au H-K, Chien L-W, Chang C-W, Chien Y-Y, Tzeng C-R. Twin pregnancy outcome among cases of spontaneous conception, intrauterine insemination, and in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. Fertil Steril. 2006 Oct;86(4):1017–9.
37. Allen VM, Wilson RD, Cheung A, Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), Reproductive Endocrinology Infertility Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC). Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstétrique Gynécologie Can JOGC. 2006 Mar;28(3):220–50.
38. Halliday J. Outcomes of IVF conceptions: are they different? Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2007 Feb;21(1):67–81.
39. Tough S, Tofflemire K, Newburn-Cook C, Fraser-Lee N, Benzies K. Increased risks of pregnancy complications and adverse infant outcomes associated with assisted reproduction. Int Congr Ser. 2004 Sep;1271:376–9.
40. De Mouzon J. Fécondation in vitro par micro-injection et état des enfants à la naissance, en France. Reprod Hum Horm. 2003;16(6):427.
41. Ombelet W, Martens G, De Sutter P et al. Perinatal outcome of 12 021 singleton and 3108 twin births after non-IVF-assisted reproduction: a cohort study (English). Hum Reprod . 2006 Apr;21(4):1025–32.

42. Hansen M, Colvin L, Petterson B, Kurinczuk JJ, Klerk N de, Bower C. Twins born following assisted reproductive technology: perinatal outcome and admission to hospital. *Hum Reprod.* 2009 Sep 1;24(9):2321–31.
43. Verberg MFG, Macklon NS, Heijnen EMEW, Fauser BCJM. ART: iatrogenic multiple pregnancy? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007 Feb;21(1):129–43.
44. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Ohlsson A, Beyene J, Murphy KE. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization twins: A systematic review and meta-analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010 Feb;148(2):105–13.
45. De Sutter P, Vedelman L. Comparison of outcome of pregnancy after intra-uterine insemination and IVF. *Hum Reprod.* 2005;20:1642–6.
46. Nuojuua-Huttunen S, Gissler M, Martikainen H, Tuomivaara L. Obstetric and perinatal outcome of pregnancies after intrauterine insemination. *Hum Reprod.* 1999 Aug 1;14(8):2110–5.
47. Lu Y, Wang N, Jin F. Long-term follow-up of children conceived through assisted reproductive technology. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2013 May;14(5):359–71.
48. Yan J, Huang G, Sun Y, Zhao X, Chen S, Zou S, et al. Birth defects after assisted reproductive technologies in China: analysis of 15,405 offspring in seven centers (2004 to 2008). *Fertil Steril.* 2011 Jan;95(1):458–60.
49. Boulet SL, Schieve LA, Nannini A, Ferre C, Devine O, Cohen B, et al. Perinatal outcomes of twin births conceived using assisted reproduction technology: a population-based study†. *Hum Reprod.* 2008 Aug 1;23(8):1941–8.
50. Belaisch-Allart J. Grossesses et enfants de l'assistance médicale à la procréation. *EMC - Obstétrique.* 2011 Jan;6(2):1–10.
51. Merviel P, Cabry R et al. Inséminations intra-utérines. *La revue du praticien.* 2014;64(1):87–91.
52. Cabry-Goubet R, Boulard V, Lourdel E, Devaux A, Copin H, Belaisch-Allart J, et al. Comment présenter les résultats des centres d'AMP : enquête auprès des professionnels des centres français et application aux résultats du centre d'AMP du CHU d'Amiens. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2012 Jan;40(1):24–30.
53. Marret H, Guerif F, Royere D, Lansac J. Grossesses et enfants de l'assistance médicale à la procréation. *Encyclopédie médico-Chirurgicale, 5-016-B-20,* 2003,p1-11.

Résumé : L'assistance médicale à la procréation a connu une évolution importante et représente 2,8% des naissances en France en 2011. L'enjeu majeur concernant l'AMP est le risque de grossesse multiple, source de complications obstétricales et néonatales. L'objectif de notre étude consiste à évaluer les taux de grossesses multiples en FIV/ICSI versus en IIU et les complications obstétricales et néonatales associées appliquées aux données du Centre d'AMP du CHU Estaing (Clermont-Ferrand). Nous avons réalisé une étude observationnelle historique de 12 ans (1^{er} janvier 2000 au 31 décembre 2012) d'une cohorte de 3147 patientes, réparties en deux groupes : l'un FIV/ICSI (n= 2246), l'autre IIU (n=901).

Nos résultats n'ont pas montré de risque spécifique entre les deux groupes (grossesses gémellaires 16,5% en FIV/ICSI vs 17,02% en IIU, grossesses triples 0,5% en FIV/ICSI vs 0,7% en IIU). L'analyse des complications ne permet pas de mettre en évidence de différence significative entre les techniques. Seul le risque de RCIU est majoré avec l'IIU vs la FIV/ICSI (OR ajusté =2,58 et IC 95% [1,19 ; 5,56]).

Notre étude ne montre pas qu'une technique plus défavorable que l'autre vis-à-vis du risque de grossesse multiple. En revanche, le risque de RCIU est majoré avec l'IIU.

MOTS CLES : FIV/ICSI, IIU, AMP, Grossesses multiples, Complications

Abstract : Assisted reproductive technology are now achieved an important evolution with a rate 2,8% of births in France (2011). The main challenge is to reduce multigestationnal pregnancies, source of maternal complications or neonatal outcomes. The aim of our study was to determine the rate of multiple pregnancies conceived through ICSI compared to IIU, and the maternal complications and neonatal outcomes. We conducted a retrospective cohort (n=3147) study (2000-2012) in women who were treated with ICSI or IIU in Art Center of Estaing Hospital (Clermont-Ferrand). The results could not demonstrate any differences between FIV/ICSI and IIU (twins 16,5% FIV/ICSI vs 17,05% IIU, triplets 0,5% FIV/ICSI vs 0,7% IIU). After adjustment for associated factors, intra uterine growth retardation was 2,58 times more likely to occur with IIU (95% CI 1,19;5,56).

In conclusion, our study does not demonstrate that multiple pregnancies is more likely due to IIU or FIV/ICSI. But IIU increases risk for intra uterine growth retardation.