



HAL
open science

Les grossesses rapprochées. Facteurs de risques et conséquences maternelles, fœtales et néonatales

Marilyn Moreira

► To cite this version:

Marilyn Moreira. Les grossesses rapprochées. Facteurs de risques et conséquences maternelles, fœtales et néonatales . Gynécologie et obstétrique. 2017. dumas-01587823

HAL Id: dumas-01587823

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01587823>

Submitted on 14 Sep 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License



UNIVERSITÉ
PARIS
DESCARTES

U-PC
Université Sorbonne
Paris Cité

AVERTISSEMENT

Ce mémoire est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de sage-femme. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10



UNIVERSITÉ
**PARIS
DESCARTES**

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

Faculté de Médecine Paris Descartes

ÉCOLE DE SAGES-FEMMES BAUDELOCQUE

Mémoire pour obtenir le
Diplôme d'État de Sage-Femme

Présenté et soutenu publiquement

Le : 19 juin 2017

Par

MOREIRA Marilyn

Née 24 juillet 1993

Les grossesses rapprochées

Facteurs de risques et conséquences maternelles, fœtales et
néonatales

DIRECTEUR DU MÉMOIRE :
Pr Olivier SIBONY

Chef de service en Gynécologie-Obstétrique
Hôpital Robert Debré

JURY :
Mme Isabelle MONIER
Mme Marie-Françoise LEMETAYER-DARTOIS
Pr Jacques LEPERCQ

Sage-femme chercheur. Maternité Béchère/Inserm U1153
Sage-femme enseignante. Baudelocque
PUPH GO. Port-Royal

Mémoire N° 2017PA05MA20

Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire.

Tout d'abord, mon directeur de mémoire, le professeur Olivier SIBONY, pour avoir accepté de diriger ce travail; de son temps et de sa bienveillance ainsi que pour tous ses conseils précieux.

Un grand merci, à Claire SALVADOR, qui a été chargé de recruter ma base de données nécessaire à la réalisation de ce mémoire ainsi qu'à Patricia BAUDESSON, secrétaire du Pr. SIBONY à l'hôpital Robert Debré.

Un énorme remerciement à madame Anne CHANTRY, sage-femme enseignante à l'école de Baudelocque, pour sa disponibilité et son aide précieuse pour l'élaboration de ce travail, à toute l'équipe pédagogique et plus particulièrement ma référente pédagogique, Sylvie DUQUENOIS, pour son accompagnement tout au long de mon cursus ainsi qu'à tous mes amis.

Enfin, je tiens à remercier ma famille ainsi que mon copain pour leur soutien, leur patience et surtout pour leur aide pendant mes années d'études.

Table des matières

Liste des tableaux	- 1 -
Liste des annexes	- 2 -
Lexique	- 3 -
Introduction.....	- 5 -
Première partie Revue de la littérature et contextualisation	- 6 -
<i>1.1 Les déterminants associés aux grossesses rapprochées</i>	<i>- 6 -</i>
1.1.1 L'absence de profession	- 6 -
1.1.2 L'absence de prescription/problème d'observance de contraception antérieure	- 6 -
1.1.3 Faible niveau d'étude	- 7 -
1.1.4 L'âge	- 7 -
1.1.5 Le célibat	- 8 -
1.1.6 Parité/Gestité élevée.....	- 8 -
1.1.7 L'origine géographique/L'Ethnie	- 9 -
1.1.8 ATCD de « pertes fœtales »	- 9 -
1.1.9 L'allaitement artificiel	- 10 -
1.1.10 Le tabac	- 10 -
<i>1.2 Les mécanismes étiopathogéniques pouvant expliquer les complications maternelles, fœtales, néonatales et infantile des grossesses rapprochées</i>	<i>- 11 -</i>
1.2.1 La carence nutritionnelle maternelle.....	- 11 -
1.2.2 L'insuffisance cervicale	- 12 -
1.2.3 Transmission verticale des infections.....	- 13 -
1.2.4 L'allaitement maternel.....	- 14 -
1.2.5 Cicatrice utérine fragile issue de la césarienne précédente	- 14 -
1.2.6 Processus anormal du remodelage des vaisseaux endométriaux.....	- 15 -
<i>1.3 Les complications maternelles, fœtales et néonatales observées lors de grossesses rapprochées</i>	<i>- 15 -</i>
1.3.1 Les complications maternelles	- 15 -
1.3.1.1 Morbidité maternelle	- 15 -
1.3.1.2 Pathologies hypertensives	- 15 -
1.3.1.3 Anémie maternelle	- 16 -
1.3.1.4 Métrorragies	- 16 -
1.3.1.5 Infections en post-partum	- 17 -
1.3.1.6 Mortalité maternelle	- 17 -
1.3.2 Complications fœtales et néonatales.....	- 17 -
1.3.2.1 Morbidité fœtale, néonatale et infantile.....	- 18 -
1.3.2.2 Pertes fœtales.....	- 18 -

1.3.2.3 Rupture prématurée des membranes	- 18 -
1.3.2.4 RCIU / Prématurité/ Petit poids de naissance/ Petit pour l'âge gestationnel (PAG)	- 18 -
1.3.2.5 Anomalies congénitales	- 19 -
1.3.2.6 Hypothermie néonatale	- 20 -
1.4 <i>L'utérus cicatriciel</i>	- 20 -
1.4.1 Complications maternelles.....	- 21 -
1.4.1.1 Morbidité maternelle	- 21 -
1.4.1.2 Rupture utérine, anomalies placentaires et autres complications	- 21 -
1.4.2 Complications fœtales et néonatales	- 22 -
1.4.2.1 Morbidité fœtale	- 22 -
1.4.2.2 Prématurité, RCIU, MFIU et décès périnatal	- 22 -
1.5 <i>Recommandations</i>	- 22 -
Deuxième partie Matériel et méthode.....	- 25 -
2.1 <i>Problématique</i>	- 25 -
2.2 <i>Hypothèses</i>	- 25 -
2.2 <i>Objectifs</i>	- 25 -
2.3 <i>Type d'étude et déroulement d'étude</i>	- 25 -
2.4 <i>Population d'étude / Participants</i>	- 26 -
2.5 <i>Variables retenues</i>	- 27 -
2.6 <i>Stratégie d'analyse</i>	- 30 -
Troisième partie Résultats	- 31 -
3.1 <i>Description générale de la population d'étude (tableau 1)</i>	- 31 -
3.2 <i>Caractéristiques de la première grossesse (tableau 2)</i>	- 35 -
3.3 <i>Caractéristiques maternelles et obstétricales de la seconde grossesse</i>	- 37 -
3.3.1 <i>La grossesse (tableau 3)</i>	- 37 -
3.3.2 <i>Le travail (tableau 4)</i>	- 40 -
3.3.3 <i>L'accouchement (tableau 5)</i>	- 42 -
3.3.4 <i>Le post-partum (tableau 6)</i>	- 45 -
3.4 <i>Caractéristiques fœtales de la seconde grossesse (tableau 7)</i>	- 47 -
Quatrième partie Discussion.....	- 50 -
4.1 <i>Résumé des principaux résultats</i>	- 50 -
4.2 <i>Discussion des résultats</i>	- 52 -
4.3 <i>Les points forts</i>	- 64 -
4.4 <i>Limites et biais</i>	- 65 -
4.5 <i>Implications et perspectives</i>	- 66 -
Conclusion.....	- 68 -
Références bibliographiques	- 70 -
Annexes.....	- 78 -

Liste des tableaux

Tableau 1: Description de la population : caractéristiques socio-économiques et antécédents gynéco-obstétricaux.....	- 34 -
Tableau 2: Caractéristiques de la première grossesse.....	- 36 -
Tableau 3: Caractéristiques de la seconde grossesse : La grossesse.....	- 39 -
Tableau 4: Caractéristiques de la seconde grossesse : Le travail.....	- 41 -
Tableau 5: Caractéristiques de la seconde grossesse : L'accouchement	- 44 -
Tableau 6: Caractéristiques de la seconde grossesse : Le post-partum.....	- 46 -
Tableau 7: Caractéristiques fœtales de la seconde grossesse	- 49 -

Liste des annexes

Annexe I : Courbe de croissance chez les filles (AUDIPOD)	- 80 -
Annexe II : Courbe de croissance chez les garçons (AUDIPOD)	- 81 -

Lexique

aOR: Ajusted Odds Ratio
ARCF: Anomalie Rythme Cardiaque Fœtal
ATCD : Antécédent
bpm : Battements Par Minute
CI : Confidence Interval
CIVD : Coagulation IntraVasculaire Disséminée
cm : centimètre
CNGOF: Collège National des Gynécologues Obstétriciens de France
DA : Délivrance Artificielle
DNC : Délivrance Naturelle Complète
DNI : Délivrance Naturelle Incomplète
FC: Fausse-Couche
FCS : Fausse- Couche Spontanée
g : gramme
Hb : Hémoglobine
HPP : Hémorragie du Post-Partum
HR : Hazard Ratio
HTA: HyperTension Artérielle
HRP : Hématome Rétro-Placentaire
IC: Intervalle de Confiance
IMC : Indice de Masse Corporelle
IMG: Interruption Médicale de Grossesse
IVG: Interruption Volontaire de Grossesse
Kg : Kilos
MAP : Menace d'Accouchement Prématuro
MFIU: Mort Fœtal In Utéro
MFPP : Mort Fœtal Per Partum
Min : Minute
n : nombre
NP: Niveau de Preuve
NR : Non Renseigné
NS : Non Significatif

OMS: Organisation Mondiale de Santé
OR: Odds Ratio
PAG: Petit pour l'Age Gestationnel
PE: Pré-éclampsie
PP : Post-Partum
PPI : Post Partum Immédiat
PV : Prélèvement Vaginal
RAM: Rupture Artificielle des Membranes
RCF: Rythme Cardiaque Fœtal
RCIU: Retard de Croissance In Utéro
Rdb : Rythme De Base
RPM: Rupture Prématuration des Membranes
RR: Risque Relatif
SA: Semaine d'Aménorrhée
TA : Tension Artérielle

Introduction

Le délai optimal entre deux grossesses qui permettrait d'éviter des complications maternelles, fœtales ou néonatales n'est pas connu. Un délai trop court entre deux grossesses pourrait être délétère. On retrouve dans la littérature des facteurs de risques de ces grossesses rapprochées.

La définition de « grossesse rapprochée » n'est pas explicitement définie dans la littérature. Il y a peu d'études sur ce sujet en France. Sa prévalence n'est pas clairement connue.

En 2014, dans un rapport américain, on note que presque 29.0 % des mères américaines, avaient eu deux grossesses en moins de 18 mois. (1)

La majorité des études considèrent le délai entre les deux grossesses en prenant en compte l'accouchement de la première grossesse et le début de la grossesse suivante.

Les auteurs parlent de « grossesse rapprochée » quand ce délai est inférieur ou égale à six mois. (2–6)

Cependant, cette définition n'est pas complètement consensuelle. Une étude française cas-témoin rétrospective a fixé dans sa série un délai inférieur à neuf mois. (7)

Les recommandations de 2015 ont souligné le fait qu'il existerait une augmentation modérée du risque de complications obstétricales, fœtales et néonatales pour un intervalle <12 mois entre la naissance et la conception suivante (NP3), et plus particulièrement si l'intervalle est <6 mois (NP3). (8)

Les dernières recommandations concernant la prévention de la prématurité spontanée et de ses conséquences de novembre 2016, ont précisé qu'un délai de moins de 18 mois entre deux grossesses est associé à un risque d'accouchement prématuré (NP3). (68)

Première partie

Revue de la littérature et contextualisation

1.1 Les déterminants associés aux grossesses rapprochées

1.1.1 L'absence de profession

On retrouve plusieurs études sur ce sujet. (1,2,7)

L'absence de profession sous-entend dans la majorité des études le bas niveau socio-économique.

Une étude française rétrospective cas-témoins réalisée entre 2007 et 2009, a montré que 34 % n'avaient pas de profession dans le groupe grossesse rapprochée (<9 mois d'intervalle entre les deux grossesses) versus 14% dans le groupe témoin (18-23 mois d'intervalle) (OR=3,2 ; $p<0.001$). (7)

1.1.2 L'absence de prescription/problème d'observance de contraception antérieure

Cette même étude française, a établi qu'il existait également un risque relatif de 3,4 entre l'absence de prescription de contraception en post-partum et un intervalle court entre deux grossesses (OR=3,4 ; $p<0,001$). (7)

Une cohorte américaine a été réalisée sur une période s'étendant de 2006 à 2010. Elle évaluait la relation entre l'utilisation de contraception dans le post-partum à court et long terme (3, 6, 12 et 18 mois après la première grossesse) et le risque de survenue d'une seconde grossesse.

Il a été observé, qu'à 3 mois du post-partum, uniquement 13% des femmes utilisaient une « contraception permanente », 6% un « contraceptif réversible à action prolongée », 28% une « autre méthode hormonale » et 25% une « méthode contraceptive moins efficace ». L'utilisation de ces méthodes contraceptives était semblable chez ses femmes dans les mois ultérieurs.

Parmi les femmes ayant utilisé des « méthodes hormonales », 12,6% sont devenues enceintes dans les 18 mois après l'accouchement, versus 0,5% chez celles qui utilisaient

une « méthode contraceptive permanente » et « à action prolongée » (adjusted hazard ratio [HR] 21.2, 95% confidence interval [CI] 6.17–72.8). Chez les femmes qui utilisaient une méthode contraceptive considérée comme « moins efficace » et celles qui n'utilisaient aucune méthode contraceptive, 17,8% (HR 34.8, 95% CI 9.26–131) et 23% (HR 43.2, 95% CI 12.3–152) respectivement sont devenues également enceintes dans les 18 mois.

Au total, au moins 70% des grossesses survenues dans l'année après l'accouchement ont été estimées fortuites. (52,53)

En prévention, plusieurs auteurs pensent donc essentiel d'améliorer la couverture contraceptive en post-partum et d'inciter la femme à la bonne observance de celle-ci, dans le but de limiter les grossesses fortuites et par conséquent les possibles risques liés à ces grossesses rapprochées. (7,52–54)

De plus, dans le post-partum, il est important selon certains de délivrer les informations nécessaires concernant le délai estimé « raisonnable » pour une nouvelle grossesse (délai supérieur à 18mois entre la conception des deux grossesses) et les risques liés au souhait d'une grossesse ultérieure. (7,46)

1.1.3 Faible niveau d'étude

Un rapport américain publié en 2016, s'intéressait notamment à la relation qui pourrait exister entre le niveau d'étude et la survenue de grossesse rapprochée.

À 6 mois d'intervalle entre deux grossesses, le taux de grossesses était estimé à 4,3% chez les femmes n'ayant pas de diplôme versus 1,8% chez celles, qui étaient au contraire, doctorantes ou qui avaient un diplôme professionnel.

Quand l'intervalle était compris entre 6 et 11 mois, le pourcentage relatif aux deux catégories semblait quasiment similaire. Néanmoins à partir de 12 mois d'intervalle, les doctorantes ou celles ayant un diplôme professionnel étaient les plus nombreuses à concevoir comparé à celles n'ayant pas de diplôme (20% versus 9,3%). (1)

1.1.4 L'âge

Les résultats des études sont contradictoires. Le jeune âge semble être un facteur de risque dans les grossesses rapprochées mais l'âge supérieur à 35 ans également.

Une étude française rétrospective monocentrique cas-témoins datant de 2006, mettait en évidence chez les femmes âgées de moins de 21 ans, un taux plus important de grossesse rapprochée (< 6 mois) (18%), versus seulement 1% des grossesses quand l'intervalle était compris entre 18-23 mois ($p < 0,001$) (2).

En parallèle, une étude américaine de 2011 affirmait que l'association d'un intervalle court entre deux grossesses (< 6mois) et le risque de prématurité, est atténuée avec l'augmentation de l'âge maternel (35).

D'autre part, il a été prouvé principalement en Inde et au Pakistan que le jeune âge et un intervalle court entre deux grossesses contribuait à plus de 20% de la mortalité infantile (200 000 décès en 2012) (55).

À l'inverse, dans le rapport américain de 2016, il a été montré que les intervalles courts entre deux grossesses (<6 mois et 6-11 mois) étaient plus fréquents chez les femmes âgées de 35 ans ou plus (5.7% et 16.3% respectivement) versus 5.1% et 8.8% chez les femmes de moins de 20 ans. (1)

1.1.5 Le célibat

L'étude française cas-témoins de 2006, mettait en évidence, le célibat comme un déterminant de la survenue de grossesse rapprochée. 58% des femmes étaient célibataires dans le groupe grossesse rapprochée (intervalle <6 mois) versus 35% dans le groupe témoin (intervalle entre 18-23 mois) ($p < 0,001$) (2).

Une cohorte canadienne de 2008, a montré que le statut marital jouait un rôle sur l'association entre un intervalle court et le risque de petit poids pour l'âge gestationnel (PAG). Être célibataire (comparé à celles qui étaient mariées) était associé à un risque 1,6 fois plus important d'hypotrophie à la naissance (odds ratio [OR] 1.60, 95% confidence interval [CI] 1.31–1.95) lorsque l'intervalle entre les grossesses était <12 mois. (56)

1.1.6 Parité/Gestité élevée

Dans les grossesses rapprochées, la gestité et la parité étaient généralement plus élevées. Dans l'étude française de Dedeker de 2006, la gestité moyenne était de $3,7 \pm 2,2$ dans le groupe cas (intervalle <6mois) versus $2,9 \pm 1,4$ concernant les intervalles compris entre 18-23 mois ($p < 0,001$). La parité était de $3,1 \pm 1,7$ et $2,6 \pm 1,1$ respectivement ($p < 0,001$). Dans les grossesses rapprochées, la gestité élevée (≥ 6) était retrouvée dans 17% versus

5% dans le groupe témoin ($p < 0,001$). La parité élevée (≥ 6) était également plus importante dans le groupe grossesse rapprochée (12%) versus 3% dans le groupe témoin ($p < 0,001$) (2).

Une autre étude polonaise publiée en 2015, évaluait la relation entre la parité et le risque de nouveau-nés avec un petit poids à la naissance ($< 2500\text{g}$). Il a été montré qu'un intervalle court (0-5 mois) était associé à un risque plus accru de nouveau-nés avec un petit poids à la naissance chez les femmes ayant une parité élevée (≥ 3) (OR = 2.64; 95% CI 1.45–4.80). (39)

1.1.7 L'origine géographique/L'Ethnie

Les résultats sont contradictoires selon les études. Selon le rapport américain de 2014, les grossesses survenues sur un intervalle de moins de 6 mois et de 6-11 mois étaient plus fréquentes chez les femmes noires non hispaniques (7.1 % et 11.7 %, respectivement) que chez les femmes blanches non-hispaniques (4.1 % et 11.2 %) et que chez les femmes hispaniques (5.0 % et 9.3 %) (1). Une cohorte américaine plus ancienne (1999) exposait le fait que les femmes noires étaient plus sujettes aux grossesses rapprochées (< 6 mois) (9,2%), versus 4,8% chez les femmes blanches (relative risk [RR] 1.9, 95% CI 1.4-2.6). Il a également été noté que le taux de nouveau-né petit pour l'âge gestationnel était de 6,4% pour les femmes noires versus 3,9% pour les femmes blanches (RR 1.7, 95% CI 1.2- 2.4). Après une analyse logistique, le taux de nouveau-né petit pour l'âge gestationnel (hypotrophie) demeurait principalement augmenté chez les femmes noires (odds ratio 1.7, 95% CI 1.1, 2.5) (57).

Une autre cohorte américaine plus récente (2016), a montré un risque plus élevé de concevoir un nouveau-né hypotrophe chez les femmes blanches si l'intervalle entre deux grossesses était court (de 0 à 6 mois) [adjRR 1.14 (95 % CI 1.08-1.21)]. Les intervalles supérieurs à 60 mois augmentaient le risque d'hypotrophie chez les femmes noires [adjRR 1.22 (95 % CI 1.13–1.32)]. Cette étude concluait au fait qu'un intervalle de 1-2 ans entre les deux grossesses était associé à une croissance optimale quel que soit l'ethnie (femmes noires ou blanches). (58)

1.1.8 ATCD de « pertes fœtales »

Deux études se sont intéressées à cette relation entre « grossesse rapprochée » et ATCD de « pertes fœtales ». (2,43)

Un antécédent de « perte fœtale » au cours de la grossesse, quel que soit le terme, semble impacter sur le délai de survenue de la grossesse ultérieure.

L'étude rétrospective française, publiée en 2006, analysait ces différentes variables. L'antécédent d'IVG était retrouvé à 17% dans la grossesse rapprochée (<6 mois) versus 10% dans le groupe témoin (intervalle de 18-23 mois) ($p=0,02$). Concernant les antécédents de MFIU ou IMG, le taux était plus important, 19% versus 2% ($p<0,001$). (2)

1.1.9 L'allaitement artificiel

L'étude cas-témoin de Dedecker, exposait également l'association entre le recours à un allaitement artificiel lors de la première grossesse et le risque de survenue d'une grossesse rapprochée.

57% des femmes, qui avaient eu recours à un allaitement artificiel après la première grossesse, avaient eu des grossesses rapprochées (<6 mois), versus 39% dans le groupe témoin ($p<0,001$). (2)

1.1.10 Le tabac

La consommation de tabac avant la première grossesse et au cours de la grossesse semble impacter sur le risque de survenue d'une grossesse rapprochée.

54% des femmes fumeuses étaient dans le groupe grossesse rapprochée (<6 mois) versus 40% dans le groupe à intervalle 18-23 mois ($p=0,01$). Par ailleurs, 55% des femmes du groupe grossesse rapprochée avaient fumé durant la première grossesse versus 37% dans le groupe témoin ($p<0,001$). (2)

Comme le montre la littérature ci-dessus, plusieurs déterminants sont retrouvés dans la survenue d'une grossesse rapprochée.

1.2 Les mécanismes étiopathogéniques pouvant expliquer les complications maternelles, fœtales, néonatales et infantile des grossesses rapprochées

Une revue complète, rédigée par Conde-Agudelo et son équipe en 2012, a exposé très succinctement les différentes hypothèses, qui seraient à l'origine de ce risque augmenté de complications lors de grossesses rapprochées. Cette revue s'appuie sur 58 études (françaises et internationales confondues). (19)

Les principales hypothèses identifiées sont :

1.2.1 La carence nutritionnelle maternelle

Cette carence, résultat de la première grossesse, serait à l'origine des naissances prématurées, des nouveau-nés avec un petit poids de naissance et des petits pour l'âge gestationnel pour le second enfant.

Selon les théories énoncées dans cet article, si une nouvelle grossesse commence avant une restauration folique complète, la femme serait sujette à un risque plus important d'insuffisance folique maternelle et de résultats périnataux défavorables. Ceci s'expliquerait par le potentiel nutritionnel maternel qui n'aurait pas le temps de se régénérer complètement avant de débiter la seconde grossesse et qui par conséquent impacterait le terme et la croissance de celle-ci. Les carences en fer et en acide folique joueraient principalement un rôle majeur dans ces complications. (60,61)

Une anémie maternelle lors de la seconde grossesse serait ainsi liée à cette carence de fer.

Ceci s'expliquerait par un renouvellement très lent de la concentration en fer et en acide folique. Cette carence nutritionnelle maternelle est d'autant plus accentuée si la femme a eu recours à un allaitement maternel à la suite de sa première grossesse.

Ce qui amène, certaines études à soulever l'hypothèse qu'un enfant né après un intervalle court pourrait être désavantagé en raison de la malnutrition fœtale et d'un environnement intra-utérin compromis, qui augmenteraient également, à long terme, le risque de mort pendant l'enfance.

Contrairement au fer et à l'acide folique, les carences en zinc, en vitamines A, B6 ou B12 ne seraient pas à l'origine de complications lors de grossesses rapprochées compte tenu principalement de leur renouvellement rapide. (62)

Cependant, les études qui ont évalué les effets de l'espacement entre deux grossesses et le statut anthropométrique maternel (l'anémie et le statut en oligo-élément) n'ont pas fourni des preuves claires pour soutenir l'hypothèse de carence nutritionnelle maternelle.

Concernant l'acide folique, une cohorte néerlandaise a été également réalisée en 2008. L'étude a concerné 3153 femmes. Cette étude avait mis en avant l'impact de l'utilisation d'une supplémentation en acide folique sur le poids de naissance et le risque de nouveau-nés petit pour l'âge gestationnel.

Globalement, les résultats avaient révélé qu'une augmentation du délai entre deux grossesses (par mois ajouté) était associée à une augmentation du poids de naissance de 63 ± 20 g ($p = 0.002$) et diminuait la probabilité de nouveau-nés petit pour l'âge gestationnel de 40 % (OR : 0,61 ; CI : 0,46-0,82).

Plus spécifiquement, cette étude mettait en comparaison trois groupes :

-Groupe 1 : groupe supplémenté en acide folique avant la seconde conception

-Groupe 2 : groupe supplémenté après la seconde conception

-Groupe 3 : groupe n'ayant pas du tout reçu de supplémentation en acide folique.

L'étude avait conclu qu'il existait un effet dépendant de la dose supplémentée en acide folique sur l'intervalle entre deux grossesses. Une carence en folates durant la seconde grossesse contribuerait à un risque plus accru de RCIU et impacterait ainsi sur le poids de naissance et de nouveau-nés petits pour l'âge gestationnel à la naissance. (63)

La période critique de carence folique se situerait pendant les 3 à 4 mois après l'accouchement.

Une supplémentation en acide folique en post-partum semblerait essentielle afin de réduire le risque de nouveau-nés petit pour l'âge gestationnel et de nouveau-nés avec un petit poids de naissance. (7,63,64)

1.2.2 L'insuffisance cervicale

Des auteurs avaient émis l'idée qu'après une grossesse il était nécessaire d'attendre un certain temps afin que le col retrouve son tonus musculaire. Une grossesse rapprochée pourrait ainsi être à l'origine d'insuffisance cervicale qui serait elle-même à l'origine d'une incidence plus grande de naissances prématurées.

Néanmoins aucune étude évaluant le risque d'insuffisance cervicale selon l'intervalle entre les grossesses, n'a été retrouvée dans la littérature.

Une étude réalisée par Sundtoft et al en 2011, avait étudié cependant la concentration du collagène cervical par biopsies cervicales sur 15 femmes à 3, 6, 9, 12, et 15 mois après l'accouchement. Une diminution de la concentration en collagène cervical avait été observée à la suite d'un accouchement. Il avait été conclu que la normalisation du cervix ne serait atteinte qu'à 12 mois de l'accouchement. Les auteurs avaient ainsi émis l'hypothèse que les concentrations cervicales pauvres en collagène pourraient expliquer l'association entre grossesse rapprochée et naissance avant terme. (65)

1.2.3 Transmission verticale des infections

Plusieurs études ont émis l'idée que les infections maternelles étaient associées à des risques périnataux plus défavorables tels que la naissance avant terme, les nouveau-nés avec un petit poids de naissance ainsi que les petits pour l'âge gestationnel, augmentant ainsi la morbidité et mortalité fœtale et néonatale.

L'infection peut se transmettre selon plusieurs voies : trans-placentaire (in utero), voie ascendante (in utero ou en per partum), lors du passage par la voie génitale (en per partum).

La colonisation infectieuse peut concerner différentes variétés de bactéries, fongiques, virales ou autres et peuvent persister plusieurs semaines à plusieurs mois après l'accouchement. Théoriquement, le risque d'une transmission maternelle avec persistance d'infection pour le fœtus et/ou du nouveau-né, serait augmenté lors de grossesse rapprochée.

Basé sur ces observations, des études ont été menés. La principale étant l'étude taïwanaise de Cheng de 2008. Son étude rétrospective a été réalisée sur 251 femmes. Elle avait pour but d'évaluer le risque de récurrence de colonisation au streptocoque B issue d'une première grossesse sur une seconde grossesse en fonction de l'intervalle qui les sépare. Après une analyse multivariée, l'auteur avait conclu au fait que les femmes ayant un intervalle entre les deux grossesses inférieures à 12 mois avaient 60 % de risque d'être recolonisées par le streptocoque B versus 30,8 % chez les femmes ayant un intervalle entre les grossesses supérieur à 36 mois. Le risque s'évaluait à 1,6 lorsque les grossesses étaient rapprochées (<12 mois) (adjusted RR : 1,6 ; CI : 1,1-2,4) et à 1,3 lorsque les deux grossesses étaient espacées de 12 à 23 mois (adjusted RR : 1.3 ; CI : 0.9–2.1). (40)

Peu d'études se sont intéressées à ce sujet, le risque de recolonisation sur une seconde grossesse semble cependant être plus important en cas de grossesse avec un intervalle court, ce qui augmenterait ce risque de transmission materno-foetale et de résultats périnataux plus défavorables.

1.2.4 L'allaitement maternel

L'allaitement maternel aurait un impact défavorable sur les issues de grossesse lorsque celui-ci s'installerait pour le premier enfant alors que la seconde grossesse a déjà été démarrée. Cet allaitement maternel influencerait la croissance et le terme du second enfant.

Plusieurs études internationales de différents pays, datant des années 80-90 pour une grande majorité, se sont intéressées à ce sujet.

Un intervalle court entre deux grossesses augmenterait indirectement les risques néonataux et à posteriori infantile notamment à travers l'allaitement, principalement par son changement en composition et en quantité.

Une étude péruvienne datant de 2003, a montré que les enfants, dont la mère allaitait pendant la grossesse, avaient 125g (CI : 8-241) de moins que celles qui n'allaitaient pas. (66)

1.2.5 Cicatrice utérine fragile issue de la césarienne précédente

Une cohorte égyptienne réalisée en 2009 sur 90 grossesses uniques à 36 SA, avait pour but d'évaluer l'impact de l'état de la cicatrice utérine en fonction de l'intervalle entre deux grossesses. La cicatrice étant évaluée par échographie.

D'après les résultats énoncés dans l'étude, la cicatrice issue de la césarienne était d'épaisseur moindre (<3mm), donc considérée comme plus fragile chez 69% des femmes ayant eu des grossesses avec un intervalle inférieur à 6mois (p=0,0011), versus 26% quand l'intervalle était compris entre 6-12 mois et 10% si supérieur à 12mois (p=0,0011). L'auteur avait conclu qu'une nouvelle grossesse débutée après une césarienne dans un délai supérieur à 6mois était plus sécurisante que celle débutée avant 6 mois d'intervalle, ce qui avait pour but de diminuer le risque potentiel de rupture utérine et donc de morbidité maternelle. Ce risque était d'autant moins fréquent si le délai était supérieur à 12mois entre les deux grossesses. (67)

1.2.6 Processus anormal du remodelage des vaisseaux endométriaux

Indépendamment du mode d'accouchement, un intervalle court entre deux grossesses, serait à l'origine d'un plus grand risque d'anomalies placentaires.

L'étude de Conde-Aguedo de 2000, avait soutenu l'hypothèse qu'un intervalle court pourrait interférer sur les processus de remodelage des vaisseaux endométriaux et serait ainsi à l'origine d'un risque plus accru de survenue d'anomalies placentaires (de décollement placentaire et de placenta previa). (14)

1.3 Les complications maternelles, fœtales et néonatales observées lors de grossesses rapprochées

L'ensemble de ces complications est répertorié dans le rapport de l'OMS de 2005 (9).

1.3.1 Les complications maternelles

Concernant les complications maternelles, il s'agit principalement du risque de pathologies hypertensives, d'anémie, d'infection et d'une augmentation globale de la morbidité et de la mortalité.

Une grande revue de la littérature, datant de 2007, s'était intéressée à l'effet de l'intervalle entre deux grossesses et à son impact sur la santé maternelle. (10)

22 études ont été incluses de 1966 à mars 2006. On retrouve les principales complications antérieurement décrites.

1.3.1.1 Morbidité maternelle

La morbidité maternelle était globalement majorée lors de grossesse rapprochée. (5,9–11, 13, 14,27–29)

À long terme, cette morbidité semble également impacter sur les risques cardiovasculaires (OR : 1.56 ; 95% CI 1.18–2.07) (28) mais également le risque d'ostéoporose post-ménopausique (OR : 4.306 ; 95% CI, 1.684–11.01). (30)

1.3.1.2 Pathologies hypertensives

Parmi ces études, une étude faite au Bangladesh réalisée sur 11,122 grossesses entre 1996-2002, avait révélé un risque significatif de pré-éclampsie et d'HTA accru quand l'intervalle entre les deux grossesses était inférieur à 6 mois, comparés aux groupes avec un intervalle compris entre 27-50 mois ($p < 0.01$). (11)

Une cohorte sud-américaine ayant inclus 894 476 femmes entre 1990 et 2009, avait montré qu'un intervalle inférieur à 12 mois entre deux grossesses augmenterait le risque de pré-éclampsie (aOR 0.80; 95% CI 0.76–0.85). À l'inverse, le risque d'éclampsie n'avait pas été retrouvé. (12)

L'étude de Zilberman, datant de 2007, avait mis en évidence un risque augmenté de problèmes hypertensifs quand l'intervalle entre les deux grossesses était inférieur à 18 mois. (13)

1.3.1.3 Anémie maternelle

L'étude de Conde-Agudelo de 2000 avait estimé ce risque 1,3 plus important lorsque l'intervalle entre les grossesses était inférieur à 5 mois comparé à un intervalle compris entre 18-23 mois (OR : 1.30; 95% CI 1.18 -1.43). (14)

Une étude nigérienne datant de 2004, avait retrouvé un risque d'anémie supérieur si l'intervalle était inférieur à 24 mois ($p = 0,011$). (17)

Une étude française cas-témoins récente, avait montré qu'il existerait un risque plus important de femmes anémiées au cours de grossesse rapprochée (<9mois d'intervalle entre les deux grossesses) (OR = 4,9 ; $p = 0,001$) et lors du post-partum (OR = 2,1 ; $p = 0,02$), en comparaison à celles qui avaient un intervalle entre les deux grossesses compris entre 18 et 24 mois. (7)

Une seule étude n'avait pas trouvé pas de résultats significatifs. (18)

1.3.1.4 Métrorragies

D'autres complications maternelles sont identifiées dans la revue de la littérature, telles que les métrorragies du 3ème trimestre (7,14), avec un risque augmenté jusqu'à 70 % pour les intervalles inférieur ou égale à 5 mois, comparé aux intervalles compris entre

18 et 24 mois. Ce risque était estimé 1,7 (OR 1,7 ; 1,4-2,2). Ceci s'expliquerait notamment par la présence de placenta previa hémorragique et/ou de décollement placentaire décrits au cours du troisième trimestre. (14)

1.3.1.5 Infections en post-partum

Les intervalles dits « courts » seraient liés à un risque plus important d'infections dans le post-partum. (7, 9, 14,19)

L'étude de Conde de 2000, a énoncé qu'un intervalle inférieur à 5 mois serait lié à un risque 1,3 plus important de développer une endométrite dans le post-partum comparé aux grossesses comprises entre 18-23 mois d'intervalle (OR 1,3 ; 1,2-1,5). (14)

À l'inverse, l'étude sud-américaine datant de 2015, n'avait pas retrouvé de résultats significatifs (12).

Aucune infection n'avait été répertoriée dans l'étude française datant de 2012 (7).

1.3.1.6 Mortalité maternelle

Concernant la mortalité maternelle, une grande étude Sud-américaine datant de 2000, avait montré que les femmes ayant un intervalle entre les deux grossesses inférieures à 5 mois avaient un risque de décès significativement supérieur à 2,5 (adjusted OR, 2,5 ; 95 % CI 1,2-5,4) comparé à celles ayant conçu 18-23 mois après la précédente grossesse. (14)

Cependant, plusieurs autres études (sud-américaine, du Bangladesh, américaine) n'avaient pas retrouvé de résultats significatifs. (11, 12 15, 16)

1.3.2 Complications fœtales et néonatales

La revue de la littérature effectuée, a recensé principalement lors de grossesse rapprochée, la prématurité, les nouveau-nés avec un petit poids de naissance, les nouveau-nés petits pour l'âge gestationnel, mais également les pertes fœtales ou encore la rupture prématurée des membranes et les anomalies congénitales.

1.3.2.1 Morbidité fœtale, néonatale et infantile

Il semblerait qu'il existerait une morbidité fœtale et néonatale plus importante lors de grossesse rapprochée. (7,9,11,12,19,31,36,38,45)

Lorsque l'intervalle entre les grossesses est inférieur à 36 mois, la morbidité infantile semble également être augmentée. (38)

1.3.2.2 Pertes fœtales

On retrouve plusieurs études sur ce sujet. (9,11,37,43)

Chez les femmes ayant un intervalle entre les deux grossesses inférieures à 3 mois, le risque de fausses-couches avait augmenté, et principalement si celle-ci avait eu une grossesse précédente qui s'était soldée également par une fausse-couche (OR=4.06, 95% C.I.=1.98-8.31). (43)

1.3.2.3 Rupture prématurée des membranes

De nombreuses études ont trouvé une corrélation entre un intervalle "court" entre deux grossesses et la survenue d'une rupture prématurée des membranes. (4,9,10,14,19,44)

Deux études similaires avaient retrouvé un risque augmenté de rupture prématurée des membranes lorsque l'intervalle était inférieur à 6 mois (OR, 1.69; 95% CI, 1.28–2.39) (4) ; (OR 1,7 ; 95% CI 1,5-1,9) (14).

1.3.2.4 RCIU / Prématurité/ Petit poids de naissance/ Petit pour l'âge gestationnel (PAG)

Deux études avaient mis en relation le risque de RCIU avec le délai « court » entre deux grossesses. (37,42)

Parmi ces études, une de 2008 avait été réalisée au Brésil. L'auteur avait exposé que le risque de RCIU associé à un intervalle entre deux grossesses inférieures à 6 mois était de 1.38 (95% confidence interval (CI) : 1.02-1.86) après ajustement des caractéristiques maternelles. (42)

L'étude française de Dedecker n'avait cependant retrouvé aucune différence significative concernant les RCIU pendant la grossesse (2).

Plusieurs études montraient également un risque significativement supérieur de prématurité et de nouveau-nés avec un petit poids de naissance. (2–4,9,12,19,27,31–35, 37-39)

Une méta-analyse, de 2006, évaluant les conséquences périnatales selon les intervalles de grossesses, avait pu inclure 67 études (de 1966 à 2006). Au total, 11 091 659 femmes enceintes avaient été incluses. Différents intervalles entre deux grossesses avaient été étudiés.

L'analyse a montré une majoration du risque de prématurité, de nouveau-nés avec un petit poids de naissance et de nouveau-nés petits pour l'âge gestationnel (respectivement OR ajusté [95% intervalle de confiance] : 1.40 [1.24-1.58], 1.61 [1.39-1.86], et 1.26 [1.18-1.33]) lorsque l'intervalle entre les deux grossesses était inférieur à 6 mois comparé à l'intervalle compris entre 18 et 23 mois.

Pour un intervalle compris entre 6 et 11, le risque de prématurité, de nouveau-nés avec un petit poids de naissance et de nouveau-nés petits pour l'âge gestationnel diminuaient. Le risque étant respectivement de 1.14 [1.10-1.17], 1.14 [1.10-1.17], et 1.11 [1.04-1.19].

(6)

Une étude française datant également de 2006, avait confirmé qu'un intervalle inférieur à 6 mois entre les grossesses était associé à un risque significativement plus élevé de prématurité <37 SA avec un taux avoisinant 19% dans le groupe grossesse rapprochée versus 8% dans le groupe témoin (intervalle entre les grossesses compris entre 18-23 mois) (OR= 2,8 ; $p < 0,001$). Cette significativité était également retrouvée pour la prématurité <34SA ($p = 0,01$) (2)

On retrouve également plusieurs autres études qui étudient la relation entre le risque d'hypotrophie/PAG et un intervalle « court » entre deux grossesses. (3,4,7,9,19,27,31,34,36)

Une étude rétrospective cas-témoins française, publiée en 2013, avait exposé que le taux d'enfants nés hypotrophes était plus important lors de grossesse rapprochée (délai inférieur à 9 mois) : 17% versus 8% dans le groupe témoin (intervalle compris entre 18-24 mois entre les deux grossesses) (OR 2,4 ; $p = 0,05$). (7)

1.3.2.5 Anomalies congénitales

Le risque de malformations/ anomalies congénitales a pu pareillement être identifié dans la littérature. (4,31,40,41)

Selon une étude récente (2015), un intervalle entre les grossesses inférieur à 6 mois serait à l'origine d'une majoration des anomalies congénitales (OR, 1.38; 95%CI, 1.09–1.76). Les principales anomalies observées étaient : les malformations cardiaques (OR, 1.55; 95%CI, 1.09–5.46), l'anomalie de fermeture du tube neural (OR, 2.06; 95%CI, 1.32–7.64) et les anomalies du système nerveux central (OR, 1.45; 95%CI, 1.12–3.65). (4)

1.3.2.6 Hypothermie néonatale

Dans une étude française, il a été montré que la fréquence d'enfants présentant une hypothermie néonatale était de 12 % parmi les grossesses rapprochées (intervalle inférieur à 9 mois) versus 4 % dans le groupe témoin (intervalle compris entre 18-23 mois) (OR = 3,1 ; p= 0,04). (7)

Parmi les différentes complications maternelles, fœtales et néonatales précédemment décrites, toutes peuvent survenir quel que soit l'état de l'utérus. Cependant, ces complications semblent être majorées en cas d'utérus cicatriciel.

1.4 L'utérus cicatriciel

La prévalence des utérus cicatriciels représentait en 2010, 11% des parturientes et 19% des multipares : chiffre en constante augmentation depuis 1995 Ce taux en 1995 était respectivement de 8% et de 14%. Cela représente actuellement environ 90 000 femmes par an en France, pour une majorité avec un utérus mono-cicatriciel (83%). (48,49)

L'utérus cicatriciel est défini comme étant un utérus porteur d'une ou plusieurs cicatrices myométriales, en un endroit quelconque du corps ou de l'isthme. En sont exclus de cette définition les cicatrices uniquement séreuses ou muqueuses. (48)

L'antécédent de césarienne reste la cause principale de l'utérus cicatriciel avec un taux qui avoisinait en 2010, les 20% (vs 15,5% en 1995). (48,49)

1.4.1 Complications maternelles

1.4.1.1 Morbidité maternelle

L'antécédent d'un utérus cicatriciel constituerait, à lui seul, un risque potentiel de morbidité maternelle pour une grossesse ultérieure, indépendamment de la voie d'accouchement. (48,49)

1.4.1.2 Rupture utérine, anomalies placentaires et autres complications

Les complications survenant chez les utérus cicatriciels sont nombreuses : on y retrouve principalement la rupture utérine (dont la prévalence est estimée entre 0,1 et 0,5% dans les pays développés) et l'anomalie d'insertion placentaire. (48,49)

L'incidence de ces risques est très variable entre les pays en voie de développement et les pays développés mais également entre les pays développés. Les dernières estimations ont estimé un taux avoisinant 5 à 6/10 000 dans une étude nationale prospective aux Pays-Bas (50), alors qu'au Royaume-Uni, le taux était légèrement plus bas (1,9/ 10 000) (51).

D'autres complications survenant sur un utérus cicatriciel ont été identifiées dans une revue de la littérature établit en 2012. Les principaux risques qui ont été ressortis étaient : (48)

-l'HRP (de 1,2 à 1,5 % selon les études)

-l'hystérectomie péri partum.

Le risque d'hystérectomie avait été évalué en fonction du nombre de césariennes. Pour les femmes ayant un antécédent de césarienne, le risque était 2,1 fois plus important par rapport aux femmes ayant un utérus non cicatriciel (OR :2,1 ; IC 95 % : 1,4 - 3,3) et 7,1 fois plus important pour les femmes avec au moins deux césariennes antérieures (OR : 7,1 ; IC 95 % : 3,7 – 13,7).

- l'infertilité sur la prochaine grossesse

- l'endométriose (0,1 à 0,2 % après césarienne)

- la grossesse ectopique sur la cicatrice

Lors de grossesse rapprochée, chez les femmes ayant un utérus cicatriciel, la littérature a mis en évidence un risque majoré de rupture utérine (5,10,19–23), d'anomalies

d'insertion placentaires (10,19,24), de recours à la transfusion (5,25) et d'une diminution du taux de succès d'accouchement par voie basse après une césarienne. (26)

Le risque de rupture utérine (après une césarienne) avait été évalué dans une grande cohorte canadienne. Cette cohorte était basée sur 1527 femmes durant une période s'étalant de 1988 à 2000. Le taux de rupture utérine était de 4.8% pour les femmes ayant eu deux grossesses avec un intervalle inférieur à 12 mois, 2,7 % avec un intervalle compris entre 13 et 24 mois, 0,9 % avec un intervalle compris entre 25 et 36 mois et 0,9 % avec un intervalle supérieur à 36 mois ($p=0,04$). Le risque de rupture utérine serait estimé à 2-3 plus fréquent quand l'intervalle entre deux grossesses est inférieur ou égal à 24 mois. (23)

Concernant les anomalies placentaires, une cohorte réalisée dans le Missouri entre 1989–1997, avait montré que lorsqu'une seconde grossesse arrivait dans l'année après une première césarienne, il existerait un risque majoré de 1,7 de développer un placenta previa (RR 1.7, 95% CI 0.9–3.1) et un risque de 1,5 pour le décollement placentaire (RR 1.5, 95% CI 1.1–2.3). (24)

1.4.2 Complications fœtales et néonatales

1.4.2.1 Morbidité fœtale

L'antécédent d'un utérus cicatriciel constituerait, à lui seul, un risque potentiel de morbidité fœtale et néonatale pour une grossesse ultérieure, indépendamment de la voie d'accouchement. (48,49)

1.4.2.2 Prématurité, RCIU, MFIU et décès périnatal

D'autre part, le risque de prématurité, de RCIU, de mort fœtale in utero et de décès périnatal seraient plus important chez les femmes ayant un utérus cicatriciel. (48)

1.5 Recommandations

Au vu de la revue de la littérature se rapportant aux grossesses rapprochées, de nombreuses complications maternelles, fœtales et néonatales ont pu être identifiées. Des recommandations ont été ainsi éditées.

En 2005, l'OMS (l'organisation mondiale de santé), a recommandé un délai minimum de 24 mois entre deux grossesses (délai entre le début de la première grossesse et le début de la seconde) afin de réduire les risques maternels, fœtaux et néonataux. (9)

Une première revue de la littérature (françaises et internationales confondues), quant à elle, a montré que ce délai variait de 18 à 23 mois. (3,7,13,27,46)

Cependant cet intervalle était réduit à six mois après une fausse couche ou un avortement provoqué afin de réduire les risques pour la santé maternelle et périnatale d'après les recommandations de l'OMS de 2005 (9)

Alors qu'une étude évaluait cet intervalle à 3 mois. (47)

Les dernières recommandations datant de 2015 sur les modalités de la consultation post-natale de Doret (8) et celles concernant la prévention de la prématurité spontanée et de ses conséquences de novembre 2016 de Sentilhes et al (68), ont souligné l'importance d'informer les patientes du risques liés aux grossesses rapprochées (*accord professionnel*), en n'oubliant pas qu'il était nécessaire de discuter de ces risques en fonction de l'âge maternel, du fait de l'augmentation des complications obstétricales, de la baisse de la fertilité au-delà de 35ans, et du nombre d'enfants désirés (*accord professionnel*).

Concernant les utérus cicatriciels, les dernières recommandations issues du rapport du CNGOF (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français) de 2012, ont préconisé aux couples d'attendre minimum un an avant toute nouvelle conception en cas d'antécédent d'utérus cicatriciel au vu des possibles complications (*accord professionnel*). (49)

Cet intervalle d'un an correspondrait au délai de 21 mois en prenant en compte les neuf mois de grossesse de la première grossesse.

Notre étude s'intéressera à l'identification des déterminants et des complications maternelles, fœtales et néonatales des grossesses rapprochées. Le sous-groupe des utérus cicatriciels sera ensuite étudié séparément.

Ce mémoire a pour but d'évaluer la pertinence des recommandations actuelles sur le délai optimal entre deux grossesses.

Deuxième partie

Matériel et méthode

2.1 Problématique

- Les recommandations actuelles sur la nécessité d'un délai de 21 mois entre deux grossesses est-elle justifiée ?
- Quels sont les déterminants de grossesses rapprochées ?
- Les grossesses rapprochées entraînent-elles plus de complications maternelles, fœtales et néonatales ?

2.2 Hypothèses

Au vu de la revue de la littérature effectuée, les hypothèses de cette étude sont :

Hypothèse 1 : Les ATCD de pertes fœtales sur la première grossesse constituent un facteur qui serait à l'origine des grossesses rapprochées.

Hypothèse 2 : Les grossesses rapprochées sont plus sujettes à des complications qu'elles soient maternelles, fœtales ou néonatales.

Hypothèse 3 : L'utérus cicatriciel constitue un facteur de risque supplémentaire sur la survenue de ces complications dans les grossesses rapprochées.

2.2 Objectifs

L'objectif principal de notre étude était d'identifier les complications maternelles, fœtales et néonatales et de définir les facteurs de risques de survenue des grossesses rapprochées.

L'objectif secondaire était d'évaluer la pertinence des recommandations actuelles sur le délai entre les grossesses.

2.3 Type d'étude et déroulement d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective comparative monocentrique, de type exposé-non exposé, réalisée au sein d'une maternité parisienne de niveau III (Robert-Debré) où le

recueil de données est uniquement informatisé. La période d'étude s'étend de janvier 2000 à juillet 2016. Une maternité de type III informatisée a été choisie afin d'avoir un recueil de données exploitable pour notre étude.

L'étude consistait à comparer deux groupes : le groupe des exposés et le groupe des non-exposés.

- Le groupe des exposés était défini par un intervalle entre les deux grossesses ≤ 21 mois entre le début de la première grossesse et le début de la seconde (soit ≤ 12 mois entre l'accouchement de la première grossesse et le début de la seconde). Cet intervalle a été choisi selon les recommandations de l'OMS et du CNGOF (9,49).
- Le groupe des non-exposés correspondait à l'intervalle entre deux grossesses >21 mois et inférieur à 60 mois entre le début de la première et le début de la seconde (soit > 12 mois entre l'accouchement de la première grossesse et le début de la seconde). Cet intervalle a été choisi en fonction des données de la littérature.

2.4 Population d'étude / Participants

Toutes les femmes ayant accouché dans la maternité sur la période d'étude (janvier 2000- juillet 2016) ont été recensées selon les critères suivants :

Critères d'inclusion :

- Grossesse simple (singleton)
- Nouveau-né vivant ou MFIU ou mort per-partum ou IMG ou fausse-couche
- Utérus non cicatriciel et mono-cicatriciel (inclus les myomectomies)

Critères d'exclusion :

- Grossesse multiple
- IVG
- Utérus multi-cicatriciel

Au total, entre janvier 2000 et décembre 2016, **49 744** accouchements ont été réalisés au sein de la maternité de Robert Debré.

Après application des critères d'inclusion et d'exclusion, il y avait **7 138** patientes dont **2 200** exposées et **4 928** non exposées.

Dans le groupe des exposés, **298 (13,5%)** avaient un utérus cicatriciel versus **875 (17,8%)** dans le groupe des non-exposés.

2.5 Variables retenues

Le recueil des données s'est fait uniquement via une base de données informatisée et a concerné pour chaque femme les deux grossesses.

Les données relatives aux caractéristiques sociodémographiques ainsi que les antécédents gynéco-obstétricaux ont été récoltées pour les deux grossesses successives. Les données concernant le déroulement de la grossesse, du travail, de l'accouchement, du post-partum et les caractéristiques néonatales ont été également recueillies pour la seconde grossesse, afin d'analyser les potentielles complications maternelles, fœtales et néonatales.

Concernant les critères de jugement principaux :

- **Concernant les facteurs de risques (déterminants) d'avoir des grossesses rapprochées :**

- L'âge : ≤ 21 ans, ≥ 35 ans,
- La gestité : ≥ 6 ,
- La parité : ≥ 6 ,
- La situation familiale : vit seule,
- La situation sociale : environnement social défavorable,
- La profession : activité professionnelle (tout métier confondu y compris l'intérim, le congé parental et l'arrêt maladie), sans profession (femme au foyer, bénévole, chômage, en recherche d'emploi), étudiant (comprend les internes, en formation, les stagiaires),
- L'origine géographique : Europe/Moyen-Orient, Afrique du nord, Afrique subsaharienne, Asie, DOM-TOM (y compris Haïti), Amérique du sud),
- Les ATCD gynéco-obstétricaux (IVG, Fausse-couche, MFIU, IMG, Prématurité, Enfants décédés, Nouveau-nés avec un petit poids de naissance) antérieur à la première grossesse ou issue de la première de grossesse,
- La notion de consommation tabagique pendant la première grossesse,
- L'allaitement choisi après la première grossesse : maternel, artificiel,

- La notion de prescription d'une contraception, de fer et d'acide folique après la première grossesse.

- Pour les complications maternelles, fœtales et néonatales :

- La prématurité : terme <28SA, <32SA et <37SA,
- Les petits poids de naissance : poids <2500g,
- Les petits pour l'âge gestationnel/PAG/hypotrophie : <10^{ème} percentile de la courbe de poids (selon les courbes de croissance AUDIPOG : **Annexe I et II**) à 28SA, 32SA, 37SA, 39SA et 41 SA, spécifiquement chez les garçons et chez les filles,
- Les RCIU connus pour indication à l'induction du travail ou à la césarienne,
- Les malformations fœtales : diagnostic principal en post-partum,
- Les pertes fœtales : fausse-couche, MFIU, IMG, mort fœtale per-partum,
- La rupture prématurée des membranes : RPM avant l'entrée en travail,
- Les hémorragies du post-partum : ≥ 500 cc quel que soit la voie d'accouchement,
- L'apparition d'anémie : Hb ≤ 10 g/l pendant la grossesse et le post-partum,
- L'apparition de métrorragies : saignements survenant en dehors des règles,
- L'apparition d'HTA : TA $\geq 14/9$,
- L'apparition de pré-éclampsie : TA $\geq 14/9$ + protéinurie $\geq 0,3$ g/l,
- L'issue de la grossesse : né vivant, MFIU, mort fœtale per partum, IMG, FC,
- L'apparition d'infection maternelle dans le post-partum,
- La notion de transfusion dans le post-partum,
- La mortalité maternelle.

Données recueillies spécifiquement pour les utérus cicatriciels :

- Les anomalies placentaires : placenta prævia, placenta accréta, HRP,
- La notion de rupture utérine,
- La notion de déhiscence utérine,
- La notion d'hystérectomie péri-partum,
- La notion d'infertilité sur la seconde grossesse.

Concernant les critères de jugement secondaires :

- Pour le déroulement de la seconde grossesse :

- Le type de grossesse : spontané, induit,
- La notion d'une prise en charge médicamenteuse et/ou thérapeutique maternelle : aspirine, cerclage, corticothérapie,

- La prise de poids totale pendant la grossesse,
- L'IMC début et fin de grossesse,
- Les conduites à risques avant et pendant la grossesse : tabac, alcool,
- L'apparition d'autres pathologies : éclampsie, héllp syndrome, diabète antérieur, diabète gestationnel, CIVD, pathologie thrombo-embolique, cholestase gravidique,
- Les motifs hospitalisations : MAP, RCIU, RPM, Pré-éclampsie,
- La notion d'un PV positif à streptocoque B.

- Pour le déroulement du travail et de l'accouchement :

- Le mode d'entrée en travail : spontané, induit (maturation), dirigé (oxytocine),
- Les indications au déclenchement : ARCF, RCIU,
- La notion d'un accord voie basse en cas d'utérus cicatriciel,
- Les présentations fœtales : céphaliques, sièges, transverses,
- Les événements survenus pendant le travail : rupture artificielle des membranes (amniotomie), tachycardie fœtale ($rdb \geq 160$ bpm/min), fièvre maternelle (température $\geq 38,5^\circ$), couleur du liquide amniotique : clair, teinté, méconial, sanglant, la mise en place d'oxytocine,
- La durée totale du travail,
- Le mode d'accouchement : voie basse instrumentale (forceps, spatule, ventouse), voie basse non instrumentale (inclus les manœuvres sur les sièges), césarienne avant travail, césarienne pendant travail, aspiration,
- L'indication principale à la césarienne : ARCF, RCIU,
- Le mode de délivrance : aspiration, naturelle complète et incomplète ou douteuse, artificielle ou manuelle (extraction manuelle du placenta hors de l'utérus),
- Le périnée : intact (éraillures, déchirure vaginale, déchirure para urétrale, para clitoridienne ou des grandes et petites lèvres), déchirure simple (périnéale type 1 et 2, point à la fourchette), déchirure compliquée (périnée complet, épisiotomie),
- Les autres prises en charges survenues dans le post-partum immédiat : oxytocine, intervention médicamenteuse (cytotec ou nalador), ballonnet, chirurgicale (embolisation ou capitonnage ou ligature des artères utérines),
- La notion de transfert maternel en réanimation.

- Pour le déroulement du post-partum :

- La prescription d'acide folique,
- La prescription de fer,

- La prescription de contraception,
- L'allaitement choisi.

- **Pour les caractéristiques néonatales :**

- La taille,
- Le score d'Apgar : <7 à 5 min,
- Le pH : <7, <7,20,
- La notion de réanimation : assistance respiratoire, intubation.

2.6 Stratégie d'analyse

L'analyse statistique a été réalisée à partir du logiciel Biosta TGV et STDHA (Statistical tools for high-throughput data analysis).

Les variables catégorielles ont été analysées à l'aide du test du Chi² ou du test exact de Fisher pour les petits échantillons (effectifs attendus <3). La correction de Yates a été utilisée pour les effectifs attendus compris entre 3 et 5 pour le test du Chi².

Les variables continues ont été analysées à l'aide du test de Student.

Le seuil de significativité a été fixé à 0,05 et les intervalles de confiance ont été calculés à 95%.

Troisième partie

Résultats

Sur la période d'étude choisie (janvier 2000-juillet 2016), **49 744** accouchements ont été réalisés au sein de la maternité de Robert Debré.

7 138 (14,3%) patientes, répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion, ont été sélectionnées. Parmi elles, **2 200** sont exposées et **4 928** sont non exposées.

Dans le groupe des exposées, **298 (13,5%)** avaient un utérus cicatriciel versus **875 (17,8%)** dans le groupe des non-exposées.

Deux populations ont été étudiées : une population totale (les utérus sains + cicatriciels confondus) et une sous-population (les utérus uniquement cicatriciels).

Le délai entre les grossesses dans les deux groupes étudiés a été respectivement de $15,7 \pm 3,9$ dans le groupe exposé (≤ 21 mois d'intervalle) et de $35,6 \pm 9,9$ dans le groupe non-exposé (> 21 mois).

3.1 Description générale de la population d'étude (tableau 1)

Age :

L'analyse des caractéristiques socio-économiques a révélé globalement une moyenne d'âge plus faible dans le groupe exposé (29,7 ans versus 31,6 ans dans le groupe non exposé ($p < 0,0001$) et de 31,2 ans versus 32,2 ans en cas d'utérus cicatriciels ($p = 0,002$)). Le taux de femme ayant moins de 21 ans était supérieur dans le groupe exposé (3,5%) (versus 0,7% dans le groupe non-exposé) ($p < 0,0001$).

Le taux de femmes ayant plus de 35 ans était plus faible (17,4%) versus 23,6% dans le groupe non exposé ($p < 0,0001$).

Seul l'âge inférieur ou égal à 21 ans était significatif chez les patientes porteuses d'un utérus cicatriciel ($p = 0,05$).

Niveau socio-économique :

Une différence significative a été montrée en ce qui concerne l'absence de profession : 32,7% dans le groupe exposé versus 22,1% dans le groupe non-exposé ($p < 0,0001$). Cette différence significative était retrouvée en cas d'utérus cicatriciel, respectivement 34,5% versus 24,7% ($p = 0,002$).

Origine géographique :

Les femmes d'origine d'Afrique du nord et d'Asie étaient majoritairement plus nombreuses dans le groupe exposé, respectivement 35% et 12,2% versus 29,2 et 9,4% dans le groupe non-exposé. (Respectivement $p=0,0001$ et $p=0,004$). Cette différence significative a été également montrée en cas d'utérus cicatriciel mais uniquement pour les femmes d'Afrique du Nord ($p=0,01$).

Les femmes d'Europe/Moyen-Orient étaient moins nombreuses dans le groupe exposé (34,8%) que dans le groupe non-exposé (44,1%) ($p<0,0001$). Cette différence était également significative ($p=0,0003$) en cas d'utérus cicatriciel.

Environnement défavorable :

Aucune différence significative n'a été montrée concernant les femmes vivant seule et l'environnement défavorable.

Gestité et parité :

La moyenne de la gestité et de la parité était légèrement plus faible dans le groupe exposé (respectivement 2,9 et 2,3 versus 3,0 et 2,4 dans le groupe non exposé, respectivement $p=0,03$ et $p<0,0001$).

Uniquement la gestité ≥ 6 a été retrouvée significative dans la sous population des utérus cicatriciels (6,7 % dans le groupe exposé vs 2,6 % dans le groupe non exposé ($p=0,001$)).

Antécédents gynéco-obstétricaux :

Le taux de MFIU, d'enfants décédés et d'IMG étaient plus importants dans le groupe exposé, respectivement 8,9% ,1,5% et 12,7% versus 2%, 0,5% et 3,2% dans le groupe non-exposé ($p<0,0001$). Cette différence était également significative en cas d'utérus cicatriciels $p=0,001$, $p=0,03$ et $p=0,05$.

14,7% avaient eu un ou plusieurs antécédents d'IVG dans le groupe exposé versus 16,8% dans le groupe non-exposé ($p=0,02$). Cette différence n'a pas été retrouvée significative en cas d'utérus cicatriciel.

Aucune différence significative n'a été montrée concernant les antécédents de fausse-couche ou de prématurité.

Utérus cicatriciel :

Le taux d'utérus cicatriciel était plus élevé dans le groupe non-exposé (17,8%) versus 13,5% dans le groupe exposé ($p < 0,0001$). Concernant le type de cicatrice, les myomectomies isolées étaient les plus nombreuses dans le groupe exposé (4,4%) versus 1,9% dans le groupe non-exposés ($p = 0,02$), à l'opposition des césariennes.

		Population totale			Sous population (Utérus cicatriciel)		
Caractéristiques socio-économiques							
Caractéristiques observées		Grossesse rapprochée (≤ 21 mois d'intervalle) N=2200 n(%) m ± sd	Groupe non-exposé (>21 mois d'intervalle) N=4928 n(%) m ± sd	p	Grossesse rapprochée (≤ 21 mois d'intervalle) N=298 n(%) m ± sd	Groupe non-exposé (>21 mois d'intervalle) N=875 n(%) m ± sd	P
Indication utérus cicatriciel							0,02
	Césarienne				285 (95,6)	858 (98,1)	
	Myomectomie isolée				13 (4,4)	17 (1,9)	
Délai entre les grossesses (mois)		15,7 ± 3,9	35,6 ± 9,9		16,7 ± 3,4	35,7 ± 9,9	
Age maternel (années)		29,7 ± 5,3	31,6 ± 4,7	<0,0001	31,2 ± 5,4	32,2 ± 4,9	0,002
	≤ 21 ans n (%)	78 (3,5)	33 (0,7)	<0,0001	5 (1,7)	4 (0,5)	0,05
	≥ 35 ans n (%)	382 (17,4)	1161 (23,6)	<0,0001	78 (26,2)	252 (28,8)	0,38
Vit seule		17 (0,8)	33 (0,7)	0,23	2 (0,7)	1 (0,1)	0,16
Profession * ₃		* ₁	* ₂		* ₆	* ₇	
	Activité professionnelle	1283 (65,7)	3457 (76,3)	<0,0001	167 (64,0)	583 (73,5)	0,003
	Sans profession	638 (32,7)	1002 (22,1)	<0,0001	90 (34,5)	196 (24,7)	0,002
	Étudiants	33 (1,7)	72 (1,6)	0,77	4 (1,5)	14 (1,8)	0,98
Environnement défavorable		40 (1,8)	68 (1,4)	0,16	3 (1)	16 (1,8)	0,43
Origine géographique		* ₄	* ₅		* ₈	* ₉	
	Europe / Moyen-Orient	533 (34,8)	1508 (44,1)	<0,0001	49 (25,5)	233 (39,8)	0,0003
	Afrique du nord	536 (35)	999 (29,2)	<0,0001	70 (36,5)	156 (26,7)	0,01
	Afrique sub-saharienne	216 (14,1)	470 (13,7)	0,72	46 (24)	120 (20,5)	0,31
	Asie	186 (12,2)	323 (9,4)	0,004	16 (8,3)	56 (9,6)	0,61
	Dom-Tom	47 (3,1)	97 (2,8)	0,65	8 (4,2)	18 (3,1)	0,47
	Amérique du sud	11 (0,7)	14 (0,4)	0,16	3 (1,6)	2 (0,3)	0,10
	Autres (Amérique du nord)	1 (0,06)	11 (0,3)	0,12	0 (0)	0 (0)	1
Antécédents gynéco-obstétricaux							
Gestité		2,9 ± 1,2	3,0 ± 1,2	0,03	3,0 ± 1,2	3,0 ± 1,1	0,63
	≥6 (%)	99 (4,5)	183 (3,7)	0,12	20 (6,7)	23 (2,6)	0,001
Parité		2,3 ± 0,8	2,4 ± 0,7	<0,0001	2,3 ± 0,7	2,3 ± 0,7	0,12
	≥6 (%)	12 (0,5)	26 (0,5)	0,92	2 (0,7)	3 (0,3)	0,61
ATCD gynéco-obstétricaux	IVG	323 (14,7)	829 (16,8)	0,02	56 (18,8)	158 (18,1)	0,78
	Fausse-couche	569 (25,9)	1233 (25)	0,45	81 (27,2)	223 (25,5)	0,56
	MFIU	195 (8,9)	99 (2)	<0,0001	20 (6,7)	23 (2,6)	0,001
	IMG	279 (12,7)	157 (3,2)	<0,0001	16 (5,4)	26 (3)	0,05
	Prématurité	204 (9,3)	420 (8,5)	0,30	53 (17,8)	143 (16,3)	0,56
	Enfants décédés	32 (1,5)	27 (0,5)	<0,0001	9 (3)	9 (1)	0,03
Utérus cicatriciel		298 (13,5)	875 (17,8)	<0,0001			

* ₁ NR 246 (11,2)	* ₂ NR 397 (8)	* ₃ Activité professionnelle comprend également les femmes en intérim, congé parental et arrêt maladie. Sans profession comprend les femmes au foyer, bénévole, chômage, en recherche d'emploi Étudiants comprend les internes, en formation, stagiaire	
* ₄ NR 670 (30,5)	* ₅ NR 1506 (30,6)	* ₆ NR 37 (12,4)	* ₇ NR 82 (9,4)
* ₈ NR 106 (35,6)	* ₉ NR 290 (33,1)		

Tableau 1: Description de la population : caractéristiques socio-économiques et antécédents gynéco-obstétricaux

3.2 Caractéristiques de la première grossesse (tableau 2)

Age :

7,2% des femmes avaient moins de 21 ans dans le groupe exposé, 4,8% dans le groupe non-exposé ($p < 0,0001$).

11,9 % avaient plus de 35 ans dans le groupe exposé, 9,2% dans le groupe non exposé ($p = 0,0005$).

Gestité/Parité :

Aucune différence significative n'a été retrouvée.

Tabac :

8,9% avaient fumé pendant la première grossesse dans le groupe exposé versus 6% dans le groupe non-exposé ($p = 0,001$).

Voie d'accouchement :

Le taux d'accouchement voie basse n'était pas significativement différent entre les deux groupes. Il existait par contre une différence significative en ce qui concerne le taux de césarienne (11,1% dans le groupe exposé, 14,4% dans le groupe non exposé, $p = 0,0002$). Le taux d'aspirations était cependant majoré dans le groupe exposé (2,7% versus 0,2% dans le groupe de non-exposé, $p < 0,0001$).

Prématurité, petit poids de naissance, mortalité périnatale :

Le nombre de grossesses aboutissant à des naissances prématurées, à des petits de poids de naissances ($< 2500g$) ou ayant une mortalité périnatale élevée (IMG, MFIU, MFPP) était plus nombreuses dans le groupe exposé ($p < 0,0001$).

Post-partum :

Le nombre de femmes ayant eu recours à une contraception du post-partum après leur première grossesse a été moindre dans le groupe exposé (26%) que dans le groupe non-exposé (30,4%) ($p = 0,0001$).

Le taux d'allaitement maternel était de 62,3% dans le groupe exposé alors que dans le groupe non exposé, il était estimé à 74,8 % ($p < 0,0001$).

Le recours à une supplémentation en fer ou en acide folique dans le post-partum n'était pas significativement différente entre les deux groupes.

Population totale (Utérus sain + cicatriciel)				
Caractéristiques observées		Grossesse rapprochée (≤ 21 mois d'intervalle) N=2200 n(%) m \pm sd	Groupe non-exposé (>21 mois d'intervalle) N=4928 n(%) m \pm sd	p
Délai entre les grossesses (mois)		15,7 \pm 3,9	35,6 \pm 9,9	
Parité		1,4 \pm 0,7	1,4 \pm 0,8	0.008
	≥ 6 n (%)	4 (0,2)	9 (0,2)	0,77
Gestité		1,9 \pm 1,2	1,9 \pm 1,2	0,09
	≥ 6 n (%)	35 (1,6)	55 (1,1)	0,1
Age (années)		28,4 \pm 5,3	28,6 \pm 4,6	0,06
	≤ 21 ans n (%)	159 (7,2)	238 (4,8)	<0,0001
	≥ 35 ans n (%)	262 (11,9)	455 (9,2)	0.0005
Tabac pendant grossesse		102 (8,9) * ₁	154 (6) * ₂	0.001
Issue de la grossesse				
	Né vivant	1791 (81,4)	4857 (98,6)	<0,0001
	Mort fœtale per partum	48 (2,2)	13 (0,3)	<0,0001
	MFIU	117 (5,3)	15 (0,3)	<0,0001
	IMG	244 (11,1)	43 (0,9)	<0,0001
Voie d'accouchement				
	Voie basse	1896 (86,2)	4210 (85,4)	0,40
	Césarienne	245 (11,1)	708 (14,4)	0,0002
	Aspiration * ₃	59 (2,7)	10 (0,2)	<0,0001
Prématurité				
	Terme <37SA	543 (24,7)	392 (8)	<0,0001
	Terme <32SA	394 (17,9)	114 (2,3)	<0,0001
	Terme <28SA	333 (15,1)	66 (1,3)	<0,0001
Poids (grammes)		2798,7 \pm 1103,9	3224,2 \pm 608,5	<0,0001
	<2500g n (%)	468 (21,9) * ₄	360 (7,3) * ₅	<0,0001
Taille (centimètres)		49,4 \pm 2,4 * ₆	49,5 \pm 2,3 * ₇	0,11
Prescription de fer en post-partum		866 (39,4)	2021 (41)	0,19
Prescription d'acide folique en post-partum		2 (0,09)	13 (0,26)	0,23
Contraception en post-partum		572 (26)	1498 (30,4)	0.0001
Allaitement maternel		1370 (62,3)	3684 (74,8)	<0,0001
* ₁ NR 1048 (47,6)	* ₂ NR 2361 (48,9)	* ₃ correspond à des IMG ou MFIU ou mort fœtale per-partum		
* ₄ NR 60 (2,8)	* ₅ NR 10 (0,2)	* ₆ NR 503 (22,8)		* ₇ NR 245 (5)

Tableau 2: Caractéristiques de la première grossesse

3.3 Caractéristiques maternelles et obstétricales de la seconde grossesse

3.3.1 La grossesse (tableau 3)

Les grossesses du groupe exposé sont significativement obtenues de façon spontanée par rapport au groupe non exposé ($p=0,0001$). Cette significativité était également retrouvée dans la sous population des patientes ayant un utérus cicatriciel ($p=0,002$).

3,5% des grossesses ont été cerclées dans le groupe exposé versus 1,9% dans le groupe non-exposés ($p<0,0001$), cette différence n'était pas significative dans la sous population des patientes avec utérus cicatriciel.

Il n'y avait aucune différence significative entre les deux groupes concernant :

- La prise d'aspirine pendant la grossesse
- La consommation de tabac, d'alcool pendant la grossesse
- L'IMC avant et en fin de grossesse.

La prise de poids pendant la grossesse était statistiquement inférieure dans le groupe exposé (10,3kg vs 11kg dans le groupe non-exposé) ($p<0,0001$). Cette différence est retrouvée dans la sous population des patientes avec un utérus cicatriciel (9,6kg vs 11,2kg) ($p=0,0007$).

Pathologies durant la grossesse :

- Le taux de diabète gestationnel était retrouvé plus élevé dans le groupe non-exposé (1,8% vs 1% dans le groupe exposé ($p=0,02$)). Cette significativité était également retrouvée dans la sous population des femmes avec un utérus cicatriciel (respectivement 2,7% versus 0,3% dans le groupe exposé ($p=0,009$)).
- Le taux de pathologies hypertensives et de métrorragies était légèrement diminué dans le groupe exposé mais de façon non significative.
- Le taux d'anémie était légèrement augmenté dans le groupe exposé mais de façon non significative.
- Aucune différence significative n'a été mise en évidence pour les autres pathologies (éclampsie, hellp syndrome, diabète antérieur, cholestase gravidique, CIVD, pathologies thromboemboliques).

7,1% des motifs d'hospitalisations dans le groupe exposé était dû à une menace d'accouchement prématuré, 4,6% dans le groupe non-exposé ($p < 0,0001$). Cette différence significative n'a cependant pas été retrouvée chez les patientes avec un utérus cicatriciel.

Aucune différence significative n'a été retrouvée en ce qui concerne les hospitalisations pour pré-éclampsie, RCIU et rupture prématurée des membranes.

3% des femmes du groupe exposé avaient pu bénéficier d'une cure de corticoïdes, 2,2% des femmes du groupe non-exposé ($p = 0,04$). Cette différence significative n'a cependant pas été retrouvée chez les patientes porteuses d'un utérus cicatriciel.

Aucune différence significative n'a été retrouvée en ce qui concerne le portage vaginal positif à streptocoque B pendant la grossesse.

Caractéristiques observées		Population totale			Sous population		
		Grossesse rapprochée (≤ 21 mois d'intervalle) N=2200 n(%) m ± sd	Groupe non-exposé (>21 mois d'intervalle) N=4928 n(%) m ± sd	p	Grossesse rapprochée (≤ 21 mois d'intervalle) N=298 n(%) m ± sd	Groupe non-exposé (>21 mois d'intervalle) N=875 n(%) m ± sd	P
Grossesse spontanée		2184 (99,3)	4831 (98)	0,0001	298 (100)	853 (97,5)	0,002
Cerclage		77 (3,5)	96 (1,9)	<0,0001	7 (2,3)	10 (1,1)	0,16
Prise d'aspirine		363 (16,5)	799 (16,2)	0,76	68 (22,8)	212 (24,2)	0,62
Tabac							
	Avant grossesse	148 (10,9) * ₁	431 (12,6) * ₂	0,10	13 (7) * ₁₅	81 (13,2) * ₁₆	0,02
	Pendant grossesse	100 (7,5) * ₃	209 (6,2) * ₄	0,12	7 (3,9) * ₁₇	47 (7,9) * ₁₈	0,07
Alcool							
	Avant grossesse	9 (0,7) * ₅	42 (1,2) * ₆	0,08	0 (0) * ₁₉	9 (1,5) * ₂₀	0,13
	Pendant grossesse	2 (0,1) * ₇	2 (0,1) * ₈	0,32	0 (0) * ₂₁	1 (0,2) * ₂₂	1
IMC (kg)							
	Avant grossesse	23,5 ± 4,7 * ₉	23,2 ± 4,7 * ₁₀	0,03	25,0 ± 5,0 * ₂₃	24,8 ± 5,2 * ₂₄	0,68
	Fin grossesse	27,8 ± 4,8 * ₁₁	27,7 ± 4,7 * ₁₂	0,44	29,0 ± 5,2 * ₂₅	29,5 ± 5,2 * ₂₆	0,25
Prise de poids pendant la grossesse (kg)		10,3 ± 5,7 * ₁₃	11 ± 5,6 * ₁₄	<0,0001	9,6 ± 5,9 * ₂₇	11,2 ± 6,1 * ₂₈	0,0007
Pathologies durant la grossesse							
	HTA	22 (1)	58 (1,2)	0,51	7 (2,3)	20 (2,3)	0,95
	Pré-éclampsie/ Eclampsie	25 (1,1)	53 (1,1)	0,82	7 (2,3)	24 (2,7)	0,71
	Hellp syndrome	0 (0)	3 (0,1)	0,56	0 (0)	1 (0,1)	1
	Diabète gestationnel	23 (1)	87 (1,8)	0,02	1 (0,3)	24 (2,7)	0,009
	Diabète antérieur	60 (2,7)	132 (2,7)	0,91	17 (5,7)	51 (5,8)	0,94
	Cholestase gravidique	7 (0,3)	14 (0,3)	0,81	1 (0,3)	2 (0,2)	1
	CIVD	2 (0,1)	1 (0,02)	0,19	0 (0)	1 (0,1)	1
	Pathologies thrombo-emboliques	2 (0,1)	5 (0,1)	0,90	0 (0)	1 (0,1)	1
	Métrorragies	93 (4,2)	258 (5,2)	0,07	9 (3)	50 (5,7)	0,07
	Anémie	10 (0,5)	15 (0,3)	0,32	1 (0,3)	3 (0,3)	1
Hospitalisation							
	Pré-éclampsie	14 (0,6)	34 (0,7)	0,80	5 (1,7)	17 (1,9)	0,76
	MAP	156 (7,1)	227 (4,6)	<0,0001	10 (3,4)	22 (2,5)	0,44
	RPM	12 (0,5)	21 (0,4)	0,49	1 (0,3)	6 (0,7)	0,69
	RCIU	14 (0,6)	53 (1,1)	0,08	4 (1,3)	28 (3,2)	0,09
Cure de corticoïdes		66 (3)	108 (2,2)	0,04	7 (2,3)	23 (2,6)	0,79
PV + à streptocoque B		382 (17,4)	804 (16,3)	0,27	60 (20,1)	151 (17,3)	0,26

* ₁ NR 836 (38)	* ₂ NR 1496 (30,4)	* ₃ NR 860 (39,1)	* ₄ NR 1560 (31,7)
* ₅ NR 836 (38)	* ₆ NR 1505 (30,5)	* ₇ NR 863 (39,2)	* ₈ NR 1569 (31,8)
* ₉ NR 303 (13,8)	* ₁₀ NR 552 (11,2)	* ₁₁ NR 706 (32,1)	* ₁₂ NR 1219 (24,7)
* ₁₃ NR 730 (33,2)	* ₁₄ NR 1214 (24,6)	* ₁₅ NR 111 (37,2)	* ₁₆ NR 261 (29,8)
* ₁₇ NR 119 (39,9)	* ₁₈ NR 277 (31,7)	* ₁₉ NR 112 (37,6)	* ₂₀ NR 266 (30,4)
* ₂₁ NR 120 (40,3)	* ₂₂ NR 280 (32)	* ₂₃ NR 46 (15,4)	* ₂₄ NR 92 (10,5)
* ₂₅ NR 90 (30,2)	* ₂₆ NR 191 (21,8)	* ₂₇ NR 93 (31,2)	* ₂₈ NR 191 (21,8)

Tableau 3: Caractéristiques de la seconde grossesse : La grossesse

3.3.2 Le travail (**tableau 4**)

Aucune différence significative n'a été retrouvée en ce qui concerne le mode d'entrée en travail. Cependant, 11,2 % des inductions du travail (maturations) étaient pour motif d'ARCF dans le groupe exposé vs 6,2 % dans le groupe non exposé ($p=0,001$) et de 20,3 % vs 8,8 % en cas d'utérus cicatriciel ($p=0,01$).

Aucune différence significative n'a été cependant retrouvée en ce qui concerne le motif d'induction du travail pour RCIU.

La rupture prématurée des membranes était statistiquement moins nombreuse dans le groupe exposé : 25,3% vs 28,5% dans le groupe non exposé ($p=0,005$) et 31,5% vs 39,3% en cas d'utérus cicatriciel ($p=0,02$).

La rupture artificielle des membranes était statistiquement plus fréquente dans le groupe exposé : 45,8% vs 41,3% dans le groupe non-exposé ($p=0,0003$). Cependant aucune différence significative n'a été montrée en cas d'utérus cicatriciel ($p=0,15$).

Aucune différence significative n'a été retrouvée en ce qui concerne :

- La couleur du liquide amniotique,
- La tachycardie fœtale,
- La fièvre maternelle,
- L'utilisation d'oxytocine pendant le travail.

La durée totale du travail était augmentée dans le groupe exposé : 290,8 min versus 277,8 min dans le groupe non-exposé ($p=0,01$). Aucune différence significative n'a été retrouvée en cas d'utérus cicatriciel.

Caractéristiques observées		Population totale			Sous population		
		Grossesse rapprochée (\leq 21 mois d'intervalle) N=2200 n(%) m \pm sd	Groupe non-exposé ($>$ 21 mois d'intervalle) N=4928 n(%) m \pm sd	p	Grossesse rapprochée (\leq 21 mois d'intervalle) N=298 n(%) m \pm sd	Groupe non-exposé ($>$ 21 mois d'intervalle) N=875 n(%) m \pm sd	P
Mode d'entrée en travail		* ₁	* ₂		* ₇	* ₈	
	Spontané	1560 (73,2)	3437 (72,8)	0,72	172 (63,9)	494 (63,9)	0,99
	Induit	428 (20,1)	949 (20,1)	0,99	64 (23,8)	194 (25,1)	0,67
	Dirigé	142 (6,7)	334 (7,1)	0,54	33 (12,3)	85 (11)	0,57
Motif d'induction du travail		* ₁₃	* ₁₄		* ₁₅	* ₁₈	
	RCIU	18 (4,2)	44 (4,6)	0,72	4 (6,25)	19 (9,8)	0,39
	ARCF	48 (11,2)	59 (6,2)	0,001	13 (20,3)	17 (8,8)	0,01
Rupture prématurée des membranes		557 (25,3)	1406 (28,5)	0,005	94 (31,5)	344 (39,3)	0,02
RAM		1008 (45,8)	2033 (41,3)	0,0003	127 (42,6)	332 (38)	0,15
Couleur du liquide amniotique		* ₃	* ₄		* ₉	* ₁₀	
	Clair	1693 (82)	3807 (81,8)	0,87	214 (75,9)	607 (74,2)	0,58
	Teinté	259 (12,5)	583 (12,5)	0,99	45 (16,0)	133 (16,3)	0,91
	Méconial	73 (3,5)	206 (4,4)	0,09	16 (5,7)	59 (7,2)	0,38
	Sanglant	38 (1,8)	54 (1,2)	0,03	7 (2,5)	17 (2)	0,69
	Autre (citrin, purulent)	2 (0,1)	3 (0,06)	0,65	0 (0)	2 (0,2)	1
Tachycardie fœtale		159 (7,2)	377 (7,7)	0,53	34 (11,4)	105 (12)	0,79
Fièvre maternelle		59 (2,7)	107 (2,2)	0,19	16 (5,4)	48 (5,5)	0,94
Utilisation de l'oxytocine		860 (39,1)	1897 (38,5)	0,63	151 (50,7)	403 (46)	0,17
Durée totale du travail (minutes)		290,8 \pm 196,6 * ₅	277,8 \pm 183,7 * ₆	0,01	406,5 \pm 221,8 * ₁₁	377,8 \pm 213,4 * ₁₂	0,07

* ₁ NR 70 (3,2)	* ₂ 208 (4,2)
* ₃ NR 135 (6,1)	* ₄ NR 275 (5,6)
* ₅ NR 189 (8,6)	* ₆ NR 484 (9,8)
* ₇ NR 29 (9,7)	* ₈ NR 102 (11,7)
* ₉ NR 16 (5,4)	* ₁₀ NR 57 (6,5)
* ₁₁ NR 47 (15,8)	* ₁₂ NR 169 (19,3)
* ₁₃ n=428	* ₁₄ n=949
* ₁₅ n=64	* ₁₆ n=194

Tableau 4: Caractéristiques de la seconde grossesse : Le travail

3.3.3 L'accouchement (**tableau 5**)

Concernant la sous population des femmes présentant un utérus cicatriciel, 44,3% des femmes du groupe exposé avaient eu un accord d'entrée en travail, 54,4 % dans le groupe non-exposé ($p=0,002$).

On retrouvait significativement moins de césariennes avant travail dans le groupe exposé (2,4%) vs 3,4 % dans le groupe non exposé ($p=0,03$). Cette significativité n'a pas été retrouvée en cas d'utérus cicatriciel.

Aucune différence significative n'a été retrouvée pour les autres voies d'accouchements.

Aucune différence significative n'a été retrouvée concernant :

- L'indication principale de césarienne,
- Les présentations fœtales,
- Le mode de délivrance,
- Les anomalies placentaires (HRP, placenta previa et placenta accréta),
- Le nombre de rupture utérine,
- Le nombre de déhiscence de cicatrice,
- Les déchirures périnéales.

Dans le post-partum immédiat (PPI), aucune différence significative n'a été retrouvée concernant les hémorragies du post-partum. Concernant la prise en charge de ces hémorragies du post-partum, elle était dans la très grande majorité des cas médicamenteuse même aucune différence significative n'a été retrouvée. Aucune hystérectomie péri-partum n'a été réalisée dans le groupe exposé.

La fréquence d'oxytocine en PPI était augmentée de façon significative dans le groupe exposé : 53,1% vs 49,4% dans le groupe non-exposé ($p=0,004$). Aucune différence n'a été cependant retrouvée en cas d'utérus cicatriciel.

Les transfusions sanguines dans le PPI étaient statistiquement plus fréquentes dans le groupe exposé (0,5 % vs 0,2%) ($p=0,05$). Cette significativité était également retrouvée dans la sous population des patientes avec un utérus cicatriciel (respectivement 1,7 % vs 0,5%) ($p=0,05$).

Aucune différence significative n'a été retrouvée en ce qui concerne le transfert maternel en réanimation.

Aucun décès n'a été répertorié dans aucune des populations étudiées.

Caractéristiques observées	Population totale				Sous population		
		Grossesse rapprochée (≤ 21 mois d'intervalle) N=2200 n(%)	Groupe non-exposé (>21 mois d'intervalle) N=4928 n(%)	p	Grossesse rapprochée (≤ 21 mois d'intervalle) N=298 n(%)	Groupe non-exposé (>21 mois d'intervalle) N=875 n(%)	p
Accord voie basse					132 (44,3)	476 (54,4)	0,002
Voie d'accouchement		* ₁	* ₂				
	Voie basse non instrumentale	1729 (78,6)	3875 (78,7)	0,95	133 (44,6)	343 (39,2)	0,10
	Voie basse instrumentale	226 (10,3)	479 (9,7)	0,47	67 (22,5)	210 (24)	0,59
	Césarienne avant travail	52 (2,4)	165 (3,4)	0,03	34 (11,4)	126 (14,4)	0,19
	Césarienne pendant travail	138 (6,3)	291 (5,9)	0,55	58 (19,5)	179 (20,5)	0,71
	Aspiration * ₃	54 (2,5)	114 (2,3)	0,72	6 (2)	17 (1,9)	0,94
Indication principale de césarienne		* ₁₆	* ₁₇		* ₁₈	* ₁₉	
	ARCF	65 (34,2)	153 (33,6)	0,91	27 (29,3)	91 (28,8)	0,95
	RCIU	1 (0,5)	5 (1,1)	0,68	0 (0)	4 (1,3)	0,56
Présentation		* ₄	* ₅		* ₁₀	* ₁₁	
	Céphalique	2001 (95,7)	4488 (95,4)	0,52	272 (95,8)	774 (92,8)	0,08
	Siège	86 (4,1)	206 (4,4)	0,62	12 (4,2)	56 (6,7)	0,13
	Transverse	3 (0,1)	11 (0,2)	0,69	0 (0)	4 (0,5)	0,58
Mode de délivrance		* ₆	* ₇		* ₁₂	* ₁₃	
	DNC	1485 (70,9)	3371 (71,8)	0,45	130 (45,8)	402 (48,3)	0,46
	DNI ou douteuse	169 (8,1)	360 (7,7)	0,58	8 (2,8)	16 (1,9)	0,37
	DA ou délivrance manuelle	440 (21)	962 (20,5)	0,63	146 (51,4)	412 (49,5)	0,58
	Aspiration * ₃	2 (0,1)	5 (0,1)	1	0 (0)	2 (0,2)	1
Anomalie placentaire							
	HRP	5 (0,2)	11 (0,2)	0,81	2 (0,7)	2 (0,2)	0,27
	Placenta accreta	4 (0,2)	4 (0,08)	0,26	2 (0,7)	2 (0,2)	0,27
	Placenta previa	64 (2,9)	137 (2,8)	0,76	4 (1,3)	8 (0,9)	0,51
Rupture utérine		5 (0,2)	14 (0,3)	0,67	4 (1,3)	14 (1,6)	0,97
Déhiscence de cicatrice					6 (2)	9 (1)	0,31
Périnée		* ₈	* ₉		* ₁₄	* ₁₅	
	Intact	950 (49,2)	2085 (48,3)	0,52	70 (33,3)	214 (37,5)	0,29
	Déchirure simple	503 (26)	1098 (25,4)	0,61	39 (18,6)	95 (16,6)	0,53
	Déchirure compliquée	478 (24,8)	1133 (26,3)	0,10	101 (48,1)	262 (45,9)	0,58
HPP dont hémorragie de la délivrance		26 (1,2)	41 (0,8)	0,16	8 (2,7)	9 (1)	0,07
Utilisation d'oxytocine en PPI		1168 (53,1)	2433 (49,4)	0,004	142 (47,7)	415 (47,4)	0,97
Prise en charge en post-partum immédiat							
	Médicamenteuse	96 (4,4)	204 (4,1)	0,66	17 (5,7)	52 (5,9)	0,88
	Ballonnet	1 (0,05)	1 (0,02)	0,52	0 (0)	0 (0)	1
	Complexe	0 (0)	1 (0,02)	1	0 (0)	0 (0)	1
Transfusion		11 (0,5)	10 (0,2)	0,05	5 (1,7)	4 (0,5)	0,05
Transfert maternel en réanimation		2 (0,1)	5 (0,1)	1	0 (0)	0 (0)	1
Décès maternel		0 (0)	0 (0)	1	0 (0)	0 (0)	1

* ₁ NR 1 (0,05)	* ₂ NR 4 (0,08)	* ₃ peut correspondre à des FCS ou IMG ou MFPP ou MFIU	
* ₄ NR 110 (5)	* ₅ NR 223 (4,5)	* ₆ NR 104 (4,7)	* ₇ NR 230 (4,7)
* ₈ NR 269 (12,2)	* ₉ NR 612 (12,4)	* ₁₀ NR 14 (4,7)	* ₁₁ NR 41 (4,7)
* ₁₂ NR 14 (4,7)	* ₁₃ NR 43 (4,9)	* ₁₄ NR 88 (29,6)	* ₁₅ NR 304 (34,7)
* ₁₆ n=190	* ₁₇ n=456	* ₁₈ n=92	* ₁₉ n=305
* ₂₀ Périnée intact comprend les éraillures, déchirure vaginale, déchirure para urétrale, para clitoridienne ou des grandes et petites lèvres			
Déchirure simple comprend les déchirures périnéales type 1 et 2 ou point à la fourchette			
Déchirure compliquée comprend les périnées complets ou épisiotomie			

Tableau 5: Caractéristiques de la seconde grossesse : L'accouchement

3.3.4 Le post-partum (**tableau 6**)

L'analyse du **tableau 6** concernant le post-partum, a montré que seulement 0,7% des femmes avaient eu une prescription d'acide folique dans le groupe exposé versus 0,2% dans le groupe non-exposé ($p=0,001$). Dans la sous population des patientes présentant un utérus cicatriciel, aucune différence significative n'a été retrouvée.

À l'inverse, 50,7% avaient eu une prescription de fer dans le groupe exposé, 55,5% dans le groupe non-exposé ($p=0,0001$). Dans la sous population des patientes présentant un utérus cicatriciel, aucune différence significative n'a été retrouvée.

Dans le post-partum, aucune différence significative n'a été retrouvée concernant :

- L'existence d'anémie ($Hb \leq 10g/dL$),
- Les transfusions,
- Les complications infectieuses,
- La prescription de contraception,
- La mise en place d'un allaitement maternel.

Caractéristiques observées	Population totale			Sous population		
	Grossesse rapprochée (≤ 21 mois d'intervalle) N=2200 n(%)	Groupe non-exposé (>21 mois d'intervalle) N=4928 n(%)	p	Grossesse rapprochée (≤ 21 mois d'intervalle) N=298 n(%)	Groupe non-exposé (>21 mois d'intervalle) N=875 n(%)	p
Anémie	88 (64,2) * ₁	161 (55,5) * ₂	0,09	30 (66,7) * ₃	77 (54,2) * ₄	0,14
Transfusion	6 (0,3)	19 (0,4)	0,46	3 (1)	9 (1)	0,76
Prescription d'acide folique	16 (0,7)	11 (0,2)	0,001	1 (0,3)	3 (0,3)	1
Prescription de fer	1115 (50,7)	2737 (55,5)	0,0001	157 (52,7)	510 (58,3)	0,09
Complications infectieuses	1 (0,05)	4 (0,8)	1	0 (0)	0 (0)	1
Prescription de contraception	778 (35,4)	1853 (37,6)	0,07	107 (35,9)	329 (37,6)	0,60
Allaitement maternel	1548 (70,4)	3530 (71,6)	0,27	229 (76,8)	636 (72,7)	0,16

*₁ NR 2063 (93,8)

*₂ NR 4638 (94,1)

*₃ NR 253 (84,9)

*₄ NR 733 (83,8)

Tableau 6: Caractéristiques de la seconde grossesse : Le post-partum

3.4 Caractéristiques fœtales de la seconde grossesse (tableau 7)

Concernant l'issue de grossesse : 2,4% des grossesses s'étaient conclues par des IMG dans le groupe exposé, 1,5% dans le groupe non exposé ($p=0,0008$).

Le nombre de nouveau-nés nés vivants étaient de 92,5% dans le groupe exposé versus 93,7% dans le groupe non-exposé ($p=0,05$).

Aucune différence significative n'a été retrouvée concernant les MFPP, Fausse-couche et MFIU.

Dans la sous population des femmes porteuses un utérus cicatriciel, aucune différence significative n'a été retrouvée en ce qui concerne l'issue de grossesse.

Le taux de prématurité $<32SA$ et $<37SA$ étaient augmentés dans le groupe exposé (respectivement 7,9 % vs 6,5% : $p=0,03$ et 13,3 % vs 10,5% : $p=0,0006$). Cette différence significative a été également retrouvée chez les nouveau-nés prématurés et nés vivants (respectivement $p=0,05$ et $p=0,0006$).

Le taux de prématurés $<28SA$ n'était pas significativement différent dans les deux groupes.

Dans la sous population des patientes présentant un utérus cicatriciel, aucune différence significative n'a été retrouvée.

Aucune différence significative n'a été retrouvée concernant l'Apgar <7 à 5 min.

3,9% des nouveau-nés avaient eu un $pH < 7,20$ à la naissance dans le groupe exposé vs 5,3% dans le groupe non-exposé ($p=0,01$). Aucune différence n'a été cependant retrouvée, concernant le $pH < 7$.

Aucune différence significative n'a été retrouvée en cas d'utérus cicatriciel.

Le nombre d'enfants de petits poids de naissance ($<2500g$) retrouvé dans le groupe exposé était de 7,6% vs 5,8% dans le groupe non-exposé ($p=0,006$). Dans la sous population des patientes présentant un utérus cicatriciel, aucune différence significative n'a été retrouvée.

Concernant l'hypotrophie à la naissance (10^{ème} percentile) :

- 6,2% des nouveau-nés de sexe masculin nés avant 37SA étaient en dessous du 10^{ème} percentile de la courbe de poids dans le groupe exposé vs 4,1% dans le groupe non-exposé (p=0,009).
- Avant 39SA, 12,7% était hypotrophes à la naissance dans le groupe exposé versus 8,9% dans le groupe non-exposé (p=0,0006).
- Aucune différence significative n'a été retrouvée pour les hypotrophes nés avant 28SA, 32SA et 41SA.

- 26,4% des nouveau-nés nés de sexe féminin avant 41SA étaient hypotrophes dans le groupe exposé vs 20,1% dans le groupe non-exposé (p<0,0001).
- Avant 32SA, 2,3 % étaient hypotrophes, dans le groupe exposé, 1,4 % dans le groupe non exposé (p=0,05).
- Aucune différence significative n'a été montrée pour les hypotrophes nés avant 28SA, 37SA et 39SA.

Dans la sous population des patientes présentant un utérus cicatriciel, aucune différence significative n'a été retrouvée pour les deux sexes.

Concernant la taille, dans le groupe exposé, les nouveau-nées étaient en moyenne plus petits : 49,5cm vs 49,6cm dans le groupe non-exposé (p=0,04).

Dans la sous population des patientes présentant un utérus cicatriciel, aucune différence significative n'a été retrouvée.

Dans le groupe exposé, le nombre de nouveau-nés intubés était plus important (1%) que dans le groupe non-exposé (0,5%) (p=0,02).

Aucune différence significative n'a été retrouvée en ce qui concerne les nouveau-nés ventilés.

En cas d'utérus cicatriciel, aucune différence significative n'a été retrouvée.

Aucune différence significative n'a été retrouvée en ce qui concerne les malformations congénitales.

Caractéristiques observées	Population totale				Sous population		
		Grossesse rapprochée (≤ 21 mois d'intervalle) N=2200 n(%) m ± sd	Groupe non-exposé (>21 mois d'intervalle) N=4928 n(%) m ± sd	p	Grossesse rapprochée (≤ 21 mois d'intervalle) N=298 n(%) m ± sd	Groupe non-exposé (>21 mois d'intervalle) N=875 n(%) m ± sd	p
Issue de la grossesse		* ₁	* ₂			* ₁₄	
	Vivant	2033 (92,5)	4244 (93,7)	0,05	279 (93,6)	760 (93,1)	0,77
	Mort fœtal per partum	12 (0,5)	18 (0,4)	0,39	0 (0)	6 (0,7)	0,35
	MFIU	21 (1)	26 (0,6)	0,08	2 (0,7)	4 (0,5)	0,66
	Fausse-couche	81 (3,7)	174 (3,8)	0,74	12 (4)	33 (4)	0,99
	IMG	52 (2,4)	66 (1,5)	0,008	5 (1,7)	13 (1,6)	0,87
Terme		* ₃					
	<28SA	161 (7,3)	302 (6,1)	0,06	20 (6,7)	58 (6,6)	0,96
	<32SA	174 (7,9)	319 (6,5)	0,03	21 (7)	65 (7,4)	0,83
	< 37SA	292 (13,3)	516 (10,5)	0,0006	32 (10,7)	114 (13)	0,30
	Sur né vivant	* ₄	* ₅		* ₁₅	* ₁₆	
	<28SA	7 (0,3)	7 (0,2)	0,26	1 (0,4)	2 (0,3)	1
	<32SA	16 (0,8)	17 (0,4)	0,05	2 (0,7)	8 (1,1)	1
	< 37SA	129 (6,3)	184 (4,3)	0,0006	13 (4,7)	46 (6,1)	0,39
Apgar	<7 à 5 min	14 (0,7) * ₆	17 (0,4) * ₇	0,08	6 (2,2) * ₁₇	11 (1,4) * ₁₈	0,51
pH		* ₈	* ₉		* ₁₉	* ₂₀	
	<7	1 (0,05)	11 (0,2)	0,12	1 (0,4)	8 (1)	0,46
	<7,20	75 (3,9)	236 (5,3)	0,01	27 (10)	85 (10,9)	0,68
Poids		* ₁₀	* ₁₁		* ₂₁	* ₂₂	
	<2500	159 (7,6)	273 (5,8)	0,006	19 (6,6)	83 (9,9)	0,09
	Sur né vivant	* ₄	* ₅		* ₂₃	* ₂₄	
	<2500 g	96 (4,7)	167 (3,9)	0,15	12 (4,3)	56 (7,4)	0,08
Hypotrophie <10 ^{ème} percentile							
	Sexe masculin	* ₂₇	* ₂₈		* ₃₁	* ₃₂	
	<28 SA	30 (2,8)	47 (2)	0,11	2 (1,5)	7 (1,7)	1
	<32 SA	33 (3,1)	55 (2,3)	0,16	3 (2,3)	12 (2,8)	0,97
	<37 SA	65 (6,2)	98 (4,1)	0,009	6 (4,5)	26 (6,1)	0,49
	<39 SA	134 (12,7)	212 (8,9)	0,0006	18 (13,6)	46 (10,8)	0,38
	<41 SA	265 (25,1)	561 (23,5)	0,29	32 (24,2)	104 (24,5)	0,95
	Sexe féminin	* ₂₉	* ₃₀		* ₃₃	* ₃₄	
	<28 SA	16 (1,5)	20 (0,9)	0,08	3 (2,0)	7 (1,7)	0,74
	<32 SA	24 (2,3)	32 (1,4)	0,05	4 (2,6)	10 (2,5)	0,86
	<37 SA	41 (4,0)	74 (3,2)	0,26	5 (3,3)	25 (6,1)	0,18
	<39 SA	100 (9,7)	184 (8,0)	0,10	12 (7,9)	48 (11,8)	0,19
	<41 SA	273 (26,4)	463 (20,1)	<0,0001	31 (20,4)	105 (25,7)	0,19
Taille (centimètres)		49,5 ± 2,2 * ₁₂	49,6 ± 2,2 * ₁₃	0,04	49,6 ± 2 * ₂₅	49,6 ± 2,2 * ₂₆	0,86
Réanimation							
	Ventilation	81 (3,7)	157 (3,2)	0,28	23 (7,7)	63 (7,2)	0,77
	Intubation	23 (1)	27 (0,5)	0,02	6 (2)	8 (0,9)	0,23
Malformations		33 (1,5)	53 (1,1)	0,13	7 (2,3)	13 (1,5)	0,32

* ₁ NR 1 (0,05)	* ₂ NR 400 (8,1)	* ₃ NR 1 (0,05)	
* ₄ n=2033	* ₅ n= 4244	* ₆ NR 179 (8,1)	* ₇ NR 328 (6,7)
* ₈ NR 274 (12,5)	* ₉ NR 509 (10,3)	* ₁₀ NR 101 (4,6)	* ₁₁ NR 222 (4,5)
* ₁₂ NR 223 (10,1)	* ₁₃ NR 399 (8,1)	* ₁₄ NR 59 (6,7)	
* ₁₅ n=279	* ₁₆ n=760	* ₁₇ NR 21 (7)	* ₁₈ NR 64 (7,3)
* ₁₉ NR 28 (9,4)	* ₂₀ NR 95 (10,9)	* ₂₁ NR 12 (4)	* ₂₂ NR 40 (4,6)
* ₂₃ n=279	* ₂₄ n=760	* ₂₅ NR 30 (10,1)	* ₂₆ NR 96 (11)
* ₂₇ n=1055	* ₂₈ n=2391	* ₂₉ n=1033	* ₃₀ n=2307
* ₃₁ n=132	* ₃₂ n=424	* ₃₃ n=152	* ₃₄ n=408

Tableau 7: Caractéristiques fœtales de la seconde grossesse

Quatrième partie

Discussion

4.1 Résumé des principaux résultats

Cette étude rétrospective comparative de type exposé-non exposé sur les grossesses rapprochées (2200 exposés versus 4928 non-exposés) a permis d'identifier quelques déterminants qui contribuent à la survenue de ce type de grossesse et de mettre en évidence certaines complications maternelles, fœtales et néonatales lors de la deuxième grossesse.

La sous population des patientes présentant un utérus cicatriciel a également été analysée (298 exposées versus 875 non exposées).

Concernant les facteurs de risques de présenter deux grossesses rapprochées, on retrouve dans notre étude :

- L'âge ≤ 21 ans,
- Moins de femmes âgées ≥ 35 ans,
- L'absence de profession,
- L'origine géographique : Asie et Afrique du Nord,
- Les antécédents d'IVG, de MFIU, d'IMG, d'enfants décédés,
- Moins de femmes présentant un utérus cicatriciel,
- Les antécédents de mort fœtale per-partum, de MFIU, d'IMG, de prématurités (<37SA ou <32SA ou <28SA), de petits poids de naissance lors de la première grossesse,
- La consommation de tabac lors de la première grossesse,
- L'allaitement artificiel après la première grossesse,
- Un recours à une contraception moindre après la première grossesse.

Dans la sous population des patientes avec un utérus cicatriciel :

- Plus de femmes ayant eu une ou des myomectomie(s) isolée(s),
- L'âge ≤ 21 ans,
- L'absence de profession,
- L'origine géographique : Afrique du Nord,
- La gestité ≥ 6 ,

- Les antécédents de MFIU, IMG et d'enfants décédés.

Concernant les caractéristiques de la seconde grossesse, on remarque principalement :

- Plus de grossesses spontanées,
- Plus de cerclages,
- Une prise de poids moins importante,
- Une survenue de diabète gestationnel moins fréquente,
- Plus d'hospitalisation sur motif de MAP,
- Plus de cure de corticoïdes,
- Moins de rupture prématurée des membranes,
- Une durée totale du travail plus élevée,
- Plus d'indication à l'induction au travail pour ARCF,
- Moins de césarienne avant travail,
- Plus d'oxytocine en post-partum immédiat,
- Plus de transfusion en post-partum immédiat,
- Une prescription supérieure d'acide folique en post-partum,
- Un recours moins fréquent à une supplémentation en fer en post-partum.

En cas d'utérus cicatriciel :

- Plus de grossesses spontanées,
- Une prise de poids moins importante,
- Une survenue de diabète gestationnel moins importante,
- Plus d'indication à l'induction au travail pour ARCF,
- Moins de rupture prématurée des membranes,
- Moins d'accord à l'entrée en travail,
- Plus de transfusions en post-partum immédiat.

Concernant les caractéristiques fœtales et néonatales de la seconde grossesse, on note :

- Plus d'IMG,
- Moins de nouveau-nés nés vivants,
- Plus de prématurité <32SA et <37SA,
- Moins de pH<7,20,
- Plus de nouveau-nés avec un petit poids de naissance (<2500g),

- Plus de nouveau-nés hypotrophes <37SA et <39SA chez les garçons,
- Plus de nouveau-nés hypotrophes <32SA et <41SA chez les filles,
- Plus de nouveau-nés de petite taille
- Plus de réanimation par intubation.

4.2 Discussion des résultats

Actuellement, il n'existe pas de définition consensuelle du terme « grossesse rapprochée ». La revue de la littérature effectuée précédemment a permis d'exposer différentes études qui définissaient les grossesses rapprochées avec toutes des intervalles de temps différents.

Une grande majorité des études publiées ont défini un intervalle entre deux grossesses comme étant le délai entre l'accouchement de la première grossesse et le début de la seconde. Or l'OMS, dans ses recommandations de 2005 a pris en compte le début de la première grossesse et le début de la seconde (9).

Plusieurs études ont établi cet intervalle (entre l'accouchement de la première grossesse et le début de la grossesse suivante) à 6 mois (2-6,11), d'autres à 5 mois (39) ou encore 9 mois (7) et 12 mois (12).

De plus, plus l'intervalle est court, plus les complications périnatales augmentent.

Notre étude a été donc basée selon les recommandations de l'OMS de 2005 et du CNGOF de 2012.

Hypothèse 1 : Les ATCD de pertes fœtales sur la première grossesse constituent un facteur qui serait à l'origine des grossesses rapprochées.

L'étude française de Dedecker a montré que les antécédents d'IVG ($p=0,02$), MFIU et IMG ($p<0,001$) sont augmentés dans le groupe grossesse rapprochée (délai entre les deux grossesses inférieures à 6 mois) (2).

Notre étude a retrouvé ces résultats ($p<0,0001$) mais également l'antécédent d'enfants décédés ($p<0,0001$). Ces résultats ont été également identifiés dans la sous population des utérus cicatriciels, hormis pour l'antécédent d'IVG.

Concernant la première grossesse, dans le groupe exposé, plus de grossesses s'étaient conclues par une Mort fœtale per-partum et/ou MFIU et/ou IMG ($p < 0,001$).

L'antécédent de « perte fœtale » lors de la première grossesse ou d'une grossesse plus lointaine, serait un des déterminants qui expliquerait la survenue de grossesse rapprochée. Cette observation pourrait s'expliquer par le désir d'une nouvelle grossesse pour pallier à la perte de cet enfant. Cependant, notre étude n'a pas permis d'affirmer cette relation de cause à effet.

Notre étude a permis également d'identifier d'autres déterminants, pouvant être responsables de la survenue de grossesse rapprochée.

D'après notre étude, les femmes ayant moins de 21 ans, lors de la seconde grossesse, seraient plus nombreuses dans le groupe exposé (3,5 %) vs 0,7 % dans le groupe non exposé ($p < 0,0001$), mais elles seraient moins nombreuses à avoir plus de 35 ans, respectivement 17,4 % vs 23,6 % ($p < 0,0001$). L'étude de Dedecker, a également retrouvé l'âge < 21 ans comme étant un déterminant des grossesses rapprochées ($p < 0,001$) (2). Or l'enquête américaine de 2016, avait montré que les grossesses rapprochées étaient principalement retrouvées chez les femmes de plus de 35 ans (1). Cette discordance de résultats entre notre étude et la littérature pourrait s'expliquer par la différence socio-culturelle entre ses deux pays : les américaines seraient plus sujettes à concevoir et à avoir des grossesses rapprochées plus tardivement que les françaises.

Cette même étude française (2), avait également exposé un pourcentage plus élevé de femmes célibataires dans le groupe exposé (58 %), 35 % dans le groupe non exposé ($p < 0,001$). Nous ne montrons pas de résultat significatif en ce qui concerne les femmes vivant seule. Ceci pourrait s'expliquer par la différence d'interprétation entre « mère célibataire » et « mère vivant seule ».

L'étude française de Vandembroucke publiée en 2013, a montré que 34 % des femmes étaient sans profession dans le groupe grossesse rapprochée (< 9 mois d'intervalle), 14 % dans le groupe témoin (intervalle entre 18 et 24 mois) ($p < 0,001$). Notre étude a également retrouvé cette différence significative ($p < 0,0001$). (7)

Par ailleurs, le rapport américain de 2016 a identifié le faible niveau d'étude comme déterminant de survenue de grossesse rapprochée (1), cette variable n'a pas été exploitée dans notre étude.

Les études américaines avaient énoncé un taux plus important de grossesse rapprochée chez les femmes noires (1,57). Néanmoins, le risque de nouveau-né hypotrophe lorsque l'intervalle entre les deux grossesses était inférieur à 6 mois, était principalement retrouvé chez les femmes blanches (58).

Notre étude a identifié dans le groupe exposé les femmes d'origine Asiatique et d'Afrique du nord (respectivement $p=0,004$ et $p=0,0001$).

La différence socio-culturelle pourrait justifier cette discordance de résultats entre notre étude et le rapport américain

Par ailleurs, plusieurs femmes issues de notre base de données avaient un métissage culturel, ce qui a pu biaiser nos résultats.

Dans notre étude, aucune différence significative n'a été retrouvée en ce qui concerne la gestité ≥ 6 et la parité ≥ 6 **alors** que dans l'étude française de Dedecker datant de 2006, il a été montré que 17 % des femmes avaient une gestité ≥ 6 dans le groupe grossesse rapprochée (< 6 mois) vs 5 % dans le groupe témoin (intervalle entre 18-23 mois) ($p < 0,001$) et concernant la parité ≥ 6 , respectivement 12 % vs 3 % ($p < 0,001$) (2). À l'inverse, notre étude a pu mettre en évidence une gestité et une parité globalement moins élevée dans le groupe exposé (respectivement $p=0,03$ et $p < 0,0001$). Dans l'étude de Dedecker, l'âge moyen à la seconde grossesse dans le groupe grossesse rapprochée était plus faible que dans notre étude (25,8 ans vs 29,7 ans). L'ancienneté de l'étude (1995-2001) pourrait expliquer le recul actuel de l'âge à la conception.

Concernant la première grossesse :

La revue de la littérature a permis de mettre en évidence que l'absence de prescription de contraception (7), ou l'utilisation de contraception « moins efficace » (52) constitueraient des facteurs de risque de grossesses rapprochées. Les femmes ayant eu recours à un allaitement artificiel (2) lors de la première grossesse, étaient également plus susceptibles d'avoir une grossesse rapprochée.

Notre étude a retrouvé ces résultats et a montré que les femmes avaient moins recours à une contraception en post-partum dans le groupe exposé (26 %) que dans le groupe non-

exposé (30,4%) ($p=0,0001$). De même, on a retrouvé moins d'allaitement maternel dans le groupe exposé (62,3%) que dans le groupe non-exposé (74,8 %) ($p<0,0001$).

L'absence de contraception après la première grossesse pourrait s'expliquer soit par un défaut de prescription médicale (ce qui augmenterait le taux de survenue de grossesse non désirée), soit par un souhait de la patiente d'avoir une grossesse rapprochée par la suite, cependant notre étude n'a pas permis d'établir cette relation de cause à effet. De plus, il est difficile de savoir quelle méthode et sur quelle durée les femmes qui avaient une méthode contraceptive, l'ont utilisée. En ce qui concerne l'allaitement, la protection temporairement contraceptive, explique peut-être que ces patientes étaient potentiellement moins sujettes à être de nouveau enceinte à court terme (à condition de connaître parfaitement la méthode MAMA).

Notre étude a également identifié la consommation de tabac pendant la première grossesse comme un déterminant de survenue de grossesse rapprochée ($p=0,001$), l'étude française de 2006, l'a également retrouvé ($p<0,001$) (2). Ceci pourrait peut-être s'expliquer par la corrélation connue entre tabagisme et bas niveau socio-économique.

Notre étude a permis d'exposer de nouveaux résultats.

Les femmes âgées de moins de 21 ans et plus de 35 ans lors de la première grossesse étaient plus sujettes à une grossesse rapprochée (respectivement $p<0,0001$ et $p=0,0005$). Une grossesse avant l'âge de 21 ans, souvent associé à un bas niveau socio-économique, augmenterait le risque de survenue de grossesse non désirée.

Après 35ans, nous retrouvons le même risque, peut être expliqué par le recul de l'âge actuel en France à la conception.

Notre étude a donc permis d'identifier plusieurs déterminants qui pourrait expliquer la survenue de deux grossesses rapprochées, dont l'antécédent de « perte fœtale ».

Notre hypothèse 1 peut être ainsi validée.

L'antécédent de « perte fœtale » est un des déterminants de survenue de grossesses rapprochées.

Néanmoins, aucune relation de cause à effet n'a pu être affirmée.

Hypothèse 2 : Les grossesses rapprochées sont plus sujettes à des complications qu'elles soient maternelles, fœtales ou néonatales.

Hypothèse 3 : L'utérus cicatriciel constitue un facteur de risque supplémentaire sur la survenue de ces complications dans les grossesses rapprochées.

Concernant les complications maternelles pendant la grossesse, plusieurs études (du Bangladesh, Américaine et Sud-américaine) ont identifié le risque de développer des pathologies hypertensives (HTA, pré-éclampsie) (11,12,13). Or aucune différence significative n'a été retrouvée lors de grossesses rapprochées dans notre étude. Ceci pourrait s'expliquer par la différence culturelle et la différence de prise en charge médicale, qui exposerait moins les femmes françaises à ses problèmes hypertensifs durant la grossesse avec potentiellement une prise en charge très précoce et un système de prévention très développé.

Plusieurs études internationales (7,14,17) ont montré que lors de grossesse rapprochée, les femmes étaient plus anémiées, c'est le cas notamment de l'étude française de Vandembroucke de 2012, qui avait mis en évidence un risque augmenté de 4,9 d'anémie pendant la grossesse ($p=0,001$) et un risque augmenté de 2,1 dans le post-partum ($p=0,02$) dans le groupe grossesse rapprochée (intervalle <9 mois) (7).

L'anémie lors de grossesse rapprochée s'expliquerait par le potentiel nutritionnel maternel qui n'aurait pas eu le temps de se régénérer complètement avant le début de la seconde grossesse, notamment en fer et en acide folique (19). Or le recours à une supplémentation en fer et en folates dans le post-partum de la première grossesse n'était pas significativement différent dans les deux groupes. Ces résultats expliquent peut être que dans notre étude aucune différence significative n'a été retrouvée concernant la survenue de d'anémie ni pendant la grossesse ni dans le post-partum dans notre étude.

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative sur la survenue de métrorragies. Or l'étude sud-américaine de Conde avait mis en évidence un risque augmenté de 70 % lorsque l'intervalle entre deux grossesses était inférieur ou égal à 5 mois en comparaison avec un intervalle compris entre 18 et 23 mois. La présence de métrorragies s'expliquerait par le nombre augmenté d'anomalies placentaires lors de grossesse rapprochée (10,14,19,24), notamment chez les utérus cicatriciels, par un défaut de remodelage des vaisseaux endométriaux (14,18). Là encore, notre étude n'a pas retrouvé

de différence significative concernant les anomalies placentaires (HRP, placenta previa, placenta accréta) ni dans la population totale de l'étude ni dans la sous population des femmes porteuses d'utérus cicatriciel. Ceci pourrait s'expliquer par un manque de puissance de notre étude en ce qui concerne la sous population des utérus cicatriciels (faibles taux d'anomalies d'insertion placentaires et d'HRP). (48)

Dans le post-partum immédiat, notre étude n'a pas non plus retrouvé une différence significative en ce qui concerne les hémorragies du post-partum (HPP). Ceci pourrait s'expliquer par un recours plus important à l'oxytocine dans le post-partum immédiat (PPI) qui limiterait ainsi la survenue d'HPP. En effet, notre étude a montré que 53,1% dans le groupe exposé vs 49,4% dans le groupe non-exposé avaient eu recours à l'oxytocine dans le PPI ($p=0,004$).

Plusieurs auteurs ont retrouvé un recours à la transfusion dans le post-partum plus fréquent lors de grossesse rapprochée (5,25). Notre étude a pu montrer que le taux de transfusion augmentait pendant le post-partum immédiat dans le groupe exposé (0,5%) versus 0,2% dans le groupe non exposé ($p=0,05$) et respectivement de 1,7% versus 0,5% en cas d'utérus cicatriciel ($p=0,05$). Cette différence significative n'a pas été retrouvée dans le post-partum à plus long terme.

Le risque de rupture utérine lors de grossesse rapprochée a été retrouvé dans plusieurs études internationales en cas d'utérus cicatriciels (5,10,19-23). Ce risque serait lié à la fragilité de la cicatrice de la césarienne précédente (67). Or notre étude n'a pas montré de différence significative, ni même pour les déhiscences de cicatrice, dans aucune des populations étudiées (population totale et sous population des utérus cicatriciels). Ceci pourrait s'expliquer par un manque de puissance de notre étude en ce qui concerne la sous population des utérus cicatriciels au vu du faible taux de rupture utérine. (48,49)

L'étude de Huang de 2002, avait montré que les femmes ayant un intervalle « court » entre deux grossesses seraient plus sujettes à une diminution du taux de succès d'accouchement par voie basse après une césarienne (26). Or notre étude n'a retrouvé aucune différence significative concernant la voie d'accouchement. Dans la population totale, on a pu au contraire observer un taux plus faible de césarienne avant travail dans le groupe exposé (2,4 % versus 3,4 % dans le groupe exposé) ($p=0,03$).

D'autre part, l'article français de Deneux-Tharaux datant de 2012 concernant les utérus cicatriciels, a énoncé que le risque d'infertilité sur la prochaine grossesse était augmenté après une césarienne ainsi que le risque d'hystérectomie péri-partum (48). Or notre étude a montré, que dans la sous population des femmes porteuses d'un utérus cicatriciel, 100 % des grossesses étaient spontanées dans le groupe exposé vs 97,5 % dans le groupe non exposé ($p=0,002$). Cette différence significative a été également retrouvée dans la population totale de notre étude ($p=0,0001$).

Par ailleurs, aucune hystérectomie n'a été retrouvée dans le groupe exposé.

Les grossesses rapprochées seraient également associées à un risque plus accru de survenue d'infections dans le post-partum (7,9,14,19) notamment le risque d'endométrite (14), ceci s'expliquerait par un risque accru de recolonisation au streptocoque B lors de la seconde grossesse. L'étude taiwanaise de Cheng de 2008, a conclu au fait que les femmes ayant un intervalle entre les deux grossesses inférieures à 12 mois avaient 60 % de risque d'être recolonisées par le streptocoque B, en comparaison avec les femmes ayant eu un intervalle entre les deux grossesses supérieures à 36 mois (19,40). Notre étude n'a pas retrouvé ces différences.

Aucune différence significative n'a également été retrouvée concernant le taux de prélèvement vaginal (PV) positif au streptocoque B, même si son nombre semblait augmenté dans le groupe exposé. De même, en ce qui concerne la fièvre maternelle pendant le travail (NS). On a observé que le taux de rupture artificielle des membranes (RAM) était cependant augmenté dans le groupe exposé (45,8% vs 41,3% dans le groupe non-exposé) ($p=0,0003$). À l'inverse, il existait moins de rupture prématurée des membranes (RPM) dans le groupe exposé (25,3% vs 28,5%) ($p=0,005$). Notre étude a mis également en évidence un taux plus faible de tachycardie fœtale et de liquide amniotique teinté ou méconial pendant le travail, mais aucune différence n'a été retrouvée significative.

Concernant la mortalité maternelle, l'étude sud-américaine de Condé datant de 2000, avait énoncé que les femmes ayant eu un intervalle entre les deux grossesses inférieures à 6 mois avaient un risque de mortalité augmenté de 2,5 comparé à celles ayant conçu 18-23 mois après la précédente grossesse (14). Or notre étude n'a retrouvé aucun décès maternel. Aucune différence significative n'a non plus été montrée concernant le transfert maternel en réanimation.

La variabilité des résultats entre notre étude et la revue de la littérature peut s'expliquer en outre par la différence socio-culturelle et/ou par la différence de prise en charge et de médicalisation. En effet, la revue de la littérature a mis en évidence des études françaises, américaines mais également des études de pays en voie de développement où le niveau de vie et de médicalisation sont beaucoup moins développés (Bangladesh, Amérique du sud...). Elle peut s'expliquer aussi par le manque de puissance de notre étude en comparaison avec les méta-analyses décrites dans notre revue de la littérature.

Au vu des résultats de notre étude, nous pouvons conclure que notre **hypothèse 2 n'est pas validée** concernant les complications maternelles, notamment en ce qui concerne la présence de pathologies hypertensives, d'anémie, de métrorragies pendant la grossesse ou encore d'infections dans le post-partum immédiat.

Uniquement la présence de transfusion dans le post-partum immédiat a été retrouvée significative ($p=0,05$).

La morbidité maternelle ne semble pas être augmentée lors de grossesse rapprochée dans notre étude.

D'autre part, peu de résultats significatifs ont été retrouvés dans notre sous population des femmes ayant un utérus cicatriciel. Ceci pourrait s'expliquer par un manque de puissance de notre étude ($N=298$ versus $N=875$), au vu des faibles taux notamment de rupture utérine, d'HRP ou d'anomalies d'insertion placentaire décrits dans la littérature dans cette population (48,49). Une base de données plus importante serait intéressante à analyser.

L'hypothèse 3 n'est pas validée.

Uniquement la présence de transfusion dans le post-partum immédiat a été retrouvée significative ($p=0,05$).

La morbidité maternelle ne semble pas non plus être augmentée lors de grossesse rapprochée en cas d'utérus cicatriciel.

Dans l'étude française de Dedecker, la prématurité <37SA concernait 18,8 % dans le groupe grossesse rapprochée, versus 7,6 % dans le groupe témoin ($p < 0,001$). Cette différence était également significative pour la prématurité <34SA ($p = 0,01$) (2). La méta-analyse de Conde de 2006, a estimé ce risque de prématurité à 1,4 chez les femmes ayant un intervalle entre les deux grossesses inférieures à 6 mois comparés aux grossesses espacées de 18-23 mois (6). Dans notre étude, 7,9 % des nouveau-nés avaient moins de 32SA dans le groupe exposé, 6,5 % dans le groupe non exposé ($p = 0,03$). 13,3 % étaient des nouveau-nés de moins de 37SA vs 10,5 % dans le groupe non exposé ($p = 0,0006$). Cette significativité concernant la prématurité <32SA et <37SA a été également retrouvée spécifiquement chez les nouveau-nés vivants (respectivement $p = 0,05$ et $p = 0,0006$). Aucune différence significative n'a été retrouvée dans la sous population des femmes porteuses d'un utérus cicatriciel.

Ce taux augmenté de prématurité s'expliquerait par l'apparition d'une insuffisance cervicale lorsque deux grossesses sont rapprochées. Selon l'étude de Sundtoft et al, il est nécessaire d'atteindre 12 mois pour retrouver le tonus musculaire du cervix avant de pouvoir débuter une nouvelle grossesse (19,65).

Parallèlement, 3,5 % des femmes avaient été cerclées dans le groupe exposé versus 1,9 % dans le groupe non exposé ($p < 0,0001$). 3 % des femmes avaient eu également recours à une cure de corticoïdes pendant la grossesse dans le groupe exposé vs 2,2 % dans le groupe non exposé ($p = 0,04$).

De plus, 7,1 % des femmes ont été hospitalisées pendant leur grossesse sur indication de MAP dans le groupe exposé, 4,6 % dans le groupe non exposé ($p < 0,0001$). Ceci expliquerait le taux augmenté de MAP et ainsi à posteriori de prématurité dans le groupe exposé.

Dans l'étude de Conde, le risque d'avoir un nouveau-né avec un petit poids de naissance était estimé à 1,61 chez les femmes ayant eu un intervalle entre les deux grossesses inférieures à 6 mois comparés à celles avec un intervalle compris entre 18-23 mois (6). Les résultats de notre étude ont montré que 7,6 % des nouveau-nés avaient moins de 2500g à la naissance dans le groupe exposé vs 5,8 % dans le groupe non exposé ($p = 0,006$). Aucune différence significative n'a été retrouvée en cas d'utérus cicatriciel.

Le risque de PAG/hypotrophie était évalué à 1,26 dans l'étude de Conde chez les femmes ayant eu un intervalle entre les deux grossesses inférieures à 6 mois comparés à celles avec un intervalle compris entre 18-23 mois (6). L'étude française de

Vandenbroucke en 2012, avait montré que 17 % des nouveau-nés étaient hypotrophes (<10ème percentile) à la naissance dans le groupe grossesse rapprochée vs 8 % dans le groupe témoin ($p=0,05$) (7).

Notre étude a permis de mettre en évidence une discordance concernant l'hypotrophie entre les nouveau-nés de sexe féminin et les nouveau-nés de sexe masculin. Chez les nouveau-nés de sexe masculin, le taux d'hypotrophie est augmenté dans le groupe exposé. Uniquement l'hypotrophie <39SA et <37SA étaient retrouvées significatives (respectivement $p=0,0006$ et $p=0,009$). Chez les nouveau-nés de sexe féminin, le taux d'hypotrophie est augmenté également dans le groupe exposé mais uniquement pour l'hypotrophie <41SA et <32SA (respectivement $p<0,0001$ et $p=0,05$). Aucune différence significative n'a été retrouvée dans la sous population des femmes ayant un utérus cicatriciel.

L'ensemble de ces complications (la prématurité, les petits poids de naissance ainsi que les PAG/hypotrophies) pourraient s'expliquer ainsi :

- par l'impact psychologique et physique qu'entraînent la présence d'un nouveau-né alors qu'une seconde grossesse débute.
- par une carence nutritionnelle maternelle, principalement en fer et en acide folique. Le potentiel nutritionnel n'aurait pas le temps de se régénérer complètement avant de débiter la seconde grossesse (19,60-62). Notre étude n'avait cependant pas montré de différence significative concernant le défaut de prescription en fer et en acide folique dans le post-partum de la première grossesse. Néanmoins dans le post-partum de la seconde grossesse, ce défaut de prescription en fer a été retrouvé significatif (50,7 % dans le groupe exposé vs 55,5 dans le groupe non exposé ($p=0,0001$). À l'inverse, il a été noté plus de prescription d'acide folique dans le groupe exposé (0,7% versus 0,2 % dans le groupe non exposé) ($p=0,001$).
- par une transmission verticale des infections notamment au streptocoque B, qui serait plus fréquente, lorsque deux grossesses sont rapprochées (19,40). Néanmoins, notre étude n'avait pas permis de retrouver de différence significative concernant la présence d'infection ni pendant la grossesse ni pendant le post-partum de la seconde grossesse.
- par la présence d'un allaitement maternel pour l'enfant issue de la première grossesse alors que la seconde grossesse est démarrée. Une étude péruvienne de 2003, avait montré que les enfants dont la mère allaitait pendant la grossesse avaient 125g de moins que celles qui n'allaitaient pas (14,19). Cet allaitement maternel pourrait, de ce fait, influencer la croissance et le terme du second enfant et être donc à l'origine des

PAG/hypotrophie et des nouveau-nés de petit poids de naissance sur le nouveau-né issue de la seconde grossesse. Cependant, notre étude a pu montrer qu'il existait moins d'allaitement maternel après la première grossesse : 62,3 % dans le groupe exposé vs 74,8 % dans le groupe non exposé ($p < 0,0001$).

Une grossesse rapprochée serait aussi plus sujette aux anomalies congénitales. L'étude d'Ekin et al de 2015 a estimé ce risque à 1,38 chez les femmes ayant un intervalle entre deux grossesses inférieures à 6 mois (4). Cependant notre étude a montré que le taux d'anomalies congénitales est augmenté dans le groupe exposé mais aucune différence significative n'a été retrouvée.

Le risque de pertes fœtales est augmenté lors de la seconde grossesse en cas de grossesse rapprochée. L'étude Zhou et al, de 2000 a montré que le risque de fausses couches est augmenté de 4 si la grossesse précédente s'est aussi soldée par une fausse-couche (43). Par conséquent une grossesse rapprochée serait à l'origine d'issue défavorable sur la seconde grossesse. Notre étude a permis d'identifier dans le groupe exposé un taux plus important de grossesse s'étant soldée par une IMG (2,4 % vs 1,5 % dans le groupe non exposé ($p = 0,008$)). A l'inverse, moins de nouveau-nés étaient nés vivants (92,5 % vs 93,7 % dans le groupe non exposé ($p = 0,05$)). Aucune différence significative n'a été retrouvée en cas d'utérus cicatriciel. L'augmentation d'IMG dans le groupe exposé issue de la seconde grossesse pourrait s'expliquer en outre par cette augmentation des anomalies congénitales.

Deux études similaires (de 2015 et 2000) avaient retrouvé des résultats significatifs concernant un intervalle inférieur à 6 mois et le risque de rupture prématurée des membranes (RPM). Ce risque était estimé à 1,69 (4) et 1,7 (14).

Dans notre étude, seulement 25,3 % des RPM ont été identifiées dans le groupe exposé vs 28,5 % dans le groupe non-exposé ($p = 0,005$). Cette différence significative a été également retrouvée dans la sous population des utérus cicatriciels ($p = 0,02$).

A l'inverse, dans le groupe exposé il y avait eu 45,8 % de rupture artificielle des membranes vs 41,3 % dans le groupe non exposé ($p = 0,0003$). Aucune différence significative n'a été cependant montrée chez les utérus uniquement cicatriciels (sous-population).

Cette discordance de résultats entre notre étude et la littérature peut s'expliquer par la différence d'interprétation entre la « RPM » et la « RAM » et par la différence de pratique, de protocoles en France et aux États-Unis.

Dans une étude française, il a été montré que la fréquence de nouveau-nés présentant une hypothermie néonatale était plus élevée dans le groupe cas (intervalle <9 mois) : 12 % vs 4 % dans le groupe témoin (intervalle compris entre 18-23 mois) ($p=0,04$) (7). Cependant, notre étude n'a pas pu évaluer cette variable (donnée manquante de la base de données).

Une étude brésilienne avait exposé que le risque de RCIU pendant la grossesse était de 1,38 lorsque l'intervalle entre les deux grossesses était inférieur à 6 mois (42). L'étude française de Dedecker n'avait cependant retrouvé aucune différence significative (2). Notre étude n'a pas pu évaluer cette variable (donnée manquante de la base de données).

Cette étude a permis de montrer de nouveaux résultats. 1 % des nouveau-nés étaient intubés dans le groupe exposé vs 0,5 % dans le groupe non exposé ($p=0,02$). Ceci pourrait s'expliquer par le nombre augmenté de prématurité lors de grossesses rapprochées ce qui amènerait une prise en charge de réanimation plus importante. Cependant le taux de pH <7,20 à la naissance était plus faible dans le groupe exposé (3,9 % vs 5,3 % dans le groupe non exposé ($p=0,01$)) et aucune différence significative n'a été retrouvée en ce qui concerne l'Apgar <5 à 7min.

Aucune différence significative n'a été retrouvée en ce qui concerne les nouveau-nés ventilés.

Dans la sous population des femmes porteuses d'un utérus cicatriciel, aucune différence significative n'a été également retrouvée.

Au vu des résultats de notre étude, nous pouvons conclure que notre **hypothèse 2 est validée** concernant les complications fœtales et néonatales, notamment en ce qui concerne le risque de prématurité, de petits poids de naissances, de PAG/hypotrophies et d'IMG.

La morbidité fœtale et néonatale semble être augmentée lors de grossesse rapprochée.

D'autre part, peu de résultats significatifs ont été retrouvés chez les utérus uniquement cicatriciels (sous-population de l'étude), ceci pourrait s'expliquer par un manque de puissance de l'étude (N=298 versus N=875). Une base de données plus importante serait intéressante à analyser.

L'hypothèse 3 n'est pas validée.

La morbidité fœtale et néonatale ne semble pas être augmentée lors de grossesse rapprochée en cas d'utérus cicatriciel.

4.3 Les points forts

Les études (françaises et internationales) s'intéressant aux complications maternelles, fœtales, néonatales et/ou à l'identification de facteurs de risques des grossesses rapprochées sont assez nombreuses dans la revue de la littérature (2-4,6,7,9,10,13...). Néanmoins aucune étude, analysant ces deux axes (complications et déterminants), n'a été menée en observant la sous population des femmes porteuses d'un utérus cicatriciel, ce qui donne de l'originalité à cette étude.

L'étude menée pour ce mémoire, a été faite au sein d'un même établissement (étude monocentrique), ce qui permet une certaine homogénéité des pratiques par la mise en place de protocoles précis pour chaque situation rencontrée et d'éviter par conséquent certains biais à l'étude (biais de comparabilité des groupes). La période étudiée, s'étale sur près de 16 ans, ce qui a pour avantage de permettre un recul sur les pratiques/les protocoles et de pouvoir mettre en place des mises à jour régulières concernant les grossesses rapprochées et/ou l'utérus cicatriciel (OMS en 2005 (9), CNGOF en 2012 (49), Doret et al en 2015 (8), Sentilhes et al en 2016) (68).

En comparaison avec les deux études françaises se rapportant aux conséquences périnatales et facteurs de risques (2,7), le nombre d'exposés-non exposés de notre étude est important.

En effet, l'étude de Dedecker et al de 2006 (2) a établi une base de données s'étalant sur 7 ans avec un nombre de cas estimé à 192 versus 210 pour les témoins. L'étude de Vendenbroucke et al de 2013 (7) qui s'est déroulée de 2007 à 2009, a eu 83 cas versus 166 témoins. Ce qui donne une certaine puissance à notre étude, au vu du nombre de participants recueillis (2200 vs 4928).

Notre étude a permis également d'analyser beaucoup plus de variables que les études françaises publiées (2,7)

4.4 Limites et biais

Concernant la revue de la littérature faite précédemment, l'analyse effectuée a mis en évidence plusieurs études plus ou moins comparables entre elles, en effet, les variables étudiées ou encore la définition de « grossesse rapprochée » ont pu être discordante entre les études (2,7)

Notre étude a été également sujette à plusieurs limites pouvant être à l'origine de biais. Étant une étude exposée-non exposée, ceci correspond à une étude de grade C donc soumise à de nombreux biais. Notamment celui de publication, en effet les études publiées exposent majoritairement les expériences ayant eu un résultat positif. Les résultats négatifs peuvent être ainsi minimisés.

De plus, il existe au sein de cette étude, un biais d'information lié au recueil de données car la base de données était uniquement informatisée. L'erreur de saisie en fait partie avec une base de données qui a comporté certaines données manquantes.

D'autres variables n'ont pas pu être exploitées soit car elles étaient « non interprétables » (exemple de la révision utérine : geste quasi systématique à Robert Debré ou encore de la rupture artificielle des membranes : geste maternité-dépendant), soit car les variables souhaitées n'existaient pas dans la base de données (exemple de l'hypothermie néonatale ou du statut de célibat)

Par ailleurs, il s'agit d'une étude qui s'étend sur 16 ans (de 2000 à 2016), de ce fait, il pourrait exister un biais lié au changement de pratique.

Cette étude est aussi monocentrique, par conséquent les résultats ne peuvent pas être transposables à l'échelle nationale, cette étude a donc peu de validité externe. La diversité des pratiques et de population dans les maternités de France, auraient pu montrer des résultats différents.

La diversité des résultats entre les différentes études internationales ne permet pas non plus de transposer les résultats d'un pays à l'autre.

L'étude menée est également limitée par ses issues de grossesse, en effet, notre étude peut être biaisée car toutes les issues de grossesses ont été exploitées (MFIU, fausse-couche, IMG, mort fœtale per-partum et les nés vivants). Pour certaines variables étudiées, des résultats auraient pu être biaisés. Une autre étude basée strictement sur les issues de nouveau-né né vivant montrerait peut-être des résultats différents.

De plus, l'étude est restreinte uniquement aux complications à court terme. Or il existerait des complications à long terme, décrits dans la littérature, qui n'ont pas été analysées dans cette étude. (28,30,38)

Le manque de résultats significatifs concernant la sous-population des utérus cicatriciels peut être une limite à notre étude par manque de puissance. Cependant, il est important de souligner que l'incidence des complications sur les utérus cicatriciels est très faible (0,1 à 0,5 % pour la rupture utérine, 1,2 à 1,5 % pour les HRP (48)). Une base de données plus importante serait intéressante à analyser pour retrouver une certaine significativité des résultats.

4.5 Implications et perspectives

Une étude multi variée aurait pu être intéressante à mener, elle aurait pu amener une pertinence supplémentaire à notre sujet. De plus, elle aurait pu montrer des résultats nouveaux.

Une étude plus approfondie concernant la motivation à faire des grossesses rapprochées serait également pertinente. Bien que des déterminants (ATCD de MFIU, IMG, MFPP, absence de contraception antérieure...) soient retrouvés, aucune relation de cause à effet ne peut être affirmée. La grossesse rapprochée peut être ainsi liée à ces déterminants, à une grossesse non désirée ou juste due à une motivation réelle du couple.

Par ailleurs, les résultats retrouvés dans cette étude, montre que les grossesses rapprochées n'augmentent pas la morbidité maternelle mais bien la morbidité fœtale et néonatale, même si aucune relation de cause à effet n'a pu être montrée.

L'utérus cicatriciel ne jouerait aucun impact sur la morbidité maternelle, fœtale et néonatale.

Les résultats observés dans la population de cette étude (7138 patientes) pourraient par conséquent nous amener à remettre en question les recommandations actuelles sur le délai « optimal » entre deux grossesses quel que soit l'état de l'utérus. D'autres études devraient être réalisées sur le même modèle par d'autres équipes.

Conclusion

Bien que la définition de « grossesse rapprochée » ne soit pas clairement définie dans la littérature et que sa prévalence n'est pas connue, il est important de ne pas ignorer les complications qu'elle peut engendrer.

Notre étude a pu montrer que les grossesses rapprochées sont associées à plusieurs déterminants qui majorent leurs survenues (défaut de contraception et allaitement artificiel après la première grossesse, ATCD de « perte fœtale », de prématurité et de petits poids de naissance, l'âge <21 ans, l'origine géographique : Asie et Afrique du Nord, l'absence de profession...). Néanmoins aucune relation de cause à effet n'a pu être établit.

Contrairement à la revue de la littérature effectuée, dans notre étude, les grossesses rapprochées ne semblent pas augmenter la morbidité et mortalité maternelle. Aucune différence significative n'a été retrouvée notamment en ce qui concerne la présence de pathologies hypertensives, d'anémie, de métrorragies pendant la grossesse ou encore d'infections dans le post-partum.

Uniquement la présence de transfusion dans le post-partum immédiat a été retrouvée significative ($p=0,05$).

La morbidité fœtale et néonatale semble être majorée. Les grossesses rapprochées impacteraient sur la survenue de prématurité (<32SA et <37SA), de PAG/hypotrophie et de nouveau-nés avec un petit poids de naissances. Notre étude a pu également mettre en évidence une augmentation du nombre d'IMG ($p=0,0008$) lorsque deux grossesses sont rapprochées (≤ 21 mois).

L'utérus cicatriciel ne semble cependant pas impacter sur la morbidité-mortalité maternelle, fœtale et néonatale dans notre étude.

Le délai actuel de 24 mois (entre le début de la première grossesse et le début de la seconde) recommandé par l'OMS en 2005 et le délai de 12 mois (entre l'accouchement et le début de la seconde grossesse soit 21 mois) en cas d'antécédent d'utérus cicatriciel émit par le CNGOF en 2012, ne nous semble pas complètement justifiés au vu des résultats de notre étude.

Toutefois, il semble essentiel d'informer les couples des éventuelles complications lors de grossesse rapprochée, de mettre en place une surveillance adaptée de façon à prévenir au mieux ces risques. Une prévention primaire est également possible afin de réduire cette morbidité, majoritairement fœtale et néonatale, par la mise en place d'une contraception efficace et une supplémentation en micronutriments dès le post-partum de la première grossesse.

Références bibliographiques

1. Thoma ME, Copen CE, Kirmeyer SE. Short Interpregnancy Intervals in 2014: Differences by Maternal Demographic Characteristics. NCHS Data Brief. Avr 2016;(240):1-8.
2. F.Dedecker, O.Graesslin, P.-F.Ceccaldi et al. Grossesses rapprochées : facteurs de risque et conséquences périnatales. EM-Consulte. Janv 2006;35(1):28-34.
3. Zhu B-P, Rolfs RT, Nangle BE, Horan JM. Effect of the interval between pregnancies on perinatal outcomes. N Engl J Med. 1999;340(8):589–594.
4. Ekin A, Gezer C, Taner CE, Ozeren M, Mat E, Solmaz U. Impact of interpregnancy interval on the subsequent risk of adverse perinatal outcomes. J Obstet Gynaecol Res. Nov 2015;41(11):1744-51.
5. Stamilio DM, DeFranco E, Paré E, Odibo AO, Peipert JF, Allsworth JE, et al. Short interpregnancy interval: risk of uterine rupture and complications of vaginal birth after cesarean delivery. Obstet Gynecol. Nov 2007;110(5):1075-82.
6. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermudez A, Kafury-Goeta AC. Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a meta-analysis. 295. 2006;15:1809-23.
7. Vandebroucke L, Lavoué V, Voltzenlogel M-C, Le Guellec M, Lassel L, Isly H, et al. Facteurs de risques et conséquences périnatales des grossesses rapprochées : étude cas-témoin rétrospective. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. Avr 2013;42(2):166-73.
8. Doret M. Modalités de la consultation postnatale et spécificités en cas de pathologie de la grossesse : recommandations pour la pratique clinique. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. Déc 2015;44(10):1118-26.
9. World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. Report of a WHO technical consultation on birth spacing [Internet]. 2005 [cité 28 déc 2015] p. 48. Disponible sur:

http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/WHO_RHR_07_1/en/

10. Conde-Agudelo et al. Effects of birth spacing on maternal health: a systematic review - American Journal of Obstetrics & Gynecology. Avr 2007;196(4):297-308.
11. DaVanzo J, Razzaque A, Rahman M, Hale L, Ahmed K, Khan MA, et al. The effects of birth spacing on infant and child mortality, pregnancy outcomes, and maternal morbidity and mortality in Matlab, Bangladesh. Tech Consult Rev Sci Evid Birth Spacing [Internet]. 2004 [cité 4 mai 2016]; Disponible sur: http://pdf.usaid.gov/pdf_docs/pnadt346.pdf
12. Mignini LE, Carroli G, Betran AP, Fescina R, Cuesta C, Campodonico L, et al. Interpregnancy interval and perinatal outcomes across Latin America from 1990 to 2009: a large multi-country study. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 24 sept 2015;
13. Zilberman B. Influence of short interpregnancy interval on pregnancy outcomes. Harefuah. Janv 2007;146(1):42-7, 78.
14. Conde-Agudelo A, Belizán JM. Maternal morbidity and mortality associated with interpregnancy interval: cross sectional study. BMJ. 18 nov 2000;321(7271):1255-9.
15. Ronsmans C, Campbell O. Short birth intervals don't kill women: evidence from Matlab, Bangladesh. Stud Fam Plann. Sept 1998;29(3):282-90.
16. Fortney JA, Zhang J. Maternal death and birth spacing. Stud Fam Plann. Déc 1998;29(4):436.
17. Dairo MD, Lawoyin TO. Socio-demographic determinants of anaemia in pregnancy at primary care level: a study in urban and rural Oyo State, Nigeria. Afr J Med Med Sci. sept 2004;33(3):213-7.

18. Razzaque A, Da Vanzo J, Rahman M, Gausia K, Hale L, Khan MA, et al. Pregnancy spacing and maternal morbidity in Matlab, Bangladesh. *Int J Gynecol Obstet.* avr 2005;89:S41-9.
19. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermudez A, Castaño F, Norton MH. Effects of birth spacing on maternal, perinatal, infant, and child health: a systematic review of causal mechanisms. *Stud Fam Plann.* 2012;43(2):93–114.
20. Esposito MA, Menihan CA, Malee MP. Association of interpregnancy interval with uterine scar failure in labor: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* Nov 2000;183(5):1180-3.
21. Bujold E, Gauthier RJ. Risk of Uterine Rupture Associated With an Interdelivery Interval Between 18 and 24 Months: *Obstet Gynecol.* Mai 2010;115(5):1003-6.
22. Shipp TD, Zelop CM, Repke JT, Cohen A, Lieberman E. Interdelivery interval and risk of symptomatic uterine rupture. *Obstet Gynecol.* Févr 2001;97(2):175-7.
23. Bujold E, Mehta SH, Bujold C, Gauthier RJ. Interdelivery interval and uterine rupture. *Am J Obstet Gynecol.* Nov 2002;187(5):1199-202.
24. Getahun D, Oyelese Y, Salihu HM, Ananth CV. Previous Cesarean Delivery and Risks of Placenta Previa and Placental Abruption. *Obstet Gynecol.* Avr 2006;107(4):771-8.
25. Wax JR, Seiler A, Horowitz S, Ingardia CJ. Interpregnancy interval as a risk factor for placenta accreta. *Conn Med.* Nov 2000;64(11):659-61.
26. Huang WH, Nakashima DK, Rumney PJ, Keegan KA, Chan K. Interdelivery interval and the success of vaginal birth after cesarean delivery. *Obstet Gynecol.* Janv 2002;99(1):41-4.
27. Shachar BZ, Lyell DJ. Interpregnancy interval and obstetrical complications. *Obstet Gynecol Surv.* sept 2012;67(9):584-96.

28. Ngo AD, Roberts CL, Figtree G. Association between interpregnancy interval and future risk of maternal cardiovascular disease-a population-based record linkage study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 20 oct 2015;
29. Davis EM, Babineau DC, Wang X, Zyzanski S, Abrams B, Bodnar LM, et al. Short inter-pregnancy intervals, parity, excessive pregnancy weight gain and risk of maternal obesity. *Matern Child Health J.* avr 2014;18(3):554-62.
30. Sahin Ersoy G, Giray B, Subas S, Simsek E, Sakin O, Turhan OT, et al. Interpregnancy interval as a risk factor for postmenopausal osteoporosis. *Maturitas.* Oct 2015;82(2):236-40.
31. Grisaru-Granovsky S, Gordon E-S, Haklai Z, Samueloff A, Schimmel MM. Effect of interpregnancy interval on adverse perinatal outcomes--a national study. *Contraception.* Déc 2009;80(6):512-8.
32. DeFranco EA, Ehrlich S, Muglia LJ. Influence of interpregnancy interval on birth timing. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* Déc 2014;121(13):1633-40.
33. Rodrigues T, Barros H. Short interpregnancy interval and risk of spontaneous preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Févr 2008;136(2):184-8.
34. Ball SJ, Pereira G, Jacoby P, de Klerk N, Stanley FJ. Re-evaluation of link between interpregnancy interval and adverse birth outcomes: retrospective cohort study matching two intervals per mother. *BMJ.* 2014;349:g4333.
35. de Weger FJ, Hukkelhoven CWPM, Serroyen J, te Velde ER, Smits LJM. Advanced maternal age, short interpregnancy interval, and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* mai 2011;204(5):421.e1-9.
36. Hussaini KS, Ritenour D, Coonrod DV. Interpregnancy intervals and the risk for infant mortality: a case control study of Arizona infants 2003-2007. *Matern Child Health J.* mai 2013;17(4):646-53.

37. Kallan JE. Effects of interpregnancy intervals on preterm birth, intrauterine growth retardation, and fetal loss. *Soc Biol.* Fall-Winter 1992;39(3-4):231-45.
38. Rutstein SO. Further Evidence of the Effects of Preceding Birth Intervals on Neonatal, Infant, and Under-Five-Years Mortality and Nutritional Status in Developing Countries: Evidence from the Demographic and Health Surveys. 2008 [cité 28 avr 2016]; Disponible sur: <http://dhsprogram.com/pubs/pdf/WP41/WP41.pdf>
39. Merklinger-Gruchala A, Jasienska G, Kapiszewska M. Short interpregnancy interval and low birth weight: A role of parity. *Am J Hum Biol Off J Hum Biol Council.* Oct 2015;27(5):660-6.
40. Cheng P-J, Chueh H-Y, Liu C-M, Hsu J-J, Soong Y-K, others. Risk factors for recurrence of group B streptococcus colonization in a subsequent pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2008;111(3):704–709.
41. Dolan SM. Interpregnancy interval and congenital anomalies. *Am J Obstet Gynecol.* Juin 2014;210(6):498-9.
42. Ferraz EM, Gray RH, Fleming PL, Maia TM. Interpregnancy interval and low birth weight: findings from a case-control study. *Am J Epidemiol.* Nov 1988;128(5):1111-6.
43. Zhou W, Olsen J, Nielsen GL, Sabroe S. Risk of spontaneous abortion following induced abortion is only increased with short interpregnancy interval. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* Janv 2000;20(1):49-54.
44. Getahun D, Strickland D, Ananth CV, Fassett MJ, Sacks DA, Kirby RS, et al. Recurrence of preterm premature rupture of membranes in relation to interval between pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* juin 2010;202(6):570.e1-6.
45. DeFranco EA, Seske LM, Greenberg JM, Muglia LJ. Influence of interpregnancy interval on neonatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol.* mars 2015;212(3):386.e1-9.

46. Bigelow CA, Bryant AS. Short Interpregnancy Intervals: An Evidence-Based Guide for Clinicians. *Obstet Gynecol Surv.* Juill 2015;70(7):458-64.
47. Faraggi D, Schisterman EF. The effect of a very short interpregnancy interval and pregnancy outcomes following a previous pregnancy loss. [Internet]. [cité 3 mai 2016]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov-s.frodon.univ-paris5.fr/pubmed/25246378>
48. Deneux-Tharaux C. Utérus cicatriciel : aspects épidémiologiques. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* Déc 2012;41(8):697-707.
49. CNGOF. Recommandations pour la pratique clinique: Accouchement en cas d'utérus cicatriciel [Internet]. 2012 [cité 28 déc 2015]. Disponible sur: http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/RPC_uterus_cicatriciel_2012.pdf
50. Zwart JJ, Richters JM, Öry F, de Vries JIP, Bloemenkamp KWM, van Roosmalen J. Uterine rupture in the Netherlands: a nationwide population-based cohort study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* Juill 2009;116(8):1069.
51. Fitzpatrick, Kathryn E. et al. Uterine Rupture by Intended Mode of Delivery in the UK: A National Case-Control study. 2012;9(3):1-12.
52. White K, Teal SB, Potter JE. Contraception after delivery and short interpregnancy intervals among women in the United States. *Obstet Gynecol.* Juin 2015;125(6):1471-7.
53. Heller R, Cameron S, Briggs R, Forson N, Glasier A. Postpartum contraception: a missed opportunity to prevent unintended pregnancy and short interpregnancy intervals. *J Fam Plan Reprod Health Care Fac Fam Plan Reprod Health Care R Coll Obstet Gynaecol.* Avr 2016;42(2):93-8.
54. Thiel de Bocanegra H, Chang R, Howell M, Darney P. Interpregnancy intervals: impact of postpartum contraceptive effectiveness and coverage. *Am J Obstet Gynecol.* avr 2014;210(4):311.e1-8.

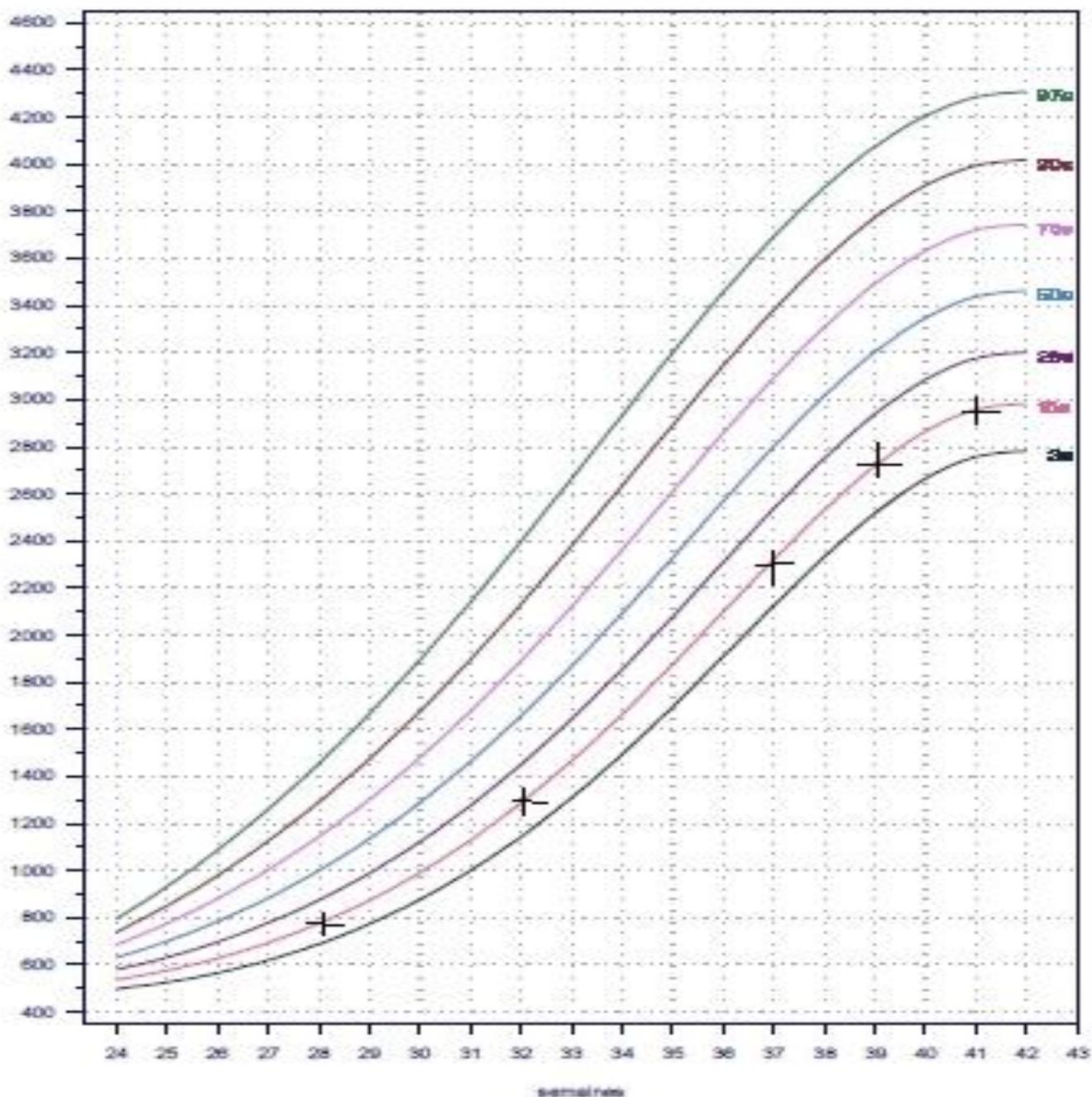
55. Raj A, McDougal L, Rusch MLA. Effects of young maternal age and short interpregnancy interval on infant mortality in South Asia. *Int J Gynecol Obstet.* Janv 2014;124(1):86-7.
56. Auger N, Daniel M, Platt RW, Luo Z-C, Wu Y, Choinière R. The joint influence of marital status, interpregnancy interval, and neighborhood on small for gestational age birth: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2008;8:7.
57. James AT, Bracken MB, Cohen AP, Saftlas A, Lieberman E. Interpregnancy interval and disparity in term small for gestational age births between black and white women. *Obstet Gynecol.* Janv 1999;93(1):109-12.
58. Atreya MR, Muglia LJ, Greenberg JM, DeFranco EA. Racial Differences in the Influence of Interpregnancy Interval on Fetal Growth. *Matern Child Health J.* 30 juill 2016;
59. Marie E Thoma, Ph.D., Casey E. Copen et al. Short interpregnancy intervals in 2014: Differences by maternal demographic characteristics. avr 2016 [cité 4 mai 2016];(240). Disponible sur: <http://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db240.pdf>
60. Scholl TO, Johnson WG. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr.* mai 2000;71(5 Suppl):1295S-1303S.
61. King JC. The risk of maternal nutritional depletion and poor outcomes increases in early or closely spaced pregnancies. *J Nutr.* mai 2003;133(5 Suppl 2):1732S-1736S.
62. Smits LJ, Essed GG. Short interpregnancy intervals and unfavourable pregnancy outcome: role of folate depletion. *The Lancet.* 2001;358(9298):2074–2077.
63. van Eijsden M, Smits LJM, van der Wal MF, Bonsel GJ. Association between short interpregnancy intervals and term birth weight: the role of folate depletion. *Am J Clin Nutr.* Juill 2008;88(1):147-53.

64. Nilsen RM, Mastroiacovo P, Gunnes N, Alsaker ER, Bjørke-Monsen AL, Eussen SJPM, et al. Folic acid supplementation and interpregnancy interval. *Paediatr Perinat Epidemiol.* Mai 2014;28(3):270-4.
65. Sundtoft I. Cervical Collagen Concentration within Fifteen Months after Delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(1).
66. Marquis GS, Penny ME, Diaz JM, Marín RM. Postpartum consequences of an overlap of breastfeeding and pregnancy: reduced breast milk intake and growth during early infancy. *Pediatrics.* avr 2002;109(4):e56-e56.
67. Ait-Allah A, Abdelmonem A, Rasheed S. Pregnancy spacing after primary Cesarean section: Its impact on uterine scar strength and mode of delivery. *Int J Gynecol Obstet.* oct 2009;107:S435.
68. Sentilhes L, Sénat M-V, Ancel P-Y, Azria E, Benoist G, Blanc J, et al. Recommandations pour la pratique clinique : prévention de la prématurité spontanée et de ses conséquences (hors rupture des membranes) — Texte des recommandations (texte court). *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* Déc 2016;45(10):1446-56.

Annexes

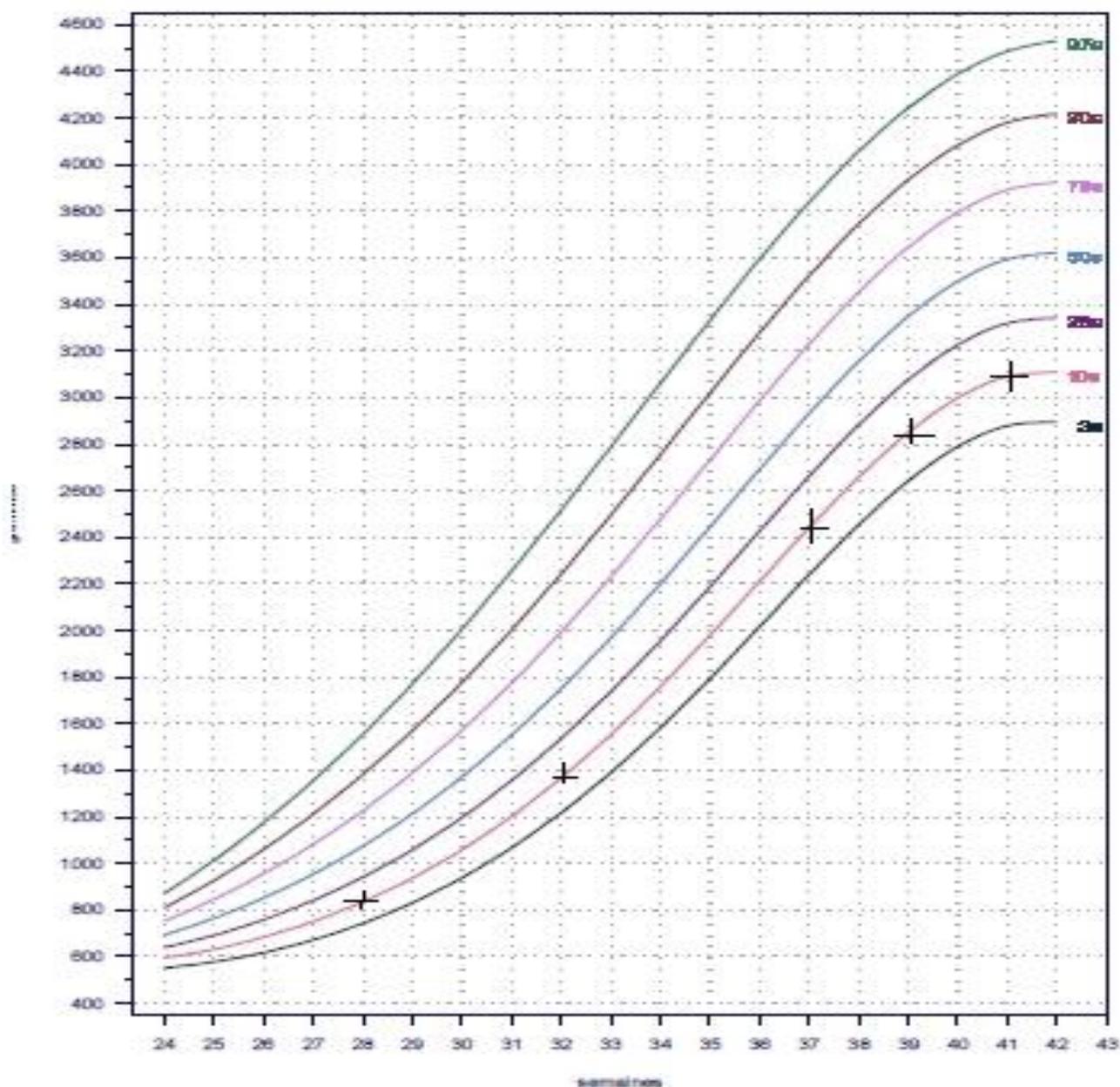
Annexe I : Courbe de croissance chez les filles (AUDIPOD)

POIDS DES FILLES



Annexe II : Courbe de croissance chez les garçons (AUDIPOD)

POIDS DES GARÇONS



Les grossesses rapprochées

Facteurs de risques et conséquences maternelles, fœtales et néonatales

Résumé

Le délai optimal entre deux grossesses qui permettrait d'éviter des complications maternelles, fœtales ou néonatales n'est pas connu. Un délai trop court entre deux grossesses pourrait être délétère. On retrouve dans la littérature des facteurs de risques de ces grossesses rapprochées.

Objectif : Identifier les éventuelles complications maternelles, fœtales et néonatales dans une population de patientes présentant ou non un utérus cicatriciel et définir les facteurs de risques de survenue de ces grossesses rapprochées.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'étude rétrospective comparative monocentrique, de type exposé-non exposé, réalisée au sein d'une maternité parisienne de niveau III (Robert-Debré) entre janvier 2000 et juillet 2016 chez les patientes qui ont accouché avec un intervalle ≤ 21 mois entre deux grossesses (délai entre le début de la première grossesse et le début la seconde).

Résultats : Les principaux déterminants indépendants de grossesses rapprochées sont : l'âge ≤ 21 ans, l'absence de profession, les antécédents de « pertes fœtales », de prématurité, de nouveau-nés avec un petit poids de naissance, l'origine géographique. Le tabac ainsi que l'allaitement artificiel et l'absence de contraception dans le post-partum sont des déterminants retrouvés lors de la première grossesse.

Un intervalle court entre les grossesses est associé à un risque significativement plus élevé de transfusion maternelle dans le post-partum immédiat, de prématurité, d'enfant de petit poids de naissance, d'hypotrophie, de réanimation néonatale et d'IMG.

Conclusion : Les délais de 24 mois émis par l'OMS et de 12 mois en cas d'utérus cicatriciel par le CNGOF sont partiellement justifiés du fait de la morbidité fœtale et néonatale accrus. Toutefois, il semble possible de prévenir cette morbidité par l'information des couples, la correction des facteurs de risques et par la mise en place d'une surveillance adaptée.

Mots-clés : grossesse rapprochée, facteurs de risques, déterminants, complications, prématurité, petit poids de naissance, hypotrophie

Closely-spaced pregnancies

Risk factors and maternal, fetal and neonatal consequences

Abstract

The optimum time between two pregnancies which would allow to avoid maternal, fetal or neonatal complications is unknown. A too short period between two pregnancies could be deleterious. We find in the literature risk factors of these closely-spaced pregnancies.

Objective: Identify eventual maternal, fetal and neonatal complications in a patient population presenting or not a scar womb and define the risk factors for the onset of these closely-spaced pregnancies.

Materials and methods: It is a retrospective monocentric comparative case-control study, realized in a level 3 Parisian maternity (Robert-Debré) between January 2000 and July 2016 and including patients who gave birth at a time interval which is equal to or less than 21 months between two pregnancies (period between the beginning of the first and the second pregnancy).

Results: The main determinant, independent from closely-spaced pregnancies are: age equal to or less than 21 years old, the lack of profession, the histories of " fetal loss ", prematurity, newborn children with a small born weight, the geographical origin. The tobacco as well as the artificial feeding and the lack of contraception in post-partum are determinants found during the first pregnancy.

A short period between pregnancies is associated with a significant higher risk of maternal transfusion in the immediate post-partum, prematurity, child with small born weight, hypotrophy, neonatal resuscitation and medical termination.

Conclusion: A period of 24 months issued by the WHO and of 12 months for the CNGOF in case of scar womb are partially justified because of the increase of fetal and neonatal morbidity. However, it seems possible to prevent this morbidity by giving the couples information, correcting the risk factors and introducing an adapted monitoring.

Keywords: Closely-spaced pregnancies, risk factors, complications, determinants, prematurity, child of small born weight, hypotrophy