



HAL
open science

Facteurs pronostiques maternels de complications obstétricales des grossesses obtenues par FIV : mise au point d'un outil de dépistage par nomogramme

Alice Portal

► **To cite this version:**

Alice Portal. Facteurs pronostiques maternels de complications obstétricales des grossesses obtenues par FIV : mise au point d'un outil de dépistage par nomogramme. Gynécologie et obstétrique. 2018. dumas-01957690

HAL Id: dumas-01957690

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01957690>

Submitted on 17 Dec 2018

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.

**Facteurs pronostiques maternels de complications obstétricales
des grossesses obtenues par FIV.
Mise au point d'un outil de dépistage par nomogramme.**

M É M O I R E

**Présenté et publiquement soutenu devant
L'ÉCOLE DE MAÏEUTIQUE DE MARSEILLE**

Le 18 Avril 2018

Par Madame Alice PORTAL

Née le 28 novembre 1994 à Marseille (13)

Pour obtenir le Diplôme d'État de Sage-Femme

Promotion 2014/2018

Membres du Jury du Mémoire :

Madame le Professeur COURBIERE Blandine

Directeur

Madame COMTE Florence

Sage-Femme Enseignante EU3M

Madame PETTAZZONI Sandrine

Sage-Femme Expert

AIX MARSEILLE UNIVERSITE

Ecole Universitaire de Maïeutique Marseille Méditerranée

**Facteurs pronostiques maternels de complications obstétricales des
grossesses obtenues par FIV.**

Mise au point d'un outil de dépistage par nomogramme.

PORTAL Alice

Née le 28/11/1994

Mémoire présenté pour l'obtention du Diplôme d'état de Sage-Femme

Année universitaire 2017-2018

Validation 1ère session 2018 : oui non

Mention : Félicitations du Jury

Très bien

Bien

Assez bien

Passable

Validation 2ème session 2017 : oui non

Mention :

Visa et tampon de l'école

**Facteurs pronostiques maternels de complications obstétricales des
grossesses obtenues par FIV.**

Mise au point d'un outil de dépistage par nomogramme.

M É M O I R E

Présenté et publiquement soutenu devant

L'ÉCOLE DE MAÏEUTIQUE DE MARSEILLE

Le 18 Avril 2018

Par Madame Alice PORTAL

Née le 28 novembre 1994 à Marseille (13)

Pour obtenir le Diplôme d'État de Sage-Femme

Promotion 2014/2018

Membres du Jury du Mémoire :

Madame le Professeur COURBIERE Blandine

Directeur

Madame COMTE Florence

Sage-Femme Enseignante EU3M

Madame PETTAZZONI Sandrine

Sage-Femme Expert

Remerciements

Au Professeur Blandine Courbière,

Pour m'avoir proposé ce sujet passionnant et avoir accepté de diriger ce travail de recherche. Je me suis surpassée grâce à votre motivation, votre dynamisme, votre bonne humeur et l'envie que vous me donnez d'aller toujours plus loin. Merci de m'avoir fait confiance en me donnant ce sujet et d'avoir rendu ce travail si enrichissant.

Au statisticien Anderson Dieudonne Loundou,

Pour son implication dans la réalisation des analyses statistiques, sa présence et son soutien infaillibles à chacun de mes appels à l'aide.

Au médecin biologiste Odile Lacroix-Paulmyer,

Pour son aide précieuse dans la collecte des données.

A l'équipe entière du CPMA de Marseille,

Pour leur réponses patientes à chacune de mes questions, leur disponibilité et leur bienveillance à mon égard. Merci d'avoir contribué à ma formation dans un domaine qui m'était alors inconnu.

Au corps enseignant de l'EU3M,

Pour leur encadrement au cours de ces 4 années d'études.

A Manon Bourbousson,

Pour son aide technique à la traduction anglaise malgré sa charge de travail pour son doctorat à l'université de Nottingham.

A ma mère,

Pour son soutien indéfectible et son amour inconditionnel. Je ne te remercierais jamais assez de me porter à bout de bras quand je n'y arrive plus et de rester à mes côtés dans chacun de mes projets. Merci d'être mes parents à toi seule et de me soutenir quand le stress me rend insupportable.

A mon frère,

Pour sa présence, son humour et son amour qui m'ont aidée dans les moments parfois difficiles de ce travail de recherche.

A mes amis et à la Sage Fem'ily,

Pour leur grain de folie, leur soutien et tous ces moments passés ensemble qui rendent ma vie lumineuse.

SOMMAIRE

Glossaire	2
Résumé	3
Introduction	5
Matériel et méthodes	7
Résultats	10
Discussion	18
Conclusion	24
Références	25
Annexe	27

GLOSSAIRE

AMH : Hormone Anti-Mullérienne

AMP : Aide Médicale à la Procréation

AP : Accouchement Prématuro

CPMA : Centre de Procréation Médicale Assistée

DG : Diabète Gestationnel

ENP : Enquête Nationale Périnatale

FIV : Fécondation In vitro

FIV-ICSI : Fécondation In vitro avec Injection Intra-Cytoplasmique de Spermatozoïde

HRP : Hématome Rétro-Placentaire

IC : Intervalle de Confiance à 95 %

IMC : Indice de Masse Corporelle

MAP : Menace d'Accouchement Prématuro

OR : Odd Ratio

PAG : Petit poids pour l'Age Gestationnel

RCIU : Retard de Croissance Intra Utérin

SOGC : Société Obstétrique et Gynécologie du Canada

TEC : Transfert d'Embryon Congelé

RESUME

Introduction : Il a été montré une augmentation des complications obstétricales dans les grossesses obtenues par FIV, avec près de 40 % de complications observées dans notre centre d'AMP. L'objectif principal de notre étude a été d'établir les facteurs pronostiques maternels qui influencent le devenir de ces grossesses afin de dépister les futures grossesses à risque obtenues par FIV en vue de personnaliser la surveillance obstétricale de ces femmes.

Méthodes : Nous avons conduit une étude de cohorte non expérimentale monocentrique rétrospective. Nous avons colligé tous les cas de femmes enceintes de plus de 22 SA après FIV au Centre de PMA de l'Hôpital de La Conception entre le 1er Janvier 2012 et le 31 Décembre 2015. Nous avons étudié toutes les caractéristiques maternelles et les issues de grossesses, afin de déterminer par analyse multivariée les facteurs pronostiques de grossesses à risques.

Résultats : Le devenir de 498 grossesses a été étudié. Les facteurs maternels les plus significativement responsables de complications obstétricales étaient l'âge maternel supérieur à 40 ans (OR 3,0 [95% CI 1,30-7,09] P = 0,10), le tabagisme maternel quotidien supérieur à 10 cigarettes (OR 7,1 [95% CI 1,22-41,74] P = 0,029), l'obésité maternelle (OR 2,2 [95% CI 1,19-4,07] P = 0,012), l'endométriose de stade 3 et 4 (OR 6,4 [95% CI 1,52-27,04] P = 0,011 et le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (OR 5,7 [95% CI 1,29-24,74] P = 0,021). Cette augmentation des risques a été montrée indépendamment du type de grossesse (unique ou gémellaire) et a permis l'élaboration de 2 nomogrammes.

Conclusion : Nous avons mis en évidence un lien entre certains facteurs maternels et l'augmentation des risques de complications obstétricales des grossesses obtenues par FIV. Le dépistage de ces facteurs lors d'une consultation pré-conceptionnelle rigoureuse est essentiel pour identifier les grossesses à risque de complications et adapter la surveillance obstétricale.

Mots-clés : FIV, grossesse, complications, obstétrique, nomogramme.

INTRODUCTION

L'agence de bio-médecine(1) estime qu'un couple sur 7 consulte un médecin pour des difficultés à concevoir un enfant et qu'un couple sur 10 a recours à une aide médicale à la procréation. En France, 24 839 naissances soit 3% des nouveau-nés sont issues de l'AMP chaque année(2). Cette population de nouveau-nés semble plus exposée aux complications obstétricales. Dans une étude précédemment réalisée dans notre centre, Castelli et *al.*(3) ont établi que 40 % des grossesses obtenues par FIV étaient marquées par des complications obstétricales et 31 % nécessitaient une hospitalisation. Qin et *al.*(4) ont recommandé aux obstétriciens de considérer ces grossesses comme étant à haut risque. Dans leur méta-analyse, ils avaient montré que les grossesses issues de l'AMP avaient un taux de complications obstétricales plus élevé, notamment une élévation du taux d'hypertension artérielle, de diabète, de placenta praevia, d'hématome rétro-placentaire, de métrorragies, d'hémorragie de la délivrance, d'anomalies de la quantité de liquide amniotique et de césarienne. Raatikainen et *al.*(5) ont montré que les caractéristiques maternelles tels que l'âge, l'IMC, le tabagisme, le diabète, la nulliparité et la présence d'utérus cicatriciel étaient des facteurs de mauvais pronostic en comparant le devenir des grossesses obtenues par AMP avec celles obtenues spontanément. Palomba et *al.*(6) et Pinborg et *al.*(7) ont montré le lien de certains paramètres des techniques d'AMP avec des issues obstétricales et périnatales défavorables. D'après leurs études, la quantité d'ovocytes ponctionnés supérieure à 20 augmenterait le risque de prématurité et de PAG. D'autre part, le transfert de deux embryons par rapport au transfert d'embryon unique augmenterait le risque de prématurité et le transfert embryonnaire au stade blastocyste par rapport au stade J2-J3 celui de risque de placenta praevia et d'HRP.

Le transfert d'embryons frais par rapport au transfert d'embryons congelés augmenterait le risque d'hémorragie génitale, de prématurité et de mortalité périnatale. Bien qu'il ait été déjà établi que les grossesses issues de l'AMP étaient plus à risque obstétrical, les facteurs pronostiques liés aux caractéristiques des patientes bénéficiant d'une FIV ont été peu étudiés. L'objectif principal de notre étude a été d'établir les facteurs pronostiques maternels qui influencent le devenir de ces grossesses afin de dépister les futures grossesses à risque obtenues par FIV en vue de personnaliser la surveillance obstétricale de ces femmes.

MATERIEL ET METHODES

Nous avons mené une étude de cohorte monocentrique rétrospective sur les grossesses obtenues par FIV et FIV-ICSI dans le Centre d'AMP de l'Hôpital de la Conception à Marseille entre le 1er janvier 2012 et le 31 décembre 2015. Notre recueil de données a été réalisé entre le 21 février 2017 et le 21 août 2017 après avoir développé la grille de recueil, réalisée à partir d'une étude bibliographique approfondie de la littérature médicale.

Seules les grossesses obtenues par FIV et FIV-ICSI intraconjugales ont été incluses car celles issues de dons ont des complications obstétricales propres bien décrites avec un risque important d'hypertension artérielle gravidique et de pré-éclampsie, d'anomalies du liquide amniotique, de rétention placentaire et d'hémorragie du postpartum(8). Les grossesses étudiées avaient été obtenues après transfert d'embryon frais ou d'embryon congelé.

Les critères d'inclusion ont été définis dans une tentative d'obtenir une population cible correspondant le mieux à l'objectif principal de notre étude.

Chaque année en France, tous les centres d'AMP doivent rapporter leurs données médicales et scientifiques concernant les activités de l'année passée à l'Agence de la bio-médecine(1), agence surveillée par le Ministère français des Solidarités et de la Santé. Au début de chaque procédure d'AMP, le consentement éclairé écrit des patients est demandé et signé. Il indique que leurs données médicales peuvent être utilisées pour l'analyse statistique nationale ainsi que dans notre centre. Chaque année, les sages-femmes appellent les couples qui ont bénéficié de l'assistance de

notre centre pour recueillir le résultat de grossesse et rassembler les données obstétricales.

Les données descriptives maternelles et le résultat des grossesses ont été colligées à partir des dossiers médicaux individuels enregistrés dans le logiciel MediFirst. Ces données ont été anonymisées avant l'analyse statistique. Après la conduite d'une revue de la littérature médicale sur les facteurs qui influencent le déroulement et l'issue des grossesses obtenues par AMP, nous avons conçu une enquête concernant leurs facteurs de mauvais pronostic.

Ces données ont été renseignées de la manière suivante :

- **Caractéristiques des patients** : âge des parents (maternel et paternel(9)), IMC, statut tabagique, oligoazotéatospermie, obstruction tubaire, malformation utérine, endométriose (classée en 4 stades), endométriome, fibrome utérin(10), syndrome des ovaires polykystiques et syndrome d'hyperstimulation ovarienne.
- **Caractéristiques de l'infertilité** : gestité, parité, taux d'AMH (ng/ml), cause et durée de la période d'infertilité précédant la grossesse, métrorragies du premier trimestre, nombre de tentatives de FIV, ICSI et TEC, quantité d'ovocytes ponctionnés, date et conditionnement frais ou congelé du transfert
- **Issues de la grossesse** : simple ou gémellaire et voie d'accouchement. Nous avons utilisé les définitions du dictionnaire médical de l'Académie de Médecine pour les complications obstétricales suivantes : métrorragies du troisième trimestre, hypertension artérielle, diabète gestationnel, cholestase gravidique, placenta praevia, hématome rétro-placentaire, rupture prématurée des membranes, menace d'accouchement prématuré, retard de croissance intra-utérin, syndrome de vanishing twins, accouchement prématuré et hémorragie de la délivrance. L'annexe

1 détaille les définitions des complications précitées. Les grossesses ont été considérées comme pathologiques lorsqu'une anomalie maternelle ou fœtale avérée a occasionné des complications pour son évolution. Toute grossesse ayant eu au moins une des complications obstétricales précitées a été considérée comme pathologique.

Analyses statistiques

L'étude statistique a été réalisée avec le logiciel SPSS (SPSS, Inc., Chicago, IL). Les résultats quantitatifs ont été présentés sous la forme de moyenne \pm écart-type et les résultats qualitatifs sous forme d'effectif et du pourcentage correspondant. Le test Chi-2 a été utilisé pour comparer des variables qualitatives entre les différents groupes. Le test T de student a été utilisé pour comparer les moyennes entre elles. Nous avons décidé de tester 4 complications obstétricales en particulier car elles étaient les plus représentées dans notre population : diabète gestationnel, retard de croissance intra-utérin, rupture prématurée des membranes et menace d'accouchement prématuré. Nous avons utilisé la régression logistique pour faire l'analyse multivariée et les odd ratio sont présentés avec leurs intervalles de confiance. Nous avons construit 2 nomogrammes à partir des variables significatives du modèle multivarié : un premier prédisant les complications obstétricales chez toutes les grossesses de l'étude et un deuxième prédisant les complications obstétricales chez les grossesses simples. Ils permettent d'évaluer visuellement l'importance de chacune des variables prédictives dans la probabilité d'avoir une grossesse pathologique. Les résultats ont été considérés significatifs pour $p < 0,05$.

RESULTATS

Caractéristiques générales de la population

Pendant la période de l'étude, 516 grossesses avec accouchement après 22 SA ont obtenues dans les registres du CPMA. Parmi cette population, 11 patientes ont été perdues de vue et 7 avaient des dossiers médicaux incomplets. Au total, 498 grossesses ont été incluses à l'étude.

L'âge moyen des patientes était $32,1 \pm 4,4$ ans après une durée moyenne d'infertilité à la prise en charge de $4,4 \pm 2,6$ années et après 2 ± 1 tentatives de FIV, ICSI et TEC. L'IMC moyen était de $24,4 \pm 5,2$ avec 17 % de patientes en surpoids ($n = 85$) et 15 % de patientes obèses ($n = 72$). Concernant le tabagisme, 30 % des patientes fumaient ($n = 143$) dont 13 % ($n = 64$) avaient une consommation qui dépassait 10 cigarettes quotidiennes.

Les étiologies d'infertilité maternelles les plus répandues ont été le syndrome des ovaires polykystiques (10 %, $n = 50$), les endométriomes (10 %, $n = 50$), l'endométriose sans distinction de stade de gravité (13 %, $n = 66$), et les obstructions tubaires (26 %, $n = 126$). Parmi ces facteurs maternels, l'endométriose de stade 3 et 4 est la caractéristique d'infertilité la plus significativement responsable de grossesses pathologiques. Le taux de FIV-ICSI réalisé pour infertilité masculine était de 38 % ($n = 186$). Un syndrome d'hyperstimulation ovarienne avait marqué le début de grossesse chez 17 % des femmes ($n = 82$).

Les grossesses avaient été obtenues pour 40 % d'entre elles par FIV ($n = 201$), par FIV-ICSI pour 38 % ($n = 186$) et après TEC pour 21 % ($n = 104$).

Parmi toutes les grossesses, 79 % (n = 394) étaient uniques et 21 % (n = 104) étaient gémellaires. Parmi l'ensemble de ces grossesses, 39 % (n = 193) ont eu des complications obstétricales dont les plus représentées étaient : rupture prématurée des membranes (6 %, n = 30), retard de croissance intra-utérin (7 %, n = 36), diabète gestationnel (8 %, n = 42) et menace d'accouchement prématuré (15 %, n = 74). Les accouchements étaient majoritairement par voie basse avec un taux de 64 % (n = 316) et 36 % de césariennes (n = 181).

Complications obstétricales générales de la population

Le tableau 1 résume les caractéristiques de la population de notre étude ayant un lien avec le risque de grossesses pathologiques. Lorsque les patientes présentaient ces caractéristiques une augmentation significative du taux de grossesses pathologiques était observée, en dehors de l'âge maternel supérieur à 40 ans. Pour cette caractéristique, la valeur faible de P montre néanmoins une tendance à l'augmentation du risque de complications obstétricales lorsque l'âge maternel est supérieur à 40 ans.

Caractéristiques de la population	Paramètres	Grossesses pathologiques	P
Âge Maternel	Inférieur à 40 ans (n = 470)	38% (n = 179)	0,200
	Supérieur à 40 ans (n = 28)	50% (n = 14)	
Obésité	Absence IMC < 30 (n = 392)	35,7% (n = 140)	0,022
	Présence IMC > 30 (n = 72)	50% (n = 36)	
Tabagisme Maternel	Actif et inférieur à 10 cigarettes par jour (n = 79)	30,4% (n = 24)	0,043
	Actif et supérieur à 10 cigarettes par jour (n = 64)	47% (n = 30)	
Endométriose	Absence (n = 426)	37% (n = 157)	0,038
	Stade III (n = 16)	62,5% (n = 10)	
	Stade IV (n = 25)	56% (n = 14)	
Type de grossesse	Unique (n = 394)	32% (n = 124)	0,001
	Gémellaire (n = 104)	66% (n = 69)	
Transfert d'embryon	Unique (n = 148)	30% (n = 44)	0,007
	Double (n = 350)	43% (n = 149)	

Tableau 1 : Caractéristiques de la population de l'étude augmentant le taux de grossesses pathologiques après FIV et FIV-ICSI.

Complications obstétricales et grossesses simples

Tous paramètres égaux par ailleurs, l'âge maternel avancé supérieur à 40 ans (OR 3,0 [95% CI 1,30-7,09] P = 0,10) et l'obésité maternelle (OR 2,2 [95% CI 1,19-4,07] P = 0,012) apparaissaient significativement comme facteurs de mauvais pronostic sur le devenir de ces grossesses en multipliant respectivement par 3 et par 2,2 le risque de complications obstétricales.

Complications obstétricales et grossesses gémellaires

La présence de grossesses gémellaires (OR 3,8 [95% CI 1,49-9,99] P = 0,005) était le facteur le plus pourvoyeur de complications obstétricales, en multipliant ce risque par 3,8.

Grossesses issues de l'AMP et diabète gestationnel

Le risque de diabète gestationnel augmentait avec le rang de la tentative de FIV-ICSI (OR 1,5 [95% CI 1,01-2,32] P = 0,048). Ainsi, un antécédent d'échec de FIV-ICSI multipliait par 1,5 le risque d'avoir un diabète gestationnel.

Grossesses issues de l'AMP et rupture prématurée des membranes

Le statut tabagique maternel supérieur à 10 cigarettes par jour (OR 7,1 [95% CI 1,22-41,74] P = 0,029) augmentait le risque de rupture prématurée des membranes en le multipliant par 7 par rapport aux femmes non tabagiques ou qui fumaient moins de 10 cigarettes par jour.

Grossesses issues de l'AMP et menace d'accouchement prématuré

Le risque de menace d'accouchement prématuré était augmenté significativement par 4 facteurs : le nombre croissant de tentatives de FIV (OR 1,6 [95% CI 1,05-2,41] P = 0,029), le statut tabagique maternel supérieur à 10 cigarettes

par jour (OR 3,8 [95% CI 1,31-10,72] P = 0,013), la présence d'une malformation utérine (OR 5,0 [95% CI 1,29-19,33] P = 0,020), et l'endométriose de stade III et IV (OR 6,4 [95% CI 1,52-27,04] P = 0,011). Ils augmentaient le risque de MAP en le multipliant respectivement par 2, 4, 5 et 6.

Grossesses issues de l'AMP et retard de croissance intra-utérin

Le tabagisme maternel (OR 8,2 [95% CI 1,64-40,88] P = 0,010), le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (OR 5,7 [95% CI 1,29-24,74] P = 0,021) et l'âge paternel avancé (OR 1,1 [95% CI 1,01-1,21] P = 0,046) augmentaient le risque de survenue d'un retard de croissance intra-utérin. Le tabagisme maternel multipliait ce risque par 8 et l'hyperstimulation ovarienne le multipliait par 6.

Le tableau 2 résume les facteurs de risques significatifs pourvoyeurs de complications obstétricales dans les 6 classes de la population de notre étude : les grossesses simples, les grossesses gémellaires, les grossesses marquées par un diabète gestationnel, les grossesses marquées par une rupture prématurée des membranes, les grossesses marquées par une menace d'accouchement prématuré et les grossesses marquées par un retard de croissance intra-utérin. Une première analyse univariée a été conduite afin de détacher les facteurs ayant une tendance à l'augmentation des grossesses pathologiques et une seconde analyse multivariée a permis de mettre en évidence les facteurs cliniques significatifs.

Classes de la population étudiée	Facteurs de risques	P	OR	IC	P
Grossesses simples	Age maternel supérieur à 40 ans	0,026[1]	3,0	[1,30-0,79]	0,010 [2]
	Obésité maternelle	0,027[1]	2,2	[1,19-4,07]	0,012 [2]
Grossesses gémellaires	Gémellité	0,001[1]	3,8	[1,49-9,99]	0,005 [2]
Diabète gestationnel	Rang élevé de tentatives de FIV-ICSI	0,021[1]	1,5	[1,01-2,32]	0,048 [2]
Rupture prématurée des membranes	Tabagisme maternel supérieur à 10 cigarettes/jour	0,197[1]	7,1	[1,22-41,74]	0,029 [2]
	Rang élevé de tentatives FIV	0,044[1]	1,6	[1,05-2,41]	0,029 [2]
Menace d'accouchement prématuré	Tabagisme maternel quotidien supérieur à 10 cigarettes	0,032[1]	3,8	[1,31-10,72]	0,013 [2]
	Malformation utérine	0,019[1]	5,0	[1,29-19,33]	0,020 [2]
	Endométriose	0,057[1]	6,4	[1,52-27,04]	0,011 [2]
	Tabagisme maternel	0,168[1]	8,2	[1,64-40,88]	0,010 [2]
Retard de croissance intra-utérin	Syndrome d'hyperstimulation ovarienne	0,023[1]	5,7	[1,29-24,74]	0,021 [2]
	Age paternel	0,196[1]	1,1	[1,01-1,21]	0,046 [2]

Tableau 2 : Facteurs de risques significatifs des grossesses à risques obtenues par AMP dans chaque population après analyse univariée [1] et multivariée [2].

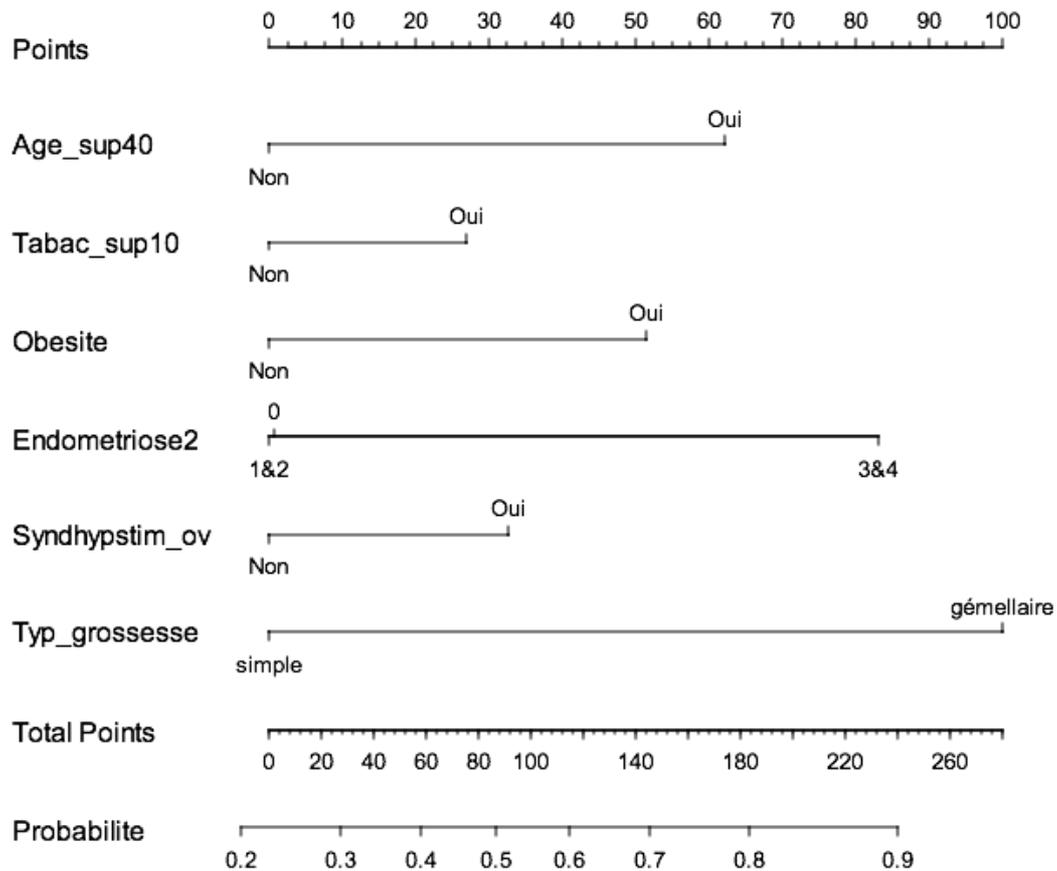


Figure 1 : Nomogramme prédictif des complications obstétricales pour toutes les grossesses de l'étude (n = 498) incluant les facteurs pronostiques suivants : le tabac maternel supérieur à 40 ans, l'obésité maternelle, l'endométriose de stade III et IV, le syndrome d'hyperstimulation ovarienne et le type de grossesse.

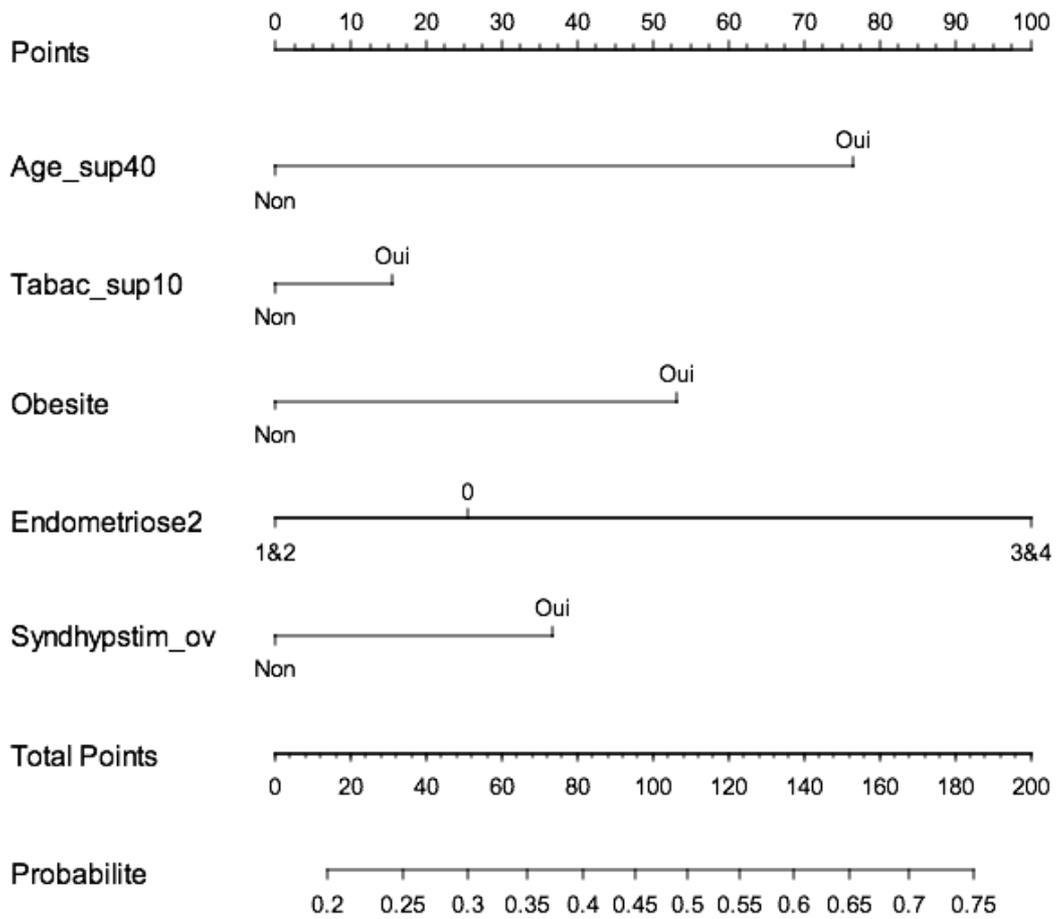


Figure 2 : Nomogramme prédictif des complications obstétricales pour les grossesses simples (n = 104) incluant les facteurs pronostiques suivants : le tabac maternel supérieur à 40 ans, l'obésité maternelle, l'endométriase de stade III et IV et le syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

DISCUSSION

Nos résultats ont montré une augmentation des risques de complications obstétricales avec 39% de grossesses pathologiques Vs 18,1% de grossesses pathologiques dans la population générale selon l'Enquête Nationale Périnatale de 2017(11). En effet, n'ayant pas de population témoin, nous avons comparé nos résultats à la population générale grâce à l'ENP. Comme l'illustre le tableau 3, les caractéristiques cliniques de nos patientes concernant le poids et le statut tabagique étaient identiques par rapport à la population générale. En revanche, le taux de grossesses gémellaires de 21 % était plus important dans notre étude que les taux de 3,4 % de la population générale. Le taux de naissances par césarienne était de 36% dans notre étude alors qu'il n'était que de 20,2% dans la population générale. Les grossesses gémellaires sont connues pour être plus à risques de complications que les grossesses uniques. Indépendamment de l'AMP, les grossesses gémellaires sont plus à risques de complications obstétricales notamment de prématurité, d'anémie et de césarienne comme l'a montré l'étude prospective de Mazhar et *al.*(12). Ainsi, on pourrait penser que les taux élevés de MAP et de prématurité de notre étude sont dus au taux de grossesses gémellaires. Cependant, lorsqu'on enlève les grossesses gémellaires de l'analyse statistique, il apparaît que les grossesses uniques restent plus à risque de MAP et d'accouchement prématuré, avec un risque plus élevé de césariennes.

Caractéristiques	Population de l'étude (n = 498)	Population générale (n = 13 384)
Tabagisme maternel	30 % (n = 143)	30 % (n = 4 015)
Tabagisme maternel supérieur à 10 cigarettes par jour	13 % (n = 62)	18,2 % (n = 2 409)
Surpoids	17 % (n = 85)	20 % (n = 2 677)
Obésité	15 % (n = 72)	12 % (n = 1 606)
Diabète gestationnel	8 % (n = 42)	7,2 % (n = 964)
Retard de croissance intra-utérin	7 % (n = 36)	5,4 % (n = 723)
Menace d'accouchement prématuré	15 % (n = 74)	5,4 % (n = 723)
Accouchement prématuré	18 % (n = 88)	7,5 % (n = 1 004)
Grossesse gémellaire	21 % (n = 104)	3,4 % (n = 455)
Naissance par césarienne	36 % (n = 181)	20,2 % (n = 2 704)
Grossesse pathologique	39 % (n = 193)	18 % (n = 2 409)

Tableau 3 : Caractéristiques de la population de l'étude par rapport à la population générale.

Parmi les facteurs pronostiques de grossesse à risque, plusieurs facteurs ont été retrouvés indépendamment du type de grossesse et nous ont permis d'établir un premier nomogramme pour toutes les grossesses de l'étude et un deuxième nomogramme pour les grossesses simples :

- **L'âge maternel supérieur à 40 ans** : De nombreux liens entre l'âge maternel avancé et l'augmentation des risques de complications obstétricales ont été prouvés (13,14). Palomba et *al.*(15) ont montré qu'un âge maternel avancé et notamment supérieur à 40 ans était pourvoyeur de risques hypertension artérielle, de pré-éclampsie, de diabète gestationnel, de prématurité, de césarienne et d'augmentation de la mortalité périnatale. Dans notre étude, le seuil de 40 ans était également le plus significativement responsable de survenue de grossesses pathologiques en augmentant le risque de complications obstétricales par trois.
- **Le tabagisme maternel supérieur à 10 cigarettes par jour** : Nos résultats ont montré que le statut tabagique maternel avec une consommation quotidienne supérieure à 10 cigarettes multipliait par 7 le risque de rupture prématurée des membranes. Ce tabagisme maternel était également associé à une augmentation du risque de menace d'accouchement prématuré et de retard de croissance intra-utérin sans seuil de consommation quotidienne. La méta-analyse de Waylen et *al.*(16) a montré un lien entre le tabagisme maternel et les issues défavorables de grossesse. Tong et *al.*(17) ont trouvé une augmentation de la prématurité et du PAG consécutive au tabagisme maternel comme l'a montré notre étude.
- **L'obésité avec IMC supérieur à 30** : Nos résultats ont montré que l'obésité augmentait le risque de complications obstétricales par deux. Zander-Fox et *al.*(18) ont montré que l'obésité maternelle était liée à une augmentation du risque de

prématurité. Kumbak et *al.*(19) ont également montré l'impact de l'obésité maternelle sur les fausses couches spontanées et sur les complications périnatales.

- **L'endométriiose stade III et IV** : Dans notre étude, la présence d'endométriiose sévère de stade III et de stade IV augmentait le risque de complications obstétricales, en particulier de menace d'accouchement prématuré. L'impact de l'endométriiose sur la grossesse reste actuellement controversé. Les études de Falconer (20) et Viganò et *al.*(21) ont récemment rapporté une augmentation du risque de placenta prævia, de prématurité, de césarienne et d'hémorragie de la délivrance.
- **Le syndrome d'hyperstimulation d'ovarienne** : Nos résultats ont montré un lien entre le syndrome d'hyperstimulation ovarienne et le risque de retard de croissance intra-utérin. Ce syndrome est une complication de l'induction ovarienne qui entraîne des complications obstétricales pour les grossesses obtenues par FIV comme l'a montré la Health Quality Ontario(22).
- **Les grossesses gémellaires** : Dans notre étude, la gémellité était la plus importante cause de complications obstétricales des grossesses issues de l'AMP en multipliant son risque par 4. Indépendamment de l'AMP, les grossesses gémellaires sont plus à risque de complications obstétricales, en particulier de prématurité, que les grossesses simples. Palomba et *al.*(6) ont montré que les grossesses gémellaires après AMP avaient un risque plus important de prématurité, de rupture prématurée des membranes, de pré-éclampsie et de diabète gestationnel.

Certains facteurs pronostiques n'apparaissent pas dans nos nomogrammes pour des raisons de puissance statistique :

- Nous avons observé plus de complications obstétricales après FIV « classique » qu'après FIV-ICSI et TEC. Dans notre étude, la FIV-ICSI était un facteur pronostique protecteur et le TEC n'avait aucune influence sur le taux de complications obstétricales. La FIV-ICSI est réservée aux indications masculines d'infertilité, avec en général des femmes indemnes de pathologies, ce qui peut expliquer la survenue moindre de complications. En effet, l'infertilité est à elle seule un facteur de risque de grossesse à risque, même chez les femmes ayant conçu spontanément. L'étude de Jaques et *al.*(23) a montré que les femmes hypofertiles qui conçoivent spontanément sont plus à risque d'hypertension artérielle, de pré-éclampsie, de métrorragies du troisième trimestre, de prématurité et de césarienne.
- Le transfert d'un ou de deux embryons était un facteur de risque significatif avec un taux de grossesses pathologiques de 43% (n = 149) pour le transfert de deux embryons Vs 30% (n = 44) après transfert d'embryon unique. Palomba et *al.*(6) et Pinborg et *al.*(7) ont montré que le transfert de deux embryons augmentait le risque de prématurité. Ce résultat est logique car un transfert de 2 embryons a plus de chances de donner une grossesse gémellaire. Cependant, il faut noter que malgré un transfert d'embryon unique, le taux de grossesse pathologique reste élevé à 30%.
- Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature d'études montrant un impact péjoratif d'un antécédent d'échec de FIV et de FIV-ICSI sur les complications obstétricales. Dans notre étude, le rang élevé de FIV était associé à une augmentation du risque de MAP et le rang élevé de tentatives de FIV-ICSI était associé à une augmentation

du risque de DG. Ce résultat montre qu'un nombre d'échecs plus important de tentatives de FIV et de FIV-ICSI conduirait à une augmentation des risques de complications obstétricales.

CONCLUSION

Les femmes hypofertiles qui conçoivent après l'utilisation de traitements d'infertilité sont à risque accru de complications obstétricales. Certains facteurs maternels et la technique d'AMP utilisée augmentent ce risque en cas de grossesse, indépendamment de la gémellité plus importante après un parcours d'AMP. En effet, les grossesses uniques sont aussi plus à risque de complications en comparaison avec de celles obtenues spontanément. Une consultation et un conseil précoce de grossesse rigoureux visant à dépister ces facteurs maternels sont nécessaires (âge maternel, statut tabagique maternel, obésité maternelle, présence d'endométriose, de syndrome d'hyperstimulation ovarienne et type de grossesse). Grâce à l'utilisation des nomogrammes construits, nous pourrions mieux identifier les grossesses à risque de pathologie et adapter leur surveillance.

Dans le futur, des études interventionnelles pourraient être utiles pour savoir si une prise en charge précoce des facteurs maternels modifiables avant de débuter un parcours d'AMP comme la diminution du tabagisme maternel et la réduction de l'obésité auraient un impact favorable sur le devenir de ces grossesses.

REFERENCES

1. Agence de la biomédecine - rapport médical et scientifique. <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2016/donnees/procreation/01-amp/synthese.htm>.
2. Bilan démographique 2015 - Insee Première - 1581. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1908103>.
3. Castelli C, Perrin J, Thirion X, Comte F, Gamerre M, Courbiere B. Maternal Factors Influencing the Decision to Breastfeed Newborns Conceived with IVF. *Breastfeed Med.* 6 nov 2014;10(1):26-30.
4. Qin J, Liu X, Sheng X, Wang H, Gao S. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a meta-analysis of cohort studies. *Fertil Steril.* janv 2016;105(1):73-85.e1-6.
5. Raatikainen K, Kuivasaari-Pirinen P, Hippeläinen M, Heinonen S. Comparison of the pregnancy outcomes of subfertile women after infertility treatment and in naturally conceived pregnancies. *Hum Reprod Oxf Engl.* avr 2012;27(4):1162-9.
6. Palomba S, Homburg R, Santagni S, La Sala GB, Orvieto R. Risk of adverse pregnancy and perinatal outcomes after high technology infertility treatment: a comprehensive systematic review. *Reprod Biol Endocrinol RBE.* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5097409>.
7. Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Loft A, Aittomaki K, Söderström-Anttila V, et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* avr 2013;19(2):87-104.
8. Elenis E, Svanberg AS, Lampic C, Skalkidou A, Åkerud H, Sydsjö G. Adverse obstetric outcomes in pregnancies resulting from oocyte donation: a retrospective cohort case study in Sweden. *BMC Pregnancy Childbirth.* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4598963>.
9. Frattarelli JL, Miller KA, Miller BT, Elkind-Hirsch K, Scott RT. Male age negatively impacts embryo development and reproductive outcome in donor oocyte assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril.* juill 2008;90(1):97-103.
10. Carranza-Mamane B, Havelock J, Hemmings R, Reproductive Endocrinology And Infertility Committee, Special Contributor. The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC.* mars 2015;37(3):277-85.
11. Les Enquêtes Nationales Périnatales. <http://www.xn--epop-inserm-ebb.fr/grandes-enquetes/enquetes-nationales-perinatales>.

12. Mazhar SB, Peerzada A, Mahmud G. Maternal and perinatal complications in multiple versus singleton pregnancies: a prospective two years study. JPMA J Pak Med Assoc. avr 2002;52(4):143-7.
13. Liu K, Case A, Reproductive Endocrinology And Infertility Committee. Advanced reproductive age and fertility. J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC. nov 2011;33(11):1165-75.
14. Okun N, Sierra S, Genetics Cimmittee, Special Contributors. Pregnancy outcomes after assisted human reproduction. J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC. janv 2014;36(1):64-83.
15. Palomba S, Santagni S, Gibbins K, La Sala GB, Silver RM. Pregnancy complications in spontaneous and assisted conceptions of women with infertility and subfertility factors. A comprehensive review. Reprod Biomed Online. nov 2016;33(5):612-28.
16. Waylen AL, Metwally M, Jones GL, Wilkinson AJ, Ledger WL. Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis. Hum Reprod Update. 1 janv 2009;15(1):31-44.
17. Tong VT, Kissin DM, Bernson D, Copeland G, Boulet SL, Zhang Y, et al. Maternal Smoking Among Women With and Without Use of Assisted Reproductive Technologies. J Womens Health 2002. oct 2016;25(10):1066-72.
18. Zander-Fox DL, Henshaw R, Hamilton H, Lane M. Does obesity really matter? The impact of BMI on embryo quality and pregnancy outcomes after IVF in women aged ≤ 38 years. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 1 juin 2012;52(3):270-6.
19. Kumbak B, Oral E, Bukulmez O. Female Obesity and Assisted Reproductive Technologies. Semin Reprod Med. déc 2012;30(06):507-16.
20. Falconer H. Pregnancy Outcomes in Women with Endometriosis. Semin Reprod Med. mars 2013;31(02):178-82.
21. Vigano P, Corti L, Berlanda N. Beyond infertility: obstetrical and postpartum complications associated with endometriosis and adenomyosis. Fertil Steril. 1 oct 2015;104(4):802-12.
22. Health Quality Ontario. In vitro fertilization and multiple pregnancies: an evidence-based analysis. Ont Health Technol Assess Ser. 2006;6(18):1-63.
23. Jaques AM, Amor DJ, Baker HWG, Healy DL, Ukoumunne OC, Breheny S, et al. Adverse obstetric and perinatal outcomes in subfertile women conceiving without assisted reproductive technologies. Fertil Steril. 1 déc 2010;94(7):2674-9.

ANNEXE 1 : DEFINITIONS DES CARACTERISTIQUES DES PATIENTES ET DES COMPLICATIONS OBSTETRIQUES

Accouchement prématuré : accouchement survenant entre 22 et 37 semaines d'aménorrhée.

Cholestase gravidique : rétention intrahépatique des sels et pigments biliaires pendant la grossesse, due à une sensibilité génétiquement déterminée de l'action freinante des œstrogènes sur l'élimination de bile par la vésicule biliaire et le foie.

Diabète gestationnel : trouble de la tolérance glucidique de gravité variable survenant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse quels que soient le traitement nécessaire et son évolution post partum (une valeur sur trois est égale ou supérieure à l'un de ces seuils : 92 mg/dL ou 5,1 mmol/L à jeun, 180 mg/dL ou 10 mmol/L une heure après et 153 mg/dL ou 8.5 mmol/L deux heures après).

Endométriome : kyste endométriosique de l'ovaire, à contenu liquidien, chocolat, laminant et détruisant le tissu ovarien, source de douleurs et de stérilité.

Endométriose : maladie définie par la présence, en dehors de la muqueuse utérine d'éléments épithéliaux identiques à ceux de la muqueuse utérine, et qui se développent dans des tissus plus ou moins distants de cette muqueuse (classée en 4 stades de gravité : I, II, III, IV).

Fibrome utérin : tumeur bénigne du myomètre formée de tissu musculaire lisse et de tissu fibreux.

Hématome rétro-placentaire : décollement prématuré d'un placenta normalement inséré, provoquant un hématome décidual basal ou marginal, situé entre le placenta et l'utérus.

Hémorragie de la délivrance : saignement utérin de plus de 500 mL se produisant avant, pendant ou dans les 24 heures suivant l'accouchement par les voies naturelles ou par césarienne.

Hypertension artérielle gravidique : hypertension artérielle définie par une pression systolique supérieure à 140 mm Hg et/ou une pression diastolique supérieure à 90 mm Hg, survenant durant la grossesse et responsable de désordres maternels et foetaux.

Indice de Masse Corporelle : évaluation de la masse corporelle en fonction du poids et de la taille du sujet, il est normal entre 18,5 et 25, en surpoids entre 25 et 30 et en obésité entre 30 et 35.

Menace d'accouchement prématuré : apparition de contractions utérines spontanées anormales entre 24 et 37 semaines d'aménorrhée révolues, pouvant modifier le col de l'utérus et entraîner un accouchement prématuré.

Métrorragies : saignement d'origine utérine survenant en dehors de la période des règles.

Oligoazootéatospermie : altérations du spermogramme portant sur la concentration (oligospermie), la mobilité (asthénospermie) et la morphologie (téatospermie).

Placenta praevia : placenta inséré tout ou en partie sur le segment inférieur de l'utérus et pouvant être responsable d'hémorragies du troisième trimestre.

Retard de croissance intra-utérin : défaut de croissance du fœtus intra-utérin caractérisé par une cassure de la courbe de croissance.

Rupture prématurée des membranes : rupture des membranes de l'œuf avant 37 semaines d'aménorrhée.

Statut tabagique : tabagisme actif (à partir d'une cigarette par jour) et tabagisme féminin sévère supérieur à 10 cigarettes par jour.

Syndrome des ovaires polykystiques : syndrome congénital d'hyperandrogénie ovarienne, associant une anovulation avec aménorrhée secondaire ou spanioménorrhée, un hirsutisme et une stérilité.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne : complication aiguë grave des inductions d'ovulation par gonadotrophines, surtout sur des ovaires polykystiques avec œdème ovarien massif, ascite, épanchement pleural, oligurie, hypernatrémie, hypokaliémie, et parfois thrombose des vaisseaux lombo-ovariens.

Syndrome de vanishing twins : mort et dissolution partielle ou totale d'un des jumeaux.

Facteurs pronostiques maternels de complications obstétricales des grossesses obtenues par FIV.

Mise au point d'un outil de dépistage par nomogramme

Introduction : Il a été montré une augmentation des complications obstétricales dans les grossesses obtenues par FIV, avec près de 40 % de complications observées dans notre centre d'AMP. L'objectif principal de notre étude a été d'établir les facteurs pronostiques maternels qui influencent le devenir de ces grossesses afin de dépister les futures grossesses à risque obtenues par FIV en vue de personnaliser la surveillance obstétricale de ces femmes. **Matériel et méthodes :** Nous avons conduit une étude de cohorte non expérimentale monocentrique rétrospective. Nous avons colligé tous les cas de femmes enceintes de plus de 22 SA après FIV au Centre de PMA de l'Hôpital de La Conception entre le 1er Janvier 2012 et le 31 Décembre 2015. Nous avons étudié toutes les caractéristiques maternelles et les issues de grossesses, afin de déterminer par analyse multivariée les facteurs pronostiques de grossesses à risques. **Résultats :** Le devenir de 498 grossesses a été étudié. Les facteurs maternels les plus significativement responsables de complications obstétricales étaient l'âge maternel supérieur à 40 ans (OR 3,0 [95% CI 1,30-7,09] P = 0,10), le tabagisme maternel quotidien supérieur à 10 cigarettes (OR 7,1 [95% CI 1,22-41,74] P = 0,029), l'obésité maternelle (OR 2,2 [95% CI 1,19-4,07] P = 0,012), l'endométriose de stade 3 et 4 (OR 6,4 [95% CI 1,52-27,04] P = 0,011 et le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (OR 5,7 [95% CI 1,29-24,74] P = 0,021). Cette augmentation des risques a été montrée indépendamment du type de grossesse (unique ou gémellaire) et a permis l'élaboration de 2 nomogrammes. **Conclusion :** Nous avons mis en évidence un lien entre certains facteurs maternels sur l'augmentation des risques de complications obstétricales des grossesses obtenues par FIV. Le dépistage de ces facteurs lors d'une consultation pré-conceptionnelle rigoureuse est essentiel pour identifier les grossesses à risque de complications et adapter la surveillance obstétricale. **Mots-clés :** FIV, grossesse, complications, obstétrique, nomogramme.

Introduction : In a previous study, we showed that the obstetric complications rate after IVF pregnancy was 40 %. The main objective of our study was to determine prognosis maternal factors which influence the IVF pregnancy outcome. **Methods :** We conducted a non experimental retrospective monocentric study. We collected all IVF pregnancies more than 22 SA obtained in our reproductive medicine unit between January 1st, 2012 and December 31st, 2015. We studied all the maternal characteristics and their pregnancy outcome. **Results :** we included 498 IVF pregnancies. The most significant prognosis maternal factors for obstetric complications were the maternal age upper to 40 years (3,0 [95 % IC 1,30-7,09] P = 0,10), the daily maternal smoking upper to 10 cigarettes (7,1 [95 % IC 1,22-41,74] P = 0,029), the maternal obesity (2,2 [95 % IC 1,19-4,07] P = 0,012), the endometriosis stage III and IV (6,4 [95 % IC 1,52-27,04] P = 0,011 and a history of ovarian hyperstimulation syndrome in early pregnancy (5,7 [95 % IC 1,29-24,74] P = 0,021). Increase of the risks was independent of the pregnancy type (singleton or twin) and allowed the elaboration of 2 nomogramms. **Conclusion :** We highlighted a link between some maternal factors and the increase of obstetric complications after IVF. The screening of these factors during a personalized pre-conceptional consultation is major to identify the high-risk pregnancies and adapt their monitoring.

Keywords : IVF, pregnancy outcome, complications, nomogram.