



HAL
open science

Impact d'un utérus cicatriciel sur le taux de naissance vivante après une première tentative de FIV-ICSI

Chloé Nalin

► **To cite this version:**

Chloé Nalin. Impact d'un utérus cicatriciel sur le taux de naissance vivante après une première tentative de FIV-ICSI. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-03989159

HAL Id: dumas-03989159

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03989159>

Submitted on 14 Feb 2023

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.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

Année 2022/2023

UNIVERSITE DE NANTES

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Spécialité de GYNECOLOGIE MEDICALE

Par Chloé NALIN

Soutenue le 9 janvier 2023

**Impact d'un utérus cicatriciel sur le taux de naissance vivante après une
première tentative de FIV-ICSI**

Membres du jury :

Docteur Tiphaine LEFEBVRE, directrice de thèse

Professeur Thomas FREOUR, président du jury

Professeur Stéphane PLOTEAU, membre du jury

Docteur Thibault THUBERT, membre du jury

Remerciements

Je remercie toutes les personnes qui m'ont aidé pendant l'élaboration de ma thèse et notamment ma directrice de thèse, Docteur Tiphaine Lefebvre, pour son soutien, son intérêt, sa disponibilité et ses conseils toujours pertinents.

Je remercie le professeur Thomas Fréour, directeur du jury, pour son implication et le temps qu'il a dédié à la réalisation d'analyses complémentaires. Je remercie également le Professeur Thibault Thubert et le Professeur Stéphane Ploteau d'avoir accepté de faire partie du jury.

Je souhaite remercier tout particulièrement le service d'Aide Médicale à la Procréation du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes dans lequel j'ai passé un an et où j'ai beaucoup appris.

Mes remerciements vont également à mes parents, sans qui tout cela n'aurait pas été possible, mon frère Guillaume et ma sœur Clémence qui m'ont toujours soutenu et ont toujours été très présents pour moi durant toutes ces années.

Et pour finir je remercie évidemment Antoine, mon conjoint, pour tout son soutien au quotidien et pour son aide précieuse pour la maîtrise des logiciels de présentation de ma thèse.

Abréviations

AMP: Aide médicale à la Procréation

AVB : Accouchement voie basse

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

FIV: Fécondation in vitro

FIV-ICSI : Fécondation in vitro avec injection intra cytoplasmique d'un spermatozoïde

HCG : hormone chorionique gonadotrope

HMG : gonadotrophine humaine ménopausique

IMC : Indice de Masse Corporelle

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

TEF : Transfert d'embryon frais

TEC : Transfert d'embryon congelé

Table des matières

1. Introduction

1.1. Médecine et Biologie de la reproduction : généralités

1.2. Accouchement par césariennes : généralités

1.3. Césariennes et conséquences en Médecine et Biologie de la Reproduction

1.4. Objectif de l'étude

2. Matériel et méthodes

2.1. Caractéristiques de la population

2.2. Protocole de traitement

2.3. Analyses statistiques

3. Résultats

3.1. Caractéristiques de la population et des cycles

3.2. Issues des cycles

3.3. Analyse multivariée

4. Discussion

4.1 Principaux résultats

4.2 Concordance avec la littérature

4.3 Hypothèses

4.4 Forces et Limites

Conclusion

Références bibliographiques

1. Introduction

1.1 Médecine et Biologie de la reproduction : généralités

D'après l'OMS, l'infertilité est définie par l'impossibilité de concevoir d'enfant après un an de rapports sexuels réguliers sans contraception (1). En France, environ 15 à 25% des couples seraient infertiles, selon l'Inserm (2).

La hausse de l'infertilité est en partie liée à l'âge maternel plus avancé au moment de la conception. En effet, selon l'Enquête Nationale Périnatale de 2016, l'âge moyen au moment de devenir mère est passé de 26,5 ans en 1977 à 30,4 ans en 2016 (3). De plus, des travaux réalisés par l'Institut de veille sanitaire montre une baisse de la qualité spermatique chez les hommes représentatifs de la population générale sur la période 1989–2005 et sur la période 1998–2008 (4). D'autres facteurs semblent être également impliqués dans la diminution de la fertilité, notamment l'obésité (5), le tabagisme (6) et l'exposition à la pollution chimique environnementale (7).

Un couple sur cinq consulte pour infertilité et vont bénéficier pour certains d'une prise en charge en Assistance Médicale à la Procréation (AMP). Les techniques d'AMP regroupent les inséminations intra-utérines, les fécondations in vitro avec ou sans micro-injection (FIV+/-ICSI) et les transferts d'embryons frais (TEF) et congelés (TEC) en intraconjugale ou avec gamètes issus d'un don (don de sperme ou d'ovocytes). Elles sont règlementées par les lois de Bioéthiques de 1994 révisées en 2021.

Le recours aux techniques de Médecine et Biologie de la reproduction augmente depuis plusieurs années dans le monde. En effet, le Comité International de la surveillance de l'AMP (ICMART) estimait en 2013 que cinq millions d'enfants avaient

été conçus par FIV dans le monde au total, dont la moitié entre 2007 et 2013. En France, en 2019, 157 593 tentatives d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) (toutes prises en charge en AMP confondues) ont été comptabilisées. Les enfants nés vivants, issus d'une AMP réalisée en 2019 sont au nombre de 27 063, représentant 3,6% des enfants nés de la population générale, selon l'Agence de Biomédecine(8). L'infertilité et sa prise en charge représente donc un véritable problème de santé publique. En France, un plan national de lutte contre l'infertilité a été proposé en 2021 (9). Il se base sur six axes de travail notamment éduquer et informer la population générale sur l'infertilité, former les professionnels de santé à la prévention de l'infertilité, mieux repérer et diagnostiquer les causes d'infertilité, mettre en place une stratégie nationale de recherche globale et coordonnée sur la reproduction humaine et l'infertilité et créer un institut national de la fertilité. Il est aussi nécessaire de faire des études pour repérer les facteurs de risques d'infertilité et d'échec de prise en charge en AMP afin d'améliorer la fertilité des couples et leur pronostic lors de leurs prises en charge.

1.2 Accouchement par césariennes : généralités

La césarienne est l'intervention chirurgicale la plus courante dans de nombreux pays. Selon les données regroupées au sein de 169 pays du monde, environ 29,7 millions (21,1 %) de naissances ont eu lieu par césarienne en 2015, soit près du double (12,1 %) par rapport à l'année 2000 (10). Il a été rapporté, dans la littérature, plusieurs causes pour expliquer l'augmentation des césariennes. Les facteurs de risques maternels les plus fréquents sont : un âge maternel plus élevé, le nombre de grossesses multiples en raison des techniques d'aide médicale à la procréation, la prématurité, la macrosomie, l'augmentation de l'index de masse corporelle (IMC) de la mère et les antécédents de césarienne (11).

En France, entre 2000 et 2007, le taux de césarienne a augmenté progressivement passant de 17,4% à 20,2%. En 2018, celui-ci s'est stabilisé avec 19,9% de naissance par césarienne (12) ce qui représente une femme sur cinq. Les recommandations du Collège National des Gynécologues Obstétriciens de France (CNGOF) de 2012 visant à limiter les césariennes chez les femmes ayant un utérus unicatriciel, ont participé à stabiliser les taux de naissance par césarienne (13). De plus, la Haute Autorité de Santé rappelait en 2012 les indications précises de la césarienne programmée à terme (14) et notamment que l'utérus unicatriciel n'était pas en lui-même une indication de césarienne programmée.

L'OMS a publié en 2015 une déclaration sur les césariennes dans le monde, et a confirmé la fourchette de 10 à 15% de taux de césarienne (établi initialement en 1985 par un groupe d'experts) comme situation idéale au niveau de la population (15). En effet, la césarienne est une intervention chirurgicale qui prévient efficacement la mortalité maternelle et néonatale lorsqu'elle est pratiquée pour des raisons médicales adaptées. En dessous de 10%, les besoins de césarienne ne sont pas totalement couverts, ce qui peut aboutir à une surmortalité maternelle et périnatale. En revanche, les taux supérieurs à 10% n'entraînent pas de bénéfice en termes de réduction des taux de mortalité maternelle et néonatale, et au-delà de 15%, le risque d'une pratique excessive est élevé avec une plus grande morbi-mortalité après un accouchement par césarienne par rapport à l'accouchement par les voies naturelles.

En effet, elle augmente le risque d'hystérectomie, le taux d'implantation placentaire anormale, de rupture utérine, de prématurité et d'enfants morts nés (16). La prévalence des saignements, des besoins de transfusion sanguine, des adhérences pelviennes et des lésions chirurgicales peropératoires est elle aussi plus élevée.

Un antécédent de césarienne peut aussi avoir des conséquences sur la fertilité ultérieure. En effet, un accouchement par césarienne est associé à une augmentation du risque d'infertilité futur (OR 0,90 ; 95% IC 0.86-0,93) avec un allongement du délai à concevoir selon une méta-analyse de 2013 sur 750 407 femmes qui étudiait les conséquences d'une césarienne sur une grossesse ultérieure (17).

1.3 Césariennes et conséquences en Médecine et Biologie de la Reproduction

Peu d'études ont évalué les conséquences d'un utérus cicatriciel sur le taux de naissance vivante après prise en charge en FIV-ICSI et mènent à des conclusions contradictoires. Quatre études rétrospectives ont trouvé que les taux de naissance après transfert d'embryon frais ou congelé étaient significativement plus faibles quand il existait un antécédent de césarienne par rapport à un antécédent d'accouchement voie basse (18), (19), (20), (21). Au contraire, trois autres études n'ont pas retrouvé de différence significative sur les taux de naissance (22), (23), (24). Aucune étude n'a été réalisée en France. Or, il existe un véritable intérêt pour les praticiens afin de pouvoir mieux conseiller les femmes lors du choix du mode d'accouchement.

1.4 Objectif de l'étude

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'impact d'un utérus uni-cicatriciel sur le taux de naissance vivante après une première tentative d'AMP (FIV/ICSI et transferts d'embryons congelés) chez les femmes présentant une infertilité secondaire.

2. Matériel et méthodes

2.1 Caractéristiques de la population

Il s'agissait d'une étude monocentrique rétrospective cas témoins réalisée dans le Service de Médecin et Biologie de la Reproduction du CHU de Nantes de janvier 2015 à décembre 2020.

Ont été inclus les couples présentant une infertilité secondaire pris en charge en FIV/ICSI. La première grossesse pouvait avoir été obtenue spontanément ou après prise en charge (stimulation simple, insémination intra utérine, FIV/ICSI). Ont été recueillis les données concernant le premier cycle d'hyperstimulation ovarienne contrôlée en vue d'une FIV-ICSI ainsi que l'ensemble des transferts de blastocystes issus de ce cycle (transferts d'embryons frais et congelés). Ont été exclus les grossesses obtenues par don de gamètes ou diagnostic pré-implantatoire, les transferts d'embryons précoces au stade J2-J3 et les femmes dont le mode d'accouchement du premier enfant n'était pas connu. Les cycles n'aboutissant pas à un transfert d'embryon: arrêt de la stimulation en cours de protocole, échec de recueil ovocytaire, échec de fécondation, échec de culture embryonnaire ou lyse embryonnaire lors de la décongélation ont également été exclus ; ainsi que les patientes avec un antécédent de deux césariennes ou plus.

Afin de réaliser nos analyses, deux groupes de femmes ont été constitués en fonction de l'antécédent de la voie d'accouchement : 1) un groupe cas comprenant les femmes avec antécédent d'une césarienne et 2) un groupe contrôle comprenant les femmes avec un antécédent d'un ou plusieurs accouchement voie basse.

Les données ont été recueillies à partir du logiciel MEDIFIRST, déclaré à la CNIL (Commission Nationale de l'Information et des Libertés).

2.2 Protocole de traitement

2.2.1 Protocole de FIV et ICSI

Une hyperstimulation ovarienne contrôlée a été effectuée selon un protocole antagoniste avec pré-traitement par des œstrogènes per os (PROVAMES®) ou per cutanée (DERMESTRIL®) débutés en fin de phase lutéale du cycle précédent. La stimulation ovarienne a été réalisée avec des gonadotrophines exogènes : FSH recombinantes ou HMG. Les doses étaient définies individuellement en fonction de l'âge, de l'index de masse corporelle (IMC) et de la réserve ovarienne, évaluée par le compte des follicules antraux (CFA) et l'hormone anti-mullérienne (AMH). La surveillance des cycles de traitement a été réalisée échographiquement et biologiquement (dosage sérique de LH, progestérone et œstradiol). Le déclenchement de l'ovulation était effectué lorsqu'au moins trois follicules > 17mm étaient observés, par HCG recombinante (Ovitrelle 250µg) ou par agoniste de la GnRH (Décapeptyl 0,1mg, 2 ampoules) si un risque d'hyperstimulation était présent. La ponction ovocytaire avait lieu 36 heures après ce déclenchement. Une FIV ou une ICSI était réalisée en fonction des paramètres spermatiques. Un soutien de phase lutéale était débuté le soir de la ponction par progestérone micronisée (Progestan® 200mg par voie vaginale matin et soir). Un transfert d'un ou deux blastocystes était effectué au 5ème jour du développement embryonnaire à l'aide d'un cathéter sous contrôle échographique. Les blastocystes surnuméraires étaient vitrifiés pour un transfert

ultérieur. Un test de grossesse par dosage d'hormone chorionique gonadotrope (hCG) quantitatif était effectué 11 jours après le transfert.

Le test de grossesse était considéré comme positif lorsque les BHCG quantitatifs étaient >100UI/L. L'échographie précoce avait lieu autour de la septième semaine d'aménorrhée et la grossesse clinique était considérée lorsqu'une activité cardiaque était présente.

Le taux de naissance vivante correspondait au nombre de naissance vivante par rapport au nombre de cycles de transferts total.

Le taux cumulé de naissance vivante correspondait au nombre de naissance vivante par rapport au nombre de femmes total.

2.2.2 Protocole de transfert d'embryons congelés

Les transferts de blastocystes vitrifiés étaient réalisés selon deux protocoles différents : au cours d'un cycle artificiel ou au cours d'un cycle stimulé.

Dans le cadre d'un cycle artificiel, un protocole de traitement hormonal substitutif était débuté au premier jour des règles (spontanées ou provoquées) par œstrogènes per os (PROVAMES®), avec trois comprimés par jour ou per cutanée (DERMESTRIL®) avec deux patchs tous les trois jours . Une échographie pelvienne par voie endovaginale était réalisée entre le 12^{ème} et le 14^{ème} jour du traitement. Si la mesure et l'aspect de l'endomètre étaient satisfaisants, le traitement par œstrogènes était poursuivi et un traitement par progestérone micronisée (Utrogestan® ou Progestan® 400 mg, deux fois par jour) était introduit par voie vaginale pour une durée de six jours avant le transfert embryonnaire. Le jour du transfert, la posologie des

œstrogènes était augmentée passant à quatre comprimés par jour pour les œstrogènes per os et trois patchs tous les trois jours pour les œstrogènes per cutanée. Le transfert embryonnaire était fait à l'aide d'un cathéter sous contrôle échographique. Un test de grossesse par dosage d'hormone chorionique gonadotrope (hCG) quantitatif était effectué 11 jours après celui-ci. Si la patiente était enceinte, le traitement était poursuivi jusqu'à la fin du premier trimestre.

Dans le cadre d'un cycle stimulé, la patiente bénéficiait d'une stimulation uni ou multifolliculaire sous surveillance échographique par gonadotrophines exogènes. Lorsque la mesure et l'aspect de l'endomètre étaient satisfaisants et les critères de déclenchement étaient atteints, le déclenchement de l'ovulation était réalisé une injection d'HCG recombinante (Ovitrelle 250µg). Un soutien de phase lutéale était débuté 48h après le déclenchement de l'ovulation. Le transfert de l'embryon congelé avait lieu sept jours après ce dernier, sous contrôle échographique, à l'aide d'un cathéter. Un test de grossesse par dosage d'hormone chorionique gonadotrope (hCG) quantitatif était effectué 11 jours après le transfert.

2.3. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel BiostaTGV.

Une analyse descriptive des caractéristiques démographiques, cliniques et des cycles avec leurs issues a été réalisée. Les variables quantitatives étaient exprimées en moyenne et écart type et les variables qualitatives étaient exprimées en effectifs et pourcentages. Afin de comparer les deux groupes de population (antécédent d'accouchement voie basse et antécédent de césarienne), un test de Mann-Whitney a

été réalisé sur les variables quantitatives. Les variables qualitatives ont été analysées par les tests du Chi² de Pearson lorsque les effectifs étaient supérieurs à 5. Un test de Fisher a été réalisé pour les variables qualitatives avec des effectifs inférieurs à 5. Une valeur de $p < 0.05$ était considérée comme statistiquement significative.

En ce qui concerne l'analyse multivariée, le logiciel Pvalue a été utilisé et une régression logistique a été réalisée. Les variables à expliquer étaient le taux cumulé et les variables explicatives étaient le type d'accouchement, l'âge de la femme, l'âge de l'homme et la durée de l'infertilité.

Le critère de jugement principal était le taux de naissance vivante, c'est-à-dire le nombre de naissances vivantes sur le nombre de cycles de transfert (frais ou congelés).

Les critères de jugement secondaires étaient : le taux de grossesse biochimique (HCG positif), le taux de fausses couches spontanées, de grossesse extra-utérine, d'interruption médicale de grossesse ou de mort fœtale in utero.

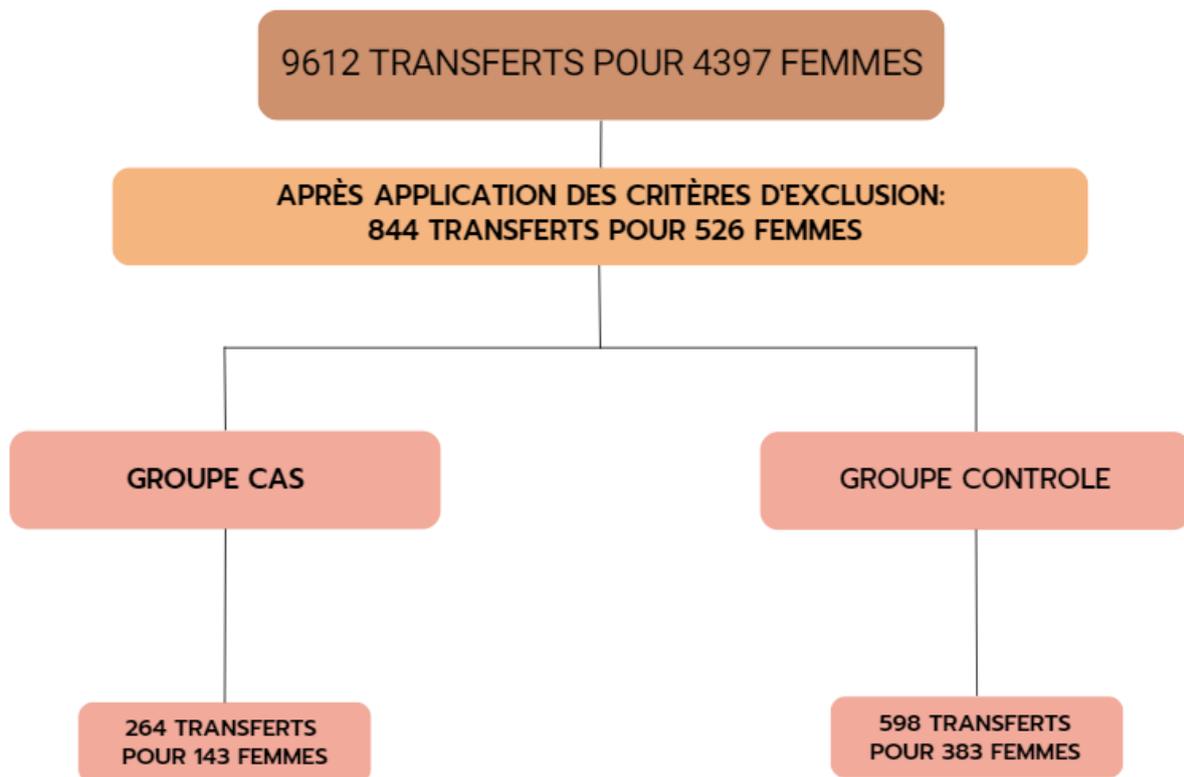
Des analyses secondaires portant sur le taux cumulé de grossesse, le nombre de cycle moyen pour obtenir une naissance vivante, le nombre de naissance vivante sur le premier cycle de transfert ainsi qu'une analyse multivariée ont aussi été réalisés.

3. Résultats

3.1 *Caractéristiques de la population et des cycles*

De janvier 2015 à décembre 2020, ont été incluses 526 femmes ayant bénéficié de 844 cycles de transferts embryonnaires. Ont ainsi été analysés 1) dans le groupe cas : 264 cycles de transferts chez 143 femmes avec antécédent d'une césarienne, et 2) dans le groupe contrôle , 598 cycles de transferts chez 383 femmes avec antécédent d'au moins un accouchement voie basse (Figure 1).

Figure 1 : Flow-chart



Les caractéristiques de la population sont présentées dans le tableau 1. Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes. Un isthmocèle était présent chez 16 femmes au sein du groupe cas dont 4 ont eu une chirurgie de celui-ci.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

	DM	Groupe cas – césarienne n=143 femmes	Groupe contrôle – AVB n=383 femmes	p
Age de la femme (ans)	0/0	33,8 (+/-4,4)	34,0 (+/- 4,5)	0,61
IMC femme (kg/m ²)	0/0	24,4 (+/- 5,2)	24,3 (+/- 4,8)	0,89
Tabac femme n (%)	1/2			0,45
-jamais		102 (71,8)	255 (66,9)	
-sevré		19 (13,4)	52 (13,6)	
- actif		21 (14,8)	74 (19,4)	
Age homme (ans)	0	36,5 (+/- 5,5)	36,6 (+/- 5,8)	0,74
IMC homme (kg/m ²)	64/177	24,9 (+/- 3,5)	24,9 (+/- 4,6)	0,47
Tabac homme n (%)	15/35			0,41
-jamais		73 (55,3)	177 (50,9)	
-sevré		18 (13,6)	41 (11,8)	
- actif		41 (31,1)	130 (37,4)	
Durée infertilité du couple (ans)	0/1	2,7 (+/-1,8)	2,7 (+/- 1,9)	0,47
Type infertilité n (%)	0/0			0,64
- ovulatoire		44 (30,8)	129 (33,7)	
- tubaire		18 (12,6)	49 (12,8)	
- endométriose		7 (4,9)	11 (2,9)	
- masculine		29 (20,3)	74 (19,6)	
- mixte		15 (10,5)	54 (14,1)	
- idiopathique		30 (21,0)	66 (17,2)	

Gestité	1/0	1,2 (+/- 0,6)	1,3 (+/- 0,7)	0,07
Parité	1/0	2,1 (+/- 1,4)	2,1 (+/-1,5)	0,98
CFA	5/20	22,7 (+/- 14,7)	22,1 (+/-13,2)	0,91
AMH (ng/mL)	1/4	3,6 (+/- 2,8)	6,0 (+/- 7,0)	0,15
Traitement AMP antérieur n (%)	0/0	49 (34,3)	141 (36,8)	0,59
<i>Isthmocèle n (%)</i>	49/NA	16 (17,0)	Non applicable	NA
<i>Chirurgie isthmocèle n (%)</i>	49/NA	4 (4,2)		

Les données sont exprimées en moyenne (+/- écarts types) ou en effectifs (pourcentages).

Résultats significatifs si $p < 0,05$

AVB : accouchement voie basse ; IMC : indice de masse corporelle ; CFA : compte des follicules antraux ; AMH : hormone anti-mullérienne AMP : aide médicale à la procréation ; DM : données manquantes ; NA : non applicable

Les caractéristiques des cycles sont présentées dans le tableau 2. Il existait une différence significative concernant le rang de la tentative, le type de transfert, l'épaisseur de l'endomètre et le déroulement du transfert. Le transfert était plus fréquemment difficile dans le groupe césarienne.

Tableau 2 : Caractéristiques des cycles

	Groupe cas – césarienne n=264 transferts pour 143 femmes	Groupe contrôle – AVB n=598 transferts pour 383 femmes	p
Rang de la tentative n(%)			
1	143 (54,2)	383 (64,0)	0,02
2	64 (24,2)	128 (21,4)	
3	29 (11,0)	52 (8,7)	
>4	28 (10,6)	35 (5,8)	
Type transfert			
TEF n(%)	110 (41,7)	319 (53,3)	0,002
TEC n(%)	154 (58,3)	279 (46,7)	
Epaisseur de l'endomètre en mm	9,0 (+/-1,9)	9,7 (+/-2,3)	0,002
Protocole			
FIV	184 (70,0)	377 (63,0)	0,06
ICSI	80 (30,3)	221 (37,0)	
Nombre d'embryons transférés			
1 n(%)	239 (90,5)	530 (88,6)	0,41
2 n(%)	25 (9,5)	68 (11,4)	
Jour de l'embryon			
5	231 (87,5)	534 (89,3)	0,44
6	33 (12,5)	64 (10,7)	
Qualité des embryons			
TOP	132 (50,0)	313 (52,3)	0,06
GOOD	129 (48,9)	262 (43,8)	
LOW	3 (1,5)	23 (3,8)	

Déroulement du transfert			
Simple	210 (79,5)	576 (96,3)	
Difficile	54 (20,5)	22 (3,7)	<0,001

Les données sont exprimées en moyenne (+/- écarts types) ou en effectifs (pourcentages).

Résultats significatifs si $p < 0,05$

AVB : accouchement voie basse ; TEF : transfert d'embryon frais ; TEC : transfert d'embryon congelé ; FIV : Fécondation in vitro ; ICSI : micro injection spermatozoïde. DM : données manquantes ; NA : non applicable

Classification de Gardner et Schoolcraft utilisée au CHU de Nantes pour la qualité des embryons

Top quality ($\geq B3$; ICM A/B; TE A)

Good quality (B1-B2 ou $> B3$ ICM A/B, TE B)

Low quality (ICM C, TE A/B)

3.2 Issues des cycles

Les issues des cycles de transferts de blastocytes sont présentées dans le tableau 3. Il existait une différence significative sur le taux de naissance vivante avec 58 naissances dans le groupe césarienne soit 22% versus 171 naissances dans le groupe accouchement voie basse soit 28,6% avec $p=0,04$. Il n'y avait pas de différence significative sur les autres issues des cycles.

Tableau 3 : Issues des cycles

	Groupe cas – césarienne n=264 transferts pour 143 femmes	Groupe contrôle – AVB n=598 transferts pour 383 femmes	p
Pas de grossesse n(%)	162 (61,4)	340 (56,8)	0,21
Grossesse biochimique n(%)	15 (5,7)	20 (3,3)	0,11
Fausse couche spontanée n(%)	23 (8,7)	60 (10,0)	0,54
GEU n(%)	5 (1,89)	6 (1,0)	Non calculable
Fausse couche tardive, IMG n(%)	1 (0,38)	1 (0,17)	Non calculable
Naissance vivante n(%)	58 (22,0)	171 (28,6)	0,04

Les données sont exprimées en moyenne (+/- écarts types) ou en effectifs (pourcentages).

Résultats significatifs si $p < 0,05$

AVB : accouchement voie basse ; GEU : grossesse extra-utérine ; IMG : interruption médicale de grossesse

Il existait une différence significative sur le taux de naissance vivante sur le premier cycle de transfert avec respectivement 35 naissances vivantes soit 60,3% dans le groupe césarienne versus 126 naissances vivantes dans le groupe accouchement voie basse soit 73,7% ($p=0,05$).

Cependant, le taux cumulé de naissance vivante par femme n'était pas significativement différent entre les 2 groupes avec 58 naissances vivantes dans le

groupe césarienne (40,6%) versus 171 dans le groupe accouchement voie basse (44,6%) (p=0.40).

Le nombre de transfert moyen pour obtenir une naissance vivante était de 1.47 (+/- 0,99) dans le groupe accouchement voie basse versus 1.60 (+/- 0,97) dans le groupe cas (p=0,09).

Le taux de naissance vivante dans le sous-groupe antécédent de césarienne avec isthmocèle était de 9,4% vs 28,3% sans isthmocèle vs 28,6% dans le groupe antécédent d'accouchement voie basse (p=0,79).

Le taux cumulé de naissance vivante dans le sous-groupe antécédent de césarienne avec isthmocèle était de 18,8% vs 43,3% sans isthmocèle vs 44,6 % dans le groupe antécédent d'accouchement voie basse (p<0,05).

3.3 Analyse multivariée

En analyse multivariée, seule la durée de l'infertilité prédisait de façon indépendante le taux cumulé de naissance vivante (p=0,024, OR=0,890 [0,800 ;0,982]). Le mode d'accouchement et l'âge n'impactaient pas le taux cumulé de naissance vivante.

Tableau 4 : analyse multivariée

	N (%)		Odds-Ratio	p
Accouchement				
AVB	383 (73)		Référence	
Césarienne	143 (27)		0.845 [0.568; 1.25]	0.4
Age Femme	526		0.959 [0.916; 1.00]	0.073
Age Homme	526		0.987 [0.952; 1.02]	0.48
Durée infertilité	526		0.890 [0.800; 0.982]	0.024

AVB : Accouchement Voie Basse, Résultats significatifs si p<0,05

4. Discussion

4.1 Principaux résultats

Le taux de naissance vivante après une première tentative de FIV/ICSI était diminué chez les patientes avec antécédent de césarienne par rapport à celui chez les femmes avec un antécédent d'accouchement voie basse en analyse univariée. En revanche, en analyse multivariée, le mode d'accouchement n'impactait pas le taux de naissance vivante. De plus, nous n'avons pas constaté de différence significative sur le taux cumulé de grossesse. Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes concernant les autres issues de grossesse (grossesse biochimique, fausse couche spontanée).

Dans notre analyse en sous-groupe, on mettait en évidence un taux de naissance vivante dans le groupe antécédent de césarienne avec isthmocèle qui nous semble nettement inférieur au groupe antécédent de césarienne sans isthmocèle ou accouchement voie basse mais pas de manière significative. En revanche, on retrouvait une différence significative pour le taux cumulé de naissance vivante dans l'analyse en sous-groupe, avec une diminution de celui-ci dans le groupe antécédent de césarienne avec isthmocèle. Les résultats des analyses en sous-groupes sont à interpréter avec précaution du fait des effectifs de petite taille et des données manquantes.

Cette étude rapportait un taux de naissance vivante après le premier transfert significativement inférieur chez les femmes avec un utérus cicatriciel. La différence non significative du nombre de transfert moyen pour obtenir la naissance ne nous semblait pas cliniquement pertinente car il existait moins d'un demi cycle de transfert

de différence entre les deux groupes. Les transferts embryonnaires étaient plus difficiles chez les patientes ayant un antécédent de césarienne.

4.2 Concordance avec la littérature

Les résultats de notre étude étaient concordants avec trois études précédentes (Zhang (22) et Patounakis (23) en 2016 et Wang (24) en 2022) qui ne retrouvaient pas de différence significative des taux de naissance entre les deux modes d'accouchement. L'étude de Wang avait été réalisée sur 4879 femmes.

Par ailleurs, les résultats de l'analyse multivariée n'étaient pas en accord avec 5 études déjà réalisées. Visser et al concluait à une diminution du taux de naissance vivante dans le groupe de femme avec un antécédent de césarienne (n=334 femmes) par rapport au groupe de femme avec un antécédent d'accouchement voie basse (n=983 patientes) (15.9% vs 23.3%, OR 0.68 95% CI 0.47–0.97) p=0,035 (19). En 2017, Wang et al retrouvait un taux d'implantation inférieur chez les patientes avec un utérus cicatriciel (24% vs 34,7%, p<0,05) ainsi qu'un taux de grossesse inférieur (40%(58/144) vs 55% (91/166) (21). Dans ses analyses en sous-groupe, il s'intéressait notamment à l'impact de l'isthmocèle sur les utérus cicatriciels et montrait une diminution du taux de grossesse dans cette population associée à des transferts d'embryon plus difficiles. Friedenthal et al concluait, en 2021, à une diminution du taux d'implantation de 48% en cas d'antécédents de césarienne (OR=0.52; 95%CI 0.34-0.78 ; P=.002)(25).

En analyse univariée, une étude chinoise menée chez 2046 femmes par Huang et al retrouvait une baisse des naissances vivantes après transfert d'embryon congelé dans le groupe antécédent de césarienne (27.5% vs 33.4%; P = 0.003) (18). L'étude de 2019 de Van den Tweel et al confirmait l'impact négatif de l'utérus cicatriciel (13% vs

19% de naissance) après prise en charge en fécondation in vitro sur 1681 transferts d'embryon (20).

La méta analyse de 2021 analysant ces 7 études qui étudiaient 5704 cycles de transfert concluait à un impact délétère de l'antécédent de césarienne sur les issues en AMP. L'antécédent de césarienne diminuait le taux de grossesse clinique (RR= 0,86 CI 0,81-0,92, $p < 0,00001$) ainsi que le taux de naissance vivante (RR 0.80 CI 0.73-0.86). De plus, il existait aussi une augmentation du nombre de fausse couche (RR 1.39 IC 1.18-1.64) et des transferts embryonnaires plus difficiles (RR 8.23 IC 4.63- 14.65).

Cependant, ces études concernaient principalement des transferts d'embryon au stade précoce (au troisième jour) et dans plus de la moitié de celle-ci, le transfert de deux embryons. L'étude que nous avons menée concernait elle, environ 90% de transfert d'embryon unique, tous au stade de blastocyste en accord avec la politique de notre centre et des politiques actuelles de eSET (single embryo transfer) (26) afin de limiter les risques obstétricaux en lien avec les grossesses gémellaires. De plus, il s'agit de la première étude à avoir analysé le taux cumulé de grossesse et le nombre de transfert moyen pour obtenir une naissance dans ce contexte.

Les résultats de cette étude pourraient avoir un impact clinique sur les informations à apporter aux patientes ayant un antécédent de césarienne qui consulteraient dans le service d'AMP pour une infertilité secondaire. Cette étude apporterait également un nouvel argument pour limiter les césariennes sans indication médicale puisqu'elles sont pourvoyeuses d'une augmentation de la morbi-mortalité maternelle et néonatale à court mais aussi à long terme.

4.3 Hypothèses

Une des hypothèses retrouvée dans la littérature pour expliquer la diminution du taux de naissance vivante en FIV+/-ICSI après un antécédent de césarienne, était la présence d'un isthmocèle. Un comité d'expert européen, le « European Niche Taskforce » a publié en 2019 un consensus permettant d'effectuer des mesures standardisées et de définir précisément un isthmocèle (27). Un isthmocèle est défini par une déhiscence au niveau de la cicatrice de césarienne d'au moins 2 millimètres. L'isthmocèle peut être simple ou plus complexe avec l'existence de branche. Les mesures doivent comprendre la longueur de l'isthmocèle ainsi que la mesure du mur résiduel du myomètre en coupe sagittale. En coupe transversale, la largeur est mesurée. Le consensus précise que l'hystérosonographie est préférable pour la recherche et l'évaluation des isthmocèles par rapport à l'échographie endovaginale classique. Celle-ci consiste en l'injection de sérum physiologique intra utérine couplée à une échographie en 3 dimensions. Cliniquement, la présence d'un isthmocèle peut entraîner des saignements utérins anormaux en dehors des règles, des douleurs pelviennes chroniques, des dyspareunies ou une infertilité.

L'hypothèse physiopathologique pouvant expliquer la diminution des taux de naissance vivante lorsqu'un isthmocèle est présent était que le liquide retenu dans la cicatrice de la césarienne reflue dans la cavité utérine et crée un environnement toxique pour les spermatozoïdes et l'implantation embryonnaire (28). La prévalence d'un isthmocèle est très variable selon les études et les méthodologies. La prévalence était de 45,6% sur une population de 401 femmes dans une étude prospective finlandaise de 2018 (29). Dans une étude récente publiée en 2022 (24), les taux de naissance vivante après prise en charge en FIV-ICSI étaient significativement plus

faibles quand un isthmocèle était présent chez les patientes avec un antécédent de césarienne (23,77 % contre 37,01 %, OR : 0,609, IC à 95 % : 0,476-0,778) par rapport aux patientes sans isthmocèle.

Nous avons réalisé des analyses en sous-groupe dans notre étude concernant la population avec un isthmocèle mais malheureusement l'effectif était petit et les résultats sont donc à interpréter avec précaution. Il serait donc nécessaire d'effectuer des études supplémentaires avec un effectif plus important.

Enfin, la présence d'une cicatrice de césarienne rendait plus difficile les transferts embryonnaires avec 20,7% de transferts difficiles dans le groupe césarienne par rapport à 3,7% dans le groupe accouchement voie basse dans notre étude. ($p < 0,001$).

4.4 Forces et limites

Notre étude contenait plusieurs forces. Les principales étaient le nombre important de patiente inclus et l'analyse multivariée. De plus, tous les transferts d'embryons ont tous été réalisés au stade blastocystes après culture prolongée et dans plus de 85% des cas, le transfert d'embryon était unique. Aussi, pour homogénéiser les résultats et pour qu'ils soient reproductibles, ont été analysé seulement les résultats de la première tentative de FIV-ICSI suivant le dernier accouchement. Nous avons aussi analysé le taux cumulé de naissance et le nombre de cycle moyen pour obtenir la naissance qui nous semblait plus intéressant d'un point de vue clinique et plus pertinent concernant l'information à apporter au couple.

La principale limite était son caractère rétrospectif. Par ailleurs, le manque de données sur la présence ou non d'un isthmocèle et leur prise en charge était aussi une limite.

En effet, cette donnée semblait importante car l'isthmocèle pouvait être un biais de confusion dans cette étude. De plus, le diagnostic d'isthmocèle était standardisé mais cependant, dépendant de l'opérateur qui réalisait l'examen et il s'agissait là aussi d'un biais de confusion.

Conclusion

Cette étude a démontré une diminution du taux de naissance vivante en analyse univariée en cas d'antécédent de césarienne chez les femmes présentant une infertilité secondaire lors d'une première tentative d'AMP soulignant ainsi l'importance de réduire les césariennes sans indication médicale mais aussi la nécessité d'apporter une information claire aux femmes souhaitant une césarienne. Cependant, l'antécédent de césarienne ne semblait pas impacter le taux de naissance en analyse multivariée ni le taux cumulé de naissance vivante. Une étude de grand effectif serait donc indispensable pour mieux analyser les facteurs de risques et notamment les isthmocèles chez les femmes avec un antécédent de césarienne.

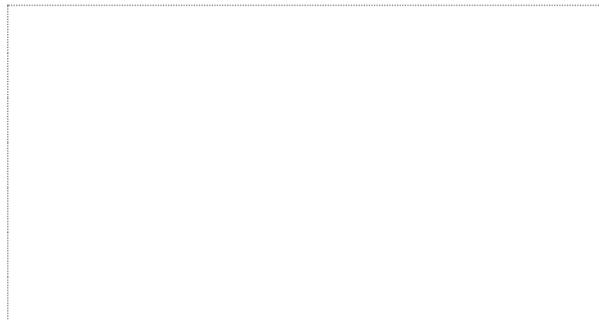
Bibliographie

- 1 'Infertility' <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>> [accessed 18 October 2022].
- 2 'Infertilité · Inserm, La science pour la santé', *Inserm* <<https://www.inserm.fr/dossier/infertilite/>> [accessed 25 July 2022].
- 3 'ENP2016_rapport_complet.Pdf' <http://www.xn--epop-inserm-ebb.fr/wp-content/uploads/2017/11/ENP2016_rapport_complet.pdf> [accessed 25 July 2022].
- 4 'Infertilité · Inserm, La science pour la santé'.
- 5 'ENP2016_rapport_complet.Pdf'.
- 6 S. Sépaniak, T. Forges, and P. Monnier-Barbarino, 'Tabac et fertilité chez la femme et l'homme', *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 34.10 (2006), 945–49 <<https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2006.06.018>>.
- 7 Julie Carré and others, 'Does Air Pollution Play a Role in Infertility?: A Systematic Review', *Environmental Health*, 16.1 (2017), 82 <<https://doi.org/10.1186/s12940-017-0291-8>>.
- 8 'Agence de La Biomédecine' <<https://rams.agence-biomedecine.fr/principaux-chiffres-de-lactivite>>
- 9 Professeur Samir Hamamah and Madame Salomé Berlioux, 'Rapport sur les causes d'infertilité', 137.
- 10 'WHO_RHR_15.02_eng.Pdf' <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/161442/WHO_RHR_15.02_eng.pdf>
- 11 'Infertilité · Inserm, La science pour la santé'.
- 12 'Fiche 25 - La Naissance Caractéristiques Des Accouchements .Pdf' <<https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-01/Fiche%2025%20-%20La%20naissance%20%20caract%C3%A9ristiques%20des%20accouchements%20.pdf>> [accessed 25 July 2022].
- 13 'Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français', *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 34.5 (2005), 513 <[https://doi.org/10.1016/S0368-2315\(05\)82867-4](https://doi.org/10.1016/S0368-2315(05)82867-4)>.
- 14 'Reco2clics_indications-Cesarienne.Pdf' <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-03/reco2clics_indications-cesarienne.pdf> .
- 15 'WHO_RHR_15.02_eng.Pdf'.
- 16 Marleen Temmerman, 'Global Epidemiology of Use of and Disparities in Caesarean Sections.' <https://core.ac.uk/reader/161772851?utm_source=linkout> [accessed 25 July 2022].
- 17 Sinéad M O'Neill and others, 'Caesarean Delivery and Subsequent Pregnancy Interval: A Systematic Review and Meta-Analysis', *BMC Pregnancy and Childbirth*, 13.1 (2013), 165 <<https://doi.org/10.1186/1471-2393-13-165>>.

-
- 18 Jialyu Huang and others, 'Effect of a Prior Cesarean Delivery on Pregnancy Outcomes of Frozen-Thawed Embryo Transfer: A Retrospective Cohort Study in a Freeze-All Setting', *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 99.10 (2020), 1303–10 <<https://doi.org/10.1111/aogs.13863>>.
- 19 J Vissers and others, 'Reduced Pregnancy and Live Birth Rates after in Vitro Fertilization in Women with Previous Cesarean Section: A Retrospective Cohort Study', *Human Reproduction*, 35.3 (2020), 595–604 <<https://doi.org/10.1093/humrep/dez295>>.
- 20 Marjolein M. van den Tweel and others, 'Previous Cesarean Section Is Associated with Lower Subsequent in Vitro Fertilization Live Birth Rates', *Human Fertility*, 25.1 (2022), 93–98 <<https://doi.org/10.1080/14647273.2019.1696990>>.
- 21 Ya-qin Wang and others, 'Reproductive Outcomes in Women with Prior Cesarean Section Undergoing in Vitro Fertilization: A Retrospective Case-Control Study', *Current Medical Science*, 37.6 (2017), 922–27 <<https://doi.org/10.1007/s11596-017-1828-3>>.
- 22 Ningyuan Zhang and others, 'Pregnancy, Delivery, and Neonatal Outcomes of In Vitro Fertilization-Embryo Transfer in Patient with Previous Cesarean Scar', *Medical Science Monitor*, 22 (2016), 3288–95 <<https://doi.org/10.12659/MSM.900581>>.
- 23 George Patounakis and others, 'Impact of a Prior Cesarean Delivery on Embryo Transfer: A Prospective Study', *Fertility and Sterility*, 106.2 (2016), 311–16 <<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.03.045>>.
- 24 Lin Wang and others, 'Pregnancy and Perinatal Outcomes of Patients With Prior Cesarean Section After a Single Embryo Transfer in IVF/ICSI: A Retrospective Cohort Study', *Frontiers in Endocrinology*, 13 (2022), 851213 <<https://doi.org/10.3389/fendo.2022.851213>>.
- 25 Jenna Friedenthal and others, 'The Association between Prior Cesarean Delivery and Subsequent in Vitro Fertilization Outcomes in Women Undergoing Autologous, Frozen-Thawed Single Euploid Embryo Transfer', *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 225.3 (2021), 287.e1-287.e8 <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.03.026>>.
- 26 'Guidance on the Limits to the Number of Embryos to Transfer: A Committee Opinion', *Fertility and Sterility*, 116.3 (2021), 651–54 <<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.06.050>>.
- 27 I. P. M. Jordans and others, 'Sonographic Examination of Uterine Niche in Non-Pregnant Women: A Modified Delphi Procedure', *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 53.1 (2019), 107–15 <<https://doi.org/10.1002/uog.19049>>.
- 28 Jolijn Vissers and others, 'Post-Caesarean Section Niche-Related Impaired Fertility: Hypothetical Mechanisms', *Human Reproduction*, 35.7 (2020), 1484–94 <<https://doi.org/10.1093/humrep/deaa094>>.
- 29 Riitta M. Antila-Långsjö and others, 'Cesarean Scar Defect: A Prospective Study on Risk Factors', *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 219.5 (2018), 458.e1-458.e8 <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.09.004>>.

Vu, le Président du Jury,

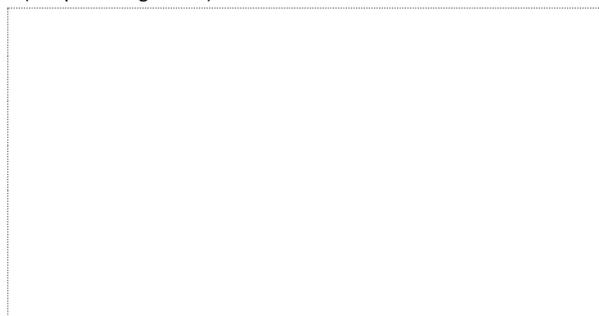
(tampon et signature)



Professeur Thomas Fréour

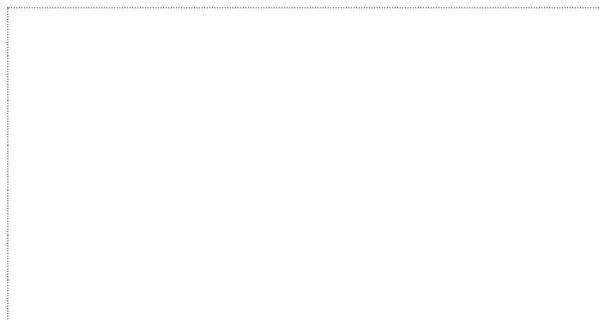
Vu, le Directeur de Thèse,

(tampon et signature)



Docteur Tiphaine Lefebvre

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

NOM : NALIN

PRENOM : Chloé

Titre de Thèse : Impact d'un utérus cicatriciel sur le taux de naissance vivante après une première tentative de FIV-ICSI

RESUME

Depuis plusieurs années, on observe une augmentation de l'activité en AMP. Parmi ces femmes, certaines ont un antécédent de césarienne et il existe aussi une augmentation du nombre de césarienne dans le monde avec les conséquences obstétricales et néonatales à court et long terme que celles-ci impliquent. Peu d'études ont été réalisées et les résultats sont discordants. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'impact d'un utérus cicatriciel sur le taux de naissance vivante après une première tentative de FIV-ICSI. Un total de 844 transferts embryonnaires chez 526 femmes ont été inclus de janvier 2015 à décembre 2020. Notre étude rapportait une diminution significative du nombre de naissance vivante en cas d'antécédent d'utérus cicatriciel en analyse univariée (n=22% vs 28,6% (p=0,04)). Cependant, l'antécédent de césarienne ne semblait pas impacter le taux de naissance en analyse multivariée (p=0,024, OR=0,890 [0,800 ;0,982]) ni le taux cumulé de naissance vivante (n=40,6% vs n=44,6% (p=0,40)). Il nous semble important d'informer les couples de cet impact et d'autres études de grand effectif seraient nécessaire.

MOTS-CLES

FECONDEMENT IN VITRO – CESARIENNE – AMP – TRANSFERTS EMBRYONNAIRES