



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Le mode d'aide médicale à la procréation influe-t-il sur les complications obstétricales et périnatales des grossesses gémeillaires ?

Présentée et soutenue publiquement le 22/09/2017 à 16H00
au Pôle Formation
Par Sophie Bodart Deltombe

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Damien Subtil

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Philippe Deruelle

Madame le Professeur Sophie Catteau-Jonard

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Charles Garabedian

Avertissement

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses: celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

AMP : Aide médicale à la procréation

CMV : Cytomégalovirus

FIV : Fécondation in vitro

GS : Grossesse spontanée

HTA : Hypertension artérielle

ICSI : Intra cytoplasmic sperm injection

IIU : Insémination intra-utérine

IMC : Indice de masse corporelle

IO : Induction de l'ovulation

MAP : Menace d'accouchement prématuré

PAG : Petit poids pour l'âge gestationnel

RPM : Rupture prématurée des membranes

Stim : Stimulation

Table des matières

Résumé	1
Introduction	3
Matériel et Méthodes	5
Résultats	9
Discussion.....	14
Conclusion.....	19
Bibliographie	21
Annexes	23
Annexe 1 : Le projet GEMJDF.....	23
Annexe 2 : Article.....	24

Résumé

Objectif - Comparer les données maternelles et périnatales des grossesses gémeillaires spontanées par rapport aux grossesses gémeillaires issues de l'aide médicale à la procréation (AMP) et évaluer ces devenir selon la technique d'AMP.

Méthode - Il s'agit d'une étude rétrospective incluant tous les jumeaux nés vivants entre 1997 et 2014. Deux groupes ont été constitués : les grossesses spontanées et les grossesses issues de l'AMP (stimulation, insémination intra utérine (IIU), fécondation in vitro (FIV) et Intra Cytoplasmic Sperm injection (ICSI)). Nous avons comparé dans ces groupes les caractéristiques de la population, les complications de la grossesse, de l'accouchement et néonatales. Les données ont été ajustées sur l'âge, la parité, la chorionicité et l'IMC de la mère afin de n'évaluer que l'impact des techniques d'AMP.

Résultats - 1580 grossesses gémeillaires ont été incluses dont 594 issues de l'AMP. Nous n'avons pas observé de différence entre les grossesses gémeillaires issues de l'AMP et les grossesses gémeillaires spontanées en ce qui concerne les complications obstétricales, de l'accouchement et l'issue néonatale. Il n'y avait également pas de différence statistiquement significative entre les différentes techniques d'AMP.

Conclusion – Après ajustement sur les paramètres maternels et la chorionicité, les grossesses gémeillaires issues de l'AMP ne sont pas à risque accru de complications obstétricales et néonatales. Les différentes techniques d'AMP ne modifient pas les complications obstétricales et néonatales des grossesses gémeillaires. Ainsi, le taux de complications plus élevé dans la littérature est probablement plus lié au terrain des patientes qu'à l'AMP.

Sophie Bodart Deltombe - Résumé

Mots clés – Grossesses gémellaire, aide médicale à la procréation, stimulation, insémination intra utérine, fécondation in vitro, Intra Cytoplasmic Sperm injection.

Introduction

En France, on observe une augmentation régulière du nombre de grossesse gémellaire. En effet en 2008, le taux d'accouchement gémellaire était de 15,6/1000 ce qui correspondait à une augmentation de 80% du taux sur une période de 35 ans (1). Ceci s'explique dans un quart à un tiers des cas par l'augmentation de l'âge maternel et le développement des traitements de l'infertilité (2). De manière générale, la littérature montre que les grossesses gémellaires sont à risques accrus de mortalité foeto-infantile, prématurité, hypotrophie et paralysie cérébrale (3).

En 2010, en France, 22401 enfants sont nés suite à l'aide médicale à la procréation (AMP) ce qui représente 1 grossesse sur 40. Sur cette population, le taux d'accouchement de grossesse gémellaire est de 14,5% (1). Pour les singletons, après un traitement de l'infertilité, il est observé une issue de grossesse moins favorable qu'après une conception spontanée, et ce quel que soit le mode d'aide à la conception (4). En effet, Mc Donald et al ont retrouvé un risque accru de mortalité périnatale (OR 2.40; 95% CI 1.59-3.63), d'accouchement prématuré avant 33SA (OR 2.99; 95% CI 1.54-5.80), d'accouchement prématuré avant 37SA (OR 1.93; 95% CI 1.36-2.74), de petit poids de naissance < 1500gr (OR 3.78; 95% CI 4.29-5.75) et de petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) (OR 1.59; 95% CI 1.20-2.11) chez les singletons après AMP (5).

Concernant les grossesses gémellaires, plusieurs études ont comparé les grossesses issues de l'AMP aux grossesses spontanées. Le risque d'accouchement prématuré (avant 32-33 SA) semble plus élevé (6–10) et le poids moyen de naissance était inférieur dans le groupe AMP (11–13). Cependant, on ne note pas de différence significative concernant l'HTA gravidique, le diabète gestationnel ou encore l'état néonatal (14). Par ailleurs, les résultats des études sont discordants en ce qui

concerne la voie d'accouchement. En effet, Geisler et al, retrouvaient que le taux de césarienne était plus élevé dans le groupe AMP (OR 2,35 95% IC 1,76-3,14) (15), Nassar et al retrouvaient des résultats similaires (76% vs 58% p=0,026) (6) tandis que Caserta et al et Vasario et al ne notaient pas de différence entre les deux groupes (14,16).

Peu d'études ont toutefois comparé l'issue des grossesses gémellaires selon les différents types d'assistance médicale à la procréation par rapport aux grossesses spontanées et leurs résultats sont discordants (17,18). Davies et al ont montré que les modalités de traitement de l'infertilité avaient un impact sur le risque de complications de la naissance. En effet, ce risque varie selon le mode d'AMP (fécondation in vitro (FIV) ou intra cytoplasmic sperm injection (ICSI)) et est significativement réduit après congélation des embryons (17). Toutefois, Marino et al ne retrouvaient pas de différence significative entre les différents groupes (18).

Ainsi, notre objectif principal était de comparer les données maternelles et périnatales des grossesses gémellaires spontanées par rapport aux grossesses gémellaires issues de l'AMP globalement, puis selon la technique d'AMP.

Matériel et Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique reprenant toutes les grossesses gémellaires spontanées ou après AMP ayant accouché entre 1997 et 2014. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de la recherche en gynécologie et en obstétrique (CEROG OBS 2014-04-02).

Nous avons exclu les grossesses gémellaires faisant suite à un don d'ovocyte (n=17) car ces grossesses présentent un risque accru de complications vasculaires à type de pré éclampsie et d'HTA d'origine immunologique (19–22). Les grossesses gémellaires compliquées de mort fœtale in utéro (n=14), de syndrome transfuseur transfusé (n=74) et de syndrome polymalformatif (n=15) ont été également exclues.

L'âge gestationnel était calculé à partir de la date de transfert des embryons pour les grossesses obtenues par FIV ou ICSI, et 2 jours après le déclenchement de l'ovulation pour les grossesses obtenues par stimulation ou insémination intra utérine. Pour les grossesses spontanées, l'âge gestationnel était calculé à partir de la date du premier jour des dernières règles et de la mesure échographique de la longueur cranio caudale entre 11+6 et 13+6 SA. La chorionicité était déterminée au cours de l'échographie du premier trimestre par la recherche du nombre de placenta, du signe du lambda, du signe du T et l'épaisseur de la membrane. Le suivi des grossesses était réalisé selon les recommandations du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français par une échographie mensuelle pour les grossesses bi choriales bi amniotiques et une bimensuelle pour les grossesses mono choriale bi amniotiques (23).

Les données relevées au niveau de la population étaient l'âge maternel, la parité, la chorionicité, le mode de conception spontané ou par AMP (stimulation de l'ovulation, insémination, FIV, ICSI) et les complications obstétricales : l'HTA

gravidique (tension artérielle supérieure à 140/90mmhg), la prééclampsie (HTA et une protéinurie supérieure à 0,3g/24h), le diabète gestationnel, la rupture prématurée des membranes, la cholestase gravidique, le placenta praevia. Nous avons étudié la voie d'accouchement, l'hémorragie du post partum (définie par une perte sanguine supérieure à 500ml) et la présence de déchirure périnéale. Au niveau néonatal, nous avons relevé l'âge gestationnel de naissance, le PAG défini par une estimation du poids foetal inférieur au 3^{ème} percentile, le petit poids de naissance inférieur à 1500 gr et le poids de naissance inférieur à 2500 gr, le score d'APGAR inférieur à 7 à 5 minutes, l'admission en soins intensifs néonataux, la détresse respiratoire néonatale, le sepsis néonatal ainsi que le décès néonatal.

Statistiques

Les données ont été recueillies à l'aide du logiciel Clinsight (version 6.2.300, 2011). Nous avons comparé les données maternelles et périnatales des grossesses gémellaires de conception spontanée (groupe de référence) par rapport aux grossesses issues de l'AMP (au global) et selon la technique d'AMP : stimulation, insémination, FIV, FIV/ICSI.

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquence et de pourcentage. Les variables quantitatives ont été décrites en termes de moyenne et de déviation standard. La normalité des variables quantitatives a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Les caractéristiques maternelles ont été comparées entre les groupes par des tests du Khi-deux pour les variables qualitatives et par des tests *t* de Student pour les variables quantitatives.

Les complications de la grossesse, de l'accouchement et néonatales ont été comparées entre les groupes par des modèles de régression logistique afin d'ajuster

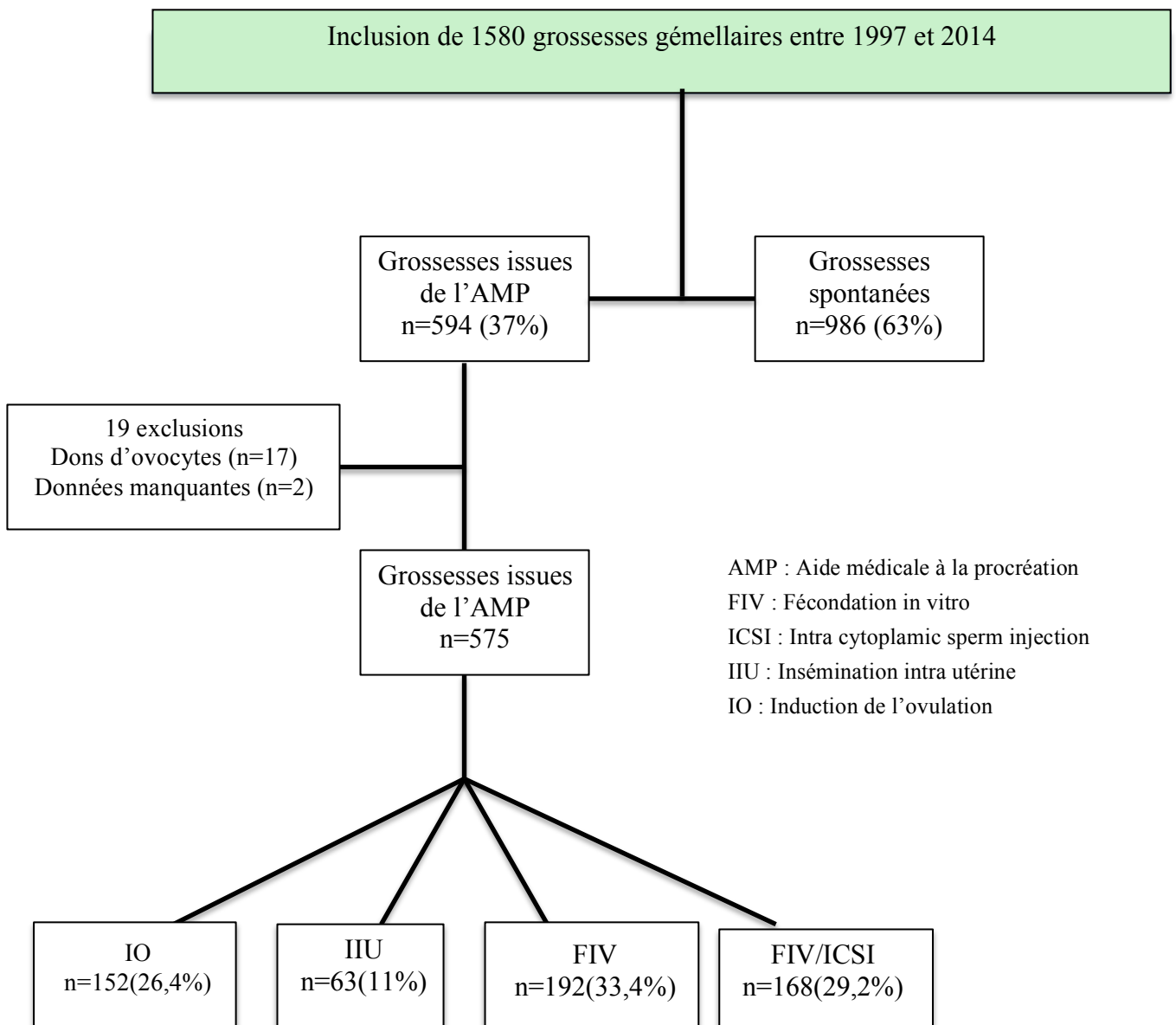
des facteurs potentiels de confusion sélectionnés à priori (l'âge, la parité, la chorionicité et l'IMC de la mère). Au regard du faible nombre de complications, aucune comparaison statistique n'a été effectuée pour la complication « Placenta praevia » et aucune comparaison entre le groupe de référence et les différentes techniques n'a été effectuée pour les complications suivantes « Cholestase gravidique, pH au cordon <7,10, Décès néonatal ». Le terme de l'accouchement (analysé comme une variable quantitative) a été comparé entre les groupes par une analyse de covariance ajustée sur les facteurs potentiels de confusion.

Des tests bilatéraux ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%, excepté pour les comparaisons selon les techniques d'AMP où une correction de Bonferroni a été appliquée. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

Résultats

1580 patientes ont été incluses dont 594 (37%) étaient issues de l'AMP (figure 1). 19 patientes ont été exclues, 17 grossesses étaient secondaires à une donation d'ovocyte et 2 dossiers étaient incomplets. Parmi ces 575, 152 (26,4%) étaient issues de stimulation, 63 (11%) d'insémination intra utérine, 192 (33,4%) de FIV et 168 (29,2%) issues de FIV/ICSI.

Figure 1 – Population de l'étude



Le tableau 1 présente les caractéristiques des patientes selon leur mode de conception. La population du groupe AMP était plus âgée par rapport au groupe grossesses spontanées, l'âge moyen de grossesse était de 31.4 +/- 4,5 ans pour le groupe AMP et de 29.8 +/- 5,2 ans pour le groupe GS ($p < 0,0001$). La proportion de patientes primipares était plus élevée dans le groupe AMP que dans le groupe GS (67.2% vs 38.1%, $p < 0.0001$). Il y avait d'avantage de grossesses bichoriales biamniotiques dans le groupe AMP avec 574 (96.8%) vs 715 (72.6%) dans le groupe GS ($p < 0,0001$). Les patientes fumeuses étaient moins nombreuses dans le groupe AMP 45 (7.6%) vs 192 (19.5%) dans le groupe GS ($p < 0.0001$). L'IMC était différent entre les 2 groupes avec un IMC moyen de 22.8 +/- 4.6 dans le groupe AMP et 23.8 +/- 5.2 dans le groupe GS ($p = 0,0002$).

Tableau 1: Caractéristiques de la population

		GS N=986	AMP N=575	P	Technique d'AMP			
					IO N=152	IIU N=63	FIV N=192	ICSI N=168
Age maternel	Age moyen	29.8 ± 5.2	31.2 ± 4.2	<0.0001	29.3 ± 3.9	30.8 ± 4.3	32.5 ± 4.2*	31.5 ± 3.7*
	<30	482 (48.9)	196 (34.1)		85 (55.9)	27 (42.9)	42 (21.9)	42 (25.0)
	30-35	323 (32.8)	264 (45.9)		51 (33.6)	26 (41.3)	92 (47.9)	95 (56.6)
	35-40	151 (15.3)	96 (16.7)		15 (9.9)	7 (11.1)	46 (24.0)	28 (16.7)
	>40	30 (3.0)	19 (3.3)		1 (0.7)	3 (4.8)	12 (6.3)	3 (1.8)
Primipare		376 (38.1)	384 (66.8)	<0.0001	93 (61.2)*	44 (69.8)*	130 (67.7)*	117 (69.6)*
Dichoriale Diamniotique		715 (72.6)	556 (96.9)	<0.0001	145 (96.0)*	63 (100)*	184 (95.8)*	164 (97.6)*
Tabac		192 (19.5)	44 (7.7)	<0.0001	10 (6.6)*	6 (9.5)	17 (9.0)*	11 (6.6)*
IMC	IMCmoyen	23.8 ± 5.2	22.8 ± 4.7	0.0002	22.9 ± 5.4	23.4 ± 4.9	22.5 ± 4.1*	23.1 ± 4.6
	<30	855 (89.3)	507 (91.2)		128 (88.3)	54 (88.3)	179 (94.7)	149 (90.8)
	30-40	85 (8.9)	47 (8.4)		16 (11.0)	7 (11.7)	10 (5.3)	14 (8.6)
	>40	17 (1.8)	2 (0.4)		1 (0.7)	0	0	1 (0.6)

Résultats exprimés en N(%) ou en moyenne ± déviation standard
p non ajusté

*p ≤ 0.05 comparé au groupe de référence (grossesse spontanée) après correction de Bonferroni.

AMP: Aide médicale à la procréation
FIV: Fécondation in vitro
GS: Grossesse spontanée
ICSI: Intra cytoplamic sperm injection
IIU: Insémination intra utérine
IMC: Index de masse corporelle
IO: Induction de l'ovulation

Le tableau 2 reprend les complications obstétricales en fonction des groupes. On ne notait pas de différence significative entre les groupes AMP et GS, ni entre les techniques d'AMP et les GS.

Tableau 2: Complications de la grossesse

	GS N=986	AMP N=575	OR ajusté [95%CI]	Technique d'AMP			
				IO N=152	IIU N=63	FIV N=192	ICSI N=168
HTA gravidique	63 (6.4)	38 (6.6)	0.89 [0.55-1.44]	12 (7.9)	2 (3.2)	11 (5.7)	13 (7.7)
Prééclampsie	55 (5.6)	32 (5.6)	0.79 [0.47-1.33]	6 (4.0)	2 (3.2)	13 (6.8)	11 (6.6)
Diabète gestationnel	312 (37.5)	199 (38.5)	1.08 [0.84-1.40]	50 (38.2)	21 (36.8)	73 (42.0)	55 (35.5)
MAP	646 (65.9)	394 (68.5)	1.20 [0.93-1.55]	116 (76.3)	38 (60.3)	130 (67.7)	110 (65.5)
RPM	192 (19.7)	135 (23.6)	1.24 [0.92-1.65]	33 (21.7)	14 (22.2)	39 (20.4)	49 (29.5)
Cholestase gravidique	19 (2.2)	16 (2.9)	1.23 [0.58-2.62]	2 (1.4)	2 (3.4)	4 (2.2)	8 (5.0)
Placenta praevia	6 (2.2)	2 (1.3)	NA	1 (2.8)	0	1 (1.9)	0

Résultats exprimés en N(%)

p ajusté à l'âge, la parité, la chorionicité et l'IMC maternel

Pour toutes les techniques d'AMP, comparaison avec le groupe de référence (grossesse spontanée), aucune différence statistiquement significative n'était retrouvée (p>0.05 après correction de Bonferroni)

L'odd ratio ajusté était calculé en utilisant les grossesses spontanées comme groupe de référence

AMP : Aide médicale à la procréation

FIV: Fécondation in vitro

GS : Grossesse spontanée

ICSI : Intra cytoplamic sperm injection

IIU: Insémination intra utérine

IO: Induction de l'ovulation

MAP : Menace d'accouchement prématurée

NA : non applicable

OR : Odd ratio

RPM : Rupture prématurée des membranes

Pour le devenir obstétrical, aucune différence n'était retrouvée entre les groupes AMP et GS pour le terme d'accouchement et la survenue d'une hémorragie de la délivrance (tableau 3). Le terme moyen d'accouchement dans les 2 groupes était de 34.9 +/- 3.2 semaines d'aménorrhée. Concernant la voie d'accouchement, il n'y avait pas de différence pour l'accouchement par césarienne entre le groupe AMP et GS. Aucune différence n'était retrouvée pour les comparaisons entre les techniques d'AMP et les GS.

Tableau 3: Complications de l'accouchement

		GS N=986	AMP N=575	OR Ajusté[95%CI]	Technique d' AMP			
					IO N=152	IIU N=63	FIV N=192	ICSI N=168
Terme d'accouchement	Terme moyen	34.9 ± 3.2	34.9 ± 3.1	-0.04 * [-0.39;0.30]	34.4 ± 3.7	35.3 ± 3.0	34.9 ± 3.1	35.1 ± 2.5
	<28 SA	50 (5.1)	25 (4.4)	/	12 (8.1)	2 (3.2)	9 (4.7)	2 (1.2)
	28-32 SA	89 (9.1)	49 (8.6)		16 (10.7)	7 (11.1)	11 (5.8)	15 (8.9)
	32-37 SA	466 (47.6)	285 (49.9)		68 (45.6)	23 (36.5)	102 (53.4)	92 (54.8)
	> 37	375 (38.3)	212 (37.1)		53 (35.6)	31 (49.2)	69 (36.1)	59 (35.1)
Voie d'accouchement	Césarienne, dont	421 (43.0)	235 (41.1)		0.93 [0.73-1.18]	60 (40.0)	30 (47.6)	86 (45.0)
	Césarienne programmée	199 (47.3)	104 (44.3)	0.87 [0.60-1.25]	27 (45.0)	13 (43.3)	37 (43.0)	27 (45.8)
	Césarienne en urgence	225 (53.7)	132 (56.2)	1.12 [0.78-1.61]	33 (55.0)	17 (56.7)	49 (57.0)	33 (55.9)
Hémorragie du post partum	Sup 500ml	371 (37.9)	231 (40.6)	0.98 [0.77-1.25]	53 (36.1)	29 (46.0)	83 (43.5)	66 (39.3)
	Sup 1000ml	118 (12.1)	65 (11.4)	0.90 [0.62-1.29]	12 (8.2)	4 (6.4)	27 (14.1)	22 (13.1)

Résultats exprimés en N(%)

p ajusté à l'âge, la parité, la chorionicité et l'IMC maternel.

Pour toutes les techniques d'AMP, comparaison avec le groupe de référence (grossesse spontanée), aucune différence statistiquement significative n'était retrouvée (p>0.05 après correction de Bonferroni)

L'odd ratio ajusté était calculé en utilisant les grossesses spontanées comme groupe de référence.

* Pour le terme d'accouchement, la différence de moyenne ajustée a été précisée.

AMP: Aide médicale à la procréation

FIV: Fécondation in vitro

GS : Grossesse spontanée

ICSI : Intra cytoplasmic sperm injection

IIU: Insémination intra utérine

IO : Induction de l'ovulation

OR: Odd ratio

Le tableau 4 reprend les issues néonatales. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes AMP et GS pour la survenue de PAG, de poids de naissance inférieur à 1500gr et à 2500gr, de score d'Apgar inférieur à 7 à 5 minutes, de pH au cordon inférieur à 7.10, de complications néonatales et de décès néonatal. Aucune différence n'était retrouvée pour les comparaisons entre les techniques d'AMP et les GS.

Tableau 4: Complications néonatales

	GS N=986	AMP N=575	OR ajusté [95%CI]	Technique d'AMP			
				IO N=152	IUI N=63	FIV N=192	ICSI N=168
PAG	471 (47.7)	259 (45.0)	0.88 [0.69-1.11]	60 (39.5)	34 (54.0)	87 (45.3)	78 (46.4)
Poids de naissance <1500 gr	184 (18.7)	89 (15.5)	0.74 [0.54-1.03]	30 (19.7)	11 (17.5)	29 (15.1)	19 (11.3)
Poids de naissance <2500 gr	738 (74.9)	437 (76.0)	1.13 [0.86-1.48]	112 (73.7)	46 (73.0)	148 (77.1)	131 (78.0)
Apgar <7 à 5 min	99 (10.0)	56 (9.7)	1.01 [0.68-1.51]	19 (12.5)	4 (6.4)	16 (8.3)	17 (10.1)
pH au cordon <7,10	17 (1.7)	11 (1.9)	1.17 [0.48-2.89]	3 (2.0)	2 (3.2)	2 (1.0)	4 (2.4)
Admission en soins intensifs néonataux	382 (38.7)	212 (36.9)	0.92 [0.72-1.18]	63 (41.5)	18 (28.6)	72 (37.5)	59 (35.1)
Détresse respiratoire néonatale	249 (25.3)	132 (23.0)	0.89 [0.67-1.17]	40 (26.3)	12 (19.1)	42 (21.9)	38 (22.6)
Sepsis néonatal	98 (9.9)	86 (15.0)	1.18 [0.82-1.71]	25 (16.5)	10 (15.9)	24 (12.5)	27 (16.1)
Décès néonatal	25 (2.5)	13 (2.3)	1.56 [0.66-3.69]	8 (5.3)	1 (1.6)	4 (2.1)	0

Résultats exprimés en N(%)

p ajusté à l'âge, la parité, la chorionicité et l'IMC maternel.

Pour toutes les techniques d'AMP, comparaison avec le groupe de référence (grossesse spontanée), aucune différence statistiquement significative n'était retrouvée ($p > 0.05$ après correction de Bonferroni)

L'odds ratio ajusté était calculé en utilisant les grossesses spontanées comme groupe de référence

AMP: Aide médicale à la procréation

FIV : Fécondation in vitro

GS: Grossesse spontanée

ICSI : Intra cytoplasmic sperm injection

IUI : insémination intra utérine

IO : induction de l'ovulation

OR: Odds ratio

PAG: Petit poids pour l'âge gestationnel

Discussion

Les données actuelles de la littérature sont rares et discordantes en ce qui concerne la comparaison des complications obstétricales et néonatales des grossesses gémellaires selon le mode d'obtention et la technique d'AMP utilisée. Notre étude s'appuie sur un effectif important et nous n'avons pas observé de différence entre les grossesses gémellaires issues de l'AMP et les grossesses gémellaires spontanées après ajustement sur les facteurs maternels et sur la chorionicité. Il n'y avait également pas de différence entre les différentes techniques d'AMP (stimulation, insémination intra utérine, FIV, ICSI).

L'issue plus défavorable des grossesses gémellaires secondaires à l'AMP serait liée au terrain des patientes infertiles et aux traitements de l'infertilité. En effet, Caserta et al retrouvaient davantage de patientes atteintes de thrombophilie, d'hypothyroïdie et d'endométriose dans le groupe AMP, responsable de déséquilibres hormonaux et de troubles de la placentation (14). Par conséquent, Källén et al retrouvaient une meilleure issue des grossesses secondaires à l'ICSI qu'à la FIV car dans le cadre de l'ICSI, il s'agissait dans la plupart des cas d'une infertilité d'origine masculine (24). Les traitements de l'infertilité (la stimulation hormonale, la manipulation des ovocytes et des spermatozoïdes lors de la FIV, la manipulation des embryons avec parfois la congélation/décongélation d'embryons et la fécondation tardive des ovocytes) peuvent être responsables d'une altération de l'embryon et de l'interaction utéro placentaire à l'origine de complications de la grossesse (25). Ainsi il nous semblait important d'évaluer le devenir spécifique des grossesses gémellaires selon la technique d'AMP utilisée.

Les caractéristiques de notre population sont concordantes avec celles de la littérature. En effet, les patientes du groupe AMP étaient plus âgées et davantage primipares par rapport aux grossesses spontanées, augmentant ainsi le risque de complications périnatales et obstétricales. Différents auteurs retrouvaient en effet la survenue de plus d'hypertension artérielle gravidique, de diabète gestationnel, d'accouchement prématuré, de césariennes et de mort fœtale in utero chez les patientes plus âgées (26–28). Nous avons donc choisi d'ajuster les résultats en fonction de ces paramètres afin d'étudier l'impact pur de l'AMP sans tenir compte des caractéristiques maternelles et du type de grossesse gémellaire. Nos résultats confirment ceux de Caserta et al et de Yang et al qui ne retrouvent pas de différence pour les complications périnatales et obstétricales entre les groupes AMP et GS après ajustement sur l'âge maternel et la parité. En effet, Caserta et al retrouvaient dans le groupe AMP davantage d'accouchement prématuré avant ajustement sur l'âge maternel et la parité (OR 1.08 CI 95% 1.31-2.59 vs OR 1.33 CI 95% 0.87-2.02 après ajustement) et davantage de PAG avant ajustement (OR 1.49 CI 95% 1.07-2.09 vs OR 1.08 CI 95% 0.71-1.65 après ajustement). Ainsi, l'issue défavorable des grossesses gémellaires issues de l'AMP décrite dans la littérature serait davantage liée au terrain des patientes infertiles et au type de grossesse gémellaire qu'aux traitements de l'infertilité (14,29).

Dans nos sous-groupes, les résultats étaient comparables quelle que soit la méthode. Ceci conforte la seule étude évaluant après ajustement l'effet des techniques d'AMP. En effet, Marino et al retrouvaient des différences isolées avec davantage de petit poids de naissance inférieur à 1500gr dans le sous-groupe insémination intra-utérine (OR 1.96, 95% CI 1.06-3.62), un poids moyen de naissance plus faible dans le sous-groupe FIV (avec embryons frais) et moins de PAG dans le sous-groupe ICSI (avec

embryons frais) (OR 0.64, 95% CI 0.43-0.94). En revanche chez les singletons, Marino et al retrouvaient des différences entre les sous-groupes d'AMP en particulier plus de petits poids de naissance, d'accouchements prématurés et de décès néonatal dans les sous-groupes FIV et ICSI (18).

Notre étude est l'une des plus grandes cohortes de grossesses gémellaires comparant les grossesses gémellaires issues de l'AMP et celles spontanées. Elle est également l'une des seules à comparer les grossesses gémellaires selon leur mode de conception notamment avec ajustement sur les paramètres maternels et sur la chorionicité. Les grossesses gémellaires issues de l'AMP et celles spontanées ont eu une prise en charge similaire par la même équipe médicale et selon les mêmes protocoles de service. Nous avons choisi d'inclure dans le groupe AMP les grossesses issues de FIV, d'ICSI mais également celles issues de stimulation et d'insémination intra-utérine afin d'être exhaustif. Elle comporte toutefois certaines limites. La première limite de cette étude est qu'il s'agit d'une étude unicentrique et rétrospective. Nous avons exclu les grossesses compliquées de mort fœtale in utero car elles ne figuraient pas dans notre base de données initiale. Nous avons ajusté nos résultats à l'âge maternel, à la chorionicité, à la parité et au BMI car ce sont des facteurs de confusion dans la littérature. Nous n'avons pas ajusté les résultats à la consommation de tabac maternelle car ceci n'a pas été fait dans la littérature bien qu'il y ait davantage de patientes fumeuses dans le groupe grossesse spontanée. Nous avons également choisi d'inclure les grossesses monochoriales biamniotiques dans l'étude. En effet, dans la littérature plusieurs auteurs excluent les grossesses monochoriales biamniotiques car elles sont moins fréquentes suite à l'AMP et plus à risque de complications. Nous les avons incluses afin d'être exhaustif et ajusté nos résultats sur la chorionicité. Par ailleurs, il s'agit d'un recueil réalisé sur une longue période avec par conséquent des

changements au niveau des techniques d'AMP et des pratiques obstétricales sur la durée du recueil. Nous n'avons pas la possibilité de savoir si les grossesses obtenues par FIV l'étaient par embryon frais ou congelé. En effet, l'AMP n'était pas systématiquement réalisée dans notre centre.

Conclusion

Les grossesses gémellaires issues de l'AMP, et ce quelle que soit la technique, ne sont pas à risque accru de complications obstétricales et néonatales après ajustement sur les paramètres maternels et sur la chorionicité. Ainsi le sur risque observé semble être plus lié au terrain des patientes ayant recourt à l'AMP qu'à l'AMP même.

Bibliographie

1. Blondel B. Augmentation des naissances gémellaires et conséquences sur la santé. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2009 Dec;38(8):S7–17.
2. Mouzon J de, Goossens V, Bhattacharya S, Castilla JA, Ferraretti AP, Korsak V, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod.* 2010 Aug 1;25(8):1851–62.
3. Conde-Agudelo A, Belizán JM, Lindmark G. Maternal morbidity and mortality associated with multiple gestations. *Obstet Gynecol.* 2000 Jun;95(6 Pt 1):899–904.
4. Helmerhorst FM, Perquin DAM, Donker D, Keirse MJNC. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ.* 2004 Jan 29;328(7434):261.
5. McDonald SD, Murphy K, Beyene J, Ohlsson A. Perinatal Outcomes of Singleton Pregnancies Achieved by In Vitro Fertilization: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2005 May 1;27(5):449–59.
6. Nassar AH, Usta IM, Rechdan JB, Harb TS, Adra AM, Abu-Musa AA. Pregnancy outcome in spontaneous twins versus twins who were conceived through in vitro fertilization. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Aug;189(2):513–8.
7. Källén B, Finnström O, Lindam A, Nilsson E, Nygren K-G, Olausson PO. Selected neonatal outcomes in dizygotic twins after IVF versus non-IVF pregnancies. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2010;117(6):676–82.
8. Verstraelen H, Goetgeluk S, Derom C, Vansteelandt S, Derom R, Goetghebeur E, et al. Preterm birth in twins after subfertility treatment: population based cohort study. *BMJ.* 2005 Nov 17;331(7526):1173.
9. Adler-Levy Y, Lunenfeld E, Levy A. Obstetric outcome of twin pregnancies conceived by in vitro fertilization and ovulation induction compared with those conceived spontaneously. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007 Aug;133(2):173–8.
10. Bamberg C, Fotopoulou C, Neissner P, Slowinski T, Dudenhausen JW, Proquitt H, et al. Maternal characteristics and twin gestation outcomes over 10 years: impact of conception methods. *Fertil Steril.* 2012 Jul 1;98(1):95–101.e1.
11. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Ohlsson A, Beyene J, Murphy KE. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization twins: A systematic review and meta-analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010 Feb;148(2):105–13.
12. McDonald S, Murphy K, Beyene J, Ohlsson A. Perinatal outcomes of in vitro fertilization twins: A systematic review and meta-analyses. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Jul;193(1):141–52.
13. Moini A, Shiva M, Arabipour A, Hosseini R, Chehrazhi M, Sadeghi M. Obstetric and neonatal outcomes of twin pregnancies conceived by assisted reproductive technology compared with twin pregnancies conceived spontaneously: a prospective follow-up study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012 Nov;165(1):29–32.
14. Caserta D, Bordi G, Stegagno M, Filippini F, Podagrosi M, Roselli D, et al. Maternal and perinatal outcomes in spontaneous versus assisted conception twin pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Mar;174:64–9.
15. Geisler ME, O'Mahony A, Meaney S, Waterstone JJ, O'Donoghue K. Obstetric and perinatal outcomes of twin pregnancies conceived following IVF/ICSI treatment compared with spontaneously conceived twin pregnancies. *Eur J Obstet*

Gynecol Reprod Biol. 2014 Oct;181:78–83.

16. Vasario E, Borgarello V, Bossotti C, Libanori E, Biolcati M, Arduino S, et al. IVF twins have similar obstetric and neonatal outcome as spontaneously conceived twins: a prospective follow-up study. *Reprod Biomed Online*. 2010 Sep;21(3):422–8.

17. Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, Van Essen P, Priest K, Scott H, et al. Reproductive Technologies and the Risk of Birth Defects. *N Engl J Med*. 2012 May 10;366(19):1803–13.

18. Marino JL, Moore VM, Willson KJ, Rumbold A, Whitrow MJ, Giles LC, et al. Perinatal Outcomes by Mode of Assisted Conception and Sub-Fertility in an Australian Data Linkage Cohort. *PLoS ONE*. 2014 Jan 8;9(1):e80398.

19. Lutjen P, Trounson A, Leeton J, Findlay J, Wood C, Renou P. The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature*. 1984 Jan 12;307(5947):174–5.

20. Klein J, Sauer MV. Oocyte donation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2002 Jun;16(3):277–91.

21. Sekhon LH, Gerber RS, Rebarber A, Saltzman DH, Klauser CK, Gupta S, et al. Effect of oocyte donation on pregnancy outcomes in in vitro fertilization twin gestations. *Fertil Steril*. 2014 May 1;101(5):1326–30.

22. Levron Y, Dviri M, Segol I, Yerushalmi GM, Hourvitz A, Orvieto R, et al. The “immunologic theory” of preeclampsia revisited: a lesson from donor oocyte gestations. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Oct;211(4):383.e1–5.

23. Vayssière C, Benoist G, Blondel B, Deruelle P, Favre R, Gallot D, et al. Twin pregnancies: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011 May;156(1):12–7.

24. Källén B, Finnström O, Nygren K-G, Olausson PO. In vitro fertilization (IVF) in Sweden: infant outcome after different IVF fertilization methods. *Fertil Steril*. 2005 Sep;84(3):611–7.

25. Hansen M, Bower C, Milne E, Klerk N de, J.Kurinczuk J. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects—a systematic review. *Hum Reprod*. 2005 Feb 1;20(2):328–38.

26. Seoud MA-F, Nassar AH, Usta IM, Melhem Z, Kazma A, Khalil AM. Impact of Advanced Maternal Age on Pregnancy Outcome. *Am J Perinatol*. 2002;19(01):001–8.

27. Kenny LC, Lavender T, McNamee R, O’Neill SM, Mills T, Khashan AS. Advanced Maternal Age and Adverse Pregnancy Outcome: Evidence from a Large Contemporary Cohort. *PLoS ONE*. 2013 Feb 20;8(2).

28. Hsieh T-T, Liou J-D, Hsu J-J, Lo L-M, Chen S-F, Hung T-H. Advanced maternal age and adverse perinatal outcomes in an Asian population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010 Jan;148(1):21–6.

29. Yang H, Choi YS, Nam KH, Kwon JY, Park YW, Kim YH. Obstetric and perinatal outcomes of dichorionic twin pregnancies according to methods of conception: spontaneous versus in-vitro fertilization. *Twin Res Hum Genet*. 2011 Feb;14(1):98–103.

Annexes

Annexe 1 : Le projet GEMJDF

Le projet GEMJDF a été créé par le Professeur Philippe Deruelle et le Dr Charles Garabedian. L'idée était de travailler sur une base de données commune de grossesses gémellaires suivies à Jeanne de Flandres. Cette base de données initiale est issue du recueil de données de la thèse du Docteur Chloé Poulain. Ce travail a inclus, de façon rétrospective, toutes les grossesses gémellaires de 1997 à 2010 accouchant à Jeanne de Flandre entre 28 et 30SA. Les critères d'exclusion étaient : la mort fœtale in utéro, le syndrome transfuseur transfusé, l'interruption médicale de grossesse et le syndrome poly malformatif.

Cette base de données a ensuite été complétée par une saisie de données sur Capture System, de toutes les gémellaires entre 2011 et 2014 ainsi que les gémellaires ayant accouchées entre 24 et 28 SA de 1997 à 2010. Les mêmes critères d'exclusion ont été appliqués.

En tout, les données de 1587 patientes ont été saisies.

Ce recueil a permis la publication de 5 articles :

-Outcome of twin pregnancies associated with glucose intolerance. Poulain et al, Diabetes Metab. 2015 Nov ;41 (5) : 387-92

-Intrapartum management of twin pregnancies: are uncomplicated monochorionic pregnancies more at risk of complication than dichorionic pregnancies? C.Garabedian et al, Acta Obstet Gynecol Scand. 2015 Mar; 94 (3) : 301-1

- Obstetrical and perinatal complications of twin pregnancies: is there a link with the type of infertility treatment? S.Deltombe-Bodart et al, Acta Obstet Gynecol Scand. 2017 Jul; 96(7):844-851

- Impact of customized growth curves on screening for small for gestational age twins. S.Cordiez et al, EJOGRB-17-15554R1
- Prise de poids et grossesses gémellaires: les recommandations IOM 2009 traduisent-elles de meilleures issues? O.Pecheux et al, GYOBFE-D-16-00206R1

Annexe 2 : Article

AUTEUR : Nom : Bodart Deltombe

Prénom : Sophie

Date de Soutenance : 22/09/2017

Titre de la Thèse : Le mode d'aide médicale à la procréation influe-t-il sur les complications obstétricales et périnatales des grossesses gémellaires ?

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : Gynécologie obstétrique

DES + spécialité : Gynécologie obstétrique

Mots-clés : Grossesse gémellaire, traitements de l'infertilité, stimulation, insémination intra utérine, FIV, ICSI

Résumé

Objectif - Comparer les données maternelles et périnatales des grossesses gémellaires spontanées par rapport aux grossesses gémellaires issues de l'aide médicale à la procréation (AMP) et évaluer ces devenir selon la technique d'AMP.

Méthode - Il s'agit d'une étude rétrospective incluant tous les jumeaux nés vivants entre 1997 et 2014. Deux groupes ont été constitués : les grossesses spontanées et les grossesses issues de l'AMP (stimulation, insémination intra utérine (IIU), fécondation in vitro (FIV) et Intra Cytoplasmic Sperm injection (ICSI)). Nous avons comparé dans ces groupes les caractéristiques de la population, les complications de la grossesse, de l'accouchement et néonatales. Les données ont été ajustées sur l'âge, la parité, la chorionicité et l'IMC de la mère afin de n'évaluer que l'impact des techniques d'AMP.

Résultats - 1580 grossesses gémellaires ont été incluses dont 594 issues de l'AMP. Nous n'avons pas observé de différence entre les grossesses gémellaires issues de l'AMP et les grossesses gémellaires spontanées en ce qui concerne les complications obstétricales, de l'accouchement et l'issue néonatale. Il n'y avait également pas de différence statistiquement significative entre les différentes techniques d'AMP.

Conclusion – Après ajustement sur les paramètres maternels et la chorionicité, les grossesses gémellaires issues de l'AMP ne sont pas à risque accru de complications obstétricales et néonatales. Les différentes techniques d'AMP ne modifient pas les complications obstétricales et néonatales des grossesses gémellaires. Ainsi, le taux de complications plus élevé dans la littérature est probablement plus lié au terrain des patientes qu'à l'AMP.

Mots clés – Grossesses gémellaire, aide médicale à la procréation, stimulation, insémination intra utérine, fécondation in vitro, Intra Cytoplasmic Sperm injection

Composition du Jury :

Président : Professeur Damien Subtil

Assesseurs : Professeur Philippe Deruelle, Professeur Sophie Catteau-Jonard, Docteur Charles Garabedian