

**UNIVERSITE DE LIMOGES**

**Faculté de médecine, école de sages-femmes**

\*\*\*\*\*

ANNEE 2014

**ETUDE COMPARATIVE DES PATHOLOGIES FŒTALES ET  
NOENATALES ENTRE LES GROSSESSES ISSUES D'UNE  
ICSI ET LES GROSSESSES SPONTANÉES**

**MEMOIRE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE SAGE-FEMME**

Présenté et soutenu publiquement

Le 05 juin 2014

Par

**HOLLAENDER Lys**

Née le 02 janvier 1990, à Limoges

Mr. Le Dr Jérôme GANA, Directeur de mémoire

Mme. Agnès BARAILLE, Guidant de mémoire

## REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier,

L'équipe enseignante de l'école de sages-femmes de Limoges pour l'enseignement prodigué durant ces quatre années.

Merci à Madame Agnès BARAILLE pour sa rigueur, ses conseils et son investissement.

Merci à Monsieur Jérôme GANA pour son accompagnement dans ce projet.

Merci à Monsieur François DALMAY pour son aide précieuse concernant les statistiques.

Je tiens également à remercier ma famille et mes amis pour leur soutien indispensable et leur présence.

# SOMMAIRE

## INTRODUCTION

## PREMIERE PARTIE

### 1. Infertilité

#### 1.1. Définition

#### 1.2. Épidémiologie

### 2. Assistance Médicale à la Procréation

#### 2.1. Définition

#### 2.2. Historique

#### 2.3. Épidémiologie

### 3. ICSI

#### 3.1. Définition

#### 3.2. Législation

#### 3.3. Indications

#### 3.4. Réalisation

##### 3.4.1. Préalable

##### 3.4.2. Méthode

###### 3.4.2.1. La désensibilisation

###### 3.4.2.2. JO : le déclenchement de l'ovulation et la ponction des gamètes

###### 3.4.2.3. Le prélèvement des gamètes

###### 3.4.2.4. La fécondation

###### 3.4.2.5. Le transfert

###### 3.4.2.6. Les soins post transfert

##### 3.5. Résultats

### 4. Pathologies fœtales

#### 4.1. Les pathologies fœtales décrites

#### 4.2. Les études des pathologies fœtales dans le cas de grossesses issues d'ICSI

##### 4.2.1. Les morts fœtales in utéro (MFIU) et les interruptions médicales de grossesses (IMG)

###### 4.2.2. Les RCIU

###### 4.2.3. La prématurité

4.2.4. L'hypotrophie

4.2.5. Les malformations

## DEUXIEME PARTIE

1. Constat
2. Problématique
3. Objectifs
4. Hypothèses
  - 4.1. Hypothèse principale
  - 4.2. Hypothèse secondaire
5. Intérêt de l'étude
6. Choix de la méthode
7. Variables
  - 7.1. Concernant les renseignements généraux
  - 7.2. Concernant le bilan d'infertilité
  - 7.3. Concernant le déroulement de la grossesse
  - 7.4. Concernant l'accouchement
8. La population source
  - 8.1. Les cas
    - 8.1.1. Les critères d'inclusion
    - 8.1.2. Les critères d'exclusion
  - 8.2. Les témoins
    - 8.2.1. Les critères d'inclusion
    - 8.2.2. Les critères d'exclusion
9. La méthode utilisée pour la collecte des données

## TROISIEME PARTIE

1. Présentation de la population
  - 1.1. Age maternel
  - 1.2. Ethnie maternelle
  - 1.3. Index de masse corporelle maternelle
  - 1.4. Ressources socio-économiques maternelles
  - 1.5. Ressources socio-économiques paternelles
2. Résultats pour les pathologies étudiées
  - 2.1. Evolution de la grossesse

- 2.2. Retard de croissance intra-utérin
- 2.3. Hypotrophie
- 2.4. Terme de l'accouchement
- 2.5. Malformations
- 2.6. Adaptation à la vie extra-utérine
  - 2.6.1. Score d'Apgar
  - 2.6.2. Réanimation néonatale
  - 2.6.3. Transfert en réanimation néonatale
- 2.7. Examen pédiatrique

#### QUATRIEME PARTIE : ANALYSE ET DISCUSSION

- 1. Vérification des hypothèses
  - 1.1. Hypothèse principale
    - 1.1.1. L'ICSI est un facteur de risque de MFIU
    - 1.1.2. L'ICSI est un facteur de risque de RCIU
    - 1.1.3. L'ICSI est un facteur de risque d'hypotrophie
    - 1.1.4. L'ICSI est un facteur de risque de prématurité
    - 1.1.5. L'ICSI est un facteur de risque de malformations
  - 1.2. Hypothèses secondaires
    - 1.2.1. Adaptation à la vie extra-utérine
      - 1.2.1.1. L'ICSI a une incidence sur le score d'Apgar
      - 1.2.1.2. L'ICSI a une incidence sur la réanimation néonatale
      - 1.2.1.3. L'ICSI a une incidence sur le transfert en réanimation néonatale
      - 1.2.1.4. L'ICSI est un facteur de risque de malformations néonatales
- 2. Les autres résultats qui se dégagent
  - 2.1. Les malformations liées au sexe masculin dans le cas d'une ICSI
  - 2.2. La qualité du sperme
  - 2.3. Les pathologies maternelles
- 3. Validité de l'étude
  - 3.1. Les points positifs
  - 3.2. Les limites
- 4. Proposition d'action
  - 4.1. Prévention et dépistage des RCIU et hypotrophies
    - 4.1.1. Prévention
    - 4.1.2. Dépistage

- 4.1.3. Prise en charge
- 4.2. Prévention de la prématurité
- 4.3. Prévention et dépistage des pathologies maternelles
- 4.4. Prise en charge du tabac
- 4.5. Prévention et dépistage du diabète gestationnel

CONCLUSION

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES

TABLE DES TABLEAUX

## INTRODUCTION

Les techniques d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) se sont développées à partir du XVIIIème siècle. Plusieurs techniques se sont succédé. L'ICSI (Injection Intra-Cytoplasmique de Spermatozoïdes) est la dernière apparue en 1992. Cependant, ces grossesses induites ne rentrent pas dans un schéma de fécondation « naturelle » et de nombreux questionnements quant aux possibles conséquences apparaissent. Cette méthode, qui consiste à introduire volontairement un spermatozoïde en perçant la membrane plasmique de l'ovocyte, est lourde et invasive. On peut se demander si ce geste ne serait pas traumatique pour la qualité structurelle de l'ovocyte et la qualité de la fécondation : il pourrait entraîner une lésion du fuseau méiotique responsable d'une atrésie ovocytaire ou d'un arrêt précoce du développement embryonnaire. L'ICSI pourrait donc être susceptible de provoquer des complications fœtales et néonatales, plus nombreuses que dans le cas de grossesses spontanées.

Après avoir défini l'infertilité et l'AMP, je décrirai l'ICSI et ses indications. Dans le cadre de mon étude je développerai certaines pathologies fœtales fréquemment rencontrées au cours de ces grossesses. J'exposerai ensuite ma problématique qui a conduit à la mise en place d'une étude réalisée à l'hôpital de la mère et de l'enfant de Limoges. J'analyserai enfin les résultats obtenus pour vérifier l'existence d'un lien entre les pathologies fœtales et la réalisation d'une ICSI. La mise en place d'actions préventives permettant d'améliorer la prise charge de ces grossesses et de réduire l'incidence des pathologies fœtales observées sera ensuite suggérée.

# PREMIERE PARTIE

## 1. L'infertilité

### 1.1. Définition (1)

L'infertilité se définit comme l'incapacité à obtenir une grossesse clinique après 12 mois ou plus de rapports sexuels réguliers non protégés. Elle peut être primaire dans 63% des cas ou secondaire dans 33%. Cette infertilité est d'origine : féminine dans 35% des cas, masculine à 25%, mixte à 35% ou indéterminée pour 8%.

Elle est influencée par les facteurs suivants :

- L'âge maternel,
- La consommation de tabac, de drogues,
- L'index de masse corporelle.

Cette infertilité touche une grande partie de la population et n'a cessé d'augmenter ces dernières années. Ce phénomène s'explique par l'âge de plus en plus tardif du désir d'enfant.

### 1.2. Epidémiologie

En France, un couple sur sept (soit 30 000 couples par an), consulte pour des difficultés à concevoir un enfant. Cette difficulté se fait d'autant plus croissante que la fécondabilité, ou probabilité de concevoir un enfant à chaque cycle, diminue avec l'âge maternel. Le désir d'enfant est aussi plus tardif, vers 30 ans, âge où la fécondabilité naturelle diminue. En effet, on note une fécondabilité de 25% en moyenne à 25 ans, de 12% à 35 ans et de 6% à 40 ans. En parallèle, l'âge moyen de maternité en 1977 était de 26,5 ans pour 29,4 ans en 2001. (2, 3)



Le nombre de couples ayant recours à l'AMP en France est donc en hausse, comme le décrit l'Agence de biomédecine. (12)

## **2. L'Aide Médicale à la Procréation**

### **2.1. Définition (4)**

L'AMP, apparue au XVIIIème siècle en Angleterre, désigne un ensemble de techniques intervenant plus ou moins directement dans la procréation afin de permettre à des couples infertiles d'avoir un enfant. Les articles L. 2141-1 et L. 2141-2 de la loi bioéthique du 6 août 2004 du code de la santé publique en donnent la définition suivante (4): « L'assistance médicale à la procréation s'entend des pratiques cliniques et biologiques permettant la conception in vitro, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle, ainsi que toute technique d'effet équivalent permettant la procréation en dehors du processus naturel, dont la liste est fixée par Arrêté du ministre chargé de la Santé, après avis de l'Agence de la biomédecine. »

Les techniques d'AMP regroupent l'induction de l'ovulation, l'insémination artificielle, la FIV (fécondation in vitro) et la FIV avec ICSI.

Il existe deux types d'AMP :

- L'AMP intraconjugale utilisant les gamètes des futurs parents. Elle est nécessaire en cas d'anomalies des voies génitales féminines et masculines empêchant la fécondation naturelle et non corrigeables par un traitement médical ou chirurgical.
- L'AMP utilisant les gamètes d'un donneur ou d'une donneuse. Elle est indiquée lors d'échec de l'AMP intraconjugale, de spermatozoïdes ou ovocytes absents ou non fonctionnels, ou d'anomalies génétiques transmissibles.

## 2.2. Historique

Le XVIIIème siècle marque le début de l'AMP (5,6) :

- 1789 : la première tentative d'insémination artificielle intraconjugale réalisée en Ecosse par le docteur John HUNTER.
- Début du XIXème siècle : première insémination artificielle intraconjugale en France.
- 1884 : première insémination artificielle avec don de gamètes effectuée aux Etats-Unis.
- 1978 : naissance de Louise BROWN en Angleterre, premier enfant né par fécondation in vitro réalisée par le Dr. Robert EDWARDS.
- 1982 : naissance d'Amandine, premier bébé français conçu par FIV par les Dr. R. FRYDMAN et J. TESTART.
- 1992 : naissance du premier bébé par ICSI à Bruxelles.
- 1994 : naissance du premier bébé français par ICSI réalisée par le Dr. J. TESTART.

Les différentes méthodes d'AMP se sont donc succédé. L'ICSI connaît un développement récent et une utilisation de plus en plus fréquente

## 2.3. Epidémiologie (5)

Le nombre de couples ayant recours aux techniques d'AMP est en augmentation ces dernières années, les techniques se développant. Le nombre total de tentatives en AMP était de 114 081 en 2003 pour 122 046 en 2007. En 2003, 16 705 enfants sont nés contre 20 136 en 2008, soit 2,4% des naissances en France.

Le nombre d'inséminations artificielles intra-utérines est stable avec 54 600 IIU en 2003 et 54 618 IIU en 2007. En 2008, 5000 enfants ont été conçus par insémination artificielle.

Le nombre de fécondations in vitro diminue au profit des injections intra-cytoplasmiques de spermatozoïdes : 21 704 FIV en 2003 contre 20 387 en 2007 et 26 303 ICSI en 2003 contre 31 947 en 2007.

Les transferts d'embryons congelés ont, eux, légèrement augmenté avec 11 474 TEC en 2003 pour 15 104 en 2007.

### **3. L'ICSI : Injection Intra-Cytoplasmique d'un Spermatozoïde.**

#### **3.1. Définition**

"Un ovocyte a une structure fragile et nombreux étaient ceux qui pensaient que la zone pellucide – la peau qui entoure l'ovocyte – ne pouvait pas être entièrement traversée. Mais cela est arrivé par accident et nous avons alors assisté à la conception d'un embryon. Le reste fait partie de l'histoire", raconte le professeur DEVROEY, membre de l'équipe ayant réalisé cette prouesse. (5,6) L'injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes est donc une technique récente de procréation médicale assistée consistant à injecter un spermatozoïde dans l'ovocyte par une micro incision de sa membrane. Il s'agit d'une fusion artificielle d'un gamète mal et féminin. Elle diffère uniquement de la FIV par l'étape de fécondation.

#### **3.2. Législation (4)**

En France, la loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 encadre strictement la réalisation de l'ICSI tout comme les autres techniques d'AMP, tant sur le plan clinique que biologique. Elle n'a lieu qu'auprès de couples hétérosexuels, vivant ensemble depuis plus de deux ans, en âge de procréer. Cette législation définit les indications de réalisation de cette méthode.

### **3.3. Indications (4)**

L'ICSI s'avère utile dans les cas :

- D'azoospermie. Elle peut être excrétoire, par obstruction ou absence des voies génitales masculines. Elle peut être sécrétoire par anomalie de la spermatogénèse. Dans ce cas les spermatozoïdes seront recueillis dans l'épididyme ou le testicule,
- D'oligospermie (moins de 1million de spermatozoïdes par millilitre de sperme),
- D'échecs répétés des FIV par non fixation des spermatozoïdes sur l'ovocyte,
- D'anticorps anti spermatozoïdes.

Toute contre-indication à une grossesse sera une contre-indication à une technique d'AMP quelle qu'elle soit.

### **3.4. Réalisation**

#### **3.4.1. Préalable (7)**

Avant tout examen biologique, un interrogatoire est réalisé. C'est un temps essentiel qui permet de rechercher les antécédents et d'éventuels troubles sexuels.

Il est complété par un examen clinique général et gynécologique. On évalue l'aspect général et on inspecte les parties génitales des deux partenaires en vue de déceler une anomalie.

Des examens complémentaires sont nécessaires :

- Pour la femme, on réalise une courbe de température, un test post coïtal de Hühner et une étude de la perméabilité tubaire.
- Pour l'homme, on a recours à un spermogramme, une spermoculture, un test de migration survie. Ces trois premiers examens peuvent être réitérés au bout de 3 mois si nécessaire vérifiant ou non le besoin de recourir à l'ICSI.

Enfin, des examens sanguins sont pratiqués. Un caryotype est réalisé chez les deux futurs parents à la recherche d'anomalies chromosomiques susceptibles d'être transmises.

Chez la femme, un bilan plus approfondi a lieu :

- Un bilan hormonal au 3eme jour du cycle qui consistera à doser la FSH (hormone folliculo stimulante) et le  $17\beta$  œstradiol témoin de la fonction ovarienne.
- Un bilan sérologique (Virus de l'immunodéficience humaine ou VIH, syphilis, hépatite B et C, chlamydia, rubéole, toxoplasmose).

Chez l'homme, les dosages hormonaux sont indiqués s'il existe une azoospermie ou oligospermie sévère.

Le bilan d'infertilité du couple est primordial. Il permet d'évaluer le taux de réussite des techniques d'AMP et d'adapter la prise en charge.

### **3.4.2. Méthode**

La réalisation de L'ICSI passe par plusieurs étapes.

#### **3.4.2.1. La désensibilisation ovarienne**

La désensibilisation consiste à inhiber le contrôle de l'hypophyse sur le fonctionnement des ovaires afin d'empêcher une ovulation spontanée. On utilise deux types de traitement (8):

- Les agonistes du GNRH avant la stimulation le premier jour des règles. Après leur administration en début de cycle, apparait une première phase de libération de LH et FSH suivie d'une phase de désensibilisation de l'hypophyse expliquée par l'effondrement de la LH et FSH. Tout ceci entraine une chute de l'œstradiol et de la progestérone permettant de bloquer l'ovulation.
- Les antagonistes du GNRH. Ils viennent bloquer les récepteurs hypophysaires au GNRH et permettent de prévenir ou interrompre le pic de LH. Ils peuvent être utilisés en début ou fin de cycle.

Trois protocoles sont proposés à l'Hôpital de la Mère et de l'Enfant à Limoges. Les protocoles court et long utilisent les agonistes pour bloquer l'ovulation et poursuivre ensuite avec une thérapeutique qui déclenchera la stimulation ovarienne. Le protocole antagoniste utilise quant à lui les antagonistes. Ces derniers peuvent être alors administrés en même temps que les médicaments utilisés pour la stimulation.

#### **3.4.2.2. J0 : le déclenchement de l'ovulation et la ponction des gamètes (8)**

Après avoir procédé à la désensibilisation, on entame alors la stimulation ovarienne de manière à obtenir un nombre suffisant d'ovocytes matures. Il s'agit d'injecter par voie intramusculaire (IM) ou sous-cutanée (SC) un complexe hormonal contenant la FSH et la LH ou la FSH seule. Le choix du protocole de stimulation est déterminé selon les éléments du dossier médical. La croissance des follicules contenant les ovocytes est ensuite surveillée par contrôle échographique. Il permet d'évaluer le diamètre des follicules, la position des ovaires et de dépister toute hyperstimulation. Un dosage des  $17\beta$  estradiol (E2) plasmatiques est également réalisé. Plus il est élevé plus la croissance folliculaire est satisfaisante, signe d'une bonne stimulation. Le dosage plasmatique de la LH et de la progestérone est indispensable pour les protocoles avec les antagonistes.

Lorsque la surveillance est en faveur d'une stimulation efficace, on déclenche l'ovulation grâce à l'HCG qui assure la maturation des ovocytes. Il s'agit de deux ampoules de 0,5mL d'OVITRELLE® injectées en SC.

Néanmoins cette thérapeutique qui contrôle l'ovulation n'est pas anodine au vue des nombreux traitements hormonaux. Ne pourrait-elle pas entraîner des ovocytes de mauvaise qualité, ce qui aurait alors des conséquences sur la viabilité des foetus?

### **3.4.2.3. Le prélèvement des gamètes (8)**

35 heures après le début de l'ovulation, le recueil des ovocytes matures, contenant le 1<sup>er</sup> globule polaire, est possible par ponction du liquide folliculaire. Ce globule polaire sera très important quant à la recherche d'anomalies chromosomiques dans le cadre du diagnostic préconceptionnel. Le recueil se fait par voie vaginale écho-guidée, sous anesthésie locale ou générale.

Le recueil des gamètes masculins peut se faire de plusieurs façons. L'éjaculat peut en effet être récupéré par masturbation, vibromassage ou électroéjaculation. On peut aussi avoir recours à des ponctions épидидymaires ou des biopsies testiculaires. Les spermatozoïdes recueillis peuvent alors être conservés dans de l'azote liquide. On observe au microscope les critères morphologiques de Kruger, leur mobilité et leurs morphologies, permettant ainsi de sélectionner les spermatozoïdes aptes à assurer la fécondation. La sélection naturelle est supprimée puisqu'un spermatozoïde qui aurait été éliminé naturellement peut être sélectionné dans le cas d'une ICSI.

Ainsi recueillis, les spermatozoïdes peuvent être congelés permettant une auto conservation. Celle-ci se justifie dans plusieurs cas de figures :

- prévention d'une infertilité secondaire à la prise en charge médicale ou chirurgicale du patient,
- prévention en cas d'oligozoospermie extrême avant la survenue d'une azoospermie définitive,
- cas de « sécurité » pouvant permettre de palier un échec de recueil le jour de l'AMP.

On peut ensuite injecter les spermatozoïdes dans les ovocytes pour obtenir la fécondation.

### **3.4.2.4. La fécondation (7, 8)**

Pour permettre la fécondation, une décoronisation de l'ovocyte sera nécessaire. On utilise alors l'enzyme hyaluronidase pour enlever la corona radiata. Les ovocytes matures, placés dans une boîte de culture à 37°C de température et 5% de CO<sub>2</sub>, reçoivent ensuite un spermatozoïde injecté à l'aide d'une pipette à travers la zone pellucide et la membrane

plasmique de l'ovocyte. Seuls les spermatozoïdes présentant des critères satisfaisants sont sélectionnés. La fécondation peut commencer. (ANNEXE I)

A J1, la fécondation se traduit par la présence de 2 pronuclei et l'expulsion du 2eme globule polaire. C'est le stade du zygote. Une congélation s'avère nécessaire pour des zygotes surnuméraires.

A J2, on parle de stade embryonnaire avec la présence de 2 ou 4 blastomères.

A J3, le stade de 4 ou 8 blastomères, le transfert peut avoir lieu.

#### **3.4.2.5. Le transfert (9)**

Le transfert se déroule environ 48 ou 72 heures après la mise en culture et s'effectue à l'aide d'un cathéter. Le nombre d'embryons transférés dépend de l'aspect des embryons, de l'âge et des antécédents de la femme. Il ne peut pas être supérieur à 3.

Il est possible de congeler les autres embryons en vue d'une utilisation ultérieure.

#### **3.4.2.6. Les soins post transfert (9)**

Après le transfert, un traitement de 15 jours est entamé. Il se compose de progestérone administrée par voie orale ou vaginale.

L'implantation de la grossesse est attestée par dosage des HCG sériques 12 à 16 jours après le transfert. Des échographies sont aussi réalisées à 6 SA, puis entre 6 et 8 SA afin de vérifier l'évolutivité de la grossesse et la vitalité de l'embryon.



### **3.5. Résultats**

Certains s'accordent à dire que cette méthode connaîtrait 33% de succès par tentative pour les femmes de moins de 37 ans. Il y aurait une grossesse chez 60% des couples.(7) Cependant, l'ICSI, bien qu'étant une méthode qui a révolutionné le domaine de l'infertilité, apparaît comme la cause de certaines complications fœtales.(4,10) On peut se demander si les thérapeutiques utilisées pour contrôler l'ovulation et favoriser l'implantation de l'embryon n'ont pas de conséquences sur la qualité des ovocytes et de la fécondation en elle-même. Ce qui aurait donc d'éventuelles conséquences sur le fœtus. La technique de l'ICSI est intrusive et traumatique. En effet, un spermatozoïde est capté dans une pipette avec laquelle est percée la membrane plasmique de l'ovocyte. La qualité structurale des gamètes pourrait en être altérée.

## **4. Pathologies fœtales**

### **4.1. Les pathologies fœtales décrites (10,11)**

On constate une augmentation modérée des anomalies chromosomiques après ICSI. Ces anomalies chromosomiques touchent principalement les chromosomes sexuels.

Une transmission de l'infertilité ou l'hypofertilité paternelle serait possible surtout en cas d'hypo spermatogénèse paternelle due à une mutation du chromosome Y.

On observe d'autres conséquences comme :

- la mortalité périnatale accrue,
- des retards de croissance intra-utérin (RCIU) : biométries fœtales inférieures au 10eme percentile,
- des accouchements prématurés (accouchement avant 37 semaines d'aménorrhée),
- de faibles poids pour l'âge gestationnel,
- des malformations fœtales.

Le pourcentage des malformations majeures relevées chez les enfants de 2 mois est très variable suivant les publications (de l'ordre de 2 à 4 %) et semble légèrement plus important que chez les enfants conçus naturellement ou par FIV classique. On retrouve essentiellement des spina bifida, des hypospades, des malformations cardio-vasculaires.

Les malformations mineures les plus fréquentes dans le cas des ICSI sont les hernies ombilicales ou inguinales.

## **4.2. Les études des pathologies fœtales dans le cas de grossesses issues d'ICSI**

### **4.2.1. Les morts fœtales in utéro (MFIU) et les interruptions médicales de grossesse (IMG)**

Une étude rétrospective a été réalisée sur six ans entre le 1<sup>er</sup> janvier 2003 et le 31 décembre 2008. Elle ne montre pas de différence significative pour les IMG et MFIU entre les grossesses issues d'ICSI et les grossesses spontanées.(20)

L'étude de cohorte de l'Agence de Biomédecine en 2004 relate un taux de fausses couches de 19,8% dans le cas d'ICSI.(13)

### **4.2.2. Les RCIU**

Une étude a été faite de 2008 à 2009 dans le cadre d'une thèse sur l'issue des grossesses obtenues par FIV avec micromanipulation (21). Elle montre qu'il y a plus de RCIU chez les grossesses issues d'ICSI (7,1%) que les grossesses spontanées (6,5%). p est compris entre 0,60 et 0,87, ces résultats ne sont pas significatifs.(21)

### **4.2.3. La prématurité**

L'étude rétrospective de la cohorte américaine de Shieve et al de 1998 à 2002 sur les singletons issus d'AMP in vitro rapporte un risque relatif de prématurité de 1,24% concernant les ICSI.(11)

Selon les données de la FIV NAT de 1998 à 2002 (19), le taux de prématurité des singletons issus des ICSI s'élève à 8,4%.

L'étude faite dans le cadre de la thèse de 2008 à 2009 montre que le nombre de prématurité est plus important chez les grossesses spontanées (12%) que les grossesses issues d'ICSI (9%). (21) Les résultats ne sont pas significatifs.

Le rapport de la Haute Autorité de santé, qui propose une synthèse des études concernant l'ICSI décrit que le risque de prématurité est environ une fois et demie supérieur pour les enfants conçus par ICSI, comparativement à ceux conçus naturellement.(18)

Ces différentes études prouvent donc que la prématurité touche davantage les grossesses issues d'une ICSI.

### **4.2.4. L'hypotrophie**

Une étude américaine a prouvé que le risque d'hypotrophie dans le cas d'une ICSI est 2,6 fois supérieur à celui observé pour une grossesse spontanée (21).

D'après l'étude de Schieve et al (11), concernant l'ICSI il y aurait un risque relatif de :

- grande hypotrophie (<1500 g) de 2,02%
- hypotrophie (<2500 g) de 1,84%
- hypotrophie chez les prématurés (<37 SA) de 2,09%
- hypotrophie chez les nouveaux nés à terme (>37 SA) de 1,36%.

L'étude de cohorte prospective allemande de Katalinic et al montre que pour 2055 ICSI, le poids de naissance moyen est de 3214 g, le taux d'hypotrophie de 10,9%, et le taux de grande hypotrophie de 3,2%.(11)

L'étude Bonduelle et al de 1998 à 2002 expose les données suivantes : pour 2799 enfants nés par ICSI on remarque un poids de naissance moyen à 2806 g, un taux d'hypotrophie de 26,7% et de grande hypotrophie de 4,4%.(17)

Pour conclure, le rapport de la Haute Autorité de santé, qui propose une synthèse des études concernant l'ICSI montre que le risque de petit poids de naissance est presque deux fois plus élevé.(19)

#### **4.2.5. Les malformations**

Une étude australienne réalisée de 1993 à 1997 prouve que 6% de malformations congénitales sont retrouvées dans le cas d'une ICSI et 4% dans la population générale. Les résultats sont significatifs car p est égal à 0,001 avec un OR à 2.

Une autre étude réalisée à Clermont Ferrand de 1994 à 1996 décrit que le taux d'anomalies chromosomiques est 2,6 fois supérieur chez les grossesses issues d'une ICSI. Ce résultat est significatif car p est inférieur à 0,01.(20)

Les résultats de l'étude de l'Université libre de Bruxelles faite en 1996 montre qu'il n'y aurait pas beaucoup plus d'anomalies que dans la population générale. Selon l'étude faite sur 877 enfants de 1 mois à 2 ans, on retrouve 2,6% de malformations et 1,2% d'anomalies chromosomiques touchant surtout les chromosomes sexuels. D'après cette étude, les malformations majeures après ICSI semblent liées au sexe de l'enfant. Elles sont en effet plus importantes chez les garçons (8,2%) que chez les filles (3,6%). Les malformations majeures concernent 3% des ICSI. (17)

Le bilan de l'étude FIVNAT réalisée de janvier 1998 à juin 1999 ne rapporte pas d'augmentation des malformations majeures. Il y aurait cependant plus de malformations organiques et chromosomiques chez les enfants issus d'ICSI (ANNEXE II).(19)

Le rapport de la Haute Autorité de santé (19), qui propose une synthèse des études concernant l'ICSI montre que le risque de malformation majeure est significativement plus fort chez les enfants conçus par ICSI, comparativement aux enfants conçus naturellement : il est estimé en moyenne à 5.9 % (FIV, ICSI) contre 3.6 % (conception naturelle).

Une controverse existe en ce qui concerne la répartition des malformations majeures dans la population générale et la population ayant recours à une ICSI. Cependant il est

prouvé dans chaque étude que les malformations chromosomiques sont plus nombreuses lors de grossesses issues d'ICSI.

Malgré ces études, l'ICSI reste une méthode relativement récente et le suivi à long terme des enfants issus de cette technique est quasi inexistant. Il est donc important de rester vigilant et de poursuivre les études.

## **DEUXIEME PARTIE**

### **1. Constat**

L'ICSI est une méthode invasive et traumatique pour les gamètes ce qui pourrait altérer leur qualité structurelle et la qualité de la fécondation. Après discussion avec les professionnels de santé et tout particulièrement l'équipe d'AMP de Limoges, il semblerait qu'il y ait davantage de conséquences sur le fœtus lors d'une grossesse obtenue par ICSI que lors d'une grossesse spontanée. Ce constat subjectif est toutefois corroboré par les données de la littérature : le pourcentage de malformations, de prématurité et d'hypotrophie est légèrement supérieur dans le cas de grossesses issues d'ICSI comparées aux grossesses spontanées. Une augmentation des anomalies chromosomiques est également retrouvée dans les grossesses obtenues par ICSI.

### **2. Problématique**

Existe-t-il plus de complications fœtales et néonatales retrouvées chez les enfants nés suite à une ICSI que dans le cas de grossesses spontanées à l'hôpital de la mère et de l'enfant de Limoges ?

### **3. Objectifs**

Il s'agit :

- d'évaluer l'état de santé foetale et néonatale suite à une ICSI avec l'étude :
  - de la mort foetale in utéro,
  - du retard de croissance intra utérin,
  - de la prématurité,
  - de l'hypotrophie,
  - des malformations congénitales,
- d'évaluer le lien entre la réalisation d'une ICSI et l'état de santé des enfants à la naissance,
- d'obtenir un bilan des pathologies foetales suite à une ICSI à Limoges.

### **4. Hypothèses**

#### **4.1. Hypothèse principale**

L'ICSI est un facteur de risque de :

- malformations chromosomiques
- mort foetale in utéro,
- retard de croissance intra utérin,
- prématurité,
- hypotrophie des nouveaux nés,
- pathologies néonatales.

## **4.2. Hypothèse secondaire**

L'ICSI a une incidence sur l'adaptation à la vie extra-utérine des enfants : les enfants issus d'une ICSI ont un score d'Apgar inférieur à celui de la population générale.

## **5. Intérêt de l'étude**

Aucune étude n'a été réalisée à l'hôpital de la mère et de l'enfant à Limoges concernant les pathologies fœtales et néonatales en lien avec les grossesses issues de l'ICSI.

Il est donc important de décrire ces pathologies afin d'améliorer leur prévention et leur dépistage.

On pourra ainsi obtenir une cartographie des pathologies fœtales à la suite d'une ICSI à l'HME de Limoges.

## **6. Choix de la méthode**

Il s'agit d'une étude observationnelle, analytique de type cas-témoins, rétrospective et monocentrique.

Pour avoir une puissance de test maximale, j'ai étudié le maximum de dossiers.

188 ICSI ayant abouti à une naissance ont été réalisées à Limoges de mai 2009 à mai 2012. 18 patientes ont été perdues de vue et 20 patientes n'ont pas accouché à l'hôpital de la mère et de l'enfant. Le nombre de cas final est donc de 150 comparés à 150 témoins soit un nombre de sujets égal à 300.



## 7. Variables

Les variables utilisées ci-dessous concernent l'étude des cas et des témoins.

### 7.1. Concernant les renseignements généraux

Elles ont permis de définir un profil des patientes ayant recours à l'ICSI.

#### Variables qualitatives :

- L'origine ethnique,
- Le contexte socio-économique,
- Les antécédents médicaux : une hypertension, un diabète, le tabagisme, des antécédents de malformations génétiques pouvant avoir des conséquences sur la grossesse indépendamment de la pratique d'une ICSI.
- Les antécédents gynécologiques : conisation, curetage..., qui moduleraient l'influence de l'ICSI dans l'apparition de fausses couches spontanées précoces et tardives ou de prématurité, le col étant fragilisé par ces antécédents.

#### Variables quantitatives :

- L'âge parental : l'âge de la mère pouvant influencer sur la qualité structurale et fécondante des ovocytes,
- La parité : elle peut avoir une influence sur l'apparition de pathologies pendant la grossesse telles que l'hypertension...,
- La gestité : connaître les antécédents de fausses couches précoces et spontanées,
- L'IMC (index de masse corporelle) : un surpoids peut être en lien avec une hypertension, un diabète. A l'inverse, une dénutrition est un facteur de risque d'accouchement prématuré.

Les antécédents peuvent expliquer à eux seuls des pathologies ou moduler l'influence de l'ICSI. Il est donc important d'en prendre connaissance.

## 7.2. Concernant le bilan d'infertilité.

Ces variables sont utiles pour définir la raison du recours à l'ICSI et décrire la méthode employée.

### Variables qualitatives :

- Le type de protocole et donc de traitement médicamenteux utilisé pour la réalisation de l'ICSI : l'administration d'hormones est différente selon les 3 protocoles (antagoniste, court, long). Il peut donc y avoir des complications liées à un de ces protocoles,
- Les modalités de recueil des spermatozoïdes : la ponction épидидymaire ou le prélèvement par biopsie peut être la cause d'altération de la qualité structurale des spermatozoïdes et donc d'anomalies de fécondation,
- Les caractéristiques des spermatozoïdes grâce aux données du spermogramme,
- Le recours ou non à la congélation des gamètes : elle peut avoir une influence sur la viabilité des gamètes et donc altérer le développement du fœtus.

### Variables quantitatives :

- Les antécédents obstétricaux : fausses couches spontanées précoces et tardives, IVG, accouchement prématuré, antécédents de mort fœtale in utero, les modes d'accouchement antérieurs qui peuvent être des facteurs de risque de réitérer une fausse couche, un accouchement prématuré...

### 7.3. Concernant le déroulement de la grossesse.

Les renseignements permettant de décrire la présence de pathologies fœtales lors d'une grossesse obtenue par ICSI ont été définis par les variables suivantes :

#### Variables qualitatives :

- La mort fœtale in utéro,
- Le retard de croissance intra-utérin,
- Les malformations congénitales :

Ces 3 pathologies fœtales sont fréquentes pour les grossesses issues d'une ICSI.

-L'interruption médicale de grossesse (IMG): il est intéressant d'inclure les pathologies qui ont abouti à une IMG, permettant ainsi de faire la corrélation entre ces pathologies et la pratique de l'ICSI,

-Les pathologies maternelles : une hypertension, un diabète, un diabète gestationnel, une infection, une rupture prématurée des membranes, un hématome rétro placentaire, une chorioamniotite : elles peuvent être la cause de pathologies fœtales,

-Les pathologies ovulaires : une anomalie de la quantité de liquide amniotique comme un oligoamnios qui peut être la cause d'un accouchement prématuré ou de mort fœtale in utéro, indépendant de la pratique de l'ICSI.

#### Variables quantitatives :

-Le dépistage de la trisomie 21 (T21) au 1<sup>er</sup> et 2<sup>eme</sup> trimestre : il est intéressant de connaître la proportion de T21 dépistées dans le cadre d'une grossesse issue d'une ICSI. Cela nous a permis de confirmer l'existence de malformations chromosomiques en lien avec une ICSI,

-La clarté nucale : elle nous renseigne sur la possibilité d'avoir une trisomie 21 et d'une pathologie cardiaque fœtale.

#### 7.4. Concernant l'accouchement.

Les variables suivantes ont défini les conditions du travail et de l'accouchement.

##### Variables qualitatives :

- Le type d'accouchement (par voie basse instrumentale ou non instrumentale, par césarienne),
- Une anomalie du cordon (nœud, circulaire, bretelle) :

Ces 2 items peuvent avoir une influence sur l'état du nouveau-né à la naissance.

- La prise en charge du nouveau-né à la naissance : le recours ou non aux soins de réanimation, la nécessité d'une ventilation, le transfert dans le service de réanimation néonatale.

##### Variables quantitatives :

- Le terme de l'accouchement permettant de définir une prématurité : c'est une pathologie rencontrée dans les grossesses issue d'une ICSI.
- Le poids de naissance du nouveau-né,
- La taille du nouveau-né,
- Le périmètre crânien du nouveau-né :

Ces 3 paramètres rendent compte d'une hypotrophie qui est une pathologie néonatale plus fréquemment rencontrée dans les grossesses ayant eu recours à une ICSI,

- Le sexe de l'enfant : la transmission possible d'anomalies chromosomiques venant du père ou de la mère, on a pu alors faire une corrélation entre la présence d'anomalies chromosomiques chez l'enfant et la mère ou le père.
- Le score d'Apgar à la naissance : il reflète l'état de l'enfant à la naissance.

## **8. La population source**

Elle est constituée de cas et de témoins avec un témoin pour un cas. L'appariement des cas et des témoins est fait sur :

- L'âge car c'est un facteur de risque d'apparition de complications pendant la grossesse,
- La parité qui peut elle aussi avoir une influence sur l'apparition de complications.

J'ai apparié les sujets en prenant pour témoin une patiente qui avait la date d'accouchement la plus proche de la patiente cas.

### **8.1. Les cas**

Ils correspondent à 150 femmes qui ont eu recours à l'ICSI au CHU de Limoges et qui ont obtenu une grossesse monofoetale ou gémellaire, de 2009 à 2012.

La population cible correspond à toutes les grossesses obtenues par ICSI.

#### **8.1.1. Les critères d'inclusion**

- Les grossesses suivies à l'HME issues d'une ICSI réalisée à l'HME,
- Les grossesses monofoetales induites par ICSI,
- Les grossesses gémellaires induites par ICSI.

#### **8.1.2. Les critères d'exclusion**

Les femmes non suivies à l'HME : pour des raisons de faisabilité. En effet, il était difficile de recueillir toutes les données nécessaires, ce qui pouvait être source de biais.

## **8.2. Les témoins.**

Ils correspondent à 150 femmes ayant obtenu une grossesse spontanée monofoetale ou gémellaire de 2009 à 2012.

### **8.2.1. Les critères d'inclusion**

- Les grossesses spontanées suivies à l'HME,
- Les grossesses monofoetales spontanées,
- Les grossesses gémellaires spontanées.

### **8.2.2. Les critères d'exclusion**

- Les grossesses spontanées non suivies à l'HME,
- Les antécédents de recours à une méthode d'AMP quelle qu'elle soit.

Les raisons d'exclusions sont identiques à celles décrites pour les cas.

## **9. La méthode utilisée pour la collecte des données**

-La recherche de la liste de femmes ayant obtenu une grossesse spontanée et par ICSI a été réalisée à l'aide du logiciel Filemaker. Ce logiciel a permis de consulter leurs dossiers et de répertorier les données avec la grille de recueil (Annexe III).

-Pour répertorier les données j'ai utilisé le logiciel StatView.

-Le logiciel info ICSI a été utilisé pour avoir certaines données comme le nombre d'ICSI et le traitement reçu pour la stimulation.

Concernant l'appariement, j'ai recherché une patiente « témoin » 1 mois avant ou après la date d'accouchement de la patiente « cas », ces deux patientes ayant les mêmes critères. Si besoin, j'ai élargi la recherche au-delà d'un mois.

Pour répondre aux objectifs j'ai étudié les variables décrites précédemment :

- Les variables qualitatives ont été étudiées grâce à :
  - des fréquences,
  - un intervalle de confiance à 95%.
  
- Les variables quantitatives ont été étudiées par :
  - des moyennes,
  - des écart-types,
  - des variances,
  - un intervalle de confiance à 95%.

J'ai utilisé différents tests pour étudier la liaison entre les différentes variables :

- Concernant une variable qualitative binaire et une variable quantitative (comparaison de moyennes) : on a utilisé le test de l'écart réduit pour un échantillon supérieur à n classes ou le test du Student pour un échantillon inférieur.
- Concernant deux variables qualitatives (comparaison de pourcentages) : le test du  $\chi^2$  a été utilisé. J'ai calculé un « p » pour mettre en évidence une différence. La différence est significative lorsque le « p » est inférieur à 0,05.
- Lorsque le nombre de valeurs attendues étaient inférieures à 5 je me suis référée à la valeur de Cramer. Les résultats sont significatifs lorsque cette valeur est inférieure à 0,05.
- J'ai calculé un odd ratio (OR) et un intervalle de confiance à 95% (IC). L'odd ratio est significatif lorsque l'intervalle de confiance à 95% ne contient pas le chiffre 1 et que « p » est inférieur à 0,05. Lorsque cet OR est supérieur à 1 il permet de dire s'il existe un facteur de risque.

## TROISIEME PARTIE

### 1. Présentation de la population

#### 1.1. Age maternel

- Répartition de la population étudiée selon des tranches d'âge

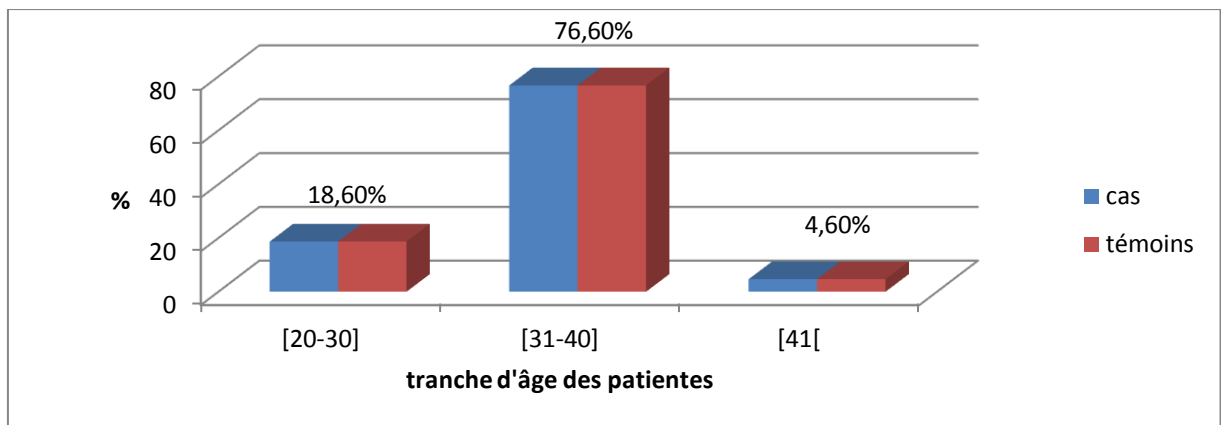


Figure 1: Répartition de la population étudiée selon des tranches d'âge

La grande majorité des patientes (76,60%) est âgée de 31 à 40 ans. Une part peu importante de la population avait un âge supérieur à 40 ans.

La moyenne d'âge des populations étudiées est de 33 ans.

La patiente la plus jeune a 23 ans et la patiente la plus âgée a 43 ans.



## 1.2. Ethnie maternelle

- Répartition des populations de l'étude selon leur origine

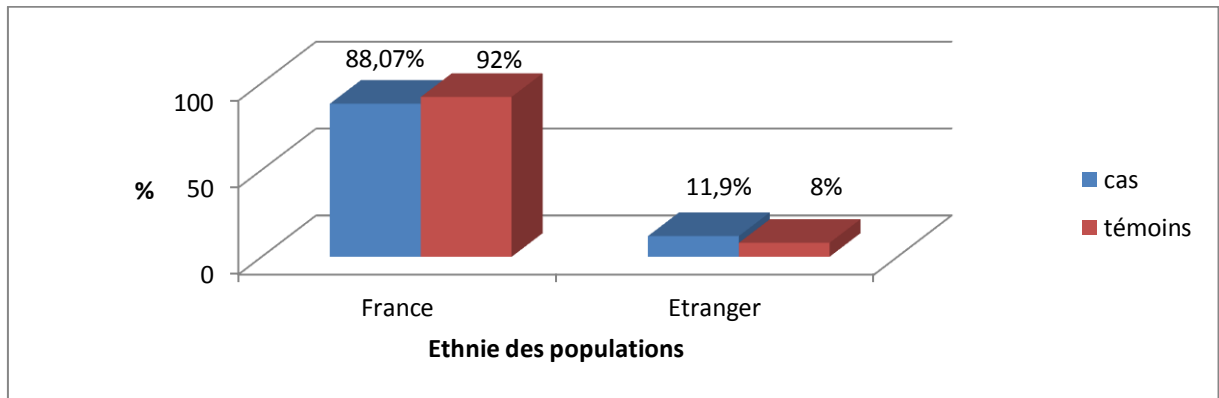


Figure 2: Répartition des populations de l'étude selon leur origine

Les deux populations cas et témoins ont une origine à prédominance française.

### 1.3. Index de masse corporelle maternelle (IMC)

- Répartition de la population selon l'IMC

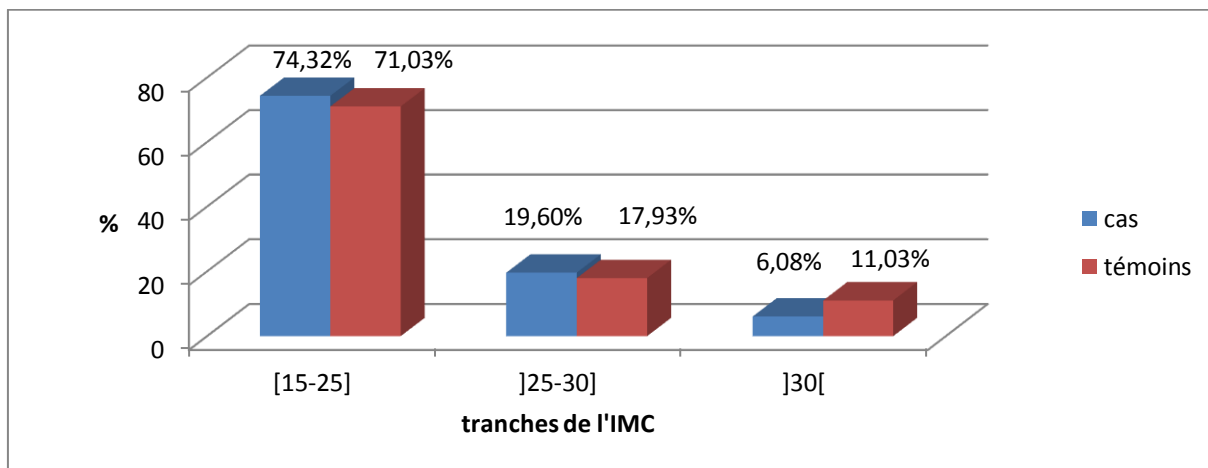


Figure 3: Répartition de la population selon l'IMC

La population des cas et des témoins est en grande majorité de poids normal pour un pourcentage sensiblement identique dans les deux groupes (74,32% pour les cas et 71,03% pour les témoins).

#### 1.4. Ressources socio-économiques maternelles

- Répartition des patientes selon leurs ressources

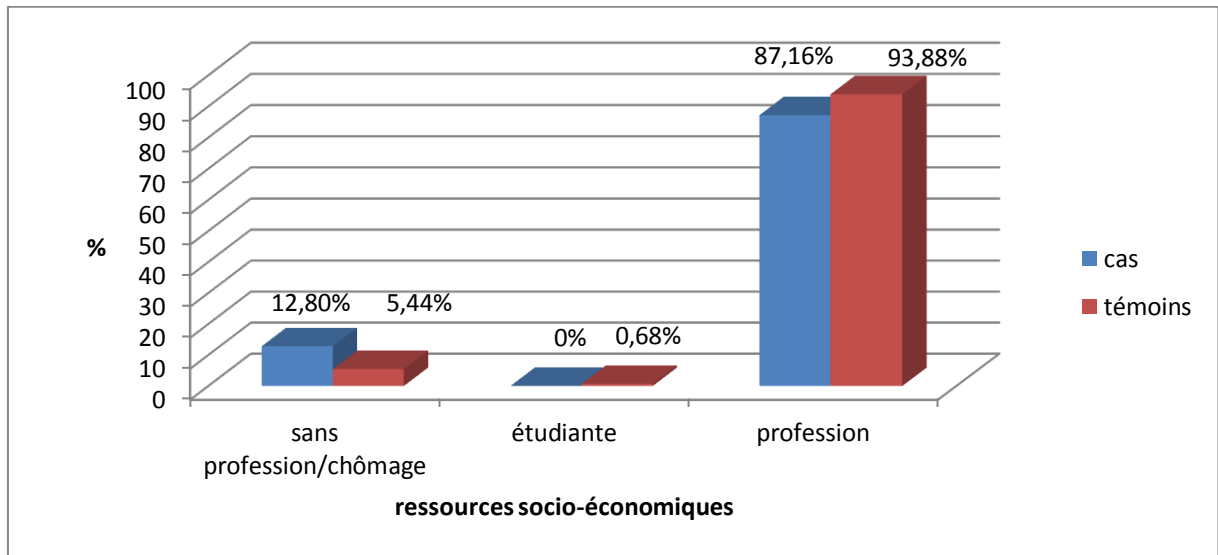


Figure 4: Répartition des patientes selon leurs ressources

Les deux groupes cas témoins ont en grande majorité une profession. On note un plus grand pourcentage de personnes sans travail dans la population cas (12,80%). Il y a une étudiante dans le groupe des témoins.

### 1.5. Ressources socio-économiques paternelles

- Répartition des hommes selon leurs ressources

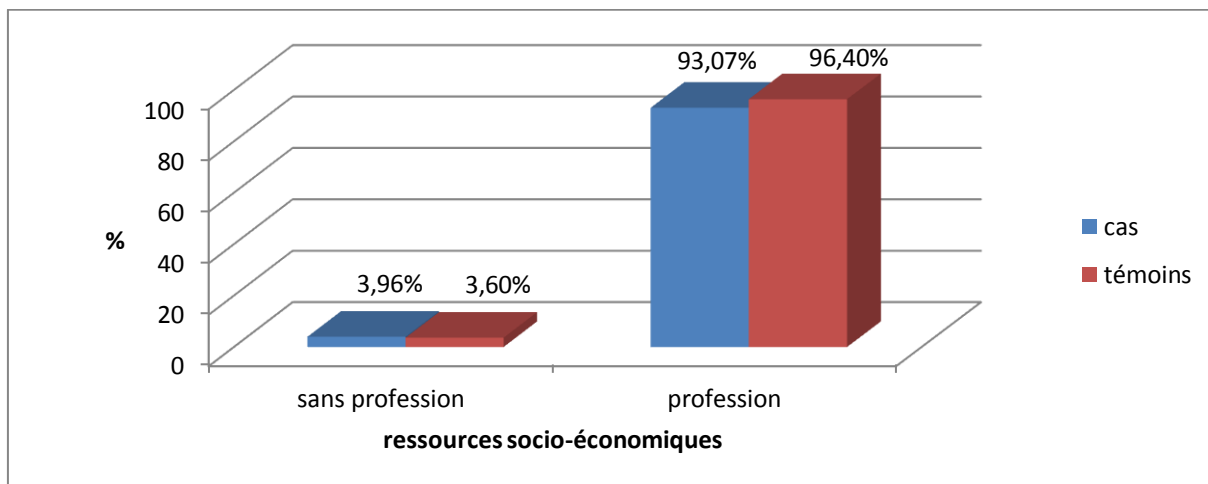


Figure 5: Répartition des hommes selon leurs ressources

Les deux populations ont en grande majorité une activité professionnelle. La population témoin représente plus de personnes en activité que la population cas.

## 2. Résultats pour les pathologies étudiées

### 2.1. Evolution de la grossesse

- Comparaison de l'évolution de la grossesse chez les cas et les témoins

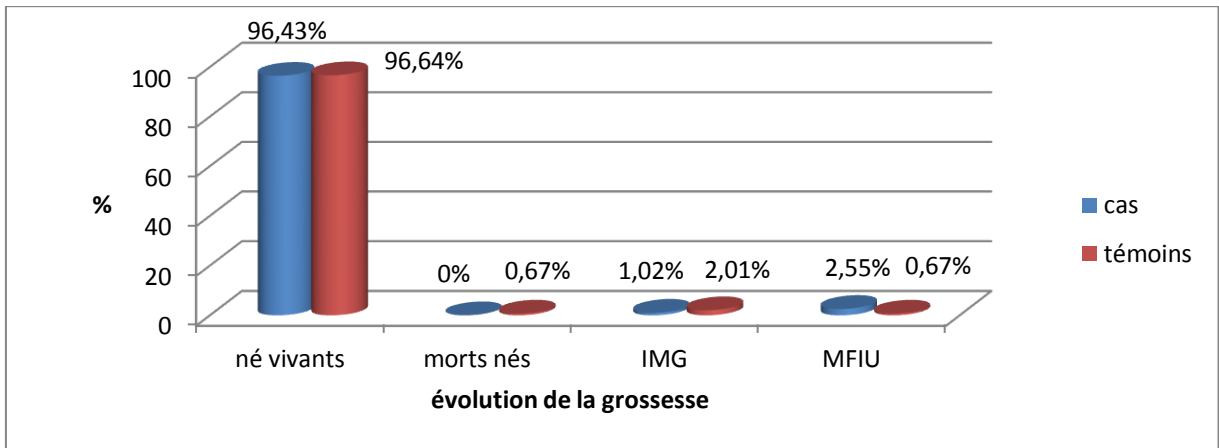


Figure 6: Comparaison de l'évolution de la grossesse chez les cas et les chez les témoins

Le pourcentage de MFIU est supérieur dans la population cas : 2,55% (soit 5 MFIU) contre 0,67% chez les témoins (1 MFIU). Le nombre de naissances d'enfants vivants est pratiquement similaire dans les deux groupes (96%).

J'obtiens des valeurs attendues inférieures à 5. J'utilise donc la valeur de Cramer pour savoir si mes résultats sont significatifs. La valeur de Cramer est de 0,102. Les résultats ne sont donc pas significatifs. Ceci peut s'expliquer par un nombre faible de sujets.

Pour les 2 IMG retrouvées chez les cas :

- une IMG est due à une omphalocèle géante,
- une IMG est due à une chorioamniotite.

Chez les témoins, on retrouve 3 IMG :

- une IMG est due à une trisomie 21,
- une IMG est due à une chorioamniotite,
- je n'ai pas retrouvé d'étiologie pour la troisième IMG.

Le nombre d'IMG liées à une malformation foetale est identique chez les cas et les témoins.

Pour les 5 MFIU retrouvées chez les cas :

- 3 sont sans étiologie,
- une MFIU est liée à une vasodilatation cérébrale,
- une MFIU est retrouvée chez une patiente ayant développée un Streptocoque B.

La seule MFIU étudiée chez les témoins n'a pas d'étiologie spécifique. On note que l'enfant mort présentait un RCIU.

- Répartition de l'évolution de la grossesse en fonction de l'origine du sperme

J'ai souhaité comparer l'utilisation du sperme frais et du sperme congelé de façon à étudier s'il existe plus de conséquences fœtales dans le cas de l'utilisation du sperme congelé.

Dans le cas du sperme congelé qui correspond à 10 patientes, on ne retrouve aucune MFIU et IMG.  $p$  est égal à 0,115, les résultats ne sont pas significatifs.

## 2.2. RCIU

- Répartition des RCIU selon les cas et les témoins

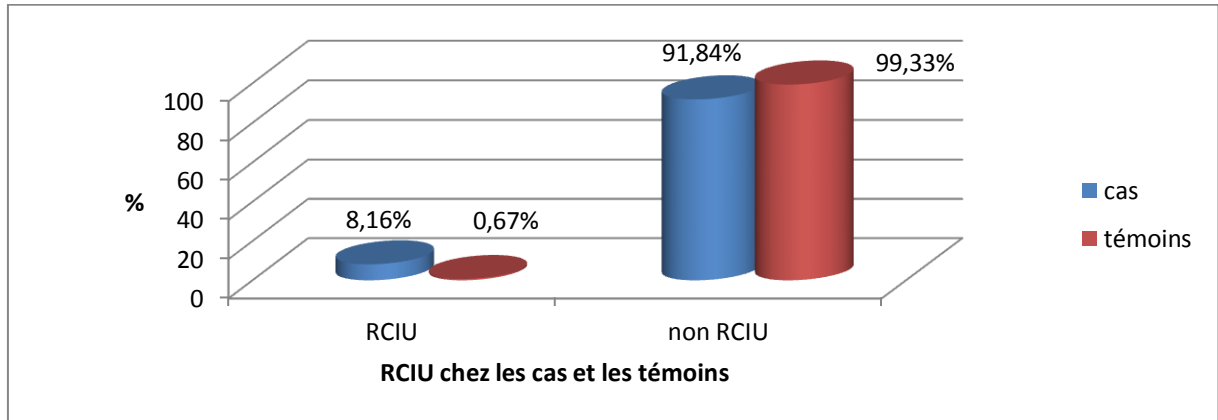


Figure 7: Répartition des RCIU selon les cas et les témoins

Les cas représentent plus de RCIU (8,16% soit 16 nouveau-nés) que les témoins (0,67% soit 1 nouveau-né).

p est égal à 0,0013. Le résultat est donc significatif.

- Répartition des RCIU chez les cas et les témoins en excluant les RCIU en lien avec une pathologie maternelle

Je souhaitais exclure les RCIU pour lesquels il y avait eu une pathologie maternelle puisque celle-ci peut être à la cause de RCIU. On ne pourrait donc pas vraiment conclure que l'ICSI est à l'origine seule de cette pathologie fœtale.

Tous les RCIU de cette étude étaient en lien avec des pathologies maternelles (HTA, pré-éclampsie, infection, diabète gestationnel, pathologies de la quantité du liquide amniotique). Je n'ai donc pas pu exclure cette variable.

- Répartition des RCIU chez les cas et les témoins en excluant les patientes ayant consommé du tabac pendant la grossesse

La consommation tabagique entraîne des RCIU. Il est donc utile d'exclure cette variable pour étudier exclusivement l'influence de l'ICSI.

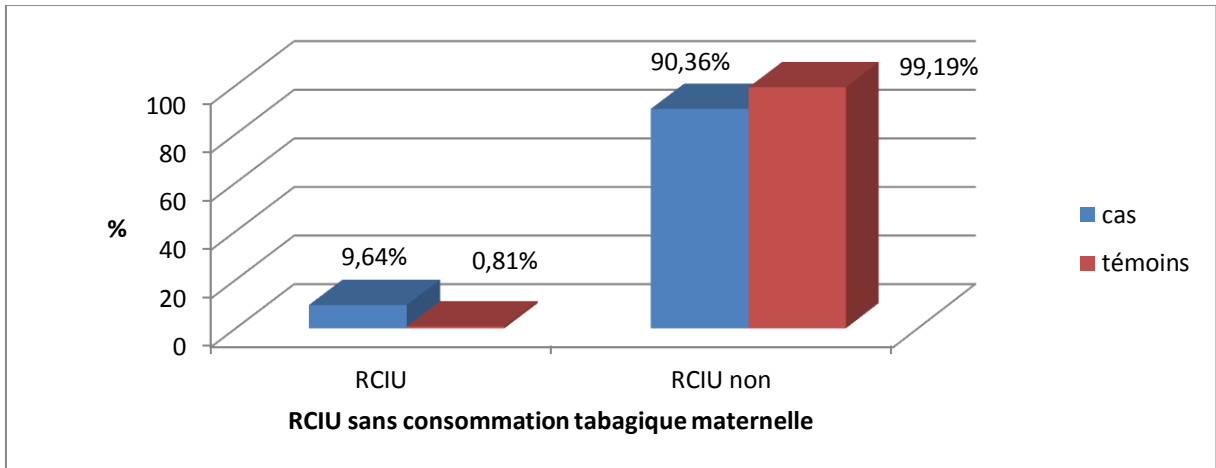


Figure 8: Répartition des RCIU chez les cas et les témoins en excluant les patientes ayant consommé du tabac pendant la grossesse

On retrouve un pourcentage de RCIU plus élevé chez les cas (9,64%) que chez les témoins (0,81%).

p est égal à 0,016. Les résultats sont significatifs.



- Répartition des RCIU chez les cas et les témoins en excluant les RCIU issus de grossesses gémeillaires

En effet, on observe davantage de RCIU dans le cas de grossesses gémeillaires. J'ai donc exclu cette variable pour pouvoir conclure quant à l'influence directe de l'ICSI concernant l'apparition de RCIU.

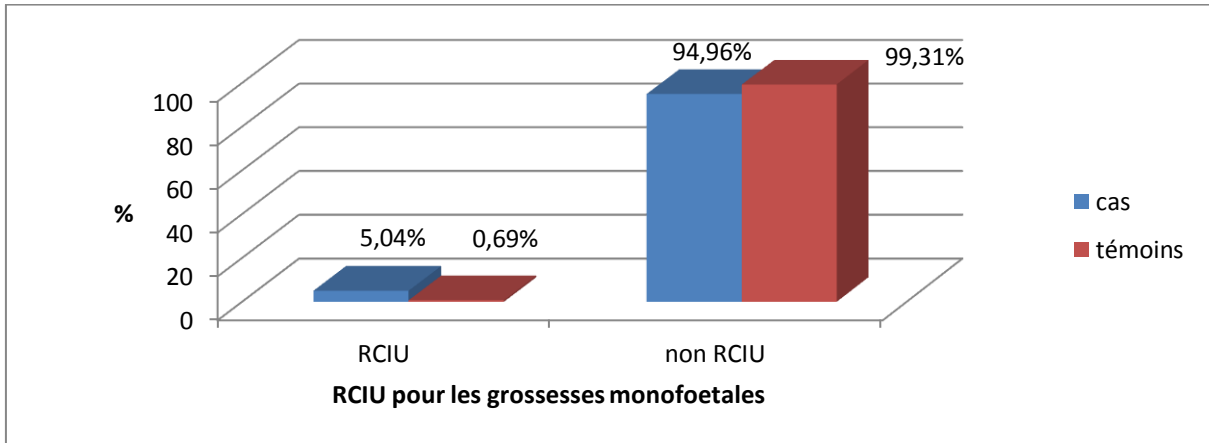


Figure 9: Répartition des RCIU chez les cas et les témoins en excluant les RCIU issus de grossesses gémeillaires

Le groupe ICSI a un pourcentage de RCIU plus important (5,04%).  
J'utilise le test de Fisher.  $p$  est égal à 0,0487, les résultats sont donc significatifs.

- Répartition des RCIU chez les cas et les témoins en excluant simultanément les variables exclues précédemment

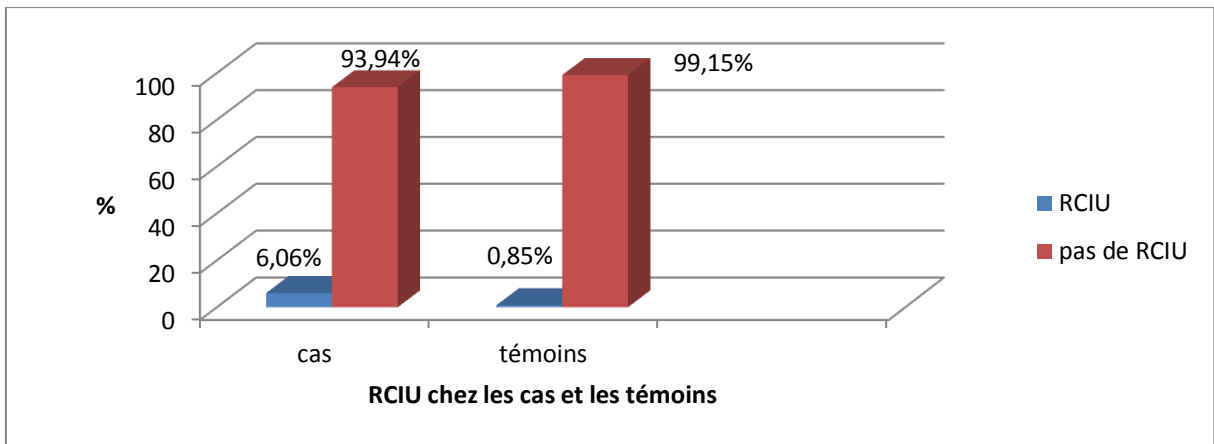


Figure 10: Répartition des RCIU chez les cas et les témoins en excluant simultanément les variables exclues précédemment

Le pourcentage de RCIU est supérieur chez les cas : 6,06% (6 nouveau-nés) pour 0,85% (1 nouveau-né) chez les témoins. Cependant, ce pourcentage de RCIU reste faible comparé au pourcentage de fœtus de poids normaux.

p est égal à 0,0490, les résultats sont significatifs.

- Répartition des RCIU en fonction de l'état du sperme

On ne retrouve aucune prématurité dans le cas d'utilisation de sperme congelé.

p est égal à 0,210, les résultats ne sont pas significatifs.

### 2.3. Hypotrophie

- Répartition des nouveau-nés hypotrophes chez les cas et les témoins

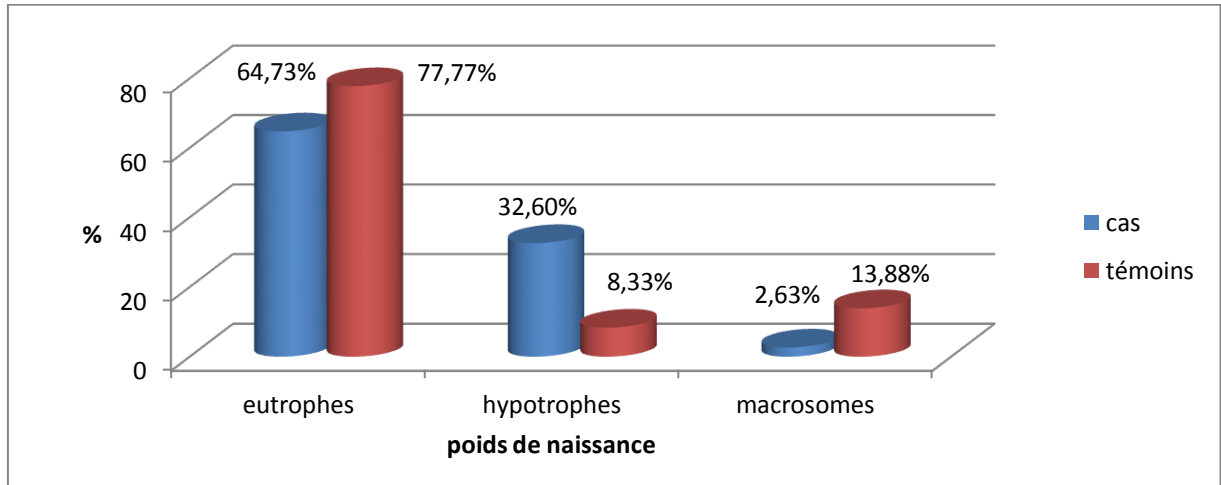


Figure 11: Répartition des nouveau-nés hypotrophes chez les cas et les témoins

Les hypotrophes sont plus nombreux dans la population cas (32,6%). 62 nouveau-nés sont hypotrophes dans la population cas contre 12 nouveau-nés dans la population témoin.

p est inférieur à 0,0001. Les résultats sont significatifs.

- Répartition des hypotrophes en excluant les hypotrophes en lien avec une pathologie maternelle

J'ai exclu cette variable pour les mêmes raisons décrites précédemment.

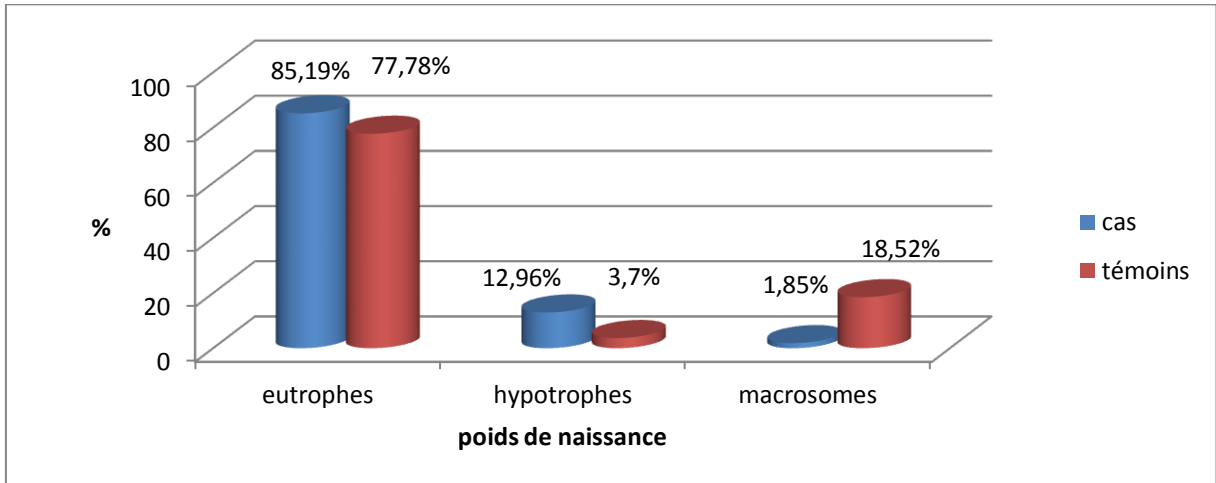


Figure 12: Répartition des hypotrophes en excluant les hypotrophes en lien avec une pathologie maternelle

En l'absence de pathologies maternelles, la population cas représente plus d'hypotrophies (12,96%) que la population témoin (3,7%).

p est égal à 0,025. Les résultats sont significatifs.

- Répartition des hypotrophes en excluant ceux en lien avec une consommation tabagique maternelle pendant la grossesse

La consommation tabagique est la cause de nouveau-nés hypotrophes, on a exclu donc cette variable.

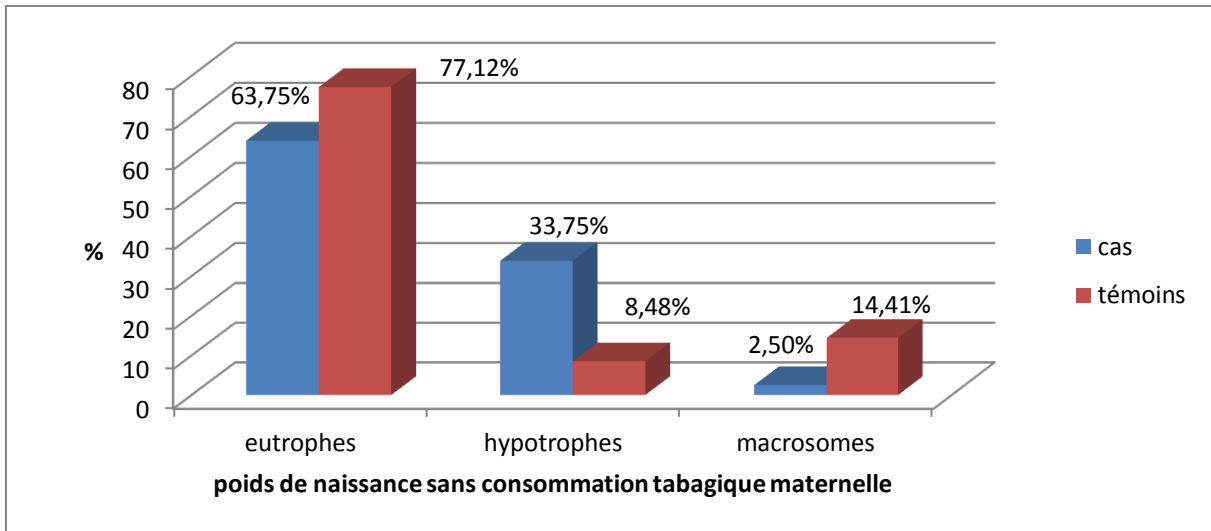


Figure 13: Répartition des hypotrophes en excluant ceux en lien avec une consommation tabagique maternelle pendant la grossesse

Les nouveau-nés hypotrophes sont plus nombreux chez les cas (33,75%) que chez les témoins (8,48%).

p est inférieur à 0,0001, les résultats sont donc significatifs.

- Répartition des hypotrophes en excluant ceux en lien avec une grossesse gémellaire

Il y a plus d'hypotrophies lors de grossesses gémellaires, il faut donc exclure cette variable pour pouvoir étudier la véritable influence de l'ICSI.

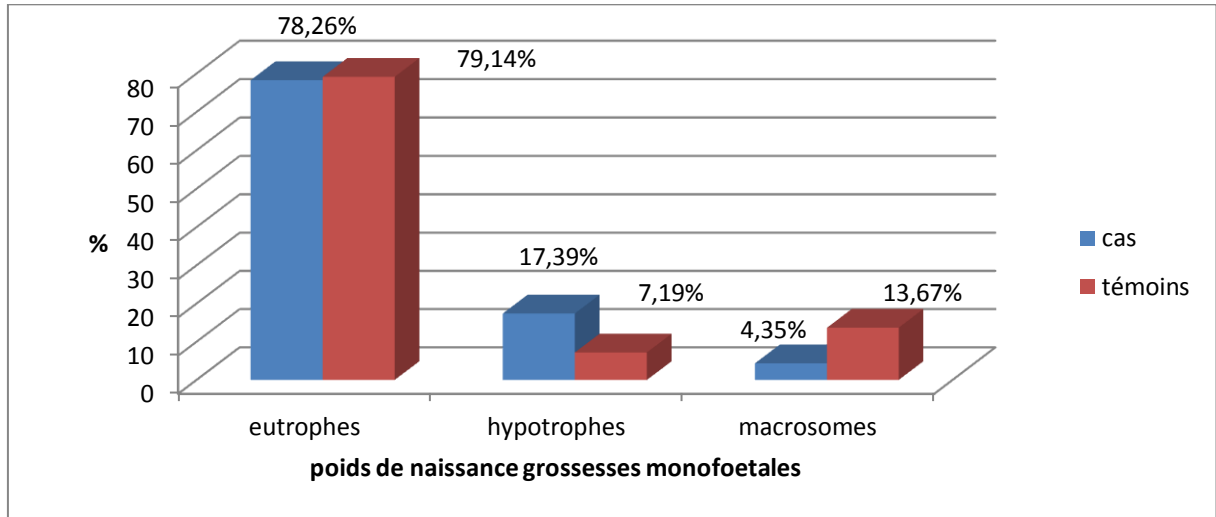


Figure 14: Répartition des hypotrophes en excluant ceux en lien avec une grossesse gémellaire

17,39% des nouveau-nés sont hypotrophes dans la population cas, ce qui est supérieur à la population témoin (7,19%).

p est égal à 0,0035. Les résultats sont significatifs.

- Répartition des hypotrophes en excluant ceux en lien avec la prématurité

Les nouveau-nés prématurés sont en général considérés comme hypotrophes, il était donc important de les exclure.

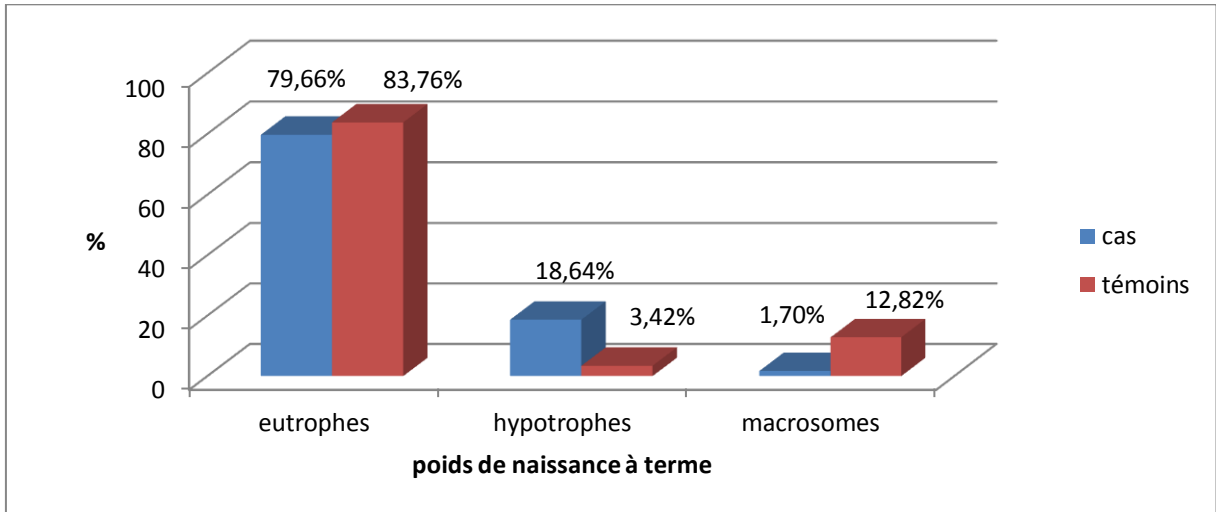


Figure 15: Répartition des hypotrophes en excluant ceux en lien avec la prématurité

18,64% des nouveau-nés à terme sont hypotrophes chez les cas. Ils représentent 3,42% chez les témoins.

p est inférieur à 0,0001. Les résultats sont significatifs.

- Répartition des hypotrophes chez les cas et les témoins en excluant simultanément toutes les variables exclues précédemment

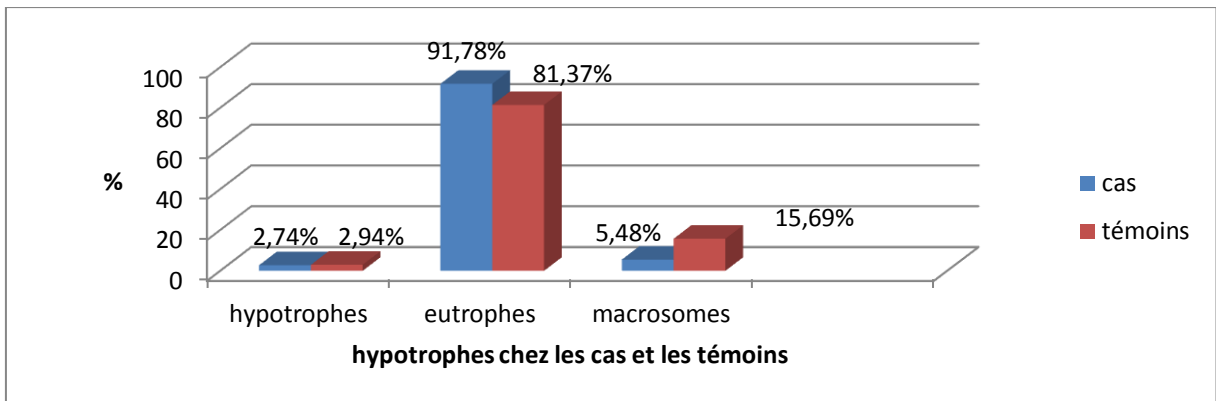


Figure 16: Répartition des hypotrophes chez les cas et les témoins en excluant simultanément toutes les variables exclues précédemment

Un nouveau-né est hypotrophe dans la population cas contre 2 nouveau-nés dans la population témoin. Le nombre d'hypotrophes est donc pratiquement similaire chez les cas (2,74%) et les témoins (2,94%). Ceci contredit les pourcentages obtenus plus haut.

Les valeurs attendues sont inférieures à 5, on se réfère donc à la valeur de Cramer. Elle est de 0,159. Les résultats ne sont pas significatifs du fait d'un manque de sujets.

- Répartition de l'hypotrophie en fonction de l'état du sperme

Les nouveau-nés hypotrophes ne sont en relation qu'avec le sperme frais.

p est égal à 0,331, les résultats ne sont pas significatifs.



## 2.4. Terme de l'accouchement

- Répartition des nouveau-nés prématurés chez les cas et les témoins

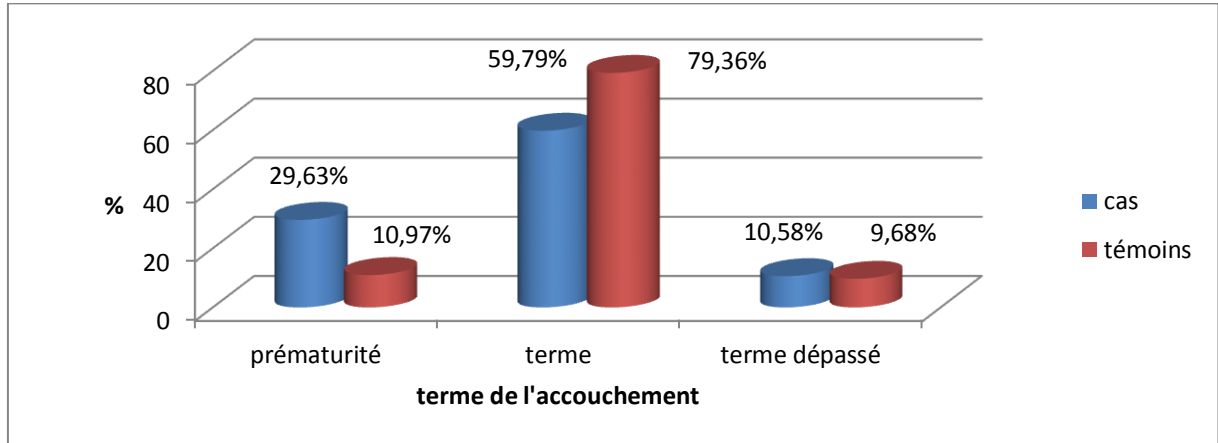


Figure 17: Répartition des nouveau-nés prématurés chez les cas et les témoins

La prématurité est plus importante dans la population cas : 29,63% (57 nouveau-nés) contre 10,97% (16 nouveau-nés) dans la population témoins.

$p$  est inférieur à 0,0001, les résultats sont donc significatifs.

- Répartition de la prématurité en excluant les nouveau-nés prématurés en lien avec les grossesses gémellaires

En effet, les grossesses gémellaires accouchent en général de façon prématurée.

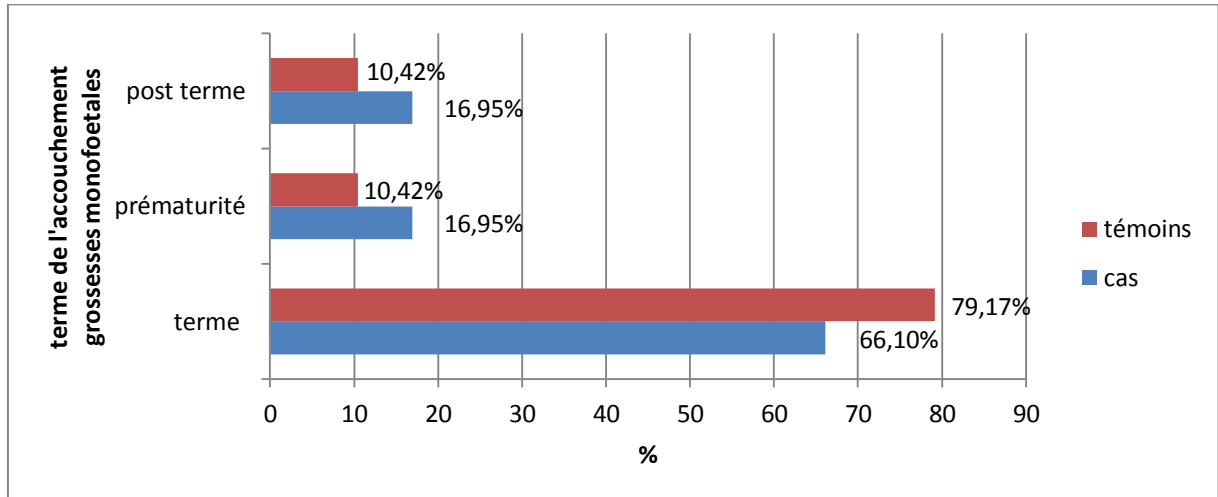


Figure 18: Répartition de la prématurité en excluant les nouveau-nés prématurés en lien avec les grossesses gémellaires

Lors de grossesses monofoetales on retrouve plus de prématurité chez les cas (16,95%).

p est égal à 0,05. Les résultats sont significatifs.

Les accouchements à terme sont cependant prédominants dans les deux populations (66,10% chez les cas et 79,17% chez les témoins). Il y a moins de prématurité en excluant les grossesses gémellaires.

- Comparaison de la prématurité induite chez les cas et les témoins

J'ai exclu les prématurités induites, c'est-à-dire les nouveau-nés issus de déclenchement ou de césarienne pour diverses pathologies :

- Pré-éclampsie,
- RCIU,
- Altération du rythme cardiaque fœtal,
- Infection,
- Métorragies sur placenta praevia.

Les naissances prématurées observées dans le graphique suivant ne sont donc pas imputables à des pathologies maternelles ou fœtales.

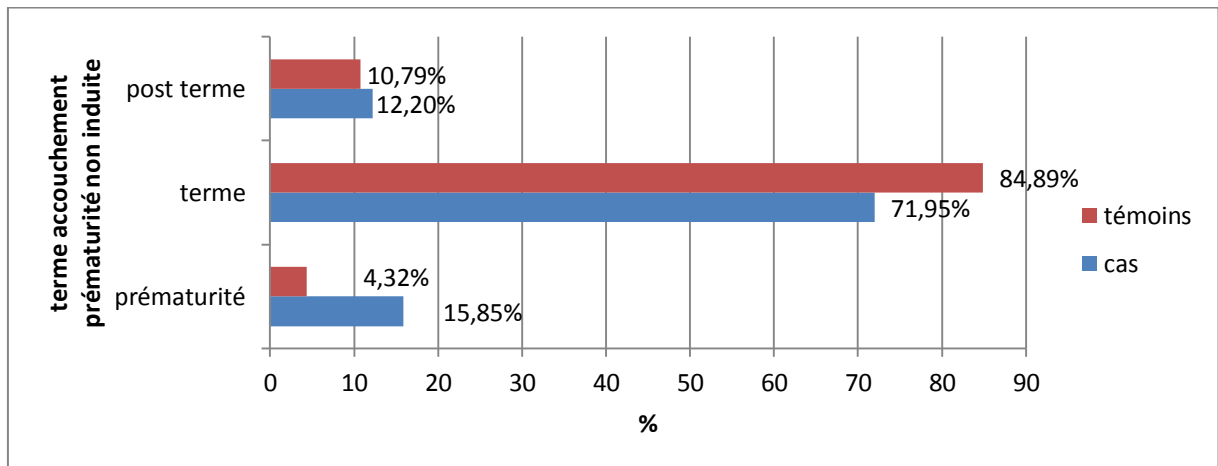


Figure 19: Comparaison de la prématurité induite chez les cas et les témoins

Les cas ont un pourcentage de prématurité (15,85%) supérieur aux témoins (4,32%).  
 $p$  est égal à 0,036, les résultats sont significatifs.

Si l'on compare avec les pourcentages de prématurités précédents, on remarque que chez les cas, la majorité des prématurités n'est pas induite alors qu'elle l'est chez les témoins.

- Répartition de la prématurité chez les cas et les témoins en excluant simultanément toutes les variables exclues précédemment

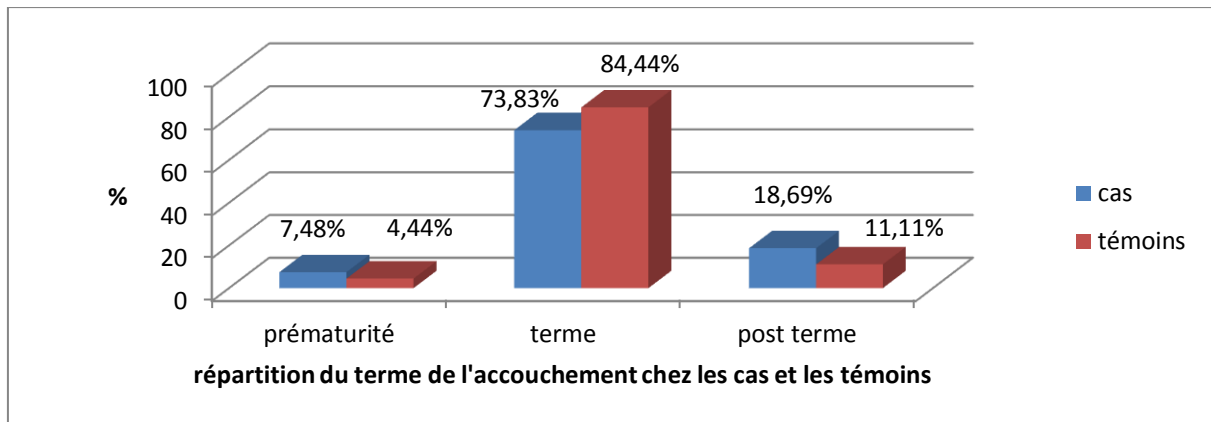


Figure 20: Répartition de la prématurité chez les cas et les témoins en excluant simultanément toutes les variables exclues précédemment

Le pourcentage de naissances prématurées est légèrement supérieur chez les cas (7,48%) que chez les témoins (4,44%). En effet, 7 nouveau-nés sont prématurés dans la population cas et 6 le sont dans la population témoin.

p est égal à 0,1247. Les résultats ne sont pas significatifs.

- Répartition de la prématurité en fonction de l'état du sperme

Aucune prématurité n'est retrouvée dans le cas de l'utilisation du sperme congelé.

p est égal à 0,210, les résultats ne sont pas significatifs.

## 2.5. Malformations.

- Répartitions des malformations néonatales chez les cas et les témoins

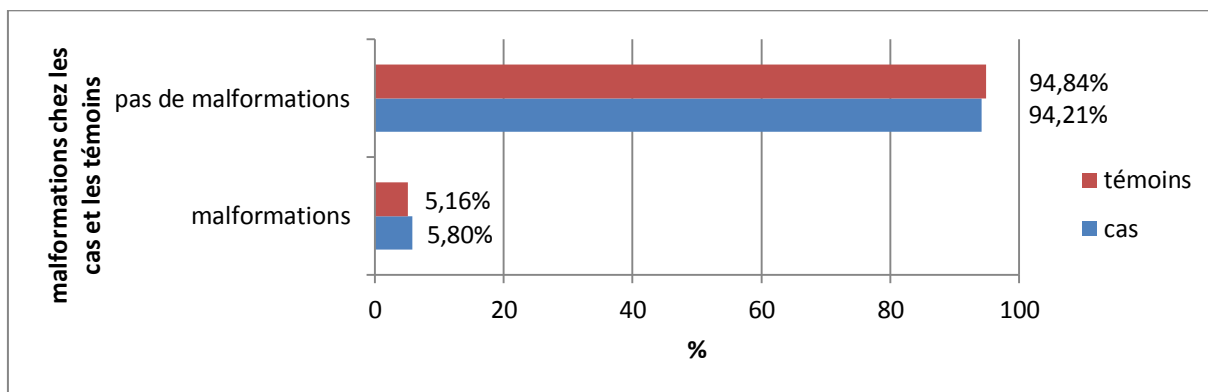


Figure 21: Répartition des malformations néonatales chez les cas et les témoins

Le pourcentage de malformations est sensiblement identique dans les deux populations : 5,80% (9 nouveau-nés) chez les cas et 5,16% (7 nouveau-nés) chez les témoins.

p est supérieur à 0,99. Les résultats ne sont pas significatifs.

- Particularités des malformations chez les cas et les témoins

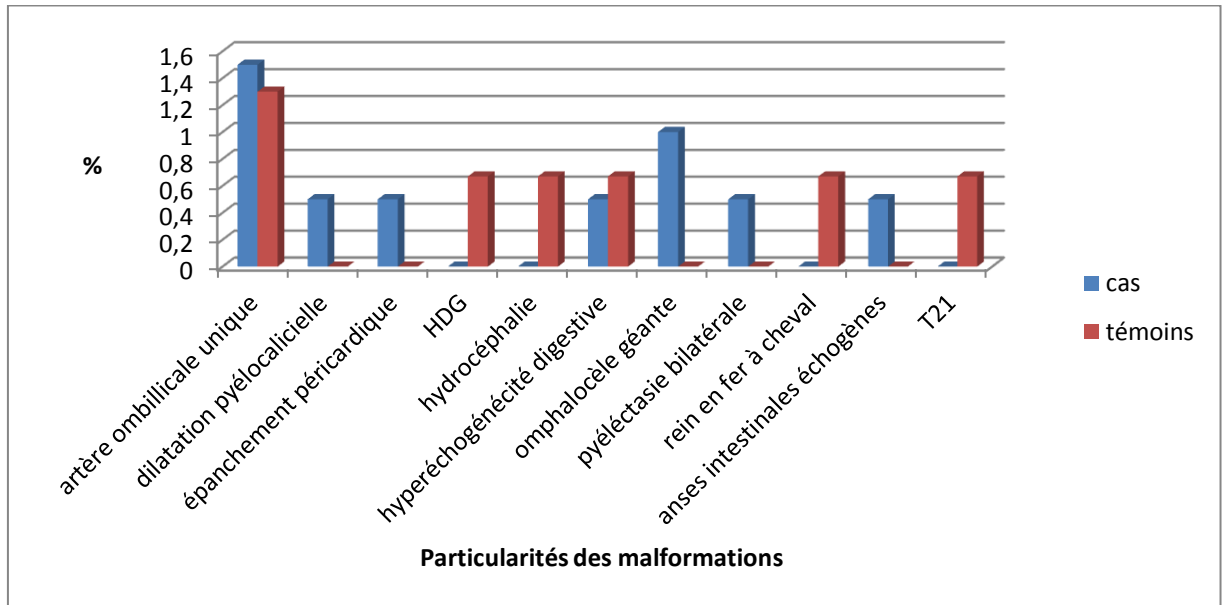


Figure 22: Particularités des malformations chez les cas et les témoins

HDG= Hernie diaphragmatique gauche

Les malformations qui sont majoritaires chez les cas sont les :

- Omphalocèles géantes (1%),
- Dilatations pyélocalicielles (0,5%),
- Epanchements péricardiques (0,5%),
- Pyélectasies bilatérales (0,5%),
- Anses intestinales échogènes (0,5%).

On remarque autant d'artères ombilicales uniques chez les cas (1,5%) et les témoins (1,3%).

Une Trisomie 21 est retrouvée chez les témoins alors qu'aucune n'est retrouvée chez les cas.

- Répartition des malformations néonatales chez les cas et les témoins selon le caryotype maternel

Chez les cas, une seule pathologie héréditaire maternelle est retrouvée : la  $\beta$  thalassémie hétérozygote. L'enfant de cette patiente ne présente aucune malformation. On retrouve 2 cas de lupus sans malformations fœtales ou néonatales associées.

Chez les témoins, on ne retrouve aucune malformation fœtale malgré les pathologies maternelles qui sont :

- le lupus,
- l'hépatite B,
- une translocation réciproque des chromosomes 2 et 9.

Je n'ai donc pas exclu les pathologies maternelles transmissibles ou pouvant être à l'origine de malformations puisque aucune pathologie fœtale n'est associée.

- Répartition des malformations néonatales chez les cas et les témoins selon le caryotype paternel

Chez les cas, les 2 translocations paternelles 14/21 et 13/14 ne sont pas associées à des malformations fœtales ou néonatales. On retrouve une pyélectasie bilatérale chez l'enfant d'un père porteur de la mucoviscidose.

Chez les témoins, on ne retrouve aucune particularité du caryotype ni de pathologies paternelles transmissibles.

Il y a donc une seule pathologie paternelle en lien avec une malformation.

Je n'ai pas exclu ces pathologies pour les raisons décrites plus haut.

- Répartition des malformations chez les cas selon le sexe de l'enfant

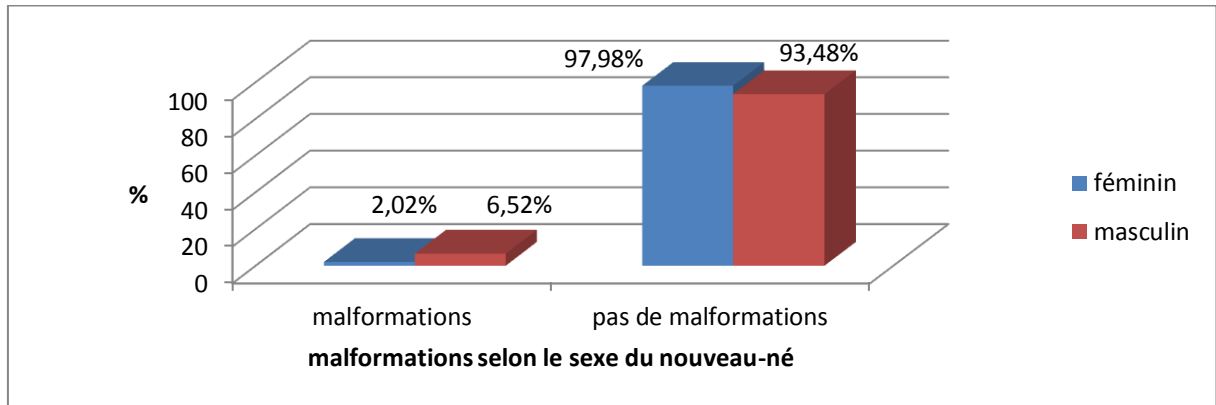


Figure 23: Répartition des malformations chez les cas selon le sexe de l'enfant

Les malformations touchent davantage les garçons que les filles : 6 garçons présentent une malformation (soit 6,52%) contre 2 filles (2,02%).

p est égal à 0,1574, les résultats ne sont pas significatifs du fait du nombre faible de sujets.



- Répartition des malformations selon l'état du sperme

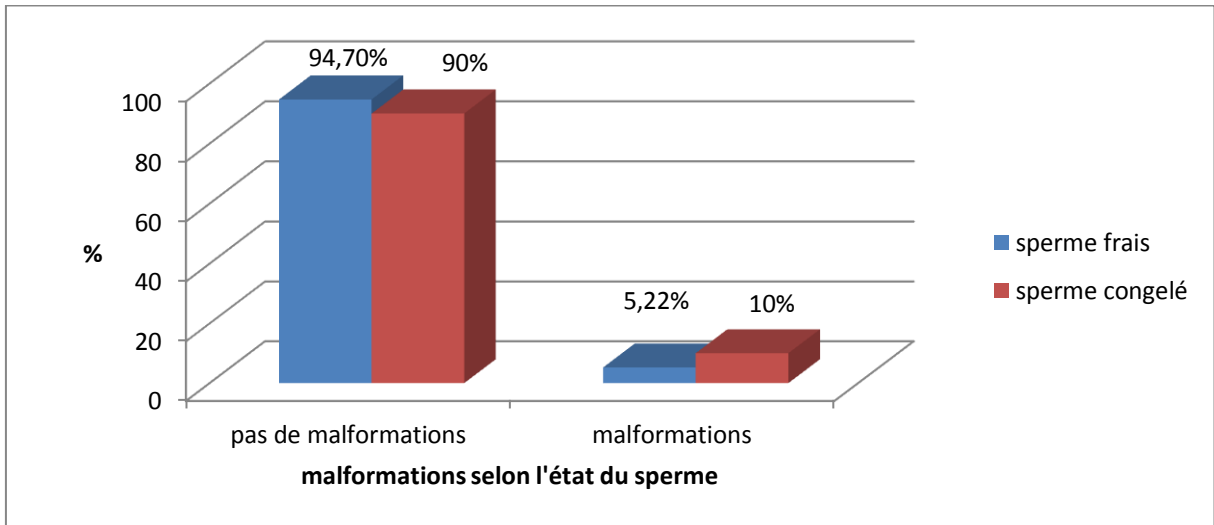


Figure 24: Répartition de malformations selon l'état du sperme

Un nouveau-né sur 10 est atteint d'une malformation dans le cas d'utilisation de sperme congelé contre 7 nouveau-nés sur 134 dans le cas d'utilisation de sperme frais.  $p$  est égal à 0,200, les résultats ne sont pas significatifs.

## 2.6. Adaptation à la vie extra-utérine

### 2.6.1. Score d'Apgar

- Comparaison du score d'Apgar des nouveau-nés chez les cas et les témoins

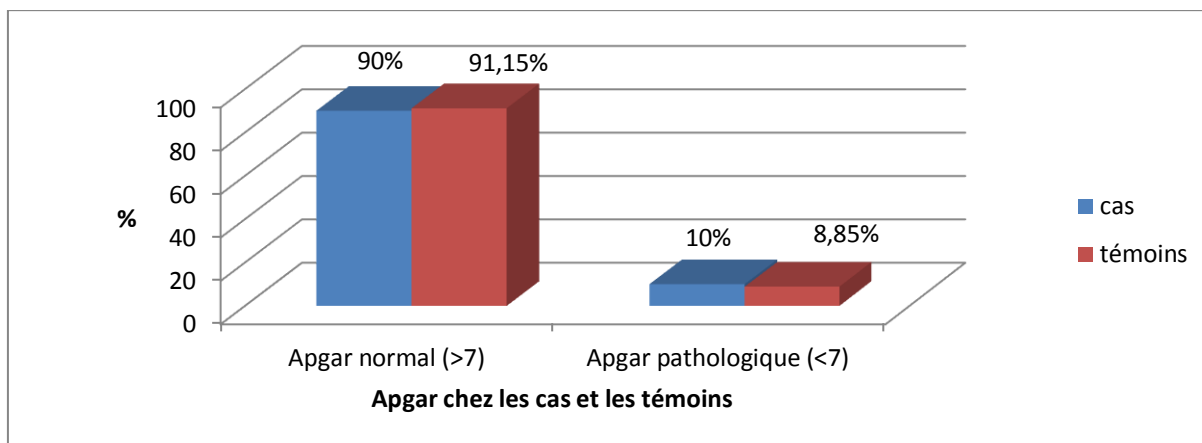


Figure 25: Comparaison du score d'Apgar des nouveau-nés chez les cas et les témoins

8,85% (22 nouveau-nés) des scores d'Apgar sont pathologiques dans la population témoin et 10% (16 nouveau-nés) dans la population cas. Les résultats sont sensiblement identiques.

p est égal à 08710. Les résultats ne sont pas significatifs.

- Comparaison du score d'Apgar de nouveau-nés chez les cas et les témoins en excluant les pathologies du cordon

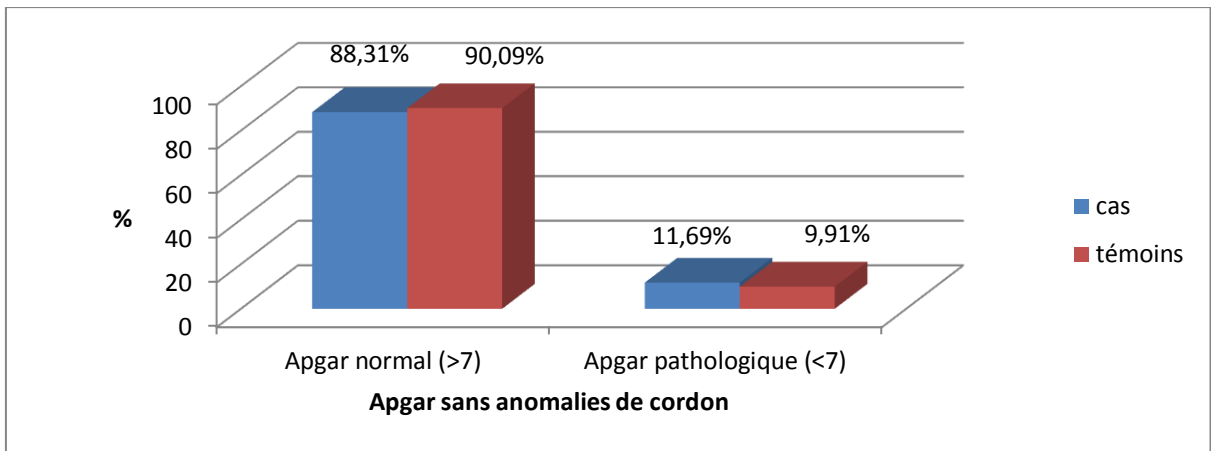


Figure 26: Comparaison du score d'Apgar de nouveau-nés chez les cas et les témoins en excluant les pathologies du cordon

Les pourcentages d'Apgar pathologiques sont sensiblement identiques chez les cas (11,69%) et les témoins (9,91%).

p est égal à 0,647. Les résultats ne sont pas significatifs.

- Comparaison du score d'Apgar de nouveau-nés chez les cas et les témoins en excluant les accouchements voie basse instrumentaux et les césariennes

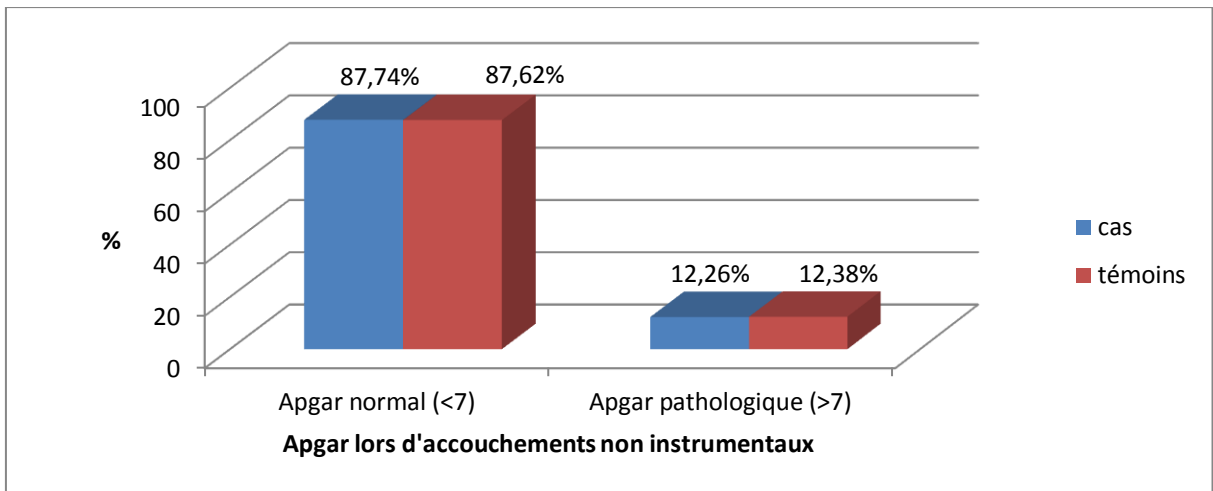


Figure 27: Comparaison du score d'Apgar de nouveau-nés chez les cas et les témoins en excluant les accouchements voie basse instrumentaux et les césariennes

Le pourcentage de scores d'Apgar pathologiques est identique chez les cas (12,26%) et les témoins (12,38%).

p est égal à 0,9764. Les résultats ne sont pas significatifs.

## 2.6.2. Réanimation

- Comparaison de la réanimation néonatale chez les cas et les témoins

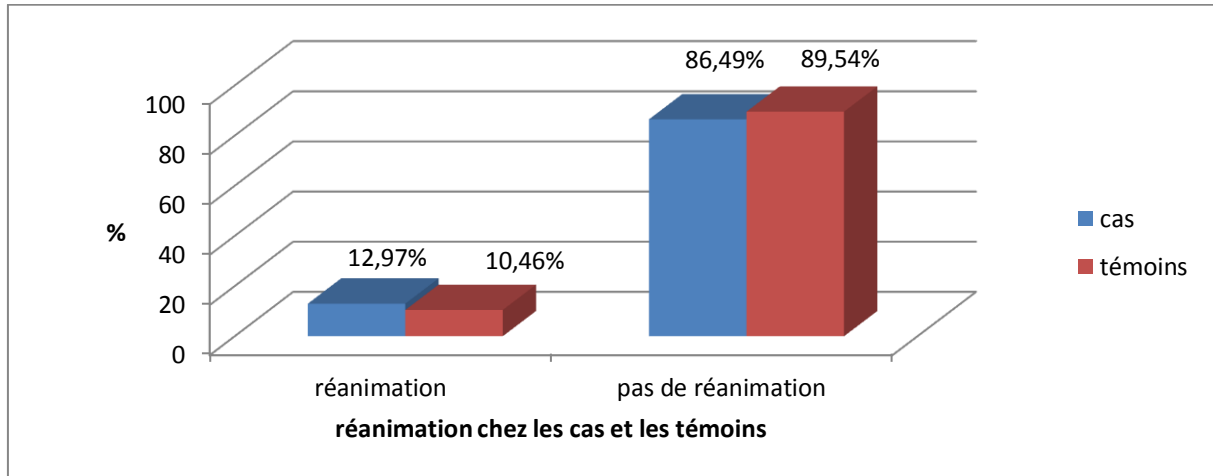


Figure 28: Comparaison de la réanimation néonatale chez les cas et les témoins

La réanimation est plus fréquente dans la population cas (12,97%) que dans la population témoin (10,46%). Elle concerne 25 nouveau-nés pour les cas et 15 nouveau-nés pour les témoins.

p est égal à 0,5057. Les résultats ne sont donc pas significatifs.

- Comparaison de la réanimation néonatale chez les cas et les témoins en excluant les accouchements voie basse instrumentaux

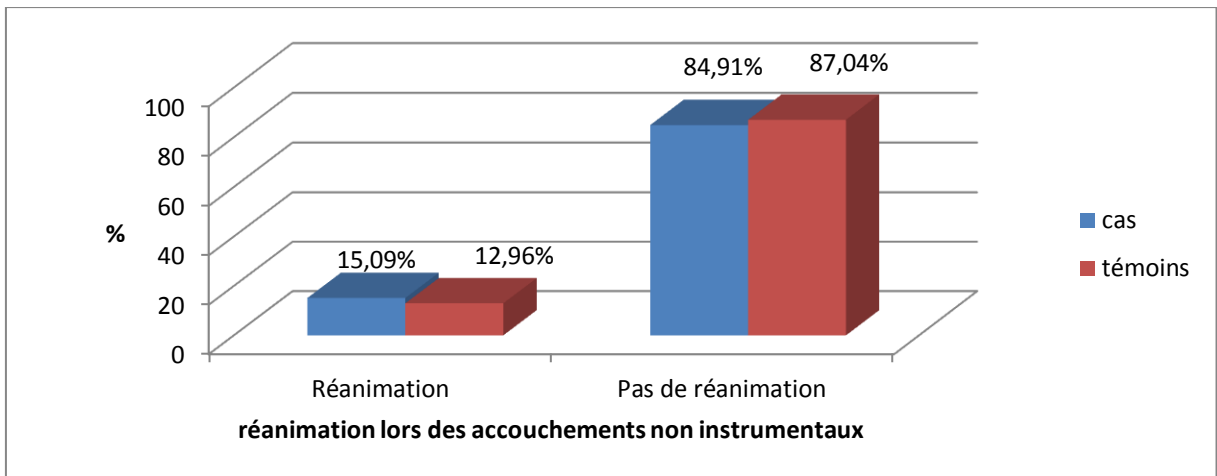


Figure 29: Comparaison de la réanimation néonatale chez les cas et les témoins en excluant les accouchements voie basse instrumentaux

Le pourcentage de réanimation néonatale est légèrement supérieur chez les cas : 15,09% contre 12,96% chez les témoins.

Le p est de 0,6247. Les résultats ne sont pas significatifs.

- Comparaison de la réanimation néonatale chez les cas et les témoins en excluant les nouveau-nés prématurés

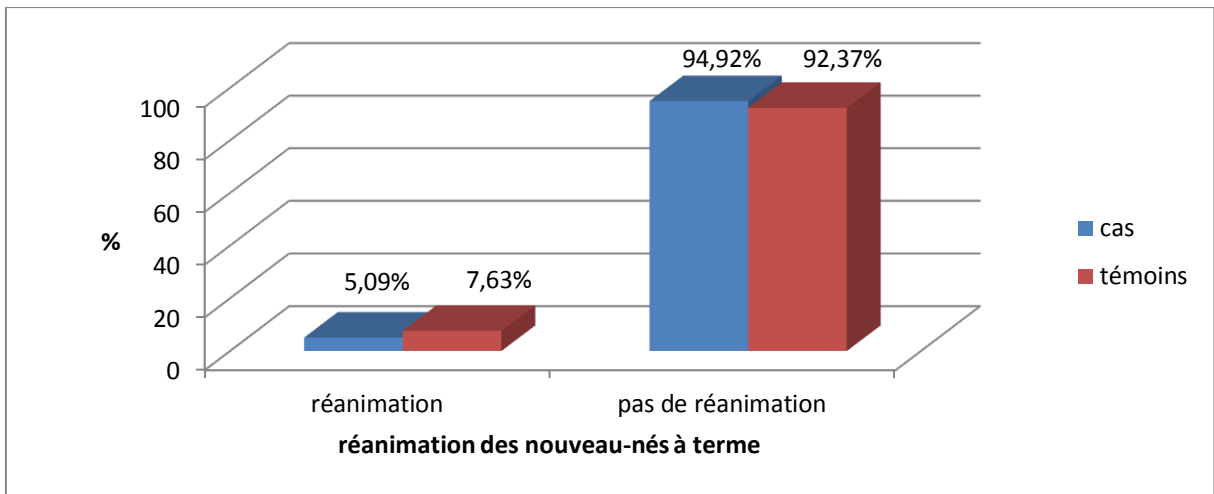


Figure 30: Comparaison de la réanimation néonatale chez les cas et les témoins en excluant les nouveau-nés prématurés

La réanimation à terme est légèrement moins importante chez les cas (5,09%) que chez les témoins (7,63%).

p est égal à 0,4234. Les résultats ne sont pas significatifs.

### 2.6.3. Transfert en néonatalogie

- Répartition des nouveau-nés transférés chez les cas et les témoins

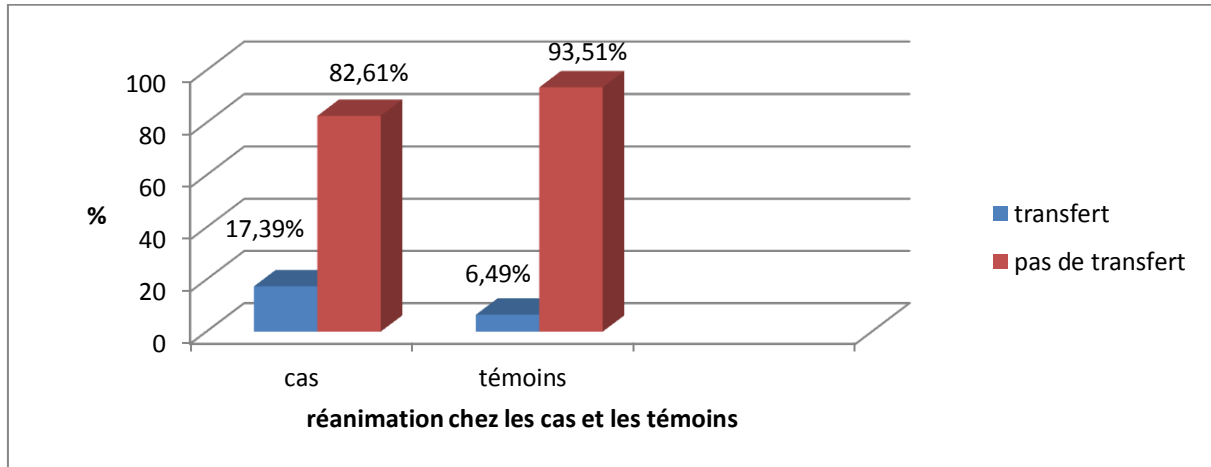


Figure 31: Répartition des nouveau-nés transférés chez les cas et les témoins

33 nouveau-nés issus d'une ICSI (17,39%) sont transférés contre 9 nouveau-nés issus de grossesses spontanées (6,49%). Les transferts en néonatalogie sont donc plus nombreux dans la population cas.

p est égal à 0,0025. Les résultats sont significatifs.



- Répartition des nouveau-nés transférés en excluant les prématurés

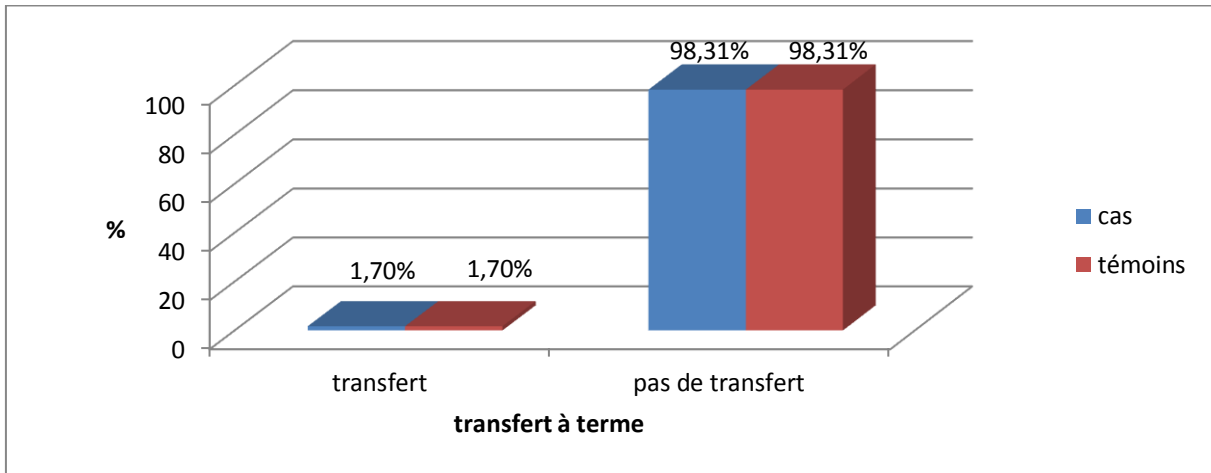


Figure 32: Répartition des nouveau-nés transférés en excluant les prématurés

Le pourcentage de transfert à terme est identique chez les cas et les témoins (2 nouveau-nés soit 1,70%). Il y a peu de transfert à terme.

p est supérieur à 0,99. Les résultats ne sont pas significatifs.

## 2.7. Examen pédiatrique

- Répartition des examens pédiatriques chez les cas et les témoins

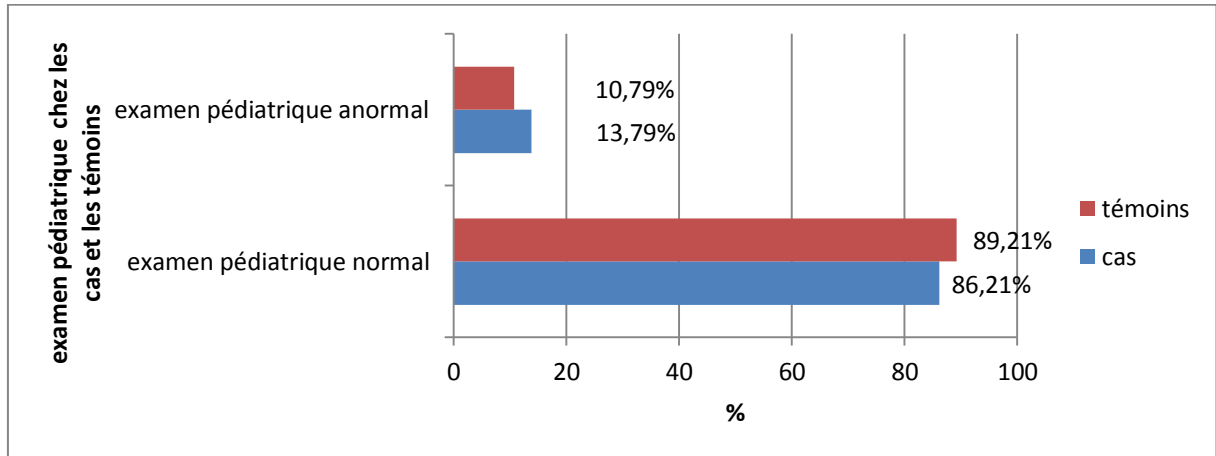


Figure 33: Répartition des examens pédiatriques chez les cas et les témoins

Le pourcentage de malformations retrouvées à l'examen pédiatrique est légèrement supérieur dans la population cas (13,79%) que témoins (10,79%). 20 nouveau-nés ont une malformation dans la population et 14 nouveau-nés dans la population témoin.

p est égal à 0,4545. Les résultats ne sont pas significatifs.

- Particularités des examens pédiatriques anormaux chez les cas et les témoins

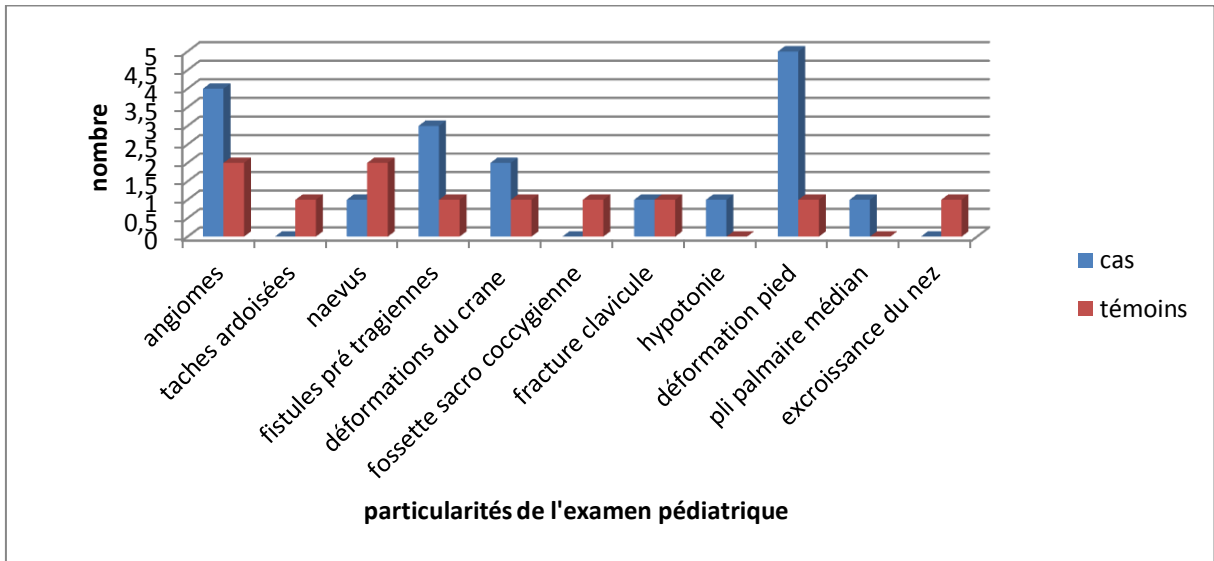


Figure 34: Particularités des examens pédiatriques anormaux chez les cas et les témoins

Les déformations du crane comprennent les céphalématomes et les dolichocéphalies.

Les déformations du pied correspondent aux métatarsus, supinatus et varus.

Dans la population cas il y a plus :

- De supinatus (5).
- D'angiomes (4),
- De fistules pré-tragiennes (3),
- De déformations du crâne (2),
- D'hypotonie (1),
- De pli palmaire médian unique (1),

Les valeurs attendues sont inférieures à 5. On se réfère donc à la valeur de Cramer qui est de 0,104. Les résultats ne sont pas significatifs. Ceci est dû à un manque de puissance.

- Répartition des malformations néonatales en fonction de l'état du sperme

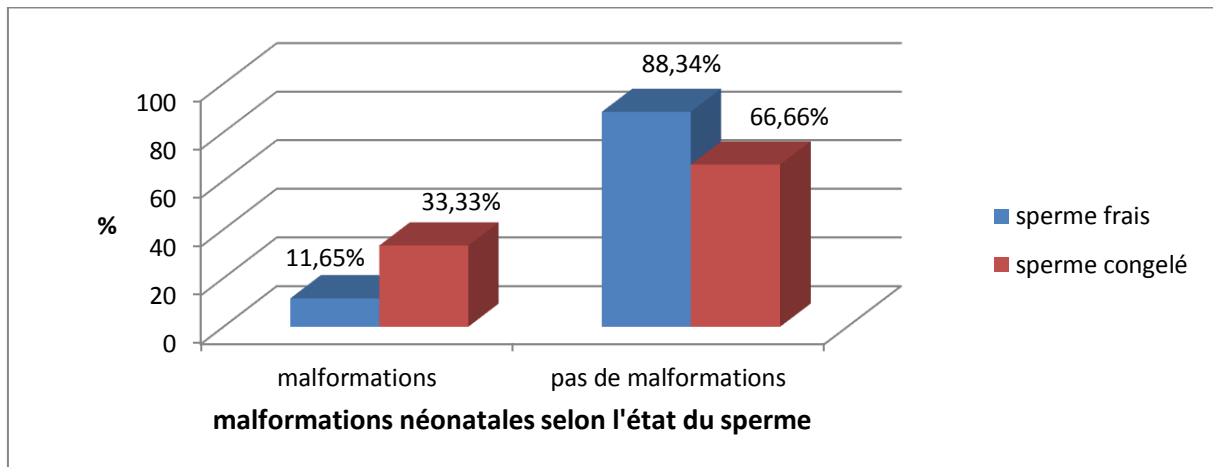


Figure 35: Répartition des malformations néonatales en fonction de l'état du sperme

3 nouveau-nés sur 9 présentent une malformation dans le cas de sperme congelé contre 12 nouveau-nés sur 103.

p est égal à 0,315, les résultats ne sont pas significatifs.

## **QUATRIEME PARTIE : ANALYSE ET DISCUSSION**

### **1. Vérification des hypothèses**

#### **1.1. Hypothèse principale**

Pour rappel, l'hypothèse principale est : l'ICSI est un facteur de risque de :

- MFIU,
- RCIU,
- Prématurité,
- Hypotrophie,
- Malformations fœtales.

##### **1.1.1 L'ICSI est un facteur de risque de MFIU**

Dans la comparaison de la répartition des MFIU, IMG et enfants nés vivants on retrouve plus de MFIU chez les cas (2,55% contre 0,67% pour les témoins). Il y a autant d'IMG liées à une malformation fœtale et de naissances d'enfants vivants dans les deux groupes.  $p$  est égal à 0,102.  $p$  n'étant pas significatif je n'ai pas calculé d'odd ratio (OR).

On ne peut pas dire que l'ICSI est en lien avec les MFIU ni même que c'est un facteur de risque de MFIU.

Les résultats de l'étude faite de janvier 2003 à décembre 2008 (20) ne montraient pas de différence significative d'IMG et de MFIU entre les grossesses spontanées et les grossesses issues d'ICSI. Les résultats obtenus dans ce mémoire sont donc similaires à ceux de l'étude.

### 1.1.2 L'ICSI est un facteur de risque de RCIU

Les RCIU concernent davantage la population cas (6,06%) que la population témoin (0,85%). Les résultats sont significatifs puisque p est égal à 0,0490.

Je n'ai pas pu exclure les patientes ayant présenté une pathologie de la grossesse puisque tous les RCIU étudiés sont en lien avec une pathologie (HTA, pré-éclampsie, infection, cholestase, anomalie de la quantité de liquide, diabète gestationnel).

Ceci ne nous permet pas de conclure sur l'influence seule de l'ICSI. Cependant, dans toutes les études faites dans le cadre de ce mémoire la proportion de RCIU est plus importante chez les cas.

De plus, l'OR est égal à 7,39, les RCIU sont donc beaucoup plus fréquents dans le cas de grossesses issues d'ICSI. L'intervalle de confiance à 95% est IC 95%=[0,87-5,53]. L'OR n'est donc pas significatif, on ne peut donc pas parler de facteur de risque.

Il est certain que l'ICSI est en lien avec les RCIU. Cependant on ne peut pas dire que l'ICSI soit un facteur de risque de RCIU.

Dans le tableau ci-dessous, j'ai comparé ces résultats à ceux de l'étude faite de 2008 à 2009 (21).

Tableau 1: *Comparaison des pourcentages des RCIU*

	Mémoire				Littérature			
	cas	témoins	OR	IC 95%	p	cas	témoins	p
RCIU	6,06%	0,85%	7,39	[0,87-5,53]	0,0490	7,1%	6,5%	0,60<p<0,87

Les résultats sont similaires, à savoir un nombre de RCIU plus important dans les grossesses issues d'ICSI. Les résultats de la littérature ne sont pas significatifs. Le nombre de sujets n'était pas indiqué. Cependant, dans de nombreux articles on retrouve un nombre

plus important de RCIU dans les grossesses issues d'ICSI. Les résultats obtenus dans ce mémoire sont bien en corrélation avec ceux trouvés dans la littérature.

### **1.1.3 L'ICSI est un facteur de risque d'hypotrophie**

Dans chaque sous-groupe étudié, le pourcentage d'hypotrophie est supérieur dans la population cas. Les résultats sont significatifs pour chaque sous-groupe.

Après avoir exclu toutes ces variables, j'ai obtenu un pourcentage d'hypotrophie sensiblement identique dans les deux groupes : 2,74% chez les cas et 2,94% chez les témoins. Les résultats ne sont plus significatifs car  $p$  est égal à 0,159. En effet, le nombre de sujets devient faible. La puissance du test n'est donc pas assez importante pour avoir des résultats significatifs.

Au vu du  $p$  obtenu, on peut conclure que l'ICSI n'est pas en lien avec l'hypotrophie. Elle n'est pas non plus un facteur de risque d'hypotrophie.

Dans les différentes études retrouvées dans la littérature (11, 17, 19) on constate que le taux d'hypotrophie est toujours supérieur dans la population cas. L'étude américaine faite de 1996 à 1997 (21) rapporte un risque d'hypotrophie dans la population cas de 2,6 fois supérieur à celui observé lors de grossesses spontanées. Dans les résultats obtenus dans ce mémoire, le taux d'hypotrophie de la population ICSI est au moins de 2,6 fois supérieur à la population témoin avec un  $p$  significatif pour chaque sous-groupe étudié. Les résultats concordent.

### **1.1.4 L'ICSI est un facteur de risque de prématurité**

Dans chaque sous-groupe étudié, le pourcentage de prématurité est supérieur dans la population cas. Les résultats sont significatifs pour chaque sous-groupe.

Pour conclure sur l'influence seule de l'ICSI j'ai donc exclu simultanément tous ces sous-groupes. J'ai obtenu une proportion légèrement plus importante de prématurés chez les cas : 7,48% de nouveau-nés prématurés chez les cas pour 4,44% chez les témoins.

$p$  est égal à 0,1247, les résultats ne sont pas significatifs en raison d'un manque de sujets.

Au vu du  $p$  obtenu, je n'ai pas calculé d'OR ni d'intervalle de confiance.

Il est donc impossible de dire que l'ICSI est en lien avec la prématurité ni même que c'est un facteur de risque de prématurité.

D'après une étude réalisée dans une thèse (21), les termes d'accouchements sont plus tardifs pour les grossesses spontanées ( $p < 0,05$ ). Nos résultats concordent avec la littérature en ce qui concerne le lien entre l'ICSI et la prématurité. Cependant ils ne sont pas significatifs en raison d'un manque de sujets.

### 1.1.5 L'ICSI est un facteur de risque de malformations

Il y a sensiblement autant de malformations chez les cas (5,80%) et les témoins (5,16%). Les résultats ne sont pas significatifs car  $p$  est égal à 0,99. Je n'ai donc pas calculé d'OR.

Au vu du  $p$  obtenu, on ne peut pas conclure que l'ICSI soit en lien avec les malformations fœtales ni un facteur de risque de malformations.

J'ai détaillé les malformations fœtales chez les cas et les témoins dans le tableau suivant :

Tableau 2: Répartition des malformations chez les cas et les témoins

	Omphalocèle géante	Anses intestinales échogènes	Pyélectasie bilatérale	Dilatation pyélocalicielle	Epanchement péricardique
Cas (pourcentage)	1%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%
Témoins (pourcentage)	0%	0%	0%	0%	0%

J'ai comparé ces résultats à ceux du tableau mis en annexe. Ce tableau fait suite aux études sur la comparaison des malformations entre ICSI et grossesses spontanées (11).



Tableau 3: *Comparaison des malformations entre ICSI et grossesses spontanées*

	Malformations (%)	digestives	urologiques	cardiaques	squelette
Mémoire	cas	1%	1%	0,5%	0,5%
	témoins	0,66%	0,66%	0,66%	0%
	p	0,99			
Littérature	cas	0,183%	0,41%	0,822%	0,183%
	témoins	0,284%	0,279%	0,284%	0,056%

D'après la littérature, les cas sont légèrement plus touchés par les malformations. Je n'ai pas trouvé de p dans les études de la littérature. Nos pourcentages sont légèrement supérieurs. Nous avons certainement un nombre de sujets moins important ce qui influe sur le pourcentage.

Concernant les anomalies chromosomiques, un seul cas de trisomie 21 est rapporté chez les témoins. Nous ne pouvons donc pas conclure sur ce point même si les études montrent une plus grande proportion d'anomalies chromosomiques lors de grossesses issues d'ICSI (ANNEXE II).

D'après les résultats de notre étude :

- L'ICSI est en lien avec :
  - Les RCIU.
- L'ICSI n'est pas en lien avec :
  - Les MFIU,
  - La prématurité,
  - L'hypotrophie,
  - Les malformations fœtales.
- L'ICSI n'est pas un facteur de risque de ces pathologies.

Notre hypothèse principale n'est pas confirmée.

## **1.2. Hypothèses secondaires**

### **1.2.1. Adaptation à la vie extra-utérine**

#### **1.2.1.1. L'ICSI a une incidence sur le score d'Apgar**

La comparaison générale de la répartition des scores d'Apgar des nouveau-nés chez les cas et les témoins montre des résultats sensiblement identiques. 10% des nouveau-nés chez les cas ont un Apgar pathologique contre 8,85% chez les témoins.  $p$  est égal à 0,8710, les résultats ne sont pas significatifs. Je n'ai donc pas calculé d'odd ratio ni d'intervalle de confiance.

Même si les résultats ne sont pas significatifs du fait d'un manque de puissance, il semble que l'ICSI n'ait pas d'influence sur le score d'Apgar du nouveau-né à la naissance.

Par ailleurs, en comparant les différents graphiques, les pourcentages des scores d'Apgar pathologiques lors d'anomalies du cordon sont similaires à ceux retrouvés en l'absence d'anomalies du cordon. Dans cette étude, une anomalie du cordon n'influence donc pas le score d'Apgar du nouveau-né.

J'ai comparé ces résultats à ceux obtenus dans l'étude faite de 2008 à 2009 (21) :

Tableau 4: *Comparaison des scores d'Apgar des nouveau-nés*

	Mémoire			Littérature			OR
	cas	témoins	p	cas	témoins	p	
Score d'Apgar pathologique	10%	8,85%	0,871	5,1%	7,5%	0,42	0,66

Je n'obtiens pas les mêmes résultats que dans la littérature. Cependant les résultats ne sont pas significatifs dans les deux cas. La seule conclusion commune dans cette comparaison consiste à dire que l'ICSI n'a pas d'influence sur le score d'Apgar du nouveau-né et n'est pas un facteur de risque de score d'Apgar pathologique.

#### 1.2.1.2. L'ICSI a une incidence sur la réanimation néonatale

Lors de la comparaison générale de la répartition de la réanimation néonatale, on remarque que le pourcentage de réanimation est supérieur chez les cas : 12,97% contre 10,46% chez les témoins. Les résultats ne sont pas significatifs, p est égal à 0,5057. Je n'ai donc pas calculé d'OR ni d'IC.

Je n'ai pas exclu les sous-groupes simultanément puisque les résultats ne sont pas significatifs. De plus, j'obtiens des résultats contradictoires.

Au vu du p, il est impossible de dire que l'ICSI est en lien avec la réanimation. L'ICSI n'est pas non plus un facteur de risque de réanimation néonatale.

De plus, les pourcentages sont presque identiques lors de l'analyse de la réanimation néonatale en excluant et en incluant les accouchements instrumentaux. Ces derniers n'influencent donc pas sur le besoin d'une réanimation.

Chez les cas, en comparaison avec les premiers résultats, on observe que le nombre de réanimation est plus important lors de la prématurité. On peut donc en conclure que la prématurité est plus présente chez les grossesses issues d'ICSI même si nos résultats à ce sujet ne sont pas significatifs.

Cette hypothèse ne peut pas être comparée avec les données de la littérature puisque je n'ai pas trouvé d'étude faite sur l'incidence de l'ICSI sur la réanimation néonatale.

### 1.2.1.3. L'ICSI a une incidence sur le transfert en réanimation néonatale

Le pourcentage de transfert de nouveau-nés à terme est identique chez les cas (1,7%) et les témoins (1,7%). Les résultats ne sont pas significatifs car p est égal à 0,99. L'OR et l'IC n'ont donc pas été calculés. L'ICSI n'est donc pas en lien avec le transfert. Ce n'est pas un facteur de risque de transfert.

En comparant ces résultats avec ceux de l'étude faite de 2008 à 2009 (21), j'obtiens le tableau suivant :

Tableau 5: *Comparaison des transferts des nouveau-nés à terme*

	Mémoire			Littérature		
	cas	témoins	p	cas	témoins	p
Transfert	1,7%	1,7%	0,99	4,3%	4,2%	0,84

On remarque que le pourcentage de transfert dans les deux populations est également identique dans les données de la littérature. Le p est aussi supérieur à 0,05. Les résultats obtenus dans ce mémoire sont donc similaires à ceux obtenus dans la littérature. Dans les deux cas ils ne sont pas significatifs.

Pour conclure, on ne peut confirmer ces hypothèses secondaires en raison de résultats non significatifs, la puissance de test étant faible.

### 1.2.2. L'ICSI est un facteur de risque de malformations néonatales

D'après les résultats il y a légèrement plus d'examens pédiatriques anormaux chez les cas : 13,79% contre 10,79% chez les témoins. Les résultats ne sont pas significatifs car p est égal à 0,4545. Je n'ai donc pas calculé d'OR ni d'IC.

On peut conclure que l'ICSI n'est pas en lien avec les malformations néonatales. Ce n'est pas un facteur de risque de malformations néonatales.

J'ai détaillé dans le tableau suivant les différentes anomalies réparties selon les cas et les témoins.

Tableau 6: Répartition des malformations selon les cas et les témoins

	Supinatus	Angiomes	Fistules	Déformations du crâne	Pli palmaire médiann unique	Hypotonie	Nævus
Cas (nombre)	5	4	3	2	1	1	1
Témoins (nombre)	1	2	1	1	0	0	2

J'ai rapporté ces résultats au tableau mis en Annexe II. Ce tableau correspond aux études faites sur la comparaison des malformations entre ICSI et grossesses spontanées.(19) Je n'ai pu comparer que le pourcentage de malformations des membres comme la déformation du crâne et les supinatus :

Tableau 7: *Comparaison des malformations chez les cas et les témoins*

	Mémoire			Littérature		
	cas	témoins	p	cas	témoins	OR
Malformations des membres	3,5%	1,33%	0,104	0,183%	0,056%	3,28

Nos résultats concordent bien avec ceux de la littérature même si nos pourcentages sont plus élevés. Ceci peut s'expliquer par un nombre de sujets moins importants. Cependant je n'ai pas trouvé de p dans la littérature et le p de notre étude n'est pas significatif.

## **2. Les autres résultats qui se dégagent de l'étude**

### **2.1. Les malformations liées au sexe masculin dans le cas d'une ICSI**

Dans les études décrites dans la première partie, il a été démontré que le sexe masculin était plus sujet aux malformations.(17) J'ai donc souhaité étudier ce point. Nos résultats montrent qu'il y a effectivement plus de malformations chez les garçons (6,52%) que chez les filles (2,02%).

Cependant ils ne sont pas significatifs en raison d'un manque de puissance. On ne peut donc pas conclure sur ce sujet. Il serait tout de même intéressant de faire cette étude à plus grande échelle et de chercher s'il existe une explication à ce phénomène.

## **2.2. La qualité du sperme**

Les malformations anténatales et post-natales sont davantage retrouvées dans les cas d'utilisation du sperme congelé. Aucune MFIU, IMG, prématurité, hypotrophie et aucun RCIU ne sont retrouvés lors de l'utilisation du sperme congelé. Cependant les résultats ne sont pas significatifs, on ne peut donc pas conclure sur l'influence de la congélation ou non du sperme. Cette étude est difficile puisqu'on a surtout utilisé du sperme frais dans les cas recensés. Je n'ai pas retrouvé d'étude faite sur l'incidence de la qualité du sperme sur les pathologies fœtales. Il pourrait être intéressant d'engager une étude sur ce point à plus grande échelle.

## **2.3. Les pathologies maternelles**

A travers les études de ce mémoire, il ressort que de nombreuses grossesses issues d'une ICSI sont sujettes à des pathologies. En effet, le pourcentage de malformations était nettement diminué lorsqu'on excluait les patientes ayant présenté une pathologie. Ces pathologies sont principalement une HTA, un diabète gestationnel, des pathologies de la quantité de liquide amniotique. J'ai corrélé ces résultats avec le mémoire d'une étudiante sage-femme de Limoges (5). Elle a en effet étudié l'influence de l'ICSI sur les pathologies maternelles. Dans ses études, malgré des résultats non significatifs, elle retrouve plus d'HTA et de diabète gestationnel. On peut donc supposer que les pathologies fœtales retrouvées sont en lien étroit avec ces pathologies maternelles. Il est donc important de dépister et prévenir l'apparition de ces pathologies.

## **3. Validité de l'étude**

### **3.1. Les points positifs**

L'hypothèse principale a pu être confirmée en ce qui concerne le lien entre l'ICSI et les RCIU. Malgré des résultats non significatifs au sujet du lien entre l'ICSI, la prématurité et l'hypotrophie, les résultats obtenus dans chaque sous-groupe sont significatifs. Même s'il est impossible de conclure sur un lien existant, les p obtenus dans les sous-groupes laissent entrevoir une incidence potentielle de cette méthode d'AMP.

Nous n'avons pas pu conclure sur le fait que l'ICSI soit un facteur de risque de présenter ces pathologies.

Concernant les malformations, il est impossible de parler de lien entre la réalisation de l'ICSI et la présence de ces malformations. Cependant les résultats ne montrent pas de différence entre le nombre de malformations chez les cas et les témoins. Il est rassurant de voir qu'ils sont similaires à ceux de la littérature.

Enfin, les études faites dans ce mémoire ont permis d'élaborer une cartographie du centre d'AMP de Limoges.

### **3.2. Les limites**

Les limites de cette étude sont liées au manque de puissance pour certaines variables. En effet certains résultats n'étaient pas significatifs en raison d'un faible nombre de sujets concernés.

Il y avait beaucoup de variables à exclure pour pouvoir conclure sur les conséquences véritables de l'ICSI. Or exclure ces variables a réduit le nombre de sujets, ce qui nous a parfois amené à des résultats non significatifs.

Il faudrait réaliser cette étude à plus grande échelle.

Nous avons également rencontré des biais :

- Les biais d'informations puisque les dossiers ne sont pas toujours correctement remplis,
- Les biais de mesure,
- Les biais de confusion ont été écartés puisque nous avons réalisé une régression logistique de ces biais.

Ils peuvent influencer la significativité des résultats obtenus.



## **4. Propositions d'action**

### **4.1. Prévention et dépistage des RCIU et hypotrophies**

#### **4.1.1. Prévention**

Les résultats mettant en évidence un nombre supérieur de RCIU et d'hypotrophies pour les grossesses issues d'ICSI, il est donc nécessaire de prévenir ces pathologies.

Des arrêts de travail précoce et des conseils de repos peuvent être mis en application.

Un autre point important passe par la nécessité de réduire ou arrêter la consommation tabagique puisque cette pratique peut donner des retards de croissance ou des nouveau-nés hypotrophes. Il faut également insister sur l'importance d'une alimentation équilibrée et variée.

#### **4.1.2. Dépistage**

Dépister précocement les RCIU s'avère important. Il aurait pu être intéressant d'appliquer la prise en charge standard utilisée pour les patientes ayant des antécédents de RCIU ou de pré-éclampsie. Cette prise en charge prévoit :

- un bilan vasculo rénal à 22SA,
- une échographie doppler à 22SA,
- une échographie morphologique surnuméraire à 26SA.
- une supplémentation en Aspirine 100mg/J jusqu'à 34SA.

Cependant, cette application de protocole en systématique n'est pas possible. En effet, même si le nombre de RCIU est supérieur dans le cas de grossesses issues d'ICSI, il reste néanmoins de faible importance. De plus, le coût engendré par ces examens en systématique n'est pas négligeable.

#### **4.1.3. Prise en charge**

La prise en charge des RCIU et des nouveau-nés hypotrophes réside dans les suites de naissance à savoir : des tétées régulières, la mise en couveuse ou en berceau chauffant, la surveillance thermique, la surveillance de glycémies capillaires pré prandiales une tétée sur deux. Il s'agit d'une prise en charge standard appliquée à ces cas particuliers.

#### **4.2. Prévention de la prématurité**

Même si les résultats obtenus ne sont pas significatifs, ils laissent entrevoir que la prématurité est plus présente chez les grossesses issues d'une ICSI. Une prise en charge spécifique s'impose.

Elle consiste à insister sur les conseils de repos. Il serait certainement judicieux de faire des arrêts de travail précoces, donner davantage de conseils de retour en urgence notamment en ce qui concerne l'apparition de contractions utérines avant terme.

#### **4.3. Prévention et dépistage des pathologies maternelles**

D'après les résultats qui se dégagent de l'étude on observe davantage d'HTA, de diabète gestationnel et de pathologies du liquide lors de grossesses issues d'une ICSI. Prévenir et dépister les pathologies fœtales et néonatales passe donc par la prévention et le dépistage des pathologies maternelles.

La prévention de l'HTA consiste à prescrire des arrêts de travail précoces et donner des conseils de repos. Surveiller la tension artérielle régulièrement, éduquer la patiente à reconnaître les signes cliniques d'une HTA, dépister les antécédents familiaux et personnels permettront de dépister cette pathologie.

Concernant le diabète gestationnel la prévention et le dépistage sont décrits dans le paragraphe suivant.

Le dépistage des pathologies du liquide amniotique se fait grâce aux échographies.

#### **4.4. Prise en charge du tabagisme**

On remarque que beaucoup de patientes consomment du tabac pendant leur grossesse. Il est donc très important d'insister, lors des consultations en AMP, sur la possibilité d'une consultation avec une tabacologue dans le but d'arrêter ou de réduire la consommation. Il faut informer les patientes sur les risques foétaux que peut entraîner une consommation tabagique, tels que les RCIU et les hypotrophies. Il est d'autant plus nécessaire de donner cette information que l'ICSI est en lien avec les RCIU.

#### **4.5. Prévention et dépistage de diabète gestationnel**

De nombreuses patientes ont développé un diabète gestationnel. Cette pathologie pouvant avoir plusieurs conséquences sur la grossesse et le fœtus, il faut informer les femmes de la nécessité d'une alimentation équilibrée et variée.

Une glycémie à jeun permettant le dépistage peut être réalisée en systématique bien que d'après les recommandations du CNGOF (collège national des gynécologues obstétriciens de France) de 2010 l'ICSI ne soit pas une indication.

## CONCLUSION

L'ICSI est une technique récente. Il est donc important d'évaluer l'innocuité de cette technique grâce à l'analyse des pathologies fœtales et néonatales.

Les études faites dans ce mémoire ont montré qu'il existe un lien entre l'ICSI et le retard de croissance intra-utérin. Cependant nous n'avons pas pu conclure sur le lien entre l'ICSI, la prématurité et l'hypotrophie même si les résultats obtenus dans chaque sous-groupe étaient significatifs. Nous avons pu constater qu'il n'y a pas de lien entre l'ICSI, les MFIU et les malformations. Le taux de malformations néonatales et fœtales dans le cas d'une ICSI est sensiblement identique à ceux de la population générale.

Enfin, l'ICSI n'est pas un facteur de risque de pathologies fœtales et néonatales.

Cette technique ne semble donc pas délétère au regard de la possibilité qu'elle offre au couple de devenir parents. Cependant un lien existant a été démontré. Même si les résultats sont rassurants et ne montrent pas un taux de pathologies vraiment supérieur à la population générale, il faut tout de même rester vigilant quant au suivi de ces grossesses et au devenir de ces enfants.

Une étude à plus grande échelle et un suivi à plus long terme de ces nouveau-nés pourrait être intéressant pour écarter définitivement toute innocuité de cette technique. L'étude NéHaVi faite en Haute Vienne pourrait en être l'occasion.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1- Christine Deghani-Kelishadi, Quelle technique proposer aux couples après échec d'insémination intra-utérine en fonction de l'étiologie de l'infertilité ?, 2008, consulté le 24/10/12.

[www.medecine.univ-paris5.fr/IMG/pdf/Deghani.pdf](http://www.medecine.univ-paris5.fr/IMG/pdf/Deghani.pdf)

2- Estimation of the frequency of involuntary infertility, consulté le 27/08/12

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22416008>

3 - Observatoire épidémiologique de la fertilité en France, consulté le 28/08/12

[http://www.agence-nationale-recherche.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/uploaded/2009/SEST2005/02slama.pdf](http://www.agence-nationale-recherche.fr/fileadmin/user_upload/documents/uploaded/2009/SEST2005/02slama.pdf)

4- HAS- évaluation de la fécondation in vitro avec micromanipulation, consulté le 28/09/12

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport\\_icsi.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_icsi.pdf)

5- Pauline Lelièvre, Mémoire « étude comparative des pathologies de la grossesse entre grossesses obtenues par ICSI et grossesses spontanées », Limoges 2012, consulté le 27/08/12

6- Les enfants de l'assistance médicale à la procréation conçus hors du corps, consulté le 03/09/12

<http://www.universcience.fr/fr/science-actualites/articledossier-as/wl/1248121248521/les-enfants-de-l-assistance-medicale-a-la-procreation-concus-hors-du-corps/packedargs/currentPos&did/packedvals/1&1248121214226>

7- Mathilde Beguet, Thèse N°3108/2 « analyse d'AMP du CHU de limoges de 2003 à 2006 », année 2009, consulté le 29/10/12

8- H. Lucas, F. Urner, N. Jaquenoud, I. Wagner, Fécondation in vitro et ICSI, consulté le 03/09/12

[http://www.gfmer.ch/Livres/FIV\\_atlas/FIV\\_ICSI.htm](http://www.gfmer.ch/Livres/FIV_atlas/FIV_ICSI.htm)

9- Chuv, Injection Intra-Cytoplasmique de Spermatozoïde, consulté le 19/08/12

[http://www.chuv.ch/dgo/dgo\\_home/umr/dgo\\_fer\\_conseils/dgo\\_fer\\_traitement/dgo\\_fer\\_icsi.htm](http://www.chuv.ch/dgo/dgo_home/umr/dgo_fer_conseils/dgo_fer_traitement/dgo_fer_icsi.htm)

10- Procréation assistée, consulté le 20/08/12

<http://www.ahrc-pac.gc.ca/v2/pubs/moc-erc-fra.php>

11- Suivi prospectif de 758 enfants nés après FIV ou ICSI de janvier 1998 à juin 1999, consulté le 09/09/12

<http://pro.gyneweb.fr/portail/sources/congres/jta/01/pma/cohen-bacrie.htm>

12- Infertilité, Octobre 2010, consulté le 09/09/12

<http://www.docteurcliv.com/maladie/infertilitv.aspx>

13- Agence de biomédecine, L'assistance médicale à la procréation en France en 2010, mars 2010, consulté le 21/09/12

<http://www.procreationmedicale.fr/dl/2010/05/agence-de-la-biomedecine-amp.pdf>

14- INSERM, Législation de la reproduction, consulté le 21/09/12

<http://www.ethique.inserm.fr/ethique/Ethique.nsf/0/dff1b8df3e11212bc12566db003e3195?OpenDocument>

15- Jacques De Mouzon, L'ICSI en France en 2009, Inserm, Paris, 2009, consulté le 21/09/12

<http://www.smr.org/medias/2009/ICSIFrancejacquesdemouzonsmr09.pdf?PHPSESSID=5479cda99ce33efe6727258d862d4e40>

16- Fivfrance, ICSI : FIV avec microinjection, 2011, consulté le 21/09/12

[http://www.fivfrance.com/page\\_icsi.html](http://www.fivfrance.com/page_icsi.html)

17- Dr Linda BANAEI, Dr Cédric CARBONNEIL, Evaluation de la fécondation in vitro avec micromanipulation. HAS, décembre 2006, consulté le 17/09/13

<http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c500307/evaluation-de-la-fecondation-in-vitro-avec-micromanipulation-intracytoplasmique-sperm-injection-icsi>

18- Évaluation de la fécondation in vitro avec micromanipulation (Intracytoplasmic sperm injection

[ICSI]), consulté le 17/09/13

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese\\_icsi.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese_icsi.pdf)

19- Les effets à long terme de la FIV, consulté le 17/09/13

<http://www.fiv.fr/effets-long-terme-fiv/>

20- Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction Volume 40, n°6, pages 522-528 (octobre 2011), consulté le 20/09/13

<http://www.em-consulte.com/en/module/displayarticle/article/658345/impression/vue6>

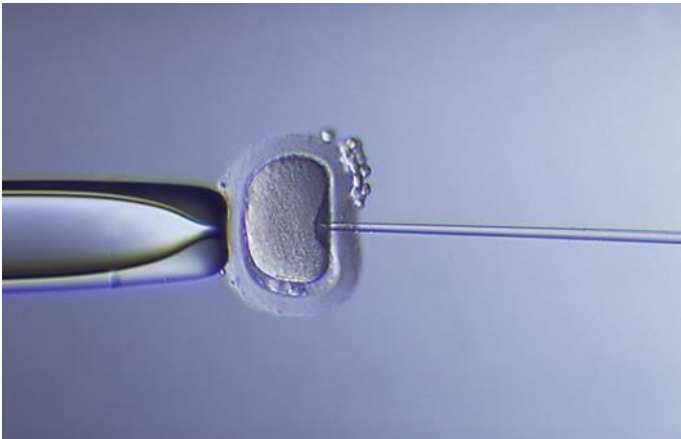
21- Emily Fanara Fiderspil, Thèse « Issue des grossesses uniques obtenues après fécondation in vitro au CHU de Nantes », Nantes 2010, consulté le 20/09/13

<http://archive.bu.univ-nantes.fr/pollux/show.action?id=0a540a55-fe90-48b4-a342-6c59221c7f5c>

## ANNEXE I



Le spermatozoïde est dans la pipette de micro-injection.



La pipette perce la membrane de l'ovocyte.



Introduction du spermatozoïde dans l'ovocyte.



Micro pipette retirée de l'ovocyte laissant une cicatrice qui disparaîtra.



## ANNEXE II

### Malformations majeures à la naissance selon FIVNAT

	Taux (pour mille)	Taux (pour mille)	Comparaison avec les grossesses spontanées
Malformations	ICSI	Grossesses spontanées	OR
Cardio-vasculaires	8,22	2,84	2,89
Urologiques	4,1	2,79	1,47
Digestives	1,83	0,88	2,07
Spinabifida	0,91	0,23	3,89
Membres squelette	1,83	0,56	3,28

### Anomalies organiques et chromosomiques à la naissance

	ICSI	Grossesses spontanées	Comparaison
	Taux (pour mille)	Taux (pour mille)	OR
Total	27,8	14,6	1,91
Anomalies chromosomiques	4,11	2,61	2,61
Autosomes	2,28	1,61	1,61
Gonosomes	1,83	12,09	12,09

# ANNEXE III

## CRITERES GENERAUX

### IDENTIFICATION ET RENSEIGNEMENTS GENERAUX

Nom de la patiente : ...

Nom du conjoint : ...

Date de l'ICSI : ...

Numéro de dossier : ...

- L'âge maternel: ...
  - 1) La gestité : ...
  - 2) La parité : ...
  - 3) L'IMC de la mère: ...
  - 4) Origine ethnique : ...
- Mère : ...
- Père : ...
  - 5) Contexte socio-économique
- Mère : ...
- Père : ...
  - 6) Les antécédents médicaux :
- Mère : ...
- Père : ...

### BILAN DE FERTILITE

- 7) Le type de stérilité :
  - Primaire
  - Secondaire
- 8) Le nombre de grossesses antérieures :
  - Avortements spontanés :
    - Date : ...
    - Nombre : ...
  - IVG :
    - Date : ...
    - Nombre : ...
  - ITG :
    - Date : ...

- Nombre : ...
  - MFIU (Mort Fœtale In Utero) :
- Date : ...
- Nombre : ...
  - Nombre d'accouchements :
- Date : ...
- Nombre : ...
  - Grossesse avec un autre conjoint :
- Date : ...
- Nombre : ...
- 9) L'indication de l'ICSI :
  - Maternelle : ...
  - Paternelle : ...
- 10) L'origine des spermatozoïdes :
  - Par éjaculation
  - Venant de l'épididyme
  - Venant des testicules
- 11) Caractéristiques du sperme :
  - Numération : ...
  - Mobilité : ...
  - Forme : ...
- 12) Bilan génétique :
  - Chez la mère (réalisation et résultats) : ...
  - Chez le père (réalisation et résultats) : ...
- 13) Nombre d'embryons transférés : ...
- 14) Qualité des embryons transférés : ...
- 15) Date du transfert : ...

## **CRITERES ANTENATAUX**

### DEROULEMENT DE LA GROSSESSE

- 1) L'évolution de la grossesse :
  - Fausse couche spontanée
  - Mort fœtale in utéro
  - Interruption médicale de grossesse
  - Grossesse évolutive unique
- 2) Le diagnostic de la trisomie 21 :
  - Réalisé : taux d'évaluation du risque : ...
  - Non réalisé
- 3) Pathologies de la grossesse :
  - RCIU

- Hypotrophie
- Anomalie du liquide amniotique
- Oligoamnios
- Hydramnios
  - HTA
  - Diabète
  - Rupture prématurée des membranes
  - Infection
  - Hématome rétro placentaire
  - Autres : ...

4) Hospitalisation :

- motif : ...
- durée : ...

DEROULEMENT DE L'ACCOUCHEMENT

Date : ...

Lieu : ...

Terme en SA : ...

- 1) La mise en travail :
  - Spontanée
  - Déclenchement
  - Césarienne
- 2) Les complications maternelles pendant le travail : ...
- 3) Le mode d'accouchement :
  - Instrumentale : type d'instruments :
    - ventouses
    - forceps
    - spatules
  - Non instrumentale
  - Césarienne : motif :
    - altération du rythme cardiaque foetal
    - dystocie dynamique
    - dystocie mécanique
    - autres : ...

## CRITERES POST NATAUX IMMEDIATS

- 1) Le sexe : ...
- 2) Le poids de naissance : ...
- 3) La taille : ...
- 4) Le périmètre crânien : ...
- 5) Le score d'Apgar :
  - 1min de vie : ...
  - 3min de vie : ...
  - 10min de vie : ...
- 6) L'examen pédiatrique à la naissance : ...
- 7) Réanimation :
  - Oui :
    - le type de réanimation : ...
    - la durée : ...
    - les médicaments administrés : ...
  - Non
- 8) Le transfert néonatal :
  - Non
  - Oui :
    - Motif : ...

# TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS .....	2
SOMMAIRE .....	3
INTRODUCTION .....	7
PREMIERE PARTIE .....	8
1. L'infertilité .....	8
1.1. Définition .....	8
1.2. Epidémiologie .....	8
2. L'Aide Médicale à la Procréation .....	9
2.1. Définition .....	9
2.2. Historique .....	10
2.3. Epidémiologie .....	10
3. L'ICSI : Injection Intra-Cytoplasmique d'un Spermatozoïde .....	11
3.1. Définition .....	11
3.2. Législation .....	11
3.3. Indications .....	12
3.4. Réalisation .....	12
3.4.1. Préalable .....	12
3.4.2. Méthode .....	13
3.4.2.1. La désensibilisation ovarienne .....	13
3.4.2.2. J0 : le déclenchement de l'ovulation et la ponction des gamètes .....	14
3.4.2.3. Le prélèvement des gamètes .....	15
3.4.2.4. La fécondation .....	15
3.4.2.5. Le transfert .....	16
3.4.2.6. Les soins post transfert .....	16
3.5. Résultats .....	17
4. Pathologies fœtales .....	17
4.1. Les pathologies fœtales décrite .....	17

4.2. Les études des pathologies fœtales dans le cas de grossesses issues d'ICSI . 18

DEUXIEME PARTIE .....	22
1. Constat.....	22
2. Problématique .....	22
3. Objectifs .....	23
4. Hypothèses .....	23
5. Intérêt de l'étude.....	24
6. Choix de la méthode .....	24
7. Variables .....	25
7.1. Concernant les renseignements généraux .....	25
7.2. Concernant le bilan d'infertilité.....	26
7.3. Concernant le déroulement de la grossesse.....	27
7.4. Concernant l'accouchement.....	28
8. La population source .....	29
8.1. Les cas .....	29
8.1.1. Les critères d'inclusion.....	29
8.1.2. Les critères d'exclusion.....	29
8.2. Les témoins.....	30
8.2.1. Les critères d'inclusion.....	30
8.2.2. Les critères d'exclusion.....	30
9. La méthode utilisée pour la collecte des données .....	30
TROISIEME PARTIE .....	32
1. Présentation de la population .....	32
1.1. Age maternel .....	32
1.2. Ethnie maternelle.....	33

1.3.	Index de masse corporelle maternelle (IMC).....	34
1.4.	Ressources socio-économiques maternelles.....	35
1.5.	Ressources socio-économiques paternelles.....	36
2.	Résultats pour les pathologies étudiées.....	37
2.1.	Evolution de la grossesse.....	37
2.2.	RCIU.....	39
2.3.	Hypotrophie.....	43
2.4.	Terme de l'accouchement.....	49
2.5.	Malformations.....	53
2.6.	Adaptation à la vie extra-utérine.....	58
2.6.1.	Score d'Apgar.....	58
2.6.2.	Réanimation.....	61
2.6.3.	Transfert en néonatalogie.....	64
2.7.	Examen pédiatrique.....	66
QUATRIEME PARTIE : ANALYSE ET DISCUSSION.....		69
1.	Vérification des hypothèses.....	69
1.1.	Hypothèse principale.....	69
1.1.1	L'ICSI est un facteur de risque de MFIU.....	69
1.1.2	L'ICSI est un facteur de risque de RCIU.....	70
1.1.3	L'ICSI est un facteur de risque d'hypotrophie.....	71
1.1.4	L'ICSI est un facteur de risque de prématurité.....	71
1.1.5	L'ICSI est un facteur de risque de malformations.....	72
1.2.	Hypothèses secondaires.....	74
1.2.1.	Adaptation à la vie extra-utérine.....	74
1.2.1.1.	L'ICSI a une incidence sur le score d'Apgar.....	74
1.2.1.2.	L'ICSI a une incidence sur la réanimation néonatale.....	75
1.2.1.3.	L'ICSI a une incidence sur le transfert en réanimation néonatale.....	76
1.2.2.	L'ICSI est un facteur de risque de malformations néonatales.....	77
2.	Les autres résultats qui se dégagent de l'étude.....	78
2.1.	Les malformations liées au sexe masculin dans le cas d'une ICSI.....	78
2.2.	La qualité du sperme.....	79
2.3.	Les pathologies maternelles.....	79



3. Validité de l'étude .....	79
3.1. Les points positifs .....	79
3.2. Les limites. ....	80
4. Propositions d'action .....	81
4.1. Prévention et dépistage des RCIU et hypotrophies.....	81
4.1.1. Prévention.....	81
4.1.2. Dépistage.....	81
4.1.3. Prise en charge.....	82
4.2. Prévention de la prématurité.....	82
4.3. Prévention et dépistage des pathologies maternelles .....	82
4.4. Prise en charge du tabagisme. ....	83
4.5. Prévention et dépistage de diabète gestationnel.....	83
CONCLUSION.....	84
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	85
ANNEXE I.....	87
ANNEXE II.....	89
ANNEXE III.....	90

## TABLE DES FIGURES

Figure 1: Répartition de la population étudiée selon des tranches d'âge .....	32
Figure 2: Répartition des populations de l'étude selon leur origine.....	33
Figure 3: Répartition de la population selon l'IMC .....	34
Figure 4: Répartition des patientes selon leurs ressources .....	35
Figure 5: Répartition des hommes selon leurs ressources .....	36
Figure 6: Comparaison de l'évolution de la grossesse chez les cas et les témoins .....	37
Figure 7: Répartition des RCIU selon les cas et les témoins .....	39
Figure 8: Répartition des RCIU chez les cas et les témoins en excluant les patientes ayant consommé du tabac pendant la grossesse .....	40
Figure 9: Répartition des RCIU chez les cas et les témoins en excluant les RCIU issus de grossesses gémellaires .....	41
Figure 10: Répartition des RCIU chez les cas et les témoins en excluant simultanément les variables exclues précédemment.....	42
Figure 11: Répartition des nouveau-nés hypotrophes chez les cas et les témoins.....	43
Figure 12: Répartition des hypotrophes en excluant les hypotrophes en lien avec une pathologie maternelle.....	44
Figure 13: Répartition des hypotrophes en excluant ceux en lien avec une consommation tabagique maternelle pendant la grossesse .....	45
Figure 14: Répartition des hypotrophes en excluant ceux en lien avec une grossesse gémellaire.....	46
Figure 15: Répartition des hypotrophes en excluant ceux en lien avec la prématurité.....	47
Figure 16: Répartition des hypotrophes chez les cas et les témoins en excluant simultanément toutes les variables exclues précédemment.....	48
Figure 17: Répartition des nouveau-nés prématurés chez les cas et les témoins .....	49
Figure 18: Répartition de la prématurité en excluant les nouveau-nés prématurés en lien avec les grossesses gémellaires.....	50
Figure 19: Comparaison de la prématurité induite chez les cas et les témoins.....	51
Figure 20: Répartition de la prématurité chez les cas et les témoins en excluant simultanément toutes les variables exclues précédemment.....	52

Figure 21: Répartition des malformations néonatales chez les cas et les témoins .....	53
Figure 22: Particularités des malformations chez les cas et les témoins .....	54
Figure 23: Répartition des malformations chez les cas selon le sexe de l'enfant.....	56
Figure 24: Répartition de malformations selon l'état du sperme .....	57
Figure 25: Comparaison du score d'Apgar des nouveau-nés chez les cas et les témoins.....	58
Figure 26: Comparaison du score d'Apgar de nouveau-nés chez les cas et les témoins en excluant les pathologies du cordon.....	59
Figure 27: Comparaison du score d'Apgar de nouveau-nés chez les cas et les témoins en excluant les accouchements voie basse instrumentaux et les césariennes.....	60
Figure 28: Comparaison de la réanimation néonatale chez les cas et les témoins.....	61
Figure 29: Comparaison de la réanimation néonatale chez les cas et les témoins en excluant les accouchements voie basse instrumentaux.....	62
Figure 30: Comparaison de la réanimation néonatale chez les cas et les témoins en excluant les nouveau-nés prématurés.....	63
Figure 31: Répartition des nouveau-nés transférés chez les cas et les témoins.....	64
Figure 32: Répartition des nouveau-nés transférés en excluant les prématurés .....	65
Figure 33: Répartition des examens pédiatriques chez les cas et les témoins .....	66
Figure 34: Particularités des examens pédiatriques anormaux chez les cas et les témoins .....	67
Figure 35: Répartition des malformations néonatales en fonction de l'état du sperme .....	68

## TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: <i>Comparaison des pourcentages des RCIU</i> .....	70
Tableau 2: <i>Répartition des malformations chez les cas et les témoins</i> .....	72
Tableau 3: <i>Comparaison des malformations entre ICSI et grossesses spontanées</i> .....	73
Tableau 4: <i>Comparaison des scores d'Apgar des nouveau-nés</i> .....	75
Tableau 5: <i>Comparaison des transferts des nouveau-nés à terme</i> .....	76
Tableau 6: <i>Répartition des malformations selon les cas et les témoins</i> .....	77
Tableau 7: <i>Comparaison des malformations chez les cas et les témoins</i> .....	78

**Lys HOLLAENDER**

Titre : « Etude comparative des pathologies fœtales et néonatales entre les grossesses issues d'une ICSI et les grossesses spontanées. »

Mémoire de fin d'étude – Ecole de sages-femmes de Limoges

Année universitaire 2013-2014

Nombre de pages : 100 pages

### **RESUME :**

L'ICSI est une technique d'AMP récente en développement. Les grossesses induites par cette méthode ne rentrent pas dans un schéma de fécondation « naturelle » et de nombreux questionnements se posent quant aux possibles conséquences fœtales et néonatales. L'objectif de ce mémoire est d'étudier si l'ICSI est un facteur de risque de pathologies fœtales et néonatales.

Pour cela nous avons réalisé une étude comparative, rétrospective et monocentrique entre les grossesses issues d'une ICSI réalisée et suivie au centre d'AMP de Limoges et les grossesses spontanées suivies à l'HME de Limoges. 150 cas ont été appariés à 150 témoins. Cette étude a été faite de 2009 à 2012.

Différentes pathologies ont été étudiées : les morts fœtales in utéro, le retard de croissance intra-utérin, la prématurité, l'hypotrophie, les malformations fœtales, chromosomiques et néonatales. L'adaptation à la vie extra-utérine a également été l'objet de cette étude.

### **MOTS CLES :**

AMP, ICSI, grossesse spontanée, pathologies, fœtales, facteur de risque.