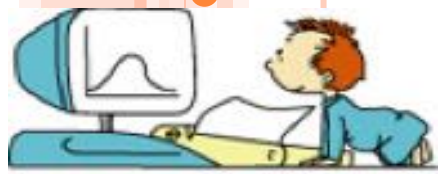


# POIDS DE NAISSANCE DES ENFANTS « FIV »

Dr Marie BOYER - Any BELTRAN



**AUDIPOG**

16 novembre 2018

# CONTEXTE

- 48.5 millions de couples infertiles dans le monde (OMS). 15 à 20% en France en 2013
- L'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) est proposée comme une solution thérapeutique au problème de l'infertilité
  - En 2015, 24 839 enfants sont nés après l'AMP en France en 2015, soit environ 3.1 % des naissances

*Agence de la Biomédecine*

- Enjeux de société, scientifiques, économiques et éthiques



# NOMBREUSES PROPOSITIONS THÉRAPEUTIQUES

- Induction de l'Ovulation (IO)
- Insémination Artificielle (IA)
- Fécondation In Vitro (FIV)
- FIV avec micromanipulation ICSI
- Congélation embryonnaire par méthode lente
- Culture prolongée au stade blastocyste
- Diagnostic préimplantatoire
- Vitriification ovocytaire et embryonnaire



# RISQUES PÉRINATAUX



- AMP: Augmentation des grossesses multiples
- FIV → Prématurité / faible poids à la naissance / anomalies congénitales

*Pandey S et al Meta-analysis. Hum Reprod Update 2012*

- ICSI → Anomalies chromosomiques

*Rapport HAS 2006*

- Transfert d'embryon congelé (TEC) → Macrosomie

*Korosec et al. JARC, 2016 / Berntsen et al. Birth Defects Research, 2018*

- Culture prolongée → Prématurité

*Kallen B et al Fertil Steril 2010*

# POIDS DE NAISSANCE DANS LA POPULATION FIV EN FRANCE: POSTER FFER 2018 *EPELBOIN S ET AL.*

Naissances 2013-2016	N	Age maternel (M+/-SD)	Hypotrophie PPAG<10 ieme P (%)	
FIV	49 224	33,2+/-4,3	21,6	P<0,0001
Témoins	2 983 494	29,9+/-5,3	12,1	

- Naissances uniques : 14,9% vs 11,4% (OR=1.37 [1,33-1,14], p<0.001)
  - Analyse multivariée:
    - Age
    - Codage obésité - tabac ou sevrage tabagique, morbidité maternelle (HTA Diabète)
    - Grossesses multiples
    - Prématurité.
  - Aucun ajustement sur la parité ni sur un IMC faible.
- ➔ Le risque d'hypotrophie après FIV est de 33%

# RISQUES ÉPIGÉNÉTIQUES ET CROISSANCE FŒTALE EN AMP

- Surexpression de l'IGFBP-1 gène codant pour un facteur de croissance inhibiteur dans les ovocytes stimulés

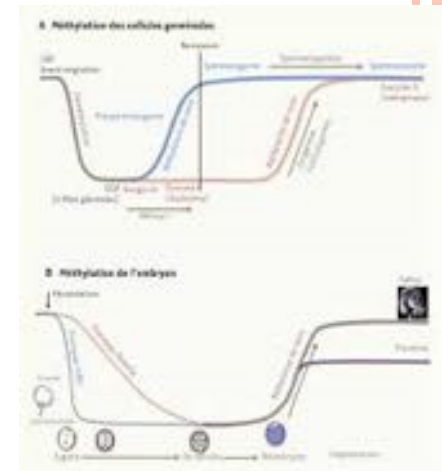
*Schultz 2002, Keizer 2004*

- Anomalies de l'empreinte du génome paternel (IGF2, PEG1/MEST, PEG3, codant pour des facteurs participant à la croissance fœtale)

- Lors de la démethylation active du pronucléus masculin par un cytoplasme ovocytaire altéré par la stimulation?

*Miozzo 2002, Young 2004*

- Anomalie de la spermatogenèse *Lou 2017*



# HYPOTHÈSES DES ANOMALIES DE POIDS DE NAISSANCE

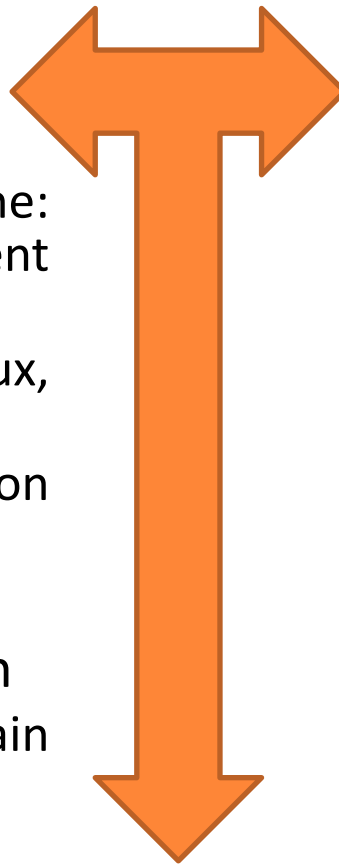
## Causes de l'infertilité

### ○ Terrain

- Insuffisance ovarienne: âge, traitement gametotoxique...
- Tubaire: infectieux, antécédents de GEU
- Inexpliquée: exposition professionnelle...???
- Nutrition maternelle

### ○ Traitements de stimulation

- Différents suivant le terrain d'infertilité



## Manipulations in vitro

FIV

ICSI

Cryobiologie:

Cryoprotecteurs

Méthode lente,

Vitrification

Culture des embryons in vitro

Milieux de culture

Durée de culture

Stress physico chimique pH  
température...

Modifications épigénétiques

# OBJECTIFS

- Rechercher une anomalie du PN
  - Transfert frais en FIV ou en ICSI et l'hypotrophie ou PPAG <5<sup>ieme</sup> percentile
  - Transfert congelé (TEC) en FIV ou en ICSI et l'hypertrophie ou GPAG >95<sup>ieme</sup> percentile

# MÉTHODOLOGIE

- Comparaison cohorte exposé vs cohorte non exposé
- Appariement sur âge maternel et parité, sexe et année de naissance



# EXPOSÉS : COHORTE MONOCENTRIQUE D'ENFANTS NÉS APRÈS FIV – ICSI – TEC À L'HSJ DE MARSEILLE

- Inclusion : 1994 et 2015
- Recueil de données
  - Dossier de la tentative
  - & Comptes rendus d'hospitalisation
  - & Carnet de santé de l'enfant
  - & Auto-questionnaire



*Meddeb, L., et al Rev Epidemiol Sante Publique 2011*

# NON EXPOSES : COHORTE AUDIPOG

A screenshot of a medical form titled 'DOSSIER NOUVEAU-NÉ' with the AUDIPOG logo. The form includes sections for 'IDENTIFICATION', 'Mère', 'Enfant', and 'Grossesse', with various fields for data entry and checkboxes.

- Inclusion: 1994 et 2015
- Recueil de données
  - Réseau sentinelle de Maternités publiques et privées
  - Dossiers sur une durée d'au moins un mois par an des patientes ayant accouché.
  - 300 variables par dossier.
  - Contrôle des données par la cellule de coordination

# POPULATIONS

Non inclus :

- 146 accouchements
- Don de sperme
- Vitrification et réchauffement ovocytaire
- Vitrification et réchauffement embryonnaire
- 579 accouchements multiples
- 20 MFIU
- 154 singletons avec des données manquantes pour (poids à la naissance, sexe)

**Cohorte de l'HSJ  
(Groupe exposé)**

3 226 accouchements

2 327 singletons  
(1094 FIV)  
(1233 ICSI)

1 961 singletons  
conçus après le  
transfert d'un  
embryon frais

366 singletons  
conçus après TEC

Apparié

Apparié

**AUDIPOG  
(Groupe non-exposé)**

**(Groupe non-exposé)**

767 108

accouchements de  
grossesses spontanées

697 705 singletons

5 883 singletons

1 098 singletons

Non Inclus :

- 29 444 bébés issus des grossesses multiples
- 14 353 singletons nés après AMP
- 40 328 singletons avec des données manquantes pour (âge maternel, parité, terme, année de naissance, poids à la naissance et sexe)

# PARAMÈTRES MATERNELS ET OBSTÉTRICAUX

Enfants	FIV et ICSI n=1961	Spontanés n=5883	p-value	TEC n=366	Spontanés n=1098	p-value
<b>IMC maternel (kg/m<sup>2</sup>)<sup>a</sup></b>			0.360			0.763
Normal	1191 (61%)	3225 (55%)		254 (69%)	602 (55%)	
<18,5	148 (8%)	374 (6%)		30 (8%)	67 (6%)	
>=25<30	256 (13%)	675 (11%)		50 (14%)	117 (11%)	
<=30	83 (4%)	313 (5%)		18 (5%)	55 (5%)	
<b>Tabac</b>	206 (11%)	524 (9%)	0.246	<b>56 (15%)</b>	<b>89 (8%)</b>	<b>0.019</b>
<b>Diabète préexistant</b>	7 (0.4%)	32 (1%)	0.128	0 (0)	6 (1%)	NA
<b>Diabète gestationnel</b>	<b>91 (4%)</b>	<b>294 (5%)</b>	<b>0.043</b>	20 (5%)	57 (5%)	0.607
<b>Hypertension</b>	81 (4%)	128 (2%)	0.426	12 (3%)	18 (2%)	0.602
<b>Accouchement</b>			0.616			0.861
Spontané voie basse	1000 (51%)	3173 (54%)		200 (55%)	631 (57%)	
Voie basse instrumentale	285 (15%)	1279 (22%)		44 (12%)	207 (19%)	
Césarienne	506 (26%)	1396 (24%)		94 (26%)	256 (23%)	
<b>Présentation</b>			<b>0.004</b>			0.473
Céphalique	1358 (69%)	5373 (91%)		273 (75%)	999 (91%)	
Siège	95 (5%)	263 (4%)		14 (4%)	53 (5%)	
Autre	11 (1%)	38 (1%)		0 (0)	10 (1%)	

# DONNÉES PÉRINATALES

	FIV et ICSI n=1961	Spontanées n=5883	p-value	TEC n=366	Spontanés n=1098	p-value
<37 SA	161 (8%)	411 (7%)	0.071	23 (6%)	67 (6%)	0.899
<32 SA	20 (1%)	71 (1%)	0.501	4 (1%)	14 (1%)	0.773
PN (g)						
<b>Moyenne</b>	3206.1 (+555.6)	3233.7 (+547.5)	0.054	<b>3345.3</b> <b>(+510.2)</b>	<b>3242</b> <b>(+524.4)</b>	<b>0.001</b>
<5 <sup>th</sup> percentiles	135 (7%)	399 (7%)	0.856	12 (3%)	53 (5%)	0.257
>95 <sup>th</sup> percentile	73 (4%)	205 (3%)	0.610	<b>24 (7%)</b>	<b>35 (3%)</b>	<b>0.012</b>
>4000g	115 (6%)	356 (6%)	0.761	27 (7%)	60 (5%)	0.207
<2500 g	<b>168 (9%)</b>	<b>412 (7%)</b>	<b>0.021</b>	21 (6%)	74 (7%)	0.502
<1500 g	19 (1%)	75 (1%)	0.286	3 (1%)	14 (1%)	0.459
Anomalies congénitales	<b>57 (3%)</b>	<b>54 (1%)</b>	<b>0.001</b>	9 (2%)	10 (1%)	0.471

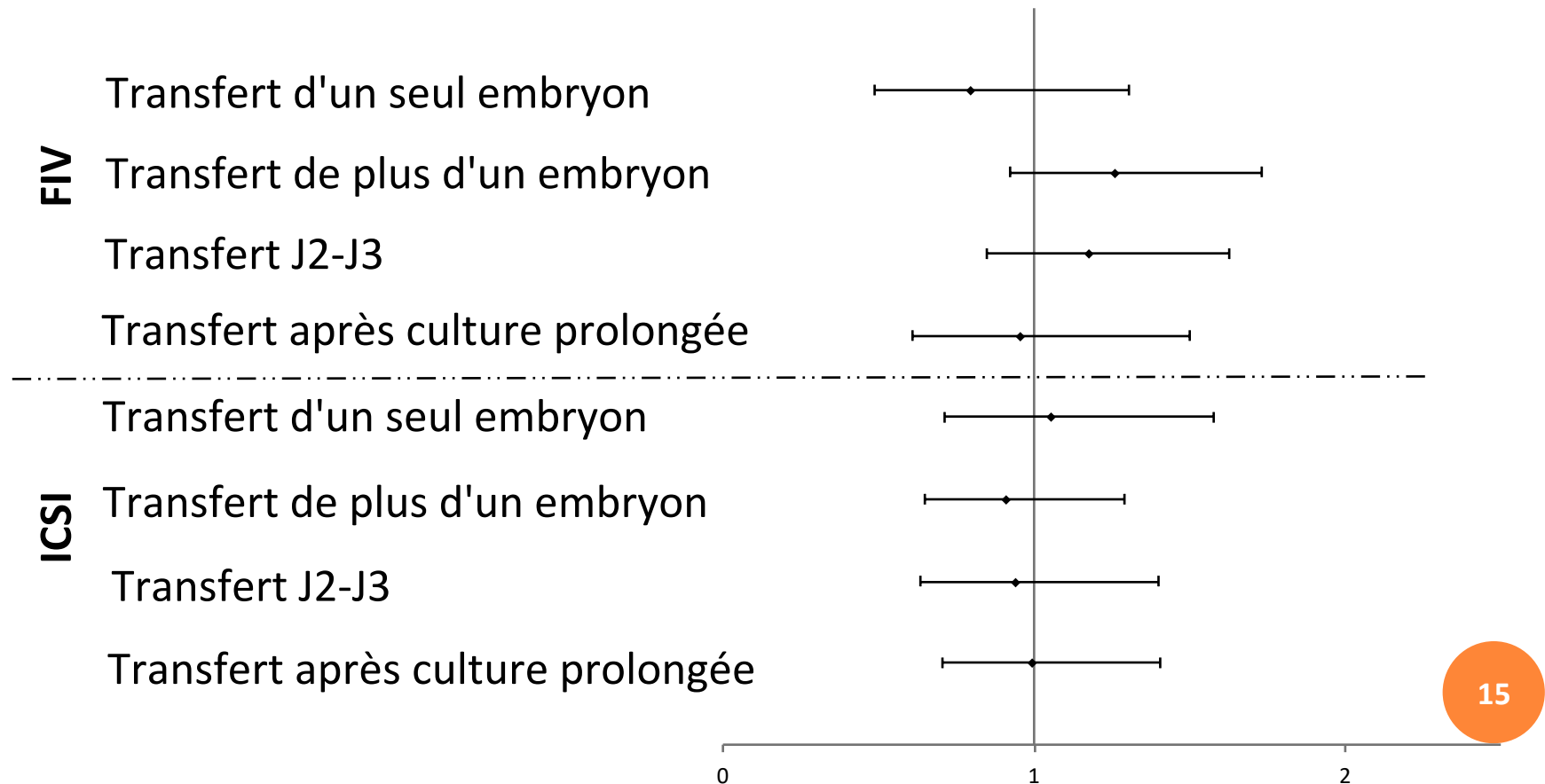
# FACTEURS D'INFLUENCE SUR PPAG <5IEME P

		PPAG n=534	Eutrophes n= 7032	OR[95%CI]	aOR[95%CI]
Type de conception	Spontanés	399 (75%)	5279 (75%)	1	1
	FIV et ICSI	135 (25%)	1753 (25%)	1.0 [0.8-1.2]	1.0 [0.8-1.3]
	IVF	67 (12%)	803 (11%)	1.1 [0.8-1.4]	1.1 [0.8-1.4]
	ICSI	68 (13%)	950 (14%)	0.9 [0.7-1.2]	1.0 [0.7-1.3]
<b>Age maternel</b>		<b>33.1 (+4.6)</b>	<b>32.8 (+4.4)</b>	<b>1.0 [0.9-1.0]</b>	<b>1.1 [1.0-1.2]</b>
IMC Maternel (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	Normal	250 (47%)	3761 (54%)	1	1
	<18,5	<b>78 (15%)</b>	<b>712 (10%)</b>	<b>1.5 [1.1-2.0]</b>	<b>1.5 [1.1-2.1]</b>
	>=25<30	62 (12%)	820 (12%)	1.1 [0.8-1.5]	1.1 [0.8-1.4]
	<=30	31 (6%)	329 (5%)	1.3 [0.9-2.0]	1.1 [0.8-1.3]
<b>Tabac actif ou sevrage</b>		<b>86 (16%)</b>	<b>623 (9%)</b>	<b>1.8 [1.4-2.3]</b>	<b>1.8 [1.4-2.3]</b>
<b>Parité&gt;=2 (&gt;22SA)</b>		<b>500 (94%)</b>	<b>6166 (88%)</b>	<b>2.1 [1.5-3.0]</b>	<b>2.1 [1.5-3.0]</b>
Diabète préexistant		1 (0.2%)	30 (0.4%)	0.4 [0.1-3.1]	0.3 [0.04-2.4]
Diabète gestationnel		26 (5%)	326 (5%)	1.0 [0.7-1.5]	1.0 [0.7-1.5]
Hypertension	Normotendues	401 (75%)	5663 (81%)	1	1
	<b>HTA préexistante</b>	<b>16 (3%)</b>	<b>93 (1%)</b>	<b>2.2 [1.3-3.9]</b>	<b>2.3 [1.3-4.1]</b>
	<b>HTA induite</b>	<b>34 (6%)</b>	<b>169 (2%)</b>	<b>2.6 [1.8-3.8]</b>	<b>2.5 [1.7-3.7]</b>
Sexe masculin		259 (48%)	3471 (49%)	1.0 [0.8-1.2]	1.0 [0.8-1.2]

# EFFET DE LA TECHNIQUE SUR LE PPAG

- La FIV ou l'ICSI avec transfert d'embryon frais ne semble pas influencer le pourcentage de PPAG

( $p=0.856$  / OR 1.0, IC95 % 0.8-1.2)



# FACTEURS D'INFLUENCE SUR GPAG > 95IEME P

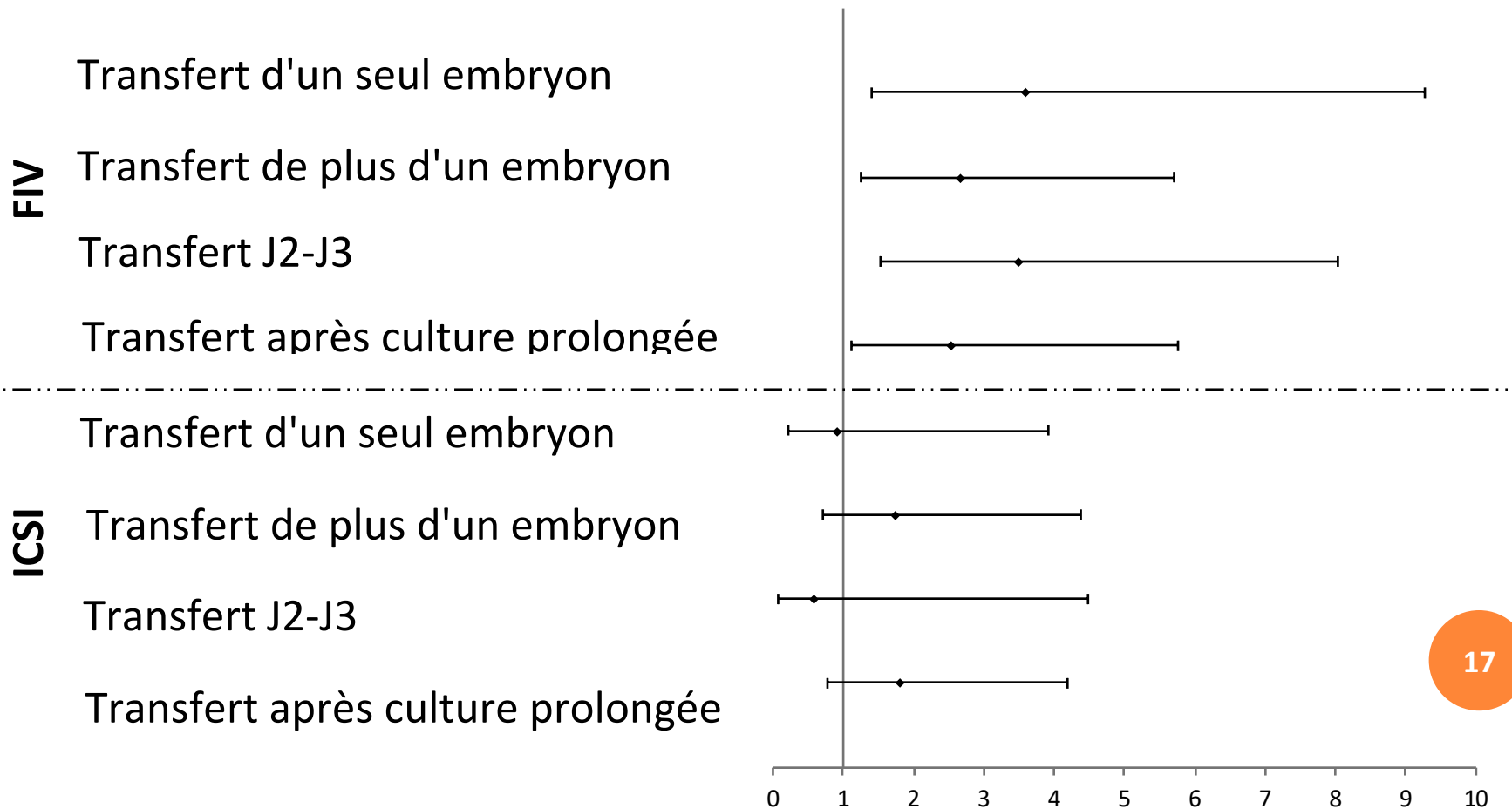
		GPAG N = 59	Eutrophes N = 1340	OR [95% CI]	aOR [95% CI]
Conception	Spontanés	35 (59%)	1010 (75%)	1	1
	<b>TEC (FIV+ICSI)</b>	<b>24 (41%)</b>	<b>330 (25%)</b>	<b>2.1 [1.2-3.6]</b>	<b>2.2 [1.3-3.8]</b>
	TEC FIV	<b>16 (27%)</b>	<b>171 (13%)</b>	<b>2.7 [1.5-4.9]</b>	<b>3.0 [1.6-5.6]</b>
	TEC ICSI	8 (14%)	159 (12%)	1.5 [0.7-3.2]	1.4 [0.6-3.2]
Age maternel		32.8 (+4.2)	33.1 (+4.3)	0.9 [0.9-1.0]	0.9 [0.9-1.0]
IMC Maternel (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	Normal	31 (53%)	789 (59%)	1	1
	<18,5	1 (2%)	92 (7%)	0.4 [0.1-2.2]	0.3 [0.1-2.2]
	<b>&gt;=25</b>	<b>19 (32%)</b>	<b>209 (16%)</b>	<b>1.9 [1.1-3.5]</b>	<b>1.9 [1.1-3.6]</b>
Tabac et sevrage		6 (10%)	125 (9%)	1.0 [0.4-2.2]	0.9 [0.4-2.1]
Parité ≥ 2 (>22SA)		27 (46%)	462 (34%)	1.6 [0.9-2.8]	1.6 [0.9-2.9]
Diabète préexistant		1 (2%)	5 (0.4%)	2.3 [0.1-74.0]	2.0 [0.1-55.2]
Diabète gestationnel		3 (5%)	72 (5%)	0.8 [0.2-2.6]	0.7 [0.2-2.2]
Hypertension	Normotendues	49 (83%)	1090 (81%)	1	1
	Hypertension préexistante	1 (2%)	12 (1%)	1.4 [0.2-13.3]	1.8 [0.2-18.5]
	HTA induite	3 (5%)	24 (2%)	2.0 [0.5-7.2]	1.6 [0.5-5.3]
Sexe masculin		30 (51%)	614 (46%)	1.2 [0.7-2.1]	1.2 [0.7-2.2]



# EFFET DE LA TECHNIQUE SUR LE GPAG

- Le recours au TEC semble augmenter le pourcentage GPAG

( $p=0.012$  / OR 2.2, IC95 % 1.3-3.8)



# DISCUSSION



- Paramètres jouant un rôle dans la survenue d'un PPAG
  - Primiparité (OR 2.1 IC95% 1-5-3.0)
  - L'augmentation de l'âge (OR 1.1, IC95 % 1.0-1.2)
  - L'IMC < 18,5 (OR 1.5, IC95 % 1.1-2.1)
  - Le tabac (OR 1.8, IC95 % 1.4-2.3)
  - L'HTA préexistante (OR 2.5, IC95 % 1.7-3.7)
  - L'HTA induite par la grossesse (OR 2.3, IC95 % 1.3-4.1)
- Certains de ces paramètres sont liés à l'AMP : parité, âge  
*Glasser et al., 2011; Kozuki et al., 2013; Pelkonen et al*
- Ou encore à l'infertilité: poids, tabac  
Balén et al., 2007, Sharma et al. 2013
- L'appariement sur l'âge et le parité explique peut être l'absence de différence entre exposés et non exposés

# DISCUSSION SUITE

- L'augmentation du pourcentage de GPAG est influencée par :
  - Le transfert après TEC en FIV  
(OR 3.0, IC95 % 1.6-5.6)
  - L' IMC maternel > 25 dès le début de la grossesse  
(OR 2.3, IC95 % 1.3-4.3)
  - En particulier en FIV les TEC sont liés à la présence de grandes cohortes ovocytaires → rôle de l'hyperstimulation et/ou du syndrome des OPK ?

# CONCLUSIONS

- Le rôle des procédures utilisées n'apparaît pas si important que cela dans la survenue des anomalies du PN dans notre étude
- Les perspectives: étudier le rôle des types d'infertilité et de leur cause paraît primordiale pour expliquer les anomalies rencontrées

# REMERCIEMENTS

Pr Roland SAMBUC

Pr François VENDITTELLI

Dr Pierre BOYER

Dr Vanessa PAULY

M Olivier RIVIÈRE

Dr Noémie RESSEGUIER

La Fondation Saint Joseph

**MERCI DE VOTRE ATTENTION**

